IMUNOLOGIA & DOENÇAS INFECCIOSAS E PARASITÁRIAS
Edição IV

Capítulo 8

VÍRUS SINCICIAL RESPIRATÓRIO NA PRIMEIRA INFÂNCIA: O RESSURGIMENTO DE CASOS EM UM PERÍODO PÓS-PANDEMIA DE COVID-19

YASMIM PASSOS LIMA[1]
JAMILE DE PAIVA MACEDO[1]
ARIPUANA ARANHA SAKURADA WATANABE[2]
ALESSANDRA BARBOSA FERREIRA MACHADO[2]
CLÁUDIO GALUPPO DINIZ[2]
VANIA LUCIA DA SILVA[2]
VANESSA CORDEIRO DIAS[2]

1. Discente – Mestrado em Ciências Biológicas da Universidade Federal de Juiz de Fora.
2. Docente – Departamento de Parasitologia, Microbiologia e Imunologia da Universidade Federal de Juiz de Fora.

Palavras-chave
Vírus Sincicial Respiratório; Infecções Pediátricas; Hospitalização.

DOI 10.59290/978-65-6029-219-2.8

EDITORA PASTEUR

INTRODUÇÃO

Em 1956, um microrganismo altamente contagioso foi descoberto na secreção nasal de um chimpanzé (BLOUNT JUNIOR *et al.*, 1956). Mais tarde, descobriu-se que ele causava infecções em humanos, principalmente em crianças, e foi denominado vírus sincicial respiratório (VSR) (GAGLIARDI *et al.*, 2017). O VSR pertence ao gênero *Orthopneumovirus*, sendo membro da família *Pneumoviridae* (MAMMAS *et al*., 2020). O vírus exibe morfologia pleomórfica, existindo em formas filamentosas (50 nm de diâmetro) e esféricas (150-250 nm de diâmetro). É constituído de RNA de fita simples de sentido negativo, envelopado, que se replica intracelularmente e se espalha por brotamento apical (TALEB *et al*., 2018).

A transmissão do VSR ocorre por meio do contato direto com gotículas respiratórias expelidas por uma pessoa infectada ao tossir, espirrar ou falar, ou a transmissão indireta pode ocorrer por meio do contato com superfícies e objetos contaminados, nos quais o vírus pode sobreviver por várias horas (KALER *et al*., 2023).

A interação entre o hospedeiro e esse microrganismo provoca uma resposta imune robusta, que pode frequentemente resultar em danos colaterais que excedem os danos causados pelo próprio vírus. Essa resposta imune pode levar à produção excessiva de muco e subsequente obstrução das vias aéreas, exacerbando as manifestações clínicas da infecção (SHANG *et al.*, 2021). Os sintomas geralmente aparecem dentro de 4 a 6 dias da transmissão e incluem coriza, congestão nasal, tosse, febre, espirros, dor de garganta, dor de cabeça e diminuição do apetite (KALER *et al.*, 2023).

VSR é considerado o principal agente etiológico de infecções virais do trato respiratório inferior, como bronquiolite e pneumonia em crianças menores de dois anos de idade. No entanto, infecções leves e assintomáticas em bebês são incomuns (MAMMAS *et al*., 2020). Além disso, os danos causados pelo VSR podem tornar as vias aéreas mais vulneráveis a infecções bacterianas secundárias.

Globalmente, o VSR tende a causar surtos sazonais a cada ano. No Hemisfério Sul, as infecções são mais frequentes entre março e junho, enquanto no Hemisfério Norte, os surtos geralmente ocorrem entre setembro e dezembro, amplamente influenciados pelas condições climáticas (CHADHA *et al.*, 2020). Em regiões do norte, como Estados Unidos e China, o VSR geralmente começa a circular no outono, atinge o pico em dezembro ou janeiro e continua durante a primavera. Em regiões do sul, como o Brasil, a circulação do VSR varia de acordo com a área, com picos ocorrendo entre abril e setembro, durante os meses de outono e inverno (LI *et al*., 2019).

Em crianças e bebês que apresentam sintomas clínicos consistentes, deve-se suspeitar de infecção por VSR. Em indivíduos mais velhos, a suspeita surge particularmente em casos de imunocomprometimento acompanhado de doença aguda do trato respiratório inferior (TEIRLINCK *et al*., 2021). Para recém-nascidos saudáveis e crianças pequenas com bronquiolite, a suspeita clínica geralmente é suficiente, e a confirmação laboratorial nem sempre é necessária (TIAN *et al*., 2023). No entanto, a confirmação laboratorial do VSR é importante, pois influencia as decisões de manejo clínico, como o uso de terapia antiviral, a continuação da profilaxia com palivizumabe ou as medidas de controle de infecção (SONI *et al.*, 2023).

Portanto, considerando as informações mencionadas, este estudo tem como objetivo descrever casos de reemergência do vírus sincicial respiratório (VSR), correlacionando parâmetros clínicos e epidemiológicos observados

em 36 casos. Esses dados servem como um alerta crítico sobre a circulação do VSR no contexto pós-pandemia da Covid-19, contribuindo assim para a vigilância epidemiológica desse patógeno significativo com ênfase na saúde humana.

MÉTODO

Este estudo descritivo, observacional e transversal envolveu uma análise retrospectiva de prontuários eletrônicos de indivíduos pediátricos com síndrome respiratória aguda grave (SRAG), hospitalizados e não hospitalizados, que foram tratados em um serviço público de saúde. O estudo foi conduzido no Brasil, no estado de Minas Gerais, com foco em amostras processadas por um laboratório público especializado em diagnóstico molecular de infecções virais, durante o período de março a julho de 2024. Este laboratório atende cerca de 26 cidades, cobrindo uma população de 740.617 pessoas.

O diagnóstico laboratorial foi realizado em espécimes clínicos, incluindo 32 *swabs* nasofaríngeos e cinco aspirados traqueais. A reação em cadeia da polimerase via transcriptase reversa (RT-qPCR) foi usada para detectar SARS-CoV-2, VSR e influenza A/B. O teste foi realizado usando *kits Thermo Fisher Scientific* (Suécia), e a análise foi realizada no sistema Quantstudio 5 (*Thermo Fisher Scientific*, Suécia) de acordo com as instruções do fabricante.

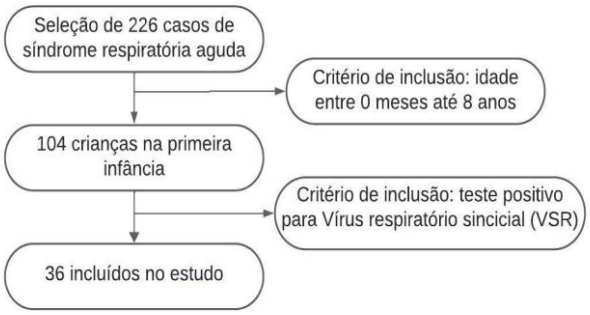
Características clínicas e epidemiológicas, incluindo gênero, idade, sintomas, estado de hospitalização, histórico de vacinação e comorbidades, foram extraídas de prontuários médicos eletrônicos. Os critérios de inclusão primários para seleção de participantes foram idade, especificamente crianças na primeira infância, variando de 0 meses a 8 anos de idade, que testaram positivo para o VSR. Os valores de *Cycle threshold* (CT) obtidos da RT-qPCR foram analisados para obtenção de valores médios, máximos e mínimos, estratificados por estado de hospitalização (hospitalizados *versus* não hospitalizados).

A pesquisa foi realizada mediante consulta e consentimento dos participantes, em conformidade com o protocolo aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da UFJF.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

Dos 226 exames relacionados à SARS, 104 foram realizados em indivíduos da primeira infância, dos quais 36 apresentaram resultado positivo para VSR, resultando em uma taxa de positividade de 34,6%.

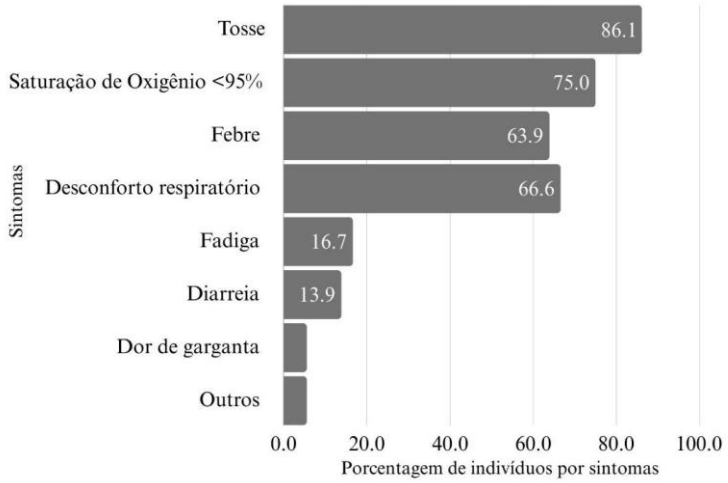
Figura 8.1 Desenho experimental



Dos 36 casos positivos para VSR, a maioria eram lactentes menores de 1 ano: 0-6 meses (55,5%) e 7-24 meses (30,5%), seguidos por crianças de 2 a 6 anos (14,0%). 20 indivíduos afetados (55,6%) eram do sexo masculino.

Os sintomas clínicos mais comuns incluíram tosse, baixa saturação de oxigênio, febre e desconforto respiratório. Notavelmente, 72,2% (n = 26) desses casos resultaram em hospitalização; dentre eles, 76,9% (n = 20) usaram suporte ventilatório (**Figura 8.2**).

Figura 8.2 Distribuição dos sintomas clínicos exibidos pelos indivíduos positivos para VSR (n = 36)



Três tinham comorbidades subjacentes: um com doença pulmonar crônica e dois com doença cardiovascular (**Tabela 8.1**). O estudo também identificou 14 casos que necessitaram de admissão na unidade de terapia intensiva (UTI), incluindo uma criança de 1 ano com doença pulmonar crônica e uma criança de 11 meses com doença cardiovascular crônica.

Tabela 8.1 Parâmetros clínico-epidemiológicos dos indivíduos positivos para VSR

Parâmetros clínicos e epidemiológicos	Vírus respiratório sincicial n = 36
Hospitalização (n = 36): n (%)	
Sim	26 (72.2)
Não	10 (27.8)
Tipo de hospitalização (n = 26): n (%)	
Sim - Unidade de terapia intensiva	14 (53.8)
Sim - Enfermaria	12 (46.2)
Uso de suporte ventilatório (n = 36): n (%)	
Sim	20 (55.6)
Não	16 (44.4)
Tipo de suporte ventilatório (n = 20): n (%)	
Não invasivo	16 (80.0)
Invasivo	4 (20.0)
Dias de sintomas: n (%)	
< 5 dias	5 (13.9)
5-9 dias	25 (69.4)
10-20 dias	5 (13.9)
> 30 dias	1 (2.8)
Vacinação: n (%)	
Não	28 (77.8)
Sim (Influenza e/ou Covid-19)	8 (22.2)
Comorbidades: n (%)	
Não	33 (91.7)
Doença pulmonar crônica	1 (2.8)

Doença cardiovascular crônica	2 (5.5)
Espécime clínico: n (%)	
Swab nasofaríngeo	31 (86.1)
Aspirado traqueal	5 (13.9)

O valor médio de CT para indivíduos hospitalizados foi de 26,6; com desvio padrão de 5,82, com mínimo de 15,7 e máximo de 37,5, significativamente menor quando comparado aos indivíduos não hospitalizados, com média de 28,1; desvio padrão de 8,35, mínimo de 18,2 e máximo de 43,1 (**Tabela 8.2**).

Tabela 8.2 Correlação entre valores de CT e hospitalização dos indivíduos com teste laboratorial positivo para VSR

Hospitalização	Médias CT	Mínimo	Máximo
Sim (n = 26)	26.6 ± 5.82	15.7	37.5
Não (n = 10)	28.1 ± 8.35	18.2	43.1

Legenda: CT = *cycle threshold*.

Ao discutirmos o cenário epidemiológico do VSR globalmente, poderíamos destacar uma troca nos relatórios de incidência e vigilância ao compararmos antes e depois da pandemia de Covid-19. Isso também poderia ser estendido a outras infecções virais correlacionadas à SARS.

Um estudo avaliou dados de vigilância específicos por idade em todo o mundo para epidemiologia global do VSR em casos hospitalizados e de assistência comunitária de 15 países, nos quais, em duas décadas (2000 a 2020), apenas 1641 casos foram relatados. Nele, foi constatado que 55% dos casos eram de crianças menores de 1 ano de idade (STAADEGAARD *et al*., 2021). Em um relatório epidemiológico oficial da Secretaria de Vigilância em Saúde e Meio Ambiente do Brasil, até agosto de 2024, foram relatados 1182 casos de SARS associados a diversos patógenos virais, dos quais 12% foram confirmados para infecções por VSR (BRASIL, 2024). Em nosso estudo, avaliamos 226 exames relacionados à SARS, sendo 104 de crianças na primeira infância, das quais 36 foram positivas para VSR (uma taxa de positividade de 34,6%). Essa incidência é de alto valor para a vigilância epidemiológica do VSR. Isso mostra a subnotificação de infecções por VSR antes da pandemia e o impacto da pandemia de Covid-19 na vigilância do VSR.

A maioria dos sintomas clínicos relatados por indivíduos infectados pelo VSR neste estudo foram inespecíficos, incluindo tosse, baixa saturação de oxigênio, febre e desconforto respiratório. Esse achado ressalta a importância do diagnóstico laboratorial, permitindo o início da terapia adequada e prevenindo a gravidade dos casos. O diagnóstico laboratorial de vírus respiratórios é de grande importância para bancos de dados epidemiológicos e implementação de políticas de saúde pública. Além disso, o conhecimento da carga viral permite monitorar e prever o prognóstico do processo infeccioso causado pelo VSR (GRADISTEANU *et al.*, 2022).

No presente estudo, o teste foi realizado usando RT-qPCR em tempo real, uma técnica altamente sensível e precisa no diagnóstico de infecção por VSR. Ele auxilia na detecção do RNA do VSR em vários tipos de espécimes, cuja sensibilidade excede a de outros métodos, como testes rápidos de detecção de antígenos e cultura viral, tornando-o a ferramenta de diagnóstico preferida para infecção por VSR em adultos. Os desafios com RT-qPCR incluem normalização e seleção de genes de manutenção,

mas estes podem ser mitigados por meio da padronização de protocolos e pesquisa genética (ZAHRAN *et al.*, 2017).

Este estudo não incluiu dados sobre os resultados clínicos dos indivíduos. No entanto, 14 casos de bebês hospitalizados na UTI foram identificados nesta pesquisa. Estudos mostraram que pacientes na Unidade de Terapia Intensiva Neonatal (UTIN) com infecções por VSR podem apresentar complicações como síndrome do desconforto respiratório agudo (SDRA) e choque séptico, levando ao aumento das taxas de mortalidade, enfatizando a importância das medidas de controle de infecção (FERRANDO *et al.*, 2020).

Não pudemos fornecer informações sobre o tempo de internação (LOS) das crianças hospitalizadas, mas observamos que 76,9% dos hospitalizados usaram suporte ventilatório. Uma comparação do tempo de internação hospitalar e da gravidade da doença para casos de VSR mostra que crianças mais novas, especialmente aquelas com menos de seis meses, têm internações hospitalares mais longas e maiores taxas de resultados graves, incluindo admissões em UTI e necessidades de ventilação (BRENES-CHACON *et al.*, 2024; MASLOWSKI *et al.*, 2024). Além disso, crianças com comorbidades apresentam tempo de internação significativamente maior do que aquelas sem (HARTMANN *et al.*, 2022; MAKARIADOU *et al.*, 2024).

Neste estudo, o CT foi menor em crianças que foram hospitalizadas, com uma média de 26,6 ± 5,82, contra um CT médio de 28,1 ± 8,35 para casos não hospitalizados (**Tabela 8.2**). O valor de CT indica o número de ciclos de amplificação necessários para detectar o RNA viral. Portanto, o valor de CT indica que a carga viral de indivíduos hospitalizados foi maior do que a de indivíduos não hospitalizados.

Cargas virais mais altas em crianças com infecções por VSR foram associadas ao aumento da gravidade e à necessidade de admissão em unidade de terapia intensiva (UTI). Um estudo recente mostrou que crianças com cargas virais mais altas de VSR tinham maior probabilidade de serem hospitalizadas, necessitar de admissão na UTI e receber oxigênio em comparação àquelas com cargas virais mais baixas (STOBBELAAR *et al.*, 2023). Além disso, uma carga viral alta (limiar do ciclo de VSR de RT-PCR < 25) foi associada a uma maior necessidade de oxigênio suplementar, sugerindo uma associação entre carga viral e gravidade da doença em crianças infectadas por VSR (HARTMANN *et al.*, 2022). Essas descobertas ressaltam a importância do monitoramento da carga viral na infecção por VSR para identificar crianças com maior risco de doença grave e a necessidade potencial de intervenções de terapia intensiva.

O VSR tem uma disseminação independente do gênero, com maior incidência entre indivíduos em ambas as extremidades do espectro etário (crianças e idosos), devido à fragilidade do sistema imunológico. Em 2019, globalmente, houve aproximadamente 33 milhões de casos de infecção respiratória inferior aguda e 101.400 mortes em crianças pequenas associadas a infecções por VSR (WANG *et al.*, 2024). Em todo o mundo, estimou-se uma mediana de 1641 casos de VSR por temporada entre 2000 e 2020, em 15 países, com a maioria em crianças < 1 ano (STAADEGAARD *et al.*, 2021).

Na União Europeia, há aproximadamente 245.244 internações hospitalares anuais associadas ao VSR em crianças menores de 5 anos, com uma parcela significativa ocorrendo em bebês menores de 1 ano (DEL RICCIO *et al.*, 2023). Nos Estados Unidos, o VSR causa aproximadamente 58 mil a 80 mil hospitalizações em crianças < 5 anos e 60 mil a 160 mil em

adultos ≥ 65 anos anualmente, seguindo padrões sazonais (HAMID *et al*., 2023).

Os resultados deste estudo mostraram que as infecções por VSR são mais prevalentes em bebês com menos de um ano de idade (75,7%). De acordo com dados da literatura, quase 90% das crianças são infectadas até os 2 anos de idade (STOBBELAAR *et al*., 2023). Isso corrobora outras descobertas. A incidência de hospitalização respiratória atribuível ao VSR é considerada a mais alta entre bebês de 0 a 5 meses, representando 72% de todas as hospitalizações respiratórias. Este estudo também observou taxas de mortalidade variando entre 0 e 0,6 mortes por 100 mil pessoas ao ano em crianças de 1 ano (HAEBERER *et al*., 2024).

Em relação às comorbidades, este estudo apresentou três casos de crianças com comorbidades, uma com doença pulmonar crônica e duas com doença cardiovascular, em 1 ano e duas em 11 meses, respectivamente. Há um consenso sobre a definição de grupos de alto risco que são mais propensos a apresentar resultados clínicos graves na presença de infecções causadas pelo VSR. Esses grupos de alto risco incluem bebês prematuros, particularmente aqueles com idade gestacional inferior a 35 semanas e 6 dias, bem como indivíduos com doença pulmonar crônica e doença cardíaca congênita (BRASIL, 2024).

Um estudo recente destacou o aumento da gravidade e do risco de morbidade e mortalidade associados a infecções respiratórias virais em crianças imunocomprometidas em comparação com crianças imunocompetentes e ressaltou o impacto clínico dessas infecções, com taxas de hospitalização variando de 28 a 58% nos casos afetados (BARR & DRYSDALE, 2023).

A relação entre fatores climáticos e circulação do VSR é complexa e um tanto controversa. As implicações dessas descobertas podem influenciar muito o planejamento estratégico para imunização passiva do VSR. Isso ressalta a importância de disseminar e reforçar medidas preventivas contra essa infecção viral. Os relatos de caso apresentados neste estudo fornecem informações essenciais sobre os parâmetros epidemiológicos e clínicos do VSR, que podem ser usados para o planejamento futuro do controle da doença.

A Covid-19, causada pelo SARS-CoV-2, apresenta uma ampla gama de sintomas, desde sinais leves semelhantes aos da gripe até complicações graves, muitas vezes semelhantes ao VSR. Esses sintomas não específicos podem complicar o diagnóstico e o monitoramento de outras infecções virais como o VSR. Um estudo recente analisou os padrões sazonais do VSR nos EUA de 2017 a 2023, mostrando como esses padrões foram impactados pela pandemia da Covid-19. Ele enfatiza a necessidade de monitoramento contínuo da circulação do VSR para orientar o momento da imunoprofilaxia e dos ensaios clínicos para novos produtos preventivos (HAMID *et al*., 2023).

O VSR continua sendo uma das principais causas de hospitalização, morbidade e mortalidade em crianças pequenas. Portanto, a prevenção é a estratégia mais eficaz para combater os efeitos desse vírus. Entre as medidas preventivas atualmente disponíveis estão higiene adequada, amamentação e imunização passiva usando palivizumabe, que juntos constituem a linha de frente da proteção contra o VSR.

O palivizumabe, uma imunoprofilaxia de anticorpo monoclonal contra o VSR, tem atividades neutralizantes e inibidoras de fusão contra o VSR e demonstrou eficácia na prevenção da doença, sendo o único aprovado para uso em certas populações pediátricas de alto risco. Isso inclui bebês nascidos com idade gestacional (IG) ou menos de 35 semanas, bebês com cardiopatia congênita hemodinamicamente significativa

(CCH) e bebês com doença pulmonar crônica da prematuridade (DPC) (SYNAGIS, 2024).

O cenário da vacina contra o VSR está evoluindo rapidamente. Desenvolvimentos recentes incluem a aprovação pelo FDA dos EUA e pela União Europeia das primeiras vacinas contra o VSR do mundo para indivíduos com 60 anos ou mais, como Arexvy e Abrysvo. Essas vacinas têm como alvo a forma de pré-fusão da proteína F viral e demonstraram eficácia significativa na prevenção de doenças do trato respiratório inferior associadas ao VSR em adultos mais velhos (ESPOSITO *et al.*, 2022; WALSH *et al.*, 2023). Além disso, um anticorpo monoclonal chamado nirsevimab (Beyfortus®) demonstrou eficácia na prevenção de doenças por VSR em bebês e já está licenciado no Brasil (VERWEY & MADHI, 2023). Esses avanços representam um passo crítico no combate à infecção por VSR e na redução da morbidade e mortalidade associadas, além de ressaltar a importância da vacinação e de estudos mais robustos sobre sua eficácia.

CONCLUSÃO

O ressurgimento do VSR como um patógeno respiratório significativo ressalta a necessidade crítica de pesquisa, vigilância e medidas preventivas contínuas. As descobertas apresentadas neste estudo enfatizam a necessidade de maior conscientização entre os profissionais de saúde em relação às manifestações clínicas do VSR e importância do diagnóstico precoce e estratégias de tratamento apropriadas.

Estimar a carga do VSR continua desafiador; no entanto, a vacinação contra o VSR tem o potencial de prevenir morbidade substancial em adultos mais velhos que correm risco de doença grave. As semelhanças nos sintomas entre o VSR e outras infecções virais respiratórias, juntamente com a falta de conscientização e acesso limitado a testes oportunos entre os pacientes, contribuem para a subestimação da morbidade e mortalidade relacionadas ao VSR.

A colaboração contínua entre pesquisadores, clínicos e autoridades de saúde pública é essencial para suplantar os desafios impostos pelo VSR, seja pela implementação de medidas profiláticas, como o uso de imunizantes, seja pela adoção de métodos eficazes para o diagnóstico laboratorial.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

BARR, R.S. & DRYSDALE, S.B. Viral respiratory tract infections in the immunocompromised child. The Pediatric Infectious Disease Journal, v. 42, e170, 2023. doi: 10.1097/INF.0000000000003855.

BLOUNT JUNIOR, R.E. *et al*. Recovery of cytopathogenic agent from chimpanzees with coryza. Proceedings of the Society for Experimental Biology and Medicine, v. 92, p. 544, 1956. doi: 10.3181/00379727-92-22538.

BRASIL. Ministério da Saúde. Informe epidemiológico da vigilância da Covid-19, influenza e outros vírus respiratórios. Brasília: Ministério da Saúde, 2024.

BRENES-CHACON, H. *et al.* Age-specific predictors of disease severity in children with respiratory syncytial virus infection beyond infancy and through the first 5 years of age. Pediatric Allergy and Immunology, v. 35, 2024. doi: 10.1111/pai.14083.

CHADHA, M. *et al*. Human respiratory syncytial virus and influenza seasonality patterns: early findings from the WHO global respiratory syncytial virus surveillance. Influenza and Other Respiratory Viruses, v. 14, p. 638, 2020. doi: 10.1111/irv.12726.

DEL RICCIO, M. *et al.* Burden of respiratory syncytial virus in the European Union: estimation of RSV-associated hospitalizations in children under 5 years. The Journal of Infectious Diseases, v. 228, p. 1528, 2023. doi: 10.1093/infdis/jiad188.

ESPOSITO, S. *et al.* RSV prevention in all infants: which is the most preferable strategy? Frontiers in Immunology, v. 13, p. 880368, 2022. doi: 10.3389/fimmu.2022.880368.

FERRANDO, C. *et al*. Patient characteristics, clinical course and factors associated to ICU mortality in critically ill patients infected with SARS-CoV-2 in Spain: A prospective, cohort, multicentre study: características, evolución clínica y factores asociados a la mortalidad en UCI de los pacientes críticos infectados por SARS-CoV-2 en España: estudio prospectivo, de cohorte y multicéntrico. Revista Española de Anestesiología y Reanimación, v. 67, p. 425, 2020. doi: 10.1016/j.redar.2020.07.003.

GAGLIARDI, T.B. *et al.* Syncytia induction by clinical isolates of human respiratory syncytial virus A. Intervirology, v. 60, p. 56, 2017. doi: 10.1159/000480014.

GRADISTEANU, P.G. *et al.* Advances in the rapid diagnostic of viral respiratory tract infections. Frontiers in Cellular and Infection Microbiology, v. 12, 2022. doi: 10.3389/fcimb.2022.807253.

HAEBERER, M. *et al.* Estimated respiratory syncytial virus-related hospitalizations and deaths among children and adults in Spain, 2016–2019. Infectious Diseases and Therapy, v. 13, p. 463, 2024. doi: 10.1007/s40121-024-00920-7.

HAMID, S. *et al.* Seasonality of respiratory syncytial virus - United States, 2017-2023. Morbidity and Mortality Weekly Report, v. 72, p. 355, 2023. doi: 10.15585/mmwr.mm7214a1.

HARTMANN, K. *et al.* Clinical burden of respiratory syncytial virus in hospitalized children aged ≤ 5 years (INSPIRE study). The Journal of Infectious Diseases, v. 226, p. 386, 2022. doi: 10.1093/infdis/jiac137.

KALER, J. *et al.* Respiratory syncytial virus: a comprehensive review of transmission, pathophysiology, and manifestation. Cureus, v. 15, e36342, 2023. doi: 10.7759/cureus.36342.

LI, Y. *et al*. Global patterns in monthly activity of influenza virus, respiratory syncytial virus, parainfluenza virus, and metapneumovirus: a systematic analysis. The Lancet Global Health, v. 7, e1031, 2019. doi: 10.1016/S2214-109X(19)30264-5.

MAKARIADOU, E. *et al.* Baseline predictors of hospital length of stay in children with respiratory syncytial virus infection: a retrospective analysis of three prospective observational studies. Authorea, 2024. doi: 10.22541/au.170665116.68087065/v1.

MAMMAS, I.N. *et al.* Update on current views and advances on RSV infection. International Journal of Molecular Medicine, v. 46, p. 509, 2020. doi: 10.3892/ijmm.2020.4641.

MASLOWSKI, S. *et al.* The severity of respiratory syncytial virus infection in children during the SARS-CoV-2/COVID-19 pandemic: a nationwide study of 11,915 cases in Germany. Infection, 2024. doi: 10.1007/s15010-024-02385-9.

RODRIGUES, M.T. *et al.* Associação entre cultura de secreção vaginal, características sociodemográficas e manifestações clínicas de pacientes com diagnóstico de candidíase vulvovaginal. Revista Brasileira de Ginecologia e Obstetrícia, v. 35, p. 554, 2013. doi: 10.1590/S0100-72032013001200005.

SHANG, Z. *et al*. Respiratory syncytial virus: from pathogenesis to potential therapeutic strategies. International journal of biological sciences, v. 17, p. 4073, 2021. doi: 10.7150/ijbs.64762.

SONI, A. *et al*. Respiratory syncytial virus infection: an update. Indian Journal of Pediatrics, v. 90, p. 1245, 2023. doi: 10.1007/s12098-023-04613-w.

STAADEGAARD, L. *et al*. The Global Epidemiology of RSV in community and Hospitalized care: findings from 15 countries. Open Forum Infectious Diseases, v. 8, 2021. doi: 10.1093/ofid/ofab159.

STOBBELAAR, K. *et al.* Risk factors associated with severe RSV infection in infants: what is the role of viral co-infections? Microbiology Spectrum, v. 11, e0436822, 2023. doi: 10.1128/spectrum.04368-22.

SYNAGIS® (palivizumab). Disponível em: https://synagis.com/synagis.pdf. Acesso em: 17 set. 2024.

TALEB, S.A. *et al*. Human respiratory syncytial virus: pathogenesis, immune responses, and current vaccine approaches. European Journal of Clinical Microbiology & Infectious Diseases, v. 37, p. 1817, 2018. doi: 10.1007/s10096-018-3289-4.

TEIRLINCK, A.C. *et al.* Recommendations for respiratory syncytial virus surveillance at the national level. The European Respiratory Journal, v. 58, p. 2003766, 2021. doi: 10.1183/13993003.03766-2020.

TIAN, J. *et al.* Clinical epidemiology and disease burden of bronchiolitis in hospitalized children in China: a national cross-sectional study. World Journal of Pediatrics, v. 19, p. 851, 2023. doi: 10.1007/s12519-023-00688-9.

VERWEY, C. & MADHI, S.A. Review and update of active and passive immunization against respiratory syncytial virus. BioDrugs: Clinical Immunotherapeutics, Biopharmaceuticals and Gene Therapy, v. 37, p. 295, 2023. doi: 10.1007/s40259-023-00596-4.

WALSH, E.E. *et al*. Efficacy and safety of a bivalent RSV prefusion F vaccine in older adults. The New England Journal of Medicine, v. 388, p. 1465, 2023. doi: 10.1056/NEJMoa2213836.

WANG, X. *et al*. Global disease burden of and risk factors for acute lower respiratory infections caused by respiratory syncytial virus in preterm infants and young children in 2019: a systematic review and meta-analysis of aggregated and individual participant data. The Lancet, v. 403, p. 1241, 2024. doi: 10.1016/S0140-6736(24)00138-7.

ZAHRAN, W.A. *et al*. Comparison of reverse transcription - PCR and viral culture for detection of respiratory syncytial virus in young children: relation to epidemiological and clinical findings. Egyptian Journal of Medical Microbiology, v. 26, p. 27, 2017. doi: 10.12816/0046226.