



Prognóstico de crianças hospitalizadas menores de 2 anos com codeteção de influenza A e vírus sincicial respiratório no local de atendimento


Elisa Teixeira Mendes ¹

 <https://orcid.org/0000-0003-4251-8185>


Hadassa L. Paranhos ²

 <https://orcid.org/0000-0001-7588-8794>


Isabela C. M. Santos ³

 <https://orcid.org/0000-0003-1319-5620>


Lais Bomediano de Souza ⁴

 <https://orcid.org/0000-0002-8980-0690>


José Luis Braga de Aquino ⁵

 <https://orcid.org/0000-0002-0604-9054>


Vania Aparecida Leandro-Merhi ⁶

 <https://orcid.org/0000-0002-2623-6471>

Raquel Vieira da Silva ⁷

 <https://orcid.org/0000-0002-2825-880X>

Maria Patelli J. S. Lima ⁸

 <https://orcid.org/0000-0002-6066-375X>

¹⁻⁸ Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde. Centro de Ciências da Vida. Faculdade de Medicina. Pontifícia Universidade Católica de Campinas. Av John Boyd Dunlop, s.n. km 6,9. Jardim Londres. Campinas, SP, Brasil. CEP: 13.034-685. E-mail: elisatmendes@gmail.com

Resumo

Objetivos: avaliar o impacto da codeteção de Influenza A (FluA) e Vírus Sincicial Respiratório (VSR) por meio de testes imunocromatográficos rápidos em tempo real, em pacientes menores de 2 anos em hospital público e universitário.

Métodos: estudo de coorte retrospectivo foi conduzido para analisar os desfechos clínicos de crianças hospitalizadas com doença respiratória viral com resultados positivos do teste rápido imunocromatográfico para VSR e/ou FluA, de 2013 a 2018. Um modelo de regressão logística foi ajustado para analisar preditores de intubação orotraqueal durante a internação.

Resultados: foram analisados 220 casos: RSV (192), FluA (9) eco-deteção (19). A letalidade foi de 1,8% (2 casos) e 88% (194) casos em menores de 1 ano. O tempo médio de internação foi maior nos pacientes com codeteção. As variáveis significativamente associadas à intubação orotraqueal foram: menor idade em meses, comorbidades, codeteção de VSR e Flu-A e pneumonia bacteriana durante a internação.

Conclusões: codeteção VSR e FluA foi associada a prognósticos clínicos desfavoráveis. O teste rápido fornece informações importantes a beira-leito, pois os painéis moleculares não são amplamente acessíveis em hospitais públicos. O diagnóstico rápido permite a avaliação e tratamento oportunos.

Palavras-chave Vírus sincicial respiratório, Influenza A, Teste rápido, Prognóstico



Introdução

O vírus Sincicial Respiratório (VSR) e o vírus influenza (Flu) contribuem substancialmente para o número total de infecções graves do trato respiratório em crianças. De todos os vírus respiratórios, estima-se que o VSR seja a principal causa de hospitalizações em crianças menores de 2 anos em todo o mundo, sendo que o primeiro ano de vida corresponde ao período de maior risco de infecção.¹⁻³ Ambos os vírus, VSR e Flu, têm padrões de incidência sazonais, embora existam variações anuais no número de casos e nas taxas de mortalidade.^{4,5} O impacto da morbimortalidade dessas infecções virais respiratórias em crianças, já é amplamente descrito em vários estudos no Brasil e em outras partes do mundo.^{1,5,6}

Um diagnóstico rápido é necessário para determinar o sucesso da terapia antiviral precoce (no caso de infecção por influenza), assim como para aplicar medidas de controle de infecção hospitalar.⁷ A informação molecular dos painéis virais que utilizam a reação em cadeia da polimerase da *transcriptase reversa* (RT-PCR) é sensível e facilita o diagnóstico preciso, porém, essa tecnologia é cara e não está disponível na maioria dos serviços de saúde, especialmente nos hospitais públicos.⁸ Além disso, com exceção dos testes de ensaios moleculares rápidos, os resultados podem demorar alguns dias para serem concluídos, principalmente se a amostra for enviada a laboratórios de referência em saúde pública, o que atrasa a decisão e a implementação do tratamento. Em contraste, os testes imunocromatográficos, como o teste rápido de diagnóstico de influenza (RIDT), embora menos sensíveis, podem ser realizados à beira do leito e fornecer informações valiosas em poucos minutos.⁹ Os testes rápidos também são importantes para reduzir o uso de antibióticos e podem, inclusive, identificar coinfeção viral,⁹ particularmente relevante no contexto da epidemia de SARS CoV-2.

A codeteção viral vem sendo frequentemente relatada na literatura, no entanto, o seu impacto clínico e no prognóstico, principalmente em crianças, ainda é controverso.¹⁰⁻¹³ A codeteção é mais frequente descrita em crianças menores de um ano de idade, provavelmente devido a eliminação viral prolongada via respiratória superior e ao sistema imunológico imaturo. Entretanto, ainda não está claro se tais casos envolvem coinfeção ou apenas codeteção.⁷

O objetivo deste estudo é avaliar a associação entre a codeteção do vírus Influenza A e VSR no prognóstico e desfechos clínicos de crianças diag-

nosticadas através de testes rápidos realizados no “a beira leito”.

Métodos

Este é um estudo retrospectivo do tipo coorte que avalia os desfechos clínicos em crianças <2 anos hospitalizadas no período de 2013 a 2018, que apresente infecção viral respiratória com teste rápido positivo para Influenza A, VSR, ou ambos, no Departamento de Pediatria da Pontifícia Universidade Católica de Hospital de Campinas (PUC-Campinas) na cidade de Campinas (aproximadamente 1,2 milhão de habitantes), Estado de São Paulo. Trata-se de hospital universitário com 325 leitos, sendo 8 leitos destinados a Unidade de Terapia Intensiva (UTI) pediátrica e 16 leitos destinados a UTI neonatal. O hospital é referenciado e recebe enca-minhamentos da unidade básica de saúde e de outros serviços do município e da região metropolitana, principalmente de áreas periféricas da cidade.

A síndrome respiratória aguda grave (SRAG) é definida a partir de qualquer paciente que apresente febre, mesmo que referida, acompanhada de tosse ou dor de garganta, com dispneia e saturação de O₂ <95% ou dificuldade respiratória. As crianças com SRAG que cumpriram critérios de internação, foram submetidas ao teste imunocromatográfico rápido (RICT) de VSR e influenza para detecção qualitativa da proteína de fusão do VSR e do antígeno A / B do vírus influenza. Foi coletada amostra de aspirado de secreção nasal em frasco coletor plástico descartável com controle a vácuo para cada teste, conforme protocolos de vigilância de influenza do Ministério da Saúde. O RICT foi realizado logo após a coleta da amostra. O uso do RICT é realizado rotineiramente em nosso serviço, com o objetivo de auxiliar o atendimento médico no momento da assistência, tendo em vista o alto custo do teste molecular e a falta de disponibilidade em nosso serviço público de saúde.

Foram utilizados dois testes rápidos (RT): um ensaio imunocromatográfico *in vitro* para detecção do vírus da influenza e um ensaio para detecção do antígeno da proteína de fusão do VSR, ambos utilizando a tecnologia Alere®, Reino Unido, Escócia.

Analisamos retrospectivamente todos os prontuários de pacientes menores de 2 anos internados com quadro respiratório que realizaram teste rápido de amostra de aspirado ou *swab* nasofaríngeo com resultado positivo para VSR e / ou FluA. Pacientes com resultados negativos para ambos os testes foram

excluídos. A escolha da faixa etária foi determinada uma vez essa representa a maioria dos casos graves de doenças respiratórias virais.^{3,12}

As seguintes variáveis do estudo foram registradas: idade em meses, tempo de internação, sinais e sintomas na admissão, comorbidades, prematuridade, diagnóstico de pneumonia bacteriana durante a internação, intubação orotraqueal (ocorrência e tempo de intubação), teste rápido positivo apenas para VSR, apenas FluA ou ambos, admissão na UTI e evolução clínica (óbito ou alta). O diagnóstico de pneumonia bacteriana foi definido em crianças com SRAG, infiltração radiológica e introdução de antimicrobianos pelo pediatra.

Foi analisada a distribuição temporal dos casos de acordo com a data e duração de internação (em dias). As proporções das variáveis categóricas foram comparadas pelo teste qui-quadrado de Pearson e as variáveis com dados contínuos foram analisadas por ANOVA ou teste de Kruskal-Wallis quando a variância não era homogênea. A intubação orotraqueal (IOT) foi considerada um parâmetro categórico de gravidade da infecção (sim/não). Para avaliar a associação entre as variáveis do estudo e o desfecho (IOT), um modelo inicial de regressão logística incluiu todas as variáveis que apresentaram associação em nível de $p < 0,20$ na análise univariada. Em seguida, um modelo de regressão logística múltipla foi ajustado e as variáveis que apresentaram valor de p inferior a 0,05 permaneceram no modelo final.

Usamos o Excel 2013 para construção de banco de dados e gráfico de série temporal; SPSS v. 21 foi usado para a análise estatística.

O estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Pontifícia Universidade Católica de Campinas (número do processo de recomendação: 2.727.512).

Resultados

A taxa de letalidade da população do estudo ($n = 220$) foi de 1,8% ($n = 4$): duas crianças prematuras com menos de 6 meses, uma criança com neuropatia prévia, dependência de O_2 com gastrostomia e traqueostomia, que evoluiu a óbito após infecção por FluA e a última criança não apresentava comorbidades, sendo diagnosticada com bronquiolite associada a infecção pulmonar bacteriana. Duas crianças não foram incluídas na análise devido à transferência para outros serviços.

A Tabela 1 mostra as variáveis demográficas, epidemiológicas e clínicas de acordo com resultados positivos dos testes apenas para VSR, apenas FluA e

ambos. Nenhuma criança testou positivo para Influenza B. Foram identificadas 192 (87,3%) infecções por VSR e 19 (8,6%) codeteções.

Embora incluamos crianças < 2 anos, 194 (88,2%) tinham menos de 1 ano e 160 (72,7%) tinham menos de 6 meses. Vinte e nove (13,2%) pacientes eram prematuros e, destes, apenas 3 (10,3%) foram classificados como “muito prematuros” de acordo com a Organização Mundial da Saúde (28-30 semanas de gravidez). Não houve casos de prematuridade extrema. Apenas 29 (13,2%) pacientes não apresentavam condições clínicas associadas (cardiopatias congênitas, síndrome de Down, malformações gastrointestinais congênitas, insuficiência renal ou displasia broncopulmonar). O tempo de internação foi maior e a IOT foi mais frequente entre aqueles com codeteção viral no momento da admissão. Observamos menor frequência de crianças intubadas apenas entre aquelas com infecção por VSR.

A febre foi mais comum entre aqueles com testes rápidos positivos para Influenza A e coinfeção (Influenza A e VSR) em comparação com aqueles acometidos apenas pelo VSR apenas. As crianças com codeteção VSR + FluA tiveram uma hospitalização mais longa (Figura 1) e com maior frequência de intubação orotraqueal, sendo o tempo de intubação semelhante entre as crianças submetidas a esse procedimento (Tabela 1).

As variáveis associadas à IOT, como medida de gravidade e desfecho clínico insatisfatório, foram: menor idade em meses, comorbidades, codeteção viral (FluA e VSR) e diagnóstico de pneumonia bacteriana durante a internação (Tabela 2). A detecção de FluA isolado, não foi associada à IOT na análise univariada ou multivariada. Dos 33 casos de pneumonia, encontramos 9 microrganismos isolados em 8 pacientes: *Moraxellacatarrhalis*, *Haemophilus influenzae*, *Enterobactercloacae*, *Klebsiella pneumoniae*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Staphylococcus aureus* e *Streptococcus pneumoniae*.

Observamos, também, uma nítida sazonalidade das internações com picos acentuados nos meses de abril a junho, meses de maior circulação do vírus VSR e da gripe, respectivamente (Figura 2).

Discussão

Nesse estudo, avaliamos retrospectivamente 220 pacientes com confirmação diagnóstica de Influenza A e/ou VSR menores de 2 anos de idade na admissão, durante um período de 6 anos. O VSR apresentou incidência maior em nosso estudo (87,3%) em relação aos casos de Influenza (4,1%).³⁻

Tabela 1

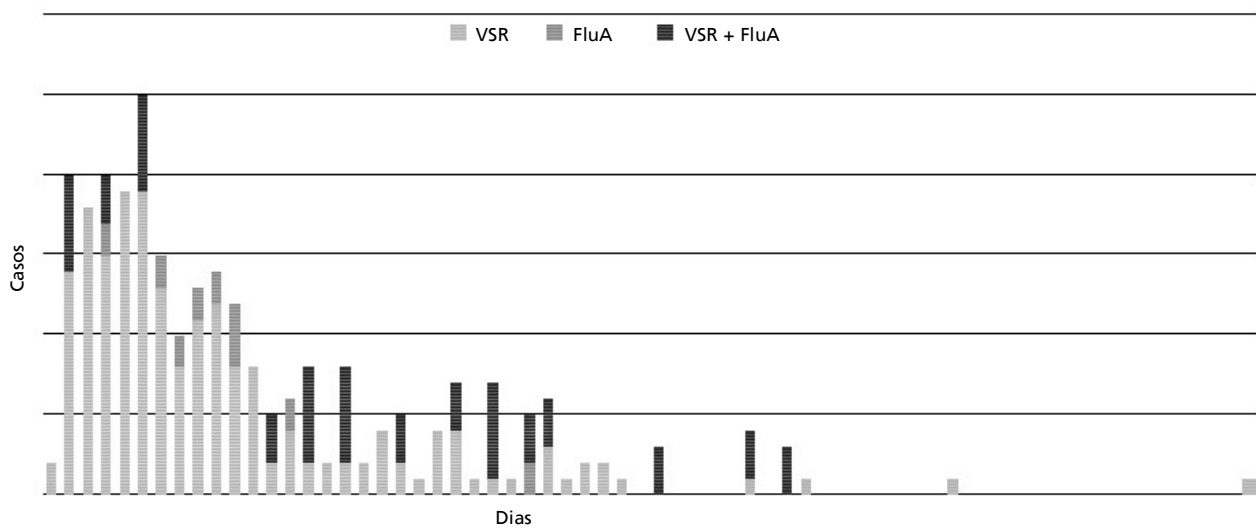
Variáveis Clínicas associadas com detecção de VSR e FluA em crianças < 2 anos de idade, hospitalizados no Hospital PUC-Campinas 2013to 2018.

Variáveis	VSR		FluA		VSR+FluA		Total		p
	n	%	n	%	n	%	n	%	
Idade									0,01
< 6 meses	145	75,5	2	22,2	13	68,4	160	72,7	
6 a 1 anos	26	13,5	4	44,4	4	21,1	34	15,5	
1 a 2 anos	21	11,4	3	33,3	2	10,5	26	11,8	
Prematuridade	21	23,1	3	33,3	5	26,3	29	13,2	
Comorbidades**	24	12,7	0	-	5	26,3	29	13,2	0,05
Pneumonia bacteriana	24	12,5	2	22,2	7	36,8	33	15,0	0,15
Sinais e Sintomas									
Febre	127	66,2	9	100,0	17	89,5	153	68,6	0,01
Tosse	177	84,3	8	88,9	17	89,5	202	91,8	0,91
Sibilância	185	88,1	3	33,3	16	84,2	189	85,9	<0,01
Cianose	36	18,8	0	-	7	36,8	43	19,3	0,03
Síndrome coqueluchoide	6	3,1	1	11,1	0	-	7	3,1	0,29
Desfecho									
Hospital (dias) \bar{X} (DP)	9,2 (9,4)		10,2 (6,6)		17,9 (11,9)		10,0 (9,8)		<0,01 †
Oxigenioterapia	191	99,5	3	33,3	19	100,0	214	96,8	<0,01
UTI***	57	29,7	2	22,2	15	79,0	74	33,6	<0,01
IOT****	50	26,0	6	66,7	14	73,7	70	31,8	<0,01
IOT (days) \bar{X} (DP)	2,4 (9,2)		8,7 (5,2)		13,1 (5,2)		3,9 (7,4)		0,16 ‡
Total	192	87,3	9	4,1	19	8,6	220	100,0	

* Pearson e teste t-quadrado. **Comorbidade= cardiopatia congênita, síndrome de Down, malformação congênita, insuficiência renal, displasia broncopulmonar; VSR= vírus sincicial respiratório; FluA= influenza A; *** UTI= Unidade Terapêutica Intensiva; ****IOT= intubação orotraqueal; †teste ANOVA; ‡ Teste Kruskal-Wallis (variância não-homogênea).

Figura 1

Tempo de internação (dias) em crianças < 2 anos, conforme diagnóstico, VSR, FluA e ambos, no hospital da PUC-Campinas, 2013-2018.



VSR= vírus sincicial respiratório; FluA= influenza A.

Tabela 2

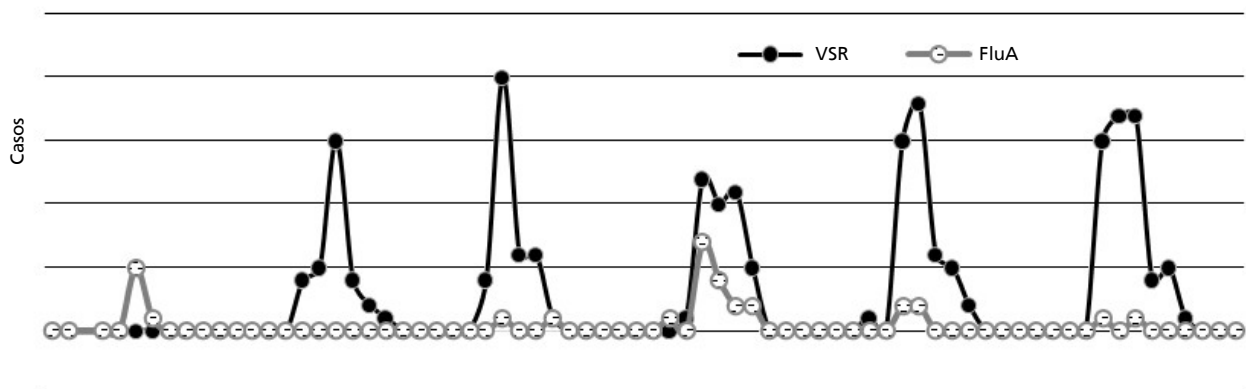
Fatores associados a intubação orotraqueal (IOT) em crianças <2anos, hospitalizadas por infecção respiratória viral, em análise univariada e regressão logística múltipla no Hospital da PUC-Campinas, Brasil, de 2013-2018.

Variável	IOT		OR bruta (IC95%)	OR ajustado (IC95%)
	n	%		
Idade em meses			0,94 (0,88-0,99)	0.89 (0,82-0,98)
TR+ * Apenas VSR	64	34,7	0,12 (0,42- 0,32)	-
TR+ Apenas FluA	6	66,7	3,05 (0,74-12,5)	-
TR+ FluA+VSR	17	89,0	15,0 (3,4-66,9)	14,3 (3,0-68,2)
Comorbidades**	17	58,6	1,9 (0,9-4,5)	2,7 (1,02-7,11)
Prematuridade (< 37 semanas)	16	55,2	1,3 (0,5-2,9)	-
Pneumonia bacteriana	25	75,8	5,9 (2,5-13,8)	4,78 (1,83-12,55)

*TR = Teste Rápido; **Comorbidades: cardiopatia congênita, síndrome de Down, malformação congênita, insuficiência renal, displasia broncopulmonar; VSR= vírus sincicial respiratório; FluA= influenza A.

Figura 2

Distribuição temporal, de crianças < 2 anos, hospitalizadas, com infecção respiratória viral no hospital da PUC-Campinas Hospital, 2013 a 2018.



VSR= vírus sincicial respiratório; FluA= influenza A.

5,¹⁴ Uma incidência maior de VSR ocorreu mesmo em períodos de pico de circulação de vírus Influenza,¹¹ especialmente em crianças menores de 2 anos que são mais frequentemente hospitalizados por doenças respiratórias.^{3,12}

A maioria dos sintomas severos, sinalizados por indicação de IOT, foram detectados em crianças mais jovens, com comorbidades, com diagnóstico de pneumonia bacteriana e estas com coinfeção viral. A relação das comorbidades e da pneumonia bacteriana agravando acometimentos respiratórios virais está bem descrita na literatura.^{1,14-17} Particularmente a influenza tem sido associada coinfeção bacteriana secundária em até 65% dos casos em uma metanálise prévia.¹⁶

Embora o número de casos de influenza tenha sido pequeno em nosso estudo, a codeteção viral esteve associada a um pior prognóstico, sugerido por maior risco de IOT, admissão em UTI e maior tempo de hospitalização. Estudos avaliando coinfeção viral são heterogêneos, analisando diferentes combinações virais, grupos etários, e desfechos.^{3,12,15,18-23} Embora ainda controversos, nossos resultados corroboram achados de diversos estudos que relacionam coinfeção viral com maior risco de hospitalização.^{20,21}

Os métodos diagnósticos atuais são extremamente sensíveis, particularmente testes moleculares de RT-PCR virais com sensibilidade de aproximadamente 99%. Entretanto, essa tecnologia não é

acessível a ambientes de atenção primária e hospitais públicos, e na maioria dos casos não permite diagnósticos em tempo real.^{8,9} Contudo, apesar da menor sensibilidade (Influenza, 77%–80%; VSR, 50%–94%), têm alta especificidade > 95%,^{8,22-25} e podem ser importantes ferramentas para diagnósticos no momento assistencial (beira-leito). Além disso, há evidências de aumento da sensibilidade do teste em crianças pequenas devido à alta excreção viral.²⁵

Testes rápidos de detecção de antígeno imunocromatográficos permitem uma tomada de decisão imediata em relação à introdução de tratamentos antivirais, melhorando a eficácia das medidas de prevenção e controle de infecções, e reduzindo as taxas de internação hospitalar.²⁶ Um ensaio clínico randomizado realizado em pacientes pediátricos mostrou que a utilização destes testes rápidos resultam em menos prescrições de antibióticos e menos investigações desnecessárias, como hemoculturas e radiografias.²⁷

Com o aumento do uso de RT-PCR, são identificadas altas taxas de codetecção de diferentes vírus, variando nos estudos de 18% a 40%.^{11,28} No entanto, há evidências de que a sazonalidade de um vírus pode interferir na competitividade de incidência de outros vírus.²⁷ Em nosso estudo, detectamos 4,1% FluA e 8,6% coinfeção (FluA e VSR), o que pode ser considerado baixo, dada a circulação ativa desses vírus durante as estações do outono e inverno^{21,28} (Figura 1). Em outro estudo, taxas de detecção para ambos os vírus (Influenza e VSR) em crianças hospitalizadas foram $\geq 8.6\%$ entre crianças <1 ano de idade.²⁰

Referências

1. Alvarez AE, Marson FA, Bertuzzo CS, Arns CW, Ribeiro JD. Epidemiological and genetic characteristics associated with the severity of acute viral bronchiolitis by respiratory syncytial virus. *J Pediatr*. 2013; 89: 531-43.
2. Shi T, McAllister DA, O'Brien KL, Simoes EAF, Madhi SA, Gessner BD, Bassels E, Pollak F, Sozinho A, Aguayol C, Alassani I, Asad A, Martim A, Hally A, Awasthi S, Awori JO, Azziz-Baumgartner E, Bagget HC, Baillie VL, Balmaceda A, et al. Global, regional, and national disease burden estimates of acute lower respiratory infections due to respiratory syncytial virus in young children in 2015: a systematic review and modelling study. *Lancet*. 2017; 390: 946-58.
3. Celik K, Olukman O, Demiroglu H, Terek D, Gulfidan G, Devrim I, Gulcu P, Arslanoglu S, Calkavur, S. Prevalence of respiratory pathogens during two consecutive respiratory syncytial virus seasons at a tertiary medical care center. *Arch Argent Ped*. 2019; 117 (4): e356-e362.

Esse estudo apresenta algumas limitações, como o desenho retrospectivo, a utilização de testes de diagnóstico rápido com menor sensibilidade em comparação ao RT-PCR e a inclusão de testes apenas para RSV e influenza, apesar de outros vírus relevantes como metapneumovírus, adenovírus, rinovírus. Além disso, o estudo dos casos de um serviço de referência clínica específico não permite a análise dos fatores de risco relacionados a todos os casos de infecção respiratória viral na comunidade. Por outro lado, esses exames são potencialmente acessíveis na rotina empregada na maioria dos serviços de atendimento pediátrico de emergência.

Concluindo, em serviços de emergência pediátrica, o uso de testes no local de atendimento pode permitir a rápida identificação de pacientes de risco para complicações clínicas. Nosso estudo detectou alto risco de IOT, UTI e internações prolongadas em crianças <2 anos de idade com codetecção de Influenza A e VSR.

Contribuição dos autores

Mendes ET: Coleta de dados laboratoriais e clínicos, elaboração do projeto, escrita do artigo, revisão de literatura. Paranhos HL: Coleta de dados, elaboração do projeto, escrita do artigo. Santos ICM e Souza LB: Coleta de dados, revisão de literatura. Aquino JLB, Merhi VAL and Lima MPJS: Interpretação de dados e revisão do manuscrito. Silva RV: Coleta de dados laboratoriais e clínicos, discussão e revisão dos resultados. Todos os autores aprovaram a versão final do artigo.

4. Taylor S, Lopez, P, Weckx L, Borja-Tabora, C, Ulloa-Gutierrez R, Lazcano-Ponce E, Safadi MAP. Respiratory viruses and influenza-like illness: epidemiology and outcomes in children aged 6 months to 10 years in a multi-country population sample. *J Infect*. 2017; 74: 29-41.
5. Freitas AR, Francisco P, Bergamo MS, Donalisio MR. Mortality associated with influenza in tropics, state of São Paulo, Brazil, from 2002 to 2011: the pre-pandemic, pandemic, and post-pandemic periods. *Influenza Res Treat*. 2013; 696274.
6. CDC (Centers for Disease Control and Prevention). Yellow Book. Respiratory Infections. [Accessed September 2019]. Available at: <https://wwwnc.cdc.gov/travel/yellow-book/2020/posttravel-evaluation/respiratory-infections>.
7. Debiaggi M, Canducci F, Ceresola ER, Clementi M. The role of infections and coinfections with newly identified and emerging respiratory viruses in children. *Virol J*. 2012; 9: 247.

8. Bruning AH, van Dijk K, van Eijk HW, Koen G, van Woensel JB, Kruisinga FH, Pajkrt D, Wolthers KC. Evaluation of a rapid antigen detection point-of-care test for respiratory syncytial virus and influenza in a pediatric hospitalized population in the Netherlands. *Diagn Microbiol Infect Dis*. 2014; 80: 292-3
9. Ko F, Drews SJ. The impact of commercial rapid respiratory virus diagnostic tests on patient outcomes and health system utilization. *Expert Rev Mol Diagn*. 2017; 17:917-31.
10. Topoulos S, Giesa C, Gatermann S, Fussen R, Lemmen S, Ewig S. Analysis of acute respiratory infections due to influenza virus A, B and RSV during an influenza epidemic 2018. *Infection*. 2019; 47: 425-33.
11. Martin ET, Kuypers J, Wald A, Englund JA. Multiple versus single virus respiratory infections: viral load and clinical disease severity in hospitalized children. *Influenza Other Respir Viruses*. 2012; 6: 71-7.
12. De Paulis M, Gilio AE, Ferraro AA, Ferronato AE, do Sacramento PR, Botosso VF, Oliveira DBL, Marinheiro JC, Hársi CM, Durigon EL, Vieira SE. Severity of viral coinfection in hospitalized infants with respiratory syncytial virus infection. *J Pediatr*. 2011; 87: 307-13.
13. Asner SA, Science ME, Tran D, Smieja M, Merglen A, Mertz D. Clinical Disease Severity of Respiratory Viral Co-Infection versus Single Viral Infection: A Systematic Review and Meta-Analysis. *PLoS ONE*. 2014; 9 (6): e99392.
14. Amiri R, Gilca R, Boucher FD, Charest H, De Serres G. Respiratory syncytial virus contributes to more severe respiratory morbidity than influenza in children < 2 years during seasonal influenza peaks. *Infection*. 2019; 23:1-7.
15. Rodríguez DA, Rodríguez-Martínez CE, Cárdenas AC, Quilagay IE, Mayorga LY, Falla LM, Nino G. Predictors of severity and mortality in children hospitalized with respiratory syncytial virus infection in a tropical region. *Pediatr Pulmonol*. 2014; 49 (3): 269-76.
16. Klein EY, Monteforte B, Gupta A, Jiang W, May L, Hsieh YH, Dugas A. The frequency of influenza and bacterial coinfection: a systematic review and meta-analysis. *Influenza Other Respir Viruses*. 2016; 10: 394-403.
17. Morens DM, Taubenberger JK, Fauci AS. Predominant role of bacterial pneumonia as a cause of death in pandemic influenza: implications for pandemic influenza preparedness. *J Infect Dis*. 2008; 198: 962-70.
18. Sly PD, Jones CM. Viral co-detection in infants hospitalized with respiratory disease: is it important to detect? *J Pediatr*. 2011; 87: 277-80.
19. Richard N, Komurian-Pradel F, Javouhey E, Perret M, Rajoharison A, Bagnaud A, Billaud G, Vernet G, Bruno L, Floret D, Paranhos-Baccalá G. The impact of dual viral infection in infants admitted to a pediatric intensive care unit associated with severe bronchiolitis. *Pediatr Infect Dis J*. 2008; 27: 213-7.
20. Lafond KE, Nair H, Rasooly MH, Valente F, Booy R, Rahman M, Kitsutani P, Yu H, Guzman G, Coulibaly D, Armero J, Jima D, Howie SRC, Global Respiratory Hospitalizations—Influenza Proportion Positive (GRIPP) Working Group. Global Role and Burden of Influenza in Pediatric Respiratory Hospitalizations, 1982–2012: A Systematic Analysis. *PLoS Med*. 2016; 13: e1001977.
21. Meskill SD, Revell PA, Chandramohan L, Cruz AT. Prevalence of coinfection between respiratory syncytial virus and influenza in children. *Am J Emerg Med*. 2017; 35: 495-8
22. Walzl G, Tafuro S, Moss P, Openshaw PJ, Hussell T. Influenza virus lung infection protects from respiratory syncytial virus induced immunopathology. *J Exp Med*. 2000; 192: 1317-26.
23. Semple MG, Cowell A, Dove W, Greensill J, McNamara PS, Halfhide C, Shears P, Smyth RL, Hart AC. Dual infection of infants by human metapneumovirus and human respiratory syncytial virus is strongly associated with severe bronchiolitis. *J Infect Dis*. 2005; 191: 382-6.
24. Principi N, Esposito S. Antigen-Based Assays for the Identification of Influenza Virus and Respiratory Syncytial Virus: Why and How to Use Them in Pediatric Practice. *Clin Lab Med*. 2009; 29: 649-60
25. Piché-Renaud PP, Turcot J, Chartrand C, Gravel J, Labrecque M, Vallières É, Renaud C. Evaluation of a fluorescent immunoassay rapid test (Sofia™) for detection of influenza A+B and RSV in a tertiary pediatric setting. *Diagn Microbiol Infect Dis*. 2016; 84: 304-8.
26. van Asten L, Bijkerk P, Fanoy E, van Ginkel A, Suijkerbuijk A, van der Hoek W, Meijer A, Vennema H. Early occurrence of influenza A epidemics coincided with changes in occurrence of other respiratory virus infections. *Influenza Other Respir Viruses*. 2016; 10: 14-26.
27. Canducci F, Debiaggi M, Sampaolo M, Marinozzi MC, Berrè S, Terulla C, Gargantini G, Cambieri P, Romero E, Clementi M. Two-year prospective study of single infections and co-infections by respiratory syncytial virus and viruses identified recently in infants with acute respiratory disease. *J Med Virol*. 2008; 80: 716-23.
28. Cebey-López M, Herberg J, Pardo-Seco J, Gómez-Carballa A, Martín-Torres N, Salas A, Martín-Sánchez JM, Gormley S, Sumner E, Fink C, Martín-Torres F, GENDRES network. Viral Co-Infections in Pediatric Patients Hospitalized with Lower Tract Acute Respiratory Infections. *PLoS ONE*. 2015; 10: e0136526.

Recebido em 22 de Setembro de 2020

Versão final apresentada em 2 de Março de 2021

Aprovado em 31 de Março de 2021