



**FUNDAÇÃO EDSON QUEIROZ
UNIVERSIDADE DE FORTALEZA
CENTRO DE CIÊNCIAS DA SAÚDE
MESTRADO EM CIÊNCIAS MÉDICAS**

PAULA NEVES PIMENTEL GOMES

**COVID-19: ANÁLISE DO PERFIL DE PACIENTES PEDIÁTRICOS
INTERNADOS EM FORTALEZA-CEARÁ**

**FORTALEZA-CE
2022**

PAULA NEVES PIMENTEL GOMES

**COVID-19: ANÁLISE DO PERFIL DE PACIENTES PEDIÁTRICOS
INTERNADOS EM FORTALEZA-CEARÁ**

Dissertação apresentada ao Curso de Mestrado em Ciências Médicas da Universidade de Fortaleza como requisito para obtenção do Título de Mestre(a) em Ciências Médicas.

Orientador(a): Profa. Dra. Olívia Andrea Alencar Costa Bessa

**FORTALEZA-CE
2022**

Ficha catalográfica da obra elaborada pelo autor através do programa de geração automática da Biblioteca Central da Universidade de Fortaleza

Gomes, Paula Neves Pimentel .

COVID-19: ANÁLISE DO PERFIL DE PACIENTES PEDIÁTRICOS
INTERNADOS EM FORTALEZA-CEARÁ / Paula Neves Pimentel Gomes. -
2022
126 f.

Dissertação (Mestrado Acadêmico) - Universidade de
Fortaleza. Programa de Mestrado Em Ciências Médicas,
Fortaleza, 2022.

Orientação: Profa. Dra. Olívia Andrea Alencar Costa Bessa.

1. COVID-19. 2. Síndrome Inflamatória. 3. Pediatria. 4.
Criança Hospitalizada. I. Bessa, Profa. Dra. Olívia Andrea
Alencar Costa . II. Título.

PAULA NEVES PIMENTEL GOMES

COVID-19: ANÁLISE DO PERFIL DE PACIENTES PEDIÁTRICOS INTERNADOS
EM FORTALEZA-CEARÁ

Área de Concentração: Ciências Médicas

Linha de Pesquisa: I – Estudos Clínicos em Ciências Médicas

BANCA EXAMINADORA

Profa. Dra. Olívia Andrea Alencar Costa Bessa
Orientadora – UNIFOR

Prof. Dr. Jeová Keny Baima Colares
Membro Efetivo – UNIFOR

Profa. Dra. Virna Costa e Silva
Membro Efetivo – Universidade Federal do Ceará

Aprovada em 06/04/2022

RESUMO

Introdução: No final de 2019, um novo vírus pertencente à família *Coronaviridae* foi responsável por casos de pneumonia que logo se espalharam, constituindo uma pandemia. Até o momento, os estudos demonstram que a população pediátrica parece possuir algum grau de proteção natural contra esta infecção, apresentando menor morbimortalidade associada. A maioria dos pacientes pediátricos avaliados tiveram infecção oligossintomática ou assintomática. Entretanto, alguns apresentaram evolução clínica desfavorável, sendo necessária hospitalização. Pacientes que possuem comorbidades e os que evoluíram com Síndrome Inflamatória Multissistêmica Pediátrica (SIM-P) necessitaram, com maior probabilidade, de suporte clínico intensivo e apresentaram maior risco para desfecho fatal. **Objetivo:** analisar a história natural da infecção pelo novo coronavírus (SARS-CoV-2) em crianças e adolescentes hospitalizados no município de Fortaleza. **Método:** trata-se de estudo observacional e analítico com caráter retrospectivo do tipo coorte, envolvendo indivíduos, hospitalizados em leitos de pediatria em Fortaleza-Ceará, com diagnóstico laboratorial confirmado para infecção por SARS-CoV-2, entre junho de 2020 e junho de 2021. Foram analisadas características sociodemográficas, clínicas e laboratoriais. Três desfechos principais foram avaliados: SIM-P (21 pacientes), admissão em unidade de terapia intensiva (52 pacientes) e óbito (13 pacientes). **Resultados:** 202 indivíduos menores de 19 anos com diagnóstico laboratorial confirmado foram incluídos no estudo. A mediana da idade foi de 6,39 anos; 51,5% eram do sexo masculino; 73,8% tinham alguma comorbidade e 12,9% apresentaram a forma assintomáticos da infecção por SARS-CoV-2. Os sintomas mais comuns na admissão hospitalar, foram febre, tosse e dispneia. Foi possível observar que indivíduos com SIM-P apresentaram mais sintomas no trato gastrointestinal [Dor abdominal – OR = 15,56 (1,35 – 179,45)] e sintomas mucocutâneos [Conjuntivite – OR = 32,76 (2,55 – 420,25) e exantema – [OR = 24,78 (1,71 – 359,42)], provas inflamatórias mais elevadas e maior risco para doença severa ou crítica, porém não evoluíram com taxas maiores de letalidade. Os sinais e sintomas mais relacionados com a necessidade de suporte intensivo foram mialgia [OR = 5,87 (1,63 – 21,17)]; dispneia – [OR = 2,57 (1,09 – 6,11)]; redução da hemoglobina no hemograma admissional – [OR = 0,79 (0,66 – 0,96)], e lesão renal aguda – [OR = 4,01 (1,03 – 15,58)]. Também foi observado que comorbidades específicas, principalmente associadas a imunodepressão, apresentaram maior risco de evoluir com óbito. **Conclusão:** Os dados descritos neste trabalho chamam atenção para grupos com maior morbimortalidade associada ao COVID-19 e sinais clínicos que podem servir de alerta para evolução não favorável. Desenvolver protocolos envolvendo estes fatores de risco são ações que podem contribuir para redução do impacto deste vírus na população pediátrica.

Palavras-chave: COVID-19; Síndrome Inflamatória; Pediatria; Criança Hospitalizada

ABSTRACT

Introduction: At the end of 2019, a new virus belonging to the *Coronaviridae* family was responsible for cases of pneumonia that quickly spread, constituting a pandemic with alarming numbers and consequences. So far, studies have shown that the pediatric population seems to have natural protection against this infection, with lower associated morbidity and mortality. Most patients evaluated in this age group had oligosymptomatic or asymptomatic infections. However, some of these presented unfavorable clinical evolution and required greater clinical support, requiring hospitalization. Patients with comorbidities and those who developed Multisystem Inflammatory Syndrome in Children (MIS-C) were more likely to need intensive clinical support and were at higher risk for a fatal outcome. **Objective:** To analyze the natural history of the disease caused by the new coronavirus (SARS-CoV-2) in hospitalized children and adolescents in the city of Fortaleza. **Method:** this is an observational, descriptive and analytical study with a retrospective cohort character, carried out in pediatric patients, hospitalized in Fortaleza-Ceará, with a positive test for SARS-CoV-2, between June 2020 and June 2021. **Results:** 202 individuals under 19 years of age with a confirmed laboratory diagnosis were included in the study. The median age of these patients was 6.39 years; 51.5% were male; 73.8% had some comorbidity and 12.9% remained asymptomatic from a COVID-19 perspective throughout the study. The most common complaints at hospital admission were fever, cough and dyspnea. The least described were bradycardia, hemoptysis, ageusia and anosmia. Three main outcomes were selected: SIM-P (21 patients), admission to the intensive care unit (52 patients) and death (13 patients). It was possible to observe that patients with SIM-P had more gastrointestinal symptoms, [Abdominal pain – OR = 15.56 (1.35 – 179.45)] mucocutaneous symptoms [Conjunctivitis – OR = 32.76 (2.55 – 420.25) and exanthema – OR = 24.78 (1.71 – 359.42)], higher inflammatory tests and greater risk for severe or critical illness, but they did not develop higher lethality rates. The signs and symptoms most related to the need for intensive support were myalgia – OR = 5.87 (1.63 – 21.17); dyspnea – OR = 2.57 (1.09 – 6.11); low levels of hemoglobin in the admission blood count – OR = 0.79 (0.66 – 0.96) and acute kidney injury – OR = 4.01 (1.03 – 15.58). It was also observed that specific comorbidities, mainly associated with immunosuppression, presented a higher risk of progressing to death. **Conclusion:** The data described in this work draw attention to groups with higher morbidity and mortality associated with COVID-19 and clinical signs that can serve as an alert for an unfavorable evolution. Developing protocols involving these risk factors are actions that can contribute to reducing the impact of this virus in the pediatric population.

Keywords: COVID-19; Multisystem Inflammatory Syndrome; Pediatrics; Hospitalized Children.

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

- **2019-nCoV** = *2019 novel coronavirus*
- **CDC** = *Centers for Disease Control and Prevention*
- **CLIA** = Imunoensaio por quimiluminescência
- **COVID-19** = *COronaVirus + Disease + 2019*
- **DK** = Doença de Kawasaki
- **ECA 2** = Enzima Conversora de Angiotensina 2
- **ECLIA** = Imunoensaio por eletroquimioluminescência
- **ELISA** = Ensaio Imunoenzimático
- **HCoVs** = *Human Coronaviruses*
- **HIAS** = Hospital Infantil Albert Sabin
- **IgM, IgA, IgG** = Imunoglobulina M, A, G
- **ISARIC** = *International Severe Acute Respiratory and emerging Infection Consortium*
- **LHHF** = Linfocitose Hemofagocítica
- **MERS-CoV** = *Middle East Respiratory Syndrome Coronavirus*
- **MIS-C** = *Multisystem Inflammatory Syndrome in Children*
- **NHS** = *National Health Service*
- **NT-proBNP** = N-terminal do peptídeo natriurético tipo B
- **OMS** = Organização Mundial da Saúde
- **PCR** = Proteína C Reativa
- **PIMS-TS** = *Pediatric Inflammatory Multisystem Syndrome Temporally associated with COVID-19*
- **RNA** = *Ribonucleic acid*
- **RT-LAMP** = *Reverse Transcription Loop-Mediated isothermal Amplification*
- **RT-PCR** = *Reverse Transcription Polymerase Chain Reaction*
- **SAM** = Síndrome de Ativação Macrofágica

- **SARS-CoV** = *Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus*
- **SARS-CoV-2** = *Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2*
- **SDRA** = Síndrome do Desconforto Respiratório Agudo
- **SG** = Síndrome Gripal
- **SIM- P** = Síndrome Inflamatória Multissistêmica Pediátrica
- **SIVEP-Gripe** = Sistema de Informação da Vigilância Epidemiológica
- **SOPAI** = Hospital Infantil da Sociedade de Assistência e Proteção à Infância
- **SRAG** = Síndrome Respiratória Aguda Grave
- **SUS** = Sistema Único de Saúde
- **TALE** = Termo de Assentimento Livre e Esclarecido
- **TCLE** = Termo de Consentimento Livre e Esclarecido
- **TP** = Tempo de Protrombina
- **TTPa** = Tempo de Tromboplastina Parcial ativado
- **UTI** = Unidade de Terapia Intensiva
- **UTIp** = Unidade de Terapia Intensiva pediátrica
- **VHS** = Velocidade de Hemossedimentação

SUMÁRIO

1. CONSIDERAÇÕES INICIAIS.....	10
1.1. HISTÓRICO DA FAMÍLIA CORONAVIRIDAE E MODO DE TRANSMISSÃO... 10	
1.2. EPIDEMIOLOGIA	12
1.3. MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS.....	16
1.3.1. Manifestações Clínicas em Crianças e Adolescentes.....	17
1.3.2. Síndrome Inflamatória Multissistêmica Pediátrica (SIM-P).....	20
1.4. DIAGNÓSTICO DA COVID-19.....	23
1.5. IMPACTOS INDIRETOS DA COVID-19 E O CONCEITO DE SINDEMIA.....	25
2. JUSTIFICATIVA.....	27
3. OBJETIVOS.....	28
3.1. OBJETIVO GERAL.....	28
3.1. OBJETIVOS ESPECÍFICOS.....	28
4. METODOLOGIA.....	29
4.1. TIPO DE ESTUDO.....	29
4.2. LOCAL E PERÍODO DO ESTUDO.....	29
4.3. PARTICIPANTES.....	30
4.3.1. Critérios De Inclusão.....	31
4.3.2. Critérios de Exclusão.....	31
4.4. COLETA DE DADOS.....	31
4.5. ANÁLISE DE DADOS.....	32
4.6. ASPECTOS ÉTICOS.....	32
REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	34
6. RESULTADOS.....	41
6.1. ARTIGO 1.....	42
6.2. ARTIGO 2.....	62
7. CONSIDERAÇÕES FINAIS.....	85
APÊNDICES.....	87
ANEXOS.....	120

1. CONSIDERAÇÕES INICIAIS

1.1. HISTÓRICO DA FAMÍLIA CORONAVIRIDAE E MODO DE TRANSMISSÃO

Coronavírus são patógenos comuns em seres humanos e outros vertebrados. Causam lesões em vários órgãos e sistemas como respiratório, gastrointestinal e nervoso (JIANG et al., 2020; ZIMMERMANN; CURTIS, 2020; MCINTOSH, 2021). O primeiro registro do poder debilitante de um coronavírus data de 1912 quando alemães descreveram uma doença febril em um gato. Estima-se que, antes desta data, esta família de vírus já acometia várias espécies de animais, incluindo humanos, mas existem poucos registros acerca disso (CYRANOSKI, 2020). Os vírus pertencentes à família **Coronaviridae** possuem alta capacidade para mutação e recombinação, facilitando a adaptação/infecção em novas espécies (ZIMMERMANN; CURTIS, 2020).

Em comparação com o tamanho de outros vírus que infectam humanos, os coronavírus são considerados grandes. Com 30 mil bases genéticas, eles têm o maior genoma de todos os RNA (*Ribonucleic acid*) vírus. Além disso, é um dos poucos RNA vírus que possuem um mecanismo de revisão genômica que aumentam sua estabilidade genética, diminuindo a chance de acumularem mutações os enfraqueceriam. Eles frequentemente recombina, trocando pedaços de seu RNA com outros coronavírus, gerando versões que ganham a capacidade de infectar novas células e, assim, podem transitar entre espécies de animais diferentes (CYRANOSKI, 2020).

Coronavírus podem ser divididos em 4 (quatro) gêneros. Destes, 2 (dois) têm importância clínica comprovada (**α** e **β**) por causar infecções em pessoas e recebem a denominação de *Human Coronaviruses* (HCoVs) (DONG et al., 2020). Os primeiros relatos de infecções em seres humanos começaram a partir da década de 1960, quando pesquisadores do Reino Unido e Estados Unidos descreveram vírus com estruturas semelhantes a coroas que estavam causando resfriado comum (CYRANOSKI, 2020; ZIMMERMANN; CURTIS, 2020). Até o ano de 2002, eram conhecidos 4 (quatro) coronavírus que causavam doença em seres humanos e são endêmicos globalmente: HCoV-229E, -HKU1, -NL63 e -OC43. São responsáveis por 10 - 30% das infecções de vias aéreas superiores em adultos no mundo (PAULES; MARSTON; FAUCI, 2020).

Em 2002, na China, foi descrito um novo membro desta família, que rapidamente se espalhou por vários outros países, foi associado a doença pulmonar severa (20 - 30% dos pacientes necessitaram de ventilação mecânica) e alta taxa de mortalidade (6 a 17%) em adultos, sendo denominado *Severe Acute Respiratory syndrome coronavírus* (SARS-CoV). Dez anos depois, na Arábia Saudita, outro vírus da mesma família, que foi transmitido de camelos para humanos, se disseminou rapidamente para outros 27 países. Com morbidade e mortalidade superior ao SARS-CoV (estimativas de necessidade de ventilação mecânica em 50 a 89% dos pacientes e taxas de fatalidade em torno de 20 a 40% em adultos e 6% em crianças) este novo membro foi denominado *Middle East Respiratory Syndrome Coronavirus* (MERS-CoV) (DONG et al., 2020; PAULES; MARSTON; FAUCI, 2020; ZIMMERMANN; CURTIS, 2020).

Em dezembro de 2019, um novo coronavírus, foi responsável pela manifestação de uma série de casos de pneumonia na cidade de Wuhan-China (JIANG et al., 2020). Esta cepa diferente foi identificada por cientistas chineses em 3 de janeiro de 2020 e nomeada inicialmente, pela Organização Mundial da Saúde (OMS), como: *2019 novel coronavirus* (2019-nCoV), posteriormente substituído para *Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2* (SARS-CoV-2). A doença causada por este novo coronavírus recebeu o nome COVID-19 - resultado da junção dos termos *CO*rona*V*irus + *D*isease + 2019 (DONG et al., 2020; OPAS, 2020; WHO, 2020).

O novo patógeno rapidamente se disseminou para os demais países. Em 30 de janeiro de 2020, a OMS declarou que este novo surto se tratava de uma emergência de Saúde Pública de importância internacional e, em 11 de março do mesmo ano, definiu a doença emergente como pandêmica (OMS, 2020).

Pesquisas demonstram que este novo vírus é mais transmissível do que os anteriores, sendo a transmissão respiratória entre pessoas a principal forma de transmissão. Postula-se que gotículas produzidos por tosse, espirros e o contato de mucosas com superfícies contaminadas representam as principais fontes de infecção (MEYEROWITZ et al., 2021; ROTHE et al., 2020). O vírus pode permanecer viável em superfícies por dias, mas é facilmente destruído com álcool, desinfetantes e hipoclorito de sódio (SINGHAL, 2020). Outras formas de transmissão como objetos contaminados, partículas virais dispersas no ar ou espécimes não respiratórios (fezes, sangue ou sêmen) são avaliadas em algumas

pesquisas, mas demonstram menor poder de contaminação e merecem mais estudos (MCINTOSH, 2021; PHAN et al., 2020; WANG et al., 2020; WU et al., 2020).

Não há evidências fortes até o momento de transmissão vertical, durante a gestação, parto e amamentação (KARIMI-ZARCHI et al., 2020). Apesar de análises de placenta e líquido amniótico terem sido positivos para SARS-CoV-2 em gestantes com COVID-19 confirmada, tornando possível a infecção no feto, os estudos vêm mostrando taxas de positividade baixas para fetos e recém-nascidos (WEFFORT et al., 2020; OPAS, 2021).

Em um estudo multicêntrico, com objetivo avaliar a situação da COVID-19 perinatal na América Latina, foram incluídas 86 mulheres grávidas em onze unidades de saúde espalhadas por sete países. A maioria das gestantes estava assintomática (68%) e das 27 (31%) sintomáticas, 24 apresentavam quadro leve a moderado e somente 6 (7%) necessitaram de admissão em Unidade de Tratamento Intensivo (UTI). Todos os recém-nascidos foram testados (RT-PCR = *Reverse Transcription Polymerase Chain Reaction* - entre as 16 e 36 horas de vida) e somente 6 tiveram resultado positivo (não foi abordado a provável via de contágio). Dentre os bebês com exame positivo, todos apresentaram desconforto respiratório leve e transitório e não ocorreram óbitos (SOLA et al., 2020). Como este estudo, outros vêm demonstrando que a infecção neonatal precoce é rara e, quando ocorre, geralmente é leve. Com isto, os protocolos geralmente desencorajam a separação do bebê e da mãe após o nascimento e orientam o aleitamento materno se os dois estiverem em boas condições de saúde (GALE et al., 2021; SOLA et al., 2020; WEFFORT et al., 2020; OPAS, 2021).

1.2. EPIDEMIOLOGIA

Em pouco mais de vinte dias após ser considerada uma pandemia, já haviam sido relatadas 1.174.652 casos de COVID-19 no mundo (de acordo com as definições de casos e estratégias de teste aplicadas nos países afetados), incluindo 64.400 mortes (ECDC, 2022). Esses números duplicaram e em menos de um mês, já havia 2.471.136 casos e 169.006 óbitos, demonstrando a alta infectividade e potencial gravidade desta afecção (CEARÁ, 2021). Os casos e óbitos aumentaram de forma exponencial e descontrolada.

Por ser um patógeno recém-introduzido no ambiente, no início da pandemia todos os indivíduos eram suscetíveis a infecção por SARS-CoV-2, incluindo crianças e adolescentes (BRODIN, 2020; DONG et al., 2020). O novo coronavírus e suas variantes são altamente infecciosas. Pesquisas avaliaram que a taxa de ataque (proporção de indivíduos que um agente pode infectar em um local e período específicos), no início da pandemia, era duas a três vezes maior do que as da gripe por H1N1 em 2009 (SINGHAL, 2020).

O Brasil é um país de dimensões continentais, com 210 milhões de habitantes espalhados por 5 (cinco) macrorregiões, com clima, recurso e estados com níveis diferentes de desenvolvimento e tem sido um dos locais mais acometidos pela pandemia da COVID-19. Poucos meses após o início da pandemia (agosto/2020), os sistemas de base de dados nacionais já registravam mais de 3 milhões de casos espalhados por 99% dos municípios brasileiros. Os óbitos em pacientes maiores de 20 anos neste período, foram mais comuns em indivíduos com comorbidades, analfabetos, negros e indígenas, demonstrando que as desigualdades sociais contribuem de forma importante nos desfechos durante a pandemia (OLIVEIRA et al., 2021).

No Brasil, o primeiro caso foi notificado pelo Ministério da Saúde em 26 de fevereiro de 2020 com crescimento exponencial nos meses seguintes, como ocorreu em outros países. Em Boletim Epidemiológico divulgado pelo Ministério da Saúde, foi observado que até outubro de 2021, o Brasil ocupava o terceiro lugar no mundo em número de casos (21.723.559) e, de forma preocupante, assumia a segunda posição em relação a óbitos acumulados (605.457). Neste mesmo documento, os Estados Unidos ocupavam o primeiro lugar nesse *ranking*, com 45.427.464 casos acumulados e 735.800 óbitos (BRASIL, 2021).

Considerando as diferentes regiões do País e seus estados, as maiores taxas de incidência acumulada se encontram no Sul e Centro-oeste, com Roraima tendo a maior taxa de incidência do país e Rio de Janeiro com a maior taxa de mortalidade (BRASIL, 2021).

Em um levantamento com dados do SIVEP-Gripe (Sistema de Informação da Vigilância Epidemiológica), foi possível observar que a região Norte do Brasil concentrava aproximadamente 36% dos pacientes pediátricos internados. Apesar de representar em torno de um terço das internações nesta faixa etária, esta região concentrava mais da metade dos óbitos (em torno de 57%). Mostrando que

cenários socioeconômicos mais desfavoráveis contribuem de forma importante na morbimortalidade associada a COVID-19 (SOUSA et al., 2021).

O Ceará foi o primeiro estado da região Nordeste a notificar casos de infecção por SARS-CoV-2 (CAVALCANTE et al., 2021). Dados do IntegraSUS (plataforma online da Secretaria de Saúde do Estado do Ceará) demonstram que desde o início da pandemia até a data atual (março de 2022) foram confirmados 1.239.702 casos de COVID-19 e 26.699 óbitos, com letalidade estimada em 2,2% no Estado. Em torno de um terço dos casos estão na capital - Fortaleza. Quando avaliado somente a faixa etária pediátrica, nota-se um predomínio significativo nos pacientes entre 10-19 anos, diferente da tendência geral brasileira (CEARÁ, 2021).

Foram registrados 24.293 óbitos até o dia 25 de setembro de 2021, em todos os 184 municípios do Estado, com maior prevalência em pacientes idosos e com comorbidades e taxa média de 147,2 óbitos/100 mil habitantes. As maiores taxas de mortalidade foram registradas nos municípios de Fortaleza, Maracanaú, Caucaia, na região metropolitana e nos municípios de Brejo Santo, Tauá e Russas (CEARÁ, 2021).

O SARS-CoV-2 tem taxas gerais de infecção similares em crianças e adultos. Entretanto, na Pediatria, os estudos demonstram que as manifestações clínicas da COVID-19 podem não ser típicas e parecem relativamente mais brandas do que em pacientes adultos (DONG et al., 2020; WU et al., 2020), requerendo internação em apenas 5 - 10% dos casos (GARAZZINO et al., 2020). As razões para isso ainda não estão bem estabelecidas, mas várias teorias foram discutidas, envolvendo diferenças do sistema imunológico, como função tímica, imunidade por reação cruzada para coronavírus causador de resfriado comum, diferenças na expressão do receptor de entrada viral ECA 2 (Enzima Conversora de Angiotensina 2), bem como um melhor estado de saúde entre as crianças (menos comorbidades) em comparação com os idosos (BRODIN, 2020, DONG et al., 2020) Os dados disponíveis, desde as primeiras pesquisas, sugerem que a proporção de casos graves e críticos na pediatria parece estar inversamente relacionada à idade, sugerindo que crianças pequenas e, em particular, lactentes e pré-escolares, podem ser mais vulneráveis à morbidade relacionada ao COVID-19 (DONG et al., 2020).

Seguindo as estatísticas mundiais e de outros estados do Nordeste, no Ceará se encontra uma taxa maior de letalidade pediátrica em lactentes, principalmente em menores de 1 ano (Tabela 1) (CEARÁ, 2021; HARWOOD et al., 2022; LOPES et al., 2021).

Tabela 1. Óbitos pediátricos por COVID-19, segundo sexo e faixa etária, Ceará, 2021

Faixa etária	MASCULINO		FEMININO	
	N (%)	LETALIDADE	N (%)	LETALIDADE
< 1 ano	32 (0,4)	1,2	31 (0,5)	1,2
1-9 anos	14 (0,2)	0,1	15 (0,2)	0,2
10-19 anos	21 (0,3)	0,1	20 (0,3)	0,1
TOTAL	7.394 (54,7)	2,8	6.133 (45,3)	1,9

Fonte: Boletim epidemiológico da Secretaria de Saúde do Ceará, Nº31

Análises realizadas com dados de Fortaleza no primeiro semestre de 2020, revelam que a pandemia contribuiu sobremaneira para acentuar e tornar mais nítida a desigualdade social. Foram avaliadas as taxas de incidência e mortalidade por bairro. Os dados revelaram maior incidência em bairros com condições socioeconômicas mais precárias. Os bairros com piores condições de vida (mais de 30% da população vivendo em condições de pobreza, vivendo com menos de 1 salário-mínimo e com taxas maiores de analfabetismo) também apresentaram índices maiores de mortalidade. (SANHUEZA-SANZANA et al., 2021). Dados mundiais semelhantes foram apresentados em estudo de revisão sistemática que comparou as taxas de mortalidade e admissão em UTI pediátricas encontradas em países desenvolvidos e em desenvolvimento, demonstrando diferença significativa com desfechos mais desfavoráveis nos lugares com maior índice de pobreza (KITANO et al., 2021).

É importante ressaltar que a confirmação dos casos e óbitos depende diretamente da capacidade local (município/região) de realização de exames laboratoriais específicos para COVID-19 e da notificação realizada pelos profissionais e órgãos de saúde. No início da pandemia, os testes laboratoriais para confirmação da doença eram reservados para os casos mais graves ou

grupos com fatores de risco. (MCINTOSH, 2021; OLIVEIRA et al., 2021) Com isto, estima-se que estados e municípios tenham taxas variadas de subnotificação, podendo resultar em baixas taxas de incidência e mortalidade, incompatíveis com a realidade.

Mesmo com a disseminação mundial, os padrões epidemiológicos da COVID-19 necessitam de uma melhor compreensão. O conhecimento da doença ajudará na priorização dos recursos, que por vezes foram tão limitados durante a pandemia (BRODIN, 2020) e o entendimento acerca do impacto da doença na população geral e na faixa etária pediátrica.

1.3. MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS

A COVID-19 apresenta um amplo espectro de manifestações, variando de casos assintomáticos (14 a 42%) (VINER et al., 2021) a insuficiência respiratória. (CASCELLA et al., 2022; SINGHAL, 2020). Todavia, a maioria das infecções são oligossintomáticas, principalmente quando analisada separadamente a faixa etária pediátrica (SWANN et al., 2020). Desde o início da pandemia, foi possível observar que pacientes idosos e com comorbidades eram mais suscetíveis aos desfechos mais desfavoráveis, como internamento e óbito, com taxas entre 50-75% de casos fatais relatados nos primeiros estudos sobre COVID-19 (SINGHAL, 2020). Vale lembrar que no início da pandemia, com testes mais limitados, somente os casos internados e graves eram testados, elevando estas taxas (MCINTOSH, 2021).

As características clínicas mais relatadas incluem febre, tosse, dor de garganta, fadiga, cefaleia, mialgia e dispneia. Em casos graves, a COVID-19 pode ser complicada por síndrome do desconforto respiratório agudo (SDRA), sepse e choque séptico, falência de múltiplos órgãos, incluindo lesão renal aguda e cardíaca (SINGHAL, 2020).

De acordo com a gravidade clínica, a COVID-19 pode ser classificada em infecção assintomática, leve, moderada, severa e crítica com as características a seguir (CASCELLA, et al., 2022; DONG et al., 2020):

- Assintomática: pacientes com testes de biologia molecular ou detecção de antígenos positiva para SARS-CoV-2, sem queixas clínicas indicativas da COVID-19. Pacientes nesta condição podem estar numa fase pré-sintomática, evoluindo ou não com sintomas ao longo do tempo.

- Leve: sintomas sugestivos de infecção de vias aéreas superiores com ou sem febre. Podendo também apresentar sintomas digestivos, anosmia ou ageusia, não evoluindo com queixas como dispneia, rebaixamento do sensório, sinais de hipoxemia ou de instabilidade hemodinâmica. Exames de imagem do tórax dentro da normalidade. Podem ser cuidados com sintomáticos e em domicílio.
- Moderada: sinais e sintomas sugestivos de comprometimento de vias aéreas inferiores/pneumonia. Demonstram um comprometimento do estado geral, sem desenvolver hipoxemia em ar ambiente ou instabilidade hemodinâmica.
- Severa: pacientes já com indicação de cuidados de terapia intensiva. Apresentam alterações clínicas como dispneia, hipoxemia, podendo evoluir com insuficiência respiratória e necessidade de suporte respiratório. Exames de imagem demonstram comprometimento de mais de 50% dos pulmões.
- Crítica: doentes com sinais de choque, disfunção respiratória mais grave, comprometimento do sistema nervoso central, coagulopatia, falência orgânica ou alterações cardíacas. Frequentemente com necessidade de drogas vasoativas e suporte respiratório invasivo.

1.3.1. Manifestações Clínicas em Crianças e Adolescentes

Vários estudos evidenciam que a maioria dos pacientes pediátricos avaliados tiveram quadros clínicos leves, com taxa de assintomáticos em torno de 40%. Dos pacientes sintomáticos, grande parte evoluiu com quadros respiratórios brandos, difícil de distinguir de outras infecções de vias aéreas superiores. Sendo febre e tosse as queixas mais referidas. A infecção por SARS-CoV-2 na pediatria tem sido subdiagnosticada e subnotificada (HOWARD-JONES et al., 2022)

Um estudo italiano pesquisou a taxa de positividade para SARS-CoV-2 em crianças internadas com suspeita clínica da infecção, comparando com pacientes das mesmas faixas etárias internadas por outras patologias. Foi observado que crianças mais velhas apresentaram quadro clínico mais aparente com sintomas inespecíficos (principalmente cefaleia). Além disso, eles concluíram que a presença de história de exposição ao vírus (contato com pessoa infectada) é o

dado de maior valor preditivo de infecção pelo novo coronavírus. Por outro lado, o estudo evidenciou que crianças sem febre ou sem história de contato com pessoas doentes mesmo com sintomas respiratórios leves, em sua maioria, testaram negativo para infecção por SARS-CoV-2 (ROVERSI et al., 2021).

Na tentativa de sugerir um modelo preditivo de sintomas que fossem mais acurados para infecção por SARS-CoV-2 na pediatria, um grupo da Espanha encontrou que cefaleia e fadiga foram queixas relevantes para todas as idades, enquanto febre baixa a moderada foi o sinal mais importante para predizer COVID-19 em menores de 6 anos. Para as crianças mais velhas, os sintomas mais determinantes foram anosmia e ageusia (ANTOÑANZAS et al., 2021).

O *International Severe Acute Respiratory and emerging Infection Consortium* (ISARIC) após analisar mais de 60 mil pacientes (crianças, adultos e idosos) internados no primeiro semestre de 2020 em hospitais da Inglaterra, País de Gales e Escócia, encontrou três fenótipos clínicos mais comuns de apresentação na pediatria e os classificou da seguinte maneira: (1) Doença Respiratória; (2) Doença Mucocutânea-intestinal sistêmica e (3) Doença Neurológica. Sendo que sintomas como náuseas, vômitos, dor abdominal, cefaleia e dor de garganta eram mais comuns com o aumento da idade. Além disso, ao analisarem os sintomas mais comuns das crianças e adolescentes admitidos em UTI, verificaram que os fenótipos com acometimento neurológico ou sistêmico, apesar de menos comuns, foram mais prevalentes neste grupo de maior gravidade (SWANN et al., 2020).

Nas crianças, segundo um artigo de revisão, os órgãos mais acometidos pelo SARS-CoV-2, depois do sistema respiratório, em ordem decrescente de frequência, foram os do trato gastrointestinal, renal, cardiovascular, neurológico, hematológico e linfático, cutâneo, hepático, ocular, olfatório e gustativo (POUSA et al., 2021).

Manifestações neurológicas e comprometimento cardíaco foram relatados em menos de 5% das crianças hospitalizadas e podem coexistir com sintomas pulmonares (HOWARD-JONES et al., 2022).

Sinais e sintomas extrapulmonares foram relatados em várias publicações, com gradiente de gravidade variável:

- Gastrointestinais: sintomas como náuseas, vômitos, diarreia e dor abdominal são descritos em todas as faixas etárias e guardam correlação

positiva com a síndrome inflamatória. Também foram descritos casos de isquemia mesentérica aguda e trombose de veia porta (CASCELLA et al., 2022; FERNANDES et al., 2021).

- Renais: a lesão renal geralmente é multifatorial e de gravidade variável, podendo necessitar de terapia de substituição renal. Quando analisadas todas as faixas etárias, a manifestação extrapulmonar mais comum da COVID-19 é a insuficiência renal aguda e está relacionada com aumento de mortalidade (CASCELLA et al., 2022). O comprometimento renal pode ser atribuído ao efeito citopático pelo tropismo viral ao tecido renal com lesão celular, a efeitos secundários à infecção por SARS-CoV-2 relacionados à resposta inflamatória sistêmica (hipoperfusão renal, ação de citocinas, disfunção orgânica) ou atribuído à toxicidade de drogas utilizadas durante o tratamento (BRESOLIN et al., 2021).
- Cardíacas: infarto agudo do miocárdio, miocardite, arritmias, cardiomiopatias e choque cardiogênico foram alterações já relacionadas à infecção pelo SARS-CoV-2. O acometimento cardíaco ganha maior relevância na Síndrome Inflamatória associada a COVID-19, que cursa com alta incidência de comprometimento do miocárdio e choque cardiogênico (CASCELLA et al., 2022; FELDMSTEIN et al., 2020).
- Neurológicas: sintomas como anosmia e ageusia foram relatados com maior frequência por adolescentes e adultos. Outras manifestações neurológicas descritas foram: cefaleia, acidente vascular cerebral, alterações variáveis da consciência, crises epiléticas, encefalite, desenvolvimento de síndromes desmielinizantes agudas e síndrome de Guillain-Barré (CASCELLA et al., 2022). Com exceção da cefaleia, estas outras apresentações foram descritas mais raramente e fazem parte do amplo espectro clínico relacionado à infecção por SARS-CoV-2 (SWANN et al., 2020). Aproximadamente um terço dos pacientes podem permanecer com déficits neurológicos no momento da alta hospitalar (HOWARD-JONES et al., 2022).
- Hematológicas: a maioria dos pacientes sintomáticos apresentará alterações inespecíficas no hemograma, como linfopenia e plaquetopenia. Geralmente os marcadores inflamatórios estão elevados e guardam

correlação importante com a gravidade clínica e desenvolvimento de complicações. A presença do vírus tem sido bem relacionada com estado de hipercoagulabilidade e risco para eventos tromboembólicos, especialmente em adultos e idosos (CASCELLA et al., 2022; LIPPI; PLEBANI, 2020).

- Cutâneas: lesões de vários tipos têm sido descritas, sendo a dermatofitose a mais relatada. Também foram descritos exantema maculopapular não-acral, vesicular e urticariforme, lesões variceliformes, Kawasaki-like, lesões com livedo reticular e púrpura e erupção sugestiva de eritema multiforme, dentre outras (CASCELLA et al., 2022; KHALILI et al., 2021).
- Hepatobiliares: as transaminases podem estar alteradas mesmo em casos mais leves. Disfunção hepática importante geralmente ocorre em casos severos ou críticos. Hepatite aguda mais importante é mais comum em pacientes adultos, sendo rara em crianças e adolescentes (CASCELLA et al., 2022; HOWARD-JONES et al., 2022).
- Endócrinas: geralmente associadas com o metabolismo da glicose. Níveis elevados de glicemia e cetoacidose diabética foram relacionados em pacientes internados pela COVID-19 (CASCELLA et al., 2022).

1.3.2. Síndrome Inflamatória Multissistêmica Pediátrica (SIM-P)

Em de abril de 2020, o *National Health Service* (NHS) do Reino Unido, além de órgãos italianos e americanos de saúde, divulgaram alertas de casos crescentes de pacientes pediátricos previamente hígidos com sintomas febris, estado inflamatório exacerbado e sinais de choque cardiovascular (FELDSTEIN et al., 2020). O que chamou mais atenção nesses pacientes foi a relação temporal entre os sintomas apresentados e sintomas de COVID-19, descritos semanas antes. Estes pacientes apresentavam quadros com características semelhantes a Doença de Kawasaki (DK), Síndrome do Choque Tóxico e Linfocitose hemofagocítica (LHHF) / Síndrome da Ativação Macrofágica (SAM). Na primeira quinzena de maio de 2020, o *Centers for Disease Control and Prevention* (CDC) estabeleceu critérios para definição da Síndrome Inflamatória Multissistêmica Pediátrica (SIM-P, sigla em português) e orientou a notificação de casos que preenchessem estes critérios (FELDSTEIN et al., 2020; NAKRA et al., 2020). Outras denominações para a mesma morbidade são em inglês *Multisystem*

Inflammatory Syndrome in Children (MIS-C) adotada pela OMS ou *Pediatric Multisystem Inflammatory Syndrome temporally associated with COVID-19* (PIMS-TS) (BRASIL, 2021).

Uma análise dos primeiros pacientes internados em hospitais americanos possibilitou traçar um perfil geral desta condição associada a COVID-19. Foram avaliados 186 pacientes que apresentaram mediana de idade por volta dos 8 anos, com 73% sem relatos de comorbidades. Em relação aos sinais e sintomas, 71% tiveram acometimento de 4 (quatro) órgãos ou sistemas, sendo os mais relevantes: trato gastrointestinal (92%), cardiovascular (80%), hematológico (76%), mucocutâneo (74%) e respiratório (70%). A maioria necessitou de suporte de UTI, principalmente pelo grave comprometimento cardiovascular e de drogas vasoativas (FELDSTEIN et al., 2020).

A SIM-P é considerada uma complicação da COVID-19, sendo critério obrigatório a comprovação de infecção prévia (por sorologia ou RT-PCR ou pesquisa de antígeno viral) ou vínculo epidemiológico com casos de COVID-19. É decorrente de uma resposta inflamatória exacerbada à presença do vírus no organismo com mecanismos ainda não totalmente esclarecidos. Condição considerada rara, mas com potencial gravidade. (BRASIL, 2021; SIMON JUNIOR et al., 2021).

Ao contrário da população adulta, na qual predomina a doença pulmonar, COVID-19 grave na infância parece mais tipificado por uma resposta inflamatória imunomediada, com ou sem SIM-P associado (LIN et al., 2021).

Um estudo multicêntrico brasileiro, que avaliou dados de 56 pacientes internados em 17 Unidades de Terapia Intensiva pediátricas (UTIp) de 5 estados, demonstrou que 59% das crianças avaliadas apresentaram sintomas de choque, 75% tinham elevação dos marcadores de disfunção cardíaca e tiveram permanência mediana de 6 dias na UTIp. Além da necessidade de suporte intensivo, o manejo destes casos envolveu tratamentos de custo elevado, como imunoglobulina humana intravenosa (89% dos casos) e corticóide em dose de pulsoterapia (54% dos casos) (LIMA-SETTA et al., 2021).

O diagnóstico da SIM-P no Brasil é realizado com critérios clínico-laboratoriais propostos pelo Ministério da Saúde que tomaram como base a definição da OMS (Quadro 1).

Quadro 1 – Definição de caso de SIM-P pelos critérios do Ministério da Saúde

Presença de febre (>38°C) por 3 ou mais dias em pessoas de 0 a 19 anos +
Pelo menos 2 dos seguintes: <ul style="list-style-type: none"> ▪ Acometimento mucocutâneo: conjuntivite (não purulenta) ou lesão cutânea bilateral/difusa ou sinais de inflamação (oral, mãos ou pés) ▪ Sinais de choque ou hipotensão (ajustada para a idade) ▪ Manifestações cardíacas como: disfunção miocárdica, pericardite, valvulite ou anormalidades coronarianas achados no ecocardiograma ou laboratorial (elevação de troponina ou N-proBNP) ▪ Coagulopatia (elevação do TP, TTPa ou D-dímero) ▪ Acometimento gastrointestinal agudo: diarreia, dor abdominal ou náuseas/vômitos
+
Marcadores Inflamatórios Elevados (VHS, PCR, procalcitonina, ferritina, dentre outros)
+
Descartadas quaisquer outras causas (Sepse bacteriana, síndrome do choque estafilocócico ou estreptocócico, dengue...)
+
Associação com COVID-19 confirmada por exames (biologia molecular, teste antigênico ou sorológicos positivos) ou por história de contato com caso de COVID-19
Atenção: <ul style="list-style-type: none"> ▪ Podem ser incluídas crianças e adolescentes que preencham critérios para Doença de Kawasaki (completa ou incompleta) ou Síndrome do Choque Tóxico + associação temporal com COVID-19 ▪ Considerar a hipótese de SIM-P em qualquer morte pediátrica com evidência de infecção por SARS-CoV-2

Legenda: NT-proBNP = N-terminal do peptídeo natriurético tipo B; TP = tempo de protrombina; TTPa = tempo de tromboplastina parcial ativado; VHS = velocidade de hemossedimentação; PCR = proteína C reativa

Fonte: Nota técnica N°7/2021-COCAM/CGCIVI/DAPES/SAPS/MS

O Ministério da Saúde vem monitorando a ocorrência desta condição e, desde julho de 2020 tornou obrigatória a notificação de qualquer caso de SIM-P no território nacional e até outubro de 2021 foram notificados 2.357 casos suspeitos de SIM-P em pacientes menores de 19 anos. Foram confirmados 1.348 (723 em 2020 e 625), 57,2% destes pacientes, 32% foram descartados e 10,7%

seguem em investigação. Apesar de ser considerada rara, possui importante gravidade, com 60,7% dos casos brasileiros com necessidade de internamento em UTI e letalidade considerável – em torno de 6% (82 óbitos já registrados) (BRASIL, 2021).

Cabe destacar que, crianças com diagnóstico de SIM-P nos Estados Unidos, avaliadas em estudo multicêntrico, apresentaram complicações neurológicas graves em 5% dos casos, como convulsão, coma, encefalite, distúrbios desmielinizantes e meningite asséptica (LIN et al., 2021). Demonstrando que a SIM-P tem apresentações clínicas mais diversas e potencialmente mais graves que a DK.

1.4. DIAGNÓSTICO DA COVID-19

Segundo as definições do Ministério da Saúde, a confirmação do diagnóstico da COVID-19 pode ser realizada por critério clínico, clínico-epidemiológico, clínico-radiológico e laboratorial (Quadro 2) (BRASIL, 2021).

Quadro 2 – Formas de diagnóstico de casos de COVID-19 (continua)

CASOS CONFIRMADOS PARA COVID-19		
- Por critério clínico	Síndrome gripal (SG)	Sintomas respiratórios agudos, com pelo menos 2 dos seguintes: febre (mesmo que referida), calafrios, odinofagia, cefaleia, tosse, coriza, distúrbios olfativos ou gustativos ^a
	OU	
	Síndrome respiratória aguda grave (SRAG)	SG + dispneia ou pressão ou dor persistente no tórax ou queda de saturação (<95% em ar ambiente) ou cianose ^b
	+ Anosmia ou ageusia aguda sem outra causa	
- Por critério clínico-epidemiológico	SG ou SRAG + contato próximo ou domiciliar com caso confirmado de COVID-19 nos 14 dias anteriores ao aparecimento dos sinais ou sintomas	
- Por critério clínico-imagem	SG ou SRAG ou óbito por SRAG (que não foi possível confirmar laboratorialmente) e que apresente pelo menos 1 das seguintes alterações na tomografia de tórax:	

Quadro 2 – Formas de diagnóstico de casos de COVID-19 (conclusão)

<ul style="list-style-type: none"> - Por critério clínico-imagem (continuação) 	<ul style="list-style-type: none"> - Opacidade em vidro fosco periférico, bilateral, com ou sem consolidações ou linhas intralobulares visíveis OU - Opacidade em vidro fosco multifocal de morfologia arredondada com ou sem consolidação ou linhas intralobulares visíveis OU - Sinal do Halo Reverso ou outros achados de pneumonia em organização
<ul style="list-style-type: none"> - Por critério laboratorial 	SG ou SRAG com teste reagente (Ver Quadro 3) ou paciente assintomático com teste de biologia molecular ou pesquisa de antígeno POSITIVO para SARS-CoV-2
CASOS DESCARTADOS PARA COVID-19	
<ul style="list-style-type: none"> ▪ SG com identificação de outro agente etiológico, excluindo-se a possibilidade de uma co-infecção OU confirmação por causa não infecciosa ▪ Importante ressaltar que um exame negativo para COVID-19 isoladamente NÃO é suficiente para descartar um caso de COVID-19 	
CASOS CONFIRMADOS DE REINFECÇÃO PELO VÍRUS SARS-COV-2	
<ul style="list-style-type: none"> ▪ Pessoa com 2 resultados POSITIVOS de RT-PCR para o vírus SARS-CoV-2, com intervalo igual ou superior a 90 dias entre os dois episódios, independente da condição clínica. Ambas as amostras deverão ser encaminhadas aos laboratórios de referência para análises complementares e que, ao final, tenham laudo confirmatório para reinfecção 	

Legenda: RT-PCR = Reverse transcription polymerase chain reaction

^a Em crianças, além dos itens citados, considerar também obstrução nasal, na ausência de outro diagnóstico específico. Outro dado relevante, é que na suspeita de COVID-19 a febre pode não estar presente e sintomas gastrointestinais podem surgir

^b Em crianças, observar também batimento de asa de nariz, tiragens, desidratação e inapetência
Fonte: Ministério da Saúde, 2021

Devido à grande variedade de testes e níveis diferentes de sensibilidade e especificidade, o Ministério da Saúde determinou os testes que poderiam ser considerados para diagnóstico laboratorial de infecção por SARS-CoV-2 (Quadro 3) (BRASIL, 2021).

Quadro 3 – Testes laboratoriais confirmatórios para infecção por SARS-CoV-2

BIOLOGIA MOLECULAR	
<ul style="list-style-type: none"> - RT-PCR em tempo real - RT-LAMP 	
IMUNOLÓGICO	
IgM, IgA e/ou IgG ^a REAGENTES por um dos métodos seguintes:	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Ensaio Imunoenzimático (ELISA) ▪ Imunocromatografia (teste rápido) para detecção de anticorpos ▪ Imunoensaio por eletroquimioluminescência (ECLIA) ▪ Imunoensaio por quimioluminescência (CLIA)
PESQUISA DE ANTÍGENO	
<ul style="list-style-type: none"> - Método de Imunocromatografia para detecção de antígenos 	

Legenda: RT-PCR = Reverse transcription polymerase chain reaction; RT-LAMP = Reverse transcription loop-mediated isothermal amplification; IgM = Imunoglobulina M; IgA = Imunoglobulina A; IgG = Imunoglobulina G;

^a Um resultado isolado de IgG reagente somente deve ser utilizado como critério laboratorial em indivíduos não vacinados, sem diagnóstico laboratorial anterior para COVID-19 e que tenham apresentado sinais e sintomas compatíveis, no mínimo, oito dias antes da coleta deste exame

Fonte: Ministério da Saúde, 2021

1.5. IMPACTOS INDIRETOS DA COVID-19 E O CONCEITO DE SINDEMIA

A infecção e as complicações ocasionadas pela presença do vírus SARS-CoV-2 não se restringem somente ao acometimento pulmonar ou orgânico. Além do amplo espectro de acometimento clínico, existem consequências difíceis de mensurar como: distanciamento das crianças da escola e atividades extracurriculares, maior tempo de exposição a telas, aumento dos índices de obesidade e erro alimentar, redução de idas ao serviço de saúde para consultas regulares (puericultura) e vacinação de rotina, diminuição do poder aquisitivo das famílias gerado pela crise financeira e aumento da violência doméstica, acompanhada da subnotificação desta (GOLDFELD et al., 2022). Pontos críticos e sensíveis para a saúde da criança, que merecem atenção de profissionais e gestores de saúde para além das consequências diretas da COVID-19.

Em análise realizada por pesquisadores no Estado do Ceará, observou-se aumento de 15,5% na insegurança alimentar e de 40,2% em desordens mentais

maternas com diferenças significativas quando comparado com anos anteriores à pandemia. Este dado pode impactar negativamente o status nutricional e desenvolvimento infantil, além de questões relativas à parentalidade e representam um risco sem precedentes para a saúde e bem-estar desta faixa etária da população (ROCHA et al., 2021).

Diante destes dados, alguns pesquisadores vêm considerando a COVID-19 uma doença sindêmica. Uma vez que a definição de sindemia leva em consideração que o contexto de desigualdades socioeconômicas e condições relacionadas à pobreza associado a doenças específicas resultam em piora dos resultados de saúde (SINGER et al., 2017). Baseado neste conceito, um estudo brasileiro que analisou dados do SIVEP-Gripe (Sistema de Informação da Vigilância Epidemiológica), relacionou fatores de risco para mortalidade pela COVID-19 com doenças não-contagiosas e variáveis sociodemográficas. Neste estudo, foi possível observar que a população pediátrica que vive nas cidades mais desenvolvidas têm 75% menos de chance de óbito quando comparada àquelas que moram no terço menos desenvolvido. A discrepância de desfechos entre as regiões brasileiras não pode ser explicada somente por fatores sociodemográficos e nível de desenvolvimento local. Outros fatores, como acesso e disponibilidade aos serviços de saúde, profissionais capacitados, número de comorbidades associadas e pior controle delas, podem contribuir sobremaneira para desfechos menos favoráveis (SOUSA et al., 2021).

Compreender este conceito e relacioná-lo a COVID-19 pode ajudar nas políticas públicas de enfrentamento e prevenção desta doença. Entender que não será possível superar as consequências e reduzir a morbimortalidade relacionada à infecção por SARS-CoV-2 se fatores políticos, sociais e econômicos forem ignorados (BARBOSA et al., 2022). Este combate vai muito além da vacinação e das medidas terapêuticas e não farmacológicas, como distanciamento social e recomendação do uso de máscaras. É preciso priorizar ações que diminuam as desigualdades sociais, melhorem o acesso ao serviço de saúde e diminuam a disseminação do vírus em detrimento àquelas que sejam voltadas somente ao tratamento de suas consequências.

2. JUSTIFICATIVA

Considerando o grande impacto que a COVID-19 e suas complicações geraram na vida de todos nos últimos anos. E por ser uma doença nova com amplo espectro clínico e diferentes perfis de morbimortalidade são necessários estudos detalhados para acompanhamento de grupos distintos de pacientes, como a população pediátrica.

Conhecer as características da COVID-19 e suas repercussões na população pediátrica, assim como entender o motivo pelo qual esta doença afeta diferentes grupos de indivíduos com severidade variável, poderá auxiliar na melhor condução dos casos e na formulação de protocolos clínicos mais eficazes, além de ajudar a organização e priorização de recursos.

Embora apresentem, na sua maioria, formas clínicas leves ou assintomáticas, a população infantil não está isenta da ocorrência de formas graves que podem ser importantes causas de hospitalização e desfechos menos favoráveis. Até o momento, considera-se que a COVID-19 teria impacto direto mais brando em pacientes pediátricos, mas apresentações clínicas atípicas (com comprometimento de diferentes órgãos com severidade variável) e evolução com complicações, como a Síndrome Inflamatória Multissistêmica, vem ganhando importância ao longo da pandemia. Estas descrições vêm mostrando que ainda há muito o que descobrir e estudar sobre a infecção por SARS-CoV-2 nessa faixa etária.

Apesar do grande número de publicações sobre COVID-19 nos últimos dois anos, observam-se poucos estudos locais regionais e nacionais, principalmente na população pediátrica, o que justifica o desenvolvimento desse estudo. Entender a história natural da infecção por SARS-CoV-2 em crianças e adolescentes hospitalizadas no estado do Ceará, bem como as suas características clínicas e complicações é relevante, pela escassez de dados, como já mencionado. Os resultados deste estudo poderão subsidiar estratégias de assistência, como fluxos e protocolos de atendimento e manejo clínico da COVID-19 na população pediátrica no estado do Ceará.

3. OBJETIVOS

3.1. OBJETIVO GERAL

- Analisar a história natural da infecção pelo novo coronavírus (SARS-CoV-2) em crianças e adolescentes hospitalizados no município de Fortaleza.

3.2. OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Conhecer as características sociodemográficas de crianças e adolescentes com diagnóstico de COVID-19.
- Descrever as características clínicas e laboratoriais das crianças e adolescentes acometidas pela infecção pelo SARS-CoV-2.
- Identificar fatores associados à evolução clínica e gravidade nas crianças e adolescentes com diagnóstico de COVID-19.
- Avaliar terapêutica empregada e a relação com a evolução clínica e laboratorial da doença.
- Descrever possíveis complicações clínicas associadas a COVID-19.

4. METODOLOGIA

4.1. TIPO DE ESTUDO

Foi desenvolvido estudo observacional e analítico com caráter retrospectivo do tipo coorte.

4.2. LOCAL E PERÍODO DO ESTUDO

O estudo foi realizado no município de Fortaleza, estado do Ceará, no período de julho de 2020 a julho de 2021, no Hospital Infantil Albert Sabin (HIAS) e Hospital Infantil da Sociedade de Assistência e Proteção à Infância de Fortaleza (SOPAI). Estas duas unidades, desde o início da pandemia, foram referência para o atendimento de pacientes menores de 19 anos com casos suspeitos ou confirmados de infecção pelo SARS-CoV-2 atendidas pelo Sistema Único de Saúde (SUS).

O HIAS é um órgão da administração pública estadual, subordinado à Secretaria da Saúde do Estado do Ceará. É o único hospital infantil terciário do Estado que é referência no atendimento a crianças e adolescentes com doenças graves e de alta complexidade, incluindo o atendimento de covid-19. O Hospital dispõe de 310 leitos, Hospital-dia e 41 de UTIs, 14 serviços técnicos de diagnóstico e terapia e conta ainda com emergência clínica, ambulatório com 28 especialidades médicas, unidades de terapia intensiva e neonatais de médio e alto risco, centro cirúrgico, laboratórios clínico e de imagem, além de um centro especializado em tratamento e serviço de diagnóstico do câncer.

A SOPAI, atualmente com aproximadamente 400 leitos, é o maior hospital de pediatria clínica do Brasil e o único hospital infantil filantrópico de Fortaleza. Possui convênio com a Secretaria de Saúde do Município de Fortaleza e do Estado do Ceará. Seus leitos são distribuídos em enfermarias pediátricas (separadas em unidades respiratórias e não respiratórias), Unidade de Terapia Intensiva pediátrica, possui 25 leitos especiais de internação para crianças com condições crônicas complexas/doenças raras e, além disso, possui leitos para atendimento de saúde mental (referência do Norte-Nordeste). Há cerca de 62 anos, este hospital presta serviços de saúde, realizando em torno de 15 mil consultas e 1.500 internações por mês, sendo 93% destes atendimentos destinados ao SUS.

Estas duas importantes unidades são, desde o início da pandemia, as referências para atendimento de síndrome gripal e síndrome respiratória aguda grave (com COVID-19 suspeita ou confirmada) cobertas pelo SUS. As duas recebem pacientes provenientes da capital e do interior do Estado. Possuem alas destinadas a casos suspeitos e/ou confirmados separadas fisicamente de pacientes que estão internados por outras patologias.

4.3. PARTICIPANTES

Os participantes do estudo foram neonatos, crianças e adolescentes internados (nestes hospitais citados anteriormente) com infecção por SARS-CoV-2 confirmada por método laboratorial conforme orientação do Ministério da Saúde (descrita no tópico 1.4. Diagnóstico da COVID-19, nas considerações iniciais desta tese). A causa da internação pode ter sido relacionada a esta infecção ou não. Com isto, incluímos pacientes assintomáticos internados por motivos alheios ao COVID-19 e pacientes que adquiriram a infecção pelo SARS-CoV-2 durante internação hospitalar.

Estes pacientes passaram por triagem pela equipe de cada hospital e foram admitidos em Unidades COVID.

As crianças foram recrutadas na admissão hospitalar ou durante a internação, após resultado positivo de exames laboratoriais específicos para pesquisa de SARS-CoV-2 (pesquisa viral por RT-PCR em swab de nasofaringe) ou anticorpos específicos para este vírus (no início da pandemia, antes da vacinação). Durante o período do estudo, todas as crianças que apresentassem sintomas respiratórios ou que necessitassem de tratamento cirúrgico ou quimioterápico eram submetidas a um destes testes.

A escolha do teste a ser realizado era baseada no tempo de início dos sintomas, tipos de sintomas e disponibilidade do laboratório. Pacientes com sintomas respiratórios iniciados há menos de 7-10 dias, em sua maioria, realizavam o swab com pesquisa viral. Pacientes com sintomas respiratórios com mais de 10 dias de evolução ou com quadro clínico sugestivo de complicações imunológicas (SIM-P, Síndrome de Guillain-Barré e outras) realizavam exames sorológicos. Alguns pacientes deste segundo grupo chegaram a fazer os dois tipos de testes – pesquisa viral e sorológicos.

Todas os pacientes (sintomáticos ou não) que tinham resultado positivo nestes testes eram encaminhadas para leitos específicos para COVID-19 e eram acompanhadas pelo núcleo de regulação de leitos e infectologistas dos hospitais onde estavam internadas. Pacientes com sinais de gravidade eram encaminhados para leitos de terapia intensiva conforme indicação do médico assistente e disponibilidade de leitos. Alguns pacientes em cuidados paliativos, permaneceram nos leitos que já ocupavam e tiveram cuidados de fim de vida em leitos de cuidados especiais para que continuassem acompanhados pela família.

Ao escolher este perfil de pacientes (somente crianças hospitalizadas), os responsáveis do estudo pretendiam descrever o espectro mais grave dos pacientes acometidos por esta doença. Os responsáveis entendem que a amostra selecionada provavelmente não representa o perfil geral de pacientes acometidos pela COVID-19 que, em sua maioria, apresenta quadros leves a moderados e que não necessitam de internação hospitalar. Entretanto, os critérios de seleção foram mantidos, pois a descrição de casos com perfil de maior gravidade de uma doença nova pode auxiliar na redução da morbimortalidade associada e descrição do perfil de pacientes que teriam fatores de risco envolvidos em evoluções desfavoráveis.

4.3.1. Critérios de Inclusão

Foram incluídos no estudo indivíduos menores de 19 anos, com infecção assintomática pelo SARS-CoV-2, com COVID-19 ou suas complicações, confirmadas laboratorialmente por RT-PCR ou pesquisa de antígeno ou sorologia para SARS-CoV-2, admitidos em internação hospitalar no município de Fortaleza.

4.3.2. Critérios de Exclusão

Diagnóstico clínico-epidemiológico, sem a comprovação laboratorial de infecção por SARS-CoV-2 por método recomendado pelo Ministério da Saúde.

4.4. COLETA DE DADOS

Os pesquisadores deste estudo abordavam os indivíduos alocados nos leitos específicos para COVID-19 e seus familiares. Neste momento, eram explicados objetivos, riscos e benefícios do estudo e como seria a coleta dos dados. Caso concordassem com a pesquisa e assinassem os termos de

assentimento e/ou de consentimento livre e informado, o questionário escrito era aplicado por um dos pesquisadores.

Foi utilizado como instrumento de coleta de dados um questionário escrito (APÊNDICE 1), aplicado aos responsáveis pelas crianças e adolescentes, com perguntas sobre características clínicas e sociodemográficas. Também foram avaliados dados complementares nos prontuários, como evolução clínica, exames laboratoriais, dentre outros.

4.5. ANÁLISE DE DADOS

O estudo considerou três categorias de desfecho: (1) admissão na UTI, (2) óbito e (3) SIM-P. Nas variáveis independentes numéricas, os dados foram apresentados em média e desvio-padrão e em mediana e intervalo interquartil. Nas categóricas, os dados foram expostos em frequência e percentis.

Na ocasião, a análise das características dos participantes foi realizada utilizando o teste U de Mann-Whitney, no caso de variáveis contínuas, verificada a não aderência dos dados à distribuição gaussiana, bem como o teste de qui-quadrado de Pearson e o teste exato de Fisher, quando da análise de variáveis categóricas.

No momento seguinte, foram realizadas regressões logísticas com variáveis dependentes: Admissão na UTI e SIM-P, e variáveis independentes selecionadas com base na literatura e na prática clínica. O desfecho Óbito não foi possível ser analisado nesta análise devido ao pequeno número de óbitos.

Adotou-se um nível de significância de 5%. As análises estatísticas foram realizadas utilizando o programa estatístico SPSS 22 e Microsoft Excel 2016. Os resultados serão demonstrados por meio de texto escrito e tabelas.

4.6. ASPECTOS ÉTICOS

A pesquisa obedeceu ao que consta na Resolução nº 466 de dezembro de 2012, do Conselho Nacional de Saúde/ Ministério da Saúde (BRASIL, 2012), que regulamenta as pesquisas envolvendo seres humanos e assegura os direitos e deveres que dizem respeito à comunidade científica, aos sujeitos da pesquisa e ao Estado. Foi solicitada, a cada participante, anuência à pesquisa através do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE) (APÊNDICE 2) aos pais/responsáveis e o Termo de Assentimento Livre e Esclarecido (TALE) para os

participantes maiores de 10 anos de idade (APÊNDICE 3). Foi obtido ainda a anuência da Secretaria de Saúde do Município de Fortaleza e Hospital SOPAI (ANEXO 1). O projeto foi aprovado pelo Comitê de Ética e Pesquisa da Escola de Saúde Pública do Ceará e do Hospital Infantil Albert Sabin sob o número de Certificado de Apresentação de Apreciação Ética - 33475920.6.0000.5037 (ANEXO 2).

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

ANTOÑANZAS, J. M. et al. Symptom-Based Predictive Model of COVID-19 Disease in Children. **Viruses**, v. 14, n. 1, p. 63, 30 dez. 2021.

BARBOSA, T. P. et al. Morbimortalidade por COVID-19 associada a condições crônicas, serviços de saúde e iniquidades: evidências de sindemia. **Ver Panam Salud Publica**, v. 46, p. 1, 18 jan. 2022.

BRASIL. Ministério da Saúde. Saiba como é feita a definição de casos suspeitos de Covid-19 no Brasil. Brasília (DF); 2021. Disponível em:

<https://www.gov.br/saude/pt-br/coronavirus/artigos/definicao-e-casos-suspeitos>.

Acesso em 01 dez. 2021

_____. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. **Boletim Epidemiológico Especial: Doença pelo Novo Coronavírus - COVID-19**. Brasília (DF), n.85, Out. 2021. Disponível em: https://www.gov.br/saude/pt-br/centrais-de-conteudo/publicacoes/boletins/boletins-epidemiologicos/covid-19/2021/boletim_epidemiologico_covid_85-final.pdf. Acesso em 01 mar. 2022

_____. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção Primária à Saúde. Departamento de Ações Programáticas Estratégicas. Coordenação-Geral de Ciclos da Vida. Coordenação de Saúde da Criança e Aleitamento Materno. Nota técnica Nº7/2021-COCAM/CGCIVI/DAPES/SAPS/MS. Brasília (DF); 2021. Disponível em: <https://www.gov.br/saude/pt-br/coronavirus/publicacoes-tecnicas/notas-tecnicas/nota-tecnica-no-7-2021.pdf>. Acesso em 01 mar. 2022.

_____. Ministério da Saúde. Painel de casos de doença pelo coronavírus 2019 (COVID-19) no Brasil pelo Ministério da Saúde. [Brasília (DF)]; 2022. Disponível em: <https://covid.saude.gov.br/>. Acesso em 01 mar. 2022.

BRESOLIN, N. L *et al.* COVID-19 e o envolvimento renal: revisão e orientações aos profissionais de saúde e aos pacientes com doenças renais. **Manual de Orientação. Sociedade Brasileira de Pediatria (SBP)**. [Rio de Janeiro], p.1–35, fev. 2021. Disponível em: <https://www.sbp.com.br/imprensa/detalhe/nid/sbp->

[publica-orientacoes-aos-profissionais-de-saude-e-aos-pacientes-com-doencas-renais/](#). Acesso em 01 mar. 2022.

BRODIN, P. Why is COVID-19 so mild in children? **Acta Paediatr**, v. 109, n. 6, p. 1082–1083, 15 jun. 2020.

CASCELLA, M *et al.* Features, Evaluation, and Treatment of Coronavirus (COVID-19). *In*: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): **StatPearls Publishing**, [S.l.], Jan. 2022. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK554776/>. Acesso em 01 mar. 2022

CAVALCANTE, A. N. M. et al. Clinical-epidemiological profile of children and adolescents with COVID-19 in Ceará. **Rev Bras Saude Mater Infant**, v. 21, n. suppl 2, p. 429–435, 2021.

CEARÁ. Secretaria de Saúde do Ceará. Doença pelo novo Coronavírus (COVID-19). **Boletim Epidemiológico**, Fortaleza, n.22, Jun. 2021. Disponível em: <https://coronavirus.ceara.gov.br/project/boletim-epidemiologico-no-22-de-17-de-junho-de-2021/>. Acesso em 01 mar. 2022

_____. Secretaria de Saúde do Ceará. Doença pelo novo Coronavírus (COVID-19). **Boletim Epidemiológico**, Fortaleza, n.31, Out. 2021. Disponível em: <https://coronavirus.ceara.gov.br/project/boletim-epidemiologico-no-31-de-04-de-outubro-de-2021/>. Acesso em 01 mar. 2022

CYRANOSKI, D. Profile of a killer virus. **Nature**, v. 581, p. 22–26, 2020.

DONG, Y. et al. Epidemiology of COVID-19 Among Children in China. **Pediatrics**, v. 145, n. 6, 1 jun. 2020.

EUROPEAN CENTRE FOR DISEASE PREVENTION AND CONTROL (ECDC). COVID-19 situation update worldwide, as of week 10, updated 17 March 2022. [S.l.], 2022. Disponível em: <https://www.ecdc.europa.eu/en/geographical-distribution-2019-ncov-cases>. Acesso em 18 Mar. 2022

FELDSTEIN, L. R. et al. Multisystem Inflammatory Syndrome in U.S. Children and Adolescents. **N Engl J Med**, v. 383, n. 4, p. 334–346, 23 jul. 2020.

FELDSTEIN, L. R. et al. Characteristics and Outcomes of US Children and Adolescents With Multisystem Inflammatory Syndrome in Children (MIS-C) Compared With Severe Acute COVID-19. **JAMA**, v. 325, n. 11, p. 1074, 16 mar. 2021.

FERNANDES, D. M. et al. Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 Clinical Syndromes and Predictors of Disease Severity in Hospitalized Children and Youth. **J Pediatr**, v. 230, p. 23- 31.e10, mar. 2021.

GALE, C. et al. Characteristics and outcomes of neonatal SARS-CoV-2 infection in the UK: a prospective national cohort study using active surveillance. **Lancet Child Adolesc Health**, v. 5, n. 2, p. 113–121, 2021.

GARAZZINO, S. et al. Multicentre Italian study of SARS-CoV-2 infection in children and adolescents, preliminary data as at 10 April 2020. **Euro Surveill**. v. 25, n. 18, p. 1–4, 7 maio 2020.

GOLDFELD, S. et al. Potential indirect impacts of the COVID-19 pandemic on children: a narrative review using a community child health lens. **Med J Aust**, p. 1–9, 23 jan. 2022.

HARWOOD, R. et al. Which children and young people are at higher risk of severe disease and death after hospitalisation with SARS-CoV-2 infection in children and young people: A systematic review and individual patient meta-analysis. **EClinicalMedicine**, v. 44, p. 1–27, fev. 2022.

HOWARD-JONES, A. R. et al. COVID-19 in children. II: Pathogenesis, disease spectrum and management. **J Paediatr Child Health**, v. 58, n. 1, p. 46–53, 25 jan. 2022.

JIANG, F. et al. Review of the Clinical Characteristics of Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). **J Gen Intern Med**, v. 35, n. 5, p. 1545–1549, 4 maio 2020.

KARIMI-ZARCHI, M. et al. Vertical Transmission of Coronavirus Disease 19 (COVID-19) from Infected Pregnant Mothers to Neonates: A Review. **Fetal Pediatr Pathol**, v. 39, n. 3, p. 246–250, 3 maio 2020.

- KHALILI, M. et al. Cutaneous and histopathological features of coronavirus disease 2019 in pediatrics: A review article. **Dermatol Ther**, v. 34, n. 1, 8 jan. 2021.
- KITANO, T. et al. The differential impact of pediatric COVID-19 between high-income countries and low- And middle-income countries: A systematic review of fatality and ICU admission in children worldwide. **PLoS ONE**, v. 16, n. 1 January, p. 1–12, 2021.
- LIMA-SETTA, F. et al. Multisystem inflammatory syndrome in children (MIS-C) during SARS-CoV-2 pandemic in Brazil: a multicenter, prospective cohort study. **J Pediatr**, v. 97, n. 3, p. 354–361, maio 2021.
- LIN, J. E. et al. Neurological issues in children with COVID-19. **Neurosci Lett**, v. 743, n. November 2020, p. 135567, jan. 2021.
- LIPPI, G.; PLEBANI, M. Laboratory abnormalities in patients with COVID-2019 infection. **Clin Chem Lab Med**, v. 58, n. 7, p. 1131–1134, 25 jun. 2020.
- LOPES, A. et al. Coronavirus disease-19 deaths among children and adolescents in an area of Northeast, Brazil: why so many? **Trop Med Int Health**, v. 26, n. 1, p. 115–119, 6 jan. 2021.
- MCINTOSH, K. COVID-19: Epidemiology, virology, and prevention. *In*: **UpToDate** [Internet]. Filadélfia (PA): WoltersKluwer Health. Set. 2021. Disponível em: <https://www.uptodate.com/contents/covid-19-epidemiology-virology-and-prevention>. Acesso em 01 out. 2021.
- MEYEROWITZ, E. A. et al. Transmission of SARS-CoV-2: A Review of Viral, Host, and Environmental Factors. **Ann Intern Med**, v. 174, n. 1, p. 69–79, 2021.
- NAKRA, N. et al. Multi-System Inflammatory Syndrome in Children (MIS-C) Following SARS-CoV-2 Infection: Review of Clinical Presentation, Hypothetical Pathogenesis, and Proposed Management. **Children**, v. 7, n. 7, p. 69, 1 jul. 2020.
- ORGANIZAÇÃO PAN-AMERICANA DE SAÚDE (OPAS). Histórico da pandemia de COVID-19. Brasília (DF); [2020]. Disponível em:

<https://www.paho.org/pt/covid19/historico-da-pandemia-covid-19>. Acesso em 01 mar. 2022.

_____. Definição e categorização do momento da transmissão vertical do SARS-CoV-2. Washington (DC); [2021]. Disponível em:

<https://www.paho.org/pt/covid19/historico-da-pandemia-covid-19>. Acesso em 01 mar. 2022

OLIVEIRA, E. A. et al. Clinical characteristics and risk factors for death among hospitalised children and adolescents with COVID-19 in Brazil: an analysis of a nationwide database. **Lancet Child Adolesc Health**, v. 5, n. 8, p. 559–568, ago. 2021.

PAULES, C. I.; MARSTON, H. D.; FAUCI, A. S. Coronavirus Infections—More Than Just the Common Cold. **JAMA**, v. 323, n. 8, p. 707, 25 fev. 2020.

PHAN, L. T. et al. Importation and Human-to-Human Transmission of a Novel Coronavirus in Vietnam. **N Engl J Med**, v. 382, n. 9, p. 872–874, 27 fev. 2020.

POUSA, P. A. et al. Extrapulmonary manifestations of COVID-19 in children: a comprehensive review and pathophysiological considerations. **J Pediatr**, v. 97, n. 2, p. 116–139, mar. 2021.

ROCHA, H. AL et al. Coronavirus disease 2019, food security and maternal mental health in Ceará, Brazil: a repeated cross-sectional survey. **Public Health Nutrition**, v. 24, n. 7, p. 1836–1840, 10 maio 2021.

ROTHER, C. et al. Transmission of 2019-nCoV Infection from an Asymptomatic Contact in Germany. **N Engl J Med**, v. 382, n. 10, p. 970–971, 2020.

ROVERSI, M. et al. Diagnosis of COVID-19 in children guided by lack of fever and exposure to SARS-CoV-2. **Pediatr Res**, n. February, p. 1–7, 11 jun. 2021.

SANHUEZA-SANZANA, C. et al. Desigualdades sociais associadas com a letalidade por COVID-19 na cidade de Fortaleza, Ceará, 2020. **Epidemiol Serv Saúde**, v. 30, n. 3, p. e2020743, 2021.

SIMON JUNIOR, H. et al. Multisystem inflammatory syndrome associated with COVID-19 from the pediatric emergency physician's point of view. **J Pediatr**, v. 97, n. 2, p. 140–159, mar. 2021.

SINGER, M. et al. Syndemics and the biosocial conception of health. **Lancet**, v. 389, n. 10072, p. 941–950, mar. 2017.

SINGHAL, T. A Review of Coronavirus Disease-2019 (COVID-19). **Indian J Pediatr**, v. 87, n. 4, p. 281–286, 13 abr. 2020.

SOLA, A. et al. COVID-19 perinatal en América Latina. **Rev Panam Salud Publica**, v. 44, p. 1, 31 jul. 2020.

SOUSA, B. L. A. et al. Non-communicable diseases, sociodemographic vulnerability and the risk of mortality in hospitalised children and adolescents with COVID-19 in Brazil: a cross-sectional observational study. **BMJ Open**, v. 11, n. 9, p. e050724, 6 set. 2021.

SWANN, O. V et al. Clinical characteristics of children and young people admitted to hospital with covid-19 in United Kingdom: prospective multicentre observational cohort study. **BMJ**, p. m3249, 27 ago. 2020.

VINER, R. M. et al. Systematic review of reviews of symptoms and signs of COVID-19 in children and adolescents. **Arch Dis Child**, v. 106, n. 8, p. 802–807, ago. 2021.

WANG, W. et al. Detection of SARS-CoV-2 in Different Types of Clinical Specimens. **JAMA**, v. 323, n. 18, p. 1843–1844, 11 mar. 2020.

WORLD HEALTH ORGANIZATION (WHO). Naming the coronavirus disease (COVID-19) and the virus that causes it. [S.I.]; [2020]. Disponível em: [https://www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019/technical-guidance/naming-the-coronavirus-disease-\(covid-2019\)-and-the-virus-that-causes-it](https://www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019/technical-guidance/naming-the-coronavirus-disease-(covid-2019)-and-the-virus-that-causes-it). Acesso em 01 mar. 2022.

_____. Clinical management of severe acute respiratory infection (SARI) when COVID-19 disease is suspected: interim guidance, 13 March 2020. **World Health**

Organization. [S.l.]; [2020]. Disponível em:

<https://apps.who.int/iris/handle/10665/331446>. Acesso em 01 mar. 2022.

WEFFORT, V. et al. Vertical transmission of COVID-19: an integrative review.

Residência Pediátrica, v. 10, n. 2, p. 247–251, 2020.

WU, Q. et al. Coinfection and other clinical characteristics of COVID-19 in children.

Pediatrics, v. 146, n. 1, p. 1–11, 2020.

ZIMMERMANN, P.; CURTIS, N. Coronavirus Infections in Children Including COVID-19. **Pediatr Infect Dis J**, v. 39, n. 5, p. 355–368, maio 2020.

6. RESULTADOS

6.1. ARTIGO 1

“Síndrome Inflamatória Multissistêmica Pediátrica associada à COVID-19 em pacientes hospitalizados”

Paula Neves Pimentel Gomes¹; Vitor Lucas Lopes Braga²; Manuel Sampaio Teixeira Filho³; Paula Vitória Pereira Motoyama³; Olivia Andrea Alencar Costa Bessa¹

[1]. Medical Sciences Program at the University of Fortaleza (UNIFOR), Fortaleza, Ceará, Brazil [2]. Medical Resident in Pediatrics of Albert Sabin Children's Hospital, Fortaleza, Ceará, Brazil [3]. Medicine course at the University of Fortaleza (UNIFOR), Fortaleza, Ceará, Brazil.

RESUMO

Introdução: A Síndrome Inflamatória Multissistêmica Pediátrica (SIM-P) é uma complicação relacionada a COVID-19. Considera-se que ela ocorra devido a uma resposta inflamatória exagerada à presença do SARS-CoV-2. Adquire grande importância pela sua potencial gravidade. **Objetivo:** analisar crianças e adolescentes hospitalizados com a síndrome inflamatória multissistêmica associada a Covid-19. **Método:** Estudo tipo coorte retrospectivo, realizado em Hospitais Pediátricos no período de julho de 2020 a julho de 2021. **Resultados:** Foram selecionados 202 indivíduos, dos quais 21 preenchiam critérios para SIM-P. Foi observado predomínio de sintomas gastrointestinais no grupo acometido por SIM-P, bem como acometimento cardiovascular grave. Pacientes afetados por SIM-P apresentavam, quando comparados aos controles maiores valores de PCR e menores valores de linfócitos. No grupo SIM-P houve maior risco para admissão em UTI, contudo a SIM-P não esteve ligada à maior mortalidade. **Conclusões:** É necessário a continuidade de estudos, apontando características clínicas e

laboratoriais, a fim de entendimento da doença para que se possibilite uniformização de condutas.

Keywords: 1. COVID-19; 2. Criança; 3. Síndrome Inflamatória

Introdução.

Em abril de 2020, órgãos internacionais de saúde divulgaram alertas de casos crescentes de pacientes pediátricos, em sua maioria previamente hígidos, com sintomas febris, estado inflamatório exacerbado e sinais de choque cardiovascular^[1], além da relação temporal com a infecção ou contato com casos de COVID-19^[1,2].

Esta condição recebeu a denominação de *Multisystem Inflammatory Syndrome in Children* (MIS-C) pela Organização Mundial da Saúde (OMS) e traduzida para o português, como Síndrome Inflamatória Multissistêmica Pediátrica (SIM-P)^[3]. Essa síndrome é caracterizada por febre prolongada (3 dias ou mais) em crianças e adolescentes e, pelo menos, dois dos seguintes sinais e sintomas: manifestações mucocutâneas (rash e conjuntivite); hipotensão arterial e/ou choque; alterações cardíacas (disfunção miocárdica, pericardite, valvulite ou anormalidades coronarianas); evidências de coagulopatia ou manifestações gastrointestinais agudas (diarreia, vômito e/ou dor abdominal)^[4]. E devido ao potencial de gravidade, órgãos como a OMS, o *Centers for Disease Control and Prevention* (CDC) e o Ministério da Saúde brasileiro orientaram a notificação obrigatória dos casos suspeitos que preenchessem os critérios diagnósticos^[1,2,4].

A SIM-P é uma complicação da COVID-19^[1]. Considera-se que ela ocorre devido a uma resposta inflamatória exagerada à presença do vírus no organismo com mecanismos ainda não totalmente esclarecidos^[1,2]. Os estudos que avaliam grandes populações têm referido que a ocorrência da SIM-P pode ser considerada rara. Adquire grande importância pela sua potencial gravidade e necessidade de recursos mais dispendiosos para o seu manejo^[3,4,5,6].

Desde que a notificação passou a ser obrigatória em território brasileiro (outubro de 2021), foram notificados 2.357 casos suspeitos de SIM-P em menores de 19 anos. Com sua gravidade demonstrada através dos 60,7% dos casos que necessitaram de internamento em Unidade de Terapia Intensiva (UTI) e letalidade considerável - próximo a 6% (82 óbitos registrados)^[3].

Estudos vêm descrevendo os pacientes com SIM-P com o intuito de entender os fatores de risco para desfechos desfavoráveis e de demonstrar quais

cuidados/terapêuticas seriam mais apropriados. Apesar do conhecimento acumulado sobre essa patologia há mais de um ano, muito ainda precisa ser esclarecido. Alguns estudos relatam diferenças na faixa etária, raça, níveis socioeconômicos e apresentação clínica^[7]. Além disso, os protocolos mais atuais de tratamento são baseados em outras doenças^[8].

Este estudo tem como objetivo analisar crianças e adolescentes hospitalizados com a síndrome inflamatória multissistêmica associada a Covid-19.

Metodologia

Trata-se de um estudo do tipo coorte realizado em crianças e adolescentes internados no período de julho de 2020 a julho de 2021, em dois hospitais de referência pediátrica do Estado do Ceará para atendimento de sintomáticos respiratórios durante a pandemia da COVID-19. O Hospital Infantil Albert Sabin (HIAS) e Hospital Infantil da Sociedade de Assistência e Proteção à Infância de Fortaleza (SOPAI). Após entrada nestas unidades, os pacientes eram triados para enfermarias com casos suspeitos ou confirmados de COVID-19.

Foram selecionados para participar do estudo indivíduos na faixa etária pediátrica, internados e que possuíam sinais e sintomas descritos como critérios para diagnóstico de SIM-P, tendo relação com infecção por SARS-CoV-2 confirmada laboratorialmente, de acordo com a definição de caso estabelecido pela OMS e validados pela Sociedade Brasileira de Pediatria (SBP)^[9]. A confirmação laboratorial se deu por meio de ensaio de reação de cadeia da polimerase com transcrição reversa (RT-PCR), pesquisa de antígeno, sorologia ou teste rápido sorológico (considerado dentro dos critérios laboratoriais de confirmação de contato prévio com o vírus durante os primeiros meses da pandemia, se relacionado com vínculo epidemiológico associado). Todas as informações necessárias para o estudo foram colhidas após a obtenção do consentimento informado conforme orienta as normas de ética em pesquisa.

Os dados demográficos, epidemiológicos, clínicos e desfechos dos pacientes foram coletados em formulários padronizados, entrevista direta com pacientes e responsáveis legais e pesquisa nos prontuários. Todos os pacientes realizaram exames laboratoriais na admissão, solicitados pelos médicos

assistentes conforme julgassem necessários. Durante o período do estudo não havia um protocolo único para abordagem destes pacientes. Foram comparados os pacientes internados com infecção por SARS-CoV-2, com SIM-P e não SIM-P, de acordo com as características sociodemográficas, presença de comorbidades, internamento em unidade de terapia intensiva, e necessidade de ventilação mecânica invasiva (VMI), dentre outros.

O estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética sob o número 33475920.6.0000.5037.

Resultados

Foram avaliadas 202 crianças e adolescentes hospitalizados com infecção por SARS-CoV-2, destes, 21 (10,4%) preencheram critérios para SIM-P, com pequeno predomínio de pacientes do sexo masculino. Não ocorreu diferença significativa entre a mediana de idades entre os grupos (tabela 1). Houve predominância da faixa etária compreendida entre 5 e 9 anos [8 (38%)], seguida por 10 a 14 anos [5 (23,8%)], 1 a 4 anos [4 (19%)], 15 a 19 anos [3 (14,3%)] e somente 1 caso em menor de 1 ano de idade (tabela 1).

A maioria dos indivíduos com SIM-P era previamente hígida (61%). Dentre as comorbidades relatadas, predominavam as doenças pulmonares, seguidas por neoplasia e imunodeficiência. Não houve relato de doenças cardiovasculares, diabetes, doença hepática ou doença renal neste grupo (Tabela 1).

Em torno de 30% dos indivíduos apresentaram, à admissão, relato de vínculo epidemiológico com, pelo menos, um caso confirmado de COVID-19.

A confirmação da relação com o SARS-Cov-2 dos indivíduos que preenchiam critérios clínicos para SIM-P ocorreu da seguinte forma: 11 (52%) apresentaram Teste Rápido Sorológico positivo, 9 (43%) apresentaram RT-PCR detectável e 7 (33%) tiveram dosagem de Imunoglobulinas (IgG ou IgM) positiva. Desta forma, 80% dos pacientes apresentaram algum exame sorológico positivo. Dentre os indivíduos do grupo SIM-P, 5 (24%) tiveram RT-PCR detectável e teste sorológico positivo simultaneamente.

No grupo de pacientes não-SIM-P, a febre foi relatada em pouco mais de 60% dos pacientes. Quanto à duração do quadro febril, no grupo SIM-P, a

mediana foi de 6 dias [IIQ 6-10] comparado a mediana de 3 dias [IIQ 2-7] no outro grupo. Além da febre, outros sinais e sintomas de acometimento sistêmico foram relatados com maior frequência no grupo de pacientes com SIM-P (Tabela 2).

Acometimento do trato gastrointestinal e mucocutâneo, foi significativamente maior em crianças que evoluíram com SIM-P. Entre as queixas respiratórias, não houve diferença entre os grupos (Tabela 2).

No modelo de regressão hierárquica logística multivariada, verificou-se associação de SIM-P com dor abdominal, conjuntivite e rash cutâneo (tabela 3).

Os pacientes com SIM-P apresentavam marcadores inflamatórios bastante elevados, com diferença significativa entre os resultados de Proteína C Reativa (PCR) e ferritina quando comparados com os pacientes não-SIM-P. Houve diferença também na contagem total de plaquetas e no valor da creatinina. O percentual de monócitos avaliados no leucograma apresentou médias maiores, com relevância nos pacientes não-SIM-P (Tabela 2) e mostrou-se como fator protetor para o desfecho, de forma que o aumento de sua quantidade reduz o risco do desfecho (tabela 3). Ademais, pacientes com SIM-P apresentaram tendência a monocitopenia.

A realização de exames de imagem durante o estudo foi individualizada, não sendo rotina realizar exames de tomografia, raio-x ou ultrassonografia de tórax em todos os pacientes.

Foram realizados ecocardiogramas transtorácico (ECO TT) em 18 crianças com SIM-P. Dez com resultado normal (9 realizados com mais de 7 dias de doença ou após terapêutica específica). A alteração mais comumente encontrada foi disfunção de ventrículo esquerdo (em 7 indivíduos - todos com recuperação da função miocárdica progressiva após terapêutica com Imunoglobulina e/ou corticoide). Dilatação de coronárias foi encontrado em 1 paciente que também evoluiu com resolução do achado após terapêutica.

A terapêutica instituída no período do estudo baseava-se, principalmente, na administração de imunomoduladores, tendo sido administrado em 14 pacientes (66%). Doze receberam imunoglobulina endovenosa (IGHIV) e 11 corticoides em doses variadas (10 receberam as duas terapêuticas durante o internamento). Dos

7 pacientes que não fizeram uso de imunossupressores, todos receberam alta. Ainda baseado em protocolos de doenças com apresentação semelhante como a Doença de Kawasaki (DK), 13 (62%) pacientes receberam Ácido Acetil Salicílico (AAS). Quase todos os pacientes deste estudo (95%) receberam antibióticos ou antivirais. Houve registro de uso de drogas vasoativas em 8 pacientes.

Neste estudo, a SIM-P foi relacionada com maior presença de complicações clínicas e de gravidade com diferença considerável quando comparado com o grupo sem SIM-P, refletida pelo maior número de internamentos em Unidade de Terapia Intensiva (UTI). Contudo não houve diferença com relação aos óbitos, quando comparados os grupos. (Tabela 4).

Neste estudo, só foi relatado um óbito no grupo dos pacientes com SIM-P. Tratava-se de uma adolescente de 13 anos, em acompanhamento por leucemia, que apresentou quadro pulmonar grave de COVID-19 associado à neutropenia severa (< 100 neutrófilos/mm³) pós-quimioterapia. Durante internação prolongada em UTI, a paciente evoluiu com SIM-P, recebendo pulsoterapia com metilprednisolona com melhora parcial dos sintomas. Evoluiu com choques séptico e cardiogênico, insuficiência renal dialítica, hepatite e comprometimento neurológico por insulto isquêmico visto em tomografia de crânio. O óbito ocorreu após 40 dias de internação hospitalar, sendo 29 destes em UTI.

Discussão

Esse estudo demonstrou um predomínio de indivíduos com SIM-P na faixa etária de 5 a 9 anos. Os registros nacionais demonstram um leve predomínio da faixa etária de 1 a 4 anos em relação aos pacientes com idades entre 5 a 9 anos e uma diferença maior quando comparado a faixa etária de 10 a 14 anos [3].

Segundo os dados do CDC, os Estados Unidos da América (EUA) confirmaram 5.973 casos de SIM-P e 52 óbitos até novembro de 2021^[10]. Metade dos pacientes com SIM-P nos EUA estava na faixa etária de 5 a 13 anos, com mediana de idade bem maior que a brasileira (9 anos versus 5 anos, respectivamente) e maior do que a encontrada no nosso estudo. Além disso, o predomínio de casos no sexo masculino foi mais evidente - 60% dos casos - semelhante ao encontrado no presente estudo.

Durante o período do estudo, a confirmação laboratorial do contato/infecção pelo SARS-CoV-2 se deu através de RT-PCR, teste rápido sorológico e/ou dosagem de imunoglobulinas (IgG e IgM) específicas para este vírus. O teste rápido sorológico foi considerado exame padrão para avaliar contato prévio com o vírus da COVID-19 durante o ano de 2020 nos protocolos dos hospitais onde ocorreram o estudo. Todos os participantes deste estudo tiveram comprovação laboratorial de infecção por SARS-CoV-2. Os dados do Ministério da Saúde brasileiro demonstram que 21,1% dos casos não tiveram confirmação laboratorial, sendo considerado o critério clínico-epidemiológico para confirmação de caso de SIM-P^[3]. Comparando com outro estudo brasileiro realizado em pacientes críticos que identificou RT-PCR positivo em metade dos pacientes com SIM-P, este estudo apresentou dados bem semelhantes (50% e 43% respectivamente)^[11]. Vários estudos apontam que esta condição inflamatória é uma complicação subaguda da infecção por SARS-CoV-2, 80% dos pacientes do nosso estudo apresentaram algum exame sorológico positivo^[12,13]. Os 4 pacientes que não tiveram exame sorológico positivo não realizaram este tipo de exame, pois já tinham RT-PCR positivo prévio.

Foi observado no grupo SIM-P menores níveis de linfócitos e de plaquetas e valores mais elevados de marcadores inflamatórios como PCR e ferritina, seguindo a tendência encontrada em outros estudos^[5,14]. Houve diferença também no valor da creatinina entre os dois grupos avaliados, entretanto, valores absolutos de creatinina não traduzem fielmente a função renal na população pediátrica, necessitando de avaliações mais detalhadas. A análise de marcadores como D-dímero e troponina foi prejudicada pela não uniformização de protocolos desde o início da pandemia e pelo uso de métodos diferentes de análises entre os hospitais.

A ocorrência de febre foi referida em todos os participantes com SIM-P e em mais da metade dos indivíduos do grupo não SIM-P. Este sintoma vem sendo bem descritos nos estudos que analisam pacientes internados, com acometimento de mais de 70% destes pacientes^[7,15-17] e faz parte dos critérios para diagnóstico da SIM-P.^[7]

Foi observado acometimento gastrointestinal no grupo de pacientes com SIM-P no presente estudo, com significativa associação com dor abdominal. Resultado também demonstrado em estudo semelhante, onde a dor abdominal foi mais prevalente no grupo da síndrome inflamatória (38%) do que no grupo com outra apresentação (6%)^[7]. O presente estudo mostrou ainda uma importante associação da SIM-P com rash cutâneo e conjuntivite. No estudo de Fernandes e colaboradores também foi possível observar esta diferença, com rash cutâneo foi descrito em 39% dos acometidos por SIM-P e 7% em outras apresentações clínicas e conjuntivite em 32% dos pacientes com síndrome inflamatória e 1% sem esta condição^[7]. Resultados também descritos em outras publicações ^[5,18,19].

Estudo americano, realizado por Feldstein et al. (2021), que avaliou mais de mil crianças e adolescentes internados por SIM-P ou COVID-19 grave, evidenciou que o comprometimento cardíaco foi mais evidente nos pacientes com síndrome inflamatória (66,7% comparado com 11,8%). Os dados do presente estudo revelaram que uma parcela importante dos pacientes com SIM-P evoluíram com comprometimento cardiovascular grave, mas com recuperação completa da fração de ejeção cardíaca e morfologia das coronárias ao longo dos dias, também observada no estudo americano^[14].

Por se tratar de uma condição que se apresenta com clínica semelhante à sepse grave, a maioria dos pacientes, em algum momento, receberam antibióticos. Na nossa casuística, quase a totalidade dos pacientes. Em outros estudos estes números variaram: 56%^[5], 68%^[7] e 100%^[20].

Um estudo inglês com 614 pacientes de 34 países, a terapêutica principal envolvia o uso de IGIV isolada (246 pacientes), IGIV em associação com corticoides (208 pacientes) ou corticoide isolado (99 pacientes). Na avaliação destes grupos, não foram observadas grandes diferenças nos desfechos clínicos. Ressaltando que o benefício no uso destas combinações terapêuticas é incerto^[8]. Comparando estes dados com os dados do presente estudo, observou-se que somente 1 paciente que não recebeu IVIG teve evolução desfavorável (e já possuía comorbidades) e, dos 7 pacientes que não receberam terapêutica imunossupressora, nenhum evoluiu para desfecho fatal ou sequela permanente.

Algumas limitações foram identificadas neste trabalho. Por se tratar de uma doença e complicações ainda não totalmente conhecidas, não existiam protocolos e consensos acerca do diagnóstico e tratamento. No início da pandemia, os exames para comprovação diagnóstica eram limitados, fazendo com que a comprovação sorológica da SIM-P em alguns pacientes ocorresse através de teste rápido, pois a dosagem de imunoglobulinas era de difícil acesso e seu resultado era demorado. Os testes rápidos sorológicos mostraram-se depois menos confiável. Sendo amplamente substituído pela dosagem de IgG e IgM que demonstrou melhor sensibilidade e especificidade.

Seguindo orientações dos protocolos institucionais e dos órgãos mundiais de saúde [2,4], o ECO TT foi indicado em todos os indivíduos com suspeita de SIM-P na admissão hospitalar, porém, devido a dificuldades operacionais, não foi possível a realização de todos na admissão. Alguns, sendo realizados somente após terapêutica específica instituída (imunoglobulina ou corticóide) ou tempo prolongado entre o início dos sintomas e realização do exame.

Não houve uma conduta padrão ou protocolo sistematizado para o manejo clínico dos pacientes internados com SIM-P nos hospitais incluídos no presente estudo desde o início da pandemia. Isso se deveu a poucos estudos ou conhecimento sobre esta nova condição, dificultando a comparação de pacientes que foram submetidos a exames e tratamentos/protocolos diferentes ao longo do tempo, sendo uma das nossas maiores limitações.

A terapêutica mais utilizada, baseada em protocolos para a DK, envolvia uso de imunossupressores e suporte clínico. Doses e medicamentos utilizados variavam de acordo com a disponibilidade destes em cada país^[5,8,20].

A avaliação das terapêuticas utilizadas pode traduzir o momento/período e local onde o paciente foi tratado. Durante o desenvolvimento desta pesquisa, ocorreram mudanças nos critérios diagnósticos e protocolos adotados pelos hospitais que participaram da análise. À medida que o tempo passava, os protocolos de manejo dos casos de COVID-19 e suas complicações foram sendo incrementados. Por outro lado, medicamentos como imunoglobulina e agentes biológicos que estão indicados na maioria dos *guidelines* de SIM-P permanecem como opções de difícil acesso para países/regiões em desenvolvimento^[21].

Em nossa realidade, somente em um dos hospitais havia a possibilidade do uso de imunoglobulina no período do estudo. Além disso, não há consenso a respeito das melhores evidências para terapêutica destas entidades, mas pode-se dizer que o cuidado do paciente com COVID-19 e suas complicações progrediu bastante. Neste cenário, torna-se, de grande importância, a realização de ensaios clínicos e o desenvolvimento de novas drogas eficazes contra a COVID-19 e complicações na faixa etária pediátrica.

Conclusão

O presente estudo descreveu indivíduos com perfil clínico-laboratorial semelhante ao que vem sendo descrito na literatura nacional e mundial. Algo relevante observado, foi a boa evolução clínica na maioria dos pacientes, mesmo naqueles que não receberam drogas imunomoduladoras. Chamando a atenção que pacientes com espectro clínico menos graves tiveram boa evolução somente com suporte clínico.

Sendo assim, considerando que a pandemia por SARS-COV-2 ainda estará presente no cotidiano das populações, é necessário a continuidade de estudos, para conhecer melhor o perfil clínico dos pacientes pediátricos com Covid-19 e suas complicações para que se possibilite uniformização de condutas e melhora de desfechos clínicos.

Agradecimentos

Agradecemos a importante contribuição do Grupo SIM-P Care na elaboração de protocolos e discussão de casos para confecção deste manuscrito.

Referências

- [1] Feldstein LR, Rose EB, Horwitz SM, Collins JP, Newhams MM, Son MBF et al; Overcoming COVID-19 Investigators; CDC COVID-19 Response Team. Multisystem Inflammatory Syndrome in U.S. Children and Adolescents. **N Engl J Med**. 2020 Jul 23;383(4):334-346. doi: 10.1056/NEJMoa2021680.
- [2] Nakra NA, Blumberg DA, Herrera-Guerra A, Lakshminrusimha S. Multi-System Inflammatory Syndrome in Children (MIS-C) Following SARS-CoV-2 Infection: Review of Clinical Presentation, Hypothetical Pathogenesis, and Proposed Management. **Children** (Basel). 2020 Jul 1;7(7):69. doi: 10.3390/children7070069.
- [3] Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Boletim Epidemiológico Especial: Doença pelo Novo Coronavírus – COVID-19. Semana Epidemiológica 41. Brasília: Ministério da Saúde; 2021. n.85. Avaliabe in: https://www.gov.br/saude/pt-br/centrais-de-conteudo/publicacoes/boletins/boletins-epidemiologicos/covid-19/2021/boletim_epidemiologico_covid_85-final.pdf
- [4] Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção Primária à Saúde. Departamento de Ações Programáticas Estratégicas. Coordenação-Geral de Ciclos da Vida. Coordenação de Saúde da Criança e Aleitamento Materno. Nota técnica Nº7/2021-COCAM/CGCIVI/DAPES/SAPS/MS. Brasília: Ministério da Saúde; 2021. Avaliabe in: <https://www.gov.br/saude/pt-br/coronavirus/publicacoes-tecnicas/notas-tecnicas/nota-tecnica-no-7-2021.pdf>
- [5] Lima-Setta F, Magalhães-Barbosa MC, Rodrigues-Santos G, Figueiredo EADN, Jacques ML, Zeitel RS et al; Brazilian Research Network in Pediatric Intensive Care (BRnet-PIC). Multisystem inflammatory syndrome in children (MIS-C) during SARS-CoV-2 pandemic in Brazil: a multicenter, prospective cohort study. **J Pediatr** (Rio J). 2021 May-Jun;97(3):354-361. doi: 10.1016/j.jped.2020.10.008.
- [6] Simon Junior H, Sakano TMS, Rodrigues RM, Eisencraft AP, Carvalho VEL, Schvartsman C, Reis AGADC. Multisystem inflammatory syndrome associated with COVID-19 from the pediatric emergency physician's point of view. **J Pediatr** (Rio J). 2021 Mar-Apr;97(2):140-159. doi: 10.1016/j.jped.2020.08.004.

[7] Fernandes DM, Oliveira CR, Guerguis S, Eisenberg R, Choi J, Kim M et al; Tri-State Pediatric COVID-19 Research Consortium. Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 Clinical Syndromes and Predictors of Disease Severity in Hospitalized Children and Youth. **J Pediatr**. 2021 Mar;230:23-31.e10. doi: 10.1016/j.jpeds.2020.11.016.

[8] McArdle AJ, Vito O, Patel H, Seaby EG, Shah P, Wilson C et al; BATS Consortium. Treatment of Multisystem Inflammatory Syndrome in Children. **N Engl J Med**. 2021 Jul 1;385(1):11-22. doi: 10.1056/NEJMoa2102968.

[9] Sáfadi MAP, Silva CAA, Afiune JY, Fioretto JR, Amantéa SL. Notificação obrigatória no Ministério da Saúde dos casos de síndrome inflamatória multissistêmica pediátrica (SIM-P) potencialmente associada à COVID-19 [Internet]. Rio de Janeiro: Sociedade Brasileira de Pediatria; 2020 [cited 2022 Feb 04]. Available from: https://www.sbp.com.br/fileadmin/user_upload/22682b-NA_-_NotificacaoObrigatoria_no_MS_dos_SIM-Covid19.pdf

[10] Centers for Disease Control and Prevention (CDC) [Internet]. Geórgia: CDC; c-1946-2021. Health Department-Reported Cases of Multisystem Inflammatory Syndrome in Children (MIS-C) in the United States; [cited 2022 Feb 04]. Available from: <https://covid.cdc.gov/covid-data-tracker/#mis-national-surveillance>.

[11] Prata-Barbosa A, Lima-Setta F, Santos GRD, Lanziotti VS, de Castro REV, de Souza DC et al. Brazilian Research Network in Pediatric Intensive Care, (BRnet-PIC). Pediatric patients with COVID-19 admitted to intensive care units in Brazil: a prospective multicenter study. **J Pediatr (Rio J)**. 2020 Sep-Oct;96(5):582-592. doi: 10.1016/j.jpeds.2020.07.002.

[12] Hoste L, Van Paemel R, Haerynck F. Multisystem inflammatory syndrome in children related to COVID-19: a systematic review. **Eur J Pediatr**. 2021 Jul;180(7):2019-2034. doi: 10.1007/s00431-021-03993-5.

[13] Whittaker E, Bamford A, Kenny J, Kaforou M, Jones CE, Shah P et al; PIMS-TS Study Group and EUCLIDS and PERFORM Consortia. Clinical Characteristics of 58 Children With a Pediatric Inflammatory Multisystem Syndrome Temporally Associated With SARS-CoV-2. **JAMA**. 2020 Jul 21;324(3):259-269. doi: 10.1001/jama.2020.10369.

- [14] Feldstein LR, Tenforde MW, Friedman KG, Newhams M, Rose EB, Dapul H et al; Overcoming COVID-19 Investigators. Characteristics and Outcomes of US Children and Adolescents With Multisystem Inflammatory Syndrome in Children (MIS-C) Compared With Severe Acute COVID-19. **JAMA**. 2021 Mar 16;325(11):1074-1087. doi: 10.1001/jama.2021.2091.
- [15] Gavriiliu LC, Murariu C, Potop V, Spătaru R. Characteristics of the pediatric patients diagnosed with SARS-CoV-2 infection in a Romanian children's hospital: a retrospective study. **PeerJ**. 2021 Jun 4;9:e11560. doi: 10.7717/peerj.11560.
- [16] Oliveira EA, Colosimo EA, Simões E Silva AC, Mak RH, Martelli DB, Silva LR et al. Clinical characteristics and risk factors for death among hospitalised children and adolescents with COVID-19 in Brazil: an analysis of a nationwide database. **Lancet Child Adolesc Health**. 2021 Aug;5(8):559-568. doi: 10.1016/S2352-4642(21)00134-6.
- [17] Rabha AC, Oliveira Junior FI, Oliveira TA, Cesar RG, Fongaro G, Mariano RF et al. Clinical manifestations of children and adolescents with COVID-19: report of the first 115 cases from Sabará Hospital Infantil. **Rev Paul Pediatr**. 2020 Nov 27;39:e2020305. doi: 10.1590/1984-0462/2021/39/2020305.
- [18] Radia T, Williams N, Agrawal P, Harman K, Weale J, Cook J et al. Multi-system inflammatory syndrome in children & adolescents (MIS-C): A systematic review of clinical features and presentation. **Paediatr Respir Rev**. 2021 Jun;38:51-57. doi: 10.1016/j.prrv.2020.08.001.
- [19] Ahmed M, Advani S, Moreira A, Zoretic S, Martinez J, Chorath K et al. Multisystem inflammatory syndrome in children: A systematic review. **EClinicalMedicine**. 2020 Sep;26:100527. doi: 10.1016/j.eclinm.2020.100527.
- [20] Shobhavat L, Solomon R, Rao S, Bhagat I, Prabhu S, Prabhu S et al. Multisystem Inflammatory Syndrome in Children: Clinical Features and Management-Intensive Care Experience from a Pediatric Public Hospital in Western India. **Indian J Crit Care Med**. 2020 Nov;24(11):1089-1094. doi: 10.5005/jp-journals-10071-23658.

[21] Fernández-Sarmiento J, De Souza D, Jabornisky R, Gonzalez GA, Arias López MDP, Palacio G. Paediatric inflammatory multisystem syndrome temporally associated with COVID-19 (PIMS-TS): a narrative review and the viewpoint of the Latin American Society of Pediatric Intensive Care (SLACIP) Sepsis Committee. **BMJ Paediatr Open**. 2021 Feb 4;5(1):e000894. doi: 10.1136/bmjpo-2020-000894.

Tabela 1. Características gerais de pacientes pediátricos hospitalizados com Covid-19, nos grupos SIM-P e não-SIM-P.

Variáveis	N (%)	SIM-P N=21	Não-SIM-P N=181	<i>p</i>
Sexo				
Feminino		9 (42,9)	89 (49,2)	0,584
Masculino		12 (57,1)	92 (50,8)	
Idade		7,9 (4,7 -12,7)	5,9 (1,1-11,9)	0,138
Mediana (IIQ), em anos				
Contato ^a		6 (30)	57 (34,1)	0,712
Comorbidades				
Doença Cardiovascular		0 (0)	10 (5,7)	0,604
Neoplasia		2 (9,5)	36 (20,7)	0,380
Diabetes		0 (0)	3 (1,7)	1,000
Doença Hepática		0 (0)	9 (5,1)	0,601
Doença Neurológica		1 (4,8)	61 (33,9)	0,006
Doença Renal		0 (0)	18 (10,2)	0,227
Doença Pulmonar		4 (19)	54 (30,3)	0,282
Imunodeficiência ^b		2 (9,5)	39 (22,2)	0,257
Obesidade		1 (4,8)	8 (4,5)	1,000
Desnutrição		0 (0)	10 (83,3)	0,066
Uso de medicações contínuas		5 (25)	78 (45,3)	0,082

^a O contato pode ter sido com caso suspeito ou confirmado da COVID-19

^b Imunodeficiência congênita ou adquirida
IIQ, Intervalo Interquartil

Tabela 2. Características clínicas e laboratoriais, na admissão, de pacientes pediátricos hospitalizados com Covid-19, nos grupos SIM-P e não-SIM-P

Variáveis	Presença de SIM-P		p
	Sim	Não	
Sinais e sintomas sistêmicos (%)			
Febre	21 (100)	113 (62,8)	<0,001
Calafrios	0 (0)	5 (2,8)	1,000
Mialgia	6 (28,6)	8 (4,4)	0,001
Cefaleia	6 (30)	13 (7,3)	0,006
Adinamia	4 (19)	14 (7,8)	0,101
Adenomegalia	6 (28,6)	4 (2,2)	<0,001
Número de dias com febre, Mediana [IIQ]	6 [6-10]	3 [2-7]	0,001
Sinais e sintomas mucocutâneos (%)			
Rash	14 (66,7)	6 (3,3)	<0,001
Conjuntivite	12 (57,1)	3 (1,7)	<0,001
Sinais e sintomas gastrointestinais (%)			
Dor Abdominal	13 (61,9)	23 (12,8)	<0,001
Diarreia	10 (47,6)	35 (19,4)	0,010
Náuseas e Vômitos	11 (52,4)	26 (14,4)	<0,001
Sinais e sintomas respiratórios (%)			
Tosse	11 (52,4)	70 (38,9)	0,233
Dispneia	7 (33,3)	61 (34,1)	1,000
Taquipneia	3 (14,3)	57 (31,7)	0,131
Queda da saturação			

na admissão	2 (9,5)	23 (12,7)	1,000
Sinais e sintomas cardiovasculares (%)			
Taquicardia	3 (14,3)	21 (11,7)	0,723
Bradycardia	1 (4,8)	0 (0)	0,105
Hipotensão	4 (19)	3 (1,7)	0,003
Hemoglobina ^a	10,4 (± 1,4)	10,6 (± 2,5)	0,457
Hematócrito ^a (%)	30,9 (± 4,5)	31,9 (± 8,3)	0,288
Leucócitos totais ^a	10.560,1 (± 6.543)	12.278,1 (± 11.454)	0,975
Neutrófilos ^a (%)	28,2 (± 46,6)	56,9 (± 20,3)	0,293
Linfócitos ^a (%)	28,6 (± 30,2)	34,3 (± 22,2)	0,069
Basófilos ^a (%)	1 (± 0)	2,3 (± 6,0)	0,387
Monócitos ^a (%)	3,6 (± 2,4)	8 (± 6,5)	<0,001
Plaquetas ^a	183.178 (± 121.050)	265.515 (± 163.799)	0,015
Proteína C Reativa (mg/L) ^a	142,5 (± 105,7)	58,5 (± 80,2)	<0,001
Ferritina (ng/mL) ^a	63.371,3 (± 197.600,9)	1.737,1 (± 5.186,6)	0,050
LDH (U/L) ^{a, b}	298 (± 100,0)	409 (± 420)	0,781
CPK(U.I./L) ^{a, c}	67 (± 29)	441 (± 1.671)	0,165
Ureia (mg/dL) ^a	30 (± 15)	26 (± 26)	0,059
Creatinina (mg/dL) ^a	0,52 (± 0,2)	0,5 (± 0,5)	0,033

IIQ = Intervalo interquartil

^a Expressas em Média (± Desvio Padrão); ^b LDH = Lactato Desidrogenase; ^c CPK = Creatinofosfoquinase

Tabela 3. Fatores associados com SIM-P em pacientes pediátricos hospitalizados analisados por meio de regressão hierárquica logística multivariada

Variáveis	OR (IC95%)	P
Dor abdominal	15.56 (1.35 - 179.45)	0.028
Conjuntivite	32.76 (2.55 - 420.25)	0.007
Rash	24.78 (1.71 - 359.42)	0.019
Monócitos no hemograma admissional	0.64 (0.40 - 1.01)	0.054

IC95%=intervalo de confiança 95%; OR=*odds ration* (razão de chances)

Tabela 4. Comparação das complicações e gravidade clínica nos pacientes pediátricos hospitalizados dos grupos com e sem SIM-P.

Variáveis	N (%)	SIM-P	Não-SIM-P	P
Choque ^a		9 (42,9)	13 (7,3)	<0,001
Insuficiência Respiratória		5 (23,8)	19 (10,6)	0,145
Ventilação Mecânica		6 (28,6)	28 (15,5)	0,226
Lesão Renal Aguda		6 (28,6)	10 (5,6)	0,003
Admissão em UTI		12 (57,1)	40 (22,5)	0,001
Óbito		1 (4,8)	11 (6,2)	1,000

^a Choque de qualquer classificação (hipovolêmico, cardiogênico, obstrutivo ou distributivo)

6.2. ARTIGO 2

“Infecção grave por COVID-19 em pacientes pediátricos hospitalizados”

Paula N. P. Gomes¹; Vitor Lucas L. Braga²; Manuel S. Teixeira Filho³; Paula V. P. Motoyama³; Olivia A. A. C. Bessa¹

[1]. Medical Sciences Program at University of Fortaleza (UNIFOR), Fortaleza, Ceará, Brazil [2]. Medical Resident in Pediatrics at Albert Sabin Children’s Hospital, Fortaleza, Ceará, Brazil [3]. Medical Student at University of Fortaleza (UNIFOR), Fortaleza, Ceará, Brazil.

RESUMO

Objetivo: Descrever o perfil clínico-epidemiológico de crianças com infecção por SARS-CoV-2 internadas em hospitais públicos de Fortaleza-Ceará, bem como características associadas a desfechos desfavoráveis. **Método:** Coorte retrospectiva, realizada em hospitais pediátricos da rede pública de Fortaleza – Ceará, durante o período de junho de 2020 a junho de 2021. **Resultados:** Foram selecionadas 202 crianças internadas com diagnóstico laboratorial de infecção por SARS-CoV-2. A análise dos indivíduos do estudo revelou que 48 deles contraíram a infecção no hospital, a maioria apresentava comorbidades e 26 tinham exame positivo, mas não apresentaram sintomas da COVID-19. Um quarto dos indivíduos selecionados necessitou de suporte de terapia intensiva, sendo dispneia e mialgia os sintomas mais relacionados com este desfecho e diabetes foi a única comorbidade associada com o mesmo desfecho. Treze pacientes evoluíram com óbito, sendo a presença de comorbidades bem mais prevalentes neste grupo. Dois pacientes apresentaram Guillain-Barré. Rash, dor abdominal, conjuntivite se associaram à evolução com Síndrome Inflamatória Multissistêmica Pediátrica. **Conclusões:** COVID-19 está associada a desfechos desfavoráveis em pediatria, notadamente em pacientes com comorbidades. Reconhecimento de possíveis fatores de risco, a fim de garantir intervenção precoce, pode em tese, se associar a melhores resultados na evolução da doença.

Palavras Chave: COVID-19; Criança Hospitalizada; Terapia intensiva pediátrica.

Introdução

Após uma série de casos respiratórios agudos observados na China, no final de 2019, foi identificada uma nova cepa de coronavírus, nomeada como **Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2** (SARS-CoV-2). A doença causada por este novo coronavírus recebeu o nome COVID-19 - resultado da junção dos termos **CO**rona**VI**rus + **D**isease + **2019**^[1].

O novo patógeno rapidamente disseminou-se de sua cidade de origem para os demais países e em 11 de março de 2020, a Organização Mundial da Saúde (OMS) definiu essa doença emergente como pandêmica^[1,2].

A infecção pelo vírus SARS-CoV-2 apresenta um amplo espectro de manifestações, variando de casos assintomáticos a insuficiência respiratória^[3]. As características clínicas mais relatadas incluem febre, tosse, dor de garganta, fadiga, cefaleia, mialgia e dispneia^[4-6]. Em casos graves e menos comuns a COVID-19 pode ser complicada por síndrome da doença respiratória aguda (SDRA), sepse e choque séptico, falência de múltiplos órgãos, incluindo lesão renal aguda e lesão cardíaca^[7,8]. A Síndrome Inflamatória Multissistêmica Pediátrica (SIM-P) é também considerada uma complicação da COVID-19 e tem papel importante pela sua potencial gravidade e necessidade de suporte intensivo para as crianças acometidas^[9-11].

O SARS-CoV-2 tem taxas gerais de infecção similares em crianças e adultos. Entretanto, na pediatria, estudos demonstram que as manifestações clínicas podem não ser típicas e parecem relativamente mais brandas do que em pacientes adultos^[12-14]. As razões para isso ainda não estão bem estabelecidas, tendo sido levantadas várias teorias ainda sem comprovação^[15]. Os dados disponíveis sugerem que a proporção de casos graves e críticos na pediatria parece estar inversamente relacionada à idade, indicando que crianças pequenas e, em particular, os menores de 1 ano, podem estar mais vulneráveis à morbimortalidade diretamente relacionada a COVID-19. Entretanto, quando avaliado o risco de admissão em Unidade de Terapia Intensiva (UTI) nos pacientes com Síndrome Inflamatória, todas as crianças com maiores de 5 anos apresentaram risco elevado^[16].

Tentar entender o motivo pelo qual esta enfermidade afeta diferentes grupos de indivíduos, com severidade variável, durante a pandemia global, é de grande importância. Existem poucos dados na literatura sobre as características do COVID-19 em populações específicas, como a pediátrica e neonatal, o que limita o entendimento acerca da doença nesta faixa etária. Entender a história natural da infecção por SARS-CoV-2 em neonatos, crianças e adolescentes no estado do Ceará, bem como as suas características clínicas e epidemiológicas é relevante, pela escassez de dados. Considerando estas informações, o objetivo deste estudo é descrever o perfil clínico-epidemiológico de crianças com infecção por este vírus internadas em hospitais públicos de Fortaleza-Ceará, bem como características associadas a desfechos desfavoráveis, como internação em leito de terapia intensiva, óbito ou evolução com SIM-P.

Metodologia

Trata-se de um estudo do tipo coorte retrospectivo, abrangendo pacientes pediátricos (menores de 19 anos) que estiveram internados pelo Sistema Único de Saúde (SUS), em Fortaleza – Ceará, entre os meses de junho de 2020 a junho de 2021. Estes pacientes foram admitidos nos dois hospitais mais importantes com referência para atendimento de sintomáticos respiratórios, durante a pandemia da COVID-19: Hospital Infantil Albert Sabin (HIAS) e Hospital Infantil da Sociedade de Assistência e Proteção à Infância de Fortaleza (SOPAI). Após entrada nestas unidades, os pacientes eram triados (através da realização de comprovação laboratorial) para enfermarias com casos suspeitos ou confirmados de infecção pelo vírus SARS-CoV-2.

Os dados foram colhidos em formulário elaborado, por meio de revisão de prontuários e entrevista direta com pacientes e responsáveis legais. A pesquisa obedeceu ao que consta na Resolução nº 466 de dezembro de 2012, do Conselho Nacional de Saúde/ Ministério da Saúde (BRASIL, 2012), o qual regulamenta as pesquisas envolvendo seres humanos e assegura os direitos e deveres que dizem respeito à comunidade científica, aos sujeitos da pesquisa e ao Estado. Foi solicitada a anuência à pesquisa através do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE) para os pais/responsáveis; do Termo de Assentimento para os participantes maiores de 10 anos de idade; e da

Secretaria de Saúde do Município de Fortaleza. O trabalho foi aprovado pelo Comitê de Ética e Pesquisa (CEP) da Escola de Saúde Pública do Ceará e do Hospital Infantil Albert Sabin sob o número de Certificado de Apresentação de Apreciação Ética (CAAE) - 33475920.6.0000.5037.

Resultados

Dentre os pacientes com infecção confirmada por critério laboratorial, foram selecionados 202 para este estudo. Os indivíduos apresentaram mediana de idade de aproximadamente 6 anos com Intervalo interquartil (IIQ) variando entre 1,28 e 12,07 anos. Houve um predomínio discreto do sexo masculino. Quarenta e oito pacientes tiveram infecção hospitalar por SARS-CoV-2 relatada pela equipe do hospital ou familiares (tabela 1).

Foram observados 149 participantes com alguma comorbidade e 73 pacientes com doença crônica complexa (DCC). Em relação ao tipo de comorbidade, as mais encontradas foram: doenças neurológicas, doenças pulmonares e doenças com comprometimento imunológico adquirido ou congênito (tabela 1).

Vinte e seis pacientes tiveram exame positivo, mas permaneceram assintomáticos para o COVID-19 durante todo o internamento. Eles estavam internados por outros motivos clínicos e apresentaram transcrição reversa seguida de reação em cadeia da polimerase (RT-PCR) para SARS-CoV-2 reagentes durante a internação.

No grupo de pacientes sintomáticos, os sinais e sintomas mais comuns, referidos na admissão hospitalar, foram: febre, tosse e dispneia (tabela 1).

A confirmação laboratorial do diagnóstico foi realizada com exames variados. Ocorreu principalmente pelo RT-PCR para SARS-CoV-2 por swab de nasofaringe realizado em 166 pacientes - resultado positivo em 92,8% dos exames. Exames sorológicos também foram utilizados. O teste rápido sorológico, indicado no início da pandemia, foi realizado em 58 pacientes. A coleta de amostra para avaliação de imunoglobulina M (IgM) e Imunoglobulina G (IgG) para SARS-CoV-2 se deu principalmente nos casos suspeitos de SIM-P.

Dos 202 pacientes, 52 (25,7%) eram casos mais graves e críticos e foram admitidos em Unidade de Terapia Intensiva (UTI). Não houve diferença estatística desse grupo com o grupo de pacientes internados em enfermaria com relação à idade, sexo, presença de doença crônica complexa e uso de medicações contínuas. Os pacientes com comorbidade diabetes tiveram mais risco para admissão em UTI (tabela 2).

Treze pacientes evoluíram com desfecho para óbito. Esse grupo de pacientes apresentou maior número de doença crônica/complexa, com diferença significativa quando comparado ao grupo que não evoluiu para óbito. Houve diferença considerável ao avaliar as doenças preexistentes nestes dois grupos, sendo que mais da metade dos pacientes que foram a óbito tinham algum tipo de imunodeficiência. Quando avaliadas as crianças que usavam medicação continuamente, mas não necessariamente se enquadravam na definição de doença crônica complexa, também houve diferença significativa. Não houve diferença estatística nas variáveis idade e sexo quando comparado com as crianças que não faleceram. (tabela 3).

Os pacientes que evoluíram para internamento em UTI apresentaram mais mialgia, dispneia, náuseas/vômitos, conjuntivite, taquicardia, taquipneia e hipotensão, com diferença significativa quando comparados com os demais pacientes hospitalizados. As variáveis clínicas associadas ao óbito foram calafrios e taquicardia, sendo esta última com diferença mais expressiva (tabela 3).

No modelo de regressão hierárquica logística multivariada, foram associadas ao desfecho internamento em UTI as seguintes variáveis: o número de dias de internação, onde o risco de admissão na UTI era acrescido em 3% a cada dia de internação; mialgia, com risco de apresentar o desfecho 5,87 vezes maior; dispneia, onde sua presença incrementa o risco do desfecho em 2,57 vezes; nível de hemoglobina no exame admissional, no qual o risco de desfecho reduz com o aumento do número absoluto da hemoglobina e lesão renal aguda, com quatro vezes a chance de internamento em UTI (tabela 4).

Considerada como uma complicação da infecção por SARS-CoV-2, a síndrome inflamatória multissistêmica (SIM-P) foi diagnosticada em 21 pacientes

dos 202 incluídos no estudo. Ao compararmos os pacientes que tinham critérios para esta complicação com os demais, foram percebidas associações significativas com variáveis de maior gravidade clínica como presença de choque hemodinâmico, lesão renal aguda e admissão em UTI. Entretanto, a presença desta condição não esteve mais associada com desfechos como insuficiência respiratória, necessidade de ventilação mecânica ou óbito.

Em outra regressão hierárquica multivariada que avaliou como desfecho a evolução para SIM-P, verificou-se que a presença de dor abdominal, na admissão, aumentou o risco desenvolver esta complicação em 15,56 vezes em relação aos demais pacientes e a presença de conjuntivite e rash cutâneo aumentaram 32,76 e 24,78 vezes o risco para SIM-P, respectivamente. O valor relativo de monócitos no hemograma admissional, mostrou-se como fator protetor para o desfecho, de forma que o aumento de sua quantidade reduz o risco para desfecho SIM-P (tabela 5).

Além da SIM-P, outra complicação associada à infecção por SARS-CoV-2 que pode ser observada entre os pacientes deste estudo foi a síndrome de Guillain-Barré (GB), descrita em 2 pacientes desse estudo. Estes eram previamente hígidos, um adolescente de 15 anos e uma criança, do sexo feminino, de 2 anos. Eles apresentaram alteração de força e parestesia progressiva e ascendente. Somente a menina evoluiu com insuficiência respiratória e necessidade de ventilação mecânica. Ambos apresentaram líquido e imagem de neuro eixo sugestivas de GB. A relação dos dois pacientes com a COVID-19 se deu através de teste rápido sorológico positivo (considerado exame padrão durante os primeiros meses de pandemia) e história de contato com casos intradomiciliares. Ambos apresentaram ótima resposta a imunoglobulina, recebendo alta alguns dias após.

Discussão

A maioria dos estudos publicados até o momento avaliam pacientes internados ou sintomáticos. A análise deste público deve ser considerada sob uma ótica de maior gravidade clínica. Também é importante relatar que os enfermos avaliados nesta coorte foram admitidos em hospitais de média e alta

complexidade, únicos com leitos específicos de internação pediátrica para COVID-19 no Sistema Único de Saúde e leitos de terapia intensiva pediátrica durante o primeiro ano de pandemia. Com isso, seria natural que neste estudo os pacientes apresentassem mais comorbidades e maior gravidade.

Diante de tais observações, uma alta taxa de pacientes internados por outros motivos, mas que contraíram o vírus no ambiente hospitalar foi encontrada neste estudo. Em um hospital Romeno, somente 4% e, em um estudo do Reino Unido, somente 8,4% das crianças tinham relato de infecção hospitalar [3,17].

A presença de comorbidades também foi referida com taxas elevadas. Quase o dobro do que foi encontrado em estudos de base populacional: 39,6% em análise nacional do ano de 2020^[18] e mais que sete vezes a porcentagem de estudo realizado em cidade do nordeste brasileiro no mesmo ano (10,9%)^[19]. Em análises internacionais, também foram encontrados índices mais baixos: 42,4% no Reino Unido, 16,28% na Romênia e 25% em estudo multicêntrico europeu [3,17,20]. Em revisão sistemática que analisou mais de 280 mil pacientes do mundo todo, somente 3,3% tinham comorbidades^[21]. Além dos números gerais de condições preexistentes, foi possível determinar que 36,3% das crianças avaliadas neste estudo se enquadravam na definição de portador de Condição Crônica Complexa - definido como qualquer situação médica com duração previsível ≥ 12 meses e acometimento multissistêmico, o qual exige cuidados pediátricos especializados, principalmente em centros médicos terciários. Número maior, por exemplo, do que o encontrado em análise multicêntrica americana (21%)^[22].

Vários artigos internacionais identificam a obesidade como uma das principais comorbidades encontradas em pacientes com COVID-19^[17,22,23]. O relato desta condição foi pouco descrito por familiares ou nos prontuários deste estudo. Uma análise da composição corporal com cálculo de índice de massa corpórea destes pacientes talvez mudasse este cenário.

A infecção por SARS-Cov-2 apresenta um amplo espectro clínico. Considera-se que a maioria das crianças irá evoluir com doença leve, semelhante a infecção viral de vias aéreas superiores, ou assintomática, com grande número

de infecções não diagnosticadas [13,14,20,23]. Neste estudo, 12,9% não apresentaram sintomas relacionados ao COVID-19. Esta taxa encontra-se bem próxima do que demonstrado em alguns trabalhos internacionais 16%^[20] e 17,4%^[17]. Artigos de revisão relatam que a taxa de assintomáticos pode variar de 15-42%^[6,13].

Dentre os sinais e sintomas mais relatados nesta casuística estão os associados a infecção de vias aéreas inferiores como febre, tosse, dispneia e taquipneia. Semelhante ao encontrado em outros estudos que avaliaram a faixa etária pediátrica [3,5-7,17,19,20,23,24]. Na sequência dos sintomas mais comuns estão os de acometimento do trato gastrointestinal, o que também é coerente com o encontrado na literatura [3,5,19,20,23].

Na tentativa de sugerir um modelo preditivo de sintomas que fosse mais acurado para infecção por SARS-CoV-2 na pediatria, um grupo da Espanha demonstrou que, para as crianças entre 6 e 15 anos, os sintomas mais determinantes foram anosmia e ageusia^[4]. Esta sintomatologia foi pouco relatada pelos pacientes do presente estudo, talvez um reflexo do perfil dos pacientes (hospitalizados), que evoluíram com maior gravidade. Além disso, nesse estudo um número considerado era de crianças pequenas ou com acometimento neurológico o que, naturalmente, teriam mais dificuldade de relatar suas queixas.

Além da tentativa de determinar os sinais e sintomas que seriam mais característicos para o diagnóstico de COVID-19, alguns autores tentam prever quais destes estariam mais relacionados com evolução desfavorável. Admissão em leito de terapia intensiva e óbito foram as variáveis consideradas como os principais desfechos desfavoráveis nesse estudo. Boa parte dos estudos colocam a presença de comorbidades como fator relevante para admissão em UTI^[3,16,20,21] e óbito^[18,19,21,25-27]. Neste estudo, a presença de doença preexistente não aumentou o risco para internação em leito de terapia intensiva, com exceção da diabetes. Entretanto, essa relação foi relevante quando analisado o risco para óbito. A condição específica que foi mais associada com letalidade foi a presença de imunodeficiência. Isso também foi relatado em estudo brasileiro que analisou dados gerais nacionais, no início da pandemia^[25]. Entretanto, outro estudo brasileiro, aponta a imunossupressão em terceiro lugar entre as comorbidades

associadas ao desfecho óbito (atrás das doenças cardiovasculares e nefropatia)^[18].

A presença de sintomas como diarreia, conjuntivite e alteração de consciência foi mais relatado em pacientes admitidos em UTI em análise realizada no Reino Unido. Estes estão relacionados com o diagnóstico de SIM-P. Excetuando os pacientes com esta complicação, conjuntivite e diarreia não foram tão relevantes na admissão em leito de UTI. Ao invés deles, a queixa de falta de ar foi mais associada^[3]. Em outro estudo realizado na Europa, os sinais e sintomas mais relacionados com admissão em UTI foram as infecções de vias aéreas inferiores^[20]. No presente estudo, os sinais e sintomas com maior frequência nos pacientes internados em leito de terapia intensiva foram febre, dispneia, tosse e taquipneia, nesta ordem. Já as queixas que apresentaram diferença estatística, entre os pacientes que estiveram na UTI ou não, foram: mialgia, dispneia, náuseas/vômitos, conjuntivite, taquicardia, taquipneia e hipotensão (os pacientes com SIM-P foram analisados junto dos demais nesta análise). Após regressão multivariada, os únicos sintomas que permaneceram significativos foram mialgia e dispneia.

As outras características que foram associadas com maior risco de ser admitido em UTI, nesta análise multivariada, incluem lesão renal aguda, nível de hemoglobina e dias de internação. A presença de injúria renal aguda também esteve relacionada como um fator de risco para admissão em UTI, em estudo de revisão sistemática, aumentando em 55 vezes a chance para este desfecho^[8]. Nesta mesma revisão sistemática, vários biomarcadores foram relacionados com pior prognóstico e evolução para doença severa ou crítica. Entretanto, não houve descrição dos níveis de hemoglobina (HB). Outros estudos relacionaram menores níveis de HB com evolução desfavorável: maior tempo de internação hospitalar^[29], evolução para SIM-P^[22] e óbito^[30]; porém não houve associação específica com admissão em UTI.

Pacientes avaliados na Polônia, que apresentaram doença mais severa necessitaram de um maior tempo de estadia no hospital e todas as crianças admitidas em UTI permaneceram por mais de 7 dias internadas^[29]. Em outra análise, com dados brasileiros, o tempo de permanência hospitalar foi associado

a óbito. As crianças hospitalizadas tiveram probabilidade estimada para evolução para óbito de 4,8% nos 10 primeiros dias de internação, saltando para 6,7% quando o tempo analisado foram os 20 primeiros dias, associando, pois, maior tempo de permanência hospitalar com desfechos negativos^[26]. Nestes estudos não ocorreu relação específica de tempo de hospitalização e admissão em leito de terapia intensiva. Admitindo-se que pacientes com doença severa têm uma probabilidade maior de internação em UTI, pode-se inferir que quanto maior o tempo de permanência intra hospitalar, maior o risco para internação em unidades de alta complexidade, o que está de acordo com os dados desta coorte.

No presente estudo, a presença de conjuntivite, rash cutâneo e dor abdominal foram fatores de risco para SIM-P. Estes sintomas fazem parte dos critérios diagnósticos para a síndrome inflamatória e devem alertar o pediatra para a provável evolução para esta complicação do COVID-19. Além desses sintomas, o aumento do valor relativo de monócitos no hemograma admissional foi considerado fator protetor. Uma análise do papel dos monócitos na COVID-19 realizada em 157 pacientes, nas diversas apresentações clínicas, demonstrou que pacientes com maior gravidade apresentaram redução nos valores relativos deste tipo de célula, concluindo-se que os monócitos poderiam servir como possíveis marcadores de prognóstico^[31].

Este estudo apresenta algumas potenciais limitações. O perfil dos pacientes deste estudo, internados em hospitais pediátricos de média e alta complexidade, pode não corresponder às da população pediátrica geral. No início da pandemia, os testes para confirmação diagnóstica eram limitados, isso dificultou a comparação de pacientes que realizaram diferentes exames e tratamentos/protocolos ao longo do tempo. Registros incompletos em prontuário, também podem comprometer a acurácia de algumas informações. Ademais, este trabalho não relata desfechos a longo prazo.

Conclusão

A infecção por SARS-CoV-2 pode estar associada a desfechos desfavoráveis em pediatria como os avaliados neste estudo, notadamente em pacientes com comorbidades. Sendo assim, o reconhecimento de fatores de

risco, a fim de garantir intervenção precoce, pode em tese, se associar a melhores resultados na evolução da doença.

Considerando que a pandemia por SARS-COV-2 ainda estará presente no cotidiano dos serviços de saúde e da população, é necessário a continuidade de estudos a fim de reconhecer o perfil clínico dos pacientes pediátricos com a COVID-19 e suas complicações para subsidiar as estratégias de assistência, como fluxos e protocolos de atendimento e manejo clínico de crianças e adolescentes com esta infecção.

Agradecimentos

Agradecemos a todos os profissionais que estiveram envolvidos no cuidado das crianças e suas famílias durante todo o período pandêmico, em especial aos profissionais do HIAS e do SOPAI que foram cruciais para o enfrentamento da COVID-19 pediátrica no estado do Ceará.

Referências

- [1] Organização Pan-Americana da Saúde (OPAS) [Internet]. Histórico da pandemia de COVID-19; [cited 2022 Mar 02]. Available from: <https://www.paho.org/pt/covid19/historico-da-pandemia-covid-19>
- [2] World Health Organization (WHO) [Internet]. Naming the coronavirus disease (COVID-19) and the virus that causes it; [cited 2022 Mar 02]. Available from: [https://www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019/technical-guidance/naming-the-coronavirus-disease-\(covid-2019\)-and-the-virus-that-causes-it](https://www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019/technical-guidance/naming-the-coronavirus-disease-(covid-2019)-and-the-virus-that-causes-it)
- [3] Swann O V, Holden K A, Turtle L, Pollock L, Fairfield C J, Drake T M *et al.* Clinical characteristics of children and young people admitted to hospital with covid-19 in United Kingdom: prospective multicentre observational cohort study. **BMJ**. 2020; 370:m3249. doi:10.1136/bmj.m3249
- [4] Antoñanzas JM, Perramon A, López C, Boneta M, Aguilera C, Capdevila R *et al.*, The Copedi-Cat Research Group. Symptom-Based Predictive Model of COVID-19 Disease in Children. **Viruses**. 2021 Dec 30;14(1):63. doi: 10.3390/v14010063.
- [5] Howard-Jones AR, Burgner DP, Crawford NW, Goeman E, Gray PE, Hsu P *et al.* COVID-19 in children. II: Pathogenesis, disease spectrum and management. **J Paediatr Child Health**. 2022 Jan;58(1):46-53. doi: 10.1111/jpc.15811.
- [6] Viner RM, Ward JL, Hudson LD, Ashe M, Patel SV, Hargreaves D *et al.* Systematic review of reviews of symptoms and signs of COVID-19 in children and adolescents. **Arch Dis Child**. 2020 Dec 17:archdischild-2020-320972. doi: 10.1136/archdischild-2020-320972.
- [7] Fernandes DM, Oliveira CR, Guerguis S, Eisenberg R, Choi J, Kim M *et al.*; Tri-State Pediatric COVID-19 Research Consortium. Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 Clinical Syndromes and Predictors of Disease Severity in Hospitalized Children and Youth. **J Pediatr**. 2021 Mar;230:23-31.e10. doi: 10.1016/j.jpeds.2020.11.016.
- [8] Shi Q, Wang Z, Liu J, Wang X, Zhou Q, Li Q *et al.* COVID-19 evidence and recommendations working group. Risk factors for poor prognosis in children and

adolescents with COVID-19: A systematic review and meta-analysis.

EClinicalMedicine. 2021 Nov;41:101155. doi: 10.1016/j.eclinm.2021.101155.

[9] Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Boletim Epidemiológico Especial: Doença pelo Novo Coronavírus – COVID-19. Semana Epidemiológica 41. Brasília: Ministério da Saúde; 2021. n.85. Avaliabe in: https://www.gov.br/saude/pt-br/centrais-de-conteudo/publicacoes/boletins/boletins-epidemiologicos/covid-19/2021/boletim_epidemiologico_covid_85-final.pdf

[10] Lima-Setta F, Magalhães-Barbosa MC, Rodrigues-Santos G, Figueiredo EADN, Jacques ML, Zeitel RS *et al*; Brazilian Research Network in Pediatric Intensive Care (BRnet-PIC). Multisystem inflammatory syndrome in children (MIS-C) during SARS-CoV-2 pandemic in Brazil: a multicenter, prospective cohort study. **J Pediatr** (Rio J). 2021 May-Jun;97(3):354-361. doi: 10.1016/j.jped.2020.10.008.

[11] Simon Junior H, Sakano TMS, Rodrigues RM, Eisencraft AP, Carvalho VEL, Schvartsman C *et al*. Multisystem inflammatory syndrome associated with COVID-19 from the pediatric emergency physician's point of view. **J Pediatr** (Rio J). 2021 Mar-Apr;97(2):140-159. doi: 10.1016/j.jped.2020.08.004.

[12] Qin Wu, Yuhan Xing, Lei Shi, Wenjie Li, Yang Gao, Silin Pan *et al*. Coinfection and Other Clinical Characteristics of COVID-19 in Children. **Pediatrics**. 2020 July;146 (1): e20200961. doi: 10.1542/peds.2020-0961

[13] Garazzino S, Montagnani C, Donà D, Meini A, Felici E, Vergine G *et al*; Italian SITIP-SIP Pediatric Infection Study Group; Italian SITIP-SIP SARS-CoV-2 paediatric infection study group*. Multicentre Italian study of SARS-CoV-2 infection in children and adolescents, preliminary data as at 10 April 2020. **Euro Surveill**. 2020 May;25(18):2000600. doi: 10.2807/1560-7917.ES.2020.25.18.2000600. Erratum in: *Euro Surveill*. 2020 Jul;25(29): PMID: 32400362; PMCID: PMC7219028.

[14] Ludvigsson JF. Systematic review of COVID-19 in children shows milder cases and a better prognosis than adults. **Acta Paediatr**. 2020 Jun;109(6):1088-1095. doi: 10.1111/apa.15270.

- [15] Brodin P. Why is COVID-19 so mild in children? **Acta Paediatr.** 2020 Jun;109(6):1082-1083. doi: 10.1111/apa.15271. Epub 2020 Apr 15.
- [16] Howard-Jones AR, Burgner DP, Crawford NW, Goeman E, Gray PE, Hsu P *et al.* COVID-19 in children. II: Pathogenesis, disease spectrum and management. **J Paediatr Child Health.** 2022 Jan;58(1):46-53. doi: 10.1111/jpc.15811.
- [17] Gavrilu LC, Murariu C, Potop V, Spătaru R. Characteristics of the pediatric patients diagnosed with SARS-CoV-2 infection in a Romanian children's hospital: a retrospective study. **PeerJ.** 2021 Jun 4;9:e11560. doi: 10.7717/peerj.11560.
- [18] Sousa BLA, Brentani A, Ribeiro CCC, Dolhnikoff M, Grisi SJFE, Ferrer APS *et al.* Non-communicable diseases, sociodemographic vulnerability and the risk of mortality in hospitalised children and adolescents with COVID-19 in Brazil: a cross-sectional observational study. **BMJ Open.** 2021;11:e050724. doi: 10.1136/bmjopen-2021-050724
- [19] Sena GR, Lima TPF, Vidal SA, Duarte MDCMB, Bezerra PGM, Fonseca Lima EJ *et al.* Clinical Characteristics and Mortality Profile of COVID-19 Patients Aged less than 20 years Old in Pernambuco - Brazil. **Am J Trop Med Hyg.** 2021 Feb 18;104(4):1507-1512. doi: 10.4269/ajtmh.20-1368.
- [20] Götzinger F, Santiago-García B, Noguera-Julián A, Lanaspá M, Lancella L, Calò Carducci FI *et al*; ptbnet COVID-19 Study Group. COVID-19 in children and adolescents in Europe: a multinational, multicentre cohort study. **Lancet Child Adolesc Health.** 2020 Sep;4(9):653-661. doi: 10.1016/S2352-4642(20)30177-2.
- [21] Tsankov BK, Allaire JM, Irvine MA, Lopez AA, Sauvé LJ, Vallance BA *et al.* Severe COVID-19 Infection and Pediatric Comorbidities: A Systematic Review and Meta-Analysis. **Int J Infect Dis.** 2021 Feb;103:246-256. doi: 10.1016/j.ijid.2020.11.163.
- [22] Fernandes DM, Oliveira CR, Guerguis S, Eisenberg R, Choi J, Kim M *et al*; Tri-State Pediatric COVID-19 Research Consortium. Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 Clinical Syndromes and Predictors of Disease Severity in Hospitalized Children and Youth. **J Pediatr.** 2021 Mar;230:23-31.e10. doi: 10.1016/j.jpeds.2020.11.016.

[23] Rabha AC, Oliveira Junior FI, Oliveira TA, Cesar RG, Fongaro G, Mariano RF *et al.* Clinical manifestations of children and adolescents with COVID-19: report of the first 115 cases from Sabará Hospital Infantil. **Rev Paul Pediatr.** 2020 Nov 27;39:e2020305. doi: 10.1590/1984-0462/2021/39/2020305.

[24] Qiu H, Wu J, Hong L, Luo Y, Song Q, Chen D. Clinical and epidemiological features of 36 children with coronavirus disease 2019 (COVID-19) in Zhejiang, China: an observational cohort study. **Lancet Infect Dis.** 2020 Jun;20(6):689-696. doi: 10.1016/S1473-3099(20)30198-5.

[25] Gomes NTN, Haslett MIC, Alves AJS, Percio J, Duarte MMS, Malta JMAS *et al.* Coorte retrospectiva de crianças e adolescentes hospitalizados por COVID19 no Brasil do início da pandemia a 1º de agosto de 2020. **Rev. Bras. Epidemiol.** 2021 Aug;24: E210026. doi: 10.1590/1980-549720200026.

[26] Oliveira EA, Colosimo EA, Silva ACS, Mak RH, Martelli DB, Silva LR *et al.* Clinical characteristics and risk factors for death among hospitalised children and adolescents with COVID-19 in Brazil: an analysis of a nationwide database. **Lancet Child Adolesc Health.** 2021 Aug;5(8):559-568. doi: 10.1016/S2352-4642(21)00134-6.

[27] Prata-Barbosa A, Lima-Setta F, Santos GRD, Lanziotti VS, de Castro REV, de Souza DC *et al.*; Brazilian Research Network in Pediatric Intensive Care, (BRnet-PIC). Pediatric patients with COVID-19 admitted to intensive care units in Brazil: a prospective multicenter study. **J Pediatr (Rio J).** 2020 Sep-Oct;96(5):582-592. doi: 10.1016/j.jped.2020.07.002.

[28] Shi Q, Wang Z, Liu J, Wang X, Zhou Q, Li Q *et al.* COVID-19 evidence and recommendations working group. Risk factors for poor prognosis in children and adolescents with COVID-19: A systematic review and meta-analysis. **EClinicalMedicine.** 2021 Nov;41:101155. doi: 10.1016/j.eclinm.2021.101155.

[29] Mania A, Pokorska-Śpiewak M, Figlerowicz M, Pawłowska M, Mazur-Melewska K, Faltin K *et al.* Pneumonia, gastrointestinal symptoms, comorbidities, and coinfections as factors related to a lengthier hospital stay in children with COVID-19-analysis of a paediatric part of Polish register SARSTer. **Infect Dis (Lond).** 2022 Mar;54(3):196-204. doi: 10.1080/23744235.2021.1995628.

[30] Song J, Park DW, Cha JH, Seok H, Kim JY, Park J *et al.* Clinical course and risk factors of fatal adverse outcomes in COVID-19 patients in Korea: a nationwide retrospective cohort study. **Sci Rep.** 2021 May 12;11(1):10066. doi: 10.1038/s41598-021-89548-y.

[31] Walter LO, Cardoso CC, Santos-Pirath IM, Costa HZ, Gartner R, Werle I *et al.* Alterações nos subtipos de monócitos (CMO, IMO e NCMO) na COVID-19 e sua relação com a gravidade da doença. **Hematol Transfus Cell Ther.** 2021;43(Supplement 1): S537-S538. doi: 10.1016/j.htct.2021.10.928.

Tabela 1 – Características gerais e apresentação clínica dos pacientes pediátricos hospitalizados com infecção por SARS-CoV-2 (continua)

Características	N (%)
Idade, em anos, Mediana (IIQ)	6,39 (1,28 - 12,07)
Sexo	
Feminino	98 (48,5)
Masculino	104 (51,5)
Infecção por SARS-CoV-2 hospitalar	48 (25,7)
Portador de doença crônica complexa	73 (36,3)
Comorbidades	149 (73,8)
Doenças Cardiovasculares	10 (5,1)
Neoplasia	38 (19,5)
Diabetes	3 (1,5)
Doença Hepática	9 (4,6)
Doença Neurológica	62 (30,8)
Doença Renal	18 (9,1)
Doença Pulmonar	58 (29,1)
Imunodeficiência ^a	41 (20,8)
Assintomático do ponto de vista do COVID-19	26 (12,9)
Sinais e Sintomas relatados	
Sistêmicos	
Febre	134 (66,7)
Calafrios	5 (2,5)
Adinamia	18 (9,0)
Mialgia	14 (7,0)
Redução de saturação ^b	25 (12,4)
Cianose	4 (2,0)
Adenopatia/Adenomegalia	10 (5,0)
Neurológicos	
Cefaleia	19 (9,6)
Anosmia	4 (2,0)
Ageusia	3 (1,5)

Tabela 1 – Características gerais e apresentação clínica dos pacientes pediátricos hospitalizados com infecção por SARS-CoV-2 (continua)

Características	N (%)
Cardiovascular	
Hipotensão	7 (3,5)
Taquicardia	24 (12,0)
Bradycardia	1 (0,5)
Respiratórios	
Espirros	6 (3,0)
Coriza/Congestão nasal	36 (17,9)
Tosse	81 (40,3)
Expectoração/Mudança no padrão de secreção	33 (16,4)
Dispneia	68 (34,0)
Taquipneia	60 (29,9)
Uso de musculatura acessória ^c	39 (19,4)
Hemoptise	3 (1,5)
Gastrointestinais	
Náuseas/Vômitos	37 (18,4)
Dor Abdominal	36 (17,9)
Diarreia	45 (22,4)
Odinofagia	11 (5,5)
Cutâneos e mucosas	
Rash	20 (9,9)
Conjuntivite	15 (7,4)

^a Imunodeficiências congênitas ou adquiridas.

^b Redução de saturação de oxigênio em níveis menores que 94%.

^c Uso de musculatura respiratória acessória como sinal de esforço/desconforto respiratório.

Tabela 2 – Características gerais dos pacientes admitidos em UTI e que evoluíram para óbito, em comparação com os demais pacientes pediátricos internados com infecção por SARS-CoV-2

Variáveis	Admissão em UTI (N = 52)			Óbito (N = 13)		
	Sim	Não	p	Sim	Não	p
Idade, em anos, Mediana (IIQ)	7,66 (0 - 14,6)	6,39 (1,6 - 11,7)	0,845	5,2 (1 - 14,7)	6,5 (1,4 - 11,9)	0,727
Sexo, N (%)						
Feminino	21 (40,4)	76 (51,7)	0,161	7 (53,8)	90 (47,9)	0,677
Masculino	31 (59,6)	71 (48,3)		6 (46,2)	98 (52,1)	
Portador de doença crônica/complexa, N (%)	17 (32,7)	53 (36,3)	0,640	11 (84,6)	62 (33,2)	< 0,001
Uso contínuo de medicações	22 (46,8)	58 (40,8)	0,473	11 (91,7)	71 (39,7)	< 0,001
Comorbidade						
Doença cardiovascular	3 (5,9)	7 (4,9)	0,726	2 (18,2)	8 (4,4)	0,103
Obesidade	2 (3,9)	6 (4,2)	1,000	0 (0)	9 (4,9)	1,000
Neoplasia	8 (15,7)	30 (21,1)	0,402	4 (36,4)	34 (18,6)	0,231
Diabetes	3 (5,9)	0 (0)	0,017	1 (9,1)	2 (1,1)	0,161
Doença Hepática	2 (3,9)	7 (4,9)	1,000	2 (18,2)	7 (3,8)	0,084
Doença Neurológica	14 (27,5)	46 (31,3)	0,607	5 (41,7)	56 (29,8)	0,518
Doença Renal	3 (5,9)	15 (10,3)	0,413	2 (18,2)	16 (8,6)	0,265
Doença Pulmonar	12 (23,5)	43 (29,7)	0,471	4 (33,3)	54 (29)	0,750
Imunodeficiência ^a	10 (20)	31 (21,4)	1,000	6 (54,5)	35 (18,9)	0,012
Total, N (%)	52 (100)	147 (100)		13 (100)	188 (100)	

^a Imunodeficiências congênitas ou adquiridas.

IIQ, Intervalo Interquartil

Tabela 3 – Características clínicas em pacientes admitidos em UTI e que evoluíram para óbito, em comparação com os demais pacientes pediátricos internados com infecção por SARS-CoV-2

Admissão em UTI (N = 52)				Óbito (N = 13)		
Variáveis	Sim	Não	p	Sim	Não	p
Sinais e Sintomas, N (%)				Sinais e Sintomas, N (%)		
Febre	40 (76,9)	91 (62,3)	0,081	12 (92,3)	121 (64,7)	0,064
Calafrios	2 (3,8)	3 (2,1)	0,608	2 (15,4)	3 (1,6)	0,035
Tosse	25 (48,1)	54 (37)	0,161	7 (53,8)	74 (39,6)	0,384
Dispneia	26 (51)	40 (27,4)	0,002	7 (53,8)	61 (32,8)	0,138
Dor abdominal	11 (21,2)	25 (17,1)	0,534	1 (7,7)	35 (18,7)	0,470
Diarreia	14 (26,9)	30 (20,5)	0,342	4 (30,8)	41 (21,9)	0,494
Náuseas / Vômitos	15 (28,8)	22 (15,1)	0,029	2 (15,4)	35 (18,7)	1,000
Conjuntivite	9 (17,3)	(4,1)	0,004	0 (0)	15 (8,0)	0,604
Rash	8 (15,4)	12 (8,2)	0,137	1 (7,7)	19 (10,1)	1,000
Taquicardia	13 (25)	10 (6,9)	< 0,001	6 (46,2)	18 (9,7)	0,002
Taquipneia	22 (42,3)	36 (24,7)	0,021	6 (46,2)	53 (28,3)	0,210
Hipotensão	6 (11,5)	1 (0,7)	< 0,001	1 (7,7)	6 (3,2)	0,380
Mialgia	8 (15,4)	6 (4,1)	0,011	1 (7,7)	13 (7,0)	1,000

Tabela 4 – Fatores associados com desfecho de internamento em UTI em pacientes pediátricos hospitalizados com infecção por SARS-CoV-2, analisados por meio de regressão hierárquica logística multivariada

Variáveis	OR (IC95%)	p
Dias de internação	1.03 (1.01 - 1.06)	0.018
Mialgia	5.87 (1.63 - 21.17)	0.007
Dispneia	2.57 (1.09 - 6.11)	0.032
HB do hemograma admissional	0.79 (0.66 - 0.96)	0.017
Lesão renal aguda	4.01 (1.03 - 15.58)	0.045

HB, Hemoglobina; IC95%=intervalo de confiança 95%; OR=*odds ration* (razão de chances)

Tabela 5 – Fatores associados com SIM-P em pacientes pediátricos hospitalizados analisados por meio de regressão hierárquica logística multivariada

Variáveis	OR (IC95%)	<i>p</i>
Dor abdominal	15.56 (1.35 - 179.45)	0.028
Conjuntivite	32.76 (2.55 - 420.25)	0.007
Rash cutâneo	24.78 (1.71 - 359.42)	0.019
Monócitos no hemograma admissional	0.64 (0.40 - 1.01)	0.054

IC95%=intervalo de confiança 95%; OR=odds *ration* (razão de chances)

7. CONSIDERAÇÕES FINAIS

A COVID-19 e suas complicações têm gerado um grande impacto na vida das pessoas nos últimos anos. Embora apresentem, na sua maioria, formas clínicas leves ou assintomáticas, a população infantil não está isenta da ocorrência de formas graves que podem ser importantes causas de hospitalização e desfechos desfavoráveis.

Uma das características que chamaram atenção na população estudada é a taxa elevada de pacientes com comorbidades, podendo ser reflexo do perfil dos hospitais incluídos no estudo. Foi observado que comorbidades específicas, principalmente associadas a imunodepressão, apresentaram maior risco de evoluir com óbito e os pacientes com diabetes apresentaram maior risco para admissão em UTI.

Os pacientes que evoluíram para internamento em UTI apresentaram mais mialgia, dispneia, náuseas/vômitos, conjuntivite, taquicardia, taquipneia e hipotensão quando comparados com os demais pacientes hospitalizados. As variáveis associadas ao desfecho internamento em UTI foram: o número de dias de internação, mialgia, dispneia, nível de hemoglobina no exame admissional e lesão renal aguda. Demonstrando o envolvimento multissistêmico associado a infecção por SARS-CoV-2 e a necessidade de maior monitoramento dos pacientes que apresentam estes sinais e sintomas durante sua evolução clínica.

Os pacientes que evoluíram para óbito apresentaram maior número de doença crônica/complexa, mais da metade dos pacientes tinham algum tipo de imunodeficiência e usavam medicação continuamente. As variáveis clínicas associadas ao óbito foram calafrios e taquicardia.

Com isto, estima-se que as análises realizadas durante este estudo demonstrem um espectro mais grave da infecção por SARS-CoV-2 com maior necessidade de recursos para o cuidado destes pacientes. Nos fazendo refletir que os pacientes com estes perfis devem receber atenção diferenciada ao serem diagnosticados com COVID-19 e devem ser incluídos prioritariamente em abordagens que objetivem a prevenção da infecção.

Durante o estudo, também foi possível avaliar a evolução clínica de pacientes que preenchiam critério para SIM-P e para Síndrome de Guillain-Barré. O análise destas condições demonstra grande importância pela potencial gravidade e necessidade de suporte intensivo. Nas avaliações realizadas, observaram-se sinais e sintomas que estiveram mais associados com a evolução para SIM-P e a presença de marcadores inflamatórios mais elevados neste grupo. Verificou-se ainda que a presença de dor abdominal, na admissão, conjuntivite e rash cutâneo aumentaram a chance de desenvolvimento de SIM-P. O valor relativo de monócitos no hemograma admissional, mostrou-se como fator protetor para este desfecho. Estes dados chamam a atenção para a possibilidade de reavaliação dos critérios para diagnóstico da SIM-P, colocando um peso de maior importância nestes pontos citados. Além disso, nos faz questionar por que somente uma pequena parcela dos pacientes infectados evoluem com estas complicações e se seria possível evitar de alguma forma esta evolução.

Muito se tem estudado e publicado sobre os impactos da COVID-19. Estudos que avaliem especificamente a população pediátrica ainda são em menor número. Como citado, os dados descritos neste trabalho chamam atenção para grupos com maior morbimortalidade associada ao COVID-19 e sinais clínicos que podem servir de alerta para evolução não favorável. Desenvolver protocolos envolvendo estes fatores de risco são estratégias que podem contribuir para redução do impacto deste vírus na população pediátrica.

APÊNDICES

APÊNDICE 1

QUESTIONÁRIO PACIENTE COVID

- IDENTIFICAÇÃO - PESO: _____

NOME: _____ -SEXO: () F () M

DATA DE NASCIMENTO: _____

PRONTUÁRIO: _____

ENDEREÇO: _____

NOME DO
RESPONSÁVEL: _____

CONTATO: _____

DATA DOS PRIMEIROS SINTOMAS: _____

- HISTÓRIA CLÍNICA

SINTOMAS

- FEBRE () SIM () NÃO Nº DE DIAS DE FEBRE: _____

() <37.5°C () 38.1–39.0°C

() 37.5–38.0°C () >39.0°C

- CALAFRIOS () SIM () NÃO

-TOSSE () SIM () NÃO

- PRODUÇÃO DE SECREÇÃO () SIM () NÃO

- HEMOPTISE () SIM () NÃO

- ODINOFAGIA () SIM () NÃO

- ERITEMA EM OROFARINGE () SIM () NÃO

- CONGESTÃO NASAL () SIM () NÃO

- MIALGIA () SIM () NÃO

- CEFALÉIA () SIM () NÃO

- ADINAMIA () SIM () NÃO

- ARTRALGIA () SIM () NÃO

- ANOSMIA () SIM () NÃO
- GÂNGLIOS LINFÁTICOS AUMENTADOS () SIM () NÃO
- DOR ABDOMINAL () SIM () NÃO
- DIARRÉIA () SIM () NÃO
- DISPNEIA () SIM () NÃO
- BAN () SIM () NÃO

OUTROS

SINAIS CLÍNICOS

TAQUIPNEIA/ DISPNEIA () SIM () NÃO

ALTERAÇÃO DE AUSCULTA PULMONAR () SIM () NÃO

Qual?

CIANOSE () SIM () NÃO

TIRAGENS () SIM () NÃO

Na admissão: SATO2: _____ FC: _____ FR: _____

SINAIS NEUROLÓGICOS () SIM () NÃO - QUAL?

CONJUNTIVITE () SIM () NÃO

RASH () SIM () NÃO

OUTROS

- HISTÓRIA EPIDEMIOLÓGICA

- COMUNITÁRIO () SIM () NÃO

- CONTATO COM CASO SUSPEITO OU CONFIRMADO () SIM () NÃO
- CONTATO COM CASO SUSPEITO PROFISSIONAL DE SAÚDE () SIM () NÃO

- ANTECEDENTES PESSOAS

✓ COMORBIDADES:

DOENÇA CARDIOVASCULAR () SIM () NÃO

DIABETES () SIM () NÃO

DOENÇA HEPÁTICA () SIM () NÃO

DOENÇA NEUROLÓGICA () SIM () NÃO

IMUNODEFICIÊNCIA CONGÊNITA OU ADQUIRIDA () SIM () NÃO

DOENÇA RENAL () SIM () NÃO

DOENÇA PULMONAR () SIM () NÃO

NEOPLASIA () SIM () NÃO

OUTRAS:

✓ USO DE MEDICAÇÕES CONTÍNUO:

✓ USO DE MEDICAÇÕES ANTES DE PROCURA DO SERVIÇO DE SAÚDE:

- LABORATÓRIO

HEMOGRAMA ADMISIONAL:

() LEUCOCITOSE () LINFOPENIA () OUTROS

PCR: _____ TGO: _____ TGP: _____ Ur: _____ Cr: _____

() RT-PCR PARA SARs-Cov2 - Resultado:

() Teste rápido para COVID - Resultado:

() OUTROS

- IMAGEM

- RX DE TÓRAX:

NORMAL () SIM () NÃO

INFILTRADO () SIM () NÃO

HIPERINSUFLAÇÃO () SIM () NÃO

OUTRO PADRÃO?

- TC DE TÓRAX

NORMAL () VIDRO FOSCO () UNILATERAL () BILATERAL

OUTRA ALTERAÇÃO?

- USG TÓRAX

ACHADOS:

- HOSPITALIZAÇÃO () SIM () NÃO

QUANTOS DIAS DE HOSPITAL? _____

- ADMISSÃO EM CTI () SIM () NÃO

QUANTOS DIAS DE CTI? _____

- SUBMETIDO A IOT/VM () SIM () NÃO

QUANTOS DIAS DE VMI? _____

- TRATAMENTOS (ESPECIFICAR MEDICAÇÕES E INTERVENÇÕES)

- COMPLICAÇÕES

CHOQUE () SIM () NÃO

INSUFICIÊNCIA RESPIRATÓRIA () SIM () NÃO

LESÃO RENAL () SIM () NÃO

RABDOMIÓLISE () SIM () NÃO

OUTROS:

- DESFECHO

CURA () SIM () NÃO

ÓBITO () SIM () NÃO

DATA _____

TEMPO DE DOENÇA _____

APÊNDICE 2

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO (TCLE)

Você está sendo convidado(a) a autorizar a participação do seu filho no estudo: “COVID-19: ANÁLISE DO PERFIL DE PACIENTES PEDIÁTRICOS INTERNADOS EM FORTALEZA-CEARÁ” realizado pelos pesquisadores Dra Anamaria Cavalcante e Silva, Cinara Carneiro Neves, Claudio Alves De Albuquerque, Dra. Olivia Andrea Alencar Costa Bessa, Paula Neves Pimentel Gomes, Paula Vitória Pereira Motoyama e Vitor Lucas Lopes Braga. Nesse estudo, pretendemos analisar a história natural da doença pelo novo coronavírus (SARS-CoV-2) em crianças e adolescentes no município de Fortaleza.

O motivo que nos leva a pesquisar esse assunto é que existem poucos estudos com informações sobre essa doença na população pediátrica. Os resultados desse estudo poderão ajudar a conhecer melhor essa doença e melhorar a assistência em crianças e adolescentes. Sendo assim, convidamos você a autorizar a participação do seu filho nesse estudo.

A participação do seu filho consistirá em responder algumas perguntas sobre as características socioeconômicas, demográficas e clínicas da doença causada pelo novo coronavírus durante o período de hospitalização. Para isso, faremos uso das informações colhidas através de perguntas feitas ao senhor(a) e de informações que constam no prontuário do seu filho, e convidamos você a autorizar o uso deste documento, pelos pesquisadores.

Você será esclarecido(a) em qualquer aspecto que desejar e estará livre para participar junto ao seu filho ou recusar-se. A participação é voluntária e a recusa em participar não acarretará qualquer penalidade ou modificação na forma em que é atendido(a) pelo pesquisador ou pela instituição.

Sabemos que os riscos são inerentes a toda pesquisa, mas trabalharemos eticamente embasados nos preceitos da resolução do Conselho Nacional de Saúde para pesquisa com seres humanos, a fim de amenizar qualquer desconforto que possa atingir o participante da pesquisa.

Este estudo apresenta risco mínimos. Cabe ressaltar que as questões que compõem o instrumento apresentam mínimo potencial para causar danos emocionais, físicos ou psicológicos. Considerando tudo isso, buscar-se-á o trato com dignidade e respeito ao participante da pesquisa, que deve ser protegido com responsabilidade e rigor científico, sendo ele elemento fundamental do estudo e o maior implicado do estudo.

Sua participação trará como benefícios: estudo colaborativo de caráter voluntário, que proverá um avanço nas pesquisas e tratamentos futuros das pessoas acometidas pelo vírus SARS-CoV-2.

Serão garantidos o sigilo do seu nome e do seu filho e a privacidade dos dados coletados durante todas as fases da pesquisa.

Você não terá nenhum custo, nem receberá qualquer vantagem financeira. Apesar disso, você tem assegurado o direito a ressarcimento ou indenização no caso de quaisquer danos eventualmente produzidos pela pesquisa.

Os resultados da pesquisa estarão à sua disposição quando finalizada. Seu nome ou o material que indique sua participação não será liberado sem a sua permissão. Os dados e instrumentos utilizados na pesquisa ficarão arquivados com o pesquisador responsável por um período de 5 anos e, após esse tempo, serão destruídos.

Este termo de consentimento encontra-se impresso em duas vias, sendo que uma via será arquivada pelo pesquisador responsável, e a outra será fornecida a você.

Se você tiver alguma consideração ou dúvida, sobre a sua participação na pesquisa, entre em contato com a Dra Olivia Andrea Alencar Costa Bessa, na Escola de Saúde Pública do Ceará, Av. Antônio Justa 3161 – Meireles, nos telefones (85) 3486-6001/99117-5408 e Comitê de Ética em Pesquisa da Escola de Saúde Pública do Ceará, localizado na Av. Antônio Justa 3161 - Meireles, fone:3101-1406 (Horário: 08:00-12:00 horas de segunda a sexta-feira). Você também poderá falar com com Dra Paula Neves Pimentel Gomes no telefone (85) 31014288 ou Comitê de Ética em Pesquisa do HIAS - Rua Tertuliano Sales, 544 Bairro Vila União, CEP: 60.410-790; Fortaleza/Ce. Telefone: (85) 3257-1275. Horário de Funcionamento: 08:00hs às 12:00hs e 13:30hs às 17:00hs.

Eu, _____, portador(a) do documento de Identidade _____ fui informado(a) dos objetivos do presente estudo de maneira clara e detalhada e esclareci minhas dúvidas. Sei que a qualquer momento poderei solicitar novas informações e modificar a decisão de participar, se assim o desejar. Recebi uma via deste Termo de Consentimento e me foi dada a oportunidade de ler e esclarecer as minhas dúvidas.

Fortaleza, ____ de _____ de 20____ .

Assinatura do(a) participante

Assinatura do(a) pesquisador(a)

Assinatura do(a) Testemunha

(digital se o voluntário não souber escrever)

APÊNDICE 3

TERMO DE ASSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIMENTO (TALE)

(adolescentes de 7 a 18 anos incompletos)

Você está sendo convidado para participar da pesquisa “COVID-19: ANÁLISE DO PERFIL DE PACIENTES PEDIÁTRICOS INTERNADOS EM FORTALEZA-CEARÁ”. Seus pais permitiram que você participasse. Queremos saber da sua opinião. As crianças e adolescentes que irão participar desta pesquisa têm de zero a 18 anos de idade.

Você pode se chatear ou se sentir incomodado durante a realização da pesquisa. mas lembre-se de que você não precisa participar da pesquisa se não quiser, é um direito seu e não terá nenhum problema se desistir. Converse com sua mãe, com o seu pai ou com a pessoa que toma conta de você sobre como você se sente. Você também pode mudar de ideia e deixar a pesquisa a qualquer momento, mesmo que já tenha começado a participar. Se não quiser participar da pesquisa, ninguém ficará chateado com você e, mesmo assim, você poderá continuar o tratamento para seu problema de saúde.

A pesquisa será feita nos hospitais do município de Fortaleza, Estado do Ceará, onde os dados serão coletados. Para realizar a pesquisa, conversaremos com você e usaremos o seu prontuário - que é um documento onde informações sobre você ficam guardadas. Para isso precisamos que você permita que os pesquisadores usem seu prontuário.

Nós esperamos aprender coisas a partir dessa pesquisa que possam ajudar você e outras crianças com a mesma doença que você. O pesquisador precisa saber algumas coisas sobre você como, por exemplo, sua idade, se usa algum medicamento e com quais sintomas você chegou no hospital. Quando terminarmos a pesquisa, juntaremos as informações na tentativa de ajudar os profissionais da saúde e outras crianças com COVID-19 a ter uma saúde melhor. Você ficará sabendo dos resultados. Daremos os resultados para você e seus pais ou responsáveis.

O pesquisador acompanhará você durante a pesquisa para ver se está tudo bem e como você está se sentindo. Ninguém saberá que você está participando da pesquisa; não falaremos a outras pessoas, nem daremos a estranhos as informações que você nos der. Os resultados da pesquisa vão ser publicados, mas sem identificar as crianças e adolescentes que participaram.

Se você tiver alguma consideração ou dúvida, sobre a sua participação na pesquisa, entre em contato com a Dra Olivia Andrea Alencar Costa Bessa, na Escola de Saúde Pública do Ceará, Av. Antônio Justa 3161 – Meireles, nos telefones (85) 3486-6001/99117-5408 e Comitê de Ética em Pesquisa da Escola de Saúde Pública do Ceará, localizado na Av. Antônio Justa 3161 - Meireles,

fone:3101-1406 (Horário: 08:00-12:00 horas de segunda a sexta-feira). Você também pode falar com Dra Paula Neves Pimentel Gomes no telefone (85) 31014288 ou Comitê de Ética em Pesquisa do HIAS - Rua Tertuliano Sales, 544, Bairro Vila União, CEP: 60.410-790; Fortaleza/Ce. Telefone: (85) 3257-1275. Horário de Funcionamento: 08:00hs às 12:00hs e 13:30hs às 17:00hs.

Declaração de Assentimento

Entendi as coisas ruins e as coisas boas que podem acontecer.

Entendi que posso dizer “sim” e participar, mas que, a qualquer momento, posso dizer “não” e desistir e que ninguém vai ficar chateado comigo.

Entendi que os pesquisadores também irão utilizar informações que estão no meu prontuário.

Os pesquisadores tiraram minhas dúvidas e conversaram com os meus responsáveis. Recebi uma via deste termo de assentimento e li e concordo em participar da pesquisa.

Marcarei minha decisão abaixo, indicando se eu quero ou não participar deste estudo. Posso mudar de ideia e parar o estudo a qualquer momento.

() Sim, eu quero participar.

() Não, eu não quero participar.

Eu, _____, aceito participar da pesquisa
(COVID-19: ANÁLISE DO PERFIL DE PACIENTES PEDIÁTRICOS
INTERNADOS EM FORTALEZA-CEARÁ).

Fortaleza, ____ de _____ de _____.

Assinatura do pesquisador _____

Assinatura do menor _____

APÊNDICE 4

ARTIGO 1 – versão em inglês submetida ao Jornal de Pediatria

“Multisystem Inflammatory Syndrome in Children associated with COVID-19 in hospitalized patients”

Paula N. P. Gomes¹; Vitor Lucas L. Braga²; Manuel S. Teixeira Filho³; Paula V. P. Motoyama³; Olivia A. A. C. Bessa¹

[1]. Medical Sciences Program at University of Fortaleza (UNIFOR), Fortaleza, Ceará, Brazil [2]. Medical Resident in Pediatrics at Albert Sabin Children’s Hospital, Fortaleza, Ceará, Brazil [3]. Medical Student at University of Fortaleza (UNIFOR), Fortaleza, Ceará, Brazil.

ABSTRACT

Objective: To analyze the clinical, laboratory and epidemiological characteristics of children affected by the Multisystem Inflammatory Syndrome associated with COVID-19 admitted to public hospitals. **Method:** Retrospective cohort study, carried out in Pediatric Hospitals of the Public Health Network, between June 2020 and June 2021. A total of 202 patients were selected, of which 21 met the criteria for MIS-C. Demographic, epidemiological, clinical and patient outcome data were collected. **Results:** A predominance of gastrointestinal symptoms was observed in the group affected by MIS-C, as well as severe cardiovascular involvement. Patients affected by MIS-C had, when compared to controls, higher CRP levels and lower levels of lymphocytes. In this group, MIS-C was a risk factor for ICU admission, but it was not associated with higher mortality. **Conclusions:** It is necessary to carry out further studies, pointing out clinical and laboratory characteristics, aiming to understand the disease and thus, standardize the conducts.

Keywords: 1. COVID-19; 2. Child; 3. Inflammatory Syndrome; 4. Hospitals, Pediatric

Introduction

In April 2020, international health organizations released alerts of an increase in cases of pediatric patients, most of which were previously healthy, with fever symptoms, exacerbated inflammatory status and signs of cardiovascular shock^[1], in addition to the temporal relationship with infection or contact with Coronavirus Infection Disease (COVID-19) cases^[1,2].

This condition was named Multisystem Inflammatory Syndrome in Children (MIS-C) by the World Health Organization (WHO) and translated into Portuguese as *Síndrome Inflamatória Multissistêmica Pediátrica* (SIM-P)^[3]. This syndrome is characterized by prolonged fever (3 days or more) in children and adolescents and at least two of the following signs and symptoms: mucocutaneous manifestations (rash and conjunctivitis); arterial hypotension and/or shock; cardiac alterations (myocardial dysfunction, pericarditis, valvulitis, or coronary abnormalities); evidence of coagulopathy or acute gastrointestinal manifestations (diarrhea, vomiting, and/or abdominal pain)^[4]. Due to the severity potential, organizations such as the WHO, the Centers for Disease Control and Prevention (CDC) and the Brazilian Ministry of Health declared mandatory notification of suspected cases that met the established diagnostic criteria ^[1,2,4].

The MIS-C is a complication of COVID-19^[1]. It is considered to occur due to an exaggerated inflammatory response to the presence of the virus in the body with mechanisms that are not yet fully understood^[1,2]. Studies evaluating large populations have reported that the occurrence of MIS-C can be considered rare. It

has acquired great importance due to its potential severity and the need for more costly resources required for its management^[3,4,5,6].

Since its notification became mandatory in Brazilian territory (October 2021), 2,357 suspected cases of MIS-C were reported in children under 19 years. Its severity was demonstrated by the 60.7% of cases that required hospitalization in the Intensive Care Unit (ICU) and considerable lethality - close to 6% (82 recorded deaths)^[3].

Studies have described patients with MIS-C, aiming to understand the risk factors for unfavorable outcomes and to demonstrate which therapy/treatment would be the most appropriate one. Despite the accumulated knowledge about this pathology for more than one year, much remains to be clarified. Some studies report differences in age groups, race/ethnicity, socioeconomic levels and clinical presentation^[7]. Moreover, the most current treatment protocols are based on other diseases^[8].

This study aims to analyze hospitalized children and adolescents admitted with the multisystem inflammatory syndrome associated with Covid-19.

Method

This is a prospective and retrospective cohort study, carried out with children and adolescents admitted to two pediatric referral hospitals in the state of Ceará, Brazil, aimed at the care of patients with respiratory symptoms during the COVID-19 pandemic: *Hospital Infantil Albert Sabin* (HIAS) and *Hospital Infantil da Sociedade de Assistência e Proteção à Infância de Fortaleza* (SOPAI). After being

admitted to these units, the patients were screened and admitted to wards with suspected or confirmed cases of COVID-19.

Pediatric hospitalized patients with COVID-19 confirmed by reverse transcription polymerase chain reaction (RT-PCR) assay, antigen screening test, serology, or rapid serological testing were included, after the informed consent was obtained. The criteria for the diagnosis of MIS-C were also evaluated, according to the case definition established by the WHO and validated by the Brazilian Society of Pediatrics. (SBP, *Sociedade Brasileira de Pediatria*)^[9].

Demographic, epidemiological, clinical and patient outcome data were collected using standardized forms, direct interviews with patients and legal guardians, and medical record assessment between June 2020 and June 2021. Hospitalized patients with COVID-19 with MIS-C and non-MIS-C were compared regarding sociodemographic characteristics, presence of comorbidities, admission to an intensive care unit, and need for invasive mechanical ventilation (IMV), among others.

This study was approved by the Research Ethics Committee under number 33475920.6.0000.5037.

Results

A total of 202 hospitalized children and adolescents with SARS-CoV-2 infection were included in the study, of which 21 (10.4%) met the criteria for MIS-C, with a small predominance of male patients. There was no significant difference between the median age between the groups (Table 1). There was a predominance of the age group between 5 and 9 years old [8 (38%)], followed by

10 to 14 years old [5 (23.8%)], 1 to 4 years old [4 (19%)], 15 to 19 years old [3 (14.3%)] and only one case in a child under 1 year of age (Table 1).

The confirmation of the relationship with SARS-Cov-2 in the study patients who met the clinical criteria for MIS-C occurred as follows: 11 (52%) patients had a positive Rapid Serological Test, 9 (43%) had a detectable RT-PCR result and 7 (33%) had positive immunoglobulin (IgG or IgM) levels. Among patients belonging to this group, 5 (24%) had a detectable RT-PCR result and positive serological test simultaneously (either Rapid Test or Immunoglobulin measurement).

Most patients with MIS-C were previously healthy (13 patients - 61%) and approximately 30% had, at admission, a report of epidemiological link with at least one confirmed case of COVID-19. Among the comorbidities, pulmonary diseases predominated, followed by neoplasia and immunodeficiency. There were no reports of cardiovascular disease, diabetes, liver disease or kidney disease in this group (Table 1).

In the non-MIS-C group, fever was reported in a little over 60% of the patients. As for the duration of fever, in the MIS-C group, the median time was 6 days [IQR 6-10] compared to a median of 3 days [IQR 2-7] in the non-MIS-C group. In addition to fever, other signs and symptoms of systemic involvement were reported more frequently in the group of patients with the Inflammatory Syndrome (Table 2).

Gastrointestinal tract and mucocutaneous involvement was significantly higher in children who developed MIS-C. There was no difference between the groups regarding the respiratory complaints (Table 2).

The multivariate hierarchical logistic regression model showed an association of MIS-C with abdominal pain, conjunctivitis and skin rash (Table 3).

All patients underwent laboratory tests on admission. Patients with MIS-C had very high inflammatory marker levels, with a significant difference related to the results of C-Reactive Protein (CRP) and ferritin levels when compared to those from non-MIS-C patients. There was also a difference in the total platelet count and creatinine levels (absolute creatinine values do not accurately express kidney function in the pediatric population, requiring more detailed assessments). The percentage of monocytes evaluated in the leukogram showed higher means, with relevance in non-MIS-C patients (Table 2) and showed to be a protective factor for the outcome, so that an increase in their numbers reduces the risk of the outcome (Table 3). Moreover, patients with MIS-C showed a tendency to lymphopenia, although without statistical significance, while monocytopenia predominated in the affected group, with a statistically significant result.

Eighteen transthoracic echocardiogram (TTE) evaluations were performed, 10 of which showed normal results (9 performed with more than 7 days of illness or after specific therapy). The most common identified alteration was left ventricular dysfunction (in 7 patients - all with progressive myocardial function recovery after immunoglobulin and/or corticosteroid therapy). Coronary artery dilation was found in one patient who also showed resolution of the condition after therapy.

The therapy implemented during the study period was mainly based on the administration of immunomodulators, which were administered to 14 patients (66%). Twelve received intravenous immunoglobulin (IVIG) and 11 received

corticosteroids at varying doses (10 received both therapies during hospitalization). Of the 7 patients who did not receive immunosuppressants, all were discharged. Also based on disease protocols with similar presentation such as Kawasaki Disease (KD), 13 (62%) patients received acetylsalicylic acid (ASA). Almost all patients in this study - 20 (95%) - received antibiotic or antiviral drugs. The use of vasoactive drugs was recorded in 8 patients.

In this study, MIS-C was related to a greater number of clinical complications and severity, with a significant difference when compared to the group without the inflammatory syndrome, reflected by the greater number of admissions to the Intensive Care Unit (ICU). However, there was no difference in terms of deaths when the two groups were compared (Table 4).

In this study, only one death was reported in the group of patients with MIS-C. This case was a 13-year-old female adolescent, being followed due to leukemia, who presented with severe pulmonary symptoms of COVID-19 associated with severe neutropenia (<100 neutrophils/mm³) after undergoing chemotherapy. During a prolonged ICU stay, the patient developed signs and symptoms suggestive of MIS-C and received pulse therapy with methylprednisolone, with partial symptom improvement. She developed sepsis and cardiogenic shock, renal failure on dialysis, hepatitis and neurological impairment due to an ischemic insult in the left occipital lobe (seen on the head Computed Tomography). Death occurred after 40 days of hospitalization, 29 of which in the ICU.

Discussion

This study showed a predominance of patients with MIS-C in the group of 5 to 9 years of age. National registries show a slight predominance of the 1 to 4 year age group in relation to patients aged 5 to 9 years and a greater difference when compared to the 10 to 14 year age group^[3].

According to data from the CDC, the United States of America (USA) has confirmed 5,973 MIS-C cases and 52 deaths up to November 2021^[10]. Half of the patients with MIS-C in the USA were aged between 5 and 13 years, with a much older median age when compared to the Brazilian one (9 years *versus* 5 years, respectively) and older than that found in the present study. In addition, the predominance of male patients was more evident - 60% of cases - similar to what was found in the present study.

During the study period, laboratory confirmation of SARS-CoV-2 contact/infection was carried out through RT-PCR, rapid serological test and/or immunoglobulin measurement (IgG and IgM) specific for this virus. The rapid serological test was considered a standard test to assess previous contact with the COVID-19 virus during the year 2020 according to the protocols of the hospitals where the study was carried out, as the immunoglobulin measurement was of difficult access and its result was time-consuming. In the year 2021, this test was largely replaced by the IgG and IgM measurement, which showed better sensitivity and specificity.

All study patients had confirmed laboratory evidence of SARS-CoV-2 infection (RT-PCR or serological tests). Data from the Brazilian Ministry of Health show that 21.1% of cases had no laboratory confirmation, with the clinical-epidemiological criterion being used for confirmation of MIS-C^[3]. When compared

with another Brazilian study carried out in critically-ill patients that identified a positive RT-PCR result in 50% of the patients with MIS-C, this study showed very similar data (50% and 43% respectively)^[11]. Several studies indicate that this inflammatory condition is a subacute complication of SARS-CoV-2 infection, and 80% of the patients in our study had some positive serological test^[12,13]. The 4 patients who did not have a positive serological test did not undergo this type of test, as they already had a previous positive RT-PCR result.

Lower levels of lymphocytes and platelets and higher levels of inflammatory markers such as CRP and ferritin were observed in the MIS-C group, following the trend found in other studies^[5,14]. The analysis of markers such as D-dimer and troponin was hindered by the non-standardization of protocols since the beginning of the pandemic and by the use of different methods of analysis between hospitals.

There was a high frequency of fever among the patients. In our study, this symptom was reported in all patients with MIS-C and in more than half of the individuals in the non-MIS-C group. This symptom has been well described in studies that analyzed hospitalized patients, affecting more than 70% of them^[7,15-17] and is part of the criteria for the diagnosis of MIS-C^[7].

Gastrointestinal involvement was observed in the group of patients with MIS-C in the present study, with a significant association with abdominal pain. This result was also demonstrated in a similar study, where abdominal pain was more prevalent in the inflammatory syndrome group (38%) than in the group with a different presentation (6%)^[7].

The present study also showed an important association of MIS-C with skin rash and conjunctivitis. This difference was also observed in the study by Fernandes et al., with skin rash being described in 39% of those affected by MIS-C and 7% in the other clinical presentations and conjunctivitis in 32% of patients with inflammatory syndrome and in 1% of those without this condition^[7]. Similar results have also been described in other publications^[5,18,19].

The evaluation of the imaging exams was individualized, and the performance of CTs, X-rays or chest ultrasound in all patients is not part of the routine at the institutions. Following guidelines from institutional protocols and from world health organizations^[2,4], ETT was indicated in all patients with suspected MIS-C at hospital admission. However, due to operational difficulties, it was not possible to perform all of them on admission and some were performed only after specific therapy was implemented (immunoglobulin or corticoid therapy) or prolonged time between symptom onset and the examination.

An USA study, carried out by Feldstein et al. (2021), which assessed more than 1,000 children and adolescents hospitalized for MIS-C or severe COVID-19 infection, showed that cardiac involvement was more evident in patients with inflammatory syndrome (66.7% compared with 11.8%). Data from the present study demonstrated that a significant proportion of patients with MIS-C developed severe cardiovascular impairment but showed complete recovery of cardiac ejection fraction and coronary morphology over the course of days, also observed in the North-American study^[14].

There is no standard conduct or systematized protocol for the clinical management of patients admitted with MIS-C in the hospitals included in the

present study since the start of the pandemic. This was due to the scarcity of studies or knowledge about this new condition. The most often used therapy, based on KD protocols, involved the use of immunosuppressants and clinical support. The doses and drugs used as therapy varied according to their availability in each country^[5,8,20]. Because this condition presents with a clinical picture that is similar to severe sepsis, most patients, at some point, received antibiotics. In our series, almost all patients did. In other studies, these numbers varied: 56%^[5], 68%^[7] and 100%^[20].

In a United Kingdom study with 614 patients from 34 countries, the main therapy involved the use of IVIG alone (246 patients), IVIG in combination with corticosteroids (208 patients) or corticosteroids alone (99 patients). No major differences were observed regarding the clinical outcomes, when evaluating these groups and it is noteworthy that the benefit related to the use of these therapeutic combinations is uncertain^[8]. When comparing these data with those of the present study, it was observed that only one patient who did not receive IVIG had an unfavorable evolution (and who had previous comorbidities) and, of the 7 patients who did not receive immunosuppressive therapy, none evolved to a fatal outcome or had permanent sequelae.

The evaluation of the used therapies can indicate the time/period and place where the patient was treated. During the development of our study, there were changes in the diagnostic criteria and protocols adopted by the hospitals that participated in the analysis. As time went by, the protocols used for the management of COVID-19 cases and its complications were improved. On the other hand, drugs such as immunoglobulin and biological agents, which are

indicated in most MIS-C guidelines, remain difficult access options for developing countries/regions^[21].

In our country, only one of the hospitals had the availability of using immunoglobulin during the study period. Moreover, there is no consensus regarding the best evidence for the treatment of these entities, but one can say that the care of the patient with COVID-19 and its complications has progressed a lot. In this scenario, it is of the utmost importance to carry out clinical trials and develop new drugs that are effective against COVID-19 and its complications in the pediatric age group.

Some limitations have been identified in this study. Because this disease and its complications are not yet fully known, there are no protocols and consensus on the diagnosis and treatment. At the beginning of the pandemic, tests for diagnostic confirmation were limited, with the serological confirmation of MIS-C occurring through a rapid test, which later proved to be less reliable. This made it difficult to compare patients who underwent different exams and treatments/protocols over time, which is one of our main limitations.

Conclusion

MIS-C represents a potentially severe complication associated with COVID-19. Clinical suspicion and an accurate diagnostic workup, associated with early diagnosis, can help to reduce the morbidity and mortality in these patients. In the context of a disease not yet fully known, institutional protocols, aiming at the standardization of conducts directed to local realities, are also of vital importance, aiming to reduce the impact of inappropriate conducts.

The present study demonstrated a clinical-laboratory profile that is similar to what has been described in the national and world literature. A relevant outcome that was observed was the good clinical evolution of most patients, even in those who did not receive immunomodulatory drugs. This raises the hypothesis that patients with a less severe clinical spectrum may have a good evolution only with clinical support.

Therefore, considering that the SARS-COV-2 pandemic will still be present in the daily lives of the world's populations for some time, it is necessary to perform further studies to better understand the clinical profile of pediatric patients with COVID-19 and its complications, aiming at treatment standardization and clinical outcome improvement.

Acknowledgements

We are grateful for the important contribution of the MIS-C Care Group regarding the creation of protocols and case discussions for the preparation of this manuscript.

References

- [1] Feldstein LR, Rose EB, Horwitz SM, Collins JP, Newhams MM, Son MBF et al; Overcoming COVID-19 Investigators; CDC COVID-19 Response Team. Multisystem Inflammatory Syndrome in U.S. Children and Adolescents. **N Engl J Med**. 2020 Jul 23;383(4):334-346. doi: 10.1056/NEJMoa2021680.
- [2] Nakra NA, Blumberg DA, Herrera-Guerra A, Lakshminrusimha S. Multi-System Inflammatory Syndrome in Children (MIS-C) Following SARS-CoV-2 Infection: Review of Clinical Presentation, Hypothetical Pathogenesis, and Proposed Management. **Children** (Basel). 2020 Jul 1;7(7):69. doi: 10.3390/children7070069.
- [3] Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Boletim Epidemiológico Especial: Doença pelo Novo Coronavírus – COVID-19. Semana Epidemiológica 41. Brasília: Ministério da Saúde; 2021. n.85. Avaliabe in: https://www.gov.br/saude/pt-br/centrais-de-conteudo/publicacoes/boletins/boletins-epidemiologicos/covid-19/2021/boletim_epidemiologico_covid_85-final.pdf
- [4] Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção Primária à Saúde. Departamento de Ações Programáticas Estratégicas. Coordenação-Geral de Ciclos da Vida. Coordenação de Saúde da Criança e Aleitamento Materno. Nota técnica N°7/2021-COCAM/CGCIVI/DAPES/SAPS/MS. Brasília: Ministério da Saúde; 2021. Avaliabe in: <https://www.gov.br/saude/pt-br/coronavirus/publicacoes-tecnicas/notas-tecnicas/nota-tecnica-no-7-2021.pdf>
- [5] Lima-Setta F, Magalhães-Barbosa MC, Rodrigues-Santos G, Figueiredo EADN, Jacques ML, Zeitel RS et al; Brazilian Research Network in Pediatric Intensive Care (BRnet-PIC). Multisystem inflammatory syndrome in children (MIS-

C) during SARS-CoV-2 pandemic in Brazil: a multicenter, prospective cohort study. **J Pediatr** (Rio J). 2021 May-Jun;97(3):354-361. doi: 10.1016/j.jpmed.2020.10.008.

[6] Simon Junior H, Sakano TMS, Rodrigues RM, Eisencraft AP, Carvalho VEL, Schvartsman C, Reis AGADC. Multisystem inflammatory syndrome associated with COVID-19 from the pediatric emergency physician's point of view. **J Pediatr** (Rio J). 2021 Mar-Apr;97(2):140-159. doi: 10.1016/j.jpmed.2020.08.004.

[7] Fernandes DM, Oliveira CR, Guerguis S, Eisenberg R, Choi J, Kim M et al; Tri-State Pediatric COVID-19 Research Consortium. Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 Clinical Syndromes and Predictors of Disease Severity in Hospitalized Children and Youth. **J Pediatr**. 2021 Mar;230:23-31.e10. doi: 10.1016/j.jpeds.2020.11.016.

[8] McArdle AJ, Vito O, Patel H, Seaby EG, Shah P, Wilson C et al; BATS Consortium. Treatment of Multisystem Inflammatory Syndrome in Children. **N Engl J Med**. 2021 Jul 1;385(1):11-22. doi: 10.1056/NEJMoa2102968.

[9] Sáfyadi MAP, Silva CAA, Afiune JY, Fioretto JR, Amantéa SL. Notificação obrigatória no Ministério da Saúde dos casos de síndrome inflamatória multissistêmica pediátrica (SIM-P) potencialmente associada à COVID-19 [Internet]. Rio de Janeiro: Sociedade Brasileira de Pediatria; 2020 [cited 2022 Feb 04]. Available from: https://www.sbp.com.br/fileadmin/user_upload/22682b-NA_-_NotificacaoObrigatoria_no_MS_dos_SIM-Covid19.pdf

[10] Centers for Disease Control and Prevention (CDC) [Internet]. Geórgia: CDC; c-1946-2021. Health Department-Reported Cases of Multisystem Inflammatory

Syndrome in Children (MIS-C) in the United States; [cited 2022 Feb 04]. Available from: <https://covid.cdc.gov/covid-data-tracker/#mis-national-surveillance>.

[11] Prata-Barbosa A, Lima-Setta F, Santos GRD, Lanziotti VS, de Castro REV, de Souza DC et al. Brazilian Research Network in Pediatric Intensive Care, (BRnet-PIC). Pediatric patients with COVID-19 admitted to intensive care units in Brazil: a prospective multicenter study. **J Pediatr** (Rio J). 2020 Sep-Oct;96(5):582-592. doi: 10.1016/j.jped.2020.07.002.

[12] Hoste L, Van Paemel R, Haerynck F. Multisystem inflammatory syndrome in children related to COVID-19: a systematic review. **Eur J Pediatr**. 2021 Jul;180(7):2019-2034. doi: 10.1007/s00431-021-03993-5.

[13] Whittaker E, Bamford A, Kenny J, Kaforou M, Jones CE, Shah P et al; PIMS-TS Study Group and EUCLIDS and PERFORM Consortia. Clinical Characteristics of 58 Children With a Pediatric Inflammatory Multisystem Syndrome Temporally Associated With SARS-CoV-2. **JAMA**. 2020 Jul 21;324(3):259-269. doi: 10.1001/jama.2020.10369.

[14] Feldstein LR, Tenforde MW, Friedman KG, Newhams M, Rose EB, Dapul H et al; Overcoming COVID-19 Investigators. Characteristics and Outcomes of US Children and Adolescents With Multisystem Inflammatory Syndrome in Children (MIS-C) Compared With Severe Acute COVID-19. **JAMA**. 2021 Mar 16;325(11):1074-1087. doi: 10.1001/jama.2021.2091.

[15] Gavrițiu LC, Murariu C, Potop V, Spătaru R. Characteristics of the pediatric patients diagnosed with SARS-CoV-2 infection in a Romanian children's hospital: a retrospective study. **PeerJ**. 2021 Jun 4;9:e11560. doi: 10.7717/peerj.11560.

- [16] Oliveira EA, Colosimo EA, Simões E Silva AC, Mak RH, Martelli DB, Silva LR et al. Clinical characteristics and risk factors for death among hospitalised children and adolescents with COVID-19 in Brazil: an analysis of a nationwide database. **Lancet Child Adolesc Health**. 2021 Aug;5(8):559-568. doi: 10.1016/S2352-4642(21)00134-6.
- [17] Rabha AC, Oliveira Junior FI, Oliveira TA, Cesar RG, Fongaro G, Mariano RF et al. Clinical manifestations of children and adolescents with COVID-19: report of the first 115 cases from Sabará Hospital Infantil. **Rev Paul Pediatr**. 2020 Nov 27;39:e2020305. doi: 10.1590/1984-0462/2021/39/2020305.
- [18] Radia T, Williams N, Agrawal P, Harman K, Weale J, Cook J et al. Multi-system inflammatory syndrome in children & adolescents (MIS-C): A systematic review of clinical features and presentation. **Paediatr Respir Rev**. 2021 Jun;38:51-57. doi: 10.1016/j.prrv.2020.08.001.
- [19] Ahmed M, Advani S, Moreira A, Zoretic S, Martinez J, Chorath K et al. Multisystem inflammatory syndrome in children: A systematic review. **EClinicalMedicine**. 2020 Sep;26:100527. doi: 10.1016/j.eclinm.2020.100527.
- [20] Shobhavat L, Solomon R, Rao S, Bhagat I, Prabhu S, Prabhu S et al. Multisystem Inflammatory Syndrome in Children: Clinical Features and Management-Intensive Care Experience from a Pediatric Public Hospital in Western India. **Indian J Crit Care Med**. 2020 Nov;24(11):1089-1094. doi: 10.5005/jp-journals-10071-23658.
- [21] Fernández-Sarmiento J, De Souza D, Jabornisky R, Gonzalez GA, Arias López MDP, Palacio G. Paediatric inflammatory multisystem syndrome temporally

associated with COVID-19 (PIMS-TS): a narrative review and the viewpoint of the Latin American Society of Pediatric Intensive Care (SLACIP) Sepsis Committee. **BMJ Paediatr Open**. 2021 Feb 4;5(1):e000894. doi: 10.1136/bmjpo-2020-000894.

Table 1. General characteristics of pediatric patients admitted with COVID-19, in the MIS-C and non-MIS-C groups.

Variables	MIS-C	Non-MIS-C	<i>p</i>
N (%)	N = 21	N = 181	
Sex			
Female	9 (42.9)	89 (49.2)	0.584
Male	12 (57.1)	92 (50.8)	
Median Age (IQR), in years	7.9 (4.7 -12.7)	5.9 (1.1-11.9)	0.138
Contact ^a	6 (30)	57 (34.1)	0.712
Comorbidities			
Cardiovascular Disease	0 (0)	10 (5.7)	0.604
Neoplasia	2 (9.5)	36 (20.7)	0.380
Diabetes	0 (0)	3 (1.7)	> 0.999
Liver Disease	0 (0)	9 (5.1)	0.601
Neurological Disease	1 (4.8)	61 (33.9)	0.006
Kidney Disease	0 (0)	18 (10.2)	0.227
Pulmonary Disease	4 (19)	54 (30.3)	0.282
Immunodeficiency ^b	2 (9.5)	39 (22.2)	0.257
Obesity	1 (4.8)	8 (4.5)	>0.999
Malnutrition	0 (0)	10 (83.3)	0.066
Use of continuous medications	5 (25)	78 (45.3)	0.082

IQR = Interquartile Range; ^a The contact may be with a suspected or confirmed case of COVID-19; ^b Congenital or acquired immunodeficiency

Table 2. Clinical and laboratory characteristics, at hospital admission, of pediatric patients admitted with COVID-19, in the MIS-C and non-MIS-C groups (to be continued)

Variables	MIS-C	Non-MIS-C	p
N (%)			
Systemic signs and symptoms (%)			
Fever	21 (100)	113 (62.8)	<0.001
Chills	0 (0)	5 (2.8)	>0.999
Myalgia	6 (28.6)	8 (4.4)	0.001
Headache	6 (30)	13 (7.3)	0.006
Adynamia	4 (19)	14 (7.8)	0.101
Adenomegaly	6 (28.6)	4 (2.2)	<0.001
Number of days with fever, Median [IQR]	6 [6-10]	3 [2-7]	0.001
Mucocutaneous signs and symptoms (%)			
Rash	14 (66.7)	6 (3.3)	<0.001
Conjunctivitis	12 (57.1)	3 (1.7)	<0.001
Gastrointestinal signs and symptoms (%)			
Abdominal pain	13 (61.9)	23 (12.8)	<0.001
Diarrhea	10 (47.6)	35 (19.4)	0.010
Nausea and Vomiting	11 (52.4)	26 (14.4)	<0.001
Respiratory signs and symptoms (%)			
Coughing	11 (52.4)	70 (38.9)	0.233
Dyspnea	7 (33.3)	61 (34.1)	>0.999
Tachypnea	3 (14.3)	57 (31.7)	0.131
Drop in saturation on admission	2 (9.5)	23 (12.7)	>0.999

Table 2. Clinical and laboratory characteristics, at hospital admission, of pediatric patients admitted with COVID-19, in the MIS-C and non-MIS-C groups (conclusion)

Variables N (%)	MIS-C	Non-MIS-C	p
Cardiovascular signs and symptoms (%)			
Tachycardia	3 (14.3)	21 (11.7)	0.723
Bradycardia	1 (4.8)	0 (0)	0.105
Hypotension	4 (19)	3 (1.7)	0.003
<hr/>			
Hemoglobin ^a	10.4 (± 1.4)	10.6 (± 2.5)	0.457
Hematocrit ^a (%)	30.9 (± 4.5)	31.9 (± 8.3)	0.288
<hr/>			
Platelets ^a	183.178 (± 121.050)	265.515 (± 163.799)	0.015
<hr/>			
Total leukocytes ^a	10.560.1 (± 6.543)	12.278.1 (± 11.454)	0.975
Neutrophils ^a (%)	28.2 (± 46.6)	56.9 (± 20.3)	0.293
Lymphocytes ^a (%)	28.6 (± 30.2)	34.3 (± 22.2)	0.069
Basophils ^a (%)	1 (± 0)	2.3 (± 6.0)	0.387
Monocytes ^a (%)	3.6 (± 2.4)	8 (± 6.5)	<0.001
<hr/>			
C-Reactive Protein (mg/L) ^a	142.5 (± 105.7)	58.5 (± 80.2)	<0.001
Ferritin (ng/mL) ^a	63.371.3 (± 197.600.9)	1.737.1 (± 5.186.6)	0.050
LDH (U/L) ^{a, b}	298 (± 100.0)	409 (± 420)	0.781
CPK (U.I./L) ^{a, c}	67 (± 29)	441 (± 1.671)	0.165
Urea (mg/dL) ^a	30 (± 15)	26 (± 26)	0.059
Creatinine (mg/dL) ^a	0.52 (± 0.2)	0.5 (± 0.5)	0.033

IQR = Interquartile Range; ^a Expressed in Mean (± Standard Deviation); ^b LDH = Lactate Dehydrogenase; ^c CPK = Creatine Phosphokinase

Table 3. Binary logistic regression with MIS-C outcome

Variables	OR (95%CI)	<i>p</i>
Abdominal pain	15.56 (1.35 - 179.45)	0.028
Conjunctivitis	32.76 (2.55 - 420.25)	0.007
Rash	24.78 (1.71 - 359.42)	0.019
Monocytes on admission blood count	0.64 (0.40 - 1.01)	0.054

Table 4. Comparison of complications and clinical severity in pediatric patients in the groups with and without MIS-C.

Variables N (%)	MIS-C	Non-MIS-C	<i>p</i>
Shock ^a	9 (42.9)	13 (7.3)	<0.001
Respiratory Failure	5 (23.8)	19 (10.6)	0.145
Mechanical Ventilation	6 (28.6)	28 (15.5)	0.226
Acute Kidney Injury	6 (28.6)	10 (5.6)	0.003
ICU admission	12 (57.1)	40 (22.5)	0.001
Death	1 (4.8)	11 (6.2)	>0.999

^a Any type of shock (hypovolemic, cardiogenic, obstructive, or distributive)

ANEXOS

ANEXO 1 – Declaração de Anuência da Secretaria de Saúde de Fortaleza



Prefeitura de Fortaleza
Secretaria Municipal da Saúde
Coordenadoria de Educação em Saúde, Ensino, Pesquisa e Programas Especiais

DECLARAÇÃO DE ANUÊNCIA

Declaramos para os devidos fins que, ciente dos objetivos e dos procedimentos metodológicos do Projeto de Pesquisa “COVID-19: ANÁLISE DO PERFIL DE PACIENTES PEDIÁTRICOS INTERNADOS EM FORTALEZA-CEARÁ”, sob a responsabilidade dos pesquisadores **PAULA NEVES PIMENTEL GOMES E VITOR LUCAS LOPES BRAGA** do **MESTRADO EM CIÊNCIAS MÉDICAS** da UNIFOR, sob a orientação da Professora **OLIVIA ANDREA ALENCAR COSTA BESSA**, concedemos a anuência para o seu desenvolvimento nas dependências da **COORDENADORIA DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA** da Secretaria Municipal da Saúde (SMS) de Fortaleza, durante o período de **JULHO/2020 A OUTUBRO/2020** não havendo qualquer despesa para esta instituição que seja decorrente da participação dessa pesquisa.

Esta autorização está condicionada ao cumprimento de todas as normas e requisitos das Resoluções do Conselho Nacional de Saúde, notadamente da Resolução CNS/MS nº: 466/2012, e das disposições legais estabelecidas na Constituição Federal Brasileira, artigo 5º, incisos X e XIV e no Novo Código Civil, artigo 20.

O (s) pesquisador (es) acima qualificado (s) se comprometem a obedecerem às disposições éticas de utilizar os dados pessoais dos participantes da pesquisa exclusivamente para fins científicos, mantendo o sigilo e garantindo a não utilização das informações em prejuízo das pessoas e/ou das comunidades; e a salvaguardarem a privacidade das pessoas citadas nos documentos institucionais e/ou contatadas diretamente, de modo a proteger suas imagens, bem como garantem que não utilizarão as informações coletadas em prejuízo dessas pessoas e/ou da instituição.

Informamos ainda que o projeto somente poderá ser iniciado nesta Instituição mediante apresentação do Parecer Consubstanciado, devidamente aprovado e emitido por Comitê de Ética em Pesquisa (CEP), para o desenvolvimento de pesquisa envolvendo seres humanos, credenciado pelo Sistema CEP/CONEP.

Após a defesa do estudo, o (s) pesquisador (es) deverá (ão) enviar a versão final da pesquisa (em PDF), para o e-mail: ceppes.sms@gmail.com, ficando ciente(s) de que a COEPP/SMS poderá solicitar a apresentação oral dos resultados para técnicos, gestores e/ou sujeitos da referida pesquisa.

No caso do não cumprimento, há liberdade para retirar esta anuência a qualquer momento, sem incorrer em penalização alguma.

Fortaleza, 26 de maio de 2020

Anamaria Cavalcante e Silva
Coordenadora de Educação em Saúde, Ensino, Pesquisa e Programas Especiais

Anamaria Cavalcante e Silva
Coord. de Pesquisas e
Programas Especiais

Rua Barão do Rio Branco, 910 / 1º andar
Fone: (85) 3105.1473 - Fortaleza - CE

ANEXO 2 – PARECER COMITÊ DE ÉTICA

ESCOLA DE SAÚDE PÚBLICA
DO CEARÁ - ESP/ CE



PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DA EMENDA

Título da Pesquisa: COVID-19: ANÁLISE DO PERFIL DE PACIENTES PEDIÁTRICOS INTERNADOS EM FORTALEZA-CEARÁ

Pesquisador: Paula Neves Pimentel Gomes

Área Temática:

Versão: 2

CAAE: 33475920.6.0000.5037

Instituição Proponente: Escola de Saúde Pública do Ceará - ESP/ CE

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 4.343.262

Apresentação do Projeto:

Estudo do tipo observacional, descritivo e analítico do tipo coorte prospectivo a ser realizado na Secretaria de Saúde do Município de Fortaleza e nos hospitais com crianças e adolescentes internados com COVID-19, prioritariamente no Hospital Infantil Albert Sabin (HIAS) e Hospital Sociedade de Assistência e Proteção à Infância de Fortaleza (SOPAI). Participarão do estudo crianças e adolescentes menores de 20 anos e com diagnóstico confirmado de COVID-19, pelo método RT-PCR ou sorologia para SARSCoV-2 internados no município de Fortaleza.

Para coleta de dados, a pesquisa adotará um questionário escrito (QE) a ser aplicado aos responsáveis das crianças e adolescentes, com perguntas sobre características socioeconômicas e demográficas, características clínicas, laboratoriais e radiológicas, dentre outras e também nos prontuários de atendimento dos mesmos.

As perguntas baseiam-se nos estudos nacionais e internacionais sobre COVID-19 na infância. Também serão coletados os dados epidemiológicos da Secretaria de Saúde do Município de Fortaleza, através da Ficha de Investigação.

A pesquisa tem como proponente a Escola de Saúde Pública do Ceará.

Objetivo da Pesquisa:

Apresenta como objetivo primário:

Endereço: Av. Antonio Justa, 3161
Bairro: Meireles **CEP:** 60.165-090
UF: CE **Município:** FORTALEZA
Telefone: (85)3101-1405 **Fax:** (85)3101-1405 **E-mail:** oep@esp.ce.gov.br

Continuação do Parecer: 4.343.262

Analisar a história natural da doença pelo novo coronavírus (SARS-CoV-2) em crianças e adolescentes no município de Fortaleza.

sendo objetivo secundários:

- Conhecer as características socioeconômicas e demográficas de crianças e adolescentes com diagnóstico de COVID-19.
- Descrever as características clínicas, laboratoriais e radiológicas das crianças e adolescentes acometidas por COVID-19
- Identificar fatores associados à evolução clínica das crianças e adolescentes com diagnóstico de COVID-19.
- Avaliar terapêutica empregada e a relação com a evolução clínica e laboratorial da doença
- Descrever possíveis complicações clínicas associadas a COVID-19.

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

No que se refere aos Riscos, pesquisadores informam que as questões que compõem o instrumento não apresentam potencial para causar danos emocionais, físicos ou psicológicos aos participantes.

No tocante aos benefícios do estudo esclarecem que não será previsto nenhum benefício direto aos participantes, pois eles não serão alvos de intervenção terapêutica por meio deste estudo, porém as informações a serem elucidadas poderão contribuir para estratégias de melhoria assistência, bem como subsidiar protocolos de atendimento e manejo clínico de COVID-19 na população infantil.

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

Estudo relevante pela natureza do que se propõe em produzir maior conhecimento a respeito da doença, o que pode direcionar a tomada de decisão a partir do entendimento do impacto do COVID-19 sobre a faixa etária pediátrica.

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

Apresenta todos os termos obrigatórios, quais sejam:

Endereço: Av. Antonio Justa, 3161
 Bairro: Metreles CEP: 60.165-090
 UF: CE Município: FORTALEZA
 Telefone: (85)3101-1406 Fax: (85)3101-1406 E-mail: cep@esp.ce.gov.br

ESCOLA DE SAÚDE PÚBLICA
DO CEARÁ - ESP/ CE



Continuação do Parecer: 4.343.262

Termos de Anuência Institucional de todas as Unidades Hospitalares onde o estudo acontecerá bem como o termo da Instituição Proponente;

Termo de Consentimento Livre e Esclarecido;

Termo de Assentimento Livre e Esclarecimento;

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

Em conformidade com os preceitos éticos. Não há pendências.

Considerações Finais a critério do CEP:

Ao concluir o estudo, enviar relatório ao CEP/ESP-CE bem como apresentar resultados para as Instituições participantes.

Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BASICAS_1590318_E1.pdf	22/09/2020 20:00:11		Aceito
Outros	CurriculoCinara.pdf	22/09/2020 19:54:39	VITOR LUCAS LOPES BRAGA	Aceito
Cronograma	CronogramaFinal.pdf	22/09/2020 19:53:53	VITOR LUCAS LOPES BRAGA	Aceito
Outros	CurriculoAnamaria.pdf	21/09/2020 19:28:11	VITOR LUCAS LOPES BRAGA	Aceito
Outros	CVClaudio.pdf	21/09/2020 19:22:22	VITOR LUCAS LOPES BRAGA	Aceito
Outros	justificativaemenda.pdf	21/09/2020 19:18:31	VITOR LUCAS LOPES BRAGA	Aceito
Outros	curriculoclaudio.pdf	21/09/2020 16:51:00	Paula Neves Pimentel Gomes	Aceito
Declaração de Instituição e Infraestrutura	termofieldepositario.pdf	12/08/2020 12:33:52	Paula Neves Pimentel Gomes	Aceito
Declaração de Pesquisadores	VitorLucasLopesBraga.pdf	26/07/2020 20:51:17	VITOR LUCAS LOPES BRAGA	Aceito
Declaração de Pesquisadores	ClaudioAlvesDeAlbuquerque.pdf	26/07/2020 20:51:01	VITOR LUCAS LOPES BRAGA	Aceito
Declaração de Pesquisadores	OliviaAndreaAlencarCostaBessa.pdf	26/07/2020 20:50:46	VITOR LUCAS LOPES BRAGA	Aceito
Declaração de Pesquisadores	AnamariaCavalcanteeSilva.pdf	26/07/2020 20:50:31	VITOR LUCAS LOPES BRAGA	Aceito
Declaração de	CinaraCameiroNeves.pdf	26/07/2020	VITOR LUCAS	Aceito

Endereço: Av. Antonio Justa, 3161
 Bairro: Metreles CEP: 60.165-090
 UF: CE Município: FORTALEZA
 Telefone: (85)3101-1406 Fax: (85)3101-1406 E-mail: cep@esp.ce.gov.br

ESCOLA DE SAÚDE PÚBLICA
DO CEARÁ - ESP/ CE



Continuação do Parecer: 4.343.262

Pesquisadores	CinaraCameiroNeves.pdf	20:46:08	LOPES BRAGA	Aceito
Declaração de Pesquisadores	PaulaNevesPimentelGomes.pdf	26/07/2020 20:44:55	VITOR LUCAS LOPES BRAGA	Aceito
Outros	AnuenciaHIAS.pdf	26/07/2020 20:43:42	VITOR LUCAS LOPES BRAGA	Aceito
Outros	PreAnuenciaHias.pdf	26/07/2020 20:41:14	VITOR LUCAS LOPES BRAGA	Aceito
Declaração de Instituição e Infraestrutura	TermodefieldepositaarioSMS.pdf	11/06/2020 16:44:52	Paula Neves Pimentel Gomes	Aceito
Declaração de Instituição e Infraestrutura	termoanuenciaSOPAlak.pdf	11/06/2020 14:47:49	Paula Neves Pimentel Gomes	Aceito
Declaração de Pesquisadores	termocompromissopesquisador.pdf	11/06/2020 11:50:19	Paula Neves Pimentel Gomes	Aceito
Declaração de Instituição e Infraestrutura	CartadeanuenciaSMS.pdf	11/06/2020 11:46:21	Paula Neves Pimentel Gomes	Aceito
Folha de Rosto	folhaderostof.pdf	09/06/2020 12:37:21	Paula Neves Pimentel Gomes	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	ProjetoFinal.pdf	08/06/2020 15:11:23	Paula Neves Pimentel Gomes	Aceito
Outros	termodecompromisso.pdf	26/05/2020 13:33:10	Paula Neves Pimentel Gomes	Aceito
Outros	lattes.pdf	26/05/2020 13:27:09	Paula Neves Pimentel Gomes	Aceito
Declaração de concordância	Declaracaodeconcordancia.pdf	26/05/2020 13:26:05	Paula Neves Pimentel Gomes	Aceito
Declaração de Instituição e Infraestrutura	termoanuenciahias.pdf	26/05/2020 13:24:52	Paula Neves Pimentel Gomes	Aceito
Declaração de Instituição e Infraestrutura	termoanuenciaescola.pdf	26/05/2020 13:23:42	Paula Neves Pimentel Gomes	Aceito
Solicitação registrada pelo CEP	Carta.pdf	26/05/2020 13:21:56	Paula Neves Pimentel Gomes	Aceito
Orçamento	Orcamento.pdf	26/05/2020 13:17:00	Paula Neves Pimentel Gomes	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TA.doc	26/05/2020 13:11:44	Paula Neves Pimentel Gomes	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TCLE.docx	26/05/2020 13:10:42	Paula Neves Pimentel Gomes	Aceito

Endereço: Av. Antonio Jusá, 3161
 Bairro: Metreles CEP: 60.165-090
 UF: CE Município: FORTALEZA
 Telefone: (85)3101-1406 Fax: (85)3101-1406 E-mail: cep@esp.ce.gov.br

ESCOLA DE SAÚDE PÚBLICA
DO CEARÁ - ESP/ CE



Continuação do Parecer: 4.343.262

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

FORTALEZA, 18 de Outubro de 2020

Assinado por:
JOSÉ OSMAR VASCONCELOS FILHO
(Coordenador(a))

Endereço: Av. Antonio Justa, 3161
Bairro: Melreles CEP: 60.165-090
UF: CE Município: FORTALEZA
Telefone: (85)3101-1406 Fax: (85)3101-1406 E-mail: cep@esp.ce.gov.br

ANEXO 3 – SUBMISSÃO AO JORNAL DE PEDIATRIA

Jornal de Pediatria
Multisystem Inflammatory Syndrome in Children associated with COVID-19 in hospitalized patients
 –Manuscript Draft–

Manuscript Number:	
Article Type:	Original article
Keywords:	COVID-19; Child; Inflammatory Syndrome; Hospitals; Pediatric
Corresponding Author:	Paula Neves Pimentel Gomes, MD University of Fortaleza: Universidade de Fortaleza Fortaleza, Ceará BRAZIL
First Author:	Paula Neves Pimentel Gomes, MD
Order of Authors:	Paula Neves Pimentel Gomes, MD Vitor Lucas Lopes Braga, MD, Medical Resident in Pediatrics Manuel Sampaio Teixeira Filho, scientific initiation students of the Medicine cou Paula Vitória Pereira Motoyama, scientific initiation students of the Medicine cou Olivia Andrea Alencar Costa Bessa, MD, PhD, Adjunct Professor
Abstract:	Objective: To analyze the clinical, laboratory and epidemiological characteristics of children affected by the Multisystem Inflammatory Syndrome associated with COVID-19 admitted to public hospitals. Method: Retrospective cohort study, carried out in Pediatric Hospitals of the Public Health Network, between June 2020 and June 2021. A total of 202 patients were selected, of which 21 met the criteria for MIS-C. Demographic, epidemiological, clinical and patient outcome data were collected. Results: A predominance of gastrointestinal symptoms was observed in the group affected by MIS-C, as well as severe cardiovascular involvement. Patients affected by MIS-C had, when compared to controls, higher CRP levels and lower levels of lymphocytes. In this group, MIS-C was a risk factor for ICU admission, but it was not associated with higher mortality. Conclusions: It is necessary to carry out further studies, pointing out clinical and laboratory characteristics, aiming to understand the disease and thus, standardize the conducts.
Suggested Reviewers:	Roberio dias leite Hospital São José de Doenças Infecciosas: Hospital Sao Jose de Doenças Infecciosas roberiodias.leite@gmail.com Médico Infectopediatra referência em COVID-19 e MIS-C.
Opposed Reviewers:	