

Atividade atípica do Vírus Sincicial Respiratório durante a pandemia de COVID-19 num hospital português

Atypical activity of Respiratory Syncytial Virus during the COVID-19 pandemic in a Portuguese hospital

Márcia Oliveira^{1,2} , Nádia Martins¹ , Sandra Mota^{2,3} , Manuela Amorim^{2,3*} 

¹Serviço de Patologia Clínica, Centro Hospitalar Póvoa de Varzim - Vila do Conde, Póvoa de Varzim, Portugal

²Escola Superior de Saúde do Politécnico do Porto (ESS|PPorto), Porto, Portugal

³REQUIMTE/LAQUV, Escola Superior de Saúde, Instituto Politécnico do Porto, Porto, Portugal

*Autor correspondente/Corresponding author: manuela.amorim@ess.ipp.pt

Recebido/Received: 07-12-2023; Revisto/Revised: 16-04-2024; Aceite/Accepted: 20-02-2024

Resumo

Introdução: O Vírus Sincicial Respiratório (RSV) representa a principal causa de infeção aguda do trato respiratório inferior em crianças até aos 5 anos de idade. Após o início da pandemia da COVID-19 em 2020, foi necessário implementar medidas de controlo, que afetaram igualmente a atividade do RSV. **Objetivos:** Estudar o perfil epidemiológico do RSV em utentes pediátricos que recorreram ao Centro Hospitalar da Póvoa de Varzim - Vila do Conde, no período de 1 de setembro de 2019 até 31 de março de 2022. **Metodologia:** Estudou-se os resultados da pesquisa de RSV por Reação em Cadeia da Polimerase, através da consulta de registos existentes no SISLAB®. A sua sistematização realizou-se no IBM SPSS Statistics 28. **Resultados:** A atividade do RSV na época sazonal de 2019/2020 iniciou na semana 49 de 2019 e terminou na semana 11 de 2020. Na época sazonal de 2020/2021 não se registaram casos de infeção. Registou-se atividade do RSV da semana 24 de 2021 até à semana 3 de 2022. Entre 2019 e 2020, as crianças com idade inferior a 13 meses representaram 57,1% dos casos de infeção, e entre 2021 e 2022, 24,3%. **Conclusão:** A ausência de atividade do RSV coincidiu com a implementação de medidas de controlo da COVID-19. O surto inter-sazonal registou-se após a flexibilização das mesmas, observando-se assim um perfil epidemiológico do RSV diferente do habitualmente registado em Portugal.

Palavras-chave: Vírus Sincicial Respiratório, epidemiologia, COVID-19, SARS-CoV-2, surto de doença.

Abstract

Introduction: Respiratory Syncytial Virus (RSV) represents the main cause of acute lower respiratory tract infection in children up to 5 years of age. After the COVID-19 pandemic started in 2020, it was necessary to implement control measures that also affected RSV activity. **Objectives:** Study the epidemiological profile of RSV in paediatric patients who attended Centro Hospitalar Póvoa de Varzim - Vila do Conde, from September 1, 2019, to March 31, 2022. **Methodology:** We studied the results of RSV screening by Polymerase Chain Reaction by consulting existing records in SISLAB®. Data analysis was performed in IBM SPSS Statistics 28. **Results:** The activity of RSV in the 2019/2020 season started on week 49 of 2019 and ended on week 11 of 2020. In the 2020/2021 season, there were no cases of infection. RSV activity was recorded from week 24 of 2021 until week 3 of 2022. Regarding RSV infection in children under 13 months, it represented 57.1% of infection cases, between 2019 and 2020, and 24.3% between 2021 and 2022. **Conclusion:** The absence of RSV activity coincided with the implementation of COVID-19 control measures. We registered an inter-seasonal outbreak of RSV after those control measures were relaxed, thus observing an RSV epidemiological profile different from that normally recorded in Portugal.

Keywords: Respiratory Syncytial Viruses, epidemiology, COVID-19, SARS-CoV-2, disease outbreaks.

1. INTRODUÇÃO

O Respiratory Syncytial Virus (RSV) tem um grande impacto socioeconómico nos sistemas de saúde uma vez que representa a principal causa de infeção aguda do trato respiratório inferior em crianças até aos 5 anos de idade (Centers for Disease Control and Prevention (CDC), 2021). Estas são normalmente expostas a este vírus em creches ou escolas, e a sua transmissão dá-se por contacto direto ou contacto indireto (Centers for Disease

1. INTRODUCTION

The Respiratory Syncytial Virus (RSV) has a major socioeconomic impact on health systems since it represents the leading cause of acute lower respiratory tract infection in children up to 5 years old (Centers for Disease Control and Prevention (CDC), 2021). These children are usually exposed to the virus in day-care centers or schools, and its transmission is through direct or indirect contact (Centers for Disease Control and Prevention (CDC), 2021; Cohen *et al.*, 2021). The vast majority are infected at least once by the age of two (Smith *et al.*, 2017) and reinfection throughout life is common, since



Control and Prevention (CDC), 2021; Cohen *et al.*, 2021). A grande maioria são infetadas pelo menos uma vez até aos dois anos de idade (Smith *et al.*, 2017) e a reinfeção por este vírus ao longo da vida é comum, uma vez não confere imunidade completa (Kimberlin *et al.*, 2021; Zheng *et al.*, 2021).

Para prevenir doença grave e hospitalização em crianças com risco elevado, a *American Academy of Pediatrics* (AAP) recomenda a utilização do anticorpo monoclonal, Palivizumab, durante os meses de maior incidência como imunoprofilaxia (Kimberlin *et al.*, 2021).

Os sintomas clínicos provocados pelo RSV não são específicos, pelo que a confirmação laboratorial é necessária para diferenciar a infeção causada por estes vírus (Barr & Graham, 2021; Centers for Disease Control and Prevention (CDC), 2021; Mammias *et al.*, 2020). O *Reverse Transcriptase-Polymerase Chain Reaction* (RT-PCR) é o teste mais utilizado para o seu diagnóstico. Alguns *kits* comerciais disponíveis no mercado são ensaios multiplex que permitem a deteção simultânea de múltiplos vírus respiratórios (Barr & Graham, 2021; Centers for Disease Control and Prevention (CDC), 2021; Kimberlin *et al.*, 2021).

A 11 de março de 2020 a Organização Mundial de Saúde (OMS) declarou a pandemia do Coronavirus Disease 2019 (COVID-19), uma doença infecciosa causada pelo *Severe acute respiratory syndrome coronavirus 2* (SARS-CoV-2) (World Health Organization (WHO), 2021). Uma vez que foi observado um aumento do número de hospitalizações por COVID-19 nos primeiros meses de 2020, foi necessário implementar medidas de intervenção não farmacológicas que visam prevenir e/ou controlar a transmissão do SARS-CoV-2 na comunidade (European Centre for Disease Prevention and Control (ECDC), 2021). Essas medidas foram implementadas no hemisfério sul antes do início da época sazonal dos vírus respiratórios (Di Mattia *et al.*, 2021), e em alguns desses países a circulação do RSV foi escassa durante a época sazonal de outono/inverno de 2020. Durante a época sazonal de outono/inverno de 2020/2021 também se verificou uma escassa circulação do RSV em alguns países do hemisfério norte (Van Summeren *et al.*, 2021; Williams *et al.*, 2021).

Uma vez que a transmissão do RSV é semelhante à do SARS-CoV-2 (Hussain *et al.*, 2021), vários condicionalismos impostos pela pandemia da COVID-19 podem ter tido um impacto na transmissibilidade pessoa-a-pessoa, e pensa-se que tiveram um importante papel na diminuição da atividade do RSV (Edwards, 2021; Ujiie *et al.*, 2021). O *COVID-19 Stringency Index* sugere que os países onde não foi observada a epidemia de RSV aplicaram medidas mais rigorosas no controlo da pandemia quando comparados com países em que esta foi observada (Ritchie *et al.*, 2020; Van Summeren *et al.*, 2021).

A comunidade científica previa que a próxima epidemia de RSV pudesse estar relacionada com o relaxamento das medidas de controlo da COVID-19 (Foley *et al.*, 2021). No final do inverno de 2020, início da primavera/verão, foi observado um aumento da atividade do RSV em alguns países do hemisfério sul. Durante a primavera/verão de 2021 também se verificou um aumento da atividade do RSV nos países do hemisfério norte (Barr & Graham, 2021; Van Summeren *et al.*, 2021; Williams *et al.*, 2021).

it does not confer complete immunity (Kimberlin *et al.*, 2021; Zheng *et al.*, 2021).

To prevent severe illness and hospitalization in children at high risk, the *American Academy of Paediatrics* (AAP) recommends the use of monoclonal antibody, Palivizumab, during the months of peak incidence as immunoprophylaxis (Kimberlin *et al.*, 2021).

The clinical symptoms caused by RSV are non-specific, thus laboratory confirmation is necessary to differentiate RSV infection (Barr & Graham, 2021; Centers for Disease Control and Prevention (CDC), 2021; Mammias *et al.*, 2020). The *Reverse Transcriptase-Polymerase Chain Reaction* (RT-PCR) is the most widely used test for its diagnosis. Some commercial *kits* available on the market are multiplex assays that allow the simultaneous detection of multiple respiratory viruses (Barr & Graham, 2021; Centers for Disease Control and Prevention (CDC), 2021; Kimberlin *et al.*, 2021).

On March 11, 2020 the World Health Organization (WHO) declared a pandemic of Coronavirus Disease 2019 (COVID-19), an infectious disease caused by Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 (SARS-CoV-2) (World Health Organization (WHO), 2021). Given the increase in COVID-19 hospitalizations in the first months of 2020, it was necessary to implement non-pharmacological intervention measures in order to prevent and/or control SARS-CoV-2 transmission in the community (European Centre for Disease Prevention and Control (ECDC), 2021). These measures were implemented in the southern hemisphere before the onset of the seasonal respiratory virus (Di Mattia *et al.*, 2021), and in some of these countries the circulation of RSV was scarce in the 2020 season. During the 2020/2021 season there was also a scarce circulation of RSV in some countries of the northern hemisphere (Van Summeren *et al.*, 2021; Williams *et al.*, 2021).

The transmission of RSV and SARS-CoV-2 are similar (Hussain *et al.*, 2021), therefore various constraints imposed by the pandemic of COVID-19 may have had an impact in person-to-person transmissibility, and are thought to have played an important role in decreasing RSV infection activity (Edwards, 2021; Ujiie *et al.*, 2021). The *COVID-19 Stringency Index* suggests that countries, where the RSV epidemic was not observed, applied more stringent measures in controlling the pandemic when compared to others countries where the RSV epidemic was observed (Ritchie *et al.*, 2020; Van Summeren *et al.*, 2021).

Epidemiological research predicted that the next RSV epidemic could be related to the relaxation of COVID-19 control measures (Foley *et al.*, 2021). In late winter 2020, early spring/summer, an increase in RSV activity was observed in some countries in the southern hemisphere. During spring/summer 2021 there was also an increase in RSV activity in countries in the northern hemisphere (Barr & Graham, 2021; Van Summeren *et al.*, 2021; Williams *et al.*, 2021).

This research aims to study the epidemiological profile of RSV in paediatric population who attended to Centro Hospitalar da Póvoa de Varzim - Vila do Conde EPE (CHPVVC), a hospital located in the north of Portugal, from September 1, 2019 to March 31, 2022, and also to analyse the effect of direct and indirect COVID-19 control measures on RSV activity.

O presente estudo tem como objetivos estudar o perfil epidemiológico do RSV, na população pediátrica que recorreu ao Centro Hospitalar da Póvoa de Varzim - Vila do Conde EPE (CHPVVC), um hospital localizado no norte de Portugal, no período de 1 de setembro de 2019 até 31 de março de 2022. Analisar ainda o efeito das medidas diretas e indiretas de controlo da COVID-19 na atividade do RSV.

2. MATERIAL E MÉTODOS

Neste estudo observacional, foram analisados os resultados das pesquisas de RSV reportados pelo laboratório do CHPVVC. Neste estudo, foram incluídos todos os registos de resultados de pesquisas de RSV, de amostras de doentes com idade ≤ 18 anos, realizadas por RT-PCR, no período de 1 de setembro de 2019 até 31 de março de 2022.

Foram recolhidas amostras de esfregaços nasofaríngeos, e testados para RSV usando diferentes ensaios RT-PCR multiplex, que detetam também Influenza A, Influenza B e SARS-CoV-2. Uma vez que a disponibilidade do mercado era limitada, foram utilizados diferentes ensaios e equipamentos ao longo do período de estudo. No entanto, a metodologia da técnica de pesquisa de RSV manteve-se inalterada.

2.1. ANÁLISE DE DADOS

Os dados da pesquisa de RSV foram recolhidos do *software* do sistema laboratorial e analisados através do IBM SPSS *Statistics, Version 28.0*. Os resultados obtidos foram classificados de acordo com a semana e mês em que foi realizada a pesquisa de RSV. Alguns parâmetros foram analisados separadamente por faixas etárias: <3 meses; 3-<6 meses; 6-<13 meses; 13-<24 meses; 2-<5 anos; 5-<15 anos; 15-18 anos. De acordo com a literatura, devido à elevada incidência de RSV nos primeiros anos de vida, nomeadamente nos primeiros 6 meses, estas são as faixas etárias recomendadas (Teilinck *et al.*, 2021).

De acordo com os dados nacionais, a época sazonal do RSV situa-se entre outubro e maio do ano seguinte (Instituto Nacional de Saúde Doutor Ricardo Jorge (INSA), 2021). Uma época inter-sazonal refere-se a uma atividade atípica do vírus, detetada entre épocas sazonais.

Este estudo foi submetido para apreciação do Conselho de Administração e da Comissão de ética do CHPVVC. O Conselho de Administração emitiu a sua aprovação, tendo por base que na recolha dos dados a serem estudados foi garantida a confidencialidade e a anonimização dos dados sensíveis e pessoais, tendo dispensada o parecer da comissão de ética do CHPVVC.

3. RESULTADOS

A amostra em estudo é constituída por 3580 resultados de pesquisas de RSV, realizadas no período de 1 de setembro de 2019 até 31 de março de 2022, dos quais 1735 (48,3%) correspondem a utentes do sexo feminino e 1845 (51,7%) a utentes do sexo masculino.

Do total de resultados de pesquisas de RSV, 510 (14,2%) foram classificados como positivos. A Figura 1 mostra a distribuição das pesquisas de RSV realizadas entre setembro de 2019 e março de 2022. Na época sazonal do RSV em 2019/2020 registaram-se 20,8% de pesquisas positivas; na época sazonal

2. MATERIALS AND METHODS

In this observational study, we analyzed the RSV screening results reported by the CHPVVC laboratory. The study included all samples from patients ≤ 18 years old that were performed by RT-PCR between September 1, 2019 and March 31, 2022.

A nasopharyngeal swab sample was collected and tested for RSV using different multiplex RT-PCR assays, which simultaneously detect Influenza A, Influenza B and SARS-CoV-2 infection. Due to limited market availability, different assays and equipment were used throughout the study period. Although, the methodology of the RSV screenings remained unchanged.

2.1. DATA ANALYSIS

The data of RSV screening were collected from the laboratory software system and were analysed by IBM SPSS *Statistics, Version 28.0*. We classified the results obtained according to the week and year of RSV screening. Some parameters were analysed separately by age groups: <3 months; 3-<6 months; 6-<13 months; 13-<24 months; 2-<5 years; 5-<15 years; 15-18 years. As described in the literature, due to the high incidence of RSV in the first years of life, particularly in the first 6 months, these are the recommended age groups to study (Teilinck *et al.*, 2021).

According to national data, the seasonality of RSV usually occurs between October and May of the following year (Instituto Nacional de Saúde Doutor Ricardo Jorge (INSA), 2021). An interseasonal epidemic refers to atypical activity of the virus, detected between seasons.

This study was approved by the CHPVVC Board of Directors, who dismissed the submission to the Ethics Committee, as confidentiality and anonymity were guaranteed in the collection of sensitive and personal data.

3. RESULTS

The study sample, carried out from September 1, 2019 to March 31, 2022, consists of 3580 RSV screening results, of which 1735 (48.3%) were female patients and 1845 (51.7%) male.

Of the total RSV screening results, 510 (14.2%) were positive. Figure 1 shows the distribution of RSV screening carried out between September 2019 and March 2022. In the 2019/2020 season, 20.8% were positive results; in the 2020/2021 season, there were no reported cases; between June and September 2021 there were 21.3% of positive results; and in the 2021/2022 season there were 14.2% of positive results

Figure 2 shows the frequency of RSV infection cases in the 2019/2020, 2020/2021 and 2021/2022 seasons, in the CHPVVC paediatric population.

We compared the frequency of RSV infection cases between 2019-2020 and 2021-2022 according to age groups (Figure 3).

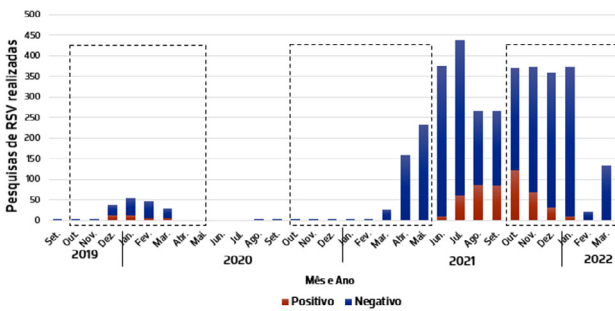
4. DISCUSSION

According to the National Bulletin for Epidemiological Surveillance of Influenza in the 2019/2020 season (Boletim de Vigilância Epidemiológica Da Gripe, Época 2019/2020, Semana 20, 2020), the period of activity of RSV in Portugal, corresponds to that of CHPVVC. This is the only pre-COVID-19

de 2020/2021 não se registaram casos de infeção; entre junho e setembro de 2021 registaram-se 21,3% de pesquisas positivas; e na época sazonal de 2021/2022 registaram-se 14,2% de pesquisas positivas.

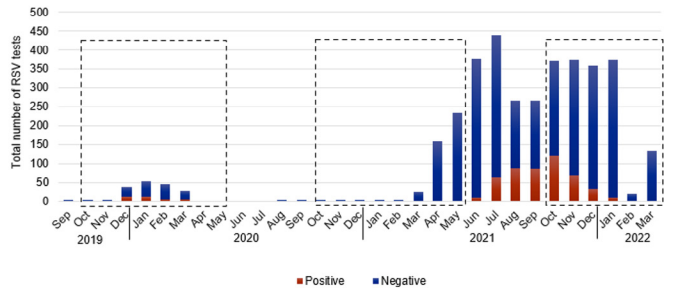
A Figura 2 evidencia a frequência de casos de infeção por RSV nas épocas sazonais de 2019/2020, 2020/2021 e 2021/2022, na população pediátrica do CHPVVC.

Comparou-se a frequência dos casos de infeção entre 2019-2020 e 2021-2022, segundo as faixas etárias dos utentes (Figura 3).



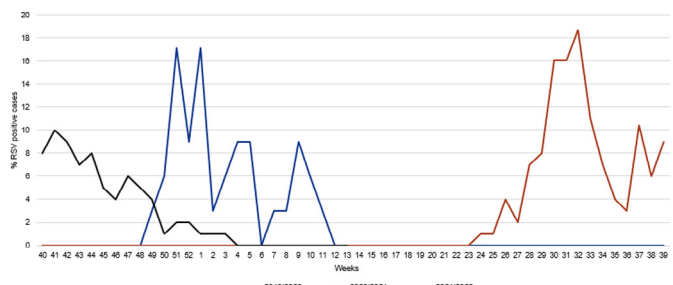
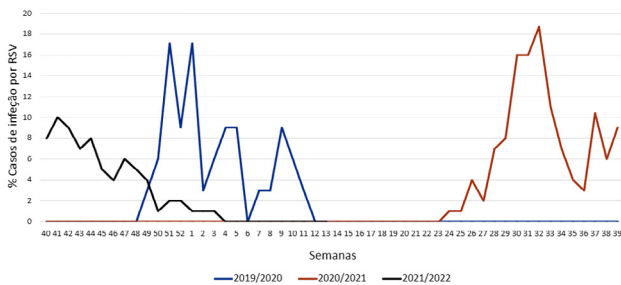
RSV season included in this study and will serve as a comparison for subsequent seasons. RSV infection may have been underdiagnosed in recent years (Teirlinck *et al.*, 2021) because laboratory diagnosis is not recommended in most cases of children with bronchiolitis, given the low impact on disease's treatment (Kimberlin *et al.*, 2021).

In March 2020, the SARS-CoV-2 was detected for the first time in Portugal (Direção-Geral da Saúde, 2021), when the first confinement was implemented. Face-to-face activities in schools at all levels of education were suspended and borders closed, reducing contacts in the community (República Portuguesa XXII Governo, 2021).



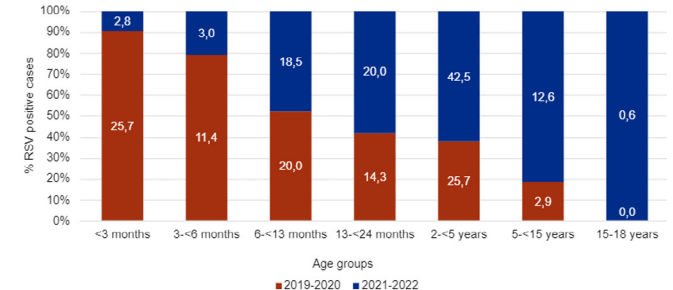
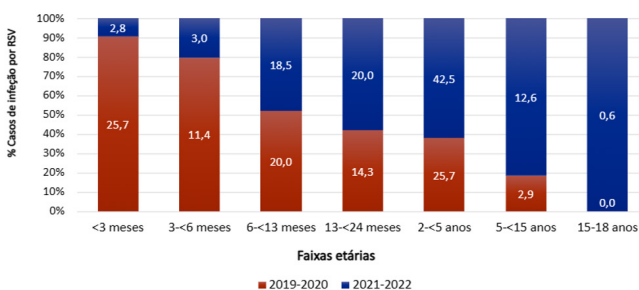
Figura/Figure 1: Total de pesquisas de RSV realizadas entre setembro de 2019 e março de 2022 no CHPVVC/Total number of RSV searches performed between September 2019 and March 2022 in CHPVVC.

Legenda/Legend: As caixas a tracejado representam a época sazonal do RSV em Portugal (outubro-maio). RSV - Vírus Sincicial Respiratório/ The dashed boxes represent the typical RSV season in Portugal (October-May). RSV - Respiratory Syncytial Virus



Figura/Figure 2: Distribuição semanal dos casos de infeção por RSV na época sazonal de 2019/2020, 2020/2021 e 2021/2022 no CHPVVC/Weekly distribution of RSV infection cases in 2019/2020, 2020/2021 and 2021/2022 season at CHPVVC.

Legenda/Legend: A frequência de casos de infeção por RSV está expressa em percentagem do número total de pesquisas positivas de RSV feitas em cada época. RSV - Vírus Sincicial Respiratório/ The frequency of RSV infection cases is expressed as a percentage of the total number of RSV positive screening performed each season. RSV - Respiratory Syncytial Virus



Figura/Figure 3: Comparação da frequência dos casos de infeção por RSV nas diferentes faixas etárias, entre 2019-2020 e 2021-2022/Comparison of the frequency of RSV infection cases in different age groups, between 2019-2020 and 2021-2022.

Legenda/Legend: A frequência dos casos de infeção por RSV está expressa em percentagem do número total de pesquisas positivas de RSV feitas nos respetivos anos. RSV - Vírus Sincicial Respiratório/ The frequency of RSV infection cases is expressed as a percentage of the total number of RSV positive searches carried out in the respective year. RSV - Respiratory Syncytial Virus.

4. DISCUSSÃO

De acordo com o Boletim Nacional de Vigilância Epidemiológica da Gripe da época sazonal de 2019/2020 (Boletim de Vigilância Epidemiológica Da Gripe, Época 2019/2020, Semana 20, 2020), o período da atividade do RSV em Portugal coincidiu com o do CHPVVC. Esta corresponde à única época sazonal do RSV antes da pandemia de COVID-19 incluída neste estudo, e servirá de comparação com as épocas seguintes. Uma vez que na maioria dos casos de crianças com bronquiolite não é recomendada a realização do diagnóstico laboratorial, dado o baixo impacto no tratamento da doença (Kimberlin *et al.*, 2021), a infeção por RSV pode ter sido subdiagnosticada nos últimos anos (Teirlinck *et al.*, 2021).

Em março de 2020 foi detetado pela primeira vez em Portugal o vírus SARS-CoV-2 (Direção-Geral da Saúde, 2021), tendo-se implementado o primeiro confinamento em Portugal. Foram suspensas as atividades presenciais das escolas de todos os graus de ensino e encerradas as fronteiras, reduzindo os contactos comunitários (República Portuguesa XXII Governo, 2021).

Na época sazonal de 2020/2021 não se registou nenhum caso de infeção por RSV neste hospital, o que vai de encontro aos dados nacionais (Boletim de Vigilância Epidemiológica Da Gripe, Época de 2020/2021, Semana 20, 2021).

As medidas de controlo da COVID-19 previamente aplicadas em Portugal foram sendo atenuadas. Em maio de 2020 reabriram as creches e alguns alunos voltaram às aulas presenciais com uso obrigatório de máscaras nas escolas e transportes públicos, em crianças com idade superior a 10 anos. Seguiram-se as férias escolares e em setembro o ensino básico e secundário iniciou com aulas presenciais (República Portuguesa XXII Governo, 2021). Apesar das medidas mais rígidas terem sido descontinuadas, outras medidas como o distanciamento físico, a higienização das mãos e o uso de máscara foram mantidas. Vários estudos sugerem que estas práticas parecem estar associadas à drástica redução da transmissão do RSV (Melo *et al.*, 2022; Varela *et al.*, 2021).

Em janeiro de 2021 foram suspensas novamente as atividades presenciais das escolas de todos os graus de ensino, o que diminuiu os contactos comunitários (República Portuguesa XXII Governo, 2021). Estas medidas podem ter impedido a disseminação do vírus, e constituir o principal motivo pelo qual não se registou nenhum caso de infeção por RSV nessa época sazonal (Melo *et al.*, 2022).

É possível que a reduzida atividade do RSV em 2020 em países do hemisfério sul como Austrália, Nova Zelândia, África do Sul, Brasil e Argentina (Van Summeren *et al.*, 2021; Williams *et al.*, 2021), e as restrições de viagens internacionais, possam ter resultado numa diminuição da importação deste vírus por parte dos viajantes (Di Mattia *et al.*, 2021; Yuan *et al.*, 2022). O que pode ter levado a uma diminuição da sua atividade nos países do hemisfério norte durante o outono/inverno de 2020/2021, como verificado em Portugal, Estados Unidos da América, Japão, Coreia do Sul, Israel, Reino Unido, Holanda, Espanha, Alemanha, Suíça e Finlândia (Mammas *et al.*, 2020; Foley *et al.*, 2021). Por outro lado, uma vez que no outono/inverno de 2020/2021 registaram-se muitos casos de COVID-19 em Portugal (Direção-Geral da Saúde, 2021), o SARS-CoV-2,

In the 2020/2021 season, there were no cases of RSV reported by the CHPVVC, which is in line with national data (Boletim de Vigilância Epidemiológica Da Gripe, Época de 2020/2021, Semana 20, 2021).

The COVID-19 control measures, previously applied in Portugal, were gradually relaxed in May 2020. Day-care centres reopened and students, aged over ten, returned to face-to-face classes with mandatory use of masks in schools and public transport. Following the holidays period, face-to-face classes started in September (República Portuguesa XXII Governo, 2021). Although the stricter measures were discontinued, other measures such as physical distancing, hand hygiene and mask wearing were maintained. Several studies suggest that these practices appear to be associated with a drastic reduction in RSV transmission (Melo *et al.*, 2022; Varela *et al.*, 2021).

In January 2021, face-to-face activities were again suspended in schools at all levels of education, which reduced contacts in the community (República Portuguesa XXII Governo, 2021). These measures may have prevented the spread of the virus and were the main reason why there were no cases of RSV infection that season (Melo *et al.*, 2022).

It is possible that reduced RSV activity in the southern hemisphere countries such as Australia, New Zealand, South Africa, Brazil and Argentina (Van Summeren *et al.*, 2021; Williams *et al.*, 2021), along with international travel restrictions, may have minimize RSV case imports by travelers (Di Mattia *et al.*, 2021; Yuan *et al.*, 2022). This may have led to a decrease in its activity in the countries of the northern hemisphere during the 2020/2021 season, as seen in Portugal, United States of America, Japan, South Korea, Israel, United Kingdom, Netherlands, Spain, Germany, Switzerland, and Finland (Mammas *et al.*, 2020; Foley *et al.*, 2021). On the other hand, since in the 2020/2021 season there were many cases of COVID-19 in Portugal (Direção-Geral da Saúde, 2021), SARS-CoV-2, which had a dominant activity in this period, may have competed with RSV, preventing its normal activity (Poole *et al.*, 2020; Van Summeren *et al.*, 2021). Additionally, during this period, clinicians focused more on laboratory screening for SARS-CoV-2, which may have contributed to an underestimation of the true incidence of RSV. In March 2021, there was an increase in RSV testing in CHPVVC due to the introduction of multiplex assays, which detect both RSV and SARS-CoV-2.

Following vaccination against COVID-19, in the first months of 2021, socioeconomic activity began to normalize, and children spent more time in day-care centres and schools (Direção-Geral da Saúde, 2021), returning to their normal activities. The end of the state of emergency in Portugal was decreed in April (República Portuguesa XXII Governo, 2021). In week 24 (June) 2021, the first cases of RSV infection were reported by CHPVVC, which increased in the following weeks, coinciding with the relaxation of public health measures. Virus activity reached a peak incidence of 18.7% in week 32 (August) 2021. The interseasonal outbreak registered in this hospital was also observed throughout the country (Boletim de Vigilância Epidemiológica Da Gripe, Época de 2020/2021, Semana 39, 2021; Torres *et al.*, 2023) and in other countries such as United States of America, Japan, Israel, United Kingdom, Netherlands, Spain and Switzerland (Barr & Graham, 2021; Torres-Fernandez *et al.*,

que teve uma atividade dominante neste período, pode ter competido com o RSV, impedindo a sua normal atividade (Poole *et al.*, 2020; Van Summeren *et al.*, 2021). Adicionalmente, durante este período, os clínicos focaram-se mais na pesquisa laboratorial de SARS-CoV-2, o que pode ter contribuído para uma subestimação da real incidência do RSV. Em março de 2021 observou-se um aumento da testagem de RSV no CHPVVC, devido à introdução de ensaios multiplex, que detetavam em simultâneo o RSV e o SARS-CoV-2.

Na sequência da vacinação contra a COVID-19 em Portugal, nos primeiros meses de 2021, a atividade socioeconómica começou a normalizar e as crianças passaram mais tempo nas creches e escolas (Direção-Geral da Saúde, 2021), tendo retomado a sua atividade normal. No final de abril foi decretado o fim do estado de emergência (República Portuguesa XXII Governo, 2021). Pouco tempo depois, na semana 24 (junho) de 2021, registaram-se os primeiros casos de infeção por RSV no CHPVVC, que foram aumentando ao longo das semanas seguintes, coincidindo com o relaxamento das medidas de saúde pública. A atividade do vírus registou um pico de incidência de 18,7% na semana 32 (agosto) de 2021. Este surto inter-sazonal observado neste hospital também foi observado a nível nacional (*Boletim de Vigilância Epidemiológica Da Gripe, Época de 2020/2021, Semana 39*, 2021; Torres *et al.*, 2023). O mesmo se verificou nos Estados Unidos da América, Japão, Israel, Reino Unido, Holanda, Espanha e Suíça (Barr & Graham, 2021; Torres-Fernandez *et al.*, 2021; Van Summeren *et al.*, 2021; Weinberger Opek *et al.*, 2021; Williams *et al.*, 2021).

Foram apontados possíveis fatores de disseminação do vírus, incluindo: 1) A Reabertura das fronteiras e o facto da época da primavera e verão serem favoráveis para férias e viagens internacionais (Zheng *et al.*, 2021); 2) Aglomeração de crianças em salas de aula (Van Summeren *et al.*, 2021); 3) A falta de estímulo antigénico na comunidade, devido à ausência de exposição ao vírus durante um longo período de tempo, aumentando assim o número de crianças suscetíveis ao vírus (Cohen *et al.*, 2021; Coma *et al.*, 2021; Hatter *et al.*, 2021).

As altas temperaturas típicas da primavera e verão reduzem o risco de infeção por RSV, reduzindo-o em 37% a cada aumento de 5°C (Li *et al.*, 2022). Assim, esta atividade fora de época pode indicar que a sazonalidade do RSV pode estar não só dependente de fatores ambientais, mas também muito dependente de fatores que promovam ou mitiguem a transmissão viral (McNab *et al.*, 2021).

Por outro lado, uma vez que anteriormente não era comum realizar pesquisas de RSV na primavera/verão, e não há dados de outros anos relativos a esse período, não é possível excluir a hipótese de que o vírus possa ter alguma atividade durante essas estações do ano.

Neste estudo não se verificou um decréscimo para níveis basais da atividade do RSV desde a semana 24 (junho) de 2021 até à semana 3 (janeiro) de 2022, já no período da época sazonal de 2021/2022.

Relativamente à época sazonal de 2021/2022, apenas foram recolhidos dados para este estudo até ao final de março de 2022. A atividade do vírus atingiu um pico de incidência de 10,0% na semana 41 (outubro) de 2021. Tanto a frequência de positividade como a incidência máxima de casos de infeção por

2021; Van Summeren *et al.*, 2021; Weinberger Opek *et al.*, 2021; Williams *et al.*, 2021).

Several factors have been pointed out for the spread of RSV, including: 1) The reopening of borders and the fact that the spring and summer seasons are favourable for holidays and international travel (Zheng *et al.*, 2021); 2) Crowding of children in classrooms (Van Summeren *et al.*, 2021); 3) The lack of antigenic stimulus in the community, due to the absence of exposure to the virus for a long period of time, increased the number of children susceptible to the virus (Cohen *et al.*, 2021; Coma *et al.*, 2021; Hatter *et al.*, 2021).

The typical high temperatures of spring and summer minimize the risk of RSV infection, reducing it by 37% for every 5°C increase (Li *et al.*, 2022). Thus, this off-season activity may indicate that RSV seasonality may be dependent not only on environmental factors, but also on factors that promote or attenuate viral transmission (McNab *et al.*, 2021).

On the other hand, as previously it was not common to perform RSV screening in spring/summer, and since there is no data from previous years relating to this period, it is not possible to exclude the hypothesis that this virus may have some activity in these seasons.

Our study showed no decrease in baseline RSV activity levels from week 24 (June) 2021 to week 3 (January) 2022, in the 2021/2022 season.

Regarding the 2021/2022 season, data were only collected until the end of March 2022. Virus activity reached a peak incidence of 10.0% in week 41 (October) 2021. Both the frequency and peak incidence of positive cases of RSV infection recorded in the CHPVVC were much lower than those recorded in the 2019/2020 season and the 2021 interseasonal outbreak.

Once again, as a measure to mitigate COVID-19, day-care centres and extracurricular activities were closed from December 2021 to January 2022 (República Portuguesa XXII Governo, 2021), which coincided to the greatest decrease in RSV activity recorded by the CHPVVC. Therefore, as children stopped attending these places, there may have been a reduction in the transmission of respiratory viruses such as RSV.

Although cases of RSV infection have already been reported in this 2021/2022 season, the epidemiological profile does not correspond to that observed in previous national studies, where the highest incidence peaks of RSV occurred in December, January and February (Direção-Geral da Saúde, 2001). Still, the epidemiology of RSV is starting to resemble the usual pre-COVID-19 season in CHPVVC.

We compared the frequency of RSV infection by age groups, before and after the COVID-19 pandemic, between 2019-2020 and 2021-2022.

We found that children younger than 6 months accounted for 37.1% of RSV cases between 2019 and 2020, and children younger than 13 months accounted for 57.1% of cases, which is in line with the literature (Nair *et al.*, 2010). Between 2019 and 2020, the vast majority (97.1%) of cases in CHPVVC correspond to children under 5 years of age. As already mentioned, these age groups refer to children who attended day-care centres and, therefore, have a higher incidence of infectious diseases (Kimberlin *et al.*, 2021).

RSV registadas no CHPVVC foram muito inferiores às registadas na época sazonal de 2019/2020, e no surto inter-sazonal de 2021.

As creches e as atividades extracurriculares voltaram a encerrar, de dezembro de 2021 até janeiro de 2022, como medida de controlo da COVID-19 (República Portuguesa XXII Governo, 2021), coincidindo com o momento em que se registou a maior diminuição da atividade do RSV no CHPVVC. Uma vez que as crianças deixaram de frequentar esses locais, pode ter havido uma diminuição da transmissão de vírus respiratórios como o RSV.

Apesar de já se terem registado casos de infeção por RSV nesta época sazonal de 2021/2022, o perfil epidemiológico não corresponde ao registado em estudos nacionais realizados anteriormente, onde os picos de maior incidência de RSV ocorreram em dezembro, janeiro e fevereiro (Direção-Geral da Saúde, 2001). Ainda assim, esta época começa a assemelhar-se mais à época sazonal pré-COVID-19 observada no CHPVVC.

Com o intuito de verificar se existiram diferenças na distribuição dos casos de infeção por RSV nas diferentes faixas etárias, antes e depois da pandemia de COVID-19, comparou-se a sua frequência nos anos de 2019-2020 e 2021-2022.

Constatou-se que as crianças com idade inferior a 6 meses representaram 37,1% dos casos de RSV entre 2019 e 2020, e as crianças com idade inferior a 13 meses corresponderam a 57,1% dos casos, o que vai de encontro ao que está descrito na literatura (Nair *et al.*, 2010). Entre 2019 e 2020 a grande maioria (97,1%) dos casos do CHPVVC correspondiam a crianças com idade inferior a 5 anos. Como já referido, estas faixas etárias referem-se a crianças que frequentam ambientes de cuidados infantis em grupo, e, portanto, têm uma maior incidência de doenças infecciosas (Kimberlin *et al.*, 2021).

Uma vez que na época sazonal do RSV em 2020/2021 não houve atividade do vírus e as crianças não desenvolveram imunidade contra o RSV, previa-se que as crianças fossem infetadas pelo RSV, pela primeira vez, com uma idade ligeiramente superior ao normal (Zheng *et al.*, 2021). A distribuição da idade das crianças com infeção por RSV no surto inter-sazonal de 2021, que se estendeu até janeiro de 2022, alterou comparativamente com a época sazonal pré-COVID-19. Apesar de a maioria dos casos também se ter verificado em crianças com idade inferior a 5 anos, embora numa menor percentagem (86,8%), os casos de infeção reportados em crianças com idade inferior a 13 meses diminuíram para menos de metade em 2021 e 2022. Os dados evidenciam que as crianças que adquiriram infeção por RSV depois de uma época sazonal sem atividade do vírus, eram mais velhas comparativamente com as crianças que contraíram infeção na época sazonal de 2019/2020. Desta forma, a faixa etária dos 2-<5 anos foi a que teve um maior aumento de casos de infeção, passando a ser responsável por 42,5% dos casos entre 2021 e 2022.

Após a pandemia, as crianças mais velhas com sintomas respiratórios realizavam a pesquisa do SARS-CoV-2 em ensaios multiplex que incluíam a pesquisa de RSV. Isto pode ter contribuído para o aumento do número de casos registados no CHPVVC.

Este estudo não inclui dados clínicos dos casos de RSV notificados, não sendo possível concluir se o surto inter-sazonal

As in the 2020/2021 season there was no virus activity and children did not develop immunity against RSV, it was expected that they would become infected for the first time at a slightly older age than normal (Zheng *et al.*, 2021). The age distribution of children with RSV infection in the 2021 interseasonal outbreak, extended to January 2022, has changed compared to pre-COVID-19 seasons. Although most cases were registered in children under 5 years old, in a lower percentage than usual (86.8%), the cases of infection reported in children under 13 months old in 2021 and 2022 decreased by less than half. Data showed that children who acquired RSV infection after a season without viral activity were older compared to children who contracted the infection in the 2019/2020 season. The age group of 2-<5 years was the one with the highest increase in cases of infection, accounting for 42.5% of cases between 2021 and 2022.

After the pandemic, older children with respiratory symptoms were screened for SARS-CoV-2 with multiplex assays that simultaneously detect RSV. This may also have contributed to the increase in cases registered at the CHPVVC.

This study does not include clinical data from reported RSV cases, so it is not possible to conclude whether the 2021 interseasonal outbreak, which lasted until the 2021/2022 season, had an impact on disease severity compared to previous seasons. However, as children had decreased immunity to RSV, it may have resulted in more severe disease.

5. CONCLUSIONS

The results obtained in this study highlight the need for continuous epidemiological surveillance of RSV, to predict the onset and intensity of the next epidemics, in order to review hospital management and the capacity to administer prophylaxis with Palivizumab. This data will also be important in the future, after a vaccine approval, to monitor and optimize its effectiveness in this region.

It would be important, with regard to future prospects, to ascertain whether there was an increase in the severity of lower respiratory tract infections caused by RSV in the interseasonal outbreak of 2021 and in the 2021/2022 season.

CONFLICTS OF INTEREST

None declared.

AUTHORS' CONTRIBUTIONS

Márcia Oliveira made concept/design of the study, analysed data, wrote, modified the manuscript and approved the final version of the manuscript.

Nádia Martins made concept/design of the study, modified the manuscript, made critical revisions and approved the final version of the manuscript.

Sandra Mota helped in the data analyse, made critical revisions and approved the final version of the manuscript.

Manuela Amorim modified the manuscript, made critical revisions and approved the final version of the manuscript.

de 2021, que durou até à época sazonal de 2021/2022, teve impacto na gravidade da doença comparativamente com épocas anteriores. No entanto, uma vez que as crianças tinham uma imunidade diminuída ao RSV, pode ter resultado numa maior severidade da doença.

5. CONCLUSÕES

Os resultados obtidos neste estudo destacam a necessidade de se realizar uma vigilância epidemiológica contínua do RSV, a fim de se antecipar o momento e a intensidade das próximas epidemias, para que se possa rever o período da administração da profilaxia com o Palivizumab e para uma melhor gestão da capacidade hospitalar. Esses dados serão também importantes no futuro, após aprovação de uma vacina, para monitorizar e otimizar a eficácia da mesma nesta região.

Relativamente a perspectivas futuras, seria importante apurar se existiu um aumento de infeções graves do trato respiratório inferior causadas por RSV no surto inter-sazonal de 2021 e na época sazonal de 2021/2022.

CONFLITO DE INTERESSES

Nada a declarar.

CONTRIBUIÇÕES AUTORAIS

Márcia Oliveira fez o desenho do estudo, analisou os dados, escreveu, modificou o manuscrito e aprovou a versão final do manuscrito.

Nádia Martins fez o desenho do estudo, modificou o manuscrito, fez revisões críticas e aprovou a versão final do manuscrito.

Sandra Mota ajudou na análise dos dados, fez revisões críticas e aprovou a versão final do manuscrito.

Manuela Amorim modificou o manuscrito, fez revisões críticas e aprovou a versão final do manuscrito.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS/REFERENCES

- Barr FE, Graham BS. Respiratory syncytial virus infection: Clinical features and diagnosis. In *UpToDate*, 2021.
- Boletim de Vigilância Epidemiológica da Gripe, Época 2019/2020, Semana 20 (pp. 1–18). Instituto Nacional de Saúde Doutor Ricardo Jorge, 2020.
- Boletim de Vigilância Epidemiológica da Gripe, Época de 2020/2021, Semana 20 (pp. 1–16). Instituto Nacional de Saúde Doutor Ricardo Jorge, 2021
- Boletim de Vigilância Epidemiológica da Gripe, Época de 2020/2021, Semana 39 (pp. 1–10). Instituto Nacional de Saúde Doutor Ricardo Jorge, 2021
- Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Respiratory Syncytial Virus Infection (RSV). Disponível em: <https://www.cdc.gov/rsv/index.html>, consultado em 7-02-2022, 2022
- Cohen R, Ashman M, Taha MK, Varon E, Angoulvant F, Levy C, Rybak A, Ouldali N, Guiso N, Grimprel E. Pediatric Infectious Disease Group (GPIP) position paper on the immune debt of the COVID-19 pandemic in childhood, how can we fill the immunity gap? *Infectious Diseases Now* **51**: 418–423, 2021
- Coma E, Vila J, Mendez-Boo L, Anton A, Mora N, Fina F, Fabregas M, Medina M. Respiratory Syncytial Virus Infections in Young Children Presenting to Primary Care in Catalonia during the COVID-19 Pandemic. *Journal of the Pediatric Infectious Diseases Society* **11**: 69–72, 2021
- Di Mattia G, Nenna R, Mancino E, Rizzo V, Pierangeli A, Villani A, Midulla F. During the COVID-19 pandemic where has respiratory syncytial virus gone? *Pediatric Pulmonology* **56**: 3106–3109, 2021
- Direção-Geral da Saúde. COVID-19. Disponível em: <https://covid19.min-saude.pt/>, consultado em 25-05-2022, 2022
- Direção-Geral da Saúde. Circular Informativa N° 24/DSMIA (Administração do anticorpo monoclonal anti-vírus sincicial respiratório), 2001
- Edwards KM. The Impact of Social Distancing for Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 on Respiratory Syncytial Virus and Influenza Burden. *Clinical Infectious Diseases* **72**: 2076–2078, 2021
- European Centre for Disease Prevention and Control (ECDC). COVID-19. Disponível em: <https://www.ecdc.europa.eu/en/covid-19>, consultado em 11-02-2022, 2022
- Foley DA, Yeoh DK, Minney-Smith CA, Martin AC, Mace AO, Sikazwe CT, Le H, Levy A, Moore HC, Blyth CC. The Interseasonal Resurgence of Respiratory Syncytial Virus in Australian Children following the Reduction of Coronavirus Disease 2019-Related Public Health Measures. *Clinical Infectious Diseases*, 2021

- Hatter L, Eathorne A, Hills T, Bruce P, Beasley R. Respiratory syncytial virus: paying the immunity debt with interest. *The Lancet Child and Adolescent Health* **5**: 44–45, 2021
- Hussain F, Kotecha S, Edwards MO. RSV bronchiolitis season 2021 has arrived, so be prepared! *Archives of Disease in Childhood* **106**: 1–2, 2021
- Instituto Nacional de Saúde Doutor Ricardo Jorge (INSA). Boletim de Vigilância Epidemiológica da Gripe. Disponível em: <https://www.insa.min-saude.pt/category/informacao-e-cultura-cientifica/publicacoes/atividade-grupal/>, consultado em 1-04-2022, 2022
- Kimberlin DW, Barnett ED, Ruth Lynfield M, Sawyer MH. Red Book: 2021–2024 Report of the Committee on Infectious Diseases (32nd ed.). American Academy of Pediatrics, 2021
- Li Y, Wang X, Cong B, Deng S, Feikin DR, Nair H. Understanding the Potential Drivers for Respiratory Syncytial Virus Rebound during the Coronavirus Disease 2019 Pandemic. *Journal of Infectious Diseases* **225**: 957–964, 2022
- Mammas IN, Drysdale SB, Rath B, Theodoridou M, Papaioannou G, Papatheodoropoulou A, Koutsounaki E, Koutsaftiki C, Kozanidou E, Achtsidis V, Korovessi P, Chrousos GP, Spandidos DA. Update on current views and advances on RSV infection (Review). *International Journal of Molecular Medicine* **46**: 509–520, 2020
- McNab S, Ha Do LA, Clifford V, Crawford NW, Daley A, Mulholland K, Cheng D, South M, Waller G, Barr I, Wurzel D. Changing Epidemiology of Respiratory Syncytial Virus in Australia—Delayed Re-Emergence in Victoria Compared to Western Australia/New South Wales (WA/NSW) After Prolonged Lock-Down for Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). *Clinical Infectious Diseases* **71**: 2365–2366, 2021
- Melo A, Verdasca N, Costa E, Caldas C, Real RC, Santos S, Pedros AA, Silva AC, Vale F, Tavares R, Cristina Toscano Dias AP, Alves J, Freitas L, Leal J, Loureiro J, Fonseca FB, Martins NS, Freitas JA, Guiomar, Bruges-Armas J, Raquel. *Atypical activity of Respiratory Syncytial Virus in 2020/2021 season, in Portugal*. Instituto Nacional de Saúde Doutor Ricardo Jorge, 2022
- Nair H, Nokes DJ, Gessner BD, Dherani M, Madhi SA, Singleton RJ, O'Brien KL, Roca A, Wright PF, Bruce N, Chandran A, Theodoratou E, Sutanto A, Sedyaningih ER, Ngama M, Munywoki PK, Kartasasmita C, Simões EA, Rudan I, Campbell H. Global burden of acute lower respiratory infections due to respiratory syncytial virus in young children: a systematic review and meta-analysis. *The Lancet* **375**: 1545–1555, 2010
- Poole S, Brendish NJ, Clark TW. SARS-CoV-2 has displaced other seasonal respiratory viruses: Results from a prospective cohort study. *Journal of Infection* **81**: 966–972, 2020
- República Portuguesa XXII Governo. Legislação COVID-19. Disponível em: <https://dre.pt/dre/geral/legislacao-covid-19>, consultado em: 26-04-2022, 2022
- Ritchie H, Mathie E, Rodés-Guirao L, Appel C, Giattino C, Ortiz-Ospina E, Hasell J, Macdonald B, Beltekian D, Roser M. Coronavirus Pandemic (COVID-19). *Our World in Data*, 2020
- Smith DK, Seales S, Budzik C. RSV Bronchiolitis in Children. *American Family Physician* **95**: 94–99, 2017
- Teirlinck AC, Broberg EK, Berg AS, Campbell H, Reeves RM, Carnahan AS, Lina B, Pakarna G, Bøås H, Nohynek H, Emborg HD, Nair H, Reiche J, Oliva JA, O'Gorman J, Paget J, Szymanski K, Danis K, Socan M, Fischer TK. Recommendations for respiratory syncytial virus surveillance at the national level. *European Respiratory Journal* **58**, 2021
- Torres AR, Guiomar R, Verdasca N, Melo A, Rodrigues AP, Rede Portuguesa de Laboratórios para o Diagnóstico da Gripe. Resurgence of Respiratory Syncytial Virus in Children: An Out-of-Season Epidemic in Portugal. *Acta Medica Portuguesa* **36**:343-352, 2023
- Torres-Fernandez D, Casellas A, Mellado MJ, Calvo C, Bassat Q. Acute bronchiolitis and respiratory syncytial virus seasonal transmission during the COVID-19 pandemic in Spain: A national perspective from the pediatric Spanish Society (AEP). *Journal of Clinical Virology* **145**: 1–5, 2021
- Ujii M, Tsuzuki S, Nakamoto T, Iwamoto N, Ujii M. Resurgence of respiratory syncytial virus infections during COVID-19 pandemic, Tokyo, Japan. *Emerging Infectious Diseases* **27**: 2969–2970, 2021
- Van Summeren J, Meijer A, Aspelund G, Casalegno JS, Erna G, Hoang U, Lina B, Lyon, V. study group in, Lusignan S, Teirlinck AC, Thors V, Paget J. Low levels of respiratory syncytial virus activity in Europe during the 2020/21 season: what can we expect in the coming summer and autumn/winter? *Eurosurveillance* **26**: 1–6, 2021
- Varela FH, Scotta MC, Polese-Bonato M, Sartor ITS, Ferreira CF, Fernandes IR, Zavaglia GO, de Almeida WAF, Arakaki-Sanchez D, Pinto LA. Absence of detection of RSV and influenza during the COVID-19 pandemic in a Brazilian cohort: Likely role of lower transmission in the community. *Journal of Global Health* **11**:1–5, 2021
- Weinberger Opek M, Yeshayahu Y, Glatman-Freedman A, Kaufman Z, Sorek N, Brosh-Nissimov T. Delayed respiratory syncytial virus epidemic in children after relaxation of COVID-19 physical distancing measures, Ashdod, Israel, 2021. *Eurosurveillance*, **26**, 2021
- Williams TC, Sinha I, Barr IG, Zambon M. Transmission of paediatric respiratory syncytial virus and influenza in the wake of the COVID-19 pandemic. *Eurosurveillance* **26**: 1–6, 2021
- World Health Organization (WHO). Coronavirus disease (COVID-19). Disponível em: https://www.who.int/health-topics/coronavirus#tab=tab_1, consultado em: 17-11-2021
- Yuan H, Yeung A, Yang W. Interactions among common non-SARS-CoV-2 respiratory viruses and influence of the COVID-19 pandemic on their circulation in New York City. *Influenza and Other Respiratory Viruses* 653–661, 2022
- Zheng Z, Pitzer VE, Shapiro ED, Bont LJ, Weinberger DM. Estimation of the Timing and Intensity of Reemergence of Respiratory Syncytial Virus following the COVID-19 Pandemic in the US. *JAMA Network Open* **4**: 1–13, 2021