



Infecção concomitante por influenza tipo A e B em lactente, durante a pandemia da COVID-19: relato de caso

Concomitant influenza type A and B infection in an infant during the COVID-19 pandemic: case report

Infección concomitante de influenza tipo A y B en un bebé durante la pandemia de COVID-19: reporte de caso

Leuda Leal de Medeiros Neta¹, Riad Joekel Kassem¹, Antonieta Ferreira Machado de Oliveira^{1,3}, Ricardo Torres Negraes^{1,2}, Filipe Souza de Azevedo^{1,3}.

RESUMO

Objetivo: Descrever o processo de sintomatologia clínica e intervenções propostas durante o período de internação de um paciente com Influenza A e B, durante a pandemia da COVID-19. **Detalhamento do caso:** Lactente, sexo masculino, apresentou sintomas respiratórios graves com necessidade intubação orotraqueal e cuidados intensivos, em meio a pandemia da COVID-19. O diagnóstico etiológico foi realizado por meio de painel viral, através da técnica de RT-PCR, na qual abrangiam os vírus Influenza A e B, SARS-CoV-2 e Vírus Sincicial Respiratório. A abordagem terapêutica foi instituída de forma empírica, uma vez que o painel viral estava demorado para ter o resultado final. A infecção concomitante de influenza A e B está atrelada a maior gravidade do quadro clínico, podendo ser justificada pela faixa etária, baixa maturidade do sistema imune, falta de imunização e pela própria coinfeção por 2 subtipos de vírus influenza. No entanto, as intervenções clínicas foram consoantes aos protocolos clínicos, favorecendo um melhor desfecho. **Considerações finais:** O presente relato apresenta um paciente com coinfeção por influenza A e B, no auge da pandemia predominantemente pela COVID-19, na qual evoluiu com gravidade da doença. O manejo da correto da SRAG e o tratamento empírico precoce, incluindo o uso de Oseltamivir, influiu na subsequente melhora clínica e desfecho favorável.

Palavras-chave: Influenza, COVID-19, Síndrome Gripal.

ABSTRACT

Objective: To describe the clinical symptomatology process and proposed interventions during the hospitalization period of a patient with Influenza A and B, during the COVID-19 pandemic. **Case detail:** Infant, male, presented severe respiratory symptoms requiring orotracheal intubation and intensive care, in the midst of the COVID-19 pandemic. The etiological diagnosis was performed using a viral panel, using the RT-PCR

¹ Hospital Infantil Cosme e Damião, Porto Velho - RO.

² Centro Universitário São Lucas, Porto Velho - RO.

³ Universidade Federal de Rondônia, Porto Velho - RO.

technique, which included Influenza A and B viruses, SARS-CoV-2 and Respiratory Syncytial Virus. The therapeutic approach was instituted empirically, since the viral panel took a long time to obtain the final result. Concomitant infection with influenza A and B is linked to greater severity of the clinical condition, which can be explained by age group, low maturity of the immune system, lack of immunization and co-infection with 2 subtypes of influenza virus. However, clinical interventions were consistent with clinical protocols, favoring a better outcome. **Final considerations:** The present report presents a patient with coinfection by influenza A and B, at the height of the pandemic, predominantly by COVID-19, in which the disease evolved with severity. The correct management of SARS and early empirical treatment, including the use of Oseltamivir, influenced the subsequent clinical improvement and favorable outcome.

Keywords: Influenza, COVID-19, Flu Syndrome.

RESUMEN

Objetivo: Describir el proceso de sintomatología clínica y las intervenciones propuestas durante el período de hospitalización de un paciente con Influenza A y B, durante la pandemia de COVID-19. **Detalle del caso:** Infante, masculino, presentó cuadro respiratorio severo que requirió intubación orotraqueal y cuidados intensivos, en medio de la pandemia por COVID-19. El diagnóstico etiológico se realizó mediante panel viral, mediante la técnica RT-PCR, que incluyó virus Influenza A y B, SARS-CoV-2 y Virus Respiratorio Sincitial. El abordaje terapéutico se instituyó de manera empírica, ya que el panel viral tomó mucho tiempo para obtener el resultado final. La infección concomitante por influenza A y B está ligada a una mayor severidad del cuadro clínico, lo que puede explicarse por grupo de edad, baja madurez del sistema inmunológico, falta de inmunización y coinfección por 2 subtipos de virus influenza. Sin embargo, las intervenciones clínicas fueron consistentes con los protocolos clínicos, favoreciendo un mejor resultado. **Consideraciones finales:** El presente reporte presenta un paciente con coinfección por influenza A y B, en pleno apogeo de la pandemia, predominantemente por COVID-19, en el cual la enfermedad evolucionó con severidad. El correcto manejo del SARS y el tratamiento empírico temprano, incluyendo el uso de Oseltamivir, influyeron en la mejoría clínica posterior y evolución favorable.

Palabras clave: Influenza, COVID-19, Síndrome de gripe.

INTRODUÇÃO

A influenza é causada por um vírus de Ácido Ribonucleico (RNA) pertencente à família *Orthomyxoviridae*, o material genético da influenza se divide em seguimentos que apresentam capacidade replicativa e semiautônoma o que culmina no aumento da capacidade de rearranjos genéticos (RODRIGUES BF, et al., 2007). Há 3 tipos antigênicos o A, B e C cada um com suas peculiaridades, assim o subtipo A possui maior capacidade epidêmica, o subtipo B apresenta menor potencial de gerar uma epidemia e o pôr fim ao tipo C não apresenta significância clínica (SCOTTA MC, 2013).

Considerada como uma das patologias que mais causaram mortes na contemporaneidade, essa doença é transmitida pela via respiratória através de gotículas, aerossóis ou contato direto da mucosa, o vírus da influenza é zoonótico e também pode infectar aves, mamíferos e algumas vezes tal infecção perpassa a barreira entre as diferentes espécies ocasionando um cenário promissor ao desenvolvimento de cepas com potencial pandêmico o que ocorreu em meados de 2009 (COSTA LMC E HAMANN EM, 2016). Conforme pandemias causadas por esse vírus foi descrita em várias épocas como em 1889, 1918, 1968, e 2009, sendo as mais importantes a gripe espanhola entre 1918 a 1920, seguida da gripe asiática entre 1957 a 1960 e a de Hong Kong entre 1968 e 1969.

A partir da identificação de um novo tipo de vírus conhecido como A pandêmico alertou as entidades internacional para um possível alastramento mundial, assim, diante da ascensão de casos, em junho de 2009 a Organização Mundial de Saúde decretou uma nova pandemia causada pelo vírus batizado de influenza A essa patologia circulou em 214 países e em até meados de agosto de 2010 já tinham sido registrado mais de

18.449 óbitos (JALDIN AEM, et al., 2021; SILVA AP, et al., 2021). Conforme Brasil (2012), em 2009 houve 88.464 casos de síndrome respiratória aguda grave causada pelo vírus da influenza e 2060 óbitos.

Quando analisamos a realidade da população pediátrica observamos que apesar de quase 50% pode ser afetada a maioria são oligo ou assintomáticas e parte das internações são devido as complicações clínicas. No ano de 2009 no Rio Grande do Sul a população menor que 5 anos foi a segunda mais atingida e a infecção foi causada tanto pelo subtipo A ou B, sendo que a infecção concomitante é menos frequente (SCOTTA MC, 2013).

Assim, popularmente conhecida como gripe, a influenza causa uma infecção comunitária viral aguda do trato respiratório com significativa distribuição global e elevada transmissibilidade, sendo predominante nos meses de inverno e com característica sazonal, uma vez que ocorre anualmente (RIBEIRO JF, et al., 2019). Os principais sintomas clínicos aparecem após 3 dias de incubação e a clínica apresentada pelo indivíduo infectado são febre de início abrupto, associada a odinofagia, tosse, coriza, obstrução nasal, hiperemia conjuntival, mal-estar, cefaleia, mialgia e artralgia (BRICKS LF, et al., 2014). Quando analisamos a realidade da faixa etária pediátrica, a maioria são oligo ou assintomáticas e parte das internações são devido as complicações clínicas (HILLESHEIM D, et al., 2014).

Apesar desse padrão clínico os sintomas podem variar conforme a idade, bem como, influenciar sobre o risco de complicações, como infecção bacteriana, miocardite, pericardite, bronquiolite e encefalite, chegando ao óbito em alguns casos. A incidência costuma ser menor em jovens e a letalidade é maior em idosos e em indivíduos que apresentam comorbidades (COSTA LMC, 2016). Segundo Lenzi L, et al. (2012), a população pediátrica é mais suscetível a cursar com complicações pulmonares grave e maiores taxa de hospitalização, sendo necessário mais estudos para determinação dos fatores de risco para o agravamento do quadro.

No entanto, Marques FRB, et al. (2014) aborda que devido a criança não ter uma imunidade pré-existente se torna mais suscetível que outros indivíduos com faixa etária mais elevada, além disso apresentam um período de transmissão de 14 dias, sendo que adultos transmitem por apenas 7 dias. Uma das complicações mais severas é a Síndrome Respiratória Aguda Grave (SRAG), que se caracteriza pela saturação de oxigênio menor que 95% em ar ambiente, sinais de desconforto respiratório ou aumento da frequência respiratória (NICOLINI A, et al., 2011). Com a evolução do diagnóstico molecular tem sido cada vez mais comum identificar coinfeção de influenza e outros patógenos virais e até mesmo coinfeção entre os subtipos de influenza (GARCIA FP, et al., 2016; HE J, 2022). O diagnóstico é realizado por meio de teste laboratoriais, visto que, há semelhança clínica com outras infecções de via aéreas que impossibilita a conclusão clínica, assim, pode-se optar pelo isolamento viral, sorologia, imunofluorescência, testes rápidos antigênicos e moleculares, e reação de cadeia de polimerase para definição etiológica (MARQUES FRB, et al., 2014).

O tratamento para Influenza é realizado com os antivirais Oseltamivir ou Zanamivir, além das medidas de suporte e tratamento com sintomáticos. O início do tratamento deve ser precoce mesmo ainda não havendo confirmação diagnóstica para aqueles pacientes com doença grave ou comorbidades, que necessita de hospitalização ou com risco de complicações (BRASIL, 2018). No entanto há, outro agente de combate à influenza que é a prevenção primária realizada por meio da vacinação que diminui significativamente a mortalidade e morbidade, além de gerar economia ao Estado com a diminuição das internações (BRICKS LF, et al., 2014; PITMAN RL, et al., 2012).

A indicação da vacinação ocorre a partir dos 6 meses de idade e caso seja aplicada em menores de 9 anos, deve ser realizado duas doses com intervalo de 30 dias, já em maiores de 9 anos deve seguir a vacinação anual com vírus vivo inativado (SBI, 2022). Ademais, outra maneira de quimioprofilaxia é a administração dos inibidores de neuraminidase, sendo usado durante o momento potencial de exposição e continuar por mais 7 dias (RODRIGUES CO, et al., 2020). Dessa forma, o presente relato de caso, visa discriminar o processo patológico associado a infecção concomitante entre a influenza A e B, visto que é uma associação pouco diagnostica, além disso, tal co-infecção foi o período da pandemia de covid-19 o que suscitou mais complicação no diagnóstico. Assim, esse trabalho foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa com número do parecer 5.604.638 e número do CAAE 61136622.5.0000.5297.

DETALHAMENTO DO CASO

Paciente, sexo masculino, 5 meses e 27 dias de vida, nascido de parto vaginal, termo, sem histórico de patologias pregressas ou internações prévias, natural, procedente e residente de Porto Velho, Rondônia, internado com sintomas gripais em junho de 2020.

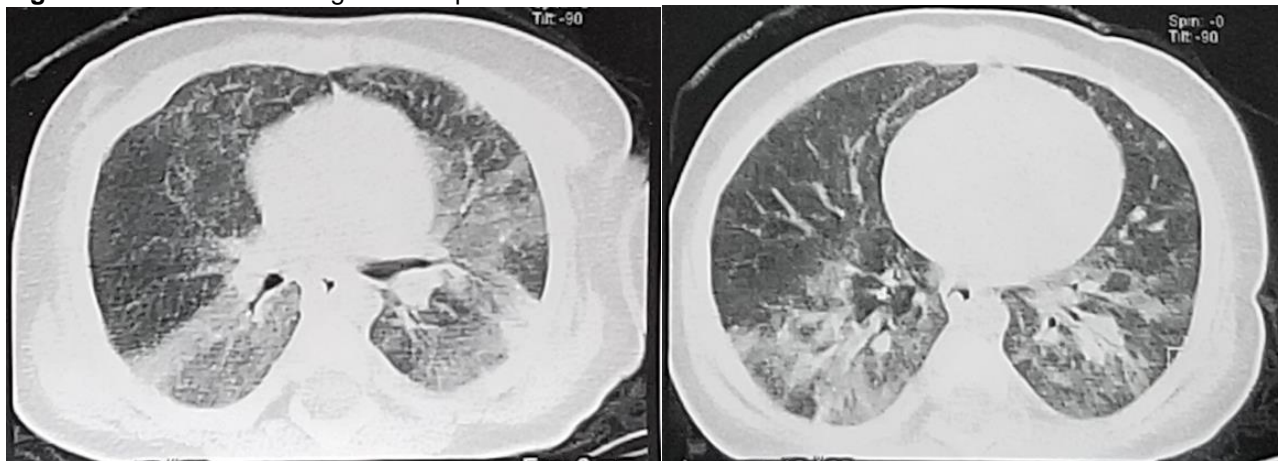
Na semana anterior à internação apresentou-se com diarreia, assadura, hiperemia em face e dispneia após a oferta de fórmula láctea, procurou atendimento médico e tendo a princípio a hipótese diagnóstica de alergia a proteína do leite de vaca. Seis dias depois do quadro inicial, evoluiu com piora da tosse, desconforto respiratório, sendo levado para o pronto atendimento do hospital de referência em atendimento pediátrico da capital do Estado de Rondônia. Na admissão o mesmo apresentava-se em regular estado geral, hipoativo, dispneico, com baixa saturação e cianose em extremidades. Evoluiu com estabilização clínica parcial após a oferta de oxigênio por máscara de venturi e uso de broncodilatador inalatório de curta ação, porém com necessidade de internação hospitalar.

Diante do quadro respiratório agudo grave e o momento epidemiológico daquele ano, o lactente foi internado na enfermaria de isolamento respiratório, tendo com principal suspeita diagnóstica pneumonia pelo por SARS-CoV-2. Mesmo estando em vigência de pandemia prevalentemente pela COVID-19, a Comissão de Controle de Infecção hospitalar (CCIH) do HICD instituiu protocolo de realização de painéis virais para os pacientes em vigência de SRAG. Esse painel viral abrangia e auxiliava no diagnóstico diferencial de infecção pelos vírus SARS-CoV-2, Influenza tipo A e B e Vírus Sincicial Respiratório (VSR).

No dia seguinte à internação, após a realização da tomografia de tórax, o paciente apresentou insuficiência respiratória aguda, associado a sinais de má perfusão, gemente, taquidispneico e em uso de musculatura acessória, sendo o mesmo refratário ao resgate com broncodilatador inalatório de curta ação, corticoide sistêmico em dose única e oferta de O₂ sob máscara não reinalante. O mesmo evoluiu com necessidade de suporte respiratório invasivo sob tubo orotraqueal, sendo transferido para o setor de isolamento da unidade de terapia intensiva (UTI) pediátrica para estabilização do quadro clínico.

No mesmo dia, foi avaliado o teste rápido para SARS-CoV-2, tendo seu resultando negativo e a TC de tórax evidenciou áreas de atenuação em vidro fosco e pequenos focos de consolidação no parênquima de ambos os pulmões, acometendo 50% da área, conforme **Figura 1**.

Figura 1 - Recorte da tomografia computadoriza de tórax.



Fonte: Neta LLM, et al., 2023.

Durante o período de internação em UTI, o mesmo foi tratado com Oseltamivir profilático e ceftriaxone endovenosa, porém devido à gravidade do quadro e após discussão com a CCIH, optou-se pela substituição após 24h da Ceftriaxone por Cefepime, Vancomicina, Claritromicina e Dexametasona por 8 dias. Durante o tratamento o paciente apresentou boa evolução do quadro, sem instabilidades hemodinâmicas ou uso de drogas vasoativas e após um período de 5 dias foi extubado.

Após a extubação ainda persistia com sinais leves de desconforto respiratório, com melhora após o uso de epinefrina inalatória. Continuou internado em enfermaria para resolução de abstinência medicamentosa e leve estridor pós IOT, melhora do padrão respiratório e transição de dieta de via sonda nasointestinal para dieta via oral, e após 19 dias de internação recebeu alta hospitalar, se sintomas gripais, sem sinais de desconforto respiratório. O painel viral realizado na admissão hospitalar teve seu resultado após 17 dias da coleta do mesmo, apresentando resultado positivo para o vírus influenza tipo A e B e negativo para COVID-19 e VSR.

DISCUSSÃO

Esse relato descreve um lactente de 5 meses de vida, anteriormente hígido, sem patologias pregressas conhecidas, sem internações prévias, acometido com coinfeção por vírus Influenza tipo A e B em meio à pandemia pela COVID-19. O mesmo evoluindo com sinais de gravidade, com necessidade de suporte ventilatório invasivo, porém com desfecho favorável. Tal gravidade pode ter correlação com o sistema imunológico imaturo para essa idade, a coinfeção por duas cepas diferentes vírus simultaneamente, doenças imunológicas ou até mesmo pela falta de imunização adquirida ativamente através da vacinação.

A faixa etária mais prevalente do acometimento de influenza na população pediátrica é entre 1 a 5 anos de vida, porém a maioria das hospitalizações ocorre em menores de 6 meses (MENDES ETT, et al., 2021). Cabeça TK, et al. (2014), discute que lactentes e pré-escolares apresentam resposta imune menos robusta a infecção contra influenza quando comparada a crianças maiores.

Como medida de saúde pública a vacinação contra influenza foi estendida para faixa etária entre 6 meses a 1 ano devido aos crescentes números de casos, apesar disso, o lactente não estava na faixa etária para a prática da prevenção primária, e sua vulnerabilidade é fator marcante nesse cenário, seja pelo aumento dos casos de influenza ou pelo seu sistema imune pouco maturo (BRICKS LF, et al., 2014).

A suscetibilidade aumenta devido a coinfeção entre os vírus de influenza A e B estão associados a um quadro mais grave com maior risco de admissão na Unidade de Terapia Intensiva (UTI) e até mesmo óbito (TRAN D, 2013) A gravidade também é pronunciada quando há infecção bacteriana associada as coinfeções virais (GREGIANINI TS, et al., 2019). Apesar disso, há pouca descrição e análise da coinfeção de influenza A e B na literatura, sendo que a maioria dos trabalhos que aborda o tema são relatos de casos, além disso, os fatores de risco associados a infecção concomitante também não são bem definidos (GREGIANINI TS, et al., 2019).

Um estudo realizado por Obermeier PE, et al. (2022), envolvendo 6073 pessoas, demonstrou que as infecções duplas pelo vírus influenza (IV) foram raras (4/6073 casos; 0,07%, incidência 12/100.000 por ano), mas mostraram apresentações clínicas incomuns e/ou prolongadas com gravidade da doença ligeiramente acima da média.

Perez-Garcia F, et al. (2016), discute que a coinfeção entre a influenza A e B é incomum e ocorre com mais frequência em pacientes internados, e no estudo realizado com 2111 crianças a infecção concomitante foi detectada apenas em 10 pacientes e não foi encontrado sinal de mal prognóstico, não havendo aumento da mortalidade ou internação prolongada em UTI na população pediátrica com a infecção pelo vírus A e B da influenza.

A clínica da influenza nos lactentes pode mimetizar um quadro de sepse apenas com a febre sem sinal de localização da infecção, ademais a complicação mais temida é o acometimento das vias aéreas inferiores com desenvolvimento de pneumonia a com evolução para síndrome respiratória aguda grave (SCOTTA MC, 2013), quadro apresentado pelo lactente em questão. No entanto, essa síndrome também pode ser apresentada pelos pacientes portadores da COVID-19 e conforme Niquini RP, et al. (2020), no ano de 2020 houve 6,5% de internações na população pediátrica entre 0 a 4 anos foi devido a síndrome respiratória aguda grave e na região norte 8,8% da população em geral também apresentou internação pela mesma causa. A maior letalidade por SRAG foi em crianças menores de 1 ano que residiam na zona rural ou na região nordeste do país (HILLESHEIM D, et al., 2014).

Dentre os exames realizados a tomografia computadorizada demonstrou resultados semelhante as descrições na literatura, a presença de opacidades em vidro fosco e consolidações que no estudo feito por Amorin VB, et al. (2013), 58% dos pacientes acometidos por influenza também apresentaram as mesmas alterações. O quadro clínico das infecções pelos vírus influenza e SARS-CoV-2, bem como os exames de imagem são semelhantes, e como o país estava passando por um período de pandemia da COVID-19, aumentava o viés diagnóstico. A aplicação do painel viral que consiste na reação em cadeia da polimerase via transcriptase reversa, popularmente conhecido como RT-PCR, foi importante para elucidar qual agente etiológico estava causando a infecção, visto que o período era da emergência de casos de influenza e manutenção da pandemia da COVID-19 (MELO WA, 2010; CASTRO LFSA, et al., 2022).

Apesar deste ter sido o melhor exame para diagnóstico das infecções, a dificuldade para coleta em alguns locais, o transporte da amostra para laboratórios especializados, a taxa de falso negativo e a demora no próprio processo de análise do material foram fatores negativos no estabelecimento do diagnóstico durante a pandemia da COVID-19 e aumento dos casos de influenza (CASTRO LFSA, et al., 2022).

Diante da suspeita de infecção pela influenza, a indicação de antivirais como o Oseltamivir precocemente é primordial para uma boa evolução do quadro clínico do paciente. É uma das medicações utilizadas no Brasil e deve ser considerado a partir do julgamento clínico e iniciado em 48 horas do início do quadro clínico, bem como também está inserida no protocolo clínico implementado no hospital infantil de referência do Estado de Rondônia (BRASIL, 2018; RONDÔNIA, 2019).

Com a descrição do caso clínico é notável a gravidade, esse cenário traz sofrimento para família e significativamente para a mãe, uma vez que, há incerteza sobre a evolução da doença e o medo de perder o filho, bem como a dor de ver o sofrimento com experiência negativa é traumática para aqueles do círculo social da criança (MARQUES FRB, et al., 2013).

Assim, observa-se que o processo de gravidade do quadro apresentado pelo paciente em questão pode estar atrelado a resposta imunológica complexa diante de um sistema imune imaturo. Acompanhar o paciente a longo prazo pode ser importante para investigação e elucidação dos impactos da coinfeção no desenvolvimento.

REFERÊNCIAS

1. AMORIM VB, et al. Pneumonia por vírus influenza A (H1N1): aspectos na TCAR. J Bras Pneumol., 2013; 3(39): 323-329.
2. BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Informe técnico de influenza. Brasília: Ministério da Saúde. 2012.
3. BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Vigilância das Doenças Transmissíveis. Protocolo de tratamento de Influenza: 2017 [recurso eletrônico] / Ministério da Saúde, Secretaria de Vigilância em Saúde, Departamento de Vigilância das Doenças Transmissíveis. – Brasília: Ministério da Saúde, 2018. Disponível em: https://bvsmis.saude.gov.br/bvs/publicacoes/protocolo_tratamento_influenza_2017.pdf.
4. BRICKS LF, et al. Influenza em crianças: O que há de novo? J. Health Biol Sci, 2014; 3(2): 125-134.
5. CABEÇA TK, et al. Influenza virus surveillance among young children in São Paulo, Brazil: The impact of vaccination. Sociedade Brasileira de Microbiologia, 2014; 45(3): 1113-1115.
6. CASTRO LFSA, et al. Influenza e SARS-CoV-2: distinção clínica e imunopatológica no decorrer da pandemia da Covid-19. Revista Eletrônica Acervo Saúde, 2022; 15(3): 1-10.
7. GARCÍA FP, et al. Influenza A and B co-infection: a case control study and review of the literature. European Journal of Clinical Microbiology & Infectious Diseases, 2016; 35(6): 941-946.
8. COSTA LMC, et al. Pandemias de influenza e a estrutura sanitária brasileira: breve histórico e caracterização dos cenários. Revista Pan-Amazônica de Saúde, 2016; 7(1): 11-25.
9. GREGIANINI TS, et al. Dual and Triple Infections with Influenza A and B Viruses: a case-control study in southern brazil. The Journal Of Infectious Diseases, 2019; 220(6): 961-968.

10. GOVERNO DO ESTADO DE RONDÔNIA (2019). Protocolo de Conduta de Influenza do Hospital Infantil Cosme e Damião HICD. Secretaria de Estado de Saúde Hospital Infantil Cosme e Damião Comissão de Controle de Infecção Hospitalar. 2019.
11. HE J, et al. The Epidemiological Pattern and Co-infection of Influenza A and B by Surveillance Network From 2009 to 2014 in Anhui Province, China. *Frontiers In Public Health*, 2022; 10: 1-8.
12. HILLESHEIM D, et al. Síndrome respiratória aguda grave por COVID-19 em crianças e adolescentes no Brasil: perfil dos óbitos e letalidade hospitalar até a 38ª semana epidemiológica de 2020. *Epidemiologia e Serviços de Saúde*, 2020; 29(5): 1-8.
13. JALDIN AEM, et al. Análise dos casos de gripe A(H1N1) no Brasil e no estado do Maranhão de 2009 a 2019. *Research, Society And Development*, 2021; 10(12): 1-15.
14. LENZI L, et al. Manifestações clínicas, desfechos e fatores prognósticos da influenza pandêmica A (H1N1) de 2009 em crianças. *Rev Paul Pediatr*, 2012; 3(30): 346-352.
15. MARQUES FRB, et al. Experience of mothers on having a child diagnosed and hospitalized by the virus Influenza A (H1N1). *Revista Brasileira de Enfermagem*, 2014; 67(2): 220-226.
16. MENDES ET, et al. Prognosis of hospitalized children under 2 years of age with co-detection of influenza A and respiratory syncytial virus at the healthcare facility. *Revista Brasileira de Saúde Materno Infantil*, 2021; 21(2): 531-537.
17. MELLO WA, et al. The role of laboratory diagnosis of influenza. *Revista Pan-Amazônica de Saúde*, 2010; 1(1): 191-193.
18. NICOLINI A, et al. Pneumonia associada a influenza A (H1N1). *Jornal Brasileiro de Pneumologia*, 2011; 7(5): 621-627.
19. NIQUINI RP, et al. SRAG por COVID-19 no Brasil: descrição e comparação de características demográficas e comorbidades com srag por influenza e com a população geral. *Cadernos de Saúde Pública*, 2020; 36(7): 1-12.
20. OBERMEIER PE, et al. Incidence, Disease Severity, and Follow-Up of Influenza A/A, A/B, and B/B Virus Dual Infections in Children: a hospital-based digital surveillance program. *Viruses*, 2022; 14(3): 603.
21. PÉREZ-GARCÍA F, et al. Influenza A and B co-infection: a case control study and review of the literature. *European Journal of Clinical Microbiology & Infectious Diseases*, 2016; 35(6): 941-946.
22. PITMAN RL, et al. Estimating the clinical impact of introducing paediatric influenza vaccination in England and Wales. *Vaccine*, 2012; 30(6): 1208-24.
23. RIBEIRO JF, et al. Influenza (gripe). *Saúde em Foco: Doenças Emergentes e Reemergentes*, 2020; 1: 245-270.
24. RODRIGUES CO, et al. Atualização no tratamento e prevenção da infecção pelo vírus influenza - 2020. *Sociedade Brasileira de Pediatria*, 2020; 1(1): 1-27.
25. RODRIGUES BF, et al. Virus influenza e o organismo humano. *Revista Aps*, 2007; 10(2): 210-216.
26. SCOTTA MC. Influenza em pediatria. *Boletim Epidemiológico de Pediatria*, 2013; 29(2): 47-52.
27. SOCIEDADE BRASILEIRA DE IMUNIZAÇÃO (SBI). Calendário Vacinal da Criança. 2022/2023. <https://sbim.org.br/images/calendarios/calend-sbim-crianca.pdf>.
28. SILVA AP, et al. Caracterização do perfil epidemiológico de uma pandemia em território brasileiro: influenza a (h1n1). *Revista Interdisciplinar em Saúde*, 2021; 8: 194-208.
29. TRAN D. Respiratory viral coinfection and clinical disease severity. *Jornal de Pediatria*, 2013; 89(5): 421-423.