The background of the cover features a large, light-colored watermark of the University of Pernambuco crest. The crest consists of a shield with a diagonal line, a lion rampant on the left, and a bird on the right. Above the shield are three flames, and below it is a ribbon with the motto 'IN PRIMIS SAPIENTIA'.

**UNIVERSIDADE DE PERNAMBUCO  
INSTITUTO DE CIÊNCIAS BIOLÓGICAS  
DOUTORADO EM BIOLOGIA CELULAR  
E MOLECULAR APLICADA**

**SÁVIO LUIZ PEREIRA NUNES**

**DETERMINAÇÃO DA PREVALÊNCIA DE PATÓGENOS  
RESPIRATÓRIOS E SUA RELAÇÃO COM  
MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS EM MUNICÍPIOS DO SERTÃO  
PERNAMBUCANO**

---

**UNIVERSIDADE  
DE PERNAMBUCO**

Recife, PE  
2026

**SÁVIO LUIZ PEREIRA NUNES**

**DETERMINAÇÃO DA PREVALÊNCIA DE PATÓGENOS  
RESPIRATÓRIOS E SUA RELAÇÃO COM MANIFESTAÇÕES  
CLÍNICAS EM MUNICÍPIOS DO SERTÃO PERNAMBUCANO**

Tese apresentada ao Programa de Pós-Graduação *Stricto sensu* do Instituto de Ciências Biológicas da Universidade de Pernambuco como parte dos requisitos exigidos para obtenção do título de Doutor em Biologia Celular e Molecular Aplicada.

Orientador: Rodrigo Feliciano do Carmo  
Coorientador: Carlos Dornels Freire de Souza

Recife, PE

2026

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP)  
Universidade de Pernambuco (UPE)  
Núcleo de Gestão de Bibliotecas e Documentação (NBID)  
Faculdade de Ciências Médicas (FCM)  
Biblioteca Prof. Milton Lins (BPML)  
Campus Saúde Santo Amaro  
Elisabete Maria de Moura Alves CRB4/1697(Bibliotecária)

N972d Nunes, Sávio Luiz Pereira

Determinação da prevalência de patógenos respiratórios e sua relação com manifestações clínicas em municípios do sertão Pernambucano/ Sávio Luiz Pereira Nunes; Orientador: Rodrigo Feliciano do Carmo, Coorientador: Carlos Dornels Freire de Souza. -- Recife, 2026.

117 f.: il.; graf.; tab.

Tese (Doutorado em Biologia Celular e Molecular Aplicada)  
- Universidade de Pernambuco, Recife, 2026

Inclui referências

1. Infecções respiratórias. 2. Vírus sincicial respiratório humano. 3. Síndrome respiratória aguda grave. 4. Coronavírus relacionado à síndrome respiratória aguda grave. 5. Rhinovirus I.Carmo, Rodrigo Feliciano do. II. Souza, Carlos Dornels Freire de. III. Universidade de Pernambuco - Instituto de Ciências Biológicas (ICB). IV. Título.


CDD: 616.2414 / BFCM ICB (49 -2026)/ Acervo: 243364

**SÁVIO LUIZ PEREIRA NUNES**


**DETERMINAÇÃO DA PREVALÊNCIA DE PATÓGENOS  
RESPIRATÓRIOS E SUA RELAÇÃO COM MANIFESTAÇÕES  
CLÍNICAS EM MUNICÍPIOS DO SERTÃO PERNAMBUCANO**

APROVADA EM 25/02/2026


**AVALIADORES:**

Documento assinado digitalmente  
 **RODRIGO FELICIANO DO CARMO**  
Data: 16/03/2026 09:13:50-0300  
Verifique em <https://validar.iti.gov.br>


Presidente: Rodrigo Feliciano do Carmo, Doutor, Universidade Federal do Vale do São Francisco

Documento assinado digitalmente  
 **PATRICIA MUNIZ MENDES FREIRE DE MOURA**  
Data: 14/03/2026 00:14:06-0300  
Verifique em <https://validar.iti.gov.br>


1ª Examinadora: Patrícia Muniz Mendes Freire de Moura, Doutora, Universidade de Pernambuco

Documento assinado digitalmente  
 **PABLO RAFAEL SILVEIRA OLIVEIRA**  
Data: 13/03/2026 17:06:00-0300  
Verifique em <https://validar.iti.gov.br>

2º Examinador: Pablo Rafael Silveira Oliveira, Doutor, Universidade Federal da Bahia

Documento assinado digitalmente  
 **LUYDSON RICHARDSON SILVA VASCONCELOS**  
Data: 13/03/2026 10:52:22-0300  
Verifique em <https://validar.iti.gov.br>

3º Examinador: Luydson Richardson Silva Vasconcelos, Doutor, Instituto Aggeu Magalhães –

Documento assinado digitalmente  
 **JURANDY JUNIOR FERRAZ DE MAGALHAES**  
Data: 13/03/2026 10:31:47-0300  
Verifique em <https://validar.iti.gov.br>

4º Examinador: Jurandy Junior Ferraz de Magalhães, Doutor, Universidade de Pernambuco

Recife, PE

2026

A minha mainha, Cícera Sandra, com amor, dedico esta tese.

## AGRADECIMENTOS

A Deus, por seu amor, bondade e misericórdia infinitos.

À minha mainha, Cícera Sandra, por seu amor, apoio e carinho de sempre. Obrigado por me gerar, cuidar de mim e estar ao meu lado sempre! Tudo que sou hoje é resultado do seu amor e esforço contínuos!

À minha família, em especial, à minha tia Shirlei Silva, por sempre me apoiar, inclusive nos tempos difíceis, e à minha sobrinha Laura Sophia, por encher meus dias de amor e alegria!

Ao meu orientador, Prof. Rodrigo Carmo, e ao meu coorientador, Prof. Carlos Dornels, pelas orientações, ensinamentos e oportunidades que a mim foram confiados. Muito obrigado por acreditarem em mim e contribuírem para minha formação como pesquisador.

À minha amiga, Dra. Chirles França, por sua parceria no laboratório e amizade, a qual levarei para minha vida.

À Dra. Roberta Lane, por seu carinho e confiança, que me proporcionaram ingressar no Diagnóstico de COVID-19 em 2020.

Aos colegas do Grupo de Pesquisa em Doenças Infecciosas e Negligenciadas (GPDIN), Laboratório Avançado de Diagnóstico e Estudos em Saúde e Ambiente (LADESA) e Observatório de Análise Situacional de Saúde (OASIS), pelo excelente trabalho desenvolvido em conjunto.

À Universidade de Pernambuco (UPE) e ao Programa de Pós-graduação em Biologia Celular e Molecular Aplicada (BCMA), pela oportunidade de ser aluno de Doutorado na instituição e por todo conhecimento a mim ofertado.

À Fundação de Amparo à Ciência e Tecnologia de Pernambuco (FACEPE), pela bolsa de Pós-graduação, fundamental para que eu concluísse o Doutorado.

À Universidade Federal do Vale do São Francisco (UNIVASF) e ao Hospital de Ensino Dr. Washington Antônio de Barros (HU-UNIVASF), pela infraestrutura cedida à realização do meu projeto.

À Fiocruz Pernambuco - Instituto Aggeu Magalhães e à VIII Gerência Regional de Saúde de Pernambuco (VIII GERES), pela parceria na realização deste trabalho.

A todos que contribuíram direta e indiretamente na execução do meu projeto, muito obrigado!

Tu és um bom, bom Pai  
É quem Tu és (...)  
Eu sou amado por Ti  
É quem eu sou (...)  
Tu és um bom, bom Pai  
És perfeito em tudo o que faz.

(Tony Brown e Pat Barrett)

## RESUMO

As infecções respiratórias representam carga significativa na morbimortalidade em países de baixa e média renda, especialmente em crianças. Dessa forma, analisar a prevalência e as características clínicas associadas aos patógenos respiratórios serve como base para tomada de decisões de saúde pública. Assim, esta tese investigou, em três estudos transversais, a prevalência de patógenos respiratórios e variantes de preocupação do SARS-CoV-2 e sua relação com manifestações clínicas em infecção respiratória aguda grave (SARI) e Doença do Coronavírus 2019 (COVID-19), respectivamente, em sete municípios do sertão pernambucano, Nordeste do Brasil. Nos três estudos, o material genético foi obtido a partir de amostras de *swab* nasofaríngeo utilizando extrator automatizado. Em seguida, a detecção de 22 patógenos respiratórios foi realizada por meio de RT-PCR em tempo real utilizando sondas de hidrólise. Os dados clínicos e sociodemográficos foram obtidos a partir da Ficha de Notificação de Síndrome Gripal e da Ficha de Investigação de Síndrome Respiratória Aguda Grave do Sistema de Informação de Vigilância Epidemiológica da Gripe (SIVEP-Gripe). As análises estatísticas foram realizadas em *softwares*, como R, IBM SPSS Statistics e JASP. No primeiro estudo, entre 2022 e 2023, em 326 casos pediátricos e adultos de SARI, verificou-se maior frequência de Outros Patógenos Respiratórios (ORP) (80,37%), subdivididos em detecção única por amostra (39,88%) e codetecção de pelo menos dois patógenos por amostra (40,49%), em comparação com SARS-CoV-2 (9,50%). No grupo ORP, rinovírus (RV) (25,11%) e vírus sincicial respiratório A e B (RSV) (19,91%) foram os agentes mais prevalentes, sobretudo em crianças, e a análise de regressão logística múltipla mostrou que a febre se associou a maior chance de codetecção (OR = 2,054; IC 95% = 1,048 - 4,026; p = 0,036), enquanto o vômito esteve associado a menor chance de codetecção (OR = 0,323; IC 95% = 0,141 - 0,741; p = 0,008). No segundo estudo, foram analisadas 316 amostras de sujeitos com COVID-19 (157 Delta e 159 Omicron), entre agosto de 2021 e março de 2022. Identificou-se alta prevalência de coriza, perda do olfato e paladar, cefaleia e mialgia nos casos da Delta (p < 0,05), sem diferença significativa na carga viral entre as variantes. A Omicron exibiu associação com a forma assintomática da doença (p = 0,003). O terceiro estudo analisou um surto de SARI em crianças de até cinco anos de idade, entre as semanas epidemiológicas 11 e 21 de 2024. RSV (32,21%) e bocavírus humano (HBoV, 23,43%) foram identificados como os principais agentes. Em conjunto, os resultados evidenciam que a carga de SARI no sertão pernambucano é fortemente determinada por vírus respiratórios de relevância global, em um cenário de codetecções e sinais clínicos heterogêneos, e que a emergência de variantes do SARS-CoV-2, como a Omicron, altera o perfil clínico da COVID-19 sem impacto significativo na carga viral. Os achados destacam a necessidade de vigilância epidemiológica e laboratorial contínua e de estratégias de manejo e controle direcionadas a patógenos respiratórios e grupos etários específicos. Além disso, os resultados contribuirão para melhorias no diagnóstico e prognóstico das infecções respiratórias e servem como base para tomada de decisões de saúde pública, como auxílio à organização da rede assistencial, ajuste de medidas de tratamento e controle, bem como a atualização de vacinas, especialmente nas populações mais suscetíveis.

**Palavras-chave:** infecções respiratórias; síndrome respiratória aguda grave; coronavírus relacionado à síndrome respiratória aguda grave; rinovírus; vírus sincicial respiratório humano.

## ABSTRACT

Respiratory infections account for a significant burden of morbidity and mortality in low- and middle-income countries, particularly among children. Therefore, analyzing the prevalence and clinical characteristics associated with respiratory pathogens provides a basis for public health decision-making. Thus, this thesis investigated, in three cross-sectional studies, the prevalence of respiratory pathogens and variants of concern of SARS-CoV-2 and their relationship with clinical manifestations in severe acute respiratory infection (SARI) and Coronavirus Disease 2019 (COVID-19), respectively, in seven municipalities in the hinterland of Pernambuco, Northeast Brazil. In the three studies, genetic material was obtained from nasopharyngeal swab samples using an automated extractor. Subsequently, 22 respiratory pathogens were detected by real-time RT-PCR using hydrolysis probes. Clinical and sociodemographic data were obtained from the Influenza Syndrome Notification Form and the Severe Acute Respiratory Syndrome Investigation Form of the Influenza Epidemiological Surveillance Information System (SIVEP-Gripe). Statistical analyses were performed using software such as IBM SPSS Statistics and JASP. In the first study, between 2022 and 2023, in 326 pediatric and adult cases of SARI, a higher frequency of Other Respiratory Pathogens (ORP) (80.37%), subdivided into single detection per sample (39.88%) and co-detection of at least two pathogens per sample (40.49%), compared to SARS-CoV-2 (9.50%). In the ORP group, rhinovirus (RV) (25.11%) and respiratory syncytial virus A and B (RSV) (19.91%) were the most prevalent agents, especially in children, and multiple logistic regression analysis showed that fever was associated with a higher chance of co-detection (OR = 2.054; IC 95% = 1.048 - 4.026;  $p = 0.036$ ), while vomiting was associated with a lower chance of co-detection (OR = 0.323; IC 95% = 0.141 - 0.741;  $p = 0.008$ ). In the second study, 316 samples from subjects with COVID-19 (157 Delta and 159 Omicron) were analyzed between August 2021 and March 2022. A high prevalence of runny nose, loss of smell and taste, headache, and myalgia was identified in Delta cases ( $p < 0.05$ ), with no significant difference in viral load between the variants. Omicron showed an association with the asymptomatic form of the disease ( $p = 0.003$ ). The third study analyzed an outbreak of SARI in children up to five years of age between epidemiological weeks 11 and 21 of 2024. RSV (32.21%) and human bocavirus (HBoV, 23.43%) were identified as the main agents. Together, the results show that the burden of SARI in the Pernambuco hinterland is strongly determined by respiratory viruses of global relevance, in a scenario of co-detections and heterogeneous clinical signs, and that the emergence of SARS-CoV-2 variants, such as Omicron, alters the clinical profile of COVID-19 without a significant impact on viral load. The findings highlight the need for continuous epidemiological and laboratory surveillance and management and control strategies targeting specific respiratory pathogens and age groups. In addition, the results contribute to improvements in the diagnosis and prognosis of respiratory infections and serve as a basis for public health decision-making, such as assisting in the organization of the healthcare network, adjusting treatment and control measures, and updating vaccines, especially in the most susceptible populations.

**Key words:** respiratory tract infections; severe acute respiratory syndrome; severe acute respiratory syndrome-related coronavirus; rhinovirus; respiratory syncytial virus, human.

## LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Figura 1.....	26
Manifestações clínicas da COVID-19.	
Figura 2.....	27
Antecedentes filogenéticos do SARS-CoV-2 na subfamília <i>Orthocoronavirinae</i> . Os vírus patogênicos de humanos estão em vermelho.	
Figura 3.....	28
Estrutura do SARS-CoV-2.	
Figura 4.....	28
Genoma do SARS-CoV-2.	
Figura 5.....	29
Ciclo de replicação do SARS-CoV-2.	
Figura 6.....	32
Comparação entre as mutações (em vermelho) na proteína S das variantes (a) Delta e (b) Omicron do SARS-CoV-2.	
<b>Artigo I</b>	
Figura 1.....	48
Número relativo de testes positivos para patógenos respiratórios em amostras de pacientes diagnosticados com infecção respiratória aguda grave (SARI) no Brasil, de 2017 a 2019. <i>Adenoviridae</i> [adenovírus humano (HAdV)], <i>Orthomyxoviridae</i> [vírus influenza A (FLUAV) e vírus influenza B (FLUBV)], <i>Paramyxoviridae</i> [vírus parainfluenza humano 1-4 (HPIV1-4)], <i>Parvoviridae</i> [bocavírus humano (HBoV)], <i>Picornaviridae</i> [rinovírus (RV)] e <i>Pneumoviridae</i> [metapneumovírus humano (HMPV) e vírus sincicial respiratório (RSV)].	
Figura 2.....	49
Número relativo de testes positivos para patógenos respiratórios em amostras de pacientes diagnosticados com infecção respiratória aguda grave (SARI) no Brasil, de 2020 a 2022. <i>Adenoviridae</i> [adenovírus humano (HAdV)], <i>Coronaviridae</i> [coronavírus da síndrome respiratória aguda grave 2 (SARS-CoV-2)], <i>Orthomyxoviridae</i> [vírus influenza A (FLUAV) e vírus influenza B (FLUBV)], <i>Paramyxoviridae</i> [vírus parainfluenza humano 1-4 (HPIV1-4)], <i>Parvoviridae</i> [bocavírus humano (HBoV)], <i>Picornaviridae</i> [rinovírus (RV)] e <i>Pneumoviridae</i> [metapneumovírus humano (HMPV) e vírus sincicial respiratório (RSV)].	

Figura 3..... 53  
Diagrama de fluxo STROBE. Infecção respiratória aguda grave (SARI), Outros Patógenos Respiratórios (ORP) e coronavírus da síndrome respiratória aguda grave 2 (SARS-CoV-2).

Figura 4..... 54  
Distribuição relativa dos testes positivos para patógenos respiratórios em amostras de pacientes adultos e pediátricos diagnosticados com infecção respiratória aguda grave (SARI) em sete municípios do estado de Pernambuco, Nordeste do Brasil, de fevereiro a setembro de 2022 e 2023. *Adenoviridae* [adenovírus humano (HAdV)], *Coronaviridae* [coronavírus humanos (HCoV-NL63, HCoV-229E, HCoV-OC43, HCoV-HKU1) e coronavírus da síndrome respiratória aguda grave 2 (SARS-CoV-2)], *Orthomyxoviridae* [vírus influenza A (FLUAV), vírus influenza B (FLUBV) e influenza A(H1N1)pdm09 (H1N1)], *Paramyxoviridae* [vírus parainfluenza humano 1–4 (HPIV1–4)], *Parvoviridae* [bocavírus humano (HBoV)], *Mycoplasma pneumoniae* (Mpneu), *Picornaviridae* [rinovírus (RV), enterovírus (EV) e parechovírus humano (HPeV)] e *Pneumoviridae* [metapneumovírus humano A e B (HMPV) e vírus sincicial respiratório A e B (RSV)].

Figura 5..... 55  
Número de testes positivos de detecção única de patógenos respiratórios identificados em amostras de pacientes adultos e pediátricos diagnosticados com infecção respiratória aguda grave (SARI) em sete municípios do estado de Pernambuco, Nordeste do Brasil, de fevereiro a setembro de 2022 e 2023. Vírus influenza A (FLUAV), vírus influenza B (FLUBV), coronavírus humanos (HCoV-NL63 e HCoV-229E), vírus parainfluenza humano 3 (HPIV3), metapneumovírus humano A e B (HMPV), rinovírus (RV), vírus sincicial respiratório A e B (RSV), adenovírus humano (HAdV) e bocavírus humano (HBoV).

Figura 6..... 56  
Número relativo de testes positivos para codetecção de dois patógenos respiratórios em amostras de pacientes adultos e pediátricos diagnosticados com infecção respiratória aguda grave (SARI) em sete municípios do estado de Pernambuco, Nordeste do Brasil, de fevereiro a setembro de 2022 e 2023. O eixo x representa o patógeno, com cada cor indicando um patógeno codetectado. *Adenoviridae* [adenovírus humano (HAdV)], *Coronaviridae* [coronavírus humano (HCoV-NL63)], *Orthomyxoviridae* [influenza A(H1N1)pdm09 (H1N1)], *Paramyxoviridae* [vírus parainfluenza humano 1–4 (HPIV1–4)], *Parvoviridae* [bocavírus humano (HBoV)], *Picornaviridae* [rinovírus (RV), enterovírus (EV) e parechovírus humano (HPeV)] e *Pneumoviridae* [metapneumovírus humano A e B (HMPV) e vírus sincicial respiratório A e B (RSV)].

Figura 7.....	58
Número de patógenos respiratórios identificados em casos de codeteção de três ou mais patógenos em pacientes adultos e pediátricos diagnosticados com infecção respiratória aguda grave (SARI) em sete municípios do estado de Pernambuco, Nordeste do Brasil, de fevereiro a setembro de 2022 e 2023. <i>Adenoviridae</i> [adenovírus humano (HAdV)], <i>Coronaviridae</i> [coronavírus humanos (HCoV-NL63, HCoV-229E, HCoV-OC43, HCoV-HKU1) e coronavírus da síndrome respiratória aguda grave 2 (SARS-CoV-2)], <i>Mycoplasma pneumoniae</i> (Mpneu), <i>Paramyxoviridae</i> [vírus parainfluenza humano 2–4 (HPIV2–4)], <i>Parvoviridae</i> [bocavírus humano (HBoV)], <i>Picornaviridae</i> [rinovírus (RV), enterovírus (EV) e parechovírus humano (HPeV)] e <i>Pneumoviridae</i> [metapneumovírus humano A e B (HMPV) e vírus sincicial respiratório A e B (RSV)].	

## Artigo II

Figura 1.....	70
Fluxograma de amostras incluídas no estudo.	

Figura 2.....	71
Dinâmica de circulação das variantes do SARS-CoV-2 entre as amostras analisadas de agosto de 2021 a março de 2022.	

Figura 3.....	71
Dinâmica de circulação das linhagens e sublinhagens do SARS-CoV-2 entre as amostras analisadas de agosto de 2021 a março de 2022.	

Figura 4.....	73
Valores do <i>threshold cycle</i> (Ct) entre as variantes Delta e Ômicron do SARS-CoV-2 em amostras de <i>swab</i> nasofaríngeo. A) gene E, B) gene N. Comparação realizada pelo teste de Mann-Whitney.	

## Artigo III

Figura 1.....	81
Diagrama de fluxo STROBE do estudo.	

Figura 2..... 83  
Distribuição relativa de testes positivos para patógenos respiratórios em amostras de pacientes pediátricos diagnosticados com infecção respiratória aguda grave (SARI) em sete municípios do estado de Pernambuco, Nordeste do Brasil, entre as semanas epidemiológicas 11 e 21 de 2024. *Adenoviridae* [adenovírus humano (HAdV)], *Coronaviridae* [coronavírus humanos (HCoV\_NL63, HCoV\_229E) e coronavírus da síndrome respiratória aguda grave 2 (SARS-CoV-2)], *Orthomyxoviridae* [vírus influenza A (FLUAV), vírus influenza A(H1N1)pdm09 (H1N1)], *Paramyxoviridae* [vírus parainfluenza humanos (HPIV1, HPIV3, HPIV4)], *Parvoviridae* [bocavírus humano (HBoV)], *Picornaviridae* [rinovírus (RV), enterovírus (EV) e parechovírus humano (HPeV)] e *Pneumoviridae* [metapneumovírus humanos A e B (HMPV) e vírus sincicial respiratório A e B (RSV)].

Figura 3..... 84  
Número de patógenos respiratórios em casos de codeteção de três ou mais patógenos em amostras de pacientes pediátricos com infecção respiratória aguda grave (SARI) de sete municípios de Pernambuco, Nordeste do Brasil, entre as semanas epidemiológicas 11 e 21 de 2024. *Adenoviridae* [adenovírus humano (HAdV)], *Coronaviridae* [coronavírus da síndrome respiratória aguda grave 2 (SARS-CoV-2)], *Orthomyxoviridae* [vírus influenza A(H1N1)pdm09 (H1N1)], *Paramyxoviridae* [vírus parainfluenza humano 3 (HPIV3)], *Parvoviridae* [bocavírus humano (HBoV)], *Picornaviridae* [rinovírus (RV), enterovírus (EV) e parechovírus humano (HPeV)] e *Pneumoviridae* [metapneumovírus humanos A e B (HMPV) e vírus sincicial respiratório A e B (RSV)].

## LISTA DE TABELAS E QUADROS

Quadro 1.....	37
Dados dos ensaios de detecção de SARS-CoV-2.	

Quadro 2.....	38
Dados do ensaio de detecção de patógenos respiratórios por meio do kit Xgen Multi PR 21.	

### Artigo I

Tabela 1.....	59
Características clínicas e sociodemográficas de pacientes adultos e pediátricos diagnosticados com infecção respiratória aguda grave (SARI) em sete municípios do estado de Pernambuco, Nordeste do Brasil, de fevereiro a setembro de 2022 e 2023.	

Tabela 2.....	61
Análise de regressão logística múltipla de fatores associados à detecção de ORP.	

Tabela 3.....	61
Análise de regressão logística múltipla de fatores associados ao desfecho clínico em sujeitos detectados com SARS-CoV-2.	

### Artigo II

Tabela 1.....	72
Características dos casos das variantes Delta e Omicron incluídos no estudo.	

### Artigo III

Tabela 1.....	82
Dados clínicos e sociodemográficos de pacientes pediátricos com infecção respiratória aguda grave em sete municípios do estado de Pernambuco, no nordeste do Brasil, entre as semanas epidemiológicas 11 e 21 de 2024.	

## LISTA DE ABREVIATURAS, SIGLAS E SÍMBOLOS

ARDS	Síndrome do desconforto respiratório agudo
ACE 2	Enzima conversora de angiotensina 2
ARI	Infecções respiratórias agudas
CDC	<i>Centers for disease control and prevention</i>
COVID-19	Doença do Coronavírus 2019
Ct	<i>Threshold cycle</i>
DAMPs	Padrões moleculares associados ao dano
DNA	Ácido desoxirribonucleico
E	Proteína do envelope
EV	Enterovírus
ER	Retículo endoplasmático
ERGIC	Compartimento intermediário ER-Golgi
FLUAV	Vírus influenza A
FLUBV	Vírus influenza B
H1N1	Vírus influenza A(H1N1)pdm09
H3N2	Vírus influenza A H3N2
H5N1	Vírus influenza A H5N1
HA	Hemaglutinina
HAdV	Adenovírus humano
HBoV	Bocavírus humano
HC-UFPE	Hospital das Clínicas da Universidade Federal de Pernambuco
HCoV_229E	Coronavírus humano 229E
HCoV_HKU1	Coronavírus humano HKU1
HCoV_NL63	Coronavírus humano NL63
HCoV_OC43	Coronavírus humano OC43
HIV	Vírus da imunodeficiência humana
HMPV	Metapneumovírus humano A e B
HPeV	Parechovírus humano
HPIV1	Vírus parainfluenza humano 1
HPIV2	Vírus parainfluenza humano 2
HPIV3	Vírus parainfluenza humano 3
HPIV4	Vírus parainfluenza humano 4
IC	Intervalo de confiança
Ig	Imunoglobulinas
IgA	Imunoglobulina A
IgG	Imunoglobulina G
IgM	Imunoglobulina M
IL-1 $\beta$	Interleucina 1 $\beta$

IQR	Intervalo interquartil
LADESA	Laboratório Avançado de Diagnóstico e Estudos em Saúde e Ambiente
LAMUPE	Laboratório Multiusuário de Pesquisa
MERS-CoV	Coronavírus da síndrome respiratória do oriente médio
Mpneu	<i>Mycoplasma pneumoniae</i>
mRNA	RNA mensageiro
N	Proteína do nucleocapsídeo
NA	Neuraminidase
OMS	Organização Mundial de Saúde
OR	Razão de chance
ORF1a	Região aberta de leitura 1a
ORF1b	Região aberta de leitura 1b
ORP	Outros patógenos respiratórios
PCR	Reação em cadeia da polimerase
RBD	Domínio de ligação ao receptor
RdRP	RNA polimerase dependente de RNA
RNA	Ácido ribonucleico
RV	Rinovírus
RT-qPCR	Reação em cadeia da polimerase em tempo real
RSV	Vírus sincicial respiratório A e B
S	Proteína <i>spike</i>
SARI	Infecção respiratória aguda grave
SARS-CoV	Coronavírus da síndrome respiratória aguda grave
SARS-CoV-2	Coronavírus da síndrome respiratória aguda grave 2
SIVEP-Gripe	Sistema de Informação de Vigilância Epidemiológica da Gripe
SRAG	Síndrome respiratória aguda grave
TMPRSS 2	Serina protease de membrana 2
UTI	Unidade de terapia intensiva
VIII GERES	VIII Gerência Regional de Saúde de Pernambuco
VOCs	Variantes de preocupação
VUMs	Variantes sob monitoramento

## SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO.....	12
2. REVISÃO DA LITERATURA.....	14
2.1 Patógenos respiratórios.....	14
2.1.1 Aspectos gerais.....	14
2.1.2 <i>Pneumoviridae</i> .....	15
2.1.3 <i>Picornaviridae</i> .....	17
2.1.4 <i>Orthomyxoviridae</i> e <i>Paramyxoviridae</i> .....	19
2.1.5 <i>Parvoviridae</i> .....	21
2.1.6 <i>Adenoviridae</i> .....	22
2.2 Doença do Coronavírus 2019.....	24
2.2.1 Aspectos gerais.....	24
2.2.2 SARS-CoV-2.....	27
2.2.3 Variantes do SARS-CoV-2.....	30
3. JUSTIFICATIVA.....	34
4. OBJETIVOS.....	35
5. PROCEDIMENTOS METODOLÓGICOS.....	36
6. RESULTADOS.....	44
Artigo I.....	44
Prevalência e fatores clínicos associados à detecção de patógenos respiratórios em casos pediátricos e adultos de infecção respiratória aguda grave: um estudo transversal do Nordeste do Brasil	
Artigo II.....	64
Avaliação das características clínicas e da carga viral em indivíduos infectados pelas variantes Delta e Omicron do SARS-CoV-2	
Artigo III.....	76
Fatores associados ao surto de infecção respiratória aguda grave em crianças no início de 2024: um estudo transversal do Nordeste do Brasil	
7. CONCLUSÕES.....	87
8. REFERÊNCIAS.....	88

# 1. INTRODUÇÃO

As infecções respiratórias estão entre as principais causas de morbimortalidade em crianças, especialmente em países emergentes. Vírus e bactérias são os patógenos mais frequentemente associados a essas infecções, tais como vírus sincicial respiratório, rinovírus, influenza, coronavírus da síndrome respiratória aguda grave 2 (SARS-CoV-2) e *Mycoplasma pneumoniae*. Há uma extensa diversidade de prevalência e espectro desses e de outros patógenos respiratórios entre as populações, países e estações do ano (FALSEY et al., 2014; MADEWELL et al., 2023; MARTIN et al., 2013; VOS et al., 2020).

As principais manifestações clínicas das infecções respiratórias são variáveis. Os quadros leves geralmente envolvem febre, cefaleia, tosse e coriza. Já os casos graves podem apresentar bronquiolite, pneumonia e evoluir para infecção respiratória aguda grave (SARI), por apresentar saturação de oxigênio inferior a 95%, dispneia e/ou desconforto respiratório, segundo critérios do Ministério da Saúde do Brasil (BRASIL, 2021). Bebês, crianças, idosos, pessoas com comorbidades e imunocomprometidos estão entre os grupos com maior suscetibilidade à SARI e maior risco de óbito (TROEGER et al., 2019; VOS et al., 2020).

Em 2020, os esforços das autoridades de saúde se voltaram à pandemia de COVID-19, principalmente no âmbito das campanhas de vacinação e medidas de controle social, para combater a disseminação do SARS-CoV-2. Ao longo do tempo, novas variantes surgiram, entre as quais podem ser citadas as variantes de preocupação, capazes de evadir as defesas do sistema imunológico e proporcionar implicações clínicas e epidemiológicas. Esse cenário ressaltou a importância da elucidação da associação entre a ocorrência de variantes de preocupação e manifestações clínicas, a fim de proporcionar melhores tratamentos e prognósticos da COVID-19 (BAZARGAN; ELAHI; ESMAEILZADEH, 2022; ROY et al., 2021a).

Acrescenta-se que a implementação de intervenções não farmacêuticas, como o uso de máscara, distanciamento social, *lockdowns*, para o controle da pandemia modificou os padrões sazonais de patógenos respiratórios pré-existent (ARMERO et al., 2024). Com o surgimento do SARS-CoV-2, tornou-se ainda mais importante a compreensão das interações entre os patógenos respiratórios, especialmente em termos de coinfeção no hospedeiro e de suas associações com manifestações clínicas. Vale destacar que a coinfeção de patógenos circulantes em uma determinada área pode aumentar a gravidade das infecções respiratórias, em razão de sinergismo

ou sobreposição da patogenicidade (LONG et al., 2024).

Diante disso, estudos de detecção e monitoramento desses patógenos se tornam cada vez mais essenciais, por exemplo, para adoção de medidas de controle específicas e prevenção de possíveis surtos (ABUSHAHIN et al., 2024; FOLEY et al., 2024; GASHGAREY et al., 2024; HAO; CHENG; LU, 2023). Assim, o objetivo desta tese foi verificar a prevalência de patógenos respiratórios e sua associação com características clínicas em sujeitos pediátricos e adultos com SARI e COVID-19. Como hipótese, considera-se que existe associação entre a identificação de patógenos respiratórios e a presença de manifestações clínicas, caracterizando perfis clínicos distintos entre pacientes com detecção única e codetecção de patógenos respiratórios.

## 2. REVISÃO DA LITERATURA

### 2.1 Patógenos respiratórios

#### 2.1.1 Aspectos gerais

Vírus e bactérias são os principais agentes etiológicos de infecções respiratórias agudas em crianças e adultos, e representam a maior causa de morbidade e mortalidade infantil (TROEGER et al., 2017). A disseminação desses patógenos ocorre geralmente por via aérea, transportados por aerossóis (ANDRUP et al., 2024). Os vírus respiratórios podem apresentar ácido ribonucleico (RNA) ou ácido desoxirribonucleico (DNA) como seu material genético. Entre os vírus de RNA estão vírus influenza A (FLUAV) e B (FLUBV), vírus parainfluenza humano 1 a 4 (HPIV1-4), metapneumovírus humano A e B (HMPV), enterovírus (EV), rinovírus (RV), vírus sincicial respiratório humano A e B (RSV) e os coronavírus. Enquanto os principais vírus de DNA são adenovírus humano (HAdV) e bocavírus humano (HBoV) (LI et al., 2021; WALKER et al., 2022b).

Os principais métodos de diagnóstico das infecções respiratórias agudas são laboratoriais e por imagem. As metodologias laboratoriais, como a reação em cadeia da polimerase em tempo real (RT-qPCR), permitem a discriminação de patógenos em estágios iniciais de infecção, o que pode reduzir prescrições inadequadas e a resistência a antimicrobianos. O diagnóstico por imagem geralmente ocorre após a confirmação laboratorial, como uma estratégia de monitoramento da progressão e manejo adequado dessas doenças (LI et al., 2023; LONG et al., 2024; NARDI et al., 2023).

Entre os sintomas mais frequentes nos quadros de infecção respiratória aguda estão tosse, astenia, febre, congestão nasal, dispneia e outros. Além disso, registra-se a ocorrência de sintomas gastrointestinais leves e até traqueobronquite e pneumonia em casos mais graves (LONG et al., 2024; POTT et al., 2024). Diante disso, compreender a associação entre a ocorrência de patógenos respiratórios e características clínicas é essencial para a vigilância epidemiológica e o auxílio no prognóstico clínico das infecções respiratórias. Dessa forma, aqui serão destacadas as principais famílias virais envolvidas nessas infecções: *Pneumoviridae*, representada por RSV e HMPV; *Picornaviridae*, que abrange os enterovírus, como o RV, e o parechovírus humano (HPeV);

*Orthomyxoviridae*, que compreende os vírus influenza; *Paramyxoviridae*, representada pelos vírus parainfluenza; *Parvoviridae*, destacada por meio do HBoV; e *Adenoviridae*, que consiste na família do HAdV (WALKER et al., 2022b).

### **2.1.2 *Pneumoviridae***

Os membros da família *Pneumoviridae* apresentam vírion filamentosos ou esférico, envelope e genoma não segmentado composto por RNA de fita negativa. Eles são classificados em dois gêneros: *Orthopneumovirus*, que infectam mamíferos, e *Metapneumovirus*, que compreendem vírus infectantes de aves e mamíferos. Aos gêneros *Orthopneumovirus* e *Metapneumovirus* pertencem o vírus sincicial respiratório (RSV) e o metapneumovírus humano (HMPV), respectivamente, os quais causam doença exclusivamente em humanos (RIMA et al., 2017).

O RSV está entre os principais vírus causadores de infecções respiratórias agudas (ARI) e graves (SARI) tanto em crianças quanto adultos (LI et al., 2021; SEO et al., 2014; WALKER et al., 2022a), representando papel fundamental na morbidade e mortalidade infantil por doenças infecciosas no mundo, especialmente em países de baixa e média renda (TROEGER et al., 2017; VOS et al., 2020). Nesse contexto, um trabalho realizado em uma população australiana adulta mostrou que as intervenções não farmacêuticas executadas durante a pandemia da Doença do Coronavírus 2019 (COVID-19) impactaram significativamente a sazonalidade do RSV (FOLEY et al., 2024). Apesar disso, no Brasil, tem sido reportada alta prevalência de RSV em casos de SARI e síndrome do desconforto respiratório agudo (ARDS) em crianças e adultos hospitalizados, inclusive durante a pandemia (EISEN et al., 2021). Acrescenta-se que outro estudo brasileiro mostrou que o RSV estava entre os vírus respiratórios mais frequentes em profissionais de saúde infectados entre julho de 2020 e janeiro de 2022 (BARBOSA et al., 2024). Já em 2023, um estudo com crianças e adultos na Eslovênia reportou aumento no número de casos de RSV, FLUAV e FLUBV em 2023 (LUŠTREK et al., 2024).

O vírus sincicial respiratório recebe essa nomenclatura por ocasionar a formação de um sincício, que ocorre quando várias células se unem em uma única célula mantendo seus respectivos núcleos, nos locais de infecção, seja no trato respiratório superior ou inferior. A detecção de RSV está relacionada a um amplo espectro de sinais clínicos em diferentes populações humanas. Geralmente, a infecção por RSV é autolimitante, caracterizada por quadros leves de até duas semanas, porém crianças com até dois anos de idade exibem alta suscetibilidade às formas graves da doença, uma vez que o contato com crianças mais velhas e adultos e a presença de comorbidades

representam fatores de risco. Dessa forma, o RSV se configura como o agente etiológico mais prevalente em casos de bronquiolite em bebês e crianças. Febre, tosse, coriza, diminuição do apetite, espirros e sibilância (chiado no peito) estão entre os sintomas mais frequentemente associados ao RSV em populações chinesas e americanas, por exemplo. Sintomas gastrointestinais, como o vômito, também têm sido reportados, tanto em adultos quanto em crianças hospitalizados (LONG et al., 2024; UMAR et al., 2023; WEIDMANN et al., 2023).

A relação entre as coinfeções de RSV e outros patógenos respiratórios e as manifestações clínicas das infecções respiratórias agudas ainda estão em debate na literatura. Um estudo apontou o RSV entre os vírus mais comuns em codeteções com influenza, com potencial impacto nos desfechos clínicos em uma população brasileira (SIQUEIRA et al., 2024). As coinfeções entre RSV e RV são apontadas como uma das principais causas de mortalidade relacionada à infecção respiratória aguda em uma população pediátrica brasileira (MENEZES et al., 2024). Vale citar aqui uma meta-análise de 78 estudos realizados entre 2019 e 2023, que mostrou que as codeteções entre RSV e RV eram as mais frequentes em crianças hospitalizadas (DALLMEYER et al., 2024).

A vacinação está entre as principais estratégias de prevenção e tem mostrado eficácia contra a bronquiolite por RSV na Espanha. No Brasil, o governo disponibilizou uma vacina nacional no final de 2025, por meio do Sistema Único de Saúde (SUS), tendo como público-alvo gestantes a partir da 28ª semana (BRASIL, 2025a; MOLINA GUTIÉRREZ et al., 2024; RODRÍGUEZ-FERNÁNDEZ et al., 2024).

Outro patógeno componente da família *Pneumoviridae* é o metapneumovírus humano (HMPV). A infecção pelo HMPV ocorre em alta frequência tanto em crianças quanto em adultos. Na China, febre e tosse foram os sintomas mais prevalentes em crianças infectadas e menores de cinco anos de idade (JI et al., 2023). Enquanto no Japão, entre 2017 e 2019, houve maior prevalência de infecção pelo HMPV em adultos hospitalizados, incluindo maior necessidade de internação em unidade de terapia intensiva, em comparação com influenza e RSV (SHINKAI et al., 2024). Assim como outros vírus respiratórios, o HMPV também foi afetado pelas intervenções durante a pandemia, o que fez com que os casos de infecção respiratória aguda por esse agente diminuíssem na China (CONG et al., 2022). Entretanto, após a pandemia, o HMPV tem sido detectado em alta frequência em crianças hospitalizadas até nove anos de idade por infecções respiratórias agudas no Brasil (RUIVO et al., 2025).

A infecção por HMPV também é autolimitante, com período de incubação de cerca de uma

semana, em e quadro clínico que pode apresentar febre, tosse, congestão nasal até dispneia, bronquite e pneumonia (LONG et al., 2024). Além desses sintomas, a sibilância e alterações na função hepática podem ocorrer, inclusive como indicadores de doença grave em crianças, o que ressalta a importância da intervenção e reconhecimento clínico precoce (VERONESE et al., 2024; YANG et al., 2025). Além disso, uma análise comparativa entre a infecção por HMPV e RSV mostrou que as crianças hospitalizadas por HMPV apresentavam idade superior e maior frequência de comorbidades que aquelas hospitalizadas por RSV no Reino Unido entre 2016 e 2020 (GOLDSTEIN et al., 2025). O papel das codeteccões de HMPV e outros patógenos respiratórios ainda está em debate. A codeteccão com RSV pode aumentar a gravidade da infecção, elevando o risco de suporte ventilatório em até 10 vezes (PARANHOS-BACCALÀ et al., 2008; SEMPLE et al., 2005).

### **2.1.3 Picornaviridae**

Os membros da família *Picornaviridae* são vírus de formato icosaédrico com RNA de fita simples positiva e sem envelope. Os hospedeiros desses patógenos são animais vertebrados e humanos, e a sintomatologia pode compreender desde doenças febris leves até doenças graves cardíacas, hepáticas e do Sistema Nervoso Central. A família *Picornaviridae* engloba diversos gêneros, como *Enterovirus* (EV), aqui representado pelo rinovírus (RV) e *Parechovirus*, representado pelo parechovirus humano (HPeV) (ZELL et al., 2017).

A infecção por RV é autolimitante, com período de incubação entre dois e cinco dias, não excedendo duas semanas para a recuperação. Sintomas mais leves são prevalentes nas populações infectadas, como dor no corpo, febre, espirros, congestão nasal, dor de garganta, coriza, tosse. Entretanto, tem sido relatada a ocorrência de bronquite, sinusite, bronquiolite, exarcebação da asma, pneumonia e infecções da orelha média em casos graves (LONG et al., 2024).

A detecção de RV em casos de infecções respiratórias tem sido associada a tosse, dor de garganta e espirros (LIU et al., 2024). Um estudo realizado nos Estados Unidos, entre 2015 e 2023, demonstrou alta prevalência de enterovírus de modo geral e, em especial, RV em crianças, o que pode preceder um aumento na incidência de infecção respiratória na comunidade em geral (BELL et al., 2024). Além disso, outro estudo, realizado na Alemanha, mostrou que a incidência de infecção por RV em crianças não foi afetada pela pandemia, ao contrário do observado para outros patógenos, como HPIV e HBoV, que apresentaram redução de 100 e 70% dos casos,

respectivamente (KLEE et al., 2024). Vírus sem envelope, como EV, RV e HAdV, apresentam alta resistência a fatores ambientais e disseminação prolongada entre infectados, o que pode ter influenciado sua persistência durante a pandemia (KIM et al., 2021).

Acrescenta-se que pode ocorrer aumento na gravidade da doença em casos de detecção única de RV e codetecção com outros vírus respiratórios, como relatado em um estudo brasileiro, realizado entre março de 2020 e dezembro de 2021, que evidenciou maior necessidade de oxigênio em sujeitos coinfectados (ITO et al., 2024). Outro estudo brasileiro, realizado entre junho e julho de 2022, destacou RV, EV e RSV como os principais patógenos virais envolvidos em codetecções, especialmente em crianças (RHODEN et al., 2024). Na Espanha, a probabilidade de detecções únicas de RV e EV e codetecção de RV e RSV foi 1,5 vezes e 8 vezes maior em crianças hospitalizadas de até 15 anos, respectivamente. Além disso, detecções únicas de RV e EV elevaram o risco de exacerbação de asma e doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC) (LOPEZ-VILLALBA et al., 2025).

A diversidade de espécies de RV também pode se relacionar à gravidade da infecção. Um estudo israelita realizado entre 2020 e 2022 demonstrou associação entre as espécies A (*Enterovirus alpharhino*) e C (*Enterovirus cerhino*) e desfechos graves em crianças e adultos hospitalizados. Além disso, a infecção por RV elevou o número de internações de crianças em unidade terapia intensiva (UTI) e a necessidade de suporte ventilatório em idosos (JURKOWICZ et al., 2025). Todavia, é importante destacar que a gravidade e o espectro clínico das infecções respiratórias agudas são um resultado de diversos fatores, como imunossupressão e comorbidades, que acabam elevando a suscetibilidade dos hospedeiros (REN et al., 2023).

Outro patógeno representante da família *Picornaviridae* é o parechovírus humano (HPeV), espécie *Parechovirus ahumpari*, que abrange 19 variantes distribuídas ao longo dos continentes americano, africano, asiático e europeu. A infecção por esse vírus pode provocar erupção cutânea, sintomas gastrointestinais, como vômito, diarreia e náuseas, além de manifestações clínicas no sistema nervoso central, como epilepsia, edema e paralisia cerebral. Neonatos e lactentes podem desenvolver meningite em decorrência da infecção por HPeV (ALAM; LI; VOGT, 2025; BRITTON et al., 2018; EVANS et al., 2024; VERBOON-MACIOLEK et al., 2008; VERGNANO et al., 2015; WOLTHERS et al., 2008).

Um estudo realizado no Quênia, entre 2007 e 2011, mostrou que HPeV estava relacionado a piores desfechos em crianças, como pneumonia grave, febre e baixos níveis de saturações de

oxigênio (BREIMAN et al., 2015). Outro estudo, dessa vez na França, entre 2007 e 2018, reportou maior frequência de intubação, drenagem venosa e maior tempo de internação em bebês infectados por HPeV em comparação com EV (ARCHIMBAUD et al., 2025).

#### ***2.1.4 Orthomyxoviridae e Paramyxoviridae***

A família *Orthomyxoviridae* compreende vírus dotados de envelope com glicoproteínas (hemaglutinina - HA e neuraminidase - NA), genoma segmentado composto por RNA de fita negativa e são esféricos ou pleomórficos, isto é, podem variar entre o formato esférico e filamentosos. Os membros de maior importância na saúde humana consistem nos gêneros *Influenzavirus A* e *Influenzavirus B*. A transmissão ocorre por aerossóis, mas também pode ocorrer por contato direto (BLÜMEL et al., 2009).

O gênero A infecta mamíferos e aves e abrange 16 subtipos antigênicos de HA e 9 subtipos antigênicos de NA, que permitem a classificação das variantes virais, entre as quais podem ser destacadas H1N1, H3N2 e H5N1. A variante H1N1 foi responsável pelas pandemias que ocorreram nos anos de 1918, 1977 e 2009. Em 1968, H3N2 causou a “gripe de Hong Kong”. Enquanto H5N1 ocasionou óbitos em humanos em 1997 e 2003. O gênero B infecta humanos e, apesar de não serem reportados subtipos antigênicos distintos, duas linhagens com HA e NA diferentes do ponto de vista antigênico e genético são relatadas: Victoria e Yamagata, que têm circulado desde os anos 1990 (MCCAULEY et al., 2011).

Quanto à sintomatologia, a infecção por influenza geralmente envolve febre, dor de cabeça, tosse e cansaço, assim como sintomas gastrointestinais. A literatura também aponta formas mais graves, envolvendo complicações neurológicas, cardíacas, musculoesqueléticas e respiratórias, como sinusite, bronquite e pneumonia. Crianças jovens, idosos com idade superior a 65 anos, imunossuprimidos (pacientes oncológicos e sujeitos que vivem com HIV, por exemplo) e pessoas com comorbidades estão mais suscetíveis à infecção grave e, por conseguinte, apresentam maiores riscos de óbito. O período de incubação viral dura entre 1 e 4 dias (GHEBREHEWET; MACPHERSON; HO, 2016). Vale acrescentar que pressão arterial sistólica, frequência respiratória, desidratação, obesidade, gravidez e vômito têm sido relatados como preditores de forma grave de infecção em adultos e crianças, conforme um estudo brasileiro da pandemia de vírus influenza A (H1N1)pdm09 de 2009 (BRAGA, 2024).

Diversos trabalhos debatem a respeito dos efeitos da pandemia de COVID-19 sobre a circulação dos vírus influenza. Um estudo realizado em Portugal evidenciou que os vírus influenza A (FLUAV) e influenza B (FLUBV) estavam entre os vírus respiratórios mais frequentes antes da pandemia, bem como associados à ocorrência de febre, cefaleia e mialgia (DURÃO et al., 2024). FLUAV foi o vírus respiratório mais detectado em idosos acima de 65 anos de idade na República da Coreia nos anos pré-pandêmicos (2007 – 2019). Essa faixa etária representou 52% dos infectados por vírus respiratórios durante os anos pandêmicos (2020 – 2022) e pós-pandêmicos (2023 – 2024). Além disso, o estudo relatou supressão da circulação de influenza durante os anos pandêmicos e recuperação parcial nos anos pós-pandêmicos (HAN et al., 2025). Durante a pandemia de COVID-19, entre o segundo semestre de 2020 e o primeiro semestre de 2022, outro estudo mostrou que não houve detecção de casos de influenza em crianças coreanas, ressurgindo com sazonalidade habitual somente a partir do segundo semestre de 2022 (CHO et al., 2024). As interações entre os patógenos respiratórios em circulação na comunidade são complexas e necessitam de estudos e debates. Em um desses trabalhos, por meio de modelos endêmicos-epidêmicos, por exemplo, foi relatado que esses agentes etiológicos compõem um sistema interconectado e que influenza é capaz de inibir a circulação do rinovírus e do vírus da parainfluenza humana. Estudos como esse fornecem informações importantes para adoção de estratégias de mitigação de epidemias (BARTH et al., 2025).

Os membros da família *Paramyxoviridae* apresentam envelope, genoma não segmentado composto por RNA de fita negativa e são esféricos em sua maioria. Seus hospedeiros compreendem desde aves e mamíferos até répteis e peixes. A transmissão ocorre por via aérea e contato direto com infectados. Pertencem a essa família os seguintes patógenos: vírus do sarampo, vírus da caxumba e os vírus parainfluenza humanos 1 a 4 (HPIV1-4) (RIMA et al., 2019).

A infecção por HPIV geralmente é autolimitante, com período de incubação de dois a seis dias, em todas as faixas etárias, especialmente em bebês e crianças mais jovens. As manifestações clínicas consistem em dor de garganta, coriza, febre, tosse, espirros e até pneumonia em casos graves; e o tratamento envolve basicamente o alívio desses sintomas (LONG et al., 2024). Apesar da sintomatologia ser bem conhecida, são necessários mais estudos para elucidação da epidemiologia de HPIV em países de baixa e média renda. Um desses trabalhos reportou alta frequência de sintomas gastrointestinais, mialgia, fraqueza e calafrios, além de sinais clínicos do trato respiratório inferior e superior em uma coorte de pacientes indianos, entre 2016 e 2018. HPIV3 foi o mais prevalente tanto em crianças quanto em adultos hospitalizados, mas

especialmente em crianças de até 9 anos de idade (DEVADIGA et al., 2025). Outro trabalho focou no impacto de fatores meteorológicos sobre a incidência de HPIV3, que apresentou pico no verão e queda no inverno, uma vez que as altas temperaturas aumentaram o risco relativo de infecção por HPIV3, entre 2007 e 2019, na China (HONG et al., 2025). Já no Irã, houve associação entre a infecção por HPIV1 e a ocorrência de cianose em crianças hospitalizadas entre 2021 e 2022 (NATEGHI et al., 2025).

A pandemia de COVID-19 também ocasionou redução da incidência de HPIV, como reportado por um estudo de tendências de longo prazo (2007 – 2024) realizado na Coreia do Sul, onde as crianças de até 12 anos de idade foram as mais infectadas (KIM et al., 2025). Enquanto na Alemanha, houve redução de 100% dos casos (KLEE et al., 2024). Nos anos pós-pandemia, percebe-se uma tendência de retorno aos padrões sazonais observados nos anos pré-pandêmicos, entretanto notam-se mudanças nas circulações virais, uma vez que tanto a imunidade do hospedeiro quanto as características virais evoluem ao longo do tempo (GOSERT et al., 2025).

### ***2.1.5 Parvoviridae***

A família *Parvoviridae* é composta por vírus diminutos, de formato icosaédrico, sem envelope, com DNA linear de fita simples e apresentam alta resistência ambiental. Ela é dividida nas subfamílias *Densovirinae*, a qual utiliza insetos, crustáceos e equinodermos como hospedeiros, e *Parvovirinae*, que infecta mamíferos, aves ou répteis (COTMORE et al., 2019). Essa última subfamília será representada aqui pelo bocavírus humano (HBoV). A infecção por HBoV ocasiona febre, tosse, vômito e sibilância (chiado no peito) em alta frequência, além de dispneia e saturação de oxigênio inferior a 92% em casos pediátricos graves (TANG et al., 2023b; WANG et al., 2022).

A gravidade da infecção por HBoV é alvo de debates na literatura. HBoV apresenta maior probabilidade de causar infecção grave em comparação a outros vírus respiratórios, como HMPV (TANG et al., 2023b). A detecção única de HBoV não indica necessariamente um agravamento da doença, porém a codetecção com outros patógenos respiratórios, como RSV, pode significar um aumento substancial na morbidade, especialmente em pacientes pediátricos (CETIN et al., 2025). Uma meta-análise de 21 estudos envolvendo 4 mil pacientes infectados por HBoV entre 2013 e 2025, em 9 países dos cinco continentes, evidenciou maior risco de pneumonia em casos de codetecção em comparação com aqueles em que houve detecção única. Além disso, os autores reforçaram que as condições socioeconômicas, região geográfica e idade influenciam de maneira

significativa os padrões de codeteccção, a sazonalidade e a prevalência de HBoV (DONG et al., 2025). Em contrapartida, outro trabalho aborda a infecção por HBoV como nosocomial, isto é, adquirida no ambiente hospitalar, principalmente por crianças internadas na UTI, nas quais a detecção única de HBoV foi associada a um maior tempo de internação em comparação com aquelas em que houve codeteccção com outros vírus respiratórios (MITRA et al., 2025). A idade também pode ser considerada como um preditor de pneumonia decorrente da infecção por HBoV, conforme reportado por um estudo que descreveu um conjunto específico de características clínicas para cada faixa etária de crianças de até 48 meses, por meio de um modelo de predição (WANG et al., 2025). Vale acrescentar que, em casos de bronquite, a prevalência de HBoV é maior em lactentes (0 - 3 anos) em comparação com crianças em idade pré-escolar e escolar (até 6 anos). Além disso, houve alta prevalência de dispneia, sibilância e internação em UTI nos lactentes, conforme dados multicêntricos coletados entre 2014 e 2025 na China (HE; QIU; YANG, 2025).

A circulação comunitária de HBoV também foi afetada pelas intervenções não farmacêuticas adotadas para conter a disseminação do SARS-CoV-2. A taxa de positividade caiu para menos de 1% em 2020, ressurgindo posteriormente em 2021 na República da Coreia (HAN et al., 2026). Na Alemanha, houve redução de 70% na incidência de HBoV durante a pandemia (KLEE et al., 2024). Apesar disso, HBoV se manteve como um dos vírus mais prevalentes entre pacientes pediátricos chineses com pneumonia nos anos pandêmicos e pós-pandêmicos (CHEN et al., 2025).

### ***2.1.6 Adenoviridae***

Os vírus da família *Adenoviridae* possuem DNA linear de fita dupla como material genético e capsídeo de formato icosaédrico, além de não apresentarem envelope. Os adenovírus são frequentemente utilizados na confecção de vacinas de vetores virais, imunoterapia e terapia gênica, uma vez que são altamente eficientes na entrega de material genético às células humanas. Seis gêneros compõem essa família e se distinguem por seus hospedeiros: *Aviadenovirus* (aves), *Ichtadenovirus* (peixes), *Testadenovirus* (tartarugas), *Barthadenovirus* (répteis, marsupiais, aves e ruminantes), *Siadenovirus* (anfíbios, aves e tartarugas) e *Mastadenovirus* (mamíferos) (BENKO et al., 2022).

A esse último gênero pertencem os adenovírus humanos (HAdV), que abrangem seis espécies (A – G). A infecção por HAdV apresenta um período de incubação de 3 a 5 dias, é autolimitante e a recuperação ocorre em torno de uma semana. As manifestações clínicas podem

ser similares às da gripe ou resfriado comum, como dor de garganta e febre, até quadros mais graves de bronquite aguda e pneumonia, além de gastroenterite aguda e conjuntivite. Sujeitos com idade inferior a 5 anos apresentam maiores frequências de infecção em relação a indivíduos mais velhos, apesar de HAdV ocasionar doença grave em diferentes faixas etárias. O tratamento geralmente consiste no alívio dos sinais clínicos (LONG et al., 2024).

Apesar de sua relevância clínica, os HAdV acabam recebendo menos atenção em detrimento de outros vírus respiratórios, além de serem subnotificados. No Brasil, os HAdV podem circular o ano inteiro e serem responsáveis por casos de infecção respiratória aguda grave (SARI), especialmente em crianças entre 1 e 5 anos de idade e indivíduos com cardiopatias e imunocomprometidos, que apresentam maior risco de óbito, conforme estudo realizado entre 2004 e 2018 (PSCHEIDT et al., 2021). Na China, HAdV esteve entre os patógenos respiratórios mais frequentes em crianças hospitalizadas com infecção respiratória aguda antes, durante e após a pandemia de COVID-19 (NIU et al., 2025). Apesar disso, houve redução na circulação de HAdV durante a pandemia, e posterior aumento após a retomada do contato social, especialmente em crianças hospitalizadas (ZENG et al., 2025).

Diferentes perfis de codeteção têm sido relatados na literatura, inclusive relacionados à gravidade das infecções por HAdV. Um estudo chinês realizado em 2024 reportou alta prevalência de codeteções virais (RV, RSV, HPIV e influenza) e bacterianas (*Mycoplasma pneumoniae*, *Streptococcus pneumoniae* e *Haemophilus influenzae*) em crianças com pneumonia ocasionada por HAdV, que variaram segundo estação do ano, idade e sexo (LANG; GONG; LI, 2025). No Brasil, codeteções entre SARS-CoV-2 e outros vírus respiratórios, como o HAdV, têm representado maior risco de morte entre crianças e adolescentes com SARI residentes na região Nordeste, conforme dados do Sistema de Informação de Vigilância Epidemiológica da Gripe (SIVEP-Gripe) de 2020 a 2023 (DIAS et al., 2024).

## **2.2 Doença do Coronavírus 2019**

### **2.2.1 Aspectos gerais**

Em dezembro de 2019, na província de Hubei, cidade de Wuhan, China, foram detectados os primeiros casos de uma pneumonia de etiologia desconhecida e epidemiologicamente relacionada a um mercado de frutos do mar, que também comercializa aves e animais selvagens (ROTHAN; BYRAREDDY, 2020). Tratavam-se de cinco sujeitos que foram internados apresentando características clínicas semelhantes aos indivíduos com Síndrome Respiratória Aguda Grave (SRAG), causada pelo coronavírus (*severe acute respiratory syndrome coronavirus* - SARS-CoV), e sintomas similares à infecção pelo MERS-CoV, coronavírus da síndrome respiratória do oriente médio: desconforto torácico, febre e tosse e, nos casos graves, infiltração pulmonar bilateral e dispneia (HU et al., 2021).

Essas semelhanças colaboraram para a identificação do patógeno causador dessa pneumonia e, a partir de sequenciamento de RNA metagenômico e isolamento viral, foi possível concluir que se tratava de um novo coronavírus, denominado coronavírus 2 da síndrome respiratória aguda grave (SARS-CoV-2), de origem zoonótica (morcegos, serpentes e pangolins) (HU et al., 2021). A partir disso, em fevereiro de 2020, a Organização Mundial de Saúde (OMS) nomeou essa nova patologia como Doença do Coronavírus 2019 (*Coronavirus Disease 2019* - COVID-19) que, um mês depois, se disseminou globalmente (ROTHAN; BYRAREDDY, 2020).

Entre 2020 e 2025, foram registrados 779 milhões de casos da COVID-19, dos quais cerca de 7,1 milhões foram à óbito, em todo o mundo (WORLD HEALTH ORGANIZATION, 2020, 2021, 2022, 2023, 2025). No Brasil, entre 2020 e 2025, 39,3 milhões de casos foram notificados, dentre esses 716 mil foram a óbito (BRASIL, 2023, 2025b). Os números elevados de casos podem ser explicados pela alta transmissibilidade: um indivíduo ainda em estágio inicial de infecção, sintomático ou assintomático, é capaz de transmitir a doença para outros indivíduos. Ademais, a COVID-19 apresenta transmissibilidade e taxa de infecciosidade superiores às infecções por SARS-CoV e MERS-CoV. Por sua vez, a taxa de mortalidade por COVID-19 leve é geralmente inferior aos casos dos outros coronavírus supracitados (SAHIN et al., 2020; ZAKI et al., 2012).

Salienta-se que o risco de contágio da COVID-19 também é influenciado por determinantes sociais. Estudos têm evidenciado que a transmissão da doença foi associada a indicadores sociais, como alfabetização dos sujeitos, população parda residente e domicílios com mais de quatro moradores, o que demonstrou que a doença afeta, em maior grau, indivíduos em situação de

vulnerabilidade socioeconômica (DE SOUZA; DO CARMO; MACHADO, 2021; DE SOUZA; MACHADO; DO CARMO, 2020; DO NASCIMENTO et al., 2022). Ainda vale destacar que os índices de transtornos de ansiedade, depressão e estresse foram elevados na população em geral durante a pandemia (DOUKKY et al., 2016; MAUGERI et al., 2020; SHIGEMURA et al., 2020).

Diante disso, diagnosticar a COVID-19 tornou-se essencial para o combate à doença. Os métodos de diagnóstico baseiam-se na detecção de anticorpos, antígenos e genes virais, além de exames de imagem. As técnicas que verificam a presença de anticorpos (Imunoglobulinas - Ig) no soro ou plasma não detectam diretamente a infecção, por exemplo, os exames sorológicos IgM, IgG e IgA. A detecção de antígenos, fragmentos dos componentes virais passíveis de reconhecimento pelo sistema imunológico, corresponde ao diagnóstico direto da infecção. Os exames de imagem permitem a identificação de padrões característicos da doença, por exemplo, a opacidade de vidro fosco no pulmão. Contudo, o exame padrão ouro do diagnóstico da COVID-19 é a RT-PCR em tempo real, pois ela detecta os genes virais presentes em amostras de *swab* da nasofaringe de indivíduos infectados (YÜCE; FILIZTEKIN; ÖZKAYA, 2021).

A COVID-19 apresenta um amplo espectro de características clínicas, desde quadros assintomáticos, leves, moderados até graves, em que há hospitalização e, em alguns casos, óbito do paciente (Figura 1). Geralmente, os sintomas aparecem após 2 a 5 dias de incubação do vírus (LI et al., 2020; MOHAMADIAN et al., 2021). Como uma síndrome gripal, os sintomas mais frequentes são tosse, febre, cefaleia, coriza, distúrbios olfativos e gustativos. Uma vez que o indivíduo com síndrome gripal apresenta dispneia, saturação de oxigênio menor que 95%, cianose nos lábios ou rosto ou pressão persistente no tórax, o Ministério de Saúde considera este caso como SRAG (BRASIL, 2021; FALZONE et al., 2021). Existem certos fatores de risco para o desenvolvimento da forma grave da COVID-19, como idade avançada e sexo masculino. Além disso, a presença de comorbidades, como diabetes, hipertensão arterial sistêmica e doenças cardiovasculares, pode levar a um mau prognóstico, aumentando o risco de uso de suporte ventilatório e de cuidados em UTI (CHIDAMBARAM et al., 2020; NANDY et al., 2020).

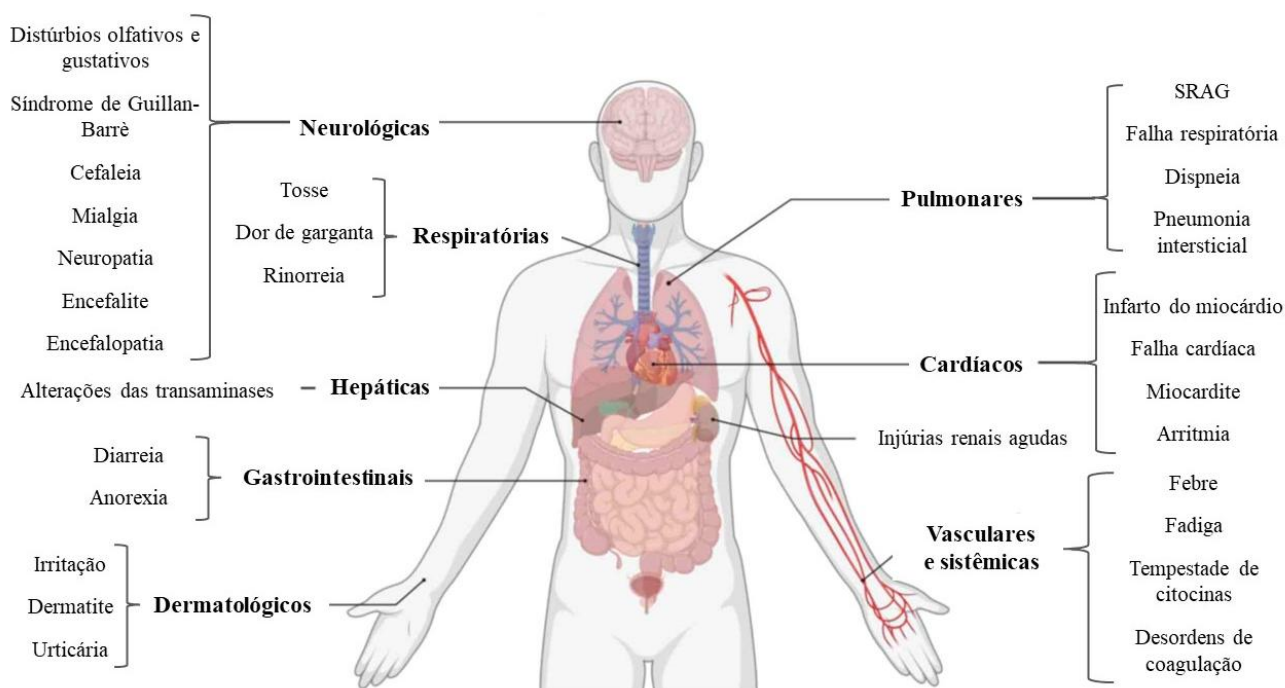


Figura 1: Manifestações clínicas da COVID-19. Fonte: Adaptado de Falzone *et al.* (2021).

Ademais, uma manifestação clínica associada à alta morbidade e mortalidade por COVID-19, principalmente em indivíduos com comorbidades e idade avançada, é a tempestade de citocinas, que consiste em uma liberação sistêmica exarcebada de proteínas (pró e anti-inflamatórias) em resposta à infecção pelo SARS-CoV-2 (TANG *et al.*, 2020). Luo *et al.* (2020) relataram óbito de pacientes que apresentaram concentração sérica elevada de citocinas no momento da admissão hospitalar. Dentre as proteínas liberadas durante a tempestade de citocinas está a interleucina 1 $\beta$  (IL-1 $\beta$ ), responsável pelo recrutamento de neutrófilos e monócitos e favorecimento da diapedese por meio da elevação da expressão de moléculas de adesão no endotélio. A atividade pró-inflamatória da IL-1 $\beta$  na COVID-19 acaba resultando em edema intersticial e pulmonar e, em função disso, o sujeito infectado pode desenvolver dispneia, oxigenação prejudicada ou hipoxemia (FAHEY; DOYLE, 2019).

É importante mencionar que os neutrófilos liberam subprodutos de degradação viral no sítio de infecção provocando danos ao tecido pulmonar, o que intensifica a tempestade de citocinas pois ocorre expressão de padrões moleculares associados ao dano (DAMPs). Por sua vez, os leucócitos liberam prostaglandinas e leucotrienos, capazes de gerar broncoconstrição, resultando em ventilação prejudicada e, por conseguinte, hipoxemia. Como uma forma de tentar suprir a oxigenação, o indivíduo infectado pode desenvolver taquipneia e taquicardia. Portanto, o acúmulo de líquido no pulmão, hipoxemia e o dano tecidual se caracterizam como a principal causa de óbito por COVID-19 (GONZALES; LUCAS; VERIN, 2015; LAND, 2021; RAHMAN *et al.*, 2021).

## 2.2.2 SARS-CoV-2

Os coronavírus são capazes de infectar aves, humanos e outros mamíferos, nos quais provocam doenças respiratórias, neurológicas, hepáticas e entéricas. Entre os coronavírus causadores de doenças em humanos estão MERS-CoV, SARS-CoV e SARS-CoV-2, que foram classificados dentro da família *Coronaviridae*, subfamília *Orthocoronavirinae* (Figura 2), gênero *Betacoronavirus*, pelo *International Committee on Taxonomy of Viruses* (WALKER et al., 2022b). Os membros da família *Coronaviridae* são vírus de RNA de fita simples, sentido positivo e envolto por um envelope (MASTERS; PERLMAN, 2013; ZHU et al., 2020).

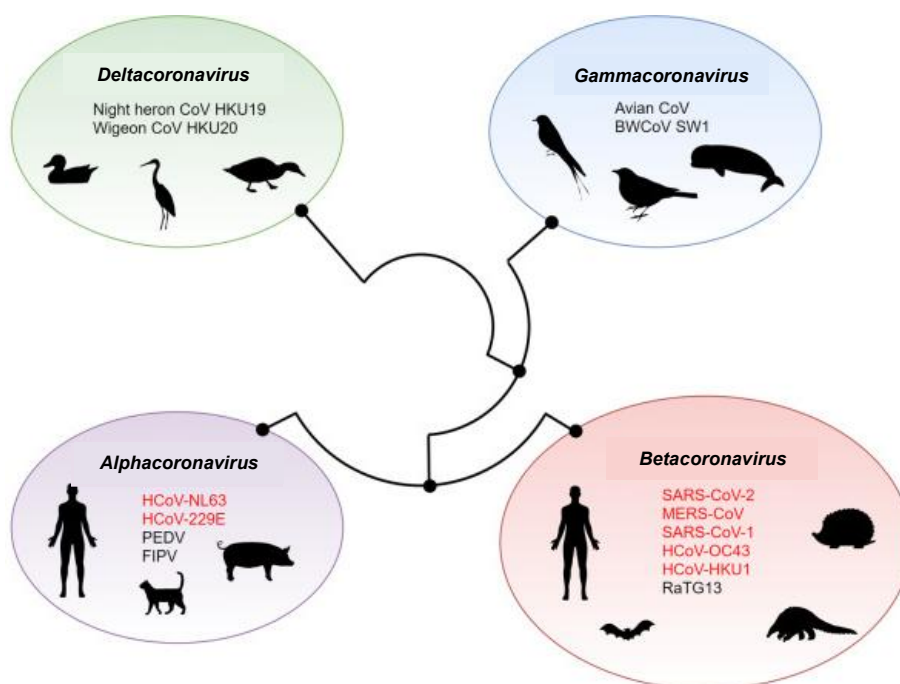


Figura 2: Antecedentes filogenéticos do SARS-CoV-2 na subfamília *Orthocoronavirinae*. Os vírus patogênicos de humanos estão em vermelho. Fonte: Adaptado de Singh e Yi (2021).

O vírion do SARS-CoV-2 (Figura 3) é composto por RNA de fita simples e sentido positivo, além de proteínas estruturais e acessórias. As proteínas estruturais consistem em proteínas *Spike* (S), de membrana, envelope e nucleocapsídeo. As proteínas acessórias são formadas durante a replicação intracelular, como as proteínas 3a, 6 e 9b, e influenciam a patogenicidade e evasão ao sistema imune do hospedeiro. As proteínas S circundam toda a partícula viral, dando o aspecto de coroa. O genoma do SARS-CoV-2 (Figura 4) varia de 26,4 a 31,7 kb e é o maior entre os vírus de RNA (HARTENIAN et al., 2020; KANNAN, 2020; MOUSAVIZADEH; GHASEMI, 2021).

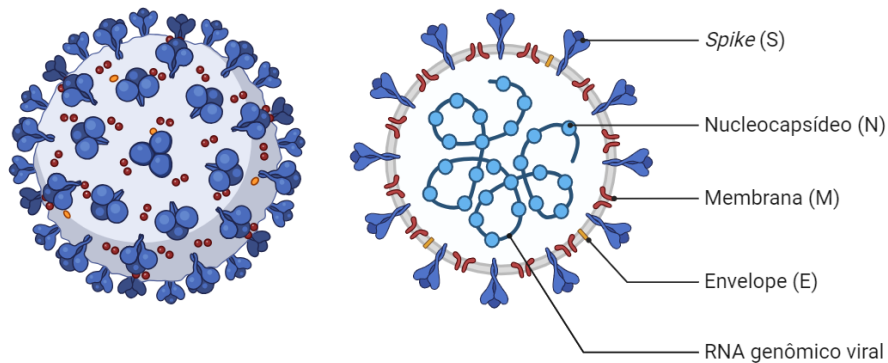


Figura 3: Estrutura do SARS-CoV-2. Fonte: Adaptado de Gu (2020) BioRender.

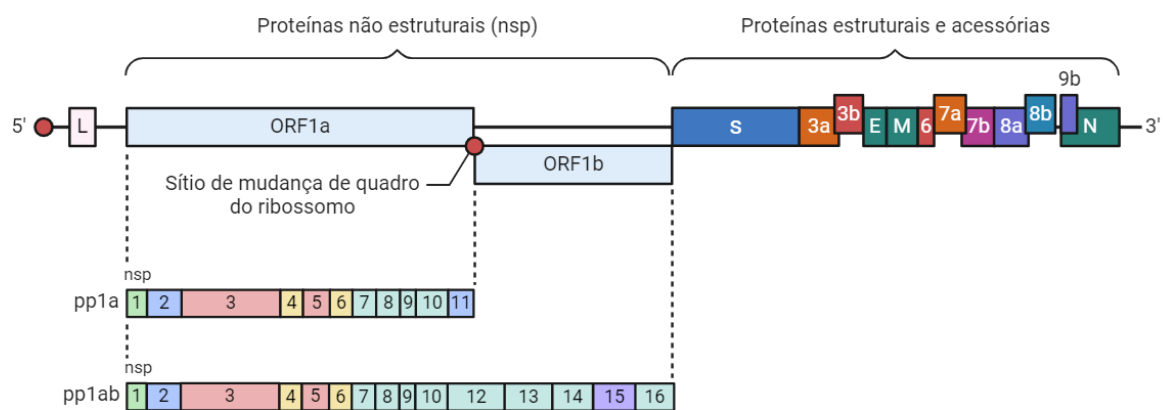


Figura 4: Genoma do SARS-CoV-2. Fonte: Adaptado de Tucker (2020) BioRender.

O SARS-CoV-2 infecta principalmente células epiteliais alveolares, uma vez que migra de um hospedeiro para outro, por meio de gotículas e superfícies, o que provoca sintomas respiratórios. Essa infecção é similar entre os coronavírus. O ciclo de replicação do SARS-CoV-2 baseia-se na entrada, replicação intracelular e liberação da partícula viral. Inicialmente o SARS-CoV-2 é reconhecido pela enzima conversora de angiotensina 2 (ACE 2) e pela serina protease de membrana 2 (TMPRSS 2) presentes na membrana das células epiteliais alveolares e que permitem a fusão com a membrana da célula hospedeira. Uma vez que o RNA genômico é liberado no citoplasma da célula hospedeira logo é reconhecido pelo ribossomo. Se o ribossomo reconhecer o sítio de mudança de quadro no RNA genômico, ocorrerá tradução de pp1a pois somente a região

aberta de leitura 1a (ORF1a) será lida. Por outro lado, se o ribossomo não reconhecer o sítio, tanto a ORF1a quanto a região aberta de leitura 1b (ORF1b) serão traduzidas em uma única proteína: ppla. As proteínas ppla e pplab sofrem autoproteólise e clivagem cotraducional em proteínas não estruturais (nsps), que compõem o complexo RNA Polimerase dependente de RNA (RdRP). Esse complexo é responsável pela transcrição subgenômica do RNA, que gera transcritos codificadores das proteínas estruturais e acessórias virais (N, S, M e E) e replicação de RNA genômico. Posteriormente, as proteínas estruturais e acessórias são traduzidas. A proteína N permanece no citoplasma e forma o nucleocapsídeo junto com o RNA genômico. Por sua vez, as proteínas S, E e M são direcionadas para o retículo endoplasmático (ER), de onde são liberadas por meio do compartimento intermediário ER-Golgi (ERGIC). O nucleocapsídeo e as proteínas S, E e M se organizam formando o vírion, que atinge a maturação no Complexo de Golgi. Finalmente, por meio de vesícula exocítica, o vírion é liberado e pode infectar outra célula, retomando o ciclo (Figura 5) (HARTENIAN et al., 2020).

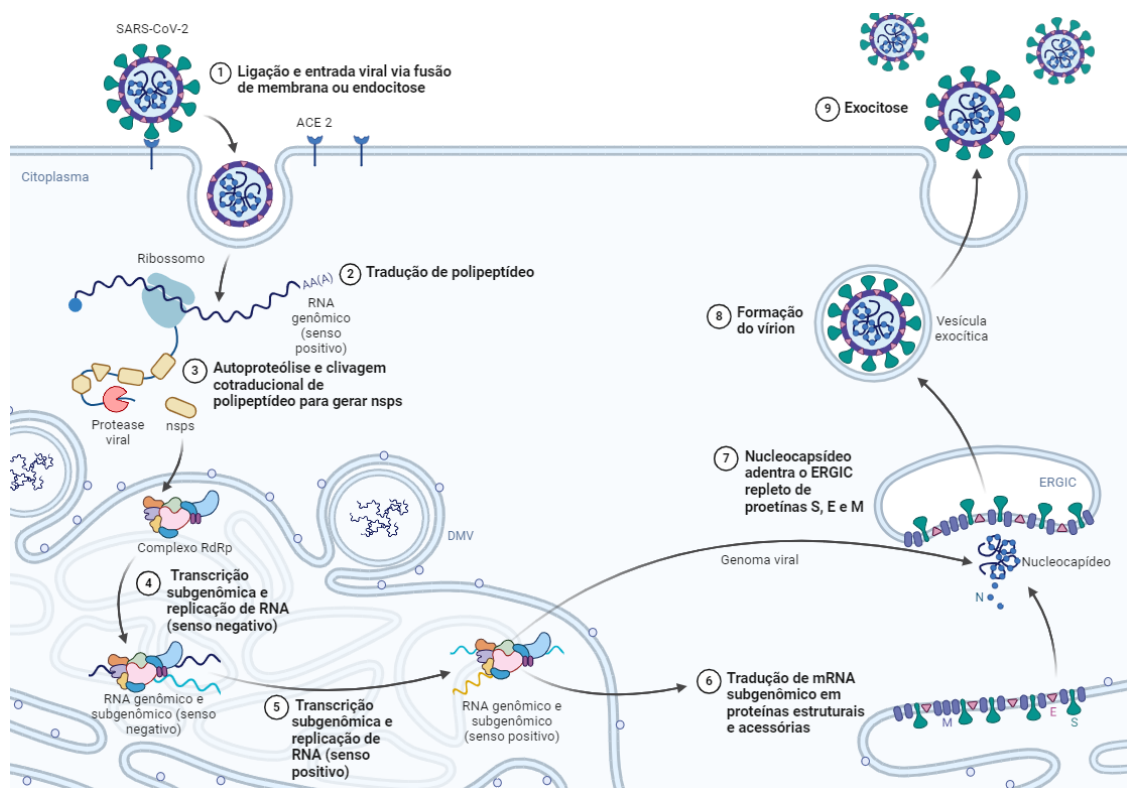


Figura 5: Ciclo de replicação do SARS-CoV-2. Fonte: Adaptado de Tucker (2020) BioRender.

### 2.2.3 Variantes do SARS-CoV-2

Ao longo do tempo, o genoma do SARS-CoV-2 sofre mutações. Essas alterações podem ter ou não influência nas características do vírus, principalmente se ocorrerem em regiões responsáveis pela entrada na célula hospedeira ou reconhecimento por anticorpos (HOFFMANN et al., 2021). Diante disso, a OMS definiu que as variantes que apresentassem aumento da transmissibilidade, alteração prejudicial na epidemiologia da COVID-19, aumento da virulência ou mudança na apresentação clínica da doença, diminuição da eficácia das medidas sociais e de saúde pública ou diagnósticos, vacinas e terapias disponíveis, seriam classificadas como variantes de preocupação (*Variants Of Concern* - VOCs) a fim de possibilitar o monitoramento da pandemia (WORLD HEALTH ORGANIZATION, [s.d.]).

Além das VOCs, existem outras variantes denominadas variantes sob monitoramento (*Variants Under Monitoring* - VUMs) que, como o nome sugere, têm sua circulação verificada pelas autoridades de saúde, a fim de identificar se elas podem se tornar VOCs futuramente. Até o momento, as principais VOCs descritas foram: Alfa (B.1.1.7), Beta (B.1.351), Gama (P.1), Delta (B.1.617.2) e Omicron (BA.1). Até 05 de dezembro de 2025, a OMS reportou a circulação das seguintes VUMs: KP.3.1.1, LP.8.1, NB.1.8.1, XFG, BA.3.2. Dentre as VOCs, as de maior preocupação, foram Gama, Delta e Omicron. (WORLD HEALTH ORGANIZATION, [s.d.]).

O primeiro registro da variante Gama ocorreu em novembro de 2020, no estado do Amazonas, Brasil, e em 11 de janeiro de 2021, ela foi reportada como VOC. Dentre as mutações apresentadas pela variante Gama, três merecem destaque: K417T, E484K e N501Y, que ocorrem no domínio de ligação ao receptor da proteína S, em comparação com sua ancestral imediata, B.1.1.28. Essas mutações permitiram um aumento na capacidade viral de ligação à ACE 2, o que resultou em um aumento de 1,7 a 2,4 vezes na transmissibilidade em comparação com as linhagens anteriores. Tanto Gama quanto suas sublinhagens foram capazes de alta disseminação e evasão à imunidade gerada por infecção prévia ou vacinas, o que ocasionou uma segunda onda de COVID-19 no Brasil. Estudos mostraram que a infecção prévia às linhagens anteriores forneceu somente 54 a 79% de proteção contra a Gama (FARIA et al., 2021; NAVECA et al., 2022; ROY et al., 2021b; THAKUR et al., 2022).

A variante Delta teve seu primeiro registro em outubro de 2020, na Índia, e rapidamente se disseminou no mundo (LIU; ROCKLÖV, 2022). Essa variante emergiu como uma VOC devido a sua maior capacidade de transmissão, habilidade de evadir o sistema imunológico e maior risco de

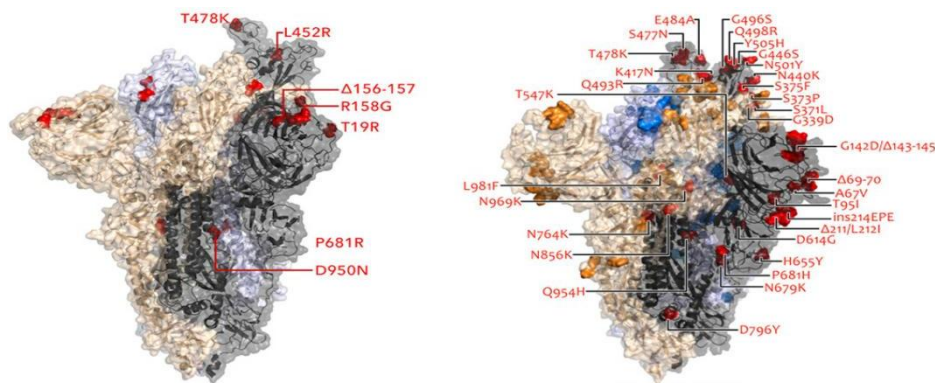
infecção em indivíduos vacinados (KEEHNER et al., 2021). Ela demonstrou ser mais contagiosa que a variante Alfa e mais transmissível que a variante original identificada em Wuhan, China (AMERICAN SOCIETY FOR MICROBIOLOGY, 2021).

No que se refere à virologia, Delta se distingue da Alfa por 23 mutações, das quais seis ocorrem no gene da proteína S: T19R, L452R, T478K, D614G, P681R e d960N, além de deleções nas posições 157 e 158 (SHIEHZADEGAN et al., 2021). Sugere-se que a mutação L452R seja responsável pelo aumento da afinidade entre a proteína S e o receptor ACE 2, o que pode dificultar o reconhecimento do vírus pelos anticorpos (oriundos a partir da vacinação) via proteína S (STARR et al., 2021). A mutação P681R permite integração e fusão superiores à membrana pois auxilia a clivagem da proteína S em subunidades S1 e S2 (CHERIAN et al., 2021).

Quanto à epidemiologia, a disseminação da Delta se mostrou duas vezes superior à da Alfa. As taxas de infecção e mortalidade também foram elevadas durante a infecção pela Delta, além disso, o risco de hospitalização dobrou em comparação com a Alfa. Os sintomas mais prevalentes nos casos da Delta foram mialgia, perda de olfato e paladar, febre, cefaleia, tosse, vômito, diarreia e dispneia (SHIEHZADEGAN et al., 2021).

Pessoas infectadas pela Delta geralmente apresentavam quadros mais graves da doença em comparação com a infecção por outras VOCs. Um estudo realizado no Canadá demonstrou que a internação em UTI e a ocorrência de óbito aumentaram 234 e 132%, respectivamente, nos casos da Delta em comparação com outras variantes (NASREEN et al., 2022). Outro estudo também demonstrou associação entre a infecção pela Delta e aumento na gravidade da doença, além de alta carga viral representada por baixos valores de *threshold cycle* (Ct) nos casos da Delta em comparação com as variantes selvagem, Alfa e Beta (ONG et al., 2022).

No final de 2021, a variante Omicron surgiu e rapidamente substituiu a Delta em todo o mundo, devido ao seu grande número de mutações não sinônimas e à capacidade de evadir ao sistema imunológico (MANNAR et al., 2022). Em particular, as mutações Q493R, N501Y, S371L, S373P, S375F, Q498R e T478K no domínio de ligação ao receptor (RBD) da proteína S permitiram uma elevação da afinidade entre o vírus e a ACE 2 nos casos da Omicron em comparação com a Delta (Figura 6). Além disso, a taxa de mutação é estendida de 6 a 10 vezes quando se compara a Omicron com outras VOCs (KUMAR et al., 2022; WANG; CHENG, 2022).



(a) Delta (B.1.617.2)

(b) Omicron (B.1.1.529)

Figura 6: Comparação entre as mutações (em vermelho) na proteína S das variantes (a) Delta e (b) Omicron do SARS-CoV-2. Fonte: Adaptado de Kumar et al. (2022).

A Omicron apresenta transmissibilidade 2,5 a 3,8 vezes maior em comparação com a Delta (LIU; ROCKLÖV, 2022). Apesar de seu alto poder de disseminação, estudos anteriores em populações africanas, europeias e americanas mostraram que a Omicron está associada a um menor risco de hospitalização (GREENE et al., 2022; HARRIGAN et al., 2022; HYAMS et al., 2023; WOLTER et al., 2022). Os sintomas mais frequentes nos casos da Omicron foram perda de olfato e paladar, cansaço, febre, tosse, faringite, cefaleia e dispneia (MAISA et al., 2022). Um estudo realizado no Brasil sugeriu que a ocorrência de distúrbios olfativos pode estar associada ao tipo de variante. Indivíduos infectados pela Omicron demonstraram menores chances de reportar distúrbios olfativos quando comparados com indivíduos acometidos pela Delta e variante original (CARDOSO et al., 2022).

Até o momento, as linhagens circulantes do SARS-CoV-2 são sublinhagens oriundas da Omicron. Dentre elas, podem ser citadas: BA.1, BA.2, BA.3, BA.4 e BA.5. A principal diferença entre BA.1 e BA.2 foram as mutações relacionadas à transmissibilidade. BA.2 apresentou maior taxa de infecção e patogenicidade quando comparada com BA.1 (CHEN; WEI, 2022). Apesar disso, os casos de BA.1 e BA.2 não diferiram em relação à taxa de hospitalização e gravidade da doença (WOLTER et al., 2022). Mutações na região RBD da proteína S em BA.4 e BA.5 sugerem que essas variantes podem apresentar maior escape às respostas de anticorpos neutralizantes (GREANEY et al., 2021; TEGALLY et al., 2022). BA.4 e BA.5 denotaram um aumento na transmissibilidade, infecciosidade e disseminação em comparação com as outras subvariantes da Omicron, inclusive em indivíduos com histórico de infecção ou vacinados (TEGALLY et al., 2022).

Uma das principais estratégias de combate à COVID-19 é a vacinação. Dentre as principais vacinas permitidas pelas autoridades de saúde destacam-se BTN162b2 (Pfizer), mRNA-1273 (Moderna), Ad26.COV2.S (Janssen), AZD1222 (Oxford) e CoronaVac (Sinovac). BTN162b2, mRNA-1273 e Ad26.COV2.S têm como imunógeno a proteína S correspondente à variante original de Wuhan. A estratégia de nanopartículas lipídicas contendo mRNA codificante da proteína S foi utilizada na confecção de duas dessas vacinas, BTN162b2 e mRNA-1273. Por sua vez, as vacinas da Janssen e Oxford utilizam um vetor viral (adenovírus) como estratégia de imunização. A vacina da Sinovac foi confeccionada a partir do vírion inativado do SARS-CoV-2 (BADEN et al., 2021; JIN et al., 2020; POLACK et al., 2020; SADOFF et al., 2021).

As vacinas obtiveram sucesso na indução de resposta neutralizante celular e humoral, além de proporcionar diminuição de incidência, hospitalização e mortalidade, tanto em ensaios clínicos quanto na população mundial (TREGONING et al., 2021). Pesquisas têm sugerido que há uma maior resposta humoral em decorrência da imunização por mRNA (EARLE et al., 2021; MCDONALD et al., 2021). Em relação à eficácia, foram detectadas variações de 60 a 94% entre as vacinas, porém as particularidades de cada uma delas dificultam a comparação. Uma estratégia a esse problema seria verificar a eficácia de diferentes vacinas em uma mesma população, dentro do mesmo intervalo de tempo (TREGONING et al., 2021).

Como citado anteriormente, o surgimento de VOCs pode comprometer a eficácia das vacinas, uma vez que as mutações na proteína S, por exemplo, podem dificultar o reconhecimento do vírus pelos anticorpos neutralizantes (TREGONING et al., 2021). Um estudo sobre a imunização com a Pfizer demonstrou redução nos títulos de anticorpos neutralizantes nos casos da Delta em comparação com a Alfa. Além disso, identificou-se eficácia reduzida mesmo após duas doses das vacinas BNT162b2 (88%) ou AZD1222 (67%) durante a infecção pela Delta. Apesar disso, as vacinas possibilitaram a prevenção à forma grave da doença, que é o objetivo primordial dos programas de imunização (WALL et al., 2021).

Em relação à resposta vacinal nos casos de infecção pela Omicron, estudos revelaram que indivíduos que receberam a dose de reforço baseada em mRNA apresentaram uma maior capacidade de neutralização, ao contrário daqueles que receberam apenas uma dose (GARCIA-BELTRAN et al., 2021, 2022). Quanto ao desfecho clínico, foi possível obter proteção contra hospitalização e morte em casos da Omicron a partir de vacinas mono e bivalentes de mRNA (GREWAL et al., 2023).

### 3. JUSTIFICATIVA

Os estudos de detecção e monitoramento de patógenos respiratórios são essenciais para subsidiar ações de saúde pública e ganharam ainda mais relevância com o advento do SARS-CoV-2, em especial em países emergentes. Esses estudos permitem compreender a dinâmica de circulação dos patógenos e orientar estratégias para evitar a rápida propagação de doenças que podem evoluir para surtos, epidemias ou pandemias. Além disso, possibilitam a identificação de novas variantes, etapa fundamental para o desenvolvimento e a atualização de vacinas e fármacos, bem como para o ajuste de medidas de proteção e de tratamentos dirigidos a populações mais vulneráveis. Pesquisas dessa natureza também contribuem para a compreensão das manifestações clínicas das infecções respiratórias, desde os sintomas iniciais até o desfecho, auxiliando o diagnóstico e o prognóstico em diferentes faixas etárias e contextos assistenciais (DENG et al., 2024; LONG et al., 2025; XU et al., 2024).

Nesse cenário, a investigação da frequência de detecção única e codetecção de patógenos respiratórios, bem como de sua associação com manifestações clínicas em casos de infecção respiratória aguda grave (SARI), são particularmente relevantes para o sertão pernambucano, especialmente pela escassez de estudos com esse objetivo na região. A análise das variantes de preocupação do SARS-CoV-2, incluindo sua frequência, perfis clínicos associados e relação com a carga viral, permite aprofundar o entendimento do comportamento do vírus em nível local e suas implicações para a vigilância e o manejo clínico. Dessa forma, estudos de detecção e monitoramento de patógenos respiratórios na área de abrangência da VIII Gerência Regional de Saúde de Pernambuco são de fundamental importância, pois fornecem a base de conhecimento necessária para a tomada de decisões em diferentes níveis de enfrentamento das infecções respiratórias, incluindo a organização da rede assistencial, a definição de prioridades de vigilância e a adoção de medidas de prevenção voltadas, em especial, às populações pediátricas mais afetadas por SARI.

## **4. OBJETIVOS**

### ***4.1 Objetivo geral***

Investigar a ocorrência de patógenos respiratórios e sua associação com características clínicas em infecções respiratórias agudas no sertão pernambucano.

### ***4.2 Objetivos específicos***

- Determinar a frequência de detecção única e codetecção de patógenos respiratórios em amostras de *swab* nasofaríngeo oriundas de indivíduos adultos e pediátricos com infecção respiratória aguda grave (SARI) notificados pela VIII Gerência Regional de Saúde de Pernambuco (VIII GERES);

- Verificar a associação entre a detecção única e codetecção de patógenos respiratórios e sinais clínicos, comorbidades, desfecho e dados sociodemográficos de indivíduos adultos e pediátricos com SARI;

- Determinar a frequência de casos de variantes de preocupação do SARS-CoV-2 em amostras de *swab* nasofaríngeo indivíduos com COVID-19;

- Verificar a associação entre variantes de preocupação do SARS-CoV-2 e sinais clínicos, comorbidades, desfecho e dados sociodemográficos de indivíduos com COVID-19;

- Verificar a associação entre variantes de preocupação do SARS-CoV-2 e carga viral em amostras de *swab* nasofaríngeo de indivíduos com COVID-19;

- Identificar os patógenos respiratórios predominantes associados ao aumento de internações pediátricas por SARI.

## **5. PROCEDIMENTOS METODOLÓGICOS**

### ***5.1 Artigo I***

O artigo I teve como objetivo determinar a prevalência de patógenos respiratórios e sua relação com as manifestações clínicas em pacientes pediátricos e adultos diagnosticados com infecção respiratória aguda grave (SARI).

#### ***5.1.1 Desenho do estudo***

Este estudo transversal incluiu pacientes pediátricos e adultos diagnosticados com SARI. Inicialmente, o banco de dados Síndrome Respiratória Aguda Grave (SRAG) do Ministério da Saúde do Brasil (BRASIL, 2024) foi consultado para obter o número nacional de testes positivos para patógenos respiratórios entre 2017 e 2022. O período de fevereiro a setembro nos anos de 2017 e 2019 apresentou números mais elevados de casos de SARI em comparação com os meses de outubro a janeiro. Com base nesse padrão, como uma decisão analítica planejada, o período de fevereiro a setembro de 2022 e 2023 foi selecionado para a detecção de patógenos respiratórios em amostras de *swab* nasofaríngeo. Além disso, observou-se um aumento substancial nos casos de SARI em todo o país entre 2020 e 2022, coincidindo com a pandemia da COVID-19.

#### ***5.1.2 Coleta de amostras e dados clínicos***

Amostras de *swab* nasofaríngeo foram coletadas de pacientes residentes em sete municípios (Afrânio, Cabrobó, Dormentes, Lagoa Grande, Petrolina, Orocó e Santa Maria da Boa Vista) no estado de Pernambuco, Nordeste do Brasil. Essas amostras foram enviadas ao Laboratório de Pesquisa Multiusuário do Hospital Universitário Dr. Washington Antônio de Barros (EBSERH-UNIVASF), em Petrolina, Pernambuco, entre fevereiro e setembro de 2022 e 2023. As amostras elegíveis foram obtidas de pacientes pediátricos e adultos com suspeita de infecção por SARS-CoV-2, apresentando doença semelhante à gripe e que evoluíram para SARI, conforme definido pela presença de pelo menos um dos seguintes sinais clínicos: dispneia, saturação de oxigênio abaixo de 95% ou desconforto respiratório, de acordo com os critérios estabelecidos pelo Ministério da Saúde do Brasil (BRASIL, 2021). Os dados clínicos e sociodemográficos foram obtidos a partir da Ficha de Investigação de Síndrome Respiratória Aguda Grave (SRAG) registrada no Sistema de Informação de Vigilância Epidemiológica da Gripe (SIVEP-Gripe).

### 5.1.3 Detecção de patógenos respiratórios

As amostras recebidas em meio de transporte viral foram alíquotadas em criotubos de 2,0 mL e armazenadas em ultrafreezer a  $-80^{\circ}\text{C}$ . O RNA/DNA viral foi extraído utilizando o kit Extracta DNA e RNA Viral Fast com o sistema automatizado Extracta 32 (Loccus do Brasil, São Paulo, Brasil), seguindo o protocolo do fabricante.

A detecção do SARS-CoV-2 foi realizada por RT-qPCR utilizando um dos seguintes kits de diagnóstico, dependendo do momento da coleta da amostra: Allplex™ SARS-CoV-2 Assay (Seegene, Seul, Coreia do Sul), SARS-CoV-2 EDx (Bio-Manguinhos/FIOCRUZ, Rio de Janeiro, Brasil), BIOMOL One Step/COVID-19 (IBMP, Paraná, Brasil), GeneFinder™ COVID-19/Flu A&B RealAmp (OSANG Healthcare, Coreia do Sul) ou protocolo CDC (Centers for Disease Control and Prevention, EUA) (Quadro 1).

Quadro 1: Dados dos ensaios de detecção de SARS-CoV-2.

Nome do kit	Fabricante	Sensibilidade	Especificidade
Allplex™ SARS-CoV-2 Assay	Seegene	100%	96,70%
SARS-CoV-2 EDx	Bio-Manguinhos/FIOCRUZ	100%	100%
	Instituto de Biologia		
BIOMOL One Step/COVID-19	Molecular do Paraná (IBMP)	92%	98%
GeneFinder™ COVID-19/Flu A&B RealAmp	OSANG Healthcare	> 95%	100%
Protocolo CDC	Centers for Disease Control and Prevention	100%	100%

A detecção de outros patógenos respiratórios (ORP) foi realizada utilizando o kit Xgen Multi PR 21 (Mobius Life Science, Paraná, Brasil), que tem como alvo os seguintes agentes: vírus influenza A (FLUAV), vírus influenza B (FLUBV), influenza A(H1N1)pdm09 (H1N1), coronavírus humanos (HCoV-NL63, HCoV-229E, HCoV-OC43, HCoV-HKU1), vírus parainfluenza humanos 1–4 (HPIV1–4), metapneumovírus humanos A e B (HMPV), rinovírus (RV), vírus sincicial respiratório A e B (RSV), enterovírus (EV), parechovírus humano (HPeV), adenovírus humano (HAdV), bocavírus humano (HBoV) e *Mycoplasma pneumoniae* (Mpneu). A detecção foi realizada utilizando sondas de hidrólise marcadas com fluoróforos (FAM, VIC, ROX e Cy5) e a amplificação foi realizada no sistema de PCR em tempo real QuantStudio™ 5 (Thermo

Fisher Scientific, Massachusetts, EUA). O vírus da arterite equina (EAV) foi utilizado como controle da extração. Uma vez que o rinovírus humano pertence ao gênero *Enterovirus*, há alta homologia entre suas sequências genômicas. Assim, as amostras positivas para RV e EV, foram consideradas positivas para EV. Acrescenta-se que as amostras positivas para H1N1 e para FLUAV e H1N1 simultâneos foram considerados resultados positivos para H1N1. Enquanto as amostras positivas apenas para FLUAV, foram considerados resultados positivos para FLUAV (Quadro 2).

Quadro 2: Dados do ensaio de detecção de patógenos respiratórios por meio do kit Xgen Multi PR 21.

Mix de RT-qPCR	Patógeno*	Fluoróforo repórter	Sensibilidade**	Especificidade
PS PR 1	FLUAV	FAM	10 <sup>4</sup>	100%
	RV	VIC	10 <sup>3</sup>	-
	FLUBV	ROX	10 <sup>4</sup>	100%
	H1N1	Cy5	10 <sup>4</sup>	100%
PS PR 2	HCoV_229E	FAM	10 <sup>4</sup>	100%
	HCoV_NL63	VIC	10 <sup>3</sup>	100%
	HCoV_HKU1	ROX	10 <sup>4</sup>	100%
	HCoV_OC43	Cy5	10 <sup>3</sup>	100%
PS PR 3	HPIV3	FAM	10 <sup>3</sup>	100%
	HPIV2	VIC	10 <sup>3</sup>	100%
	HPIV4	ROX	10 <sup>5</sup>	100%
	EAV	Cy5	-	-
PS PR 4	HPIV1	FAM	10 <sup>3</sup>	100%
	HMPV	VIC	10 <sup>3</sup>	100%
	HBoV	ROX	10 <sup>4</sup>	100%
	Mpneu	Cy5	10 <sup>4</sup>	100%
PS PR 5	RSV	FAM	10 <sup>4</sup>	100%
	HPeV	VIC	10 <sup>4</sup>	100%
	EV	ROX	10 <sup>4</sup>	-
	HAdV	Cy5	10 <sup>4</sup>	100%

\*vírus influenza A (FLUAV), vírus influenza B (FLUBV), influenza A(H1N1)pdm09 (H1N1), coronavírus humanos (HCoV-NL63, HCoV-229E, HCoV-OC43, HCoV-HKU1), vírus parainfluenza humanos 1–4 (HPIV1–4), metapneumovírus humanos A e B (HMPV), rinovírus (RV), vírus sincicial respiratório A e B (RSV), enterovírus (EV), parechovírus humano (HPeV), adenovírus humano (HAdV), bocavírus humano (HBoV), vírus da arterite equina (EAV) e *Mycoplasma pneumoniae* (Mpneu). \*\* n° de cópias/mL com probabilidade ≥ 95%.

#### 5.1.4 Aprovação ética e consentimento para participação

O estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética do HC-UFPE (CAAE: 51751121.0.0000.8807),

que concedeu dispensa do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido por se tratar de pesquisa com material biológico e dados secundários provenientes da rotina assistencial, sem intervenção ou contato direto com os participantes. A obtenção individual do consentimento mostrou-se inviável diante da natureza retrospectiva e do volume de registros analisados. As amostras e informações foram codificadas numericamente, garantindo anonimização, confidencialidade e risco mínimo aos participantes, em conformidade com a Resolução CNS nº 466/2012 e diretrizes do Sistema CEP/CONEP.

### ***5.1.5 Tratamento de dados ausentes***

A análise inicial dos dados revelou a presença de dados omissos (*missing data*) em variáveis clínicas categóricas. Para evitar o viés de seleção decorrente da exclusão de amostras e manter o poder estatístico da análise, optou-se pela técnica de imputação múltipla não paramétrica. Utilizou-se o algoritmo *missForest*, implementado via pacote *missForest* (STEKHOVEN; BÜHLMANN, 2012) no software R (versão 4.5.2) (R CORE TEAM, 2025). A escolha deste método justifica-se por sua robustez em lidar com dados biológicos multidimensionais, variáveis categóricas e contínuas simultaneamente, além de não exigir pressupostos sobre a distribuição normal dos dados. O algoritmo opera através do treinamento de florestas aleatórias (*Random Forests*) de forma iterativa, imputando os valores ausentes com base na predição das demais variáveis do conjunto de dados. A configuração do algoritmo incluiu o uso de 100 árvores por floresta ( $n_{tree} = 100$ ) e um limite de 10 iterações para convergência. A qualidade e a acurácia da imputação foram validadas por meio da estimativa do erro *Out-of-Bag* (OOB). O tratamento dos dados ausentes demonstrou alta precisão, com uma Proporção de Classificação Incorreta (PFC) de 2,71% para as variáveis categóricas, o que confirmou a fidedignidade do processo de preenchimento e a preservação da estrutura original dos dados clínicos.

### ***5.1.6 Análises estatísticas***

As variáveis categóricas foram apresentadas como frequências absolutas e percentuais. O teste qui-quadrado de Pearson, ou Exato de Fisher, quando necessário, foram aplicados para avaliar as associações entre as variáveis categóricas (sexo, idade, sinais clínicos, vacinação contra a COVID-19, hospitalização, ocupação de leitos hospitalares, uso de suporte ventilatório e desfecho). Um valor de  $p < 0,05$  foi considerado estatisticamente significativo, com um intervalo de confiança de 95%. As seguintes variáveis foram incluídas no modelo de regressão logística múltipla: sexo, idade e presença de comorbidades, bem como as variáveis com  $p < 0,05$  na análise univariada. As análises estatísticas foram realizadas utilizando os softwares JASP, versões 0.18.3

e 0.19.1 (Amsterdã, Holanda do Norte, Holanda), IBM SPSS Statistics v. 22 (Chicago, Illinois, EUA) e R, versão 4.5.2 (Viena, Áustria) (R CORE TEAM, 2025).

## **5.2 Artigo II**

O artigo II teve como objetivo verificar a ocorrência de variantes de preocupação do SARS-CoV-2 e sua associação com manifestações clínicas.

### **5.2.1 População de estudo**

Entre agosto de 2021 e março de 2022, foram coletadas amostras de *swab* nasofaríngeo oriundas das cidades assistidas pela VIII GERES. Essas amostras foram recebidas em meio de transporte viral e processadas no LAMUPE. O diagnóstico de COVID-19 foi confirmado por RT-qPCR. No período do estudo, casos suspeitos atendidos pelo sistema público de saúde com sintomas gripais, casos e óbitos por SRAG, contatos de casos confirmados com COVID-19 e pacientes submetidos a cirurgias eletivas, foram testados por RT-PCR em tempo real.

### **5.2.2 Dados clínicos**

Os dados clínicos e sociodemográficos foram obtidos a partir da Ficha de Notificação de Síndrome Gripal (SG) preenchida no momento da admissão do paciente e disponível no Sistema de Informação de Vigilância Epidemiológica da Gripe (SIVEP-Gripe).

### **5.2.3 Extração de material genético e detecção do SARS-CoV-2**

As amostras de *swab* nasofaríngeo foram processadas utilizando vórtex e armazenadas em criotubos de 1,8 mL. Posteriormente, o material genético foi extraído por meio do Extracta Kit Fast - DNA e RNA Viral em extrator automático (Extracta 32, Loccus do Brasil, São Paulo, Brasil), seguindo as recomendações do fabricante. Imediatamente depois, as amostras de RNA (5 µL) foram testadas para SARS-CoV-2 no sistema de PCR em tempo real QuantStudio 5 (Thermo Fisher Scientific). Durante o período do estudo, foram utilizados os seguintes kits para detecção do SARS-CoV-2 por sondas de hidrólise: Allplex SARS-CoV-2 Assay (Seegene), que detecta os genes E, N e RdRP; SARS-CoV-2 EDx (Bio-Manguinhos, FIOCRUZ), que identifica o gene E; e o Kit BIOMOL OneStep/COVID-19 (Instituto de Biologia Molecular do Paraná - IBMP), que

permite o diagnóstico por meio da detecção dos genes ORF e N. Todos os kits utilizaram também um controle interno humano, por exemplo a RNase P, para controle de qualidade do teste.

#### **5.2.4 Sequenciamento**

Uma subamostra aleatória dos casos positivos com valor de *threshold cycle* (Ct) inferior a 27 foi encaminhada para sequenciamento na Plataforma Tecnológica do Instituto Aggeu Magalhães - Fundação Oswaldo Cruz Pernambuco. Bibliotecas genômicas foram construídas utilizando o kit CovidSeq (Illumina, San Diego, Califórnia, EUA) inserindo 3 conjuntos de *primers* descritos por Naveca et al. (2022), e o sequenciamento foi realizado utilizando a plataforma Miseq Illumina com o kit Miseq V3 150 ciclos.

#### **5.2.5 Análise dos dados de sequenciamento**

Os dados de sequenciamento foram analisados com o ViralFlow v0.6.0 (DEZORDI et al., 2022), que compreende o processamento de dados de sequenciamento, geração de genomas de consenso, assinatura de variantes e obtenção de métricas de montagem. Leituras duplicadas, *primers*, leituras menores que 75 nucleotídeos e regiões de leituras com qualidade média do *Phred Score* inferior a 20 foram removidas com o fastp (CHEN et al., 2018). As leituras tratadas foram mapeadas em relação ao genoma de referência SARS-CoV-2 (NC\_045512.2) com a ferramenta BWA (LI; DURBIN, 2009), e o consenso foi gerado usando os dados de mapeamento em combinação com SAMtools (LI et al., 2009) e iVar (GRUBAUGH et al., 2019), usando um limite de qualidade de mapeamento de 30 e uma profundidade mínima de 5 leituras para identificar variantes de nucleotídeo único e *indels* presentes como alelos majoritários. A profundidade média de sequenciamento de cada amostra foi calculada com a ferramenta bamdst (SHIQUAN, [s.d.]), e a cobertura exata considerando o limite de profundidade de 5 foi calculada com uma função ViralFlow interna. As variantes foram assinadas com Pangolin, Nextclade e Outbreak.info (AKSAMENOV et al., 2021; GANGAVARAPU et al., 2023; O'TOOLE et al., 2021).

#### **5.2.6 Critérios de inclusão**

Amostras identificadas como Delta (B.1.617.2, AY.\*) ou Omicron (B.1.1.529, BA.\*) por sequenciamento genético foram incluídas na análise.

### **5.2.7 Critérios de exclusão**

Foram excluídos da análise indivíduos infectados por outras variantes e aqueles cujos dados clínicos não puderam ser obtidos.

### **5.2.8 Análises estatísticas**

A distribuição normal das variáveis contínuas foi verificada pelo teste de Shapiro-Wilk. As comparações entre dois grupos foram feitas por meio do teste de Mann-Whitney. As variáveis categóricas foram expressas em frequência absoluta e percentual. As associações entre as variáveis categóricas foram verificadas pelo teste qui-quadrado de Pearson ou exato de Fisher. As análises estatísticas foram realizadas no software JASP v.0.16.3.

## **5.3 Artigo III**

O artigo III teve como objetivo identificar os principais patógenos respiratórios associados ao aumento no número de internações pediátricas por infecção respiratória aguda grave (SARI).

### **5.3.1 Coleta de amostras e dados clínicos**

Amostras de *swab* nasofaríngeo de sete municípios (Afrânio, Cabrobó, Dormentes, Lagoa Grande, Petrolina, Orocó e Santa Maria da Boa Vista) no estado de Pernambuco, Nordeste do Brasil, foram recebidas no Laboratório Avançado de Diagnóstico e Estudos em Saúde e Ambiente da Universidade Federal do Vale do São Francisco (LADESA/UNIVASF), localizado em Petrolina, entre as semanas epidemiológicas 11 e 21 de 2024 (março a maio), durante a epidemia de SARI em pacientes pediátricos. Este estudo transversal incluiu amostras de pacientes de até cinco anos de idade com doença semelhante à gripe que evoluíram para SARI devido à presença de um ou mais dos seguintes sinais clínicos: dispneia, níveis de saturação de oxigênio inferiores a 95% ou desconforto respiratório. Esses critérios foram estabelecidos pelo Ministério da Saúde do Brasil. Os dados clínicos e sociodemográficos foram obtidos a partir da Ficha de Investigação de Síndrome Respiratória Aguda Grave (SRAG) registrada no Sistema de Informação de Vigilância Epidemiológica da Gripe (SIVEP-Gripe).

### **5.3.2 Detecção de patógenos respiratórios**

As amostras de *swab* nasofaríngeo, que foram recebidas em meio de transporte viral, foram

processadas em criotubos de 2,0 mL e armazenadas em um ultrafreezer ajustado a -80°C. Posteriormente, o material genético foi extraído utilizando o kit Extracta DNA e RNA Viral Fast em um extrator automatizado (Extracta 32, Locus do Brasil, São Paulo, Brasil) de acordo com as instruções do fabricante. A presença do SARS-CoV-2 foi confirmada por PCR em tempo real, utilizando o kit GeneFinder COVID-19/Flu A&B RealAmp (OSANG Healthcare, Gyeonggi-do, República da Coreia).

O kit Xgen Multi PR 21 (Mobius Life Science, Paraná, Brasil) foi utilizado para a detecção dos seguintes patógenos: vírus influenza A (FLUAV), vírus influenza B (FLUBV), influenza A(H1N1)pdm09 (H1N1), coronavírus humanos (HCoV-NL63, HCoV-229E, HCoV-OC43, HCoV\_HKU1), vírus parainfluenza humanos 1–4 (HPIV1–4), metapneumovírus humanos A e B (HMPV), rinovírus (RV), vírus sincicial respiratório A e B (RSV), enterovírus (EV), parechovírus humano (HPeV), adenovírus humano (HAdV), bocavírus humano (HBoV) e *Mycoplasma pneumoniae* (Mpneu). O kit emprega sondas de hidrólise marcadas com fluoróforos distintos (FAM, VIC, ROX e Cy5) para a detecção dos alvos. Todas as reações foram realizadas no sistema de PCR em tempo real QuantStudio™ 5 (Thermo Fisher Scientific, Massachusetts, EUA).

### ***5.3.3 Análises estatísticas***

A normalidade da distribuição das variáveis contínuas foi verificada utilizando o teste de Shapiro-Wilk. As variáveis categóricas foram expressas como frequência absoluta e percentual, enquanto as variáveis contínuas foram expressas como mediana e intervalo interquartil. Os dados ausentes foram tratados como “em branco” e excluídos da análise estatística. As análises estatísticas foram realizadas utilizando o software JASP, versão 0.18.3 (Amsterdã, Holanda do Norte, Holanda).

### ***5.3.4 Aspectos éticos***

O estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética do HC-UFPE (CAAE: 51751121.0.0000.8807), que concedeu dispensa do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido por se tratar de pesquisa com material biológico e dados secundários provenientes da rotina assistencial, sem intervenção ou contato direto com os participantes. A obtenção individual do consentimento mostrou-se inviável diante da natureza retrospectiva e do volume de registros analisados. As amostras e informações foram codificadas numericamente, garantindo anonimização, confidencialidade e

risco mínimo aos participantes, em conformidade com a Resolução CNS nº 466/2012 e diretrizes do Sistema CEP/CONEP.

## 6. RESULTADOS

### *6.1 Artigo I*

**Título:** Prevalência e fatores clínicos associados à detecção de patógenos respiratórios em casos pediátricos e adultos de infecção respiratória aguda grave: um estudo transversal do Nordeste do Brasil

**Periódico submetido:** BMC Infectious Diseases

Sávio Luiz Pereira Nunes<sup>1,2</sup>, Chirles Araújo de França<sup>2</sup>, José Valter Joaquim Silva Júnior<sup>3,4,5,6</sup>, Carlos Dornels Freire de Souza<sup>2,7</sup>, Anderson da Costa Armstrong<sup>2,7</sup> e Rodrigo Feliciano do Carmo<sup>1,2,7</sup>

1 Programa de Pós-graduação em Biologia Celular e Molecular Aplicada, Universidade de Pernambuco (UPE), R. Arnóbio Marques 310, Santo Amaro, Recife, Pernambuco, 50100-130, Brasil

2 Laboratório Avançado de Diagnóstico e Estudos em Saúde e Ambiente (LADESA), Universidade Federal do Vale do São Francisco (UNIVASF), Av. José de Sá Maniçoba s/n, Centro, Petrolina, Pernambuco, 56304-205, Brasil

3 Setor de Virologia, Departamento de Medicina Veterinária, Universidade Federal de Santa Maria (UFSM), Av. Roraima 1000, Cidade Universitária, Camobi, Santa Maria, Rio Grande do Sul, 97105-900, Brasil

4 Setor de Virologia, Instituto Keizo Asami, Universidade Federal de Pernambuco (UFPE), Av. Prof. Moraes Rego, Cidade Universitária, Recife, Pernambuco, 50670-901, Brasil

5 Laboratório de Neuroimunologia NB3, Universidade Federal de Santa Maria (UFSM), Av. Roraima 1000, Cidade Universitária, Camobi, Santa Maria, Rio Grande do Sul, 97105-900, Brasil

6 Departamento de Microbiologia e Parasitologia, Universidade Federal de Santa Maria (UFSM), Av. Roraima 1000, Cidade Universitária, Camobi, Santa Maria, Rio Grande do Sul, 97105-900, Brazil

7 Colegiado de Medicina, Universidade Federal do Vale do São Francisco (UNIVASF), Av. José de Sá Maniçoba s/n, Centro, Petrolina, Pernambuco, 56304-205, Brasil

## **Resumo**

**Contexto:** A infecção respiratória aguda grave (SARI) continua a representar uma carga significativa nas populações pediátricas e adultas, especialmente em países de baixa e média renda. Este estudo transversal teve como objetivo determinar a frequência e os fatores clínicos associados a patógenos respiratórios em casos de SARI em sete municípios do Nordeste do Brasil.

**Métodos:** De fevereiro a setembro de 2022 e 2023, amostras respiratórias de pacientes com SARI foram analisadas utilizando RT-PCR em tempo real para detectar 22 patógenos respiratórios, incluindo o SARS-CoV-2. Dados clínicos e demográficos foram avaliados para identificar associações com padrões de detecção de patógenos.

**Resultados:** Dos 326 casos de SARI, 262 (80,37%) foram positivos para outros patógenos respiratórios (ORP) e 31 (9,50%) para SARS-CoV-2. Entre os casos de ORP, 130 (49,61%) foram detecções únicas e 132 (50,38%) foram codetecções. Os patógenos detectados com mais frequência foram o rinovírus (RV, 25,11%) e o vírus sincicial respiratório A e B (RSV, 19,91%). A febre dobrou as chances de codetecção (OR = 2,054; IC 95% = 1,048 - 4,026; p = 0,036), enquanto o vômito representou uma redução de aproximadamente 68% (OR = 0,323; IC 95% = 0,141 - 0,741; p = 0,008).

**Conclusões:** O rinovírus (RV) e o vírus sincicial respiratório A e B (RSV) foram os patógenos mais prevalentes, particularmente em casos pediátricos de SARI. Padrões clínicos distintos foram observados entre detecções únicas e codetecções, incluindo diferenças na prevalência de febre e vômito. Esses achados destacam a apresentação clínica heterogênea da SARI e a necessidade de estratégias de vigilância e manejo específicas para cada patógeno.

**Palavras-chave:** criança, adulto, infecções, vírus, epidemias.

## Introdução

As infecções respiratórias agudas (ARI) continuam sendo uma grande preocupação de saúde pública global e são causadas principalmente por uma ampla variedade de patógenos. Estes incluem, entre outros, rinovírus (RV), vírus sincicial respiratório (RSV), adenovírus humano (HAdV), vírus da gripe e coronavírus 2 da síndrome respiratória aguda grave (SARS-CoV-2) (SEO et al., 2014). Crianças e idosos são particularmente suscetíveis à ARI, com um risco maior de desenvolver complicações em comparação com adultos mais jovens (TREGONING; SCHWARZE, 2010). As manifestações clínicas da ARI variam de sintomas leves, como tosse, dor de cabeça e rinorreia, a condições graves, incluindo pneumonia e infecção respiratória aguda grave (SARI), que podem ser fatais.

No Brasil, o Ministério da Saúde define a SARI com base na presença de sinais clínicos como dispneia, desconforto respiratório e saturação de oxigênio abaixo de 95% (BRASIL, 2021). Grande parte das pesquisas atuais sobre patógenos respiratórios tem se concentrado na caracterização de seus perfis etiológicos e padrões de transmissão sazonal em diferentes grupos demográficos (FU et al., 2024; KARABULUT et al., 2024; LI et al., 2021; PUN et al., 2024; WALKER et al., 2022a). Um número crescente de estudos também tem explorado o papel das codeteções, tanto na expansão do espectro clínico das ARI (ALKHALF et al., 2022; JI et al., 2023; YAKOVLEV et al., 2024) quanto na gravidade da doença (DUYU; KARAKAYA, 2021; GOMEZ-GARCIA et al., 2024; ZHANG et al., 2021).

Dados epidemiológicos do Brasil destacam a carga clínica dos patógenos respiratórios. Eisen et al. (2021) relataram altas taxas de infecções por SARS-CoV-2 e RSV entre crianças e adultos hospitalizados com síndrome do desconforto respiratório agudo (SDRA) entre março e dezembro de 2020. Da mesma forma, Dias et al. (2024), utilizando dados do Sistema de Informação de Vigilância Epidemiológica da Gripe (SIVEP-Gripe), identificaram aumento da mortalidade entre crianças e adolescentes com ARI grave, especialmente aqueles que apresentavam saturação de oxigênio abaixo de 95%, comorbidades e residência na região Nordeste do país. Esses pacientes foram afetados tanto pelo SARS-CoV-2 quanto por vírus respiratórios sazonais, incluindo influenza, HAdV e RSV.

Nesse contexto, mapear a prevalência de patógenos respiratórios em casos de SARI é essencial por várias razões: (i) as ARI contribuem significativamente para a carga global de doenças infecciosas (BENDER et al., 2024); (ii) é imperativo compreender a relação entre os

padrões de detecção de patógenos respiratórios e as manifestações clínicas para melhorar o manejo e desfecho clínicos (MOSTAFA et al., 2024); e (iii) tais estudos fornecem *insights* sobre a dinâmica de circulação comunitária dos patógenos envolvidos em SARI entre diferentes faixas etárias (TANG et al., 2023a). Portanto, o objetivo deste estudo foi determinar a frequência de patógenos respiratórios e os fatores clínicos associados à sua ocorrência em pacientes pediátricos e adultos diagnosticados com SARI em municípios do Nordeste do Brasil.

## **Métodos**

### *Desenho do estudo*

Este estudo transversal incluiu pacientes pediátricos e adultos diagnosticados com infecção respiratória aguda grave (SARI). Inicialmente, o banco de dados Síndrome Respiratória Aguda Grave (SRAG) do Ministério da Saúde do Brasil (BRASIL, 2024) foi consultado para obter o número nacional de testes positivos para patógenos respiratórios entre 2017 e 2022. O período de fevereiro a setembro nos anos de 2017 e 2019 apresentou números mais elevados de casos de SARI em comparação com os meses de outubro a janeiro (Figura 1). Com base nesse padrão, o período de fevereiro a setembro de 2022 e 2023 foi selecionado para a detecção de patógenos respiratórios em amostras de swab nasofaríngeo. Além disso, observou-se um aumento substancial nos casos de SARI em todo o país entre 2020 e 2022, coincidindo com a pandemia da COVID-19 (Figura 2).

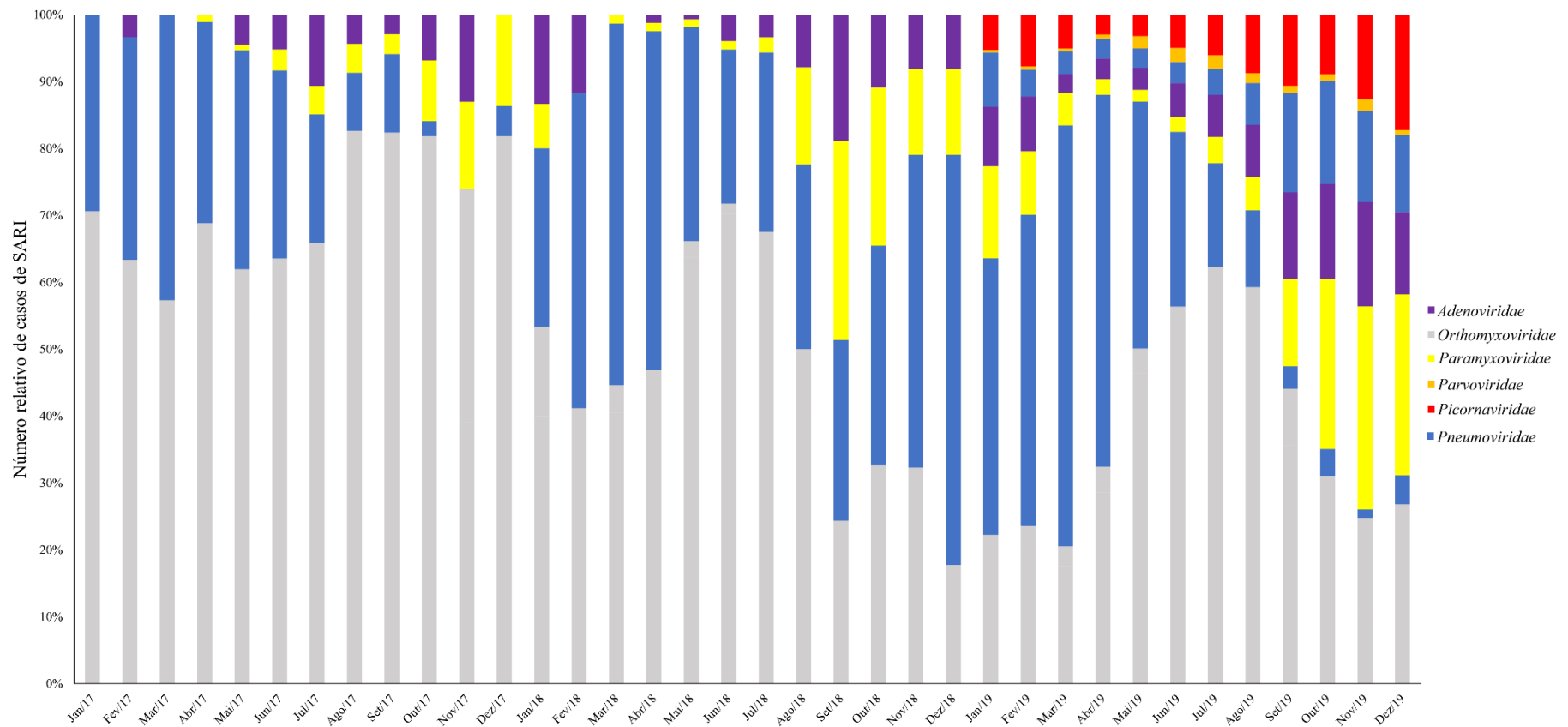


Figura 1: Número relativo de testes positivos para patógenos respiratórios em amostras de pacientes diagnosticados com infecção respiratória aguda grave (SARI) no Brasil, de 2017 a 2019. *Adenoviridae* [adenovírus humano (HAdV)], *Orthomyxoviridae* [vírus influenza A (FLUAV) e vírus influenza B (FLUBV)], *Paramyxoviridae* [vírus parainfluenza humano 1-4 (HPIV1-4)], *Parvoviridae* [bocavírus humano (HBoV)], *Picornaviridae* [rinovírus (RV)] e *Pneumoviridae* [metapneumovírus humano (HMPV) e vírus sincicial respiratório (RSV)].

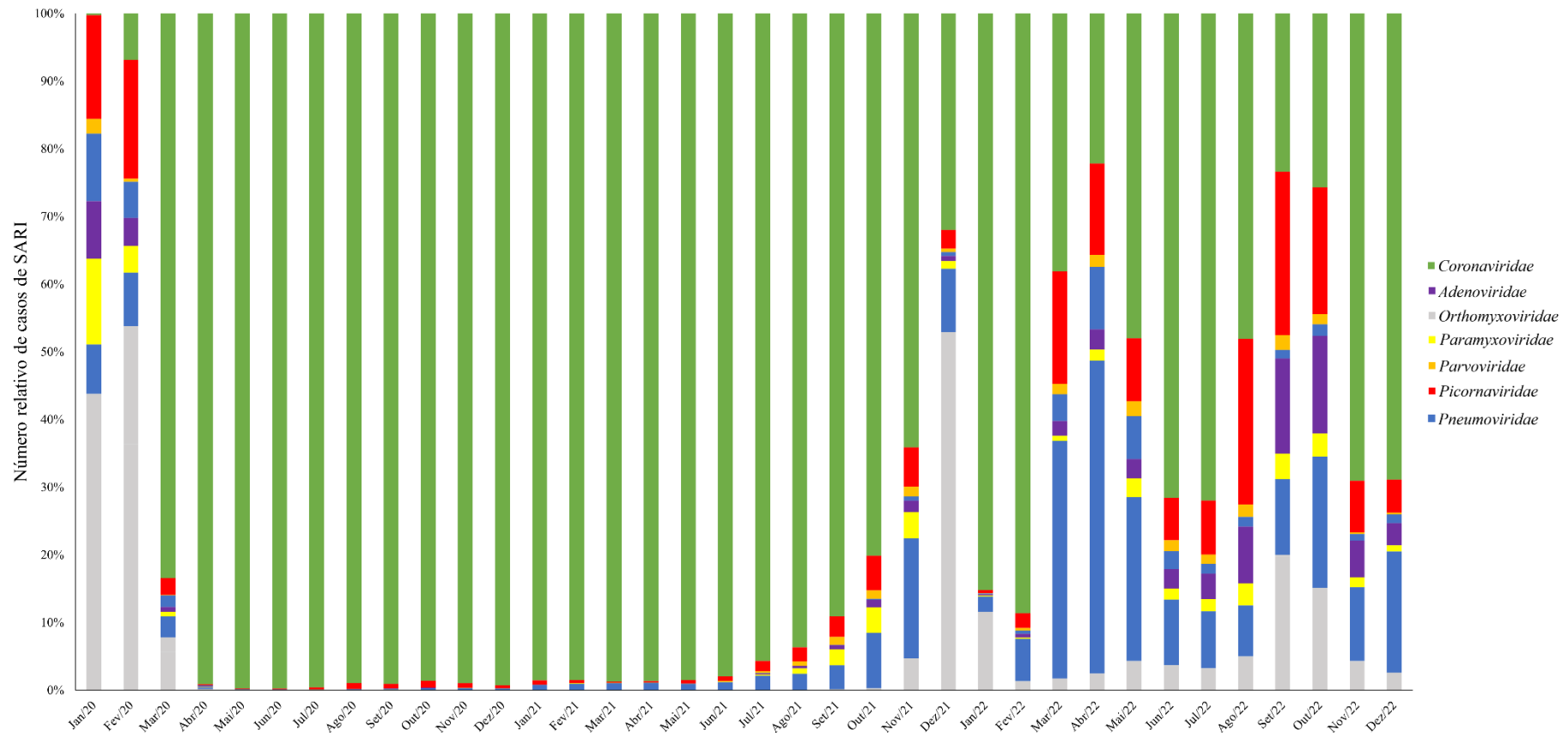


Figura 2: Número relativo de testes positivos para patógenos respiratórios em amostras de pacientes diagnosticados com infecção respiratória aguda grave (SARI) no Brasil, de 2020 a 2022. *Adenoviridae* [adenovírus humano (HAdV)], *Coronaviridae* [coronavírus da síndrome respiratória aguda grave 2 (SARS-CoV-2)], *Orthomyxoviridae* [vírus influenza A (FLUAV) e vírus influenza B (FLUBV)], *Paramyxoviridae* [vírus parainfluenza humano 1-4 (HPIV1-4)], *Parvoviridae* [bocavírus humano (HBoV)], *Picornaviridae* [rinovírus (RV)] e *Pneumoviridae* [metapneumovírus humano (HMPV) e vírus sincicial respiratório (RSV)].

### *Coleta de amostras e dados clínicos*

Amostras de *swab* nasofaríngeo foram coletadas de pacientes residentes em sete municípios (Afrânio, Cabrobó, Dormentes, Lagoa Grande, Petrolina, Orocó e Santa Maria da Boa Vista) no estado de Pernambuco, Nordeste do Brasil. Essas amostras foram enviadas ao Laboratório de Pesquisa Multiusuário do Hospital Universitário Dr. Washington Antônio de Barros (EBSERH-UNIVASF), em Petrolina, Pernambuco, entre fevereiro e setembro de 2022 e 2023. As amostras elegíveis foram obtidas de pacientes pediátricos e adultos com suspeita de infecção por SARS-CoV-2, apresentando doença semelhante à gripe e que evoluíram para SARI, conforme definido pela presença de pelo menos um dos seguintes sinais clínicos: dispneia, saturação de oxigênio abaixo de 95% ou desconforto respiratório, de acordo com os critérios estabelecidos pelo Ministério da Saúde do Brasil (BRASIL, 2021). Os dados sociodemográficos e clínicos foram obtidos a partir dos formulários oficiais de notificação de SARI coletados no momento da admissão do paciente e disponíveis no banco de dados da Secretaria de Saúde do Estado de Pernambuco.

### *Deteção de patógenos respiratórios*

As amostras recebidas em meio de transporte viral foram alíquotadas em criotubos de 2,0 mL e armazenadas em ultrafreezer a  $-80^{\circ}\text{C}$ . O RNA/DNA viral foi extraído utilizando o kit Extracta DNA e RNA Viral Fast com o sistema automatizado Extracta 32 (Loccus do Brasil, São Paulo, Brasil), seguindo o protocolo do fabricante.

A detecção do SARS-CoV-2 foi realizada por RT-qPCR utilizando um dos seguintes kits de diagnóstico, dependendo do momento da coleta da amostra: Allplex™ SARS-CoV-2 Assay (Seegene, Seul, Coreia do Sul), SARS-CoV-2 EDx (Bio-Manguinhos/FIOCRUZ, Rio de Janeiro, Brasil), BIOMOL One Step/COVID-19 (IBMP, Paraná, Brasil), GeneFinder™ COVID-19/Flu A&B RealAmp (OSANG Healthcare, Coreia do Sul) ou protocolo CDC (Centers for Disease Control and Prevention, EUA).

A detecção de outros patógenos respiratórios (ORP) foi realizada utilizando o kit Xgen Multi PR 21 (Mobius Life Science, Paraná, Brasil), que tem como alvo os seguintes agentes: vírus influenza A (FLUAV), vírus influenza B (FLUBV), influenza A(H1N1)pdm09 (H1N1), coronavírus humanos (HCoV-NL63, HCoV-229E, HCoV-OC43, HCoV-HKU1), vírus parainfluenza humanos 1–4 (HPIV1–4), metapneumovírus humanos A e B (HMPV), rinovírus

(RV), vírus sincicial respiratório A e B (RSV), enterovírus (EV), parechovírus humano (HPeV), adenovírus humano (HAdV), bocavírus humano (HBoV) e *Mycoplasma pneumoniae* (Mpneu). A detecção foi realizada utilizando sondas de hidrólise marcadas com fluoróforos (FAM, VIC, ROX e Cy5) e a amplificação foi realizada no sistema de PCR em tempo real QuantStudio™ 5 (Thermo Fisher Scientific, Massachusetts, EUA).

#### *Aprovação ética e consentimento para participação*

O estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética do HC-UFPE (CAAE: 51751121.0.0000.8807), que concedeu dispensa do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido por se tratar de pesquisa com material biológico e dados secundários provenientes da rotina assistencial, sem intervenção ou contato direto com os participantes. A obtenção individual do consentimento mostrou-se inviável diante da natureza retrospectiva e do volume de registros analisados. As amostras e informações foram codificadas numericamente, garantindo anonimização, confidencialidade e risco mínimo aos participantes, em conformidade com a Resolução CNS nº 466/2012 e diretrizes do Sistema CEP/CONEP.

#### *Tratamento de dados ausentes*

A análise inicial dos dados revelou a presença de dados omissos (*missing data*) em variáveis clínicas categóricas. Para evitar o viés de seleção decorrente da exclusão de amostras e manter o poder estatístico da análise, optou-se pela técnica de imputação múltipla não paramétrica. Utilizou-se o algoritmo missForest, implementado via pacote missForest (STEKHOVEN; BÜHLMANN, 2012) no software R (versão 4.5.2) (R CORE TEAM, 2025). A escolha deste método justifica-se por sua robustez em lidar com dados biológicos multidimensionais, variáveis categóricas e contínuas simultaneamente, além de não exigir pressupostos sobre a distribuição normal dos dados. O algoritmo opera através do treinamento de florestas aleatórias (*Random Forests*) de forma iterativa, imputando os valores ausentes com base na predição das demais variáveis do conjunto de dados. A configuração do algoritmo incluiu o uso de 100 árvores por floresta ( $n_{tree} = 100$ ) e um limite de 10 iterações para convergência. A qualidade e a acurácia da imputação foram validadas por meio da estimativa do erro *Out-of-Bag* (OOB). O tratamento dos dados ausentes demonstrou alta precisão, com uma Proporção de Classificação Incorreta (PFC) de 2,71% para as variáveis categóricas, o que confirmou a fidedignidade do processo de preenchimento e a preservação da estrutura original dos dados clínicos.

### *Análises estatísticas*

As variáveis categóricas foram apresentadas como frequências absolutas e percentuais. O teste qui-quadrado de Pearson, ou Exato de Fisher, quando necessário, foram aplicados para avaliar as associações entre as variáveis categóricas (sexo, idade, sinais clínicos, vacinação contra a COVID-19, hospitalização, ocupação de leitos hospitalares, uso de suporte ventilatório e desfecho). Um valor de  $p < 0,05$  foi considerado estatisticamente significativo, com um intervalo de confiança de 95%. As seguintes variáveis foram incluídas no modelo de regressão logística múltipla: sexo, idade e presença de comorbidades, bem como as variáveis com  $p < 0,05$  na análise univariada. As análises estatísticas foram realizadas utilizando os softwares JASP, versões 0.18.3 e 0.19.1 (Amsterdã, Holanda do Norte, Holanda), IBM SPSS Statistics v. 22 (Chicago, Illinois, EUA) e R, versão 4.5.2 (Viena, Áustria) (R CORE TEAM, 2025).

### **Resultados**

Um total de 7.307 amostras de *swab* nasofaríngeo foram recebidas entre fevereiro e setembro de 2022 e 2023 (Figura 3). Destas, 326 foram relatadas como casos de SARI, o que resultou na detecção de 462 patógenos respiratórios. Entre esses 462 testes positivos, os vírus identificados com mais frequência foram rinovírus (RV; 116; 25,11%), vírus sincicial respiratório A e B (RSV; 92; 19,91%) e bocavírus humano (HBoV; 62; 13,42%). Apenas um caso foi identificado para cada um dos seguintes patógenos: vírus parainfluenza humano 1 (HPIV1), influenza A(H1N1)pdm09 (H1N1), coronavírus humano NL63 (HCoV\_NL63), coronavírus humano HKU1 (HCoV\_HKU1) e *Mycoplasma pneumoniae* (M<sub>pneu</sub>) (Figura 4).

Entre os 150 testes positivos correspondentes a detecções de um único patógeno, RV (48; 32,00%), RSV (38; 25,33%) e SARS-CoV-2 (20; 13,33%) foram os mais prevalentes. Os vírus influenza foram identificados apenas em detecções únicas, com dois casos de influenza A (FLUAV) em 2022 e três casos de influenza B (FLUBV) em 2023 (Figura 5).

Entre os casos de codetecções duplas, o RSV e o RV foram os mais prevalentes. Os seguintes patógenos foram detectados com RV: HAdV (19/50; 38%), RSV (10/50; 20%), HBoV (7/50; 14%), HMPV (4/50; 8%), SARS-CoV-2 (3/50; 6%), HPIV3 (3/50; 6%), HPeV (2/50; 4%) e HCoV\_OC43 (2/50; 4%). O RSV demonstrou uma alta frequência de codetecção com o HPeV (12/34; 35,29%). Foi observada a codetecção do SARS-CoV-2 com outros vírus respiratórios, com o RV sendo identificado em três dos seis casos (50%), seguido pelo HAdV, HBoV e HPIV1, cada um detectado em um dos seis casos (16,66%) (Figura 6).

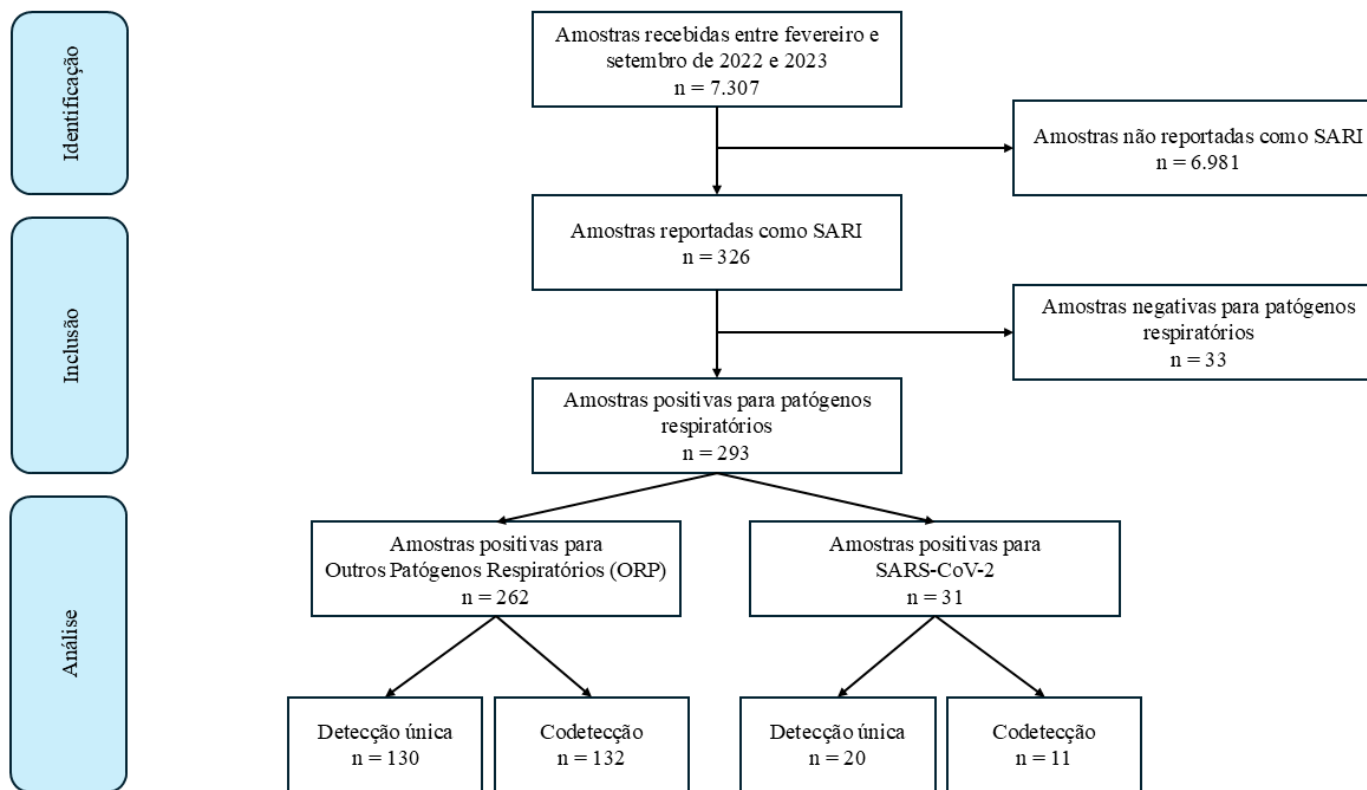


Figura 3: Diagrama de fluxo STROBE. Infecção respiratória aguda grave (SARI), Outros Patógenos Respiratórios (ORP) e coronavírus da síndrome respiratória aguda grave 2 (SARS-CoV-2).

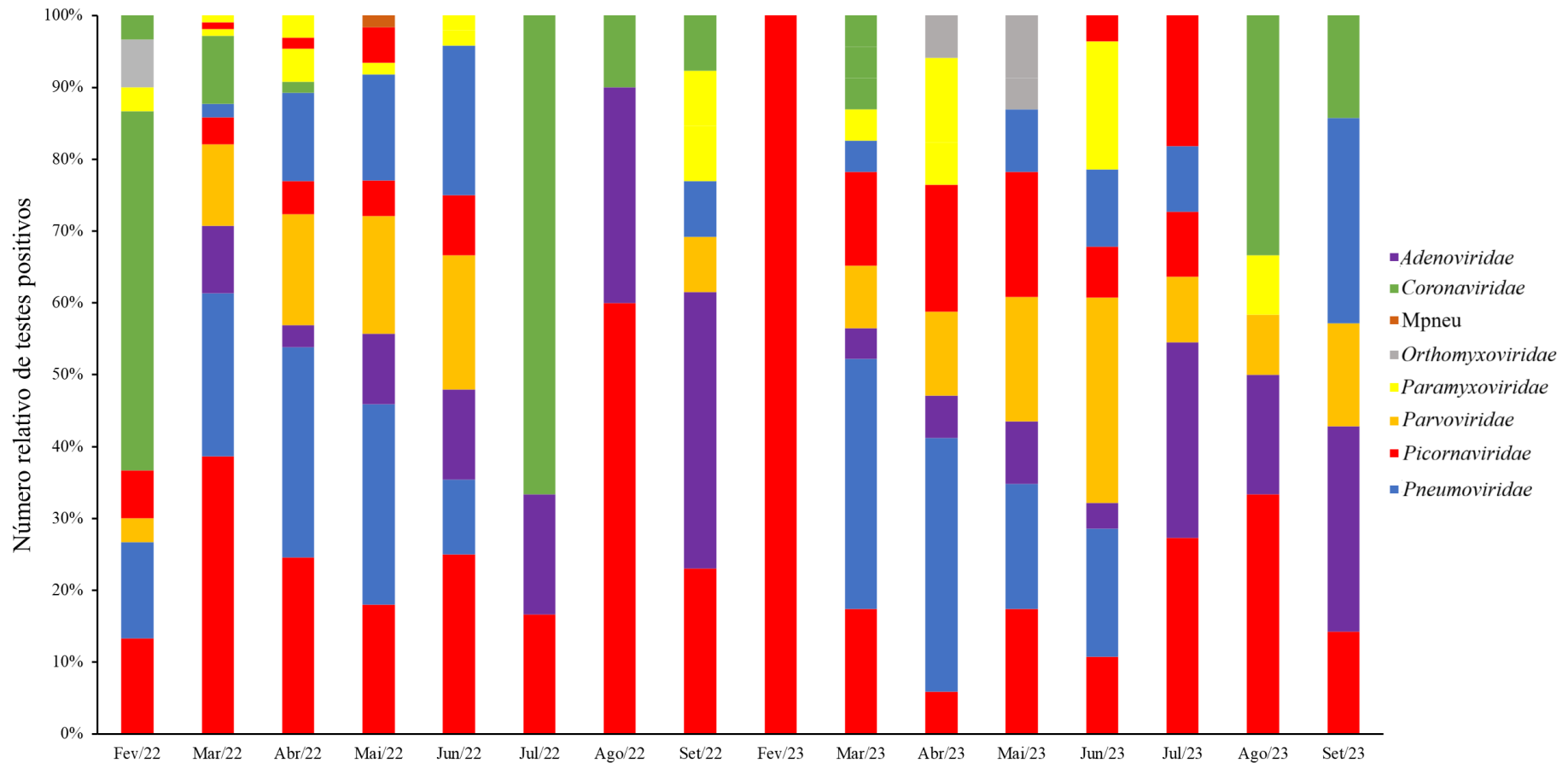


Figura 4: Distribuição relativa dos testes positivos para patógenos respiratórios em amostras de pacientes adultos e pediátricos diagnosticados com infecção respiratória aguda grave (SARI) em sete municípios do estado de Pernambuco, Nordeste do Brasil, de fevereiro a setembro de 2022 e 2023. *Adenoviridae* [adenovírus humano (HAdV)], *Coronaviridae* [coronavírus humanos (HCoV-NL63, HCoV-229E, HCoV-OC43, HCoV-HKU1) e coronavírus da síndrome respiratória aguda grave 2 (SARS-CoV-2)], *Orthomyxoviridae* [vírus influenza A (FLUAV), vírus influenza B (FLUBV) e influenza A(H1N1)pdm09 (H1N1)], *Paramyxoviridae* [vírus parainfluenza humano 1–4 (HPIV1–4)], *Parvoviridae* [bocavírus humano (HBoV)], *Mycoplasma pneumoniae* (Mpneu), *Picornaviridae* [rinovírus (RV), enterovírus (EV) e parechovírus humano (HPeV)] e *Pneumoviridae* [metapneumovírus humano A e B (HMPV) e vírus sincicial respiratório A e B (RSV)].

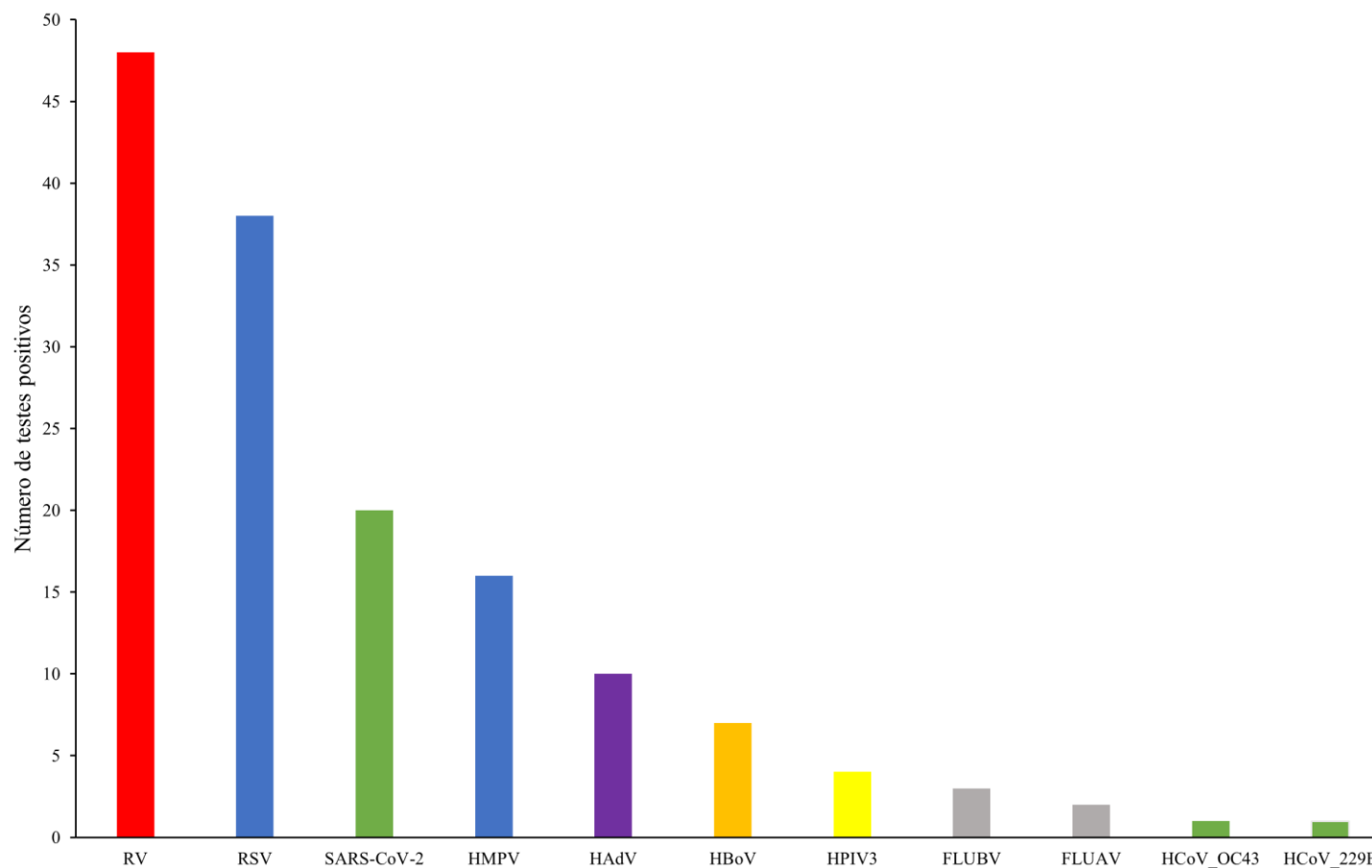


Figura 5: Número de testes positivos de detecção única de patógenos respiratórios identificados em amostras de pacientes adultos e pediátricos diagnosticados com infecção respiratória aguda grave (SARI) em sete municípios do estado de Pernambuco, Nordeste do Brasil, de fevereiro a setembro de 2022 e 2023. Vírus influenza A (FLUAV), vírus influenza B (FLUBV), coronavírus humanos (HCoV-NL63 e HCoV-229E), vírus parainfluenza humano 3 (HPIV3), metapneumovírus humano A e B (HMPV), rinovírus (RV), vírus sincicial respiratório A e B (RSV), adenovírus humano (HAdV) e bocavírus humano (HBoV).

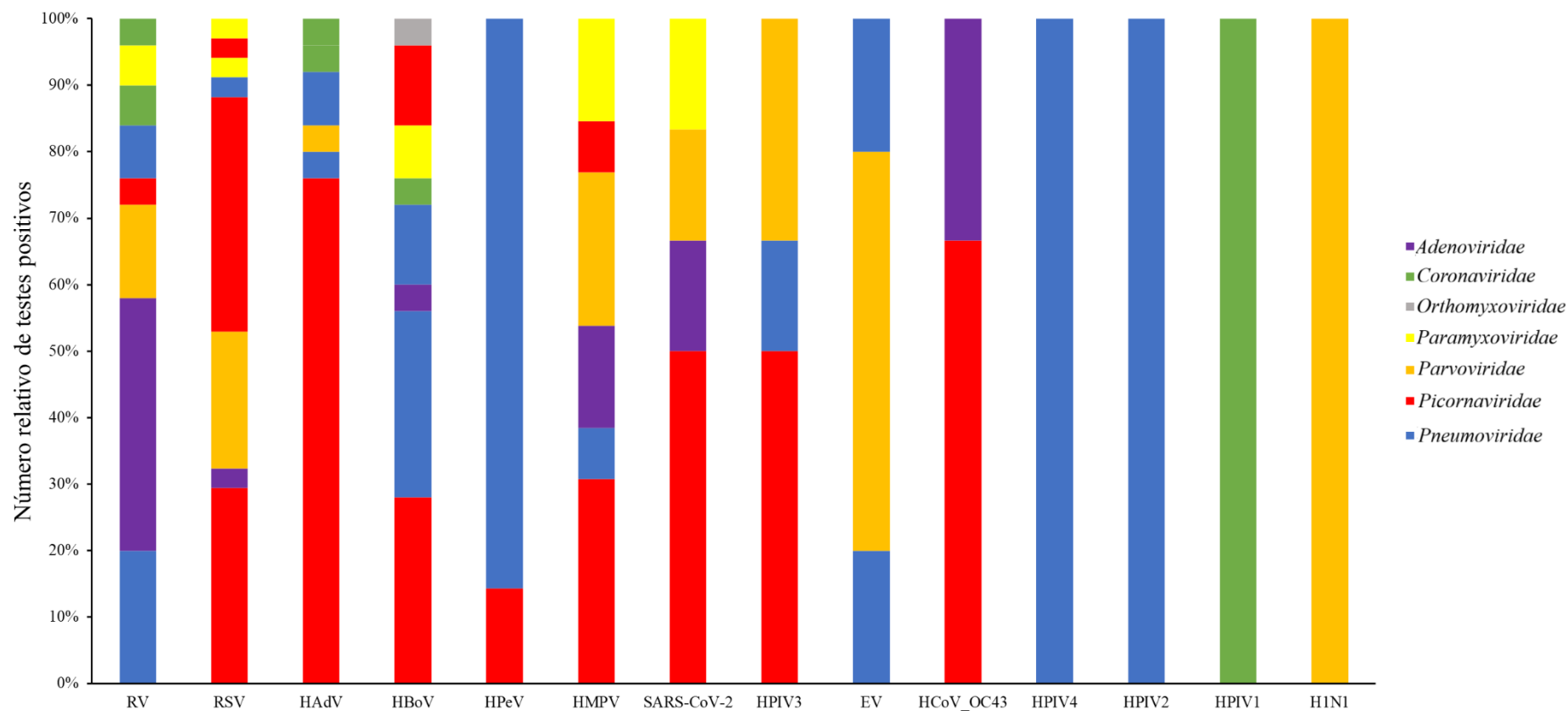


Figura 6: Número relativo de testes positivos para codeteção de dois patógenos respiratórios em amostras de pacientes adultos e pediátricos diagnosticados com infecção respiratória aguda grave (SARI) em sete municípios do estado de Pernambuco, Nordeste do Brasil, de fevereiro a setembro de 2022 e 2023. O eixo x representa o patógeno, com cada cor indicando um patógeno codetectado. *Adenoviridae* [adenovírus humano (HAdV)], *Coronaviridae* [coronavírus humano (HCoV-NL63)], *Orthomyxoviridae* [influenza A(H1N1)pdm09 (H1N1)], *Paramyxoviridae* [vírus parainfluenza humano 1–4 (HPIV1–4)], *Parvoviridae* [bocavírus humano (HBoV)], *Picornaviridae* [rinovírus (RV), enterovírus (EV) e parechovírus humano (HPeV)] e *Pneumoviridae* [metapneumovírus humano A e B (HMPV) e vírus sincicial respiratório A e B (RSV)].

Houve codeteccção de três ou mais patógenos em um total de 50 amostras. As codeteccções mais prevalentes foram RV – RSV – HBoV (5/50; 10%) e RSV – HBoV – HPeV (4/50; 8%). Entre as amostras positivas para SARS-CoV-2, cinco casos envolveram a codeteccção de três ou mais patógenos, incluindo as seguintes combinações: RSV – HPeV – SARS-CoV-2; RSV – HBoV – SARS-CoV-2; RV – HPIV3 – SARS-CoV-2; RV – HBoV – SARS-CoV-2; e RV – RSV – HBoV – HPIV3 – SARS-CoV-2. Notavelmente, HPIV1 e H1N1 não foram identificados em casos de codeteccção de três ou mais patógenos (Figura 7).

Entre os pacientes positivos para ORP, a maioria foi do sexo masculino (158; 60,30%), com idade entre 0 e 12 meses (151; 57,63%). Houve associação entre a idade em anos e a detecção de ORP ( $p = 0,027$ ), mas que não foi observada ao subdividir a idade em classes. Apesar disso, notou-se maior frequência de indivíduos com idade entre 0 e 12 meses em casos de codeteccção em relação à detecção única de ORP. Por sua vez, as detecções únicas foram significativamente mais associadas ao vômito em comparação com as codeteccções ( $p = 0,007$ ), enquanto a febre foi observada com mais frequência nos casos de codeteccção ( $p = 0,048$ ) (Tabela 1). Foi realizada uma análise de regressão logística múltipla e, entre as variáveis examinadas, a febre e o vômito demonstraram associação com a detecção de ORP. Os resultados sugeriram que os indivíduos com febre tiveram o dobro de chance de apresentarem uma codeteccção em comparação com aqueles sem febre (OR = 2,054; IC 95% = 1,048 - 4,026;  $p = 0,036$ ). Em contrapartida, o vômito reduziu as chances de codeteccção em aproximadamente 68% (OR = 0,323; IC 95% = 0,141 - 0,741;  $p = 0,008$ ). As demais variáveis incorporadas ao modelo não demonstraram associação significativa com a detecção de ORP (Tabela 2).

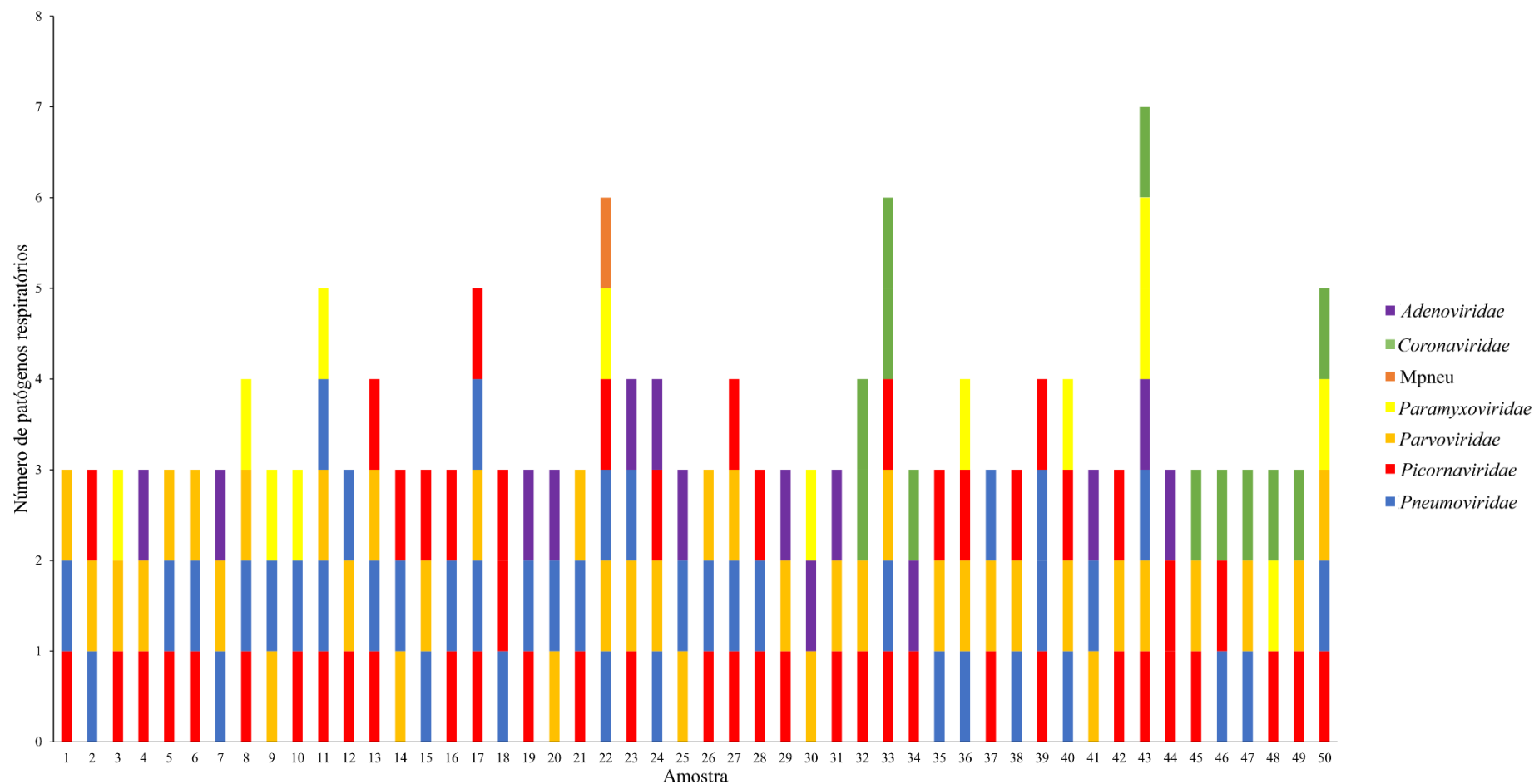


Figura 7: Número de patógenos respiratórios identificados em casos de codeteção de três ou mais patógenos em pacientes adultos e pediátricos diagnosticados com infecção respiratória aguda grave (SARI) em sete municípios do estado de Pernambuco, Nordeste do Brasil, de fevereiro a setembro de 2022 e 2023. *Adenoviridae* [adenovírus humano (HAdV)], *Coronaviridae* [coronavírus humanos (HCoV-NL63, HCoV-229E, HCoV-OC43, HCoV-HKU1) e coronavírus da síndrome respiratória aguda grave 2 (SARS-CoV-2)], *Mycoplasma pneumoniae* (Mpneu), *Paramyxoviridae* [vírus parainfluenza humano 2–4 (HPIV2–4)], *Parvoviridae* [bocavírus humano (HBoV)], *Picornaviridae* [rinovírus (RV), enterovírus (EV) e parechovírus humano (HPeV)] e *Pneumoviridae* [metapneumovírus humano A e B (HMPV) e vírus sincicial respiratório A e B (RSV)].

Tabela 1. Características clínicas e sociodemográficas de pacientes adultos e pediátricos diagnosticados com infecção respiratória aguda grave (SARI) em sete municípios do estado de Pernambuco, Nordeste do Brasil, de fevereiro a setembro de 2022 e 2023.

Variáveis	ORP			SARS-CoV-2		
	Detecção única	Codetecção	Valor de p* (p <sub>c</sub> **)	Detecção única	Codetecção	Valor de p* (p <sub>c</sub> **)
N	130	132		20	11	
<i>Sexo</i>						
Masculino, n (%)	81 (62,30)	77 (58,33)	0,511	10 (50,00)	2 (18,18)	0,082
Feminino, n (%)	49 (37,69)	55 (41,66)		10 (50,00)	9 (81,81)	
<i>Idade</i>						
Meses, mediana (IQR)	12 (6,25 - 36)	12 (5,75 - 24)	0,080	828 (717 - 894)	60 (11,50 - 84)	<b>0,006</b>
Anos, mediana (IQR)	1 (0 - 3)	1 (0 - 2)	<b>0,027</b>	69 (59,75 - 74,50)	5 (0,50 - 7)	<b>0,004</b>
0 - 12 meses, n (%)	74 (56,92)	83 (62,88)	0,565	3 (15)	5 (45,45)	< 0,001
2 - 4 anos, n (%)	36 (27,69)	36 (27,27)		-	-	
5 - 17 anos, n (%)	18 (13,84)	12 (9,09)		-	5 (45,45)	
18 anos ou mais, n (%)	2 (1,54)	1 (0,76)		17 (85)	1 (9,09)	
<i>Sinais clínicos</i>						
Febre, n (%)	100 (76,92)	114 (86,36)	<b>0,048 (0,036)</b>	15 (75,00)	7 (63,63)	0,505
Tosse, n (%)	125 (96,15)	121 (91,66)	0,129	16 (80,00)	11 (100,00)	0,112
Dispneia, n (%)	95 (73,07)	106 (80,30)	0,166	14 (70,00)	9 (81,81)	0,472
Coriza/congestão nasal, n (%)	35 (26,92)	40 (30,30)	0,545	5 (25,00)	5 (45,45)	0,244
Dor de garganta, n (%)	7 (5,38)	3 (2,27)	0,189	4 (20,00)	-	0,269
Fadiga, n (%)	-	3 (2,27)	0,247	7 (35,00)	1 (9,09)	0,115
Desconforto Respiratório, n (%)	101 (77,69)	100 (75,75)	0,711	8 (40,00)	8 (72,72)	0,081
Distúrbios olfativos e/ou gustativos, n (%)	-	-	-	1 (5,00)	-	1,000
Vômito, n (%)	23 (17,69)	9 (6,81)	<b>0,007 (0,008)</b>	3 (15,00)	-	0,535
Diarreia, n (%)	16 (12,30)	10 (7,57)	0,200	4 (20,00)	-	0,269
Cefaleia, n (%)	-	1 (0,75)	1,000	1 (5,00)	-	1,000
Saturação de oxigênio < 95%, n (%)	78 (60,00)	87 (65,90)	0,322	14 (70,00)	9 (81,81)	0,472
Mialgia, n (%)	-	-	-	1 (5,00)	-	1,000
Cianose, n (%)	1 (0,76)	-	0,496	1 (5,00)	-	1,000
Batimento asa de nariz, n (%)	1 (0,76)	1 (0,75)	0,991	-	-	-
Dor abdominal, n (%)	5 (3,84)	1 (0,75)	0,095	1 (5,00)	-	1,000
Inapetência, n (%)	-	1 (0,75)	1,000	-	-	-
Obstrução nasal, n (%)	5 (3,84)	5 (3,78)	0,980	-	-	-

\* valor de p obtido utilizando o teste qui-quadrado de Pearson ou Exato de Fisher \*\* valor de p ajustado para idade, sexo e comorbidades por regressão logística múltipla. Associações significativas estão em negrito. ORP: Outros Patógenos Respiratórios; SARS-CoV-2: Coronavírus da síndrome respiratória aguda grave 2; IQR: Intervalo Interquartil.

Tabela 1 (continuação). Características clínicas e sociodemográficas de pacientes adultos e pediátricos diagnosticados com infecção respiratória aguda grave (SARI) em sete municípios do estado de Pernambuco, Nordeste do Brasil, de fevereiro a setembro de 2022 e 2023.

Variáveis	ORP			SARS-CoV-2		
	Detecção única	Codeteccção	Valor de p* (p <sub>c</sub> **)	Detecção única	Codeteccção	Valor de p* (p <sub>c</sub> **)
N	130	132		20	11	
<i>Vacinação contra COVID-19</i>						
Sim, n (%)	2 (1,54)	-	0,245	9 (45)	1 (9,09)	<b>0,041</b>
Não, n (%)	128 (98,46)	132 (100)		11 (55)	10 (90,91)	
<i>Comorbidades</i>						
Asma	6 (4,62)	2 (1,52)	0,145	-	4 (36,36)	0,010
Diabetes	1 (0,77)	-	0,496	3 (15)	1 (9,09)	0,639
Doenças cardíacas ou vasculares	-	1 (0,76)	1,000	11 (55)	-	0,002
Doenças neurológicas	1 (0,77)	-	0,496	1 (5)	-	1,000
Doenças renais crônicas	-	-	-	-	1 (9,09)	0,355
Doenças hematológicas	1 (0,77)	-	0,496	-	-	-
Hipertensão	-	-	-	2 (10)	1 (9,09)	0,935
Tabagismo	-	-	-	3 (15)	-	0,535
Pneumonia	-	1 (0,76)	1,000	-	-	-
Síndrome de Down	1 (0,77)	2 (1,52)	0,570	-	-	-
Puérpera	-	1 (0,76)	1,000	-	-	-
<i>Hospitalização</i>						
Sim, n (%)	130 (100)	132 (100)	-	18 (90)	11 (100)	0,527
Não, n (%)	-	-		2 (10)	-	
<i>Leito</i>						
Unidade de terapia intensiva, n (%)	1 (0,77)	2 (1,52)	1,000	3 (15)	1 (9,09)	1,000
Enfermaria, n (%)	129 (99,23)	130 (98,48)		17 (85)	10 (90,91)	
<i>Uso de suporte ventilatório</i>						
Sim, invasivo, n (%)	6 (4,61)	10 (7,58)	0,499	2 (10)	1 (9,09)	0,143
Sim, não-invasivo, n (%)	79 (60,77)	73 (55,30)		18 (90)	8 (72,73)	
Não, n (%)	45 (34,61)	49 (37,12)		-	2 (18,18)	
<i>Desfecho clínico</i>						
Óbito, n (%)	-	1 (0,76)	1,000	10 (50)	1 (9,09)	<b>0,023 (0,346)</b>
Cura, n (%)	130 (100,00)	131 (99,24)		10 (50)	10 (90,90)	

\* valor de p obtido utilizando o teste qui-quadrado de Pearson ou Exato de Fisher. \*\* valor de p ajustado para idade, sexo e comorbidades por regressão logística múltipla. Associações significativas estão em negrito. ORP: Outros Patógenos Respiratórios; SARS-CoV-2: Coronavírus da síndrome respiratória aguda grave 2; IQR: Intervalo Interquartil.

Tabela 2. Análise de regressão logística múltipla de fatores associados à detecção de ORP.

Variáveis	OR (IC 95%)	Valor de p
Sexo	0,750 (0,446 – 1,260)	0,277
Idade (meses)	0,995 (0,987 – 1,003)	0,242
Febre	2,054 (1,048 – 4,026)	0,036
Vômito	0,323 (0,141 – 0,741)	0,008
Comorbidades	0,853 (0,243 – 2,995)	0,804

ORP: Outros Patógenos Respiratórios, OR: razão de chance, IC: intervalo de confiança.

A maioria dos pacientes positivos para SARS-CoV-2 foi do sexo feminino (19; 61,29%) com idade de 18 anos ou mais (18; 58,06%). Os casos de detecção única de SARS-CoV-2 foram mais frequentemente associados à idade igual ou superior a 18 anos ( $p < 0,001$ ), à vacinação contra COVID-19 ( $p = 0,041$ ) e ao óbito ( $p = 0,023$ ), em comparação com os casos de codetecção de SARS-CoV-2 e outros patógenos (Tabela 1). A análise de regressão logística múltipla indicou que apenas o sexo apresentou associação significativa com o óbito (OR = 9,107; IC 95% = 1,191 - 69,656;  $p = 0,033$ ). As demais variáveis não demonstraram associação significativa (Tabela 3).

Tabela 3. Análise de regressão logística múltipla de fatores associados ao desfecho clínico em sujeitos positivos para SARS-CoV-2.

Variáveis	OR (IC 95%)	Valor de p
Sexo	9,107 (1,191 – 69,656)	0,033
Idade (meses)	1,001 (0,998 – 1,005)	0,529
Detecção de SARS-CoV-2	0,249 (0,014 – 4,499)	0,346
Comorbidades	1,828 (0,137 – 24,405)	0,648

SARS-CoV-2: Coronavírus da síndrome respiratória aguda grave 2, OR: razão de chance, IC: intervalo de confiança.

## Discussão

O objetivo deste estudo foi determinar a frequência e os fatores clínicos associados à detecção de patógenos respiratórios em casos de infecção respiratória aguda grave (SARI) em municípios do Nordeste do Brasil. Os principais patógenos identificados durante o período do estudo foram o rinovírus (RV) e o vírus sincicial respiratório A e B (RSV), tanto em detecções únicas quanto em codetecções. Em relação ao grupo ORP, a frequência de vômito foi mais elevada em pacientes nos quais um único patógeno foi detectado em comparação aos casos de codetecção, nos quais a febre foi mais prevalente.

As infecções respiratórias agudas (ARI) são caracterizadas por um conjunto específico de sinais clínicos, incluindo obstrução nasal, dor de cabeça e tosse. Essas infecções têm o potencial

de evoluir para SARI e, em certos casos, resultar em desfechos fatais. Conforme demonstrado neste estudo, as crianças apresentam uma suscetibilidade elevada à ARI. Uma meta-análise abrangente de 78 estudos publicados entre novembro de 2019 e março de 2023 revelou prevalência de RSV e RV em detecções únicas e codetecções entre crianças. Foi postulado que a prevalência generalizada de vírus não envelopados, como os enterovírus, pode ser atribuída a dois fatores: alta estabilidade ambiental e transmissão prolongada entre indivíduos (BANDEIRA et al., 2024; DALLMEYER et al., 2024; NIETO-RIVERA et al., 2023).

Nossas descobertas corroboram outros estudos realizados no Brasil. O RSV foi identificado como o patógeno mais prevalente em crianças de até cinco anos de idade em Belo Horizonte, Minas Gerais, sudeste do Brasil (MONTEIRO; DEZANET; FRANÇA, 2016), e no Distrito Federal, centro-oeste do Brasil, entre 2011 e 2019 (FREITAS et al., 2023). Uma prevalência elevada de detecções de RSV, HMPV e HPIV foi observada em pacientes pediátricos com até nove anos de idade no estado do Rio Grande do Sul, sul do Brasil, durante o período de 2023 a 2024 (RUIVO et al., 2025). É imperativo reconhecer que a detecção de material genético de um patógeno específico não significa, por si só, infecção ativa, limitando assim as inferências sobre a etiologia das hospitalizações por infecções respiratórias agudas (ARI). No entanto, a identificação de patógenos como o RSV e o RV, que são as principais causas de mortalidade relacionada à ARI em populações pediátricas (MENEZES et al., 2024), ressalta a necessidade de vigilância contínua para apoiar a adoção de medidas terapêuticas e de controle eficazes no Nordeste do Brasil.

Nossos resultados sugerem uma associação entre vômito e detecções únicas de ORP, mas que precisa ser observada com cautela, uma vez que o tamanho amostral pode limitar a generalização dos resultados. O papel do vômito nas infecções respiratórias ainda é objeto de debate. Minodier et al. (2017) relataram uma relação entre sintomas gastrointestinais, incluindo vômito, e infecções únicas por influenza, coronavírus humano e RSV em pacientes adultos ambulatoriais entre 2014 e 2016. Yakovlev et al. (2024) descreveram sintomas clínicos adicionais, como coriza, tosse e falta de ar, em crianças hospitalizadas com infecções únicas entre janeiro de 2022 e março de 2023. Além disso, um estudo realizado entre novembro de 2018 e abril de 2019 reportou que sintomas gastrointestinais, incluindo vômito, náuseas e diarreia, estavam associados à gravidade da doença em crianças com ARI adquirida na comunidade (NEWMAN et al., 2023).

No presente estudo, fatores de confusão como sexo, idade e presença de comorbidades não influenciaram a detecção de um único patógeno em indivíduos hospitalizados por SARI,

particularmente crianças. Conseqüentemente, a associação observada entre vômito e detecções únicas de ORP sugere uma possível ligação entre esses sintomas e a gravidade das ARI. Esse achado pode, por sua vez, contribuir para um manejo clínico mais eficaz dos pacientes. No entanto, são necessárias mais pesquisas para elucidar completamente a relação entre os sintomas gastrointestinais e as infecções respiratórias agudas.

Os resultados do presente estudo também sugerem uma associação entre febre e codetecção de ORP. A febre é uma ocorrência comum em infecções respiratórias leves e graves, com sua frequência variando de acordo com o tipo de patógeno. A prevalência dessa condição é tipicamente maior em populações pediátricas em comparação com populações adultas, particularmente em casos de infecções virais, um achado que se alinha com as observações registradas. Além disso, a febre foi identificada como um componente crítico da resposta inflamatória do hospedeiro e da eliminação de infecções. Sua ausência tem sido associada a uma taxa de mortalidade elevada em infecções graves (KAJI; WATANABE; AIZAWA, 2003; RIDGWAY et al., 2015; YOUNG et al., 2012).

A associação entre febre e codetecções tem sido relatada de forma inconsistente na literatura. De 2006 a 2008, Uitti et al. (2015) documentaram uma alta frequência de febre em crianças com menos de 35 meses que apresentavam codetecção de patógenos respiratórios. Da mesma forma, Chughtai et al. (2017) relataram que as codetecções eram um preditor significativo de febre entre profissionais de saúde entre 2008 e 2011. No entanto, dados mais recentes da China (2023-2024) não encontraram associação significativa entre codetecção e sintomas clínicos, incluindo febre, em crianças e adultos com doença febril adquirida na comunidade (DENG et al., 2024). No entanto, nossa análise, que foi ajustada para fatores de confusão, sugere uma associação entre febre e codetecções de ORP, particularmente em crianças. Os resultados deste estudo têm o potencial de contribuir para a compreensão da fisiopatologia das infecções respiratórias agudas, ao mesmo tempo em que reforçam a necessidade de vigilância de amplo espectro de patógenos respiratórios, particularmente em populações latino-americanas, como o Nordeste do Brasil.

Além disso, observou-se uma maior frequência de óbito entre indivíduos vacinados com 18 anos ou mais, nos quais apenas o SARS-CoV-2 foi detectado, em comparação com indivíduos mais jovens, nos quais o SARS-CoV-2 e outros patógenos foram codetectados. No entanto, o ajuste subsequente para variáveis de confusão, incluindo sexo, idade, detecção do SARS-CoV-2 e presença de comorbidades, sugeriu uma associação entre sexo e óbito. Essa associação, no entanto,

pode ser uma consequência do viés estatístico resultante do tamanho amostral. Acrescenta-se que codeteções de SARS-CoV-2 e outros vírus respiratórios, como HBoV e RV, foram observadas em baixas frequências, consistentes com os achados relatados por Trifonova et al. (2024) em uma coorte de crianças e adultos, incluindo pacientes ambulatoriais e internados, entre outubro de 2020 e janeiro de 2024.

Este estudo não está isento de limitações. O tamanho da amostra e o número limitado de detecções bacterianas podem limitar a generalização dos resultados, visto que o kit utilizado detecta apenas um patógeno bacteriano. Além disso, é imperativo reconhecer que a metodologia diagnóstica baseada em RT-PCR em tempo real identifica o material genético dos patógenos; no entanto, ela não confirma a infecção ativa no momento da coleta da amostra. Apesar dessas limitações, o presente estudo é digno de nota por sua capacidade de propor associações entre manifestações clínicas e a detecção de um amplo espectro de patógenos respiratórios, expandindo assim o discurso sobre as ramificações clínicas para pacientes pediátricos e adultos com SARI em uma população do Nordeste do Brasil.

## **Conclusões**

O presente estudo identificou a prevalência de rinovírus (RV) e vírus sincicial respiratório A e B (RSV) em casos de SARI em sete municípios do Nordeste do Brasil, particularmente entre pacientes pediátricos. Além disso, a febre dobrou as chances de codeteção de patógenos respiratórios, enquanto a presença de vômito representou uma redução de aproximadamente 68%. Nossos achados destacam uma apresentação clínica heterogênea da SARI e reforçam a necessidade de estratégias de vigilância e manejo específicas para cada patógeno.

## ***6.2 Artigo II***

**Título:** Avaliação das características clínicas e da carga viral em indivíduos infectados pelas variantes Delta e Omicron do SARS-CoV-2

**Publicado no periódico:** Heliyon

Sávio Luiz Pereira Nunes <sup>a</sup>, Chirles Araújo de França <sup>b</sup>, Gabriela Dias Rocha <sup>a,b</sup>, Samilly Aquino

de Sá Oliveira <sup>b</sup>, Mariana Ramos Freitas <sup>b</sup>, Eliane Oliveira da Silva <sup>c</sup>, Katia Sampaio Coutinho <sup>c</sup>, Aline Silva Jerônimo <sup>c</sup>, Gustavo Barbosa de Lima <sup>d</sup>, Raul Emídio de Lima <sup>d</sup>, Matheus Filgueira Bezerra <sup>e</sup>, Filipe Zimmer Dezordi <sup>f,g</sup>, Marcelo Henrique Santos Paiva <sup>f,h</sup>, Gabriel da Luz Wallau <sup>f,g,i</sup>, Carlos Dornels Freire de Souza <sup>j</sup>, Anderson da Costa Armstrong <sup>j</sup>, Rodrigo Feliciano do Carmo <sup>a,k</sup>

<sup>a</sup> Programa de Pós-Graduação em Biologia Celular e Molecular Aplicada, Universidade de Pernambuco (UPE), Recife, Pernambuco, Brasil

<sup>b</sup> Laboratório Multiusuário de Pesquisa (LAMUPE), Hospital Dr. Washington Antônio de Barros - EBSEH/UNIVASF, Petrolina, Pernambuco, Brasil

<sup>c</sup> VIII Gerência Regional de Saúde, Secretaria Estadual de Saúde de Pernambuco, Petrolina, Pernambuco, Brasil

<sup>d</sup> Centro de Plataformas Tecnológicas (NPT), Instituto Aggeu Magalhães (IAM), FIOCRUZ-Pernambuco, Recife, Pernambuco, Brasil

<sup>e</sup> Departamento de Microbiologia, Instituto Aggeu Magalhães (IAM), FIOCRUZ-Pernambuco, Recife, Pernambuco, Brasil

<sup>f</sup> Departamento de Entomologia, Instituto Aggeu Magalhães (IAM)- FIOCRUZ-Pernambuco, Recife, Pernambuco, Brasil

<sup>g</sup> Centro de Bioinformática (NBI), Instituto Aggeu Magalhães (IAM), FIOCRUZ-Pernambuco, Recife, Pernambuco, Brasil

<sup>h</sup> Centro de Ciências da Vida, Universidade Federal de Pernambuco (UFPE), Caruaru, Pernambuco, Brasil

<sup>i</sup> Departamento de Arbovirologia, Instituto Bernhard Nocht de Medicina Tropical, Centro Colaborador da OMS para Referência e Pesquisa em Arbovírus e Febre Hemorrágica, Centro Nacional de Referência para Doenças Infecciosas Tropicais, Hamburgo, Alemanha

<sup>j</sup> Colegiado de Medicina, Universidade Federal do Vale do São Francisco – UNIVASF, Petrolina, Pernambuco, Brasil

<sup>k</sup> Colegiado de Ciências Farmacêuticas, Universidade Federal do Vale do São Francisco – UNIVASF, Petrolina, Pernambuco, Brasil

## **Resumo**

No final de 2021, surgiu uma nova variante do SARS-CoV-2 chamada Omicron, substituindo a Delta em todo o mundo. Embora tenha sido associada a um menor risco de hospitalização e formas graves de COVID-19, há poucas evidências de sua relação com sintomas específicos e carga viral. O objetivo deste estudo foi verificar a relação entre as variantes de preocupação Delta e Omicron, a carga viral e a ocorrência de sintomas em indivíduos com COVID-19. Amostras de *swab* nasofaríngeo foram coletadas e sequenciadas de pacientes com COVID-19 da Região Nordeste do Brasil entre agosto de 2021 e março de 2022. Os resultados mostraram uma substituição gradual da variante Delta pela variante Omicron durante o período do estudo. Um total de 316 amostras (157 Delta e 159 Omicron) foram incluídas. Houve uma maior prevalência de sintomas em indivíduos infectados com Delta, como coriza, distúrbios olfativos e gustativos, dor de cabeça e mialgia. Não houve associação entre a carga viral e as variantes analisadas. Os resultados aqui relatados contribuem para a compreensão dos sintomas associados às variantes Delta e Omicron em indivíduos afetados pela COVID-19.

Palavras-chave: COVID-19, variantes de preocupação, Delta, Omicron, sintomas, carga viral

## **Introdução**

O SARS-CoV-2, agente etiológico da COVID-19, pode adquirir mutações que conferem vantagens imunológicas, diagnósticas ou de escape imunológico e aumentam a transmissibilidade e a gravidade da doença (DUBEY et al., 2022). Essas mutações ocorrem em regiões-chave da proteína *spike* e elevam a aptidão em comparação com as variantes que circulavam anteriormente, o que limita a imunidade natural e pode reduzir a eficácia das vacinas (DUBEY et al., 2022). As variantes com implicações clínicas e epidemiológicas são chamadas de variantes de preocupação (VOCs). Até o momento, as principais VOCs descritas são: Alfa (B.1.1.7), Beta (B.1.351), Gama (P.1), Delta (B.1.617.2) e Omicron (BA.1) (WORLD HEALTH ORGANIZATION, [s.d.]).

No final de 2021, a variante Omicron surgiu e rapidamente substituiu a Delta em todo o mundo, devido ao seu grande número de mutações não sinônimas e capacidade de escapar do sistema imunológico (MANNAR et al., 2022). Apesar de seu alto poder de propagação, estudos

anteriores em populações africanas, europeias e americanas mostraram que a Omicron está associada a um menor risco de hospitalização (GREENE et al., 2023; HARRIGAN et al., 2022; HYAMS et al., 2023; WOLTER et al., 2022). No entanto, a maioria dos grandes estudos carece de dados genômicos em nível individual, pois usa informações vinculadas a bancos de dados nacionais para inferir a ocorrência de VOCs.

O Brasil é um dos países com o maior número de casos de COVID-19 em todo o mundo e foi fortemente afetado pelo surgimento da variante Omicron em dezembro de 2021 (ARANTES et al., 2022). Apesar do aumento do número de casos de COVID-19, ainda há poucos dados sobre a influência das VOCs em nível individual na carga viral e nas características clínicas dos indivíduos infectados, especialmente nas populações latino-americanas. Assim, o objetivo deste estudo foi verificar a relação entre as VOCs Delta e Omicron, a carga viral e a ocorrência de sintomas em indivíduos com COVID-19 da Região Nordeste do Brasil.

## **Métodos**

### *População de estudo*

Incluimos amostras de *swab* nasofaríngeo de indivíduos de 7 municípios da VIII Gerência Regional de Saúde (GERES) do estado de Pernambuco, localizado na Região Nordeste do Brasil, coletadas entre agosto de 2021 e março de 2022. As amostras foram recebidas em meio de transporte viral no Laboratório de COVID-19 do Hospital Universitário Dr. Washington Antônio de Barros (EBSERH-UNIVASF) e confirmadas por reação em cadeia da polimerase em tempo real (RT-PCR). Durante o período do estudo, casos suspeitos atendidos pelo sistema público de saúde com sintomas semelhantes aos da gripe, casos de síndrome respiratória aguda grave (SARS), mortes por SARS, contatos de casos confirmados com COVID-19 e pacientes submetidos a cirurgias eletivas foram encaminhados para o teste por RT-PCR. Os dados sociodemográficos e clínicos foram obtidos por meio das Fichas de Notificação de Síndrome Gripal registradas no Sistema de Informação de Vigilância Epidemiológica da Gripe (SIVEP-Gripe). Os dados foram registrados no momento da coleta da amostra. As amostras identificadas como Delta (B.1.617.2, AY.\*) ou Omicron (B.1.1.529, BA.\*) por sequenciamento genético foram incluídas na análise. Indivíduos infectados com outras variantes e aqueles cujos dados clínicos não puderam ser obtidos foram excluídos da análise. Este estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética do Hospital das Clínicas da Universidade Federal de Pernambuco (HC/UFPE) sob o CAAE: 51751121.0.0000.8807 e foi

conduzido de acordo com as disposições da Declaração de Helsinque e das Diretrizes de Boas Práticas Clínicas.

#### *Extração de material genético e detecção de SARS-CoV-2*

O RNA viral foi extraído por esferas magnéticas utilizando o kit Extracta RNA viral em um extrator automático (Extracta 32, Locus do Brasil, São Paulo, Brasil), seguindo as recomendações do fabricante. Imediatamente depois, as amostras foram testadas para SARS-CoV-2 por RT-PCR no sistema de PCR em tempo real QuantStudio 5 (Thermo Fisher Scientific). Durante o período do estudo, os seguintes 3 kits foram usados para detecção do SARS-CoV-2 por sondas de hidrólise: Allplex SARS-CoV-2 Assay (Seegene), SARS-CoV-2 EDx (Bio-Manguinhos, FIOCRUZ) e o kit BIOMOL OneStep/COVID-19 (Instituto de Biologia Molecular do Paraná - IBMP).

#### *Sequenciamento*

Uma subamostra aleatória dos casos positivos com um valor de *threshold cycle* (Ct) < 27 foi encaminhada para sequenciamento na Plataforma Tecnológica do Instituto Aggeu Magalhães - Fundação Oswaldo Cruz Pernambuco. As bibliotecas genômicas foram construídas usando o kit CovidSeq (Illumina, San Diego, CA, EUA), inserindo 3 conjuntos de *primers* descritos por Naveca et al. (2022), e o sequenciamento foi realizado usando a plataforma Miseq Illumina com o kit Miseq V3 150 ciclos.

#### *Análise dos dados de sequenciamento*

Os dados de sequenciamento foram analisados com o ViralFlow v0.6.0 (DEZORDI et al., 2022), que compreende o processamento de dados de sequenciamento, geração de genomas consensuais, assinatura de variantes e obtenção de métricas de montagem. As versões de cada ferramenta usada nas etapas descritas abaixo podem ser verificadas no repositório do ViralFlow (<https://github.com/dezordi/ViralFlow>).

Resumidamente, leituras duplicadas, *primers*, leituras menores que 75 nucleotídeos e regiões de leituras com uma qualidade média de Phred Score inferior a 20 foram removidas com o fastp (CHEN et al., 2018). As leituras tratadas foram mapeadas contra o genoma de referência do SARS-CoV-2 (NC\_045512.2) com a ferramenta BWA (LI; DURBIN, 2009), e o consenso foi

gerado utilizando os dados de mapeamento em combinação com o SAMtools (LI et al., 2009) e iVar (GRUBAUGH et al., 2019), usando um limite de qualidade de mapeamento de 30 e uma profundidade mínima de 5 leituras para identificar variantes de nucleotídeo único e indels presentes como alelos majoritários. A profundidade média de sequenciamento de cada amostra foi calculada com a ferramenta bamdst (SHIQUAN, [s.d.]), e a cobertura exata, considerando o limite de profundidade de 5, foi calculada com uma função interna do ViralFlow. As cepas foram assinadas com as ferramentas Pangolin, Nextclade e Outbreak.info (AKSAMENOV et al., 2021; GANGAVARAPU et al., 2023; O'TOOLE et al., 2021).

### *Análises estatísticas*

As variáveis contínuas foram submetidas ao teste de Shapiro-Wilk para verificar a distribuição normal. As comparações entre dois grupos foram feitas utilizando o teste de Mann-Whitney. As associações entre variáveis categóricas foram verificadas utilizando o teste qui-quadrado de Pearson ou o teste exato de Fisher, quando necessário. As análises estatísticas foram realizadas utilizando o software JASP v.0.16.3.

## **Resultados**

### *População de estudo*

Um total de 12.705 amostras foram recebidas no Laboratório de COVID-19 da UNIVASF entre agosto de 2021 e março de 2022, das quais 2.261 (17,8%) foram positivas para SARS-CoV-2. Entre as amostras positivas, um total de 479 (21,1%) foram sequenciadas. Posteriormente, foram excluídas as amostras nas quais não foi possível determinar a linhagem viral, aquelas com outras linhagens e indivíduos sem dados clínicos. Consequentemente, foram analisadas 316 amostras (157 Delta e 159 Omicron) (Figura 1).

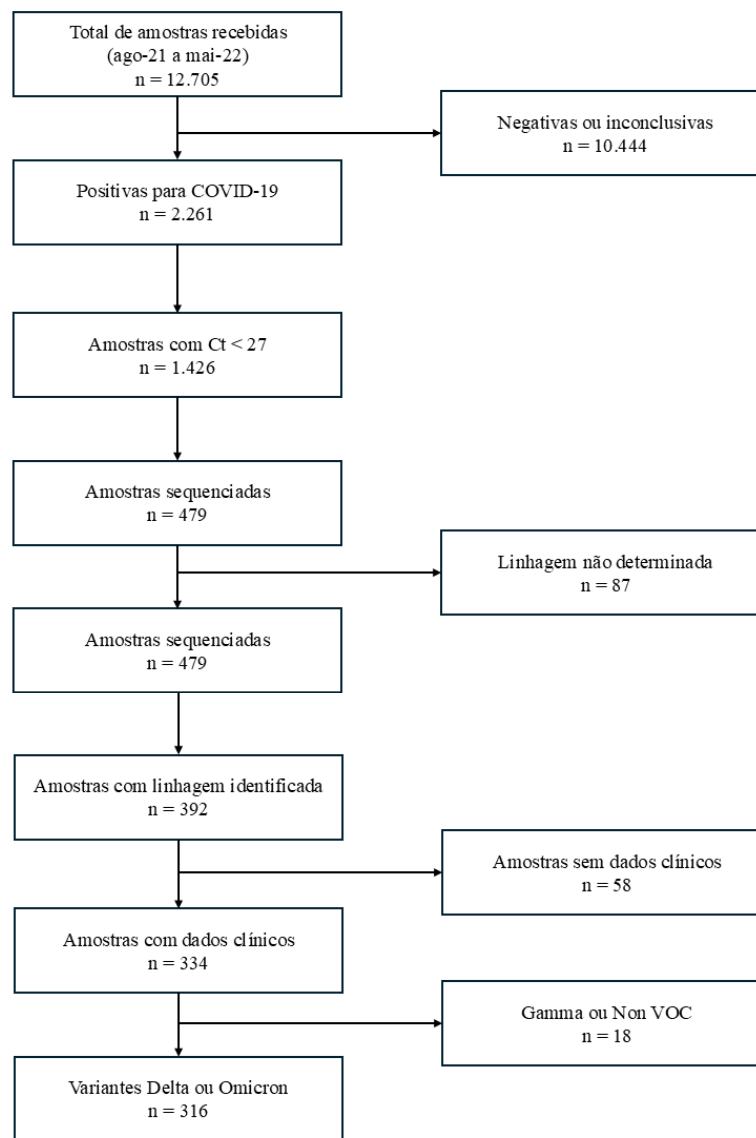


Figura 1: Fluxograma de amostras incluídas no estudo.

A Figura 2 demonstra a dinâmica das variantes de SARS-CoV-2 durante o período do estudo. Entre as semanas epidemiológicas 34 e 52 de 2021, houve predominância da variante Delta nas amostras analisadas. Na semana 50, os primeiros casos de Omicron foram detectados, e ela rapidamente se tornou a variante predominante desde a semana 1 de 2022 até o final do período analisado. As linhagens e sublinhagens estão detalhadas no material suplementar (Figura 3).

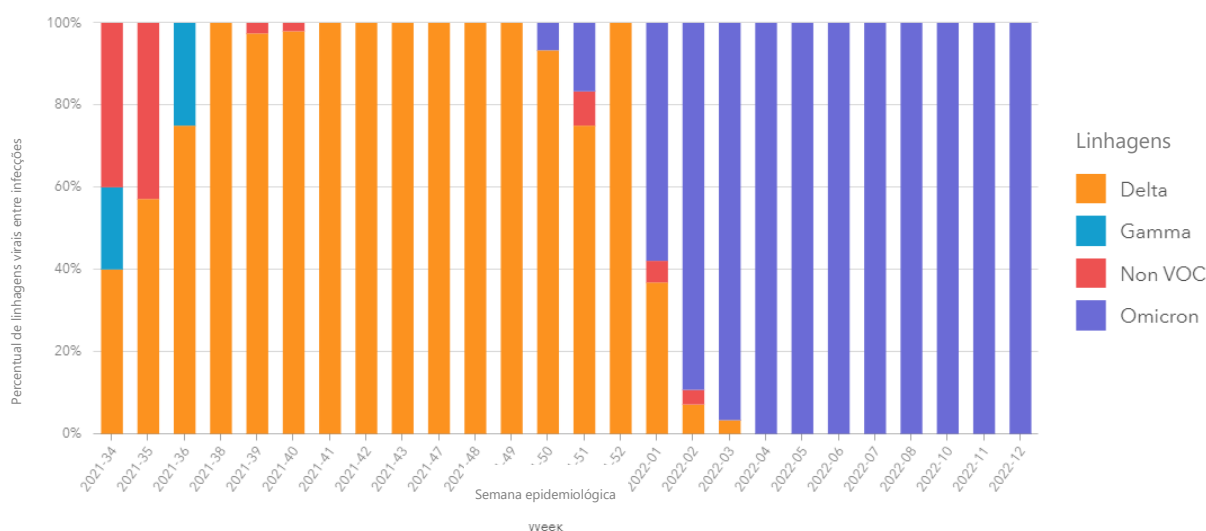


Figura 2: Dinâmica de circulação das variantes do SARS-CoV-2 entre as amostras analisadas de agosto de 2021 a março de 2022.

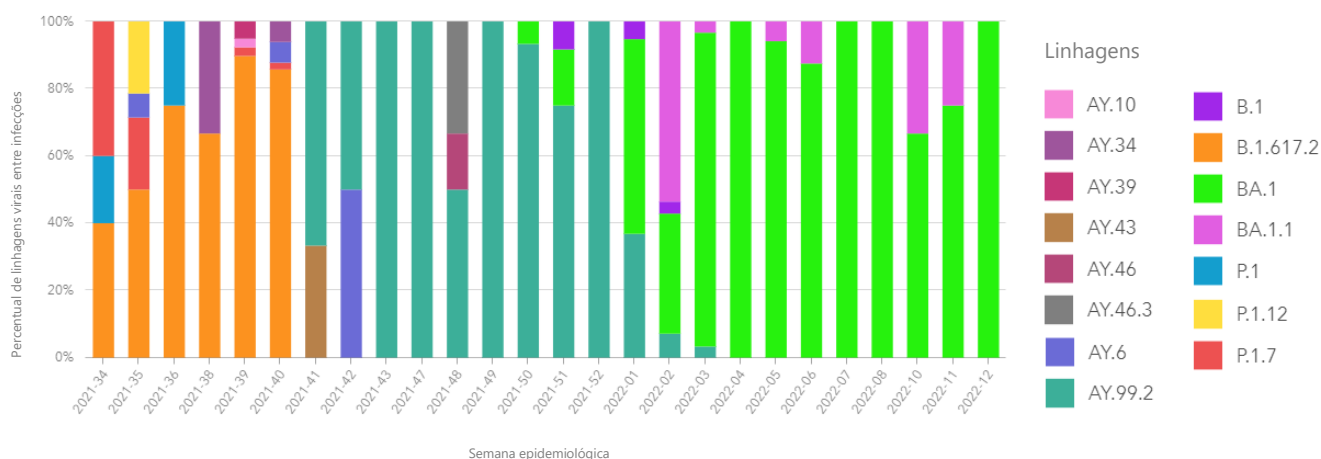


Figura 3: Dinâmica de circulação das linhagens e sublinhagens do SARS-CoV-2 entre as amostras analisadas de agosto de 2021 a março de 2022.

### Associação das VOCs com características clínicas e sociodemográficas

Os dados demográficos e clínicos dos pacientes estão resumidos na Tabela 1. Não houve diferença significativa na distribuição por idade e sexo entre os grupos. Um total de 10 casos foram hospitalizados; 5 (3,2%) eram Omicron e 5 (3,8%) eram Delta. Apenas 1 morte foi observada em um paciente infectado com a variante Omicron. Em relação aos sintomas, observou-se uma frequência geral mais alta de sintomas em indivíduos infectados com a variante Delta. Coriza, perda do paladar e do olfato, dor de cabeça e mialgia foram sintomas significativamente mais prevalentes em indivíduos com a variante Delta ( $p < 0,05$ ). Uma frequência mais alta de indivíduos assintomáticos foi observada naqueles infectados com Omicron ( $p = 0,003$ ).

Tabela 1: Características dos casos das variantes Delta e Omicron incluídos no estudo.

Variáveis	Delta	Omicron	Valor de p	OR (IC 95%)
N	157	159		
Idade, mediana (IQR), anos	35 (24-46)	38 (26-51)	0,136	
Sexo masculino, n (%)	81 (51,5)	67 (42,1)	0,114	0,380 (-0,087 – 0,849)
<i>Sinais clínicos</i>				
Tosse, n (%)	96 (61,1)	86 (54,0)	0,213	0,289 (-0,182 – 0,762)
Cefaleia, n (%)	89 (56,6)	66 (41,5)	<b>0,010</b>	0,610 (0,142 – 1,083)
Coriza, n (%)	79 (50,3)	58 (36,4)	<b>0,017</b>	0,566 (0,093 – 1,042)
Febre, n (%)	75 (47,7)	61 (38,3)	0,112	0,384 (-0,087 – 0,857)
Dor de garganta, n (%)	54 (34,3)	62 (38,9)	0,416	-0,198 (-0,683 – 0,286)
Mialgia, n (%)	34 (21,6)	10 (6,2)	<b>&lt;0,001</b>	1,411 (0,635 – 2,272)
Perda de paladar, n (%)	39 (24,8)	14 (8,8)	<b>&lt;0,001</b>	1,227 (0,539 – 1,966)
Perda de olfato, n (%)	29 (18,4)	12 (7,5)	<b>0,004</b>	1,018 (0,266 – 1,827)
Dispneia, n (%)	12 (7,6)	15 (9,4)	0,688	-0,229 (-1,117 – 0,637)
Fraqueza, n (%)	12 (7,6)	9 (5,6)	0,507	0,321 (-0,663 – 1,341)
Congestão nasal, n (%)	6 (3,8)	2 (1,2)	0,172	1,134 (-0,607 – 3,464)
Saturação O <sub>2</sub> < 95%, n (%)	5 (3,1)	4 (2,5)	0,749	0,242 (-1,315 – 1,879)
Diarreia, n (%)	4 (2,5)	8 (5,0)	0,378	-0,704 (-2,238 – 0,638)
Desconforto respiratório, n (%)	4 (2,5)	6 (3,7)	0,750	-0,404 (-1,997 – 1,057)
Vômito, n (%)	2 (1,2)	-	0,246	-
Artralgia, n (%)	1 (0,6)	1 (0,6)	1,000	0,013 (-4,356 – 4,381)
Assintomático, n (%)	12 (7,6)	30 (18,8)	<b>0,004</b>	-1,030 (-1,836 – -0,283)
Hospitalização, n (%)	5 (3,8)	5 (3,2)	1,000	0,154 (-1,340 – 1,647)
Óbito, n (%)	-	1 (0,6)	1,000	-

Associações significativas estão em negrito.

### Inferência da carga viral

Para evitar um possível viés devido ao uso de diferentes kits de detecção do SARS-CoV-2 durante o período do estudo, decidimos analisar a relação das VOCs com a carga viral medida por

meio do Ct, apenas das amostras avaliadas utilizando o kit Allplex (Seegene), que corresponderam a 83,5% (n = 264) do total de amostras analisadas. Não houve diferença significativa entre a carga viral de indivíduos com Delta ou Omicron para o gene E ( $p = 0,83$ ) (Figura 4A) ou o gene N ( $p = 0,45$ ) (Figura 4B).

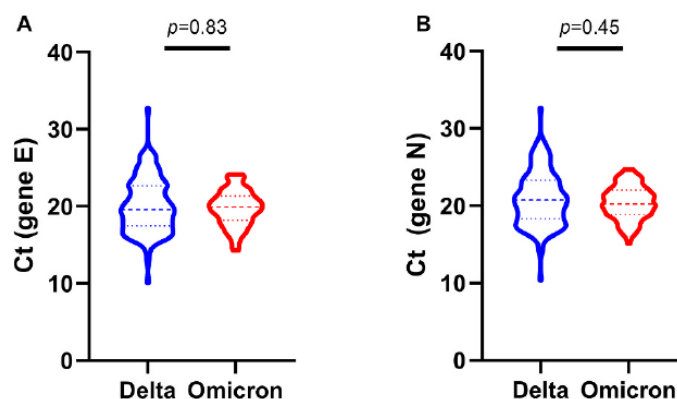


Figura 4: Valores do *threshold cycle* (Ct) entre as variantes Delta e Ômicron do SARS-CoV-2 em amostras de *swab* nasofaríngeo. A) gene E, B) gene N. Comparação realizada pelo teste de Mann-Whitney.

## Discussão

O presente estudo avaliou um grupo de indivíduos infectados pelas VOCs Delta e Omicron entre os meses de agosto de 2021 e março de 2022, momento em que a variante Delta foi substituída pela variante Omicron. Os resultados mostraram que a variante Omicron foi associada a uma menor ocorrência de sintomas em comparação com a Delta.

As características de uma VOC incluem aumento da transmissibilidade, mudança na apresentação clínica da doença ou diminuição na eficácia das medidas de controle da doença, como aumento do escape de anticorpos gerados pela vacina (WORLD HEALTH ORGANIZATION, [s.d.]). As variantes Delta e Omicron são consideradas VOCs porque apresentam mutações que aumentam a capacidade de transmissão de pessoa para pessoa e escapam mais facilmente aos anticorpos gerados por infecções anteriores por outras variantes ou anticorpos gerados a partir de vacinas produzidas com variantes mais antigas (NEMET et al., 2022; WANG et al., 2021).

Estudos anteriores demonstraram que indivíduos infectados com a variante Omicron têm menor risco de hospitalização, menor risco de admissão em unidade de terapia intensiva e menor tempo de internação do que indivíduos infectados com a variante Delta (GREENE et al., 2022; HARRIGAN et al., 2022; HYAMS et al., 2023; LEINER et al., 2022; LEWNARD et al., 2022; ROBINSON et al., 2022). A maioria destes estudos foi realizada com grandes grupos de indivíduos hospitalizados em populações europeias e norte-americanas, e os seus resultados não podem ser diretamente comparados com os do presente estudo. O grupo estudado aqui é composto principalmente por indivíduos com COVID-19 leve, onde apenas 10 pacientes foram hospitalizados e um morreu, impossibilitando conclusões sobre o papel das variantes Delta e Omicron no risco de hospitalização. Essa baixa prevalência de casos graves no presente estudo, principalmente entre os pacientes infectados pela Delta, está relacionada ao menor impacto que essa variante teve nos serviços de saúde no Brasil em comparação com outros países. No primeiro semestre de 2021, o Brasil enfrentou uma das maiores ondas de novas infecções e o maior número de mortes registradas desde o início da pandemia, durante a circulação da variante Gama (FARIA et al., 2021). Essa onda de casos causada pela variante Gama pode ter gerado uma imunidade cruzada que possibilitou que o Brasil fosse menos impactado pela Delta, como observado em outros países. Isso explicaria o baixo número de internações e óbitos observados durante o presente estudo.

Observou-se maior frequência de sintomas em indivíduos infectados pela variante Delta em comparação com aqueles com Omicron. Entre os sintomas, cefaleia, coriza, mialgia e distúrbios de paladar e olfato foram significativamente mais prevalentes naqueles com Delta. Estudos anteriores também relataram maior frequência de sintomas em indivíduos com a variante Delta, inclusive entre aqueles que foram vacinados (GHOSH et al., 2022; LAI et al., 2022; MENNI et al., 2022). Menni et al. (2022), avaliando dados autorrelatados de 4.990 indivíduos ingleses com COVID-19, relataram que os seguintes 12 sintomas foram significativamente mais prevalentes entre indivíduos infectados durante a circulação Delta em comparação com Omicron: perda de olfato, alteração do olfato, espirros, coriza, confusão mental, dor nos olhos, cefaleia, febre, perda de cabelo, bolhas nos pés, zumbido nos ouvidos e tonturas ou vertigens, sendo a perda do olfato a diferença mais marcante (MENNI et al., 2022). A menor prevalência de distúrbios olfativos e gustativos entre indivíduos infectados com Omicron em comparação com outras variantes anteriores foi relatada anteriormente (AKAISHI et al., 2022; BOSCOLO-RIZZO et al., 2022; BUTOWT; BILINSKA; VON BARTHELD, 2023; CARDOSO et al., 2022; MORIOKA et al.,

2022; VIHTA, 2022). Uma meta-análise recente incluindo 62 estudos e 626.035 pacientes relatou que os distúrbios olfativos causados pela Omicron são cerca de 2 a 10 vezes menos comuns do que os observados com as variantes Alfa ou Delta (VON BARTHELD; WANG; VON BARTHELD, 2023). Características associadas ao mecanismo de entrada da Omicron na célula hospedeira podem explicar, pelo menos em parte, uma menor eficiência na infecção de células epiteliais olfativas (BUTOWT; BILINSKA; VON BARTHELD, 2023). Além disso, os achados do presente estudo indicaram que indivíduos com Delta tinham 1,4 vezes mais probabilidade de desenvolver mialgia quando comparados com Omicron. Essas descobertas corroboram dados de um estudo recente do Reino Unido que mostrou uma redução nos sintomas relatados em indivíduos infectados com Omicron em comparação com Delta, incluindo perda de paladar, perda de olfato, falta de ar, mialgia, fadiga/fraqueza e cefaleia (VIHTA, 2022).

No presente estudo, não foi encontrada diferença significativa na carga viral entre as variantes Delta e Omicron. Os resultados na literatura são conflitantes. Alguns estudos não observaram diferença na carga viral entre Omicron e Delta (LAITMAN et al., 2022; RATTAN et al., 2022; YUASA et al., 2022); outros relataram maior carga viral em indivíduos infectados por Delta (ERGOREN et al., 2022; LEWNARD et al., 2022; SENTIS et al., 2022), enquanto outros relataram maior carga viral em indivíduos com Omicron (RINALDO et al., 2022; SALMONA et al., 2022). É um desafio fazer comparações diretas entre os estudos, uma vez que a carga viral pode ser influenciada por diversos fatores, incluindo modelo do equipamento, gene alvo, tipo de sonda, tipo de amostra, dias de sintomas, método de extração, estado da vacina, entre outros. É importante destacar também que, devido ao ponto de corte definido para envio de amostras para sequenciamento, amostras com Ct elevado (baixa carga viral) não foram incluídas no estudo, o que pode ter contribuído para a ausência de associação neste estudo e em outros que usam sequenciamento de nova geração para determinar variantes do SARS-CoV-2.

Em conclusão, os resultados obtidos mostraram uma diminuição na prevalência de sintomas durante a circulação da variante Omicron em comparação com a Delta. Cefaleia, coriza, mialgia e distúrbios do paladar e do olfato foram significativamente menos frequentes nos infectados pela variante Omicron, com destaque para os distúrbios do paladar e do olfato que diminuíram consideravelmente durante a circulação da Omicron. Nenhuma diferença significativa foi observada entre a carga viral medida por Ct entre as duas VOCs. Essas descobertas contribuem para a compreensão dos sintomas associados às VOCs Delta e Omicron em indivíduos com

COVID-19. A diminuição da frequência de distúrbios do olfato e do paladar, característica com alto potencial preditivo para COVID-19, entre os casos da Omicron pode dificultar a suspeita clínica de COVID-19 e pode ser mais facilmente confundida com outros vírus respiratórios.

### **6.3 Artigo III**

**Título:** Fatores associados ao surto de infecção respiratória aguda grave em crianças no início de 2024: um estudo transversal do Nordeste do Brasil

**Periódico submetido:** Journal of the Brazilian Medical Association

Sávio Luiz Pereira Nunes<sup>1,2</sup>, Chirles Araújo de França<sup>2</sup>, Carlos Dornels Freire de Souza<sup>2,3</sup>,  
Anderson da Costa Armstrong<sup>2,3</sup>, Rodrigo Feliciano do Carmo<sup>2,3</sup>

<sup>1</sup> Programa de Pós-graduação em Biologia Celular e Molecular Aplicada, Universidade de Pernambuco (UPE), R. Arnóbio Marques 310, Santo Amaro, Recife, Pernambuco, 50100-130, Brasil

<sup>2</sup> Laboratório Avançado de Diagnóstico e Estudos em Saúde e Ambiente (LADESA), Universidade Federal do Vale do São Francisco (UNIVASF), Av. José de Sá Maniçoba s/n, Centro, Petrolina, Pernambuco, 56304-205, Brasil

<sup>3</sup> Colegiado de Medicina, Universidade Federal do Vale do São Francisco (UNIVASF), Av. José de Sá Maniçoba s/n, Centro, Petrolina, Pernambuco, 56304-205, Brasil

#### **Resumo**

**Objetivo:** O objetivo deste estudo transversal foi identificar os principais patógenos associados ao surto de infecção respiratória aguda grave (SARI) em crianças de até cinco anos de idade em sete municípios do estado de Pernambuco, Nordeste do Brasil, entre as semanas epidemiológicas 11 e 21 de 2024.

**Métodos:** A identificação de 22 patógenos respiratórios em amostras de *swab* nasofaríngeo de sete

municípios do estado de Pernambuco, Nordeste do Brasil, foi realizada por meio de RT-qPCR utilizando sondas de hidrólise. Um total de 137 amostras foram submetidas aos testes e os dados clínicos foram obtidos do banco de dados de SARI do Ministério da Saúde do Brasil.

Resultados: Os principais agentes etiológicos da SARI foram identificados como o vírus sincicial respiratório (RSV - 32,21%), seguido pelo bocavírus humano (HBoV - 23,43%), rinovírus (RV - 12,13%) e parechovírus humano (HPeV - 11,71%).

Conclusão: O RSV e o HBoV foram os principais patógenos respiratórios detectados em crianças com SARI no Nordeste do Brasil entre as semanas epidemiológicas 11 e 21 de 2024. Os resultados enfatizam a necessidade de vigilância epidemiológica contínua desses patógenos, particularmente no contexto de surtos de SARI, para facilitar a implementação de medidas de controle direcionadas.

Palavras-chave: bebê, criança, infecções, vírus, epidemia

## **Introdução**

Pacientes pediátricos apresentam a maior suscetibilidade a infecções respiratórias agudas, causadas principalmente por vírus como influenza, rinovírus (RV) e vírus sincicial respiratório (RSV). Investigações sobre a etiologia das infecções respiratórias agudas permitiram o desenvolvimento de uma compreensão mais detalhada da dinâmica das comunidades virais. As populações humanas asiáticas e europeias têm sido os principais objetos desses estudos, enquanto as populações humanas latino-americanas têm recebido comparativamente menos atenção (DUYU; KARAKAYA, 2021; LI et al., 2021; MENEZES et al., 2024; QUAN et al., 2024; TURAL et al., 2022).

O prognóstico clínico das infecções respiratórias agudas é, em geral, positivo. As manifestações dessas infecções são, na maioria dos casos, leves e incluem sintomas como febre, dor de cabeça, rinorreia e tosse. O prognóstico é favorável, com recuperação na maioria dos casos (JIN et al., 2021). No entanto, podem ocorrer prognósticos mais preocupantes, como a infecção respiratória aguda grave (SARI), na qual os indivíduos apresentam baixos níveis de saturação de oxigênio, desconforto respiratório e/ou dispneia, o que pode levar à morte.

No Brasil, foram notificados um total de 29.813 casos de SARI em crianças de até cinco

anos de idade entre as semanas epidemiológicas 11 e 21 de 2024. Esse número representa um aumento de 64,80% em relação à média de casos notificados em crianças dessa faixa etária entre as semanas epidemiológicas 11 e 21 nos cinco anos anteriores. No estado de Pernambuco, Nordeste do Brasil, foram notificados 865 casos, representando um aumento de 8,67% no número de hospitalizações por SARI em comparação com 2022 (BRASIL, 2024). Esse aumento resultou em uma superlotação de leitos nas unidades de terapia intensiva (UTI) neonatal e pediátrica. Conseqüentemente, o governo do Estado de Pernambuco foi obrigado a declarar estado de emergência de saúde pública na semana epidemiológica 17 de 2024 (LEGISLAÇÃO ESTADUAL DE PERNAMBUCO, 2024).

Dias et al. (2024) examinaram casos de SARI documentados no Sistema de Informação da Vigilância Epidemiológica da Gripe (SIVEP-Gripe) no Brasil, de fevereiro de 2020 a fevereiro de 2023. Seus achados demonstraram que crianças e adolescentes com saturação de oxigênio inferior a 95%, comorbidades e residentes no Nordeste do Brasil apresentavam maior risco de morte por SARS-CoV-2 e outros vírus sazonais, incluindo influenza, adenovírus humano (HAdV) e RSV. A realização de estudos moleculares de uma ampla gama de patógenos respiratórios durante epidemias de SARI em pacientes pediátricos pode facilitar decisões informadas sobre o controle e a terapia dessas infecções.

Considerando esse contexto epidemiológico e a escassez de estudos epidemiológicos sobre patógenos respiratórios durante epidemias de SARI em populações pediátricas da América Latina, particularmente no Nordeste do Brasil, este estudo transversal teve como objetivo identificar os patógenos respiratórios predominantes associados ao aumento dos casos de SARI em crianças de até cinco anos durante as semanas epidemiológicas 11 e 21 de 2024 em municípios do estado de Pernambuco, Nordeste do Brasil.

## **Métodos**

### *Coleta de amostras e dados clínicos*

Amostras de *swab* nasofaríngeo de sete municípios (Afrânio, Cabrobó, Dormentes, Lagoa Grande, Petrolina, Orocó e Santa Maria da Boa Vista) no estado de Pernambuco, Nordeste do Brasil, foram recebidas no Laboratório Avançado de Diagnóstico e Estudos em Saúde e Ambiente da Universidade Federal do Vale do São Francisco (LADESA/UNIVASF), localizado em

Petrolina, entre as semanas epidemiológicas 11 e 21 de 2024 (março a maio), durante a epidemia de SARI em pacientes pediátricos. Este estudo transversal incluiu amostras de pacientes de até cinco anos de idade com doença semelhante à gripe e que evoluíram para SARI devido à presença de um ou mais dos seguintes sinais clínicos: dispneia, níveis de saturação de oxigênio inferiores a 95% ou desconforto respiratório. Esses critérios foram estabelecidos pelo Ministério da Saúde do Brasil. Os dados clínicos e sociodemográficos foram obtidos a partir da Ficha de Investigação de Síndrome Respiratória Aguda Grave (SRAG) registrada no Sistema de Informação de Vigilância Epidemiológica da Gripe (SIVEP-Gripe).

#### *Deteccção de patógenos respiratórios*

As amostras de *swab* nasofaríngeo, que foram recebidas em meio de transporte viral, foram processadas em criotubos de 2,0 mL e armazenadas em um ultrafreezer ajustado a -80°C. Posteriormente, o material genético foi extraído utilizando o kit Extracta DNA e RNA Viral Fast em um extrator automatizado (Extracta 32, Locus do Brasil, São Paulo, Brasil) de acordo com as instruções do fabricante. A presença do SARS-CoV-2 foi confirmada por RT-PCR em tempo real, utilizando o kit GeneFinder COVID-19/Flu A&B RealAmp (OSANG Healthcare, Gyeonggi-do, República da Coreia).

O kit Xgen Multi PR 21 (Mobius Life Science, Paraná, Brasil) foi utilizado para a deteção dos seguintes patógenos: vírus influenza A (FLUAV), vírus influenza B (FLUBV), influenza A(H1N1)pdm09 (H1N1), coronavírus humanos (HCoV-NL63, HCoV-229E, HCoV-OC43, HCoV\_HKU1), vírus parainfluenza humanos 1–4 (HPIV1–4), metapneumovírus humanos A e B (HMPV), rinovírus (RV), vírus sincicial respiratório A e B (RSV), enterovírus (EV), parechovírus humano (HPeV), adenovírus humano (HAdV), bocavírus humano (HBoV) e *Mycoplasma pneumoniae* (Mpneu). O kit emprega sondas de hidrólise marcadas com fluoróforos distintos (FAM, VIC, ROX e Cy5) para a deteção dos alvos. Todas as reações foram realizadas no sistema de PCR em tempo real QuantStudio™ 5 (Thermo Fisher Scientific, Massachusetts, EUA).

#### *Análises estatísticas*

A normalidade da distribuição das variáveis contínuas foi verificada utilizando o teste de Shapiro-Wilk. As variáveis categóricas foram expressas como frequência absoluta e percentual, enquanto as variáveis contínuas foram expressas como mediana e intervalo interquartil. Os dados ausentes foram tratados como “em branco” e excluídos da análise estatística. As análises

estatísticas foram realizadas utilizando o software JASP, versão 0.18.3 (Amsterdã, Holanda do Norte, Holanda).

### *Aspectos éticos*

O estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética do HC-UFPE (CAAE: 51751121.0.0000.8807), que concedeu dispensa do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido por se tratar de pesquisa com material biológico e dados secundários provenientes da rotina assistencial, sem intervenção ou contato direto com os participantes. A obtenção individual do consentimento mostrou-se inviável diante da natureza retrospectiva e do volume de registros analisados. As amostras e informações foram codificadas numericamente, garantindo anonimização, confidencialidade e risco mínimo aos participantes, em conformidade com a Resolução CNS nº 466/2012 e diretrizes do Sistema CEP/CONEP.

### **Resultados**

Um total de 396 amostras de *swab* nasofaríngeo foram recebidas entre as semanas epidemiológicas 11 e 21 de 2024. Destas, 146 foram relatadas como casos de SARI em crianças. Um total de 137 pacientes apresentaram resultado positivo para pelo menos um patógeno e foram incluídos neste estudo (Figura 1). A mediana da idade dos pacientes foi de 13 meses, com um intervalo interquartil de 6 a 23 meses. Um total de 15 pacientes (10,95%) receberam pelo menos uma dose da vacina contra a COVID-19. As manifestações clínicas mais prevalentes foram tosse (137/137; 100%), febre (134/137; 97,81%) e desconforto respiratório (99/137; 72,26%) (Tabela 1).

A RT-PCR em tempo real multiplex gerou um total de 239 testes positivos das 137 amostras analisadas. Os patógenos mais prevalentes foram identificados como: RSV (77/239; 32,21%), HBoV (56/239; 23,43%), RV (29/239; 12,13%) e HPeV (28/239; 11,71%) (Figura 2). O RSV e o HBoV foram os mais prevalentes nas co-deteccões de dois patógenos. O RSV foi frequentemente co-detectado com o HPeV (17/40; 42,50%) e HBoV (15/40; 37,50%). Além disso, o HBoV foi frequentemente co-detectado com o RV (5/28; 17,85%).

Acrescenta-se que o HBoV e o RSV foram mais prevalentes em amostras que testaram positivo para três ou mais patógenos. As combinações mais prevalentes de patógenos identificadas nessas co-deteccões foram as seguintes: HBoV-RSV-HPeV (5/20; 25%), HBoV-RSV-RV (3/20; 15%) e HBoV-RSV-HAdV (2/20; 10%) (Figura 3).

A prevalência de testes positivos para os seguintes vírus foi baixa: HPIV3 (5/239; 2,09%), H1N1 (3/239; 1,25%), FLUAV (2/239; 0,83%), HPIV1 (2/239; 0,83%), EV (2/239; 0,83%), HPIV4 (1/239; 0,41%), HCoV\_NL63 (1/239; 0,41%), HCoV\_229E (1/239; 0,41%) e SARS-CoV-2 (1/239; 0,41%). Nenhum paciente apresentou resultado positivo para FLUBV, HPIV2, HCoV\_OC43, HCoV\_HKU1 e Mpneu.

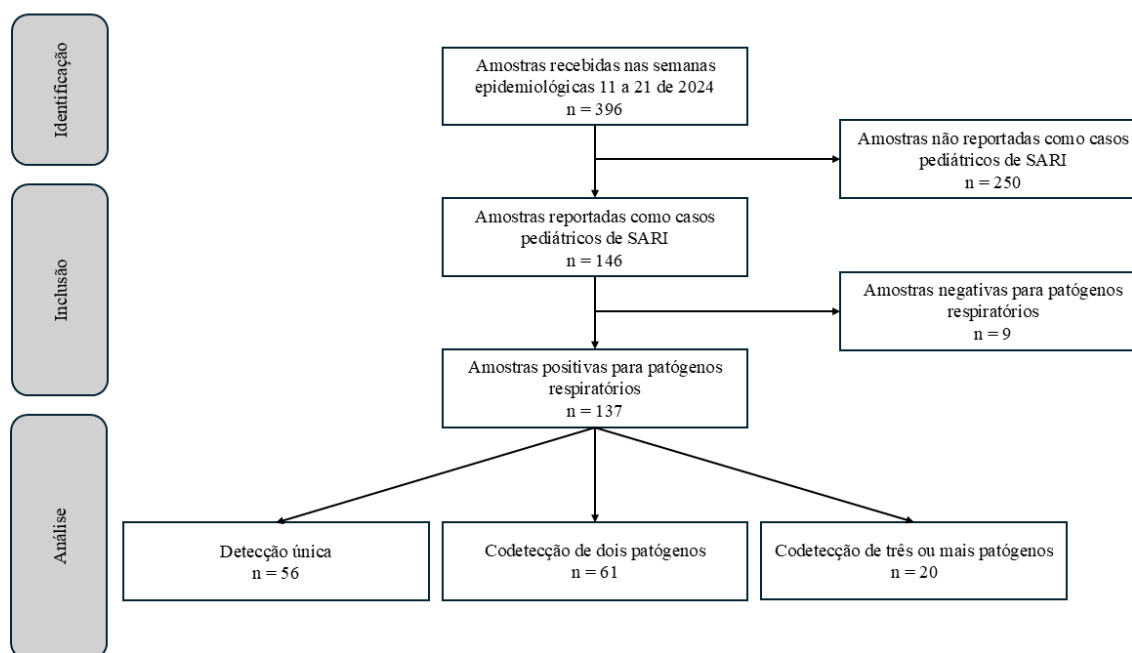


Figura 1: Diagrama de fluxo STROBE do estudo.

Tabela 1. Dados clínicos e sociodemográficos de pacientes pediátricos com infecção respiratória aguda grave em sete municípios do estado de Pernambuco, no nordeste do Brasil, entre as semanas epidemiológicas 11 e 21 de 2024.

Variáveis	n = 137
<i>Sexo</i>	
Masculino, n (%)	75 (54,74)
Feminino, n (%)	62 (45,25)
Idade (meses), mediana (IQR*)	13 (6 - 23)
<i>Sinais clínicos</i>	
<i>Febre</i>	
Sim, n (%)	134 (97,81)
Não, n (%)	1 (0,73)
Em branco, n (%)	2 (1,46)
<i>Tosse</i>	
Sim, n (%)	137 (100)
Não, n (%)	-
Em branco, n (%)	-
<i>Dispneia</i>	
Sim, n (%)	74 (54,01)
Não, n (%)	15 (10,95)
Em branco, n (%)	48 (35,07)
<i>Desconforto respiratório</i>	
Sim, n (%)	99 (72,26)
Não, n (%)	7 (5,11)
Em branco, n (%)	31 (22,63)
<i>Saturação de oxigênio &lt; 95%</i>	
Sim, n (%)	34 (24,82)
Não, n (%)	21 (15,33)
Em branco, n (%)	82 (59,85)
<i>Diarreia</i>	
Sim, n (%)	15 (10,95)
Não, n (%)	26 (18,98)
Em branco, n (%)	96 (70,07)
<i>Vacinação contra COVID-19</i>	
Sim, n (%)	15 (10,95)
Não, n (%)	122 (89,05)
Em branco, n (%)	-
<i>Evolução</i>	
Cura, n (%)	46 (33,58)
Em branco, n (%)	91 (66,42)

\* IQR – intervalo interquartil

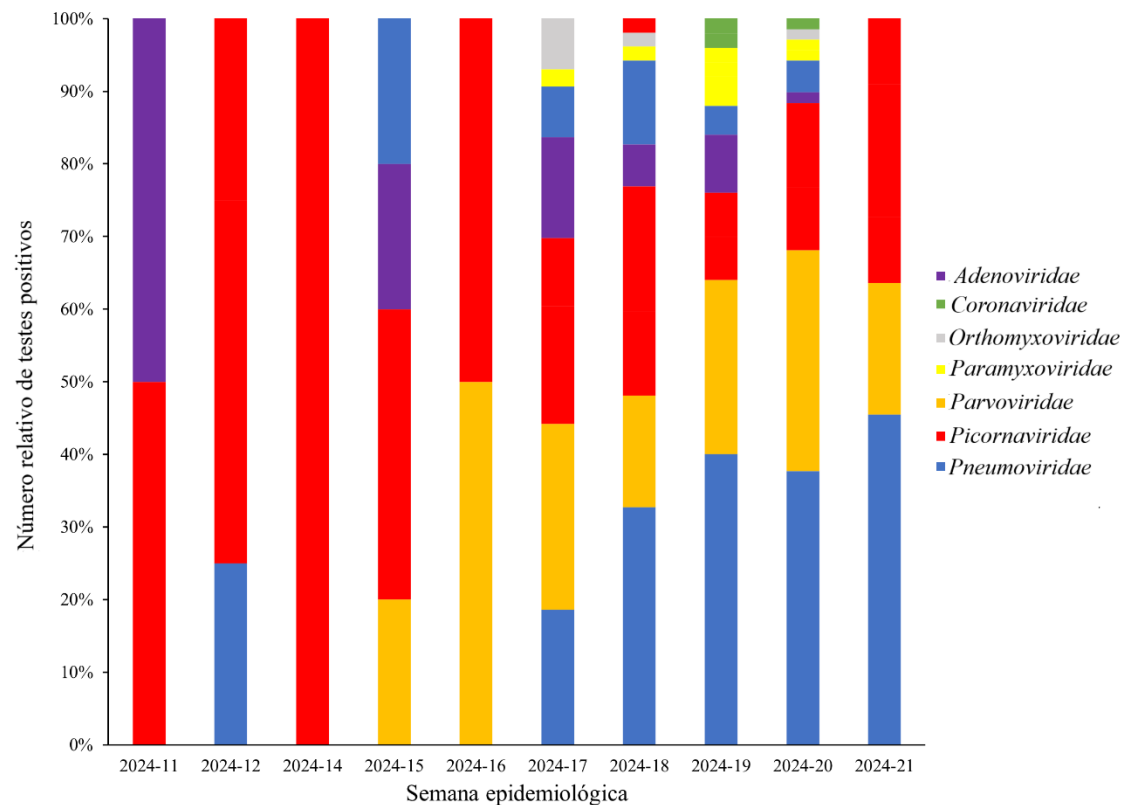


Figura 2: Distribuição relativa de testes positivos para patógenos respiratórios em amostras de pacientes pediátricos diagnosticados com infecção respiratória aguda grave (SARI) em sete municípios do estado de Pernambuco, Nordeste do Brasil, entre as semanas epidemiológicas 11 e 21 de 2024. *Adenoviridae* [adenovírus humano (HAdV)], *Coronaviridae* [coronavírus humanos (HCoV\_NL63, HCoV\_229E) e coronavírus da síndrome respiratória aguda grave 2 (SARS-CoV-2)], *Orthomyxoviridae* [vírus influenza A (FLUAV), vírus influenza A(H1N1)pdm09 (H1N1)], *Paramyxoviridae* [vírus parainfluenza humanos (HPIV1, HPIV3, HPIV4)], *Parvoviridae* [bocavírus humano (HBoV)], *Picornaviridae* [rinovírus (RV), enterovírus (EV) e parechovírus humano (HPeV)] e *Pneumoviridae* [metapneumovírus humanos A e B (HMPV) e vírus sincicial respiratório A e B (RSV)].

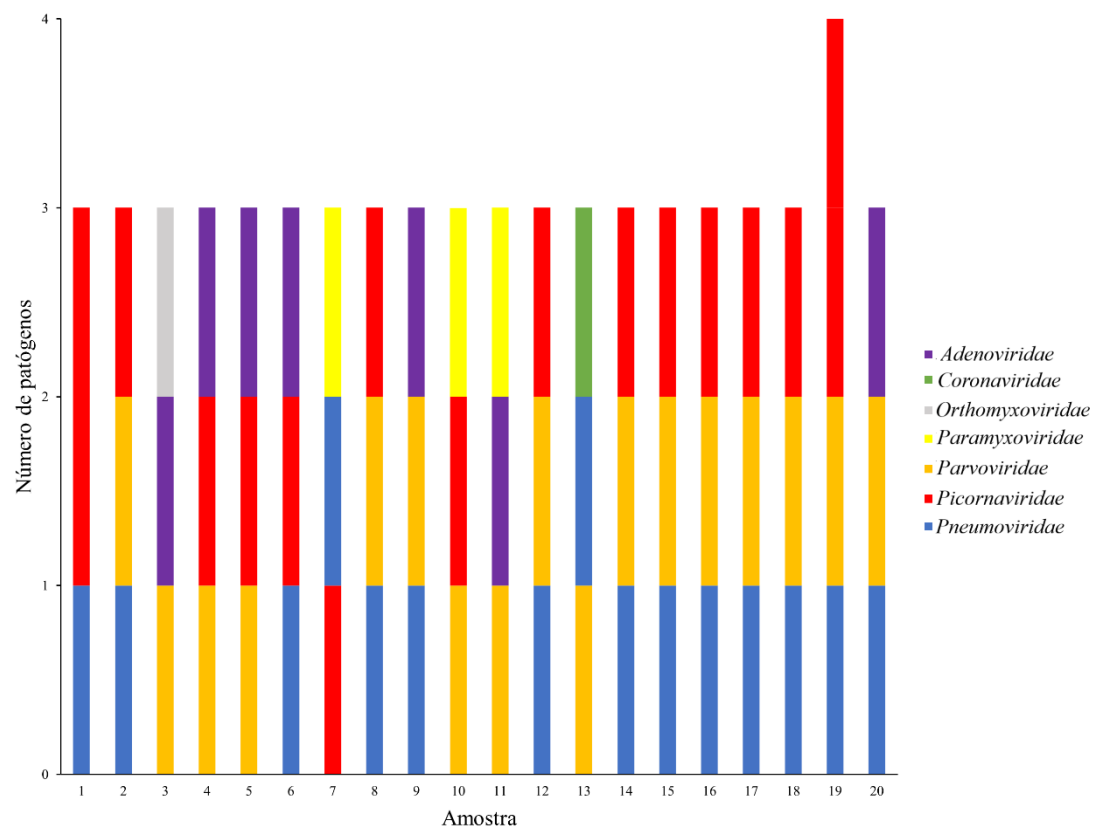


Figura 3: Número de patógenos respiratórios em casos de codeteção de três ou mais patógenos em amostras de pacientes pediátricos com infecção respiratória aguda grave (SARI) de sete municípios de Pernambuco, Nordeste do Brasil, entre as semanas epidemiológicas 11 e 21 de 2024. *Adenoviridae* [adenovírus humano (HAdV)], *Coronaviridae* [coronavírus da síndrome respiratória aguda grave 2 (SARS-CoV-2)], *Orthomyxoviridae* [vírus influenza A(H1N1)pdm09 (H1N1)], *Paramyxoviridae* [vírus parainfluenza humano 3 (HPIV3)], *Parvoviridae* [bocavírus humano (HBoV)], *Picornaviridae* [rinovírus (RV), enterovírus (EV) e parechovírus humano (HPeV)] e *Pneumoviridae* [metapneumovírus humanos A e B (HMPV) e vírus sincicial respiratório A e B (RSV)].

## Discussão

O objetivo deste estudo foi determinar a prevalência de patógenos respiratórios em um grupo de 137 pacientes com até cinco anos de idade, durante as semanas epidemiológicas 11 a 21 de 2024. Esse período foi selecionado devido ao aumento observado do número de casos de SARI em crianças no estado de Pernambuco, Brasil. Durante esse período, os principais patógenos detectados foram o RSV e o HBoV.

As infecções respiratórias agudas são uma causa significativa de morbidade e mortalidade em crianças. O espectro de apresentações abrange infecções leves do trato respiratório superior, caracterizadas por febre, dor de cabeça e rinorreia, bem como infecções graves do trato respiratório inferior, que se apresentam com dispneia, desconforto respiratório e diminuição dos níveis de saturação de oxigênio, conforme observado neste estudo (ROSS et al., 2023; WALKER et al., 2022a).

Dados do Ministério da Saúde do Brasil indicaram que o RSV foi o agente etiológico mais frequentemente identificado em casos de SARI nessa faixa etária em todo o país (10.246/29.813; 34,36%) e no estado de Pernambuco (340/865; 39,30%) em 2024. Nosso trabalho corrobora esses dados (BRASIL, 2024). Além disso, o RSV foi identificado como o patógeno mais prevalente nessa faixa etária em Belo Horizonte, Minas Gerais, sudeste do Brasil (MONTEIRO; DEZANET; FRANÇA, 2016), e no Distrito Federal, centro-oeste do Brasil (FREITAS et al., 2023), entre 2011 e 2019. Enquanto detecções mais prevalentes de RV, HMPV e HPIV foram observadas em pacientes pediátricos de até nove anos de idade no estado do Rio Grande do Sul, sul do Brasil, durante o período de 2023 a 2024 (RUIVO et al., 2025).

A alta suscetibilidade das crianças mais novas ao RSV pode explicar o aumento observado no número de casos de SARI. Determinou-se que a infecção por RSV é responsável por aproximadamente 5,2% das causas globais de morte em pacientes com até cinco anos de idade (WANG et al., 2016). O contato direto com crianças mais velhas e adultos foi identificado como um fator de risco para infecção em crianças mais novas (DALLMEYER et al., 2024; GUARNIERI et al., 2024).

Portanto, é imperativo identificar o RSV em pacientes pediátricos para facilitar a implementação de intervenções eficazes de saúde pública, como foi demonstrado na Espanha. Os resultados preliminares de um estudo de imunização com anticorpos monoclonais indicaram a

eficácia do nirsevimab na redução das visitas a serviços de emergência pediátrica e hospitalizações por bronquiolite por RSV em Madri (MOLINA GUTIÉRREZ et al., 2024; RODRÍGUEZ-FERNÁNDEZ et al., 2024). No Brasil, prevê-se que a vacinação de mulheres grávidas a partir da 28ª semana seja implementada até o final de 2025, como estratégia para reduzir hospitalizações e casos graves de infecção em recém-nascidos e bebês (BRASIL, 2025a).

No presente estudo, o HBoV foi identificado como um patógeno predominante em co-deteccões, o que provavelmente se deve à sua eliminação prolongada na nasofaringe (ALKHALF et al., 2022; MARTIN et al., 2010). O potencial para co-deteccões com o HBoV merece uma investigação mais aprofundada. A codeteccão do HBoV e de outros vírus respiratórios tem sido associada a riscos elevados de suporte ventilatório e admissão na UTI em crianças de até dois anos de idade entre 2022 e 2023 (CAPORIZZI et al., 2024). A este respeito, a alta prevalência de codeteccão do HBoV e de outros patógenos respiratórios em crianças relatada aqui ressalta a importância crítica da vigilância contínua deste vírus, particularmente durante surtos de SARI.

A ausência de dados clínicos, incluindo níveis de saturação de oxigênio e progressão, pode ser uma limitação para a caracterização precisa das manifestações clínicas dos casos de SARI apresentados aqui. É imperativo reconhecer que a metodologia diagnóstica baseada em RT-qPCR identifica o material genético dos patógenos; no entanto, ela não confirma a infecção ativa no momento da coleta da amostra. Apesar disso, o presente estudo delineou uma gama abrangente de patógenos respiratórios em um grupo de pacientes pediátricos de até cinco anos de idade, coincidindo com um surto de hospitalizações relacionadas a SARI.

## **Conclusões**

O vírus sincicial respiratório A e B (RSV) e o bocavírus humano (HBoV) foram identificados com maior frequência durante o período de aumento das hospitalizações por SARI em crianças menores de cinco anos de idade em municípios do estado de Pernambuco, Nordeste do Brasil. Os resultados deste estudo têm o potencial de contribuir para a compreensão da circulação de patógenos respiratórios. Além disso, nossos achados ressaltam a necessidade de vigilância epidemiológica contínua desses agentes, particularmente no contexto de surtos de SARI, para facilitar a implementação de medidas de controle direcionadas.

## 7. CONCLUSÕES

A investigação integrada de patógenos respiratórios em indivíduos com infecção respiratória aguda grave (SARI) em municípios do sertão pernambucano demonstrou a elevada frequência de rinovírus (RV) e vírus sincicial respiratório A e B (RSV), especialmente em crianças, bem como a participação do bocavírus humano (HBoV) nos períodos de aumento de hospitalizações pediátricas por SARI. Em conjunto, esses achados evidenciam que a carga de SARI na região é fortemente influenciada por vírus respiratórios de relevância global, com padrão de circulação que demanda atenção específica à população pediátrica.

Além disso, a análise da detecção única e da codetecção de patógenos respiratórios mostrou que a febre se associa a maior chance de codetecção, enquanto o vômito se relaciona a menor probabilidade, sugerindo perfis clínicos distintos entre pacientes com diferentes combinações de agentes etiológicos. Esses resultados reforçam o caráter heterogêneo da apresentação clínica da SARI e indicam que a avaliação clínica deve considerar a possibilidade de múltiplas infecções concomitantes, com implicações para a estratificação de risco e o manejo hospitalar.

No contexto da COVID-19, houve uma redução na prevalência de sintomas durante a circulação da variante Omicron em comparação com a Delta, sem diferença significativa na carga viral entre as variantes. A menor frequência de distúrbios do paladar e do olfato entre os casos de Omicron, característica anteriormente marcante da COVID-19, indica um desafio adicional para a suspeita clínica da doença e aumenta o potencial de confusão com outros vírus respiratórios em cenários de cocirculação.

Os resultados obtidos demonstram que, em uma região do sertão pernambucano, a SARI e a COVID-19 estão associadas a um panorama complexo de circulação viral, codetecções e perfis clínicos. Esses achados ressaltam a necessidade de vigilância epidemiológica e laboratorial contínua dos principais patógenos respiratórios, bem como de estratégias de organização da rede assistencial que considerem a sazonalidade, a predominância de vírus em faixas etárias específicas e as mudanças no quadro clínico associadas às diferentes variantes do SARS-CoV-2. Assim, esta tese contribui ao fornecer evidências locais que podem subsidiar ações de vigilância, planejamento de recursos assistenciais e aprimoramento de protocolos clínicos voltados ao diagnóstico, manejo e prevenção de infecções respiratórias agudas graves em populações pediátricas e adultas.

## REFERÊNCIAS

ABUSHAHIN, A.; TOMA, H.; ALNAIMI, A.; ABU-HASAN, M.; ALNEIRAB, A.; ALZOUBI, H.; BELAVENDRA, A.; JANAHI, I. Impact of COVID-19 pandemic restrictions and subsequent relaxation on the prevalence of respiratory virus hospitalizations in children. **BMC Pediatrics**, [s. l.], v. 24, n. 1, 2024.

AKAISHI, T.; KUSHIMOTO, S.; KATORI, Y.; SUGAWARA, N.; EGUSA, H.; IGARASHI, K.; FUJITA, M.; KURE, S.; TAKAYAMA, S.; ABE, M.; KIKUCHI, A.; OHSAWA, M.; ISHIZAWA, K.; ABE, Y.; IMAI, H.; INABA, Y.; IWAMATSU-KOBAYASHI, Y.; NISHIOKA, T.; ONODERA, K.; ISHII, T. COVID-19-Related Symptoms during the SARS-CoV-2 Omicron (B.1.1.529) Variant Surge in Japan. **Tohoku Journal of Experimental Medicine**, [s. l.], v. 258, n. 2, p. 103–110, 2022.

AKSAMENOV, I.; ROEMER, C.; HODCROFT, E.; NEHER, R. Nextclade: clade assignment, mutation calling and quality control for viral genomes. **Journal of Open Source Software**, [s. l.], v. 6, n. 67, p. 3773, 2021.

ALAM, F.; LI, Y.; VOGT, M. R. Parechovirus : neglected for too long? . **Journal of Virology**, [s. l.], v. 99, n. 4, 2025.

ALKHALF, H.; ALMUTAIRI, A. R.; ALMUTAIRI, A.; ALMUTAIRI, R. K.; ALGHNAM, S.; ALJOHANI, S.; ALQANATISH, J. T.; BABIKER, A. Prevalence and Clinical Characterization of Bocavirus Infection in a Specialized Children’s Hospital in Saudi Arabia. **Cureus**, [s. l.], 2022.

ANDRUP, L.; KROGFELT, K. A.; STEPHANSEN, L.; HANSEN, K. S.; GRAVERSEN, B. K.; WOLKOFF, P.; MADSEN, A. M. **Reduction of acute respiratory infections in day-care by non-pharmaceutical interventions: a narrative review**, Frontiers Media SA, 2024.

ARANTES, I.; BELLO, G.; NASCIMENTO, V.; SOUZA, V.; SILVA, A. Da; SILVA, D.; NASCIMENTO, F.; MEJÍA, M.; BRANDÃO, M. J.; GONÇALVES, L.; SILVA, G.; COSTA, C. F. Da; ABDALLA, L.; SANTOS, J. H.; RAMOS, T. C. A.; PIANTHAM, C.; ITO, K.; SIQUEIRA, M. M.; RESENDE, P. C.; WALLAU, G. L.; DELATORRE, E.; GRÄF, T.; NAVECA, F.; NETWORK, The F. C.-19 G. S. Comparative epidemic expansion of SARS-CoV-2 variants Delta and Omicron in Amazonas, a Brazilian setting with high levels of hybrid immunity. **medRxiv**, [s. l.], p. 2022.09.21.22280193, 2022. Disponível em: <<https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2022.09.21.22280193v1>>. Acesso em: 31 jan. 2023.

ARCHIMBAUD, C.; DOMMERGUES, M. A.; LAFOLIE, J.; PEREIRA, B.; VERDAN, M.; ADAM, M. N.; MADHI, F.; L’HONNEUR, A. S.; MIRAND, A.; BAILLY, J. L.; HENQUELL, C.; MARQUE-JUILLET, S.; NATHANSON, S.; REGAGNON, C.; BREBION, A.; ROCHETTE, E.; BOUTRY, M.; KUENTZ, M.; MAI-SONNEUVE, B.; MACCHI, V.; GUITTENY, M. A.; LAGATHU, G.; CAMILLE, C.; MERCIER, J. C.; COTILLON, M.; EL ALAOUI FATMA, M.; EPAUD, R.; DE PONTUAL, L.; CARBONNELLE, E.; BENOIST, G.; GAULT, E.; DUCROCQ, S.; LAMBERT, C.; GOURAUD, F.; FAIBIS, F.; FAYE, A.; TITOMANLIO, L.; BONACORSI, S.; COINTE, A. Blood Parechovirus RT-PCR Testing in Neonates and Infants: Comparison of Clinical and Biologic Features With Those of Enterovirus

Infections. **Pediatric Infectious Disease Journal**, [s. l.], v. 44, n. 7, p. 599–608, 2025.

ARMERO, G.; GUITART, C.; SOLER-GARCIA, A.; MELÉ, M.; ESTEVA, C.; BROTONS, P.; MUÑOZ-ALMAGRO, C.; JORDAN, I.; LAUNES, C. Non-Pharmacological Interventions During SARS-CoV-2 Pandemic: Effects on Pediatric Viral Respiratory Infections. **Archivos de Bronconeumología**, [s. l.], 2024. Disponível em: <<https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0300289624001832>>

BADEN, L. R.; EL SAHLY, H. M.; ESSINK, B.; KOTLOFF, K.; FREY, S.; NOVAK, R.; DIEMERT, D.; SPECTOR, S. A.; ROUPHAEL, N.; CREECH, C. B.; MCGETTIGAN, J.; KHETAN, S.; SEGALL, N.; SOLIS, J.; BROSZ, A.; FIERRO, C.; SCHWARTZ, H.; NEUZIL, K.; COREY, L.; GILBERT, P.; JANES, H.; FOLLMANN, D.; MAROVICH, M.; MASCOLA, J.; POLAKOWSKI, L.; LEDGERWOOD, J.; GRAHAM, B. S.; BENNETT, H.; PAJON, R.; KNIGHTLY, C.; LEAV, B.; DENG, W.; ZHOU, H.; HAN, S.; IVARSSON, M.; MILLER, J.; ZAKS, T. Efficacy and Safety of the mRNA-1273 SARS-CoV-2 Vaccine. **New England Journal of Medicine**, [s. l.], v. 384, n. 5, p. 403–416, 2021.

BANDEIRA, T. de J. P. G.; OLIVEIRA, A. L. S. De; MARTINS, L. F. P.; MATOS, R. M.; SANTOS, S. R. N. G. Dos; LOPES, M. C.; SOBREIRA, R. T. P.; ROCHA, H. A. L. Molecular detection of respiratory viruses: an observational study on respiratory co-infections in children and adults. **Brazilian Journal of Microbiology**, [s. l.], 2024. Disponível em: <<https://link.springer.com/10.1007/s42770-024-01581-x>>

BARBOSA, G.; ALBERTO-LEI, F.; CHAVES, A. P. C.; CARVALHO, J. M. A.; CONTE, D. D.; MOREIRA, L. V. L.; DE SOUZA LUNA, L. K.; PEROSA, A. H.; BELLEI, N. Respiratory virus detection among healthcare professionals in Brazil: work-related contact and episode recurrence during the COVID-19 pandemic. **Public Health**, [s. l.], v. 226, p. 159–164, 2024.

BARTH, N.; CARSTENS, G.; KOZANLI, E.; HAN, W.; HERMANS, L.; PAOLOTTI, D.; ABRAMS, S.; MOLENBERGHS, G.; HENS, N.; FAES, C.; EGGINK, D.; VAN HOEK, A. J.; TORNERI, A. Population-Level Associations in the Spread of Co-Circulating Respiratory Viruses: A Multi-Method Statistical Investigation Using Incidence Data. **medRxiv**, [s. l.], 2025. Disponível em: <<http://medrxiv.org/lookup/doi/10.1101/2025.11.20.25340550>>

BAZARGAN, M.; ELAHI, R.; ESMAEILZADEH, A. **OMICRON: Virology, immunopathogenesis, and laboratory diagnosis**, John Wiley and Sons Inc, 2022.

BELL, C.; GOSS, M.; NORTON, D.; BARLOW, S.; TEMTE, E.; HE, C.; HAMER, C.; WALTERS, S.; SABRY, A.; JOHNSON, K.; CHEN, G.; UZICANIN, A.; TEMTE, J. Descriptive Epidemiology of Pathogens Associated with Acute Respiratory Infection in a Community-Based Study of K–12 School Children (2015–2023). **Pathogens**, [s. l.], v. 13, n. 4, 2024.

BENDER, R. G. et al. Global, regional, and national incidence and mortality burden of non-COVID-19 lower respiratory infections and aetiologies, 1990–2021: a systematic analysis from the Global Burden of Disease Study 2021. **The Lancet Infectious Diseases**, [s. l.], v. 24, n. 9, p. 974–1002, 2024.

BENKO, M.; AOKI, K.; ARNBERG, N.; DAVISON, A. J.; ECHAVARRIA, M.; HESS, M.;

JONES, M. S.; KAJAN, G. L.; KAJON, A. E.; MITTAL, S. K.; PODGORSKI, I. I.; MARTIN, C. S.; WADELL, G.; WATANABE, H.; HARRACH, B. ICTV Virus Taxonomy Profile: Adenoviridae 2022. **Journal of General Virology**, [s. l.], v. 103, n. 3, 2022.

BLÜMEL, J.; BURGER, R.; DROSTEN, C.; GRÖNER, A.; GÜRTLER, L.; HEIDEN, M.; HILDEBRANDT, M.; JANSEN, B.; KLAMM, H.; MONTAG-LESSING, T.; OFFERGELD, R.; PAULI, G.; SEITZ, R.; SCHLENKRICH, U.; SCHOTTSTEDT, V.; WILLKOMMEN, H.; VON KÖNIG, C. H. W.; SCHWEIGER, B. Influenza virus. **Transfusion Medicine and Hemotherapy**, [s. l.], v. 36, n. 1, p. 32–39, 2009.

BOSCOLO-RIZZO, P.; TIRELLI, G.; MELONI, P.; HOPKINS, C.; MADEDDU, G.; DE VITO, A.; GARDENAL, N.; VALENTINOTTI, R.; TOFANELLI, M.; BORSETTO, D.; LECHIEN, J. R.; POLESEL, J.; DE RIU, G.; VAIRA, L. A. Coronavirus disease 2019 (COVID-19)–related smell and taste impairment with widespread diffusion of severe acute respiratory syndrome–coronavirus-2 (SARS-CoV-2) Omicron variant. **International Forum of Allergy and Rhinology**, [s. l.], v. 12, n. 10, p. 1273–1281, 2022.

BRAGA, J. U. Clinical predictors of severe forms of influenza A(H1N1)pdm09 in adults and children during the 2009 epidemic in Brazil. **PLoS ONE**, [s. l.], v. 19, n. 2 February, 2024.

BRASIL. **Aprenda como os casos suspeitos de COVID-19 são definidos no Brasil - Ministério da Saúde**. 2021. Disponível em: <<https://www.gov.br/saude/pt-br/assuntos/covid-19/artigos/definicao-e-casos-suspeitos>>. Acesso em: 19 jul. 2024.

BRASIL. **BOLETIM EPIDEMIOLÓGICO ESPECIAL Doença pelo Novo Coronavírus – COVID-19**. [s.l: s.n.]. Disponível em: <[www.saude.gov.br](http://www.saude.gov.br)>.

BRASIL. **Banco de dados da Síndrome Respiratória Aguda Grave - incluindo dados da COVID-19**. 2024. Disponível em: <<https://opendatasus.saude.gov.br/dataset/srag-2021-a-2024>>.

BRASIL. **Ministério da Saúde fecha parceria para produção nacional da vacina contra o vírus sincicial respiratório e sua oferta no SUS em novembro deste ano — Ministério da Saúde**. 2025a. Disponível em: <<https://www.gov.br/saude/pt-br/assuntos/noticias/2025/setembro/ministerio-da-saude-fecha-parceria-para-producao-nacional-da-vacina-contr-o-virus-sincicial-respiratorio-e-sua-oferta-no-sus-em-novembro-deste-ano>>. Acesso em: 5 nov. 2025.

BRASIL. **Brasil atinge menor número de casos e mortes por covid-19 desde 2020**. 2025b.

BREIMAN, R. F.; COSMAS, L.; NJENGA, M. K.; WILLIAMSON, J.; MOTT, J. A.; KATZ, M. A.; ERDMAN, D. D.; SCHNEIDER, E.; OBERSTE, M. S.; NEATHERLIN, J. C.; NJUGUNA, H.; ONDARI, D. M.; ODERO, K.; OKOTH, G. O.; OLACK, B.; WAMOLA, N.; MONTGOMERY, J. M.; FIELDS, B. S.; FEIKIN, D. R. Severe acute respiratory infection in children in a densely populated urban slum in Kenya, 2007-2011. **BMC Infectious Diseases**, [s. l.], v. 15, n. 1, 2015.

BRITTON, P. N.; KHANDAKER, G.; KHATAMI, A.; TEUTSCH, S.; FRANCIS, S.; MCMULLAN, B. J.; JONES, C. A. High prevalence of developmental concern amongst infants at 12 months following hospitalised parechovirus infection. **Journal of Paediatrics and Child**

**Health**, [s. l.], v. 54, n. 3, p. 289–295, 2018.

BUTOWT, R.; BILINSKA, K.; VON BARTHELD, C. S. **Olfactory dysfunction in COVID-19: new insights into the underlying mechanisms**, Elsevier Ltd, 2023.

CAPORIZZI, A.; RAVIDÀ, F.; BARNESCHI, S.; MORIONDO, M.; NIEDDU, F.; BOSCIA, S.; STINCO, M.; RICCI, S.; TRAPANI, S. Analysis of a Cohort of 165 Pediatric Patients with Human Bocavirus Infection and Comparison between Mono-Infection and Respiratory Co-Infections: A Retrospective Study. **Pathogens**, [s. l.], v. 13, n. 1, 2024.

CARDOSO, C. C.; ROSSI, Á. D.; GALLIEZ, R. M.; FAFFE, D. S.; TANURI, A.; CASTIÑEIRAS, T. M. P. P. Olfactory Dysfunction in Patients With Mild COVID-19 During Gamma, Delta, and Omicron Waves in Rio de Janeiro, Brazil. **JAMA**, [s. l.], v. 328, n. 6, p. 582, 2022. Disponível em: </pmc/articles/PMC9364123/>. Acesso em: 31 jan. 2023.

CETIN, M.; TURAN, C.; YURUMEZ, C.; YURTSEVEN, A.; CICEK, C.; SAZ, E. U. Shifting trends in influenza and rising HBoV cases: a comparative analysis over 3-winter seasons. **BMC infectious diseases**, [s. l.], v. 25, n. 1, p. 1617, 2025.

CHEN, H.; ZHANG, L.; NIE, X.; WANG, L.; KANG, L.; ZHANG, Y.; CHEN, Z.; LI, Y.; WU, Y. Epidemiology and Mortality Risk of Severe Viral Pneumonia During the Pre-Pandemic, COVID-19 Pandemic and Post-Pandemic Era: A Retrospective Study of Hospitalized Children in ShenZhen, China Between 2017 and 2023. **Journal of Epidemiology and Global Health**, [s. l.], v. 15, n. 1, 2025.

CHEN, J.; WEI, G. W. Omicron BA.2 (B.1.1.529.2): High Potential for Becoming the Next Dominant Variant. **Journal of Physical Chemistry Letters**, [s. l.], v. 13, n. 17, p. 3840–3849, 2022.

CHEN, S.; ZHOU, Y.; CHEN, Y.; GU, J. fastp: an ultra-fast all-in-one FASTQ preprocessor. **Bioinformatics**, [s. l.], v. 34, n. 17, p. i884, 2018. Disponível em: </pmc/articles/PMC6129281/>. Acesso em: 6 fev. 2023.

CHERIAN, S.; POTDAR, V.; JADHAV, S.; YADAV, P.; GUPTA, N.; DAS, M.; RAKSHIT, P.; SINGH, S.; ABRAHAM, P.; PANDA, S. Sars-cov-2 spike mutations, 1452r, t478k, e484q and p681r, in the second wave of covid-19 in Maharashtra, India. **Microorganisms**, [s. l.], v. 9, n. 7, 2021.

CHIDAMBARAM, V.; TUN, N. L.; HAQUE, W. Z.; GILBERT MAJELLA, M.; KUMAR SIVAKUMAR, R.; KUMAR, A.; HSU, A. T. W.; ISHAK, I. A.; NUR, A. A.; AYEYEH, S. K.; SALIA, E. L.; ZIL-E-ALI, A.; SAEED, M. A.; SARENA, A. P. B.; SETH, B.; AHMADZADA, M.; HAQUE, E. F.; NEUPANE, P.; WANG, K. H.; PU, T. M.; ALI, S. M. H.; ARSHAD, M. A.; WANG, L.; BAKSH, S.; KARAKOUSIS, P. C.; GALIATSATOS, P. **Factors associated with disease severity and mortality among patients with COVID-19: A systematic review and meta-analysis**, Public Library of Science, 2020.

CHO, H. J.; RHEE, J. E.; KANG, D.; CHOI, E. H.; LEE, N.-J.; WOO, S.; LEE, J.; LEE, S.-W.; KIM, E.-J.; YUN, K. W. Epidemiology of Respiratory Viruses in Korean Children Before and After the COVID-19 Pandemic: A Prospective Study From National Surveillance System.

**Journal of Korean Medical Science**, [s. l.], v. 39, 2024.

CHUGHTAI, A. A.; WANG, Q.; DUNG, T. C.; MACINTYRE, C. R. The presence of fever in adults with influenza and other viral respiratory infections. **Epidemiology and Infection**, [s. l.], v. 145, n. 1, p. 148–155, 2017.

CONG, S.; WANG, C.; WEI, T.; XIE, Z.; HUANG, Y.; TAN, J.; CHEN, A.; MA, F.; ZHENG, L. Human metapneumovirus in hospitalized children with acute respiratory tract infections in Beijing, China. **Infection, Genetics and Evolution**, [s. l.], v. 106, 2022.

COTMORE, S. F.; AGBANDJE-MCKENNA, M.; CANUTI, M.; CHIORINI, J. A.; EIS-HUBINGER, A. M.; HUGHES, J.; MIETZSCH, M.; MODHA, S.; OGLIASTRO, M.; PÉNZES, J. J.; PINTEL, D. J.; QIU, J.; SODERLUND-VENERMO, M.; TATTERSALL, P.; TIJSSEN, P.; LEFKOWITZ, E. J.; DAVISON, A. J.; SIDDELL, S. G.; SIMMONDS, P.; SABANADZOVIC, S.; SMITH, D. B.; ORTON, R. J.; HARRACH, B. ICTV virus taxonomy profile: Parvoviridae. **Journal of General Virology**, [s. l.], v. 100, n. 3, p. 367–368, 2019.

DALLMEYER, L. K.; SCHÜZ, M. L.; FRAGKOU, P. C.; OMONY, J.; KRUMBEIN, H.; DIMOPOULOU, D.; DIMOPOULOU, K.; SKEVAKI, C. Epidemiology of respiratory viruses among children during the SARS-CoV-2 pandemic: A systematic review and meta-analysis. **International Journal of Infectious Diseases**, [s. l.], v. 138, p. 10–18, 2024.

DE SOUZA, C. D. F.; DO CARMO, R. F.; MACHADO, M. F. **The burden of COVID-19 in Brazil is greater in areas with high social deprivation**, Oxford University Press, 2021.

DE SOUZA, C. D. F.; MACHADO, M. F.; DO CARMO, R. F. Human development, social vulnerability and COVID-19 in Brazil: A study of the social determinants of health. **Infectious Diseases of Poverty**, [s. l.], v. 9, n. 1, 2020.

DENG, F.; DONG, Z.; QIU, T.; XU, K.; DAI, Q.; YU, H.; FAN, H.; QIAN, H.; BAO, C.; GAO, W.; ZHU, L. Respiratory pathogen dynamics in community fever cases: Jiangsu Province, China (2023–2024). **Virology Journal**, [s. l.], v. 21, n. 1, 2024.

DEVADIGA, S.; GODBOLE, N. M.; VARAMBALLI, P.; MUKHOPADHYAY, C.; JAYARAM, A. Distribution and Clinical Profile of Human Parainfluenza Viruses in Hospitalized Patients With Acute Febrile Illness. **International Journal of Microbiology**, [s. l.], v. 2025, n. 1, 2025.

DEZORDI, F. Z.; NETO, A. M. da S.; CAMPOS, T. de L.; JERONIMO, P. M. C.; AKSENEN, C. F.; ALMEIDA, S. P.; WALLAU, G. L. ViralFlow: A Versatile Automated Workflow for SARS-CoV-2 Genome Assembly, Lineage Assignment, Mutations and Intrahost Variant Detection. **Viruses**, [s. l.], v. 14, n. 2, 2022.

DIAS, C. S.; DINIZ, L. M.; OLIVEIRA, M. C. L.; E SILVA, A. C. S.; COLOSIMO, E. A.; MAK, R. H.; PINHATI, C. C.; GALANTE, S. C.; VELOSO, I. Y.; MARTELLI-JUNIOR, H.; OLIVEIRA, E. A. Outcomes of SARS-CoV-2 and Seasonal Viruses Among Children Hospitalized in Brazil. **Pediatrics**, [s. l.], v. 153, n. 2, 2024.

DO NASCIMENTO, C. M. A.; DE SOUZA, C. D. F.; DE OLIVEIRA SILVA, L. E.; SILVA,

W. O.; BARBOSA, N. A.; DO CARMO, R. F.; DE LIMA ANDRADE, E.; DE OLIVEIRA TEIXEIRA, S. H.; ROCHA, T. J. M. COVID-19 risk areas associated with social vulnerability in northeastern Brazil: An ecological study in 2020. **Journal of Infection in Developing Countries**, [s. l.], v. 16, n. 8, p. 1285–1293, 2022.

DONG, S.; MEI, H.; TAN, B.; REN, H.; XU, T.; XU, Y.; YANG, D.; DAI, Q.; LIU, Y.; JI, M. Global Epidemiology and Clinical Patterns of Human Bocavirus Co-2 infections: A Systematic Review and Meta-Analysis manifestations, Systematic review and meta-analysis. **The Lancet**, [s. l.], 2025. Disponível em: <<https://ssrn.com/abstract=5613304>>

DOUKKY, R.; MANGLA, A.; IBRAHIM, Z.; POULIN, M. F.; AVERY, E.; COLLADO, F. M.; KAPLAN, J.; RICHARDSON, D.; POWELL, L. H. Impact of physical inactivity on mortality in patients with heart failure. **American Journal of Cardiology**, [s. l.], v. 117, n. 7, p. 1135–1143, 2016.

DUBEY, A.; CHOUDHARY, S.; KUMAR, P.; TOMAR, S. **Emerging SARS-CoV-2 Variants: Genetic Variability and Clinical Implications**, Springer, 2022.

DURÃO, V.; CLÉRIGO, V.; DURÃO, P.; ALFAIATE, A.; NOIVO, D.; DURÃO, F.; PERES, M. Respiratory viral infections before the COVID-19 in Portugal: A single center study. **Heliyon**, [s. l.], v. 10, n. 10, 2024.

DUYU, M.; KARAKAYA, Z. Viral etiology and outcome of severe lower respiratory tract infections among critically ill children admitted to the PICU. **Medicina Intensiva**, [s. l.], v. 45, n. 8, p. 447–458, 2021.

EARLE, K. A.; AMBROSINO, D. M.; FIORE-GARTLAND, A.; GOLDBLATT, D.; GILBERT, P. B.; SIBER, G. R.; DULL, P.; PLOTKIN, S. A. Evidence for antibody as a protective correlate for COVID-19 vaccines. **Vaccine**, [s. l.], v. 39, n. 32, p. 4423–4428, 2021.

EISEN, A. K. A.; GULARTE, J. S.; DEMOLINER, M.; DE ABREU GOÉS PEREIRA, V. M.; HELDT, F. H.; FILIPPI, M.; DE ALMEIDA, P. R.; HANSEN, A. W.; FLECK, J. D.; SPILKI, F. R. Low circulation of Influenza A and coinfection with SARS-CoV-2 among other respiratory viruses during the COVID-19 pandemic in a region of southern Brazil. **Journal of Medical Virology**, [s. l.], v. 93, n. 7, p. 4392–4398, 2021.

ERGOREN, M. C.; KOMURCU, K.; TUNCEL, G.; AKAN, G.; OZVEREL, C. S.; DALKAN, C.; KALAYCI, M.; SANLIDAG, T. Impact of SARS-CoV-2 Delta and Omicron variants on viral burden and cycle threshold in BNT162b2-vaccinated 12–18 years group. **Brazilian Journal of Microbiology**, [s. l.], v. 53, n. 4, p. 1937–1940, 2022. Disponível em: <<https://link.springer.com/article/10.1007/s42770-022-00820-3>>. Acesso em: 31 jan. 2023.

EVANS, A. S.; SINGH, S.; JOSHI, C.; FILKINS, L.; AKKOYUN, E.; CUSTODIO, H.; DANIELS, E. A.; KAO, C. M.; RICHARDSON, K.; CARRILLO-MARQUEZ, M.; BORRÉ, C. I.; OLIVEIRA, C. R.; ESPINOSA, C.; MANDELIA, Y.; MAZADE, M.; KIMBERLIN, D. W. Examining Clinical Features and Severe Neurologic Disease of Parechovirus Infection in Young Infants: A Multistate Cohort Study. **Clinical Infectious Diseases**, [s. l.], v. 79, n. 6, p. 1479–1486, 2024.

FALSEY, A. R.; MCELHANEY, J. E.; BERAN, J.; VAN ESSEN, G. A.; DUVAL, X.; ESEN, M.; GALTIER, F.; GERVAIS, P.; HWANG, S. J.; KREMSNER, P.; LAUNAY, O.; LEROUX-ROELS, G.; MCNEIL, S. A.; NOWAKOWSKI, A.; RICHARDUS, J. H.; RUIZ-PALACIOS, G.; ST ROSE, S.; DEVASTER, J. M.; OOSTVOGELS, L.; DURVIAUX, S.; TAYLOR, S. Respiratory syncytial virus and other respiratory viral infections in older adults with moderate to severe influenza-like illness. **Journal of Infectious Diseases**, [s. l.], v. 209, n. 12, p. 1873–1881, 2014.

FALZONE, L.; GATTUSO, G.; TSATSAKIS, A.; SPANDIDOS, D. A.; LIBRA, M. Current and innovative methods for the diagnosis of COVID-19 infection (Review). **International Journal of Molecular Medicine**, [s. l.], v. 47, n. 6, 2021.

FARIA, N. R. et al. Genomics and epidemiology of the P.1 SARS-CoV-2 lineage in Manaus, Brazil. **Science**, [s. l.], v. 372, n. 6544, 2021.

FOLEY, D. A.; MINNEY-SMITH, C. A.; TJEA, A.; NICOL, M. P.; LEVY, A.; MOORE, H. C.; BLYTH, C. C. The Changing Detection Rate of Respiratory Syncytial Virus in Adults in Western Australia between 2017 and 2023. **Viruses**, [s. l.], v. 16, n. 5, p. 656, 2024.

FREITAS, F. T. de M.; PIMENTEL, C. C. P.; BIANCHINI, P. R.; CARVALHO, R. M. De; SERAFIM, A. P.; COSTA, C. F. A. Evaluation of Severe Acute Respiratory Syndrome surveillance caused by respiratory viruses in a pediatric unit, 2013 to 2019. **Revista paulista de pediatria : orgao oficial da Sociedade de Pediatria de Sao Paulo**, [s. l.], v. 42, p. e2022215, 2023.

FU, C.; ZHOU, C.; ZHENG, C.; LI, S.; SONG, W.; YAO, J.; FU, C.; YIN, Z. Etiological analysis of acute respiratory infections in hospitalized children after the relaxation of COVID-19 non-pharmacological interventions in Quzhou, China. **BMC Infectious Diseases**, [s. l.], v. 24, n. 1, p. 1362, 2024. Disponível em: <<https://bmcinfectdis.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12879-024-10257-8>>

GANGAVARAPU, K.; LATIF, A. A.; MULLEN, J. L.; ALKUZWENY, M.; HUFBAUER, E.; TSUENG, G.; HAAG, E.; ZELLER, M.; ACEVES, C. M.; ZAIETS, K.; CANO, M.; ZHOU, X.; QIAN, Z.; SATTLER, R.; MATTESON, N. L.; LEVY, J. I.; LEE, R. T. C.; FREITAS, L.; MAURER-STROH, S.; SUCHARD, M. A.; WU, C.; SU, A. I.; ANDERSEN, K. G.; HUGHES, L. D. Outbreak.info genomic reports: scalable and dynamic surveillance of SARS-CoV-2 variants and mutations. **Nature Methods**, [s. l.], v. 20, n. 4, p. 512–522, 2023.

GARCIA-BELTRAN, W. F.; LAM, E. C.; ST. DENIS, K.; NITIDO, A. D.; GARCIA, Z. H.; HAUSER, B. M.; FELDMAN, J.; PAVLOVIC, M. N.; GREGORY, D. J.; POZNANSKY, M. C.; SIGAL, A.; SCHMIDT, A. G.; IAFRATE, A. J.; NARANBHAI, V.; BALAZS, A. B. Multiple SARS-CoV-2 variants escape neutralization by vaccine-induced humoral immunity. **Cell**, [s. l.], v. 184, n. 9, p. 2372- 2383.e9, 2021.

GARCIA-BELTRAN, W. F.; ST. DENIS, K. J.; HOELZEMER, A.; LAM, E. C.; NITIDO, A. D.; SHEEHAN, M. L.; BERRIOS, C.; OFOMAN, O.; CHANG, C. C.; HAUSER, B. M.; FELDMAN, J.; ROEDERER, A. L.; GREGORY, D. J.; POZNANSKY, M. C.; SCHMIDT, A. G.; IAFRATE, A. J.; NARANBHAI, V.; BALAZS, A. B. mRNA-based COVID-19 vaccine boosters induce neutralizing immunity against SARS-CoV-2 Omicron variant. **Cell**, [s. l.], v.

185, n. 3, p. 457- 466.e4, 2022.

GASHGAREY, D.; ALSUHAIBANI, M.; ALHUTHIL, R.; ALHABSHAN, H.; ALABDULQADER, A.; BADRAN, R.; BALHMAR, A.; ALDAWOOD, H.; ALBANYAN, E. A.; ALGHAMDI, S.; ALJUMAAH, S.; ALYABES, O.; AL-HAJJAR, S. Evolving Epidemiology of Pediatric Respiratory Syncytial Virus (RSV) Cases Around COVID-19 Pandemic: Impact and Clinical Insights, Retrospective Cohort Study. **Journal of Epidemiology and Global Health**, [s. l.], 2024.

GHEBREHEWET, S.; MACPHERSON, P.; HO, A. Influenza. **BMJ (Online)**, [s. l.], v. 355, 2016.

GHOSH, A. K.; LANDT, O.; YEASMIN, M.; SHARIF, M.; RATUL, R. H.; MOLLA, M. A.; NAFISA, T.; MOSADDEQUE, M. B.; HOSEN, N.; BULBUL, Md. R. H.; MAMUNUR, R.; ISLAM, A.; SHAKIL, S. S.; KAISER, M.; AMIN, Md. R.; LYTTON, S. D. Clinical Presentation of COVID-19 and Antibody Responses in Bangladeshi Patients Infected with the Delta or Omicron Variants of SARS-CoV-2. **Vaccines** 2022, Vol. 10, Page 1959, [s. l.], v. 10, n. 11, p. 1959, 2022. Disponível em: <<https://www.mdpi.com/2076-393X/10/11/1959/htm>>. Acesso em: 31 jan. 2023.

GOLDSTEIN, L. A.; MICHAELS, M. G.; SALTHOUSE, A.; TOEPFER, A. P.; MUSA, S.; HICKEY, R. W.; JOHNSON, M.; WANG-ERICKSON, A. F.; WEINBERG, G. A.; SZILAGYI, P. G.; SCHLAUDECKER, E. P.; STAAT, M. A.; SAHNI, L. C.; BOOM, J. A.; KLEIN, E. J.; ENGLUND, J. A.; SCHUSTER, J. E.; SELVARANGAN, R.; HARRISON, C. J.; HALASA, N. B.; STEWART, L. S.; DAWOOD, F. S.; MOLINE, H. L.; WILLIAMS, J. V. Human Metapneumovirus and Respiratory Syncytial Virus in Children: A Comparative Analysis. **Pediatrics**, [s. l.], v. 156, n. 3, p. 1–12, 2025. Disponível em: <[www.pediatrics.org](http://www.pediatrics.org)>

GOMEZ-GARCIA, R. M.; JIMÉNEZ-GARCIA, R.; LÓPEZ-DE-ANDRÉS, A.; HERNÁNDEZ-BARRERA, V.; CARABANTES-ALARCON, D.; ZAMORANO-LEÓN, J. J.; CUADRADO-CORRALES, N.; JIMÉNEZ-SIERRA, A.; DE-MIGUEL-DIEZ, J. Burden of Respiratory Syncytial Virus Infection in Children and Older Patients Hospitalized with Asthma: A Seven-Year Longitudinal Population-Based Study in Spain. **Viruses**, [s. l.], v. 16, n. 11, p. 1749, 2024. Disponível em: <<https://www.mdpi.com/1999-4915/16/11/1749>>

GONZALES, J.; LUCAS, R.; VERIN, A. The Acute Respiratory Distress Syndrome: Mechanisms and Perspective Therapeutic Approaches. **Austin journal of vascular medicine**, [s. l.], 2015.

GOSERT, R.; NAEGELE, K.; WEISS, M.; BINGISSER, R.; NICKEL, C. H.; MEYER, J.; SIEGEMUND, M.; BASSETTI, S.; DRÄGER, S.; BERGER, C. T.; FRANZEK, F.; HEININGER, U.; BIELICKI, J.; HIRSCH, H. H.; KELLER, P. M.; WEISSER, M.; KHANNA, N.; TSCHUDIN-SUTTER, S.; LEUZINGER, K. Rebound of Respiratory Virus Activity and Seasonality to Pre-Pandemic Patterns. **Journal of Medical Virology**, [s. l.], v. 97, n. 11, 2025.

GREANEY, A. J.; STARR, T. N.; BARNES, C. O.; WEISBLUM, Y.; SCHMIDT, F.; CASKEY, M.; GAEBLER, C.; CHO, A.; AGUDELO, M.; FINKIN, S.; WANG, Z.; POSTON, D.; MUECKSCH, F.; HATZIOANNOU, T.; BIENIASZ, P. D.; ROBBIANI, D. F.; NUSSENZWEIG, M. C.; BJORKMAN, P. J.; BLOOM, J. D. Mapping mutations to the SARS-

CoV-2 RBD that escape binding by different classes of antibodies. **Nature Communications**, [s. l.], v. 12, n. 1, 2021.

GREENE, S. K.; LEVIN-RECTOR, A.; KYAW, N. T. T.; LUOMA, E.; AMIN, H.; MCGIBBON, E.; MATHES, R. W.; AHUJA, S. D. Comparative hospitalization risk for SARS-CoV-2 Omicron and Delta variant infections, by variant predominance periods and patient-level sequencing results, New York City, August 2021–January 2022. **Influenza and other Respiratory Viruses**, [s. l.], 2022. . Acesso em: 31 jan. 2023.

GREENE, S. K.; LEVIN-RECTOR, A.; KYAW, N. T. T.; LUOMA, E.; AMIN, H.; MCGIBBON, E.; MATHES, R. W.; AHUJA, S. D. Comparative hospitalization risk for SARS-CoV-2 Omicron and Delta variant infections, by variant predominance periods and patient-level sequencing results, New York City, August 2021–January 2022. **Influenza and other Respiratory Viruses**, [s. l.], v. 17, n. 1, 2023.

GREWAL, R.; BUCHAN, S. A.; NGUYEN, L.; NASREEN, S.; AUSTIN, P. C.; BROWN, K. A.; GUBBAY, J.; LEE, N.; SCHWARTZ, K. L.; TADROUS, M.; WILSON, K.; WILSON, S. E.; KWONG, J. C. Effectiveness of mRNA COVID-19 monovalent and bivalent vaccine booster doses against Omicron severe outcomes among adults aged  $\geq 50$  years in Ontario, Canada: a Canadian Immunization Research Network (CIRN) Study. **The Journal of Infectious Diseases**, [s. l.], 2023. Disponível em: <<https://academic.oup.com/jid/advance-article/doi/10.1093/infdis/jiad419/7292964>>

GRUBAUGH, N. D.; GANGAVARAPU, K.; QUICK, J.; MATTESON, N. L.; DE JESUS, J. G.; MAIN, B. J.; TAN, A. L.; PAUL, L. M.; BRACKNEY, D. E.; GREWAL, S.; GURFIELD, N.; VAN ROMPAY, K. K. A.; ISERN, S.; MICHAEL, S. F.; COFFEY, L. L.; LOMAN, N. J.; ANDERSEN, K. G. An amplicon-based sequencing framework for accurately measuring intrahost virus diversity using PrimalSeq and iVar. **Genome Biology**, [s. l.], v. 20, n. 1, 2019. Disponível em: <[pmc/articles/PMC6325816/](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/3525816/)>. Acesso em: 6 fev. 2023.

GUARNIERI, V.; MACUCCI, C.; MOLLO, A.; TRAPANI, S.; MORIONDO, M.; VIGNOLI, M.; RICCI, S.; INDOLFI, G. Impact of respiratory syncytial virus on older children: Exploring the potential for preventive strategies beyond the age of 2 years. **Vaccine**, [s. l.], 2024.

HAN, J. S.; JANG, S. H.; JEON, J. S.; KIM, J. K. Interrupted circulation and re-emergence of human bocavirus following COVID-19: A 10-year retrospective analysis from a tertiary hospital in the Republic of Korea. **Diagnostic Microbiology and Infectious Disease**, [s. l.], v. 114, n. 2, 2026.

HAN, J. S.; JANG, S. H.; JEON, J.-S.; LEE, K. B.; KIM, J. K. Epidemiological Shifts in Respiratory Virus Infections Among Older Adults ( $\geq 65$  Years) Before and After the COVID-19 Pandemic: An 18-Year Retrospective Study in the Republic of Korea. **Microorganisms**, [s. l.], v. 13, n. 10, p. 2301, 2025.

HAO, Y.; CHENG, L.; LU, D. Epidemiological Study of Respiratory Virus Infections among Hospitalized Children Aged 14 Years and Younger during COVID-19 Pandemic in Wuhan, China, 2018–2022. **Journal of Global Infectious Diseases**, [s. l.], v. 15, n. 4, p. 149–155, 2023.

HARRIGAN, S. P.; WILTON, J.; CHONG, M.; ABDIA, Y.; GARCIA, H. V.; ROSE, C.;

TAYLOR, M.; MISHRA, S.; SANDER, B.; HOANG, L.; TYSON, J.; KRAJDEN, M.; PRYSTAJECKY, N.; JANJUA, N. Z.; SBIHI, H. Clinical severity of Omicron SARS-CoV-2 variant relative to Delta in British Columbia, Canada: A retrospective analysis of whole genome sequenced cases. **Clinical Infectious Diseases: An Official Publication of the Infectious Diseases Society of America**, [s. l.], v. 9, p. 13, 2022. Disponível em: </pmc/articles/PMC9452171/>. Acesso em: 31 jan. 2023.

HARTENIAN, E.; NANDAKUMAR, D.; LARI, A.; LY, M.; TUCKER, J. M.; GLAUNSINGER, B. A. **The molecular virology of coronaviruses**, American Society for Biochemistry and Molecular Biology Inc., 2020.

HE, H.; QIU, L.; YANG, H. Age-specific profiles and ICU predictors in pediatric plastic bronchitis: A multicenter Chinese cohort study, 2014-2025. **Respiratory medicine**, [s. l.], v. 249, p. 108473, 2025.

HOFFMANN, M.; ARORA, P.; GROSS, R.; SEIDEL, A.; HÖRNICH, B. F.; HAHN, A. S.; KRÜGER, N.; GRAICHEN, L.; HOFMANN-WINKLER, H.; KEMPF, A.; WINKLER, M. S.; SCHULZ, S.; JÄCK, H. M.; JAHRSDÖRFER, B.; SCHREZENMEIER, H.; MÜLLER, M.; KLEGER, A.; MÜNCH, J.; PÖHLMANN, S. SARS-CoV-2 variants B.1.351 and P.1 escape from neutralizing antibodies. **Cell**, [s. l.], v. 184, n. 9, p. 2384- 2393.e12, 2021.

HONG, D.; ZHU, M.; QI, W.; PING, L.; XU, M.; WU, J.; WANG, R.; CHEN, Z. Environmental lag effects and clinical characteristics of pediatric human parainfluenza virus type 3 infections. **Scientific Reports**, [s. l.], v. 15, n. 1, 2025.

HU, B.; GUO, H.; ZHOU, P.; SHI, Z. L. **Characteristics of SARS-CoV-2 and COVID-19**, Nature Research, 2021.

HYAMS, C. et al. Severity of Omicron (B.1.1.529) and Delta (B.1.617.2) SARS-CoV-2 infection among hospitalised adults: A prospective cohort study in Bristol, United Kingdom. **The Lancet regional health. Europe**, [s. l.], v. 25, p. 100556, 2023. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36530491/>. Acesso em: 31 jan. 2023.

ITO, C. R. M.; SANTOS, M. O.; DE OLIVEIRA CUNHA, M.; DE ARAÚJO, K. M.; DE SOUZA, G. R. L.; RÉZIO, G. S.; DE BRITO, P. N.; REZENDE, A. P. C.; FONSECA, J. G.; WASTOWSKI, I. J.; GONÇALVES VIEIRA, J. D.; GOMES AVELINO, M. A.; CARNEIRO, L. C. Rhinovirus infection and co-infection in children with severe acute respiratory infection during the COVID-19 pandemic period. **Virulence**, [s. l.], v. 15, n. 1, 2024.

JI, W.; CHEN, Y.; HAN, S.; DAI, B.; LI, K.; LI, S.; LI, Z.; CHEN, S.; ZHANG, Y.; ZHANG, X.; QINGMEI WANG, P.; ZHENG, J. Clinical and epidemiological characteristics of human metapneumovirus infections in Central China post COVID-19 pandemic: a retrospective analysis. **Research Square**, [s. l.], 2023. Disponível em: <https://doi.org/10.21203/rs.3.rs-3299414/v1>

JIN, X.; REN, J.; LI, R.; GAO, Y.; ZHANG, H.; LI, J.; ZHANG, J.; WANG, X.; WANG, G. Global burden of upper respiratory infections in 204 countries and territories, from 1990 to 2019. **eClinicalMedicine**, [s. l.], v. 37, 2021.

JIN, Y.; YANG, H.; JI, W.; WU, W.; CHEN, S.; ZHANG, W.; DUAN, G. **Virology, epidemiology, pathogenesis, and control of covid-19**, MDPI AG, 2020.

JURKOWICZ, M.; SOLOMOVICH, M.; LEIBOVITZ, E.; KELLER, N.; YAHAV, D.; BARKAI, G.; ATARI, N.; FRATTY, I. S.; COHEN, H.; BELKIN, A.; LUSTIG, Y.; STEIN, M.; MANDELBOIM, M. Clinical characteristics, outcomes, and subtype diversity in hospitalized human rhinovirus (HRV) patients. **PLOS ONE**, [s. l.], v. 20, n. 11 November, 2025.

KAJI, M.; WATANABE, A.; AIZAWA, H. Differences in clinical features between influenza A H1N1, A H3N2, and B in adult patients. **Respirology**, [s. l.], v. 8, p. 231–233, 2003. Disponível em: <<https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1046/j.1440-1843.2003.00457.x>>

KANNAN, S. COVID-19 (Novel Coronavirus 2019) – recent trends. **European Review for Medical and Pharmacological Sciences**, [s. l.], p. 2006–2011, 2020.

KARABULUT, N.; ALAÇAM, S.; ŞEN, E.; KARABEY, M.; YAKUT, N. The Epidemiological Features and Pathogen Spectrum of Respiratory Tract Infections, Istanbul, Türkiye, from 2021 to 2023. **Diagnostics**, [s. l.], v. 14, n. 11, 2024.

KIM, H. M.; LEE, E. J.; LEE, N. J.; WOO, S. hee; KIM, J. M.; RHEE, J. E.; KIM, E. J. Impact of coronavirus disease 2019 on respiratory surveillance and explanation of high detection rate of human rhinovirus during the pandemic in the Republic of Korea. **Influenza and other Respiratory Viruses**, [s. l.], v. 15, n. 6, p. 721–731, 2021.

KIM, Y. J.; HAN, J. S.; JEON, J.-S.; JANG, S. H.; WANG, Q.; KIM, J. K. Long-Term Trends in Human Parainfluenza Virus Types 1, 2, and 3 Infection in Korea (2007–2024). **Pathogens**, [s. l.], v. 14, n. 11, p. 1159, 2025. Disponível em: <<https://www.mdpi.com/2076-0817/14/11/1159>>

KLEE, B.; DIEXER, S.; HORN, J.; LANGER, S.; WENDE, M.; ORTIZ, D.; BIELECKA, A.; STROWIG, T.; MIKOLAJCZYK, R.; GOTTSCHICK, C. The impact of non-pharmaceutical interventions on community non-SARS-CoV-2 respiratory infections in preschool children. **BMC Pediatrics**, [s. l.], v. 24, n. 1, 2024.

KUMAR, S.; THAMBIRAJA, T. S.; KARUPPANAN, K.; SUBRAMANIAM, G. Omicron and Delta variant of SARS-CoV-2: A comparative computational study of spike protein. **Journal of Medical Virology**, [s. l.], v. 94, n. 4, p. 1641–1649, 2022.

LAI, A. et al. Epidemiological and Clinical Features of SARS-CoV-2 Variants Circulating between April–December 2021 in Italy. **Viruses**, [s. l.], v. 14, n. 11, p. 2508, 2022. Disponível em: <<https://www.mdpi.com/1999-4915/14/11/2508/htm>>. Acesso em: 31 jan. 2023.

LAITMAN, A. M.; LIEBERMAN, J. A.; HOFFMAN, N. G.; ROYCHOUDHURY, P.; MATHIAS, P. C.; GRENINGER, A. L. The SARS-CoV-2 Omicron Variant Does Not Have Higher Nasal Viral Loads Compared to the Delta Variant in Symptomatic and Asymptomatic Individuals. **Journal of clinical microbiology**, [s. l.], v. 60, n. 4, 2022. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35341324/>>. Acesso em: 31 jan. 2023.

LAND, W. G. **Role of DAMPs in respiratory virus-induced acute respiratory distress syndrome—with a preliminary reference to SARS-CoV-2 pneumonia**, Springer Nature,

2021.

LANG, Y.; GONG, C.; LI, D. High prevalence and pathogen-specific variations of co-infections in pediatric adenovirus pneumonia: a retrospective epidemiological analysis from Northern China. **Italian Journal of Pediatrics**, [s. l.], v. 51, n. 1, 2025.

LEGISLAÇÃO ESTADUAL DE PERNAMBUCO. **DECRETO Nº 56.512, DE 25 DE ABRIL DE 2024**. 2024. Disponível em:

<<https://legis.alepe.pe.gov.br/texto.aspx?id=77333&tipo=TEXTORIGINAL>>. Acesso em: 5 jun. 2025.

LEINER, J.; PELLISSIER, V.; HOHENSTEIN, S.; KÖNIG, S.; SCHULER, E.; MÖLLER, R.; NACHTIGALL, I.; BONSIGNORE, M.; HINDRICKS, G.; KUHLEN, R.; BOLLMANN, A. Characteristics and outcomes of COVID-19 patients during B.1.1.529 (Omicron) dominance compared to B.1.617.2 (Delta) in 89 German hospitals. **BMC Infectious Diseases**, [s. l.], v. 22, n. 1, p. 1–8, 2022. Disponível em: <<https://bmcinfectdis.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12879-022-07781-w>>. Acesso em: 31 jan. 2023.

LEWNARD, J. A.; HONG, V. X.; PATEL, M. M.; KAHN, R.; LIPSITCH, M.; TARTOF, S. Y. Clinical outcomes associated with SARS-CoV-2 Omicron (B.1.1.529) variant and BA.1/BA.1.1 or BA.2 subvariant infection in Southern California. **Nature Medicine** 2022 28:9, [s. l.], v. 28, n. 9, p. 1933–1943, 2022. Disponível em: <<https://www.nature.com/articles/s41591-022-01887-z>>. Acesso em: 31 jan. 2023.

LI, H.; DURBIN, R. Fast and accurate short read alignment with Burrows–Wheeler transform. **Bioinformatics**, [s. l.], v. 25, n. 14, p. 1754, 2009. Disponível em: </pmc/articles/PMC2705234/>. Acesso em: 6 fev. 2023.

LI, H.; HANDSAKER, B.; WYSOKER, A.; FENNELL, T.; RUAN, J.; HOMER, N.; MARTH, G.; ABECASIS, G.; DURBIN, R. The Sequence Alignment/Map format and SAMtools. **Bioinformatics**, [s. l.], v. 25, n. 16, p. 2078–2079, 2009.

LI, Q.; GUAN, X.; WU, P.; WANG, X.; ZHOU, L.; TONG, Y.; REN, R.; LEUNG, K. S. M.; LAU, E. H. Y.; WONG, J. Y.; XING, X.; XIANG, N.; WU, Y.; LI, C.; CHEN, Q.; LI, D.; LIU, T.; ZHAO, J.; LIU, M.; TU, W.; CHEN, C.; JIN, L.; YANG, R.; WANG, Q.; ZHOU, S.; WANG, R.; LIU, H.; LUO, Y.; LIU, Y.; SHAO, G.; LI, H.; TAO, Z.; YANG, Y.; DENG, Z.; LIU, B.; MA, Z.; ZHANG, Y.; SHI, G.; LAM, T. T. Y.; WU, J. T.; GAO, G. F.; COWLING, B. J.; YANG, B.; LEUNG, G. M.; FENG, Z. Early Transmission Dynamics in Wuhan, China, of Novel Coronavirus–Infected Pneumonia. **New England Journal of Medicine**, [s. l.], v. 382, n. 13, p. 1199–1207, 2020.

LI, W.; WANG, X.; CUI, W.; YUAN, L.; HU, X. Clinical Evaluation of a Multiplex PCR Assay for Simultaneous Detection of 18 Respiratory Pathogens in Patients with Acute Respiratory Infections. **Pathogens**, [s. l.], v. 12, n. 1, 2023.

LI, Z. J. et al. Etiological and epidemiological features of acute respiratory infections in China. **Nature Communications**, [s. l.], v. 12, n. 1, 2021.

LIU, W.; ZHANG, H.; ZHAO, T.; CAI, X.; YANG, L.; GAO, G.; CHE, X.; ZHU, Z.; ZENG, T.; CUI, F. Molecular Epidemiology and Clinical Characteristics of an Outbreak on Respiratory Virus Coinfection in Gansu, China. **Viruses**, [s. l.], v. 16, n. 4, p. 540, 2024.

LIU, Y.; ROCKLÖV, J. **The effective reproductive number of the Omicron variant of SARS-CoV-2 is several times relative to Delta**, Oxford University Press, 2022.

LONG, S.-J.; HU, R.; OUYANG, J.-P.; TIAN, C.-J.; GUO, T.-Y.; LUO, Q.-L.; LIAO, X.-F.; YANG, R.; LIU, D.-J.; LIU, T.; HE, Y.-H.; WU, D.-J.; HE, Z.; ZOU, G.-F.; XU, J.-Z.; LEI, D.-F.; YANG, L.-Q.; SHEN, Y.-P.; SHE, Y.-F.; ZHAO, X.-Y.; XIANG, X.-J.; FU, X.-R.; OU, Y.-X.; YIN, N.; YI, S.-J.; JIANG, J.-J.; ZHONG, L.-L.; ZHANG, J.-J.; YU, Y. Epidemiological analysis of pediatric respiratory pathogens in Hunan, China: a retrospective multicenter study from 2022 to 2024. **BMC Infectious Diseases**, [s. l.], 2025. Disponível em: <<https://link.springer.com/10.1186/s12879-025-12283-6>>

LONG, Y.; ZHENG, Y.; LI, C.; GUO, Z.; LI, P.; ZHANG, F.; LIU, W.; WANG, Y. Respiratory pathogenic microbial infections: a narrative review. **International Journal of Medical Sciences**, [s. l.], v. 21, n. 5, p. 826–836, 2024.

LOPEZ-VILLALBA, B.; TEJEDOR-CANTERO, L.; TOQUERO-ASENSIO, M.; FERNÁNDEZ-ESPINILLA, V.; HERNÁN-GARCÍA, C.; ROJO-RELLO, S.; PRADA-GARCÍA, C.; EIROS-BOUZA, J. M.; CASTRODEZA-SANZ, J. Epidemiology of rhinovirus/enterovirus infection in hospitalized patients. **Revista Clínica Española (English Edition)**, [s. l.], p. 502391, 2025. Disponível em: <<https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S2254887425001201>>

LUŠTREK, M.; CESAR, Z.; SULJIČ, A.; KOGOJ, R.; KNAP, N.; VIRANT, M. J.; URŠIČ, T.; PETROVEC, M.; AVŠIČ-ŽUPANC, T.; KORVA, M. Influenza A, Influenza B, human respiratory syncytial virus and SARS-CoV-2 molecular diagnostics and epidemiology in the post COVID-19 era. **Respiratory Research**, [s. l.], v. 25, n. 1, p. 234, 2024. Disponível em: <<https://respiratory-research.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12931-024-02862-7>>

MADEWELL, Z. J.; WANG, L. P.; DEAN, N. E.; ZHANG, H. Y.; WANG, Y. F.; ZHANG, X. A.; LIU, W.; YANG, W. Z.; LONGINI, I. M.; GAO, G. F.; LI, Z. J.; FANG, L. Q.; YANG, Y. Interactions among acute respiratory viruses in Beijing, Chongqing, Guangzhou, and Shanghai, China, 2009–2019. **Influenza and other Respiratory Viruses**, [s. l.], v. 17, n. 11, 2023.

MAISA, A. et al. First cases of Omicron in France are exhibiting mild symptoms, November 2021–January 2022. **Infectious Diseases Now**, [s. l.], v. 52, n. 3, p. 160–164, 2022.

MANNAR, D.; SAVILLE, J. W.; ZHU, X.; SRIVASTAVA, S. S.; BEREZUK, A. M.; TUTTLE, K. S.; CITLALI MARQUEZ, A.; SEKIROV, I.; SUBRAMANIAM, S. **SARS-CoV-2 Omicron variant: Antibody evasion and cryo-EM structure of spike protein-ACE2 complex**. [s.l: s.n.].

MARTIN, E. T.; FAIRCHOK, M. P.; KUYPERS, J.; MAGARET, A.; ZERR, D. M.; WALD, A.; ENGLUND, J. A. Frequent and prolonged shedding of bocavirus in young children attending daycare. **Journal of Infectious Diseases**, [s. l.], v. 201, n. 11, p. 1625–1632, 2010.

MARTIN, E. T.; FAIRCHOK, M. P.; STEDNICK, Z. J.; KUYPERS, J.; ENGLUND, J. A. Epidemiology of multiple respiratory viruses in childcare attendees. **Journal of Infectious Diseases**, [s. l.], v. 207, n. 6, p. 982–989, 2013.

MASTERS, P. S.; PERLMAN, S. **Fields Virology**. 6. ed. Philadelphia: Wolters Kluwer Health/Lippincott Williams & Wilkins, 2013.

MAUGERI, G.; CASTROGIOVANNI, P.; BATTAGLIA, G.; PIPPI, R.; D'AGATA, V.; PALMA, A.; DI ROSA, M.; MUSUMECI, G. The impact of physical activity on psychological health during Covid-19 pandemic in Italy. **Heliyon**, [s. l.], v. 6, n. 6, 2020.

MCCAULEY, J. W.; HONGO, S.; KAVERIN, N. V.; KOCHS, G.; LAMB, R. A.; MATROSOVICH, M. N.; PEREZ, D. R.; PALESE, P.; PRESTI, R. M.; RIMSTAD, E.; SMITH, G. J. D. **Family Orthomyxoviridae**. 2011. Disponível em: <[https://ictv.global/report\\_9th/RNAneg/Orthomyxoviridae](https://ictv.global/report_9th/RNAneg/Orthomyxoviridae)>. Acesso em: 27 nov. 2025.

MCDONALD, I.; MURRAY, S. M.; REYNOLDS, C. J.; ALTMANN, D. M.; BOYTON, R. J. **Comparative systematic review and meta-analysis of reactogenicity, immunogenicity and efficacy of vaccines against SARS-CoV-2**, Nature Research, 2021.

MENEZES, R. C.; FERREIRA, I. B. B.; SOBRAL, L.; GARCIA, S. L.; PUSTILNIK, H. N.; ARAÚJO-PEREIRA, M.; ANDRADE, B. B. Severe viral lower respiratory tract infections in Brazilian children: Clinical features of a national cohort. **Journal of Infection and Public Health**, [s. l.], v. 17, n. 1, p. 1–9, 2024.

MENNI, C.; VALDES, A. M.; POLIDORI, L.; ANTONELLI, M.; PENAMAKURI, S.; NOGAL, A.; LOUCA, P.; MAY, A.; FIGUEIREDO, J. C.; HU, C.; MOLTENI, E.; CANAS, L.; ÖSTERDAHL, M. F.; MODAT, M.; SUDRE, C. H.; FOX, B.; HAMMERS, A.; WOLF, J.; CAPDEVILA, J.; CHAN, A. T.; DAVID, S. P.; STEVES, C. J.; OURSELIN, S.; SPECTOR, T. D. Symptom prevalence, duration, and risk of hospital admission in individuals infected with SARS-CoV-2 during periods of omicron and delta variant dominance: a prospective observational study from the ZOE COVID Study. **The Lancet**, [s. l.], v. 399, n. 10335, p. 1618–1624, 2022.

MINODIER, L.; MASSE, S.; CAPAI, L.; BLANCHON, T.; CECCALDI, P. E.; VAN DER WERF, S.; HANSLIK, T.; CHARREL, R.; FALCHI, A. Clinical and virological factors associated with gastrointestinal symptoms in patients with acute respiratory infection: A two-year prospective study in general practice medicine. **BMC Infectious Diseases**, [s. l.], v. 17, n. 1, 2017.

MITRA, S.; MANCHANDA, V.; SHARMA, A.; CHANDEL, N.; SAXENA, S. Human Bocavirus respiratory infections in a paediatric intensive care unit - A potential healthcare - associated pathogen. **Indian Journal of Medical Microbiology**, [s. l.], v. 57, 2025.

MOHAMADIAN, M.; CHITI, H.; SHOGLI, A.; BIGLARI, S.; PARSAMANESH, N.; ESMAEILZADEH, A. **COVID-19: Virology, biology and novel laboratory diagnosis**, Blackwell Publishing Inc., 2021.

MOLINA GUTIÉRREZ, M. Á.; DE MIGUEL LAVISIER, B.; RUIZ DOMÍNGUEZ, J. A.;

GARCÍA DE OTEYZA, M.; VELASCO MOLINA, V. M.; GUTIÉRREZ ARROYO, A.; DE CEANO-VIVAS, M. Impact of nirsevimab immunization on RSV infections attended in the pediatric emergency department: First results in a tertiary hospital in Madrid. **Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica**, [s. l.], v. 42, n. 7, p. 367–372, 2024.

MONTEIRO, C. C.; DEZANET, L. N. C.; FRANÇA, E. B. Monitoramento de vírus respiratórios na região metropolitana de Belo Horizonte, 2011 a 2013. **Epidemiologia e serviços de saúde : revista do Sistema Unico de Saude do Brasil**, [s. l.], v. 25, n. 2, p. 233–242, 2016.

MORIOKA, S.; TSUZUKI, S.; SUZUKI, M.; TERADA, M.; AKASHI, M.; OSANAI, Y.; KUGE, C.; SANADA, M.; TANAKA, K.; MARUKI, T.; TAKAHASHI, K.; SAITO, S.; HAYAKAWA, K.; TERUYA, K.; HOJO, M.; OHMAGARI, N. Post COVID-19 condition of the Omicron variant of SARS-CoV-2. **Journal of Infection and Chemotherapy**, [s. l.], v. 28, n. 11, p. 1546–1551, 2022.

MOSTAFA, H. H.; FALL, A.; NORTON, J. M.; SACHITHANANDHAM, J.; YUNKER, M.; ABDULLAH, O.; HANLON, A.; GLUCK, L.; MORRIS, C. P.; PEKOSZ, A.; KLEIN, E. Y. Respiratory virus disease and outcomes at a large academic medical center in the United States: a retrospective observational study of the early 2023/2024 respiratory viral season. **Microbiology Spectrum**, [s. l.], 2024.

MOUSAVIZADEH, L.; GHASEMI, S. **Genotype and phenotype of COVID-19: Their roles in pathogenesis**, Elsevier Ltd, 2021.

NANDY, K.; SALUNKE, A.; PATHAK, S. K.; PANDEY, A.; DOCTOR, C.; PUJ, K.; SHARMA, M.; JAIN, A.; WARIKOO, V. Coronavirus disease (COVID-19): A systematic review and meta-analysis to evaluate the impact of various comorbidities on serious events. **Diabetes and Metabolic Syndrome: Clinical Research and Reviews**, [s. l.], v. 14, n. 5, p. 1017–1025, 2020.

NARDI, C.; MAGNINI, A.; CALISTRI, L.; CAVIGLI, E.; PEIRED, A. J.; RASTRELLI, V.; CARLES, E.; ZANTONELLI, G.; SMORCHKOVA, O.; CINCI, L.; ORLANDI, M.; LANDINI, N.; BERILLO, E.; LORINI, C.; MENCARINI, J.; COLAO, M. G.; GORI, L.; LUZZI, V.; LAZZERI, C.; CIPRIANI, E.; BONIZZOLI, M.; PIERALLI, F.; NOZZOLI, C.; MORETTINI, A.; LAVORINI, F.; BARTOLONI, A.; ROSSOLINI, G. M.; MATUCCI-CERINIC, M.; TOMASSETTI, S.; COLAGRANDE, S. Doubts and concerns about COVID-19 uncertainties on imaging data, clinical score, and outcomes. **BMC Pulmonary Medicine**, [s. l.], v. 23, n. 1, 2023.

NASREEN, S.; CHUNG, H.; HE, S.; BROWN, K. A.; GUBBAY, J. B.; BUCHAN, S. A.; FELL, D. B.; AUSTIN, P. C.; SCHWARTZ, K. L.; SUNDARAM, M. E.; CALZAVARA, A.; CHEN, B.; TADROUS, M.; WILSON, K.; WILSON, S. E.; KWONG, J. C. Effectiveness of COVID-19 vaccines against symptomatic SARS-CoV-2 infection and severe outcomes with variants of concern in Ontario. **Nature Microbiology**, [s. l.], v. 7, n. 3, p. 379–385, 2022.

NATEGHI, A.; HAMRAHJOO, M.; YASAGHI, M.; RAMZALI, M.; SAMADIZADEH, S.; FOTOUHI, F.; SALIMI, V.; SHAHKAR, L.; NAKSTAD, B.; TAHAMTAN, A. Epidemiology and Clinical Features of Respiratory Viruses in Hospitalized Iranian Children During the COVID-19 Pandemic. **Immunity, Inflammation and Disease**, [s. l.], v. 13, n. 9, 2025.

NAVECA, F. G.; NASCIMENTO, V.; SOUZA, V.; CORADO, A. de L.; NASCIMENTO, F.; SILVA, G.; MEJÍA, M. C.; BRANDÃO, M. J.; COSTA, Á.; DUARTE, D.; PESSOA, K.; JESUS, M.; GONÇALVES, L.; FERNANDES, C.; MATTOS, T.; ABDALLA, L.; SANTOS, J. H.; MARTINS, A.; CHUI, F. M.; VAL, F. F.; MELO, G. C. De; XAVIER, M. S.; SAMPAIO, V. de S.; MOURÃO, M. P.; LACERDA, M. V.; BATISTA, É. L. R.; MAGALHÃES, A. L. Á.; DÁBILLA, N.; PEREIRA, L. C. G.; VINHAL, F.; MIYAJIMA, F.; DIAS, F. B. S.; SANTOS, E. R. Dos; COELHO, D.; FERRAZ, M.; LINS, R.; WALLAU, G. L.; DELATORRE, E.; GRÄF, T.; SIQUEIRA, M. M.; RESENDE, P. C.; BELLO, G. Spread of Gamma (P.1) Sub-Lineages Carrying Spike Mutations Close to the Furin Cleavage Site and Deletions in the N-Terminal Domain Drives Ongoing Transmission of SARS-CoV-2 in Amazonas, Brazil. **Microbiology Spectrum**, [s. l.], v. 10, n. 1, 2022. Disponível em: </pmc/articles/PMC8865440/>. Acesso em: 31 jan. 2023.

NEMET, I.; KLIKER, L.; LUSTIG, Y.; ZUCKERMAN, N.; ERSTER, O.; COHEN, C.; KREISS, Y.; ALROY-PREIS, S.; REGEV-YOCHAY, G.; MENDELSON, E.; MANDELBOIM, M. Third BNT162b2 Vaccination Neutralization of SARS-CoV-2 Omicron Infection. **The New England Journal of Medicine**, [s. l.], v. 386, n. 5, p. 492–494, 2022. Disponível em: </pmc/articles/PMC8823651/>. Acesso em: 31 jan. 2023.

NEWMAN, K. L.; WOLF, C. R.; LOGUE, J. K.; ENGLUND, J. A.; BOECKH, M.; CHU, H. Y. Nausea, Vomiting, and Diarrhea Are Common in Community-Acquired Acute Viral Respiratory Illness. **Digestive Diseases and Sciences**, [s. l.], v. 68, n. 8, p. 3383–3389, 2023.

NIETO-RIVERA, B.; SALDAÑA-AHUACTZI, Z.; PARRA-ORTEGA, I.; FLORES-ALANIS, A.; CARBAJAL-FRANCO, E.; CRUZ-RANGEL, A.; GALAVIZ-HERNÁNDEZ, S.; ROMERO-NAVARRO, B.; DE LA ROSA-ZAMBONI, D.; SALAZAR-GARCÍA, M.; CONTRERAS, C. A.; ORTEGA-RIOSVELASCO, F.; LÓPEZ-MARTÍNEZ, I.; BARRERA-BADILLO, G.; DIAZ-GARCIA, H.; ROMO-CASTILLO, M.; MORENO-ESPINOSA, S.; LUNA-PINEDA, V. M. Frequency of respiratory virus-associated infection among children and adolescents from a tertiary-care hospital in Mexico City. **Scientific Reports**, [s. l.], v. 13, n. 1, 2023.

NIU, D.; LV, Q.; BAI, Y.; ZHANG, Z.; ZHANG, R.; GAO, Y.; XU, Z.; WANG, H.; ZHANG, X.; SHA, F.; ZHANG, Y.; LI, T.; LIU, T.; WANG, D.; SHI, X.; GUO, Y.; TANG, J.; FENG, T. The multipathogen profiles and co-infection characteristics obtained from comprehensive surveillance of patients with acute respiratory infections in the post-COVID-19 era in Shenzhen, China. **BMC Infectious Diseases**, [s. l.], 2025. Disponível em: <https://link.springer.com/10.1186/s12879-025-12350-y>

ONG, S. W. X.; CHIEW, C. J.; ANG, L. W.; MAK, T. M.; CUI, L.; TOH, M. P. H. S.; LIM, Y. D.; LEE, P. H.; LEE, T. H.; CHIA, P. Y.; MAURER-STROH, S.; LIN, R. T. P.; LEO, Y. S.; LEE, V. J.; LYE, D. C.; YOUNG, B. E. Clinical and Virological Features of Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 (SARS-CoV-2) Variants of Concern: A Retrospective Cohort Study Comparing B.1.1.7 (Alpha), B.1.351 (Beta), and B.1.617.2 (Delta). **Clinical Infectious Diseases**, [s. l.], v. 75, n. 1, p. E1128–E1136, 2022.

O'TOOLE, Á.; SCHER, E.; UNDERWOOD, A.; JACKSON, B.; HILL, V.; MCCRONE, J. T.; COLQUHOUN, R.; RUIS, C.; ABU-DAHAB, K.; TAYLOR, B.; YEATS, C.; DU PLESSIS, L.;

MALONEY, D.; MEDD, N.; ATTWOOD, S. W.; AANENSEN, D. M.; HOLMES, E. C.; PYBUS, O. G.; RAMBAUT, A. Assignment of epidemiological lineages in an emerging pandemic using the pangolin tool. **Virus Evolution**, [s. l.], v. 7, n. 2, 2021. Disponível em: </pmc/articles/PMC8344591/>. Acesso em: 6 fev. 2023.

PARANHOS-BACCALÀ, G.; KOMURIAN-PRADEL, F.; RICHARD, N.; VERNET, G.; LINA, B.; FLORET, D. Mixed Respiratory Virus Infections. **Journal of Clinical Virology**, [s. l.], v. 43, n. 4, p. 407–410, 2008.

POLACK, F. P.; THOMAS, S. J.; KITCHIN, N.; ABSALON, J.; GURTMAN, A.; LOCKHART, S.; PEREZ, J. L.; PÉREZ MARC, G.; MOREIRA, E. D.; ZERBINI, C.; BAILEY, R.; SWANSON, K. A.; ROYCHOUDHURY, S.; KOURY, K.; LI, P.; KALINA, W. V.; COOPER, D.; FRENCK, R. W.; HAMMITT, L. L.; TÜRECI, Ö.; NELL, H.; SCHAEFER, A.; ÜNAL, S.; TRESNAN, D. B.; MATHER, S.; DORMITZER, P. R.; ŞAHIN, U.; JANSEN, K. U.; GRUBER, W. C. Safety and Efficacy of the BNT162b2 mRNA Covid-19 Vaccine. **New England Journal of Medicine**, [s. l.], v. 383, n. 27, p. 2603–2615, 2020.

POTT, H.; J. LEBLANC, J.; S. ELSHERIF, M.; HATCHETTE, T. F.; MCNEIL, S. A.; ANDREW, M. K. Clinical features and outcomes of influenza and RSV coinfections: a report from Canadian immunization research network serious outcomes surveillance network. **BMC Infectious Diseases**, [s. l.], v. 24, n. 1, 2024.

PSCHEIDT, V. M.; GREGIANINI, T. S.; MARTINS, L. G.; VEIGA, A. B. G. Da. **Epidemiology of human adenovirus associated with respiratory infection in southern Brazil**, John Wiley and Sons Ltd, 2021.

PUN, J. C. S.; TAO, K. P.; YAM, S. L. S.; HON, K. L.; CHAN, P. K. S.; LI, A. M.; CHAN, R. W. Y. Respiratory Viral Infection Patterns in Hospitalised Children Before and After COVID-19 in Hong Kong. **Viruses**, [s. l.], v. 16, n. 11, p. 1786, 2024. Disponível em: <<https://www.mdpi.com/1999-4915/16/11/1786>>

QUAN, Y.; ZHANG, X.; YANG, G.; MA, C.; LIU, M. Epidemiological characteristics of five non-COVID respiratory viruses among 37,139 all-age patients during 2018 – 2023 in Weifang, China: a cross-sectional study. **BMC Infectious Diseases**, [s. l.], v. 24, n. 1, 2024.

R CORE TEAM. **R: A Language and Environment for Statistical Computing**, R Foundation for Statistical Computing, 2025. Disponível em: <<https://www.R-project.org/>>. Acesso em: 23 mar. 2026.

RAHMAN, S.; MONTERO, M. T. V.; ROWE, K.; KIRTON, R.; KUNIK, F. Epidemiology, pathogenesis, clinical presentations, diagnosis and treatment of COVID-19: a review of current evidence. **Expert Review of Clinical Pharmacology**, [s. l.], v. 14, n. 5, p. 601–621, 2021.

RATTAN, A.; JOERGER, J.; WILLIAMS, D.; POLLOCK, N. R. Similar SARS-CoV-2 Ct Value Distributions in Anterior Nares versus Nasopharyngeal Samples from Symptomatic Children during Delta and Omicron Surges. **Journal of the Pediatric Infectious Diseases Society**, [s. l.], 2022. Disponível em: <<https://academic.oup.com/jpids/advance-article/doi/10.1093/jpids/piac130/6909025>>. Acesso em: 31 jan. 2023.

REN, L.; LIN, L.; ZHANG, H.; WANG, Q.; CHENG, Y.; LIU, Q.; FANG, B.; XIE, L.; WANG, M.; YANG, J.; GUO, J.; ZHANG, T.; LIAN, H.; WANG, J.; YU, H. Epidemiological and clinical characteristics of respiratory syncytial virus and influenza infections in hospitalized children before and during the COVID-19 pandemic in Central China. **Influenza and other Respiratory Viruses**, [s. l.], v. 17, n. 2, 2023.

RHODEN, J.; HOFFMANN, A. T.; STEIN, J. F.; ROCHA, B. S. Da; BARROS, V. M. De; SILVA, E. V. Da; FLECK, J. D.; RIGOTTO, C. Viral coinfection in hospitalized patients during the COVID-19 pandemic in Southern Brazil: a retrospective cohort study. **Respiratory Research**, [s. l.], v. 25, n. 1, 2024.

RIDGWAY, J. P.; BARTLETT, A. H.; GARCIA-HOUCHINS, S.; CARIÑO, S.; ENRIQUEZ, A.; MARRS, R.; PEREZ, C.; SHAH, M.; GUENETTE, C.; MOSAKOWSKI, S.; BEAVIS, K. G.; LANDON, E. Influenza among afebrile and vaccinated healthcare workers. **Clinical Infectious Diseases**, [s. l.], v. 60, n. 11, p. 1591–1595, 2015.

RIMA, B.; BALKEMA-BUSCHMANN, A.; DUNDON, W. G.; DUPREX, P.; EASTON, A.; FOUCHIER, R.; KURATH, G.; LAMB, R.; LEE, B.; ROTA, P.; WANG, L. ICTV Virus Taxonomy Profile: Paramyxoviridae. **Journal of General Virology**, [s. l.], v. 100, n. 12, p. 1593–1594, 2019.

RIMA, B.; COLLINS, P.; EASTON, A.; FOUCHIER, R.; KURATH, G.; LAMB, R. A.; LEE, B.; MAISNER, A.; ROTA, P.; WANG, L. ICTV virus taxonomy profile: Pneumoviridae. **Journal of General Virology**, [s. l.], v. 98, n. 12, p. 2912–2913, 2017.

RINALDO, H.; TRYLAND, M.; GRANERUD, B. K.; UELAND, T.; LIND, A.; SØRAAS, A.; FEVANG, B.; STEFFENSEN, A. K.; AL-BALDAWI, H.; LUND-JOHANSEN, F.; AUKRUST, P.; HALVORSEN, B.; DAHL, T. B.; DUDMAN, S.; MÜLLER, F.; CATO HOLTER, J. Omicron Variant Generates a Higher and More Sustained Viral Load in Nasopharynx and Saliva Than the Delta Variant of SARS-CoV-2. **Viruses** 2022, Vol. 14, Page 2420, [s. l.], v. 14, n. 11, p. 2420, 2022. Disponível em: <<https://www.mdpi.com/1999-4915/14/11/2420/html>>. Acesso em: 31 jan. 2023.

ROBINSON, M. L.; MORRIS, C. P.; BETZ, J. F.; ZHANG, Y.; BOLLINGER, R.; WANG, N.; THIEMANN, D. R.; FALL, A.; ELDESOUKI, R. E.; NORTON, J. M.; GASTON, D. C.; FORMAN, M.; LUO, C. H.; ZEGER, S. L.; GUPTA, A.; GARIBALDI, B. T.; MOSTAFA, H. H. Impact of SARS-CoV-2 variants on inpatient clinical outcome. **Clinical Infectious Diseases**, [s. l.], 2022. Disponível em: <<https://academic.oup.com/cid/advance-article/doi/10.1093/cid/ciac957/6931752>>. Acesso em: 31 jan. 2023.

RODRÍGUEZ-FERNÁNDEZ, R.; GONZÁLEZ-MARTÍNEZ, F.; VELÁZQUEZ, I. O.; DÍAZ, M. R.; BUCCIOL, M. V. C.; GONZÁLEZ-SÁNCHEZ, M. I.; PÉREZ-MORENO, J.; DEL CASTILLO, B. T. Nirsevimab effectiveness against hospital admission for respiratory syncytial virus bronchiolitis in infants. **Revista Espanola de Quimioterapia**, [s. l.], v. 37, n. 6, p. 498–503, 2024.

ROSS, I.; BICK, S.; AYIEKO, P.; DREIBELBIS, R.; WOLF, J.; FREEMAN, M. C.; ALLEN, E.; BRAUER, M.; CUMMING, O. Effectiveness of handwashing with soap for preventing acute respiratory infections in low-income and middle-income countries: a systematic review and

meta-analysis. **The Lancet**, [s. l.], v. 401, n. 10389, p. 1681–1690, 2023.

ROTHAN, H. A.; BYRAREDDY, S. N. **The epidemiology and pathogenesis of coronavirus disease (COVID-19) outbreak**, Academic Press, 2020.

ROY, B.; DHILLON, J.; HABIB, N.; PUGAZHANDHI, B. Global variants of COVID-19: Current understanding. **Journal of Biomedical Sciences**, [s. l.], v. 8, n. 1, p. 8–11, 2021. a.

ROY, B.; DHILLON, J.; HABIB, N.; PUGAZHANDHI, B. Global variants of COVID-19: Current understanding. **Journal of Biomedical Sciences**, [s. l.], v. 8, n. 1, p. 8–11, 2021. b.

RUIVO, A. P.; DA CRUZ BAUERMAN, M.; GREGIANINI, T. S.; DOS SANTOS, F. M.; GODINHO, F.; BAETHGEN, L. F.; MACHADO, T. R. M.; MARTINS, L. G.; MONDINI, R. P.; PORT, C. N.; CORREA, A.; SELAYARAN, T.; RESENDE, P. C.; DA LUZ WALLAU, G.; SALVATO, R. S.; DA VEIGA, A. B. G. Surveillance of respiratory viruses in severe acute respiratory infections in Southern Brazil, 2023–2024. **BMC Infectious Diseases**, [s. l.], v. 25, n. 1, 2025.

SADOFF, J.; GRAY, G.; VANDEBOSCH, A.; CÁRDENAS, V.; SHUKAREV, G.; GRINSZTEJN, B.; GOEPFERT, P. A.; TRUYERS, C.; FENNEMA, H.; SPIESSENS, B.; OFFERGELD, K.; SCHEPER, G.; TAYLOR, K. L.; ROBB, M. L.; TREANOR, J.; BAROUCH, D. H.; STODDARD, J.; RYSER, M. F.; MAROVICH, M. A.; NEUZIL, K. M.; COREY, L.; CAUWENBERGHS, N.; TANNER, T.; HARDT, K.; RUIZ-GUIÑAZÚ, J.; LE GARS, M.; SCHUITEMAKER, H.; VAN HOOFF, J.; STRUYF, F.; DOUOGUIH, M. Safety and Efficacy of Single-Dose Ad26.COV2.S Vaccine against Covid-19. **New England Journal of Medicine**, [s. l.], v. 384, n. 23, p. 2187–2201, 2021.

SAHIN, A. R.; ERDOGAN, A.; MUTLU AGAOGLU, P.; DINERI, Y.; CAKIRCI, A. Y.; SENEL, M. E.; OKYAY, R. A.; TASDOGAN, A. M. **2019 Novel Coronavirus (COVID-19) Outbreak: A Review of the Current Literature**, Kare Publishing, 2020.

SALMONA, M.; CHAIX, M.-L.; FEGHOUL, L.; MAHJOUR, N.; MAYLIN, S.; SCHNEPF, N.; JACQUIER, H.; WALLE, E.-M.; HELARY, M.; MELLON, G.; OSINSKI, N.; ZEBICHE, W.; ACHILI, Y.; AMARSY, R.; MAHÉ, V.; LE GOFF, J.; DELAUGERRE, C. Detection of SARS-CoV-2 in Saliva and Nasopharyngeal Swabs According to Viral Variants. **Microbiology spectrum**, [s. l.], v. 10, n. 6, 2022. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36346252/>>. Acesso em: 31 jan. 2023.

SEMPLE, M. G.; COWELL, A.; DOVE, W.; GREENSILL, J.; MCNAMARA, P. S.; HALFHIDE, C.; SHEARS, P.; SMYTH, R. L.; HART, C. A. **Dual Infection of Infants by Human Metapneumovirus and Human Respiratory Syncytial Virus Is Strongly Associated with Severe Bronchiolitis to either** **The Journal of Infectious Diseases**. [s.l.: s.n.]. Disponível em: <<https://academic.oup.com/jid/article/191/3/382/794996>>.

SENTIS, C.; BILLAUD, G.; BAL, A.; FROBERT, E.; BOUSCAMBERT, M.; DESTRAS, G.; JOSSET, L.; LINA, B.; MORFIN, F.; GAYMARD, A. SARS-CoV-2 Omicron Variant, Lineage BA.1, Is Associated with Lower Viral Load in Nasopharyngeal Samples Compared to Delta Variant. **Viruses**, [s. l.], v. 14, n. 5, p. 919, 2022. Disponível em: <<https://www.mdpi.com/1999-4915/14/5/919/htm>>. Acesso em: 31 jan. 2023.

SEO, Y. Bin; SONG, J. Y.; CHOI, M. J.; KIM, I. S.; YANG, T. U.; HONG, K. W.; CHEONG, H. J.; KIM, W. J. Etiology and clinical outcomes of acute respiratory virus infection in hospitalized adults. **Infection and Chemotherapy**, [s. l.], v. 46, n. 2, p. 67–76, 2014.

SHIEHZADEGAN, S.; ALAGHEMAND, N.; FOX, M.; VENKETARAMAN, V. **Analysis of the delta variant b.1.617.2 covid-19**, Page Press Publications, 2021.

SHIGEMURA, J.; URSANO, R. J.; MORGANSTEIN, J. C.; KUROSAWA, M.; BENEDEK, D. M. **Public responses to the novel 2019 coronavirus (2019-nCoV) in Japan: Mental health consequences and target populations**, Blackwell Publishing, 2020.

SHINKAI, M.; OTA, S.; ISHIKAWA, N.; TANIMOTO, T.; SUZUKI, H.; ABE, S.; VANDENDIJCK, Y.; NAKAYAMA, Y.; MURATA, Y. Burden of respiratory syncytial virus, human metapneumovirus and influenza virus infections in Japanese adults in the Hospitalized Acute Respiratory Tract Infection study. **Respiratory Investigation**, [s. l.], v. 62, n. 4, p. 717–725, 2024.

SHIQUAN. GitHub - bamdst\_ a lightweight bam file depth statistical tool. [s. l.], [s.d.].

SIQUEIRA, B. A.; BREDARIOL, K. O.; BOSCHIERO, M. N.; MARSON, F. A. L. Viral co-detection of influenza virus and other respiratory viruses in hospitalized Brazilian patients during the first three years of the coronavirus disease (COVID)-19 pandemic: an epidemiological profile. **Frontiers in Microbiology**, [s. l.], v. 15, 2024.

STARR, T. N.; GREANEY, A. J.; DINGENS, A. S.; BLOOM, J. D. Complete map of SARS-CoV-2 RBD mutations that escape the monoclonal antibody LY-CoV555 and its cocktail with LY-CoV016. **Cell Reports Medicine**, [s. l.], v. 2, n. 4, 2021.

STEKHOVEN, D. J.; BÜHLMANN, P. MissForest—non-parametric missing value imputation for mixed-type data. **Bioinformatics**, [s. l.], v. 28, n. 1, p. 112–118, 2012.

TANG, M.; DONG, W.; YUAN, S.; CHEN, J.; LIN, J.; WU, J.; ZHANG, J.; YIN, Y.; ZHANG, L. Comparison of respiratory pathogens in children with community-acquired pneumonia before and during the COVID-19 pandemic. **BMC Pediatrics**, [s. l.], v. 23, n. 1, 2023. a.

TANG, X.; DAI, G.; WANG, T.; SUN, H.; JIANG, W.; CHEN, Z.; YAN, Y. Comparison of the clinical features of human bocavirus and metapneumovirus lower respiratory tract infections in hospitalized children in Suzhou, China. **Frontiers in Pediatrics**, [s. l.], v. 10, 2023. b.

TANG, Y.; LIU, J.; ZHANG, D.; XU, Z.; JI, J.; WEN, C. **Cytokine Storm in COVID-19: The Current Evidence and Treatment Strategies**, Frontiers Media S.A., 2020.

TEGALLY, H. et al. Continued Emergence and Evolution of Omicron in South Africa: New BA.4 and BA.5 lineages. **medRxiv**, [s. l.], 2022. Disponível em: <<https://doi.org/10.1101/2022.05.01.22274406>>

THAKUR, V.; BHOLA, S.; THAKUR, P.; PATEL, S. K. S.; KULSHRESTHA, S.; RATHO, R. K.; KUMAR, P. **Waves and variants of SARS-CoV-2: understanding the causes and effect**

of the COVID-19 catastrophe, Springer Science and Business Media Deutschland GmbH, 2022.

TREGONING, J. S.; FLIGHT, K. E.; HIGHAM, S. L.; WANG, Z.; PIERCE, B. F. **Progress of the COVID-19 vaccine effort: viruses, vaccines and variants versus efficacy, effectiveness and escape**, Nature Research, 2021.

TREGONING, J. S.; SCHWARZE, J. **Respiratory viral infections in infants: Causes, clinical symptoms, virology, and immunology**, 2010.

TRIFONOVA, I.; KORSUN, N.; MADZHAROVA, I.; ALEXIEV, I.; IVANOV, I.; LEVTEROVA, V.; GRIGOROVA, L.; STOIKOV, I.; DONCHEV, D.; CHRISTOVA, I. Epidemiological and Genetic Characteristics of Respiratory Viral Coinfections with Different Variants of Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 (SARS-CoV-2). **Viruses**, [s. l.], v. 16, n. 6, 2024.

TROEGER, C. et al. Estimates of the global, regional, and national morbidity, mortality, and aetiologies of lower respiratory tract infections in 195 countries: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2015. **The Lancet Infectious Diseases**, [s. l.], v. 17, n. 11, p. 1133–1161, 2017.

TROEGER, C. E. et al. Mortality, morbidity, and hospitalisations due to influenza lower respiratory tract infections, 2017: an analysis for the Global Burden of Disease Study 2017. **The Lancet Respiratory Medicine**, [s. l.], v. 7, n. 1, p. 69–89, 2019.

TURAL, D. A.; YALCIN, E.; EMIRALIOGLU, N.; OZSEZEN, B.; ALP, A.; SUNMAN, B.; GOZMEN, O.; DOGRU, D.; OZCELIK, U.; KIPER, N. Human bocavirus and human metapneumovirus in children with lower respiratory tract infections: Effects on clinical, microbiological features and disease severity. **Pediatrics International**, [s. l.], v. 64, n. 1, 2022.

UITTI, J. M.; TÄHTINEN, P. A.; LAINE, M. K.; HUOVINEN, P.; RUUSKANEN, O.; RUOHOLA, A. Role of nasopharyngeal bacteria and respiratory viruses in acute symptoms of young children. **Pediatric Infectious Disease Journal**, [s. l.], v. 34, n. 10, p. 1056–1062, 2015.

UMAR, S.; YANG, R.; WANG, X.; LIU, Y.; KE, P.; QIN, S. Molecular epidemiology and characteristics of respiratory syncytial virus among hospitalized children in Guangzhou, China. **Virology Journal**, [s. l.], v. 20, n. 1, 2023.

VERBOON-MACIOLEK, M. A.; GROENENDAAL, F.; HAHN, C. D.; HELLMANN, J.; VAN LOON, A. M.; BOIVIN, G.; DE VRIES, L. S. Human parechovirus causes encephalitis with white matter injury in neonates. **Annals of Neurology**, [s. l.], v. 64, n. 3, p. 266–273, 2008.

VERGNANO, S.; KADAMBARI, S.; WHALLEY, K.; MENSON, E. N.; MARTINEZ-ALIER, N.; COOPER, M.; SANCHEZ, E.; HEATH, P. T.; LYALL, H. Characteristics and outcomes of human parechovirus infection in infants (2008–2012). **European Journal of Pediatrics**, [s. l.], v. 174, n. 7, p. 919–924, 2015.

VERONESE, A.; URŠIČ, T.; BIZJAK VOJINOVIČ, S.; RODMAN BERLOT, J. Exploring Clinical Predictors of Severe Human Metapneumovirus Respiratory Tract Infections in Children:

Insights from a Recent Outbreak. **Microorganisms**, [s. l.], v. 12, n. 4, p. 641, 2024.

VIHTA, K.-D. Omicron-associated changes in SARS-CoV-2 symptoms in the United Kingdom. **medRxiv**, [s. l.], 2022.

VON BARTHELD, C. S.; WANG, L.; VON BARTHELD, C. Prevalence of Olfactory Dysfunction with the Omicron Variant of SARS-CoV-2: A Systematic Review and Meta-analysis. **medRxiv**, [s. l.], p. 2022.12.16.22283582, 2023. Disponível em: <<https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2022.12.16.22283582v2>>. Acesso em: 31 jan. 2023.

VOS, T. et al. Global burden of 369 diseases and injuries in 204 countries and territories, 1990–2019: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2019. **The Lancet**, [s. l.], v. 396, n. 10258, p. 1204–1222, 2020. Disponível em: <<https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0140673620309259>>

WALKER, G. J.; STELZER-BRAID, S.; SHORTER, C.; HONEYWILL, C.; WYNN, M.; WILLENBORG, C.; BARNES, P.; KANG, J.; PIERSE, N.; CRANE, J.; HOWDEN-CHAPMAN, P.; RAWLINSON, W. D. . Viruses associated with acute respiratory infection in a community-based cohort of healthy New Zealand children. **Journal of Medical Virology**, [s. l.], v. 94, n. 2, p. 454–460, 2022. a.

WALKER, P. J.; SIDDELL, S. G.; LEFKOWITZ, E. J.; MUSHEGIAN, A. R.; ADRIAENSSENS, E. M.; ALFENAS-ZERBINI, P.; DEMPSEY, D. M.; DUTILH, B. E.; GARCÍA, M. L.; CURTIS HENDRICKSON, R.; JUNGLEN, S.; KRUPOVIC, M.; KUHN, J. H.; LAMBERT, A. J.; ŁOBOCKA, M.; OKSANEN, H. M.; ORTON, R. J.; ROBERTSON, D. L.; RUBINO, L.; SABANADZOVIC, S.; SIMMONDS, P.; SMITH, D. B.; SUZUKI, N.; VAN DOORSLAER, K.; VANDAMME, A. M.; VARSANI, A.; ZERBINI, F. M. Recent changes to virus taxonomy ratified by the International Committee on Taxonomy of Viruses (2022). **Archives of Virology**, [s. l.], v. 167, n. 11, p. 2429–2440, 2022. b.

WALL, E. C.; WU, M.; HARVEY, R.; KELLY, G.; WARCHAL, S.; SAWYER, C.; DANIELS, R.; HOBSON, P.; HATIPOGLU, E.; NGAI, Y.; HUSSAIN, S.; NICOD, J.; GOLDSTONE, R.; AMBROSE, K.; HINDMARSH, S.; BEALE, R.; RIDDELL, A.; GAMBLIN, S.; HOWELL, M.; KASSIOTIS, G.; LIBRI, V.; WILLIAMS, B.; SWANTON, C.; GANDHI, S.; BAUER, D. L. **Neutralising antibody activity against SARS-CoV-2 VOCs B.1.617.2 and B.1.351 by BNT162b2 vaccination**, Elsevier B.V., 2021.

WANG, H. et al. Global, regional, and national life expectancy, all-cause mortality, and cause-specific mortality for 249 causes of death, 1980–2015: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2015. **The Lancet**, [s. l.], v. 388, n. 10053, p. 1459–1544, 2016. Disponível em: <<https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0140673616310121>>

WANG, L.; CHENG, G. Sequence analysis of the emerging SARS-CoV-2 variant Omicron in South Africa. **Journal of Medical Virology**, [s. l.], v. 94, n. 4, p. 1728–1733, 2022.

WANG, P.; NAIR, M. S.; LIU, L.; IKETANI, S.; LUO, Y.; GUO, Y.; WANG, M.; YU, J.; ZHANG, B.; KWONG, P. D.; GRAHAM, B. S.; MASCOLA, J. R.; CHANG, J. Y.; YIN, M. T.; SOBIESZCZYK, M.; KYRATSOUS, C. A.; SHAPIRO, L.; SHENG, Z.; HUANG, Y.; HO, D. D. Antibody resistance of SARS-CoV-2 variants B.1.351 and B.1.1.7. **Nature** 2021 **593**:7857,

[s. l.], v. 593, n. 7857, p. 130–135, 2021. Disponível em:  
<<https://www.nature.com/articles/s41586-021-03398-2>>. Acesso em: 31 jan. 2023.

WANG, W.; GUAN, R.; LIU, Z.; ZHANG, F.; SUN, R.; LIU, S.; SHI, X.; ZHILEI, S.; LIANG, R.; HAO, K.; WANG, Z.; LIU, X. Epidemiologic and clinical characteristics of human bocavirus infection in children hospitalized for acute respiratory tract infection in Qingdao, China. **Frontiers in Microbiology**, [s. l.], 2022.

WANG, Z.; CHEN, X.; WEI, D.; XU, Z.; YU, W.; WANG, Y.; XU, Y.; ZHANG, T.; GUO, W. Early and rapid prediction of severe Human Bocavirus 1 pneumonia in children: an age-stratified Nomogram Model based on admission data. **European Journal of Pediatrics**, [s. l.], v. 184, n. 12, p. 805, 2025. Disponível em: <<https://link.springer.com/10.1007/s00431-025-06591-x>>

WEIDMANN, M. D.; GREEN, D. A.; BERRY, G. J.; WU, F. Assessing respiratory viral exclusion and affinity interactions through co-infection incidence in a pediatric population during the 2022 resurgence of influenza and RSV. **Frontiers in Cellular and Infection Microbiology**, [s. l.], v. 13, 2023.

WOLTER, N.; JASSAT, W.; WALAZA, S.; WELCH, R.; MOULTRIE, H.; GROOME, M.; AMOAKO, D. G.; EVERATT, J.; BHIMAN, J. N.; SCHEEPERS, C.; TEBEILA, N.; CHIWANDIRE, N.; DU PLESSIS, M.; GOVENDER, N.; ISMAIL, A.; GLASS, A.; MLISANA, K.; STEVENS, W.; TREURNICHT, F. K.; MAKATINI, Z.; HSIAO, N. yuan; PARBOOSING, R.; WADULA, J.; HUSSEY, H.; DAVIES, M. A.; BOULLE, A.; VON GOTTFBERG, A.; COHEN, C. Early assessment of the clinical severity of the SARS-CoV-2 omicron variant in South Africa: a data linkage study. **Lancet (London, England)**, [s. l.], v. 399, n. 10323, p. 437–446, 2022. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35065011/>>. Acesso em: 31 jan. 2023.

WOLTERS, K. C.; BENSCHOP, K. S. M.; SCHINKEL, J.; MOLENKAMP, R.; BERGEVOET, R. M.; SPIJKERMAN, I. J. B.; KRAAKMAN, H. C.; PAJKRT, D. Human parechoviruses as an important viral cause of sepsislike illness and meningitis in young children. **Clinical Infectious Diseases**, [s. l.], v. 47, n. 3, p. 358–363, 2008.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. **COVID-19 Epidemiological Update**. [s.l: s.n.].

WORLD HEALTH ORGANIZATION. **COVID-19 Epidemiological Update**. [s.l: s.n.].

WORLD HEALTH ORGANIZATION. **COVID-19 Epidemiological Update**. [s.l: s.n.].

WORLD HEALTH ORGANIZATION. **COVID-19 Epidemiological Update**. [s.l: s.n.].

WORLD HEALTH ORGANIZATION. **COVID-19 epidemiological update – 12 March 2025**. 2025. Disponível em: <<https://www.who.int/publications/m/item/covid-19-epidemiological-update-edition-177>>. Acesso em: 4 jan. 2026.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. **Tracking SARS-CoV-2 variants**. [s.l: s.n.]. Disponível em: <<https://www.who.int/activities/tracking-SARS-CoV-2-variants>>. Acesso em: 31 jan. 2023.

XU, X.; ZHANG, Y.; XU, L.; JIANG, W.; HAO, C. Analysis of respiratory pathogen detection

in hospitalized children with acute respiratory tract infections after ending the zero COVID policy. **Scientific Reports**, [s. l.], v. 14, n. 1, 2024.

YAKOVLEV, A. S.; AFANASEV, V. V.; ALEKSEENKO, S. I.; BELYALETDINOVA, I. K.; ISANKINA, L. N.; GRYAZNOVA, I. A.; SKALNY, A. V.; KOZLOVSKAYA, L. I.; ISHMUKHAMETOV, A. A.; KARGANOVA, G. G. Prevalence and Clinical Impact of Viral and Bacterial Coinfections in Hospitalized Children and Adolescents Aged under 18 Years with COVID-19 during the Omicron Wave in Russia. **Viruses**, [s. l.], v. 16, n. 8, 2024.

YANG, S.; LU, S.; GUO, Y.; LIU, J.; WANG, L. Human metapneumovirus in children with acute lower respiratory infections: effects on clinical and disease severity. **BMC Pediatrics**, [s. l.], v. 25, n. 1, 2025.

YOUNG, P. J.; SAXENA, M.; BEASLEY, R.; BELLOMO, R.; BAILEY, M.; PILCHER, D.; FINFER, S.; HARRISON, D.; MYBURGH, J.; ROWAN, K. Early peak temperature and mortality in critically ill patients with or without infection. **Intensive Care Medicine**, [s. l.], v. 38, n. 3, p. 437–444, 2012.

YUASA, S.; NAKAJIMA, J.; TAKATSUKI, Y.; TAKAHASHI, Y.; TANI-SASSA, C.; IWASAKI, Y.; NAGANO, K.; SONOBE, K.; YOSHIMOTO, T.; NUKUI, Y.; TAKEUCHI, H.; TANIMOTO, K.; TANAKA, Y.; KIMURA, A.; ICHIMURA, N.; TOHDA, S. Viral load of SARS-CoV-2 Omicron is not high despite its high infectivity. **Journal of Medical Virology**, [s. l.], v. 94, n. 11, p. 5543, 2022. Disponível em: </pmc/articles/PMC9349670/>. Acesso em: 31 jan. 2023.

YÜCE, M.; FILIZTEKIN, E.; ÖZKAYA, K. G. COVID-19 diagnosis —A review of current methods. **Biosensors and Bioelectronics**, [s. l.], v. 172, 2021.

ZAKI, A. M.; VAN BOHEEMEN, S.; BESTEBROER, T. M.; OSTERHAUS, A. D. M. E.; FOUCHIER, R. A. M. Isolation of a Novel Coronavirus from a Man with Pneumonia in Saudi Arabia. **New England Journal of Medicine**, [s. l.], v. 367, n. 19, p. 1814–1820, 2012.

ZELL, R.; DELWART, E.; GORBALENYA, A. E.; HOVI, T.; KING, A. M. Q.; KNOWLES, N. J.; LINDBERG, A. M.; PALLANSCH, M. A.; PALMENBERG, A. C.; REUTER, G.; SIMMONDS, P.; SKERN, T.; STANWAY, G.; YAMASHITA, T. ICTV virus taxonomy profile: Picornaviridae. **Journal of General Virology**, [s. l.], v. 98, n. 10, p. 2421–2422, 2017.

ZENG, X.; SHI, S.; CHEN, M.; WENG, X.; WEN, J.; FU, X.; AN, J.; ZHAO, P.; CHANG, M. Epidemiology of Respiratory Adenovirus Infections Among Hospitalized Children in Hainan Province, China, 2021–2024. **Pathogens**, [s. l.], v. 14, n. 12, 2025.

ZHANG, X.; ZHENG, J.; ZHU, L.; XU, H. Human bocavirus-1 screening in infants with acute lower respiratory tract infection. **Journal of International Medical Research**, [s. l.], v. 49, n. 8, 2021.

ZHU, N.; ZHANG, D.; WANG, W.; LI, X.; YANG, B.; SONG, J.; ZHAO, X.; HUANG, B.; SHI, W.; LU, R.; NIU, P.; ZHAN, F.; MA, X.; WANG, D.; XU, W.; WU, G.; GAO, G. F.; TAN, W. A Novel Coronavirus from Patients with Pneumonia in China, 2019. **New England Journal of Medicine**, [s. l.], v. 382, n. 8, p. 727–733, 2020.