

## Influenza e SARS-CoV-2: distinção clínica e imunopatológica no decorrer da pandemia da Covid-19

Influenza and SARS-CoV-2: clinical and immunopathological distinction in the course of the Covid-19 pandemic

Influenza y SARS-CoV-2: distinción clínica e inmunopatológica en el curso de la pandemia Covid-19

Luana Fernandes da Silva Oliveira Castro<sup>1\*</sup>, Amanda Leal da Silva<sup>2</sup>, Marillia Alves de Lima<sup>2</sup>, André Maia Ribeiro<sup>1</sup>, Lorena Sipaubá Pitanga<sup>1</sup>, Amanda Oliveira de Rezende<sup>1</sup>, Luisa Moura Vidal<sup>2</sup>, Natália Fujioka Matsuoka<sup>3</sup>, Bianca Oliveira França<sup>2</sup>, Rodrigo Mazon Machado<sup>4</sup>.

### RESUMO

**Objetivo:** Avaliar a fisiopatologia e manifestações clínicas das infecções por SARS-CoV-2 e Influenza de forma a simplificar sua diferenciação clínica no decurso da pandemia da COVID-19. **Revisão bibliográfica:** O histórico de grandes epidemias mundiais promoveu, na comunidade científica, um maior arsenal científico-tecnológico para combater novas infecções. Ao longo dos séculos, os vírus sofrem mutações gerando novas cepas responsáveis por epidemias e pandemias que elevam a morbimortalidade e afetam o desenvolvimento socioeconômico nos países. Nesse contexto, a pandemia da COVID-19 revelou a similaridade entre as infecções por SARS-CoV-2 e por Influenza e os desafios clínicos de identificação e manejo dos infectados. Estudos observacionais detalharam especificidades sintomatológicas, mas notoriamente insuficientes para diagnóstico clínico conciso, especialmente após os relatos de coinfeção. Desse modo, os estudos propedêuticos seguem em atualização a fim de garantir o melhor prognóstico para os pacientes acometidos. **Considerações finais:** A revisão bibliográfica visa auxiliar na identificação e diferenciação entre as infecções por SARS-CoV-2 e por Influenza de forma a ampliar a segurança da propedêutica dada o alto índice de mortalidade do contexto pandêmico.

**Palavras-chave:** COVID-19, Influenza, SARS-CoV-2.

### ABSTRACT

**Objective:** To evaluate the pathophysiology and clinical manifestations of SARS-CoV-2 and Influenza in order to simplify their clinic differentiation in the course of the COVID-19 pandemic. **Bibliographic review:** The history of major global epidemics has promoted in the scientific community a greater scientific-technological arsenal to combat new infections. Over the centuries, viruses are mutated, generating new strains responsible for epidemics and pandemics that increase morbidity and mortality and affect socioeconomic development in countries. In these circumstances, the pandemic of COVID-19 reviews the similarity between SARS-CoV-2 and Influenza infections and the clinical challenges of identification and management of the infected. Observational studies detailed symptomatological specificities but were notoriously insufficient for clinical diagnosis, especially after case reports of coinfection. Thus, propaedeutic studies continue to be updated in order to ensure the best prognosis for affected patients. **Final considerations:** The bibliographic review aims to assist in the identification and differentiation between infections by SARS-CoV-2 and Influenza in order to increase the safety of propaedeutics given the high mortality rate of the pandemic context.

**Key words:** COVID-19, Influenza, SARS-CoV-2.

### RESUMEN

**Objetivo:** Evaluar la fisiopatología y las manifestaciones clínicas de las infecciones por el SARS-CoV-2 y la Influenza para simplificar su diferenciación en el curso de la pandemia COVID-19. **Revisión bibliográfica:** La historia de las grandes epidemias mundiales ha promovido, en la comunidad científica, un mayor arsenal científico-tecnológico para combatir las nuevas infecciones. A lo largo de los siglos, los virus han mutado, generando nuevas cepas responsables de epidemias y pandemias que aumentan la morbilidad y la mortalidad y afectan al desarrollo socioeconómico de los países. La pandemia de COVID-19 observó la similitud entre las infecciones por SARS-CoV-2 y la gripe y los retos clínicos de identificación y gestión de los infectados. Los estudios observacionales detallaron las especificidades sintomatológicas, pero fueron notoriamente insuficientes para un diagnóstico clínico conciso, especialmente después de los informes de los casos de coinfección. **Consideraciones finales:** La revisión debe ayudar a identificar y diferenciar las infecciones por SARS-CoV-2 y por Influenza de forma que se amplíe la seguridad de la propedéutica dado el alto índice de mortalidad del contexto pandémico.

**Palabras clave:** COVID-19, Influenza, SARS-CoV-2.

<sup>1</sup> Centro Universitário do Planalto Central Aparecido dos Santos (UNICEPLAC), Brasília - DF.

\*E-mail: [luanafernandes2000@gmail.com](mailto:luanafernandes2000@gmail.com)

<sup>2</sup> Centro Universitário Euroamericano (UNIEURO), Brasília - DF.

<sup>3</sup> Universidade Católica de Brasília (UCB), Brasília - DF.

<sup>4</sup> Hospital Nossa Senhora da Conceição (GHC), Porto Alegre - RS.

## INTRODUÇÃO

Ao longo dos séculos, os vírus sofrem mutações gerando novas cepas responsáveis por epidemias e pandemias que elevam a morbimortalidade e afetam o desenvolvimento socioeconômico nos países. Em pacientes ambulatoriais as doenças respiratórias virais agudas são frequentes e são classificadas entre as principais causas de morbimortalidade mundiais. De acordo com a Organização Mundial da Saúde (OMS), estima-se que as epidemias gripais resultam em cerca de 3 a 5 milhões de casos de doenças graves, e cerca de 290 a 650 mil mortes (AKIN L e GÖZEL MG, 2020; COSTA VG, et al., 2020; OSMAN M, et al., 2021).

Nesse contexto, não é de se estranhar que a primeira pandemia do século XXI (pH1N1) tenha surgido a partir de uma nova cepa do Vírus Influenza A (H1N1pdm09). Esse vírus também foi responsável por outra pandemia, causada pelo reagrupamento de genes de vírus da influenza A humana, aviária e suína. O seu quadro clínico é caracterizado por febre, dor de garganta, coriza, tosse, cefaleia, mialgia e fadiga. Nos casos graves, observa-se pneumonia pelo vírus influenza ou infecção bacteriana secundária no Trato Respiratório Inferior (TRI) (AKIN L e GÖZEL MG, 2020; MANZANARES-MEZA LD e MEDINA-CONTREERAS O, 2020).

Semelhante à gripe, a doença causada pelo Novo Coronavírus (COVID-19) é caracterizada por sintomas respiratórios, febre, tosse, dispneia e mialgia e, em casos graves, dano pulmonar bilateral. Tal condição possui características potencialmente mais graves que a gripe, como a manifestação de Síndrome do Desconforto Respiratório Agudo (SDRA), e seus fatores de risco incluem em especial a associação entre idade avançada e comorbidades (MANZANARES-MEZA LD e MEDINA-CONTREERAS O, 2020; DA COSTA VG, et al., 2020).

A pandemia da COVID-19 ainda é um impasse para os sistemas de saúde e para a população. Há diversos fatores que podem influenciar esta pandemia, entre os quais está o inverno, onde predomina a incidência gripal. Esse contexto favorece a coinfeção do Coronavírus 2 da Síndrome Respiratória Aguda Grave (SARS-CoV-2) e da influenza podendo exacerbar a gravidade do quadro. O grande desafio é distinguir tais patologias, uma vez que o quadro clínico e forma de transmissão são similares, reiterando a importância dos métodos moleculares para diagnosticar a possível coinfeção entre os pacientes hospitalizados com COVID-19 (NOROOZNEZHAD AH, 2020; PORMOHAMMAD A, et al. 2020).

Dessarte, esta revisão buscou comparar as infecções virais de modo a desbravar suas características epidemiológicas, fisiopatológicas e manifestações em comum de forma a favorecer sua diferenciação na prática clínica, especialmente no tratamento.

## REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

### **SARS-CoV-2 e a Influenza Frente a Outras Endemias e Pandemias – Uma Linha do Tempo Epidemiológica**

No passado, pandemias se propagaram de forma lenta e circunscrita, se limitando, majoritariamente, a rotas comerciais. Contudo, como resultado da globalização, a propagação viral se intensificou e desordenou ainda mais com o aumento do contato social propiciado pela expansão geográfica, mudanças de estilo de vida e pela ascensão econômica. Ademais, o aumento do contato humano com reservatórios de animais e/ou transmissores virais intensificou esse desafio do controle de epidemias (AKIN L e GÖZEL MG, 2020; PORRAS GALLO MI, 2021).

Uma pandemia demanda o surgimento de um vírus, o qual há pouco ou nenhuma imunidade pré-existente que precisa persistir através da transmissão direta entre humanos. Nesse viés, a capacidade do vírus Influenza A e SARS-CoV-2 de se adaptarem a vários hospedeiros e se submeterem a eventos de mutação genética garantem a linhagem de novas variantes, que têm graus variáveis de transmissibilidade, mortalidade, patogenicidade e de reprodução (ABDELRAHMAN Z, et al., 2020; PETERSEN E, et al., 2020).

De 2002 a 2019, três Coronavírus (CoVs) cruzaram periodicamente hospedeiros, como morcegos, e passaram a ser transmitidos a populações humanas perpetuando epidemias e pandemias sobre variáveis escalas de transmissibilidade devido uma complexa estratégia de replicação, incluindo a recodificação translacional ribossômica que predispõe a eventos de recombinação (WU Z, et al., 2021; SEYED HOSSEINI E, et al., 2022; FLERLAGE T, et al., 2021).

Estimar a capacidade de propagação de um novo patógeno é uma medida chave em um surto de doença emergente. Nesse contexto, o gerenciamento e contenção de tais infecções são cada vez mais realizadas via contribuições epidemiológicas e estatísticas, que não só fornecem informações sobre a natureza da infecção em si, mas também preveem resultados de cursos de propagação viral. Em relação ao Número Básico de Reprodução ( $R_0$ ), um valor de  $R_0 > 1$  indica que a infecção pode persistir população, enquanto um valor de  $R_0 < 1$  indica que esta infecção tenderá a menor transmissibilidade, embora ocorram exceções (PETERSEN E, et al., 2020; ABDELRAHMAN Z, et al., 2020; WU Z, et al., 2021).

**Tabela 1** - Características gerais dos vírus SARS-CoV-2, SRA-CoV, MERS-CoV e influenza A.

CARACTERÍSTICAS	SARS-CoV-2	SRA-CoV	MERS-CoV	H1N1pdm09
ORIGEM	Morcego			Suíno
Região e ano em que o primeiro caso foi reportado	Guangdong, China (2002)	Wuhan, China (2019)	Arábia Saudita (2012)	México (2009)
Transmissão	Gotículas respiratórias, aerossóis e contato direto			
Período de incubação	2-14 dias	2-7 dias	2-14 dias	2 dias
Estimativa do número de mortes por epidemia/pandemia	> 950.000 mortes em todo o mundo, até 20 de setembro de 2020	744	866	151,700-575,400
Mediana do número básico de reprodução ( $r_0$ )	3,1	0,58	0,69	1,27
Proporção de casos leves	Alta	Baixa	Alta	Alta

**Legenda:** SRA-CoV: Síndrome Respiratória Aguda pelo Coronavírus; MERS-CoV: Síndrome Respiratória do Oriente Médio. **Fonte:** Castro LFSO, et al., 2022; baseado em: Wu Z, et al., 2021; Abdelrahman Z, et al., 2020; Cândido EL, et al., 2020 e Petersen E, et al., 2020.

## Influenza A e SARS-CoV-2: Etiologia, Estrutura e Propriedades

### Influenza A

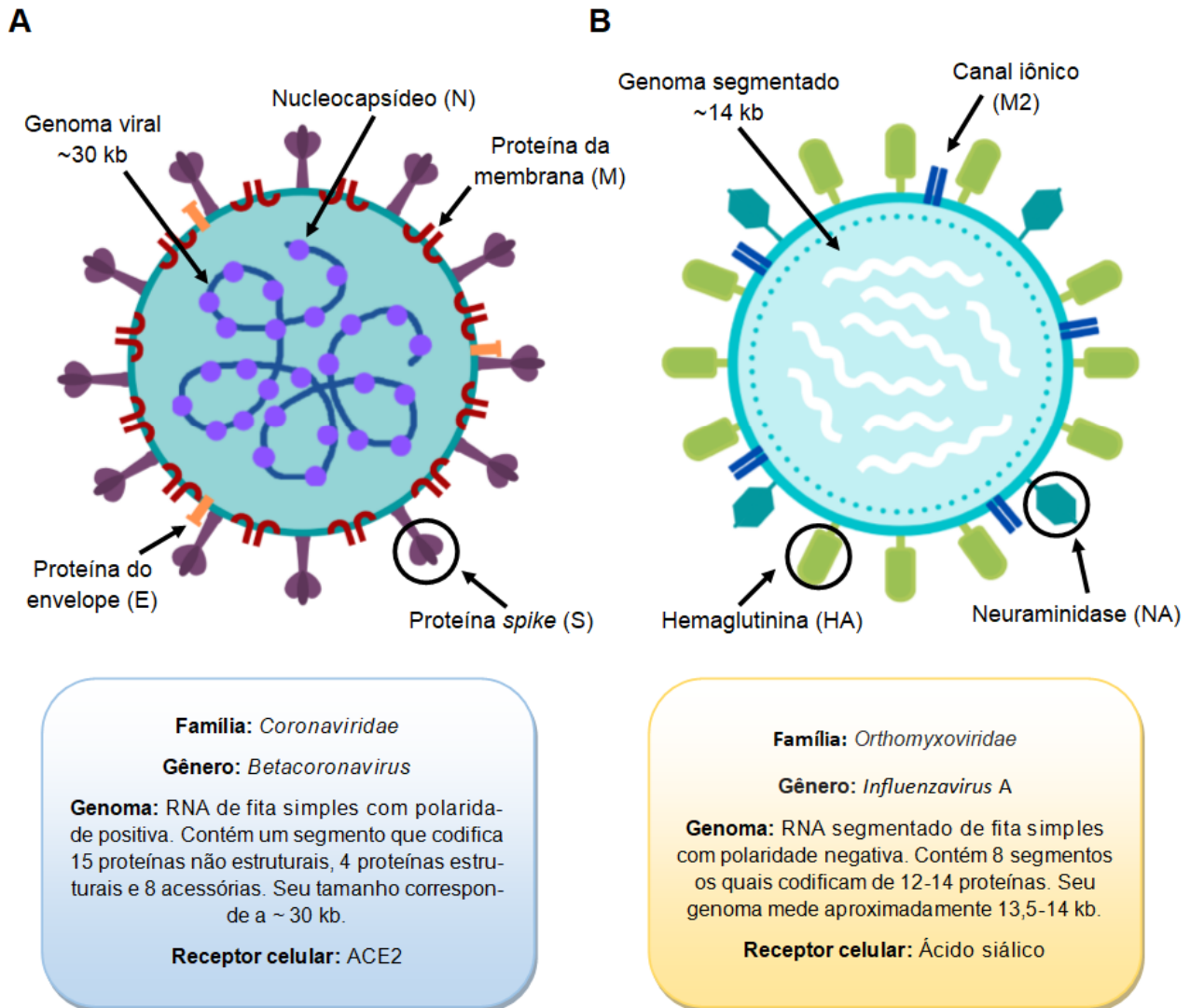
Os vírus da gripe pertencem à família *Orthomyxoviridae*, cujo conteúdo genético é um RNA negativo segmentando de cadeia única. A gripe A pode infectar uma vasta gama de espécies, enquanto, que o hospedeiro primário da gripe B e C é o humano e a gripe D infecta principalmente bovinos, caprinos e suínos. O genoma dos vírus da gripe A e B contém oito segmentos de RNA capazes de codificar 18 proteínas diferentes. No entanto, a gripe C e D carece do quinto segmento, responsável pela Neuraminidase (NA). O quarto gene codifica a Hemaglutinina (HA), e os outros genes codificam polimerases básicas e ácidas, nucleoproteína, Proteína da Matriz Principal (M1), Proteína da Matriz do Canal Iônico (M2) e proteínas não estruturais (KHORRAMDELAZAD H, et al., 2021).

A susceptibilidade dos diferentes hospedeiros a um tipo específico de vírus da gripe viral depende da capacidade de ligação à célula hospedeira, da replicação do genoma do vírus, e da fuga da resposta imunitária do hospedeiro. Outros fatores que ditam a localização e propagação da infecção do vírus da influenza são a anatomia do hospedeiro, a composição do muco presente na parte superior e revestimento das células epiteliais das vias aéreas inferiores, a densidade de HA/NA no envelope viral e a morfologia viral (KHORRAMDELAZAD H, et al., 2021; ALON R, et al., 2020).

### SARS-COV-2

As partículas de vírus dos CoVs são aproximadamente 50-200 nm em diâmetro e contém uma cadeia simples de RNA de sentido positivo e 26-32 kb, os maiores entre os vírus RNA. Seu genoma codifica quatro proteínas estruturais virais conhecidas como glicoproteínas *Spike* - espícula, do inglês (S), Envelope (E), Membrana (M) e Nucleocapsídeo (N). A proteína N reveste o genoma do RNA enquanto as proteínas S, E e M se encontram no envelope viral. A proteína S é uma proteína transmembrana viral multifuncional classe I que se encontra na superfície externa, transmitindo um halo ou aspecto de "coroa" quando visto por microscopia eletrônica. Assim, medeia a fixação, fusão e entrada viral à membrana plasmática e, portanto, atua como um determinante crítico da gama de hospedeiros e do tropismo tecidual viral (ABDELRAHMAN Z, et al., 2020; SEYED HOSSEINI E, et al., 2022; WU Z, et al., 2021).

**Figura 1** - Estrutura, aspectos gerais e organização genômica dos vírus Influenza A e SARS-CoV-2.



**Legenda:** (A) Estrutura esquemática do vírus da SARS-CoV-2. (B) Estrutura esquemática do vírus da influenza A.  
**Nota:** A imagem foi construída através do ©2013 Microsoft Publisher e ©2013 Canva por meio de licença livre respeitando os termos de serviços concedidos pela presente data. **Fonte:** Castro LFSO, et al., 2022; baseado em: Costa VG, et al., 2020; Frederiksen LSF, et al., 2020; Manzaneres-Meza LD e Medina-Contreras O, 2020; Seyed Hosseini E, et al., 2022.

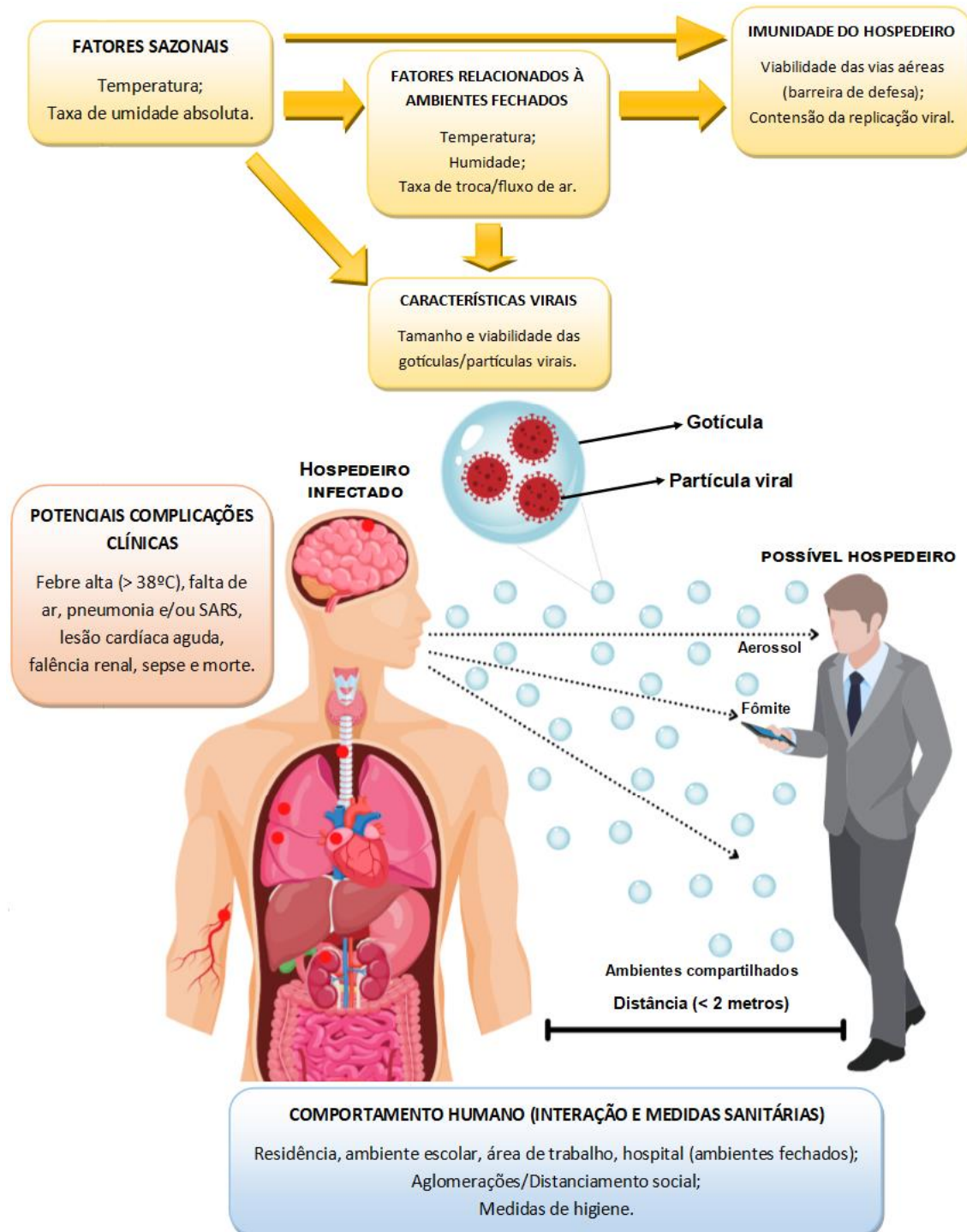
### Patogênese

Múltiplos sistemas de defesa previnem a infecção por vírus respiratórios que entram em contato com as vias aéreas do hospedeiro. Tem-se a barreira intrínseca que fornece a primeira linha de defesa e a camada epitelial das vias aéreas que serve como uma segunda linha de defesa, auxiliando a depuração mucociliar, facilitando então a eliminação de patógenos irritantes da superfície do epitélio respiratório (MORIYAMA M, et al., 2020).

O muco secretado das glândulas submucosas dentro da lâmina própria que serve como uma barreira mecânica e química por suas propriedades antimicrobianas. Essa dupla camada com diferentes viscosidades e a dependência do equilíbrio osmótico e exige hidratação adequada para o transporte de muco eficiente, permitindo uma depuração eficaz. A camada viscosa voltada para a cavidade da via aérea prende micropartículas e microorganismos, enquanto a inferior de mucosa aquosa adjacente ao epitélio (camada periciliana) transmite força das células ciliadas para mover o microorganismo e o muco contendo partículas em direção à laringe, onde muco, partículas aprisionadas e micróbios são engolidos ou expectorados (MORIYAMA M, et al., 2020).

Outro mecanismo, envolve as células epiteliais na borda da área danificada que migram rapidamente e se achatam para cobrir a zona danificada, seguida de reepitelização. Esse reparo imediato do epitélio das vias aéreas é fundamental para manter a integridade do trato respiratório. Perturbação das vias aéreas epiteliais à integridade causada pela inalação de ar seco pode estar envolvida nas epidemias de inverno de certos tipos de infecções respiratórias virais (MORIYAMA M, et al., 2020).

**Figura 2** - Esquema da rota de transmissão do vírus da influenza A e SARS-CoV-2, fatores intrínsecos e potenciais complicações clínicas.



**Nota:** A imagem foi construída através do ©2013 Microsoft Publisher e ©2013 Canva por meio de licença livre respeitando os termos de serviços concedidos pela presente data. **Fonte:** Castro LFSO, et al., 2022; baseado em: Costa VG, et al., 2020; Moriyama M, et al., 2020; Khorramdelazad H, et al., 2021.

## **Influenza A**

A infecção por influenza ocorre em duas etapas. A primeira é definida pelo pico da carga viral e taxa de inflamação associada à infecção e dura aproximadamente de 1 a 3 dias. Enquanto na segunda, a infecção progride em alguns pacientes e, em casos graves, pode estar relacionada a problemas respiratórios agudos como a SDRA e, por vezes, a óbito (ABDELRAHMAN Z, et al., 2020).

Histologicamente, o vírus influenza possui tropismos por células epiteliais traqueobronquiais e sua infecção provoca inflamação visível à inspeção da laringe, traqueia e brônquios, nos quais células inflamatórias mononucleares são predominantes. O tropismo celular é determinado pela HA, uma glicoproteína viral que interage com sialossacarídeos da membrana celular de células epiteliais e reconhece a molécula de ácido siálico (SA) que está ligado a uma galactose (Gal), formando ligações SA-Gal distribuídas ao longo de todo trato respiratório que contribuem para a especificidade do hospedeiro, transmissibilidade e sintomatologia da doença (OSMAN M, et al., 2021; FLERLAGE T, et al., 2021).

Após a infecção, a proteína HA do vírus influenza se liga aos sialossacarídeos de superfície para iniciar a endocitose do vírion, que subsequentemente se funde com a membrana endossomal e libera as Ribonucleoproteínas Virais (vRNPs) no citoplasma e são transportadas para o núcleo onde ocorre a replicação. Padrões Moleculares Associados ao Patógeno (PAMPs) na forma de ácidos nucleicos virais são reconhecidos pelos receptores de RNA, incluindo receptores *toll-like* 3 e 7 e receptores genes indutores de ácido retinóico- $\alpha$ , estruturas importantes para o reconhecimento do RNA viral por algumas células imunes e consequentemente para iniciar a resposta imunológica do hospedeiro (FLERLAGE T, et al., 2021).

## **SARS-CoV-2**

Histopatologicamente, o SARS-CoV-2 possui tropismos por diversas células do corpo, como as epiteliais respiratórias: pneumócitos do tipo II, células ciliadas e secretoras de muco; nas quais é comum observar infiltração de NE, levando à inflamação e ao edema intersticial do TRI. Frequente dano alveolar difuso é associado a deposição de fluido alveolar proteico, potencialmente sanguinolento, comprometendo assim as trocas gasosas (OSMAN M, et al., 2021; FLERLAGE T, et al., 2021).

A infectividade SARS-CoV-2 depende principalmente da expressão de proteases como a furina, serinoprotease transmembrana e a catépsina L, que se restringem ao sistema respiratório e amparam a entrada viral. A expressão desses cofatores determina a susceptibilidade à infecção, e podem variar com a idade, sexo e presença de comorbidades. Além da Enzima Conversora da Angiotensina 2 (ECA2) na célula hospedeira, pois sua expressão e atividade irá mediar diretamente a entrada do vírus na célula hospedeira, seja em células epiteliais alveolares pulmonares, do intestino delgado ou células endoteliais (incluindo no sistema nervoso central), as quais podem ser responsáveis por manifestações clínicas extrapulmonares (OSMAN M, et al., 2021; ALON R, et al., 2020).

Cabe ressaltar uma nítida diferença entre a infecção pelo SARS-CoV-2 e pelo vírus da gripe, este pode se proliferar por diversos sistemas utilizando mecanismos extrapulmonares. A intensa infiltração pulmonar por macrófagos e leucócitos secretores de citocinas e quimiocinas pró-inflamatórias, podem ainda recrutar inúmeras células imunes para os pulmões e outros sistemas, o que pode levar a um acúmulo excessivo desses componentes podendo resultar em complicações patológica severas (ALON R, et al., 2020).

Durante a infecção pelo coronavírus, a interação vírus-hospedeiro induz a superprodução de mediadores imunes que levam a um aumento da produção de quimiocinas e citocinas, incluindo IL-1, IL-6, IL-8, IL-21, IP 10, IFNs, TNF- $\alpha$ , TNF- $\beta$ , MCP-1, entre outras. As quimiocinas atraem mais células inflamatórias, que migram dos vasos sanguíneos para os pulmões, e essas células intensificam a tempestade de citocinas liberando quimiocinas e citocinas pró-inflamatórias adicionais, estabelecendo assim um ciclo de *feedback* pró-inflamatório (SEYED HOSSEINI E, et al., 2022; FREDERIKSEN LSF, et al., 2020).

Esta alta concentração de citocinas e quimiocinas recrutam linfócitos e leucócitos para o local alvo na tentativa de eliminar o vírus. Isto pode iniciar uma tempestade de citocinas e consequentemente desencadear uma série de respostas imunológicas severas, com possível inflamação e lesão pulmonar. Tais processos

resultam em algumas alterações nas células imunes, particularmente nos linfócitos, e subsequentemente levam a disfunções do sistema imunológico. Portanto, a diminuição do número de linfócitos circulantes poderia ser considerada como um marcador diagnóstico para a infecção pelo SARS-CoV-2 e sua gravidade (SEYED HOSSEINI E, et al., 2022).

### **Quadro Clínico e Diagnóstico**

Os sintomas clínicos clássicos da COVID-19 incluem febre, tosse seca, dispneia, cefaleia e pneumonia. Esses sintomas usualmente aparecem após um período médio de incubação que varia entre 3-7 dias após exposição ao SARS-CoV-2, na maioria dos infectados. Alguns pacientes podem apresentar anosmia, ageusia, mialgia, fadiga, diarreia, rinorreia, erupções cutâneas, náuseas e vômitos (FREDERIKSEN LSF, et al., 2020; PORMOHAMMAD A, et al. 2020; KHORRAMDELAZAD H, et al., 2021; SEYED HOSSEINI E, et al., 2022).

A febre é um dos sintomas mais comuns à influenza e COVID-19, sendo desencadeada a partir do aumento dos níveis de citocinas inflamatórias, tais como IL-1 $\beta$  e IL-6, durante a resposta imunológica contra os patógenos virais. Por outro lado, diferente do que se foi observado na SRA-CoV, MERS-CoV e H1N1pdm09, no início da COVID-19 percebe-se uma menor propensão a este estado febril, apresentando-se apenas com calafrios e sintomas respiratórios. Esta característica única do coronavírus dificulta a identificação de indivíduos contaminados e sintomáticos, por meio da aferição da temperatura corporal (KHORRAMDELAZAD H, et al., 2021; SOUSA BLA, et al., 2020; SEYED HOSSEINI E, et al., 2022; WU Z, et al., 2021).

Em relação ao diagnóstico, a Transcrição Reversa Seguida de Reação em Cadeia da Polimerase (RT-PCR) e o sequenciamento de genoma é o mais confiável pois detecta o RNA viral do SARS-CoV-2 em amostras de pacientes infectados, além de ser capaz de constatar o RNA de vírus comuns, como SARS-CoV e MERS-CoV, influenza, gripe aviária, vírus sincicial respiratório e adenovírus. Contudo, a dificuldade de coleta e transporte, altas taxas de falsos negativos e seu lento processo de análise da amostra são importantes obstáculos para o controle desta pandemia (SEYED HOSSEINI E, et al., 2022).

### **Coinfecção da COVID-19 e H1N1**

A apresentação clínica da coinfecção por COVID-19 e H1N1 não difere de forma significativa na sua apresentação sintomática, isso porque febre, tosse ou produção de expectoração e dispneia estão entre os sintomas mais comuns de ambas as infecções, sendo também comuns de outras infecções virais, como rinovírus. A falta de especificidade sintomática quando aliada a sazonalidade dessas infecções dificulta a identificação do patógeno e, conseqüentemente, seu manejo clínico principalmente ao se apresentarem simultaneamente no indivíduo (MATOS AR, et al., 2020; OSMAN M, et al., 2021).

Dentre as classes do vírus influenza descritos em pacientes co-infectados com SARS-CoV-2, observaram que a variante influenza B apresentaram maior potencial (30,4%) a progredir de forma grave, tendo clinicamente maior chance de ter dispneia (13%), anomalias na TC do tórax (100%) ou linfócitos diminuídos e eosinófilos, enquanto que a variante influenza A demonstra uma tendência a manifestação sintomática mais branda (YUE H, et al., 2020).

Dado o contexto específico acerca do prognóstico de co-infecção sugere-se a coadministração da vacina COVID-19 com a da gripe sazonal. Estudos analisam essa ação imunogênica, e o seu potencial de prevenção de severidade no prognóstico da COVID-19. A revisão realizada por Sánchez-Garcia C (2021) relata que o estímulo imunológico precipitado pela vacina contra influenza possa parcialmente incitar uma imunidade contra o SARS-CoV-2, contudo seus resultados estão sujeitos a casualidade e a fatores ainda não observados. Ademais, definiu como “segura, imunogênica e eficaz” a coadministração vacinal.

### **Tratamento**

#### **Medidas Preventivas e Sua Repercussão na Transmissibilidade**

As medidas preventivas têm sido fundamentais para a contenção rápida da transmissibilidade e promoção da saúde pública. A própria comunidade possui um protagonismo nesse processo através da autoproteção

com medidas de higiene, distanciamento social, isolamento de casos suspeitos ou doentes, encerramento das atividades coletivas, bem como pelo compromisso com as orientações governamentais (ABDELRAHMAN Z, et al., 2020; PORRAS GALLO MI, 2021; CHOTPITAYASUNONDH T, et al., 2021).

Segundo a OMS, as vacinas representam uma das intervenções mais eficazes da história da humanidade, por sua ação de proteção tanto individual como coletiva. Estima-se que a vacinação de aproximadamente 67% da população seja suficiente para alcançar a imunidade de rebanho contra SARS-CoV-2. Foi verificado, em pesquisas recentes, que os não vacinados contra influenza possuem maior chance de infecção por enfermidades gripais ativas, o que indica relação da proteção da vacinação de influenza sobre a COVID-19 (FREDERIKSEN LSF, et al., 2020; PATWARDHAN A e OHLER A, 2021).

Dessa forma, associar as medidas de prevenção à vacinação prévia de influenza possui potencial de otimizar a condução do tratamento em pacientes com COVID-19 e, conseqüentemente mitigar a lotação do sistema de saúde e ofertar leitos, em especial os de Unidades de Terapia Intensiva (UTIs) (BEHROUZI B, et al., 2020; DEL RICCIO M, et al., 2020).

### **Tratamento da Influenza**

O tratamento da gripe é realizado tanto por meio ações preventivas e vacinação contra influenza – principalmente entre enfermos de alto risco - quanto através da atenuação da carga viral promovida pelos fármacos antivirais que, quando utilizados em uma janela de 48 horas, previnem agravamentos e internações, especialmente por infecções secundárias, como pneumonia (SEIK M, 2021; CHOTPITAYASUNONDH T, et al., 2021)

Os inibidores da neuraminidase (Oseltamivir, Zanamivir, Laninamivir e Peramivir) são os mais utilizados e fazem parte das diretrizes internacionais para o tratamento clínico contra influenza. Seu uso precisa ser iniciado no pico da replicação viral no intuito de evitar a liberação da progênie viral das células infectadas, dessa forma, freiam a taxa de contágio e o período de hospitalização ao mitigar o desenvolvimento viral, especialmente nos casos graves (YU BA, et al., 2021; FLERLAGE T, et al., 2021; DA COSTA VG, et al., 2020).

O uso de corticosteróides em pacientes infectados com influenza não apresentou progresso na taxa de sobrevivida, pelo contrário, estudos apontam certa elevação da taxa de mortalidade. Já os antiinflamatórios e imunossupressores (Rapamicina/Sirolimus) têm se tornado alvo de novas terapias devido à inflamação direcionada e detêm melhores resultados a partir da restrição da resposta inflamatória (BAI Y e TAO X, 2021).

### **Tratamento da COVID-19 – Estudos em Constante Atualização**

O tratamento da COVID-19 em contraste com o da Influenza, ainda está em desenvolvimento e devido à urgência de uma droga potencial contra o SARS-CoV-2 tem-se utilizado antivirais já conhecidos como teste, principalmente devido à sua associação comprovada, a um menor risco de morte em pacientes críticos (COSTA VG, et al., 2020).

De forma mais cautelosa, a classe dos imunomoduladores foi considerada pelo fato de reduzi a inflamação, via modulação da resposta imune inata, sem comprometer a resposta adaptativa. Os corticosteróides, já são usados de forma eficaz em quadros infecciosos. Dessa forma, a *COVID-19 Treatment Guidelines Panel* sugere o uso de dexametasona em dose baixa para pacientes graves em uso de oxigênio suplementar ou em suporte ventilatório com base na análise preliminar do estudo *Randomized Evaluation of COVID-19 Therapy*. Já a OMS não é a favor da utilização de corticosteroides sistêmicos no início da terapêutica com falta de resposta inflamatória severa rigorosa em relação ao nível sérico do PCR no tratamento de pneumonia viral e SDRA (RYABKOVA VA, et al., 2021; BAI Y e TAO X, et al., 2021).

Na classe dos anti-inflamatórios, nota-se uma eficácia factual entre os hospitalizados por COVID-19 e tem se tomado alvo de novas terapias devido sua ação redutora das células T do sangue periférico, preditoras de mau prognóstico. Índícios apontam o sistema imune inato humano como estopim para o estado de hiperinflação pulmonar, respaldando a seleção daqueles para a terapêutica de alguns casos positivos (SEIK M, 2021; BAI Y e TAO X, 2021).



Esteroides estão sendo recomendados contra doenças infecciosas em casos graves de insuficiência respiratória. O anticorpo monoclonal Tocilizumab apresentou eficácia em seu uso precoce entre os primeiros 12 dias de sintomas em infectados graves com COVID-19, sendo apontado como único fator independente relacionado à sobrevivência hospitalar aos 28 dias. Entretanto, pode ocasionar uma imunossupressão maior que os esteroides, configurando riscos elevados de infecção generalizada, pneumonia bacteriana, perfuração gastrointestinal e hepatotoxicidade, reiterando a importância do manejo de drogas de meia-vida curta (SEIK M, 2021; RYABKOVA VA, et al., 2021).

## CONSIDERAÇÕES FINAIS

Dessarte, este estudo proporcionou uma comparação abrangente das infecções por SARS-CoV-2 e Influenza em relação a fisiopatologia, etiologia, comorbidades, características clínicas e prognóstico, fornecendo meios de lidar com casos de doenças tão semelhantes, incluindo outras condições respiratórias, durante o período de co-circulação viral. Embora características distintas, ambos provavelmente compartilham mecanismos similares de inflamação das vias aéreas, além de possuírem alta infectividade, alta incidência e altas taxas de mutação. Apesar das medidas de contenção viral adotadas, como o isolamento social, a COVID-19 atingiu proporções catastróficas, tornando-se, talvez, o principal desafio para a saúde pública nacional no século XXI. Nesse contexto, a vacinação e imunização contra o SARS-CoV-2 e, concomitantemente, a gripe, se mostraram necessárias para prevenir a co-infecção, visto que tal condição pode agravar os sintomas e sua condição clínica, e até mesmo óbito.

## REFERÊNCIAS

1. ABDELRAHMAN Z, et al. Comparative review of sars-cov-2, sars-cov, mers-cov, and influenza a respiratory viruses. *Front Immunol.* 2020; 11: 552909.
2. AKIN L, GÖZEL MG. Understanding dynamics of pandemics. *Turk J Med Sci.* 2020;50(3):515–9.
3. ALON R, et al. Leukocyte trafficking to the lungs and beyond: lessons from influenza for COVID-19. *Nat Rev Immunol.* 2020; 1–16.
4. BAI Y, TAO X. Comparison of COVID-19 and influenza characteristics. *J Zhejiang Univ Sci B.* 2021; 22(2): 87–98.
5. BEHROUZI B, et al. Influenza vaccination to reduce cardiovascular morbidity and mortality in patients with covid-19. *J Am Coll Cardiol.* 2020; 76(15): 1777–94.
6. CÂNDIDO EL, et al. Influenza A/H1N1 e COVID-19 no Brasil: impactos e diferenças epidemiológicas. *RECI.* 2020; 10(3).
7. CHOTPITAYASUNONDH T, et al. Influenza and COVID-19: What does co-existence mean?. *Influenza Other Respir Viruses.* 2021; 15(3): 407–12.
8. COSTA VG, et al. Comparative epidemiology between the 2009 H1N1 influenza and COVID-19 pandemics. *J Infect Public Health.* 2020;13(12): 1797–804.
9. DEL RICCIO M, et al. The association between influenza vaccination and the risk of sars-cov-2 infection, severe illness, and death: a systematic review of the literature. *Int J Environ Res Public Health.* 2020; 17(21): E7870.
10. FLERLAGE T, et al. Influenza virus and SARS-CoV-2: pathogenesis and host responses in the respiratory tract. *Nat Rev Microbiol.* 2021; 1–17.
11. FREDERIKSEN LSF, et al. The long road toward covid-19 herd immunity: vaccine platform technologies and mass immunization strategies. *Front Immunol.* 2020; 11: 1817.
12. KHORRAMDELAZAD H, et al. Immunopathological similarities between COVID-19 and influenza: Investigating the consequences of Co-infection. *Microb Pathog.* 2021; 152: 104554.
13. MANZANARES-MEZA LD, MEDINA-CONTRERAS O. SARS-CoV-2 and influenza: a comparative overview and treatment implications. *Bol Med Hosp Infant Mex.* 2020; 77(5): 262–73.
14. MATOS AR, et al. Identification of SARS-CoV-2 and additional respiratory pathogens cases under the investigation of COVID-19 initial phase in a Brazilian reference laboratory. *Mem Inst Oswaldo Cruz.* 2020; 115: e200232.
15. MORIYAMA M, et al. Seasonality of respiratory viral infections. *Annu Rev Virol.* 2020; 7(1): 83–101.
16. NOROOZNEZHAD AH. Covid-19 pandemic and influenza season in hospitalized patients: concerns and suggestions. *Iran J Allergy Asthma Immunol.* 2021; 20(3): 382–3.
17. OSMAN M, et al. A comparative systematic review of covid-19 and influenza. *Viruses.* 2021; 13(3): 452.
18. PATWARDHAN A, OHLER A. The flu vaccination may have a protective effect on the course of covid-19 in the pediatric population: when does severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2) meet influenza?. *Cureus.* 2021; 13(1): e12533.

19. PETERSEN E, et al. Comparing SARS-CoV-2 with SARS-CoV and influenza pandemics. *Lancet Infect Dis.* 2020; 20(9): e238–44.
20. PORMOHAMMAD A, et al. Comparison of influenza type A and B with COVID-19: A global systematic review and meta-analysis on clinical, laboratory and radiographic findings. *Rev Med Virol.* 2020; e2179.
21. PORRAS GALLO MI. Covid-19 y gripe de 1918-1919: paralelos históricos, preguntas y respuestas. *Hist cienc saude-Manguinhos.* 2021; 28(3): 879–83.
22. RYABKOVA VA, et al. Influenza infection, SARS, MERS and COVID-19: Cytokine storm - The common denominator and the lessons to be learned. *Clin Immunol.* 2021; 223: 108652.
23. SÁNCHEZ-GARCÍA C, et al. Antecedente de inmunización contra influenza en pacientes con COVID-19: impacto en la mortalidad. *GMM.* 2021; 157(1): 5227.
24. SEYED HOSSEINI E, et al. The novel coronavirus Disease-2019 (COVID-19): Mechanism of action, detection and recent therapeutic strategies. *Virology.* 2020; 551: 1–9.
25. SOUSA BLA, et al. Differences among Severe Cases of Sars-CoV-2, Influenza, and Other Respiratory Viral Infections in Pediatric Patients: Symptoms, Outcomes and Preexisting Comorbidities. *Clinics.* 2020; 75: e2273.
26. WU Z, et al. The unique features of SARS-CoV-2 transmission: Comparison with SARS-CoV, MERS-CoV and 2009 H1N1 pandemic influenza virus. *Rev Med Virol.* 2021; 31(2): e2171.
27. YUE H, et al. The epidemiology and clinical characteristics of co-infection of SARS-CoV-2 and influenza viruses in patients during COVID-19 outbreak. *J Med Virol.* 2020; 92(11): 2870–3.