

NIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL
FACULDADE DE MEDICINA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM SAÚDE DA CRIANÇA E DO
ADOLESCENTE

**COVID-19 EM PACIENTES PEDIÁTRICOS
ATENDIDOS NO SUL DO BRASIL: EPIDEMIOLOGIA,
ACHADOS CLÍNICOS E FATORES ASSOCIADOS À
GRAVIDADE**

DISSERTAÇÃO DE MESTRADO

JORDANA VAZ HENDLER

PORTO ALEGRE

2021

JORDANA VAZ HENDLER

**COVID-19 EM PACIENTES PEDIÁTRICOS
ATENDIDOS NO SUL DO BRASIL: EPIDEMIOLOGIA,
ACHADOS CLÍNICOS E FATORES ASSOCIADOS À
GRAVIDADE**

A apresentação desta dissertação é requisito parcial do título de Mestre do Programa de Pós-Graduação em Saúde da Criança e do Adolescente, da Universidade Federal do Rio Grande do Sul.

Orientadora: Professora Liane de Esteves Daudt

Coorientadora: Professora Patricia Miranda do Lago

PORTO ALEGRE

2021

CIP - Catalogação na Publicação

Vaz Hendler, Jordana
COVID-19 EM PACIENTES PEDIÁTRICOS ATENDIDOS NO SUL
DO BRASIL: EPIDEMIOLOGIA, ACHADOS CLÍNICOS E FATORES
ASSOCIADOS À GRAVIDADE / Jordana Vaz Hendler. -- 2021.
51 f.
Orientadora: Liane Esteves Daudt.

Coorientadora: Patricia Miranda do Lago.

Dissertação (Mestrado) -- Universidade Federal do
Rio Grande do Sul, Faculdade de Medicina, Programa de
Pós-Graduação em Saúde da Criança e do Adolescente,
Porto Alegre, BR-RS, 2021.

1. COVID-19. 2. SARS-CoV-2. 3. pacientes
pediátricos. 4. desfechos hospitalares. 5. terapia
intensiva pediátrica. I. Esteves Daudt, Liane, orient.
II. Miranda do Lago, Patricia, coorient. III. Título.

Jordana Vaz Hendler

Covid-19 em pacientes pediátricos atendidos no sul do Brasil: epidemiologia, achados clínicos e fatores associados à gravidade

A apresentação desta dissertação é requisito parcial do título de Mestre do Programa de Pós-Graduação em Saúde da Criança e do Adolescente, da Universidade Federal do Rio Grande do Sul.

Orientadora: Professora Liane de Esteves Daudt

Porto Alegre, 24 de março de 2021.

BANCA EXAMINADORA:

Prof. Dr. Alexandre Prehn Zavascki
Universidade Federal do Rio Grande
do Sul

Prof. Dr. Jefferson Pedro Piva
Universidade Federal do Rio Grande
do Sul

Prof. Dr. Marcelo Comerlato Scotta
Pontifícia Universidade Católica do Rio
Grande do Sul

DEDICATÓRIA

Dedico este trabalho à minha família que sempre me incentivou e aos meus professores que foram os melhores exemplos.

AGRADECIMENTOS

Muito obrigada a todas as pessoas que contribuíram de alguma forma para que este trabalho pudesse ser realizado. Em especial, gostaria de lembrar algumas pessoas que foram fundamentais nessa etapa. A minha orientadora, professora Liane, que tornou este trabalho possível. A minha coorientadora, professora Patricia, que foi a base para este trabalho, sendo fundamental em todas as etapas, desde a ideia inicial até a revisão crítica final. O professor João Carlos que contribuiu muito na revisão. O meu amigo Gabriel que foi peça-chave para o planejamento e análise dos dados. A minha amiga Julia, que mesmo de longe, ajudou muito com a sua experiência. A minha prima Juliana, que além de excelente amiga, é uma maravilhosa professora de inglês e escritora. A equipe da Secretaria Estadual da Saúde do Rio Grande do Sul, em especial, a Secretária da Saúde, Sra. Arita Bergmann, que contribuiu muito para a ciência através da coleta e disponibilização dos dados. Muito obrigada!

RESUMO

Introdução: Há poucos dados na literatura acerca do acometimento da população pediátrica pela covid-19, principalmente em países em desenvolvimento. **Objetivos:** Descrever as características epidemiológicas e evolução clínica de crianças hospitalizadas com covid-19, bem como identificar os fatores de risco para doença grave. **Métodologia:** Foram analisadas todas as internações de pacientes pediátricos ocorridas entre março e dezembro de 2020 na região sul do Brasil com RT-PCR positivo para SARS-CoV-2. Os dados foram extraídos de um banco de dados nacional que inclui todos os casos de síndrome respiratória aguda grave com necessidade de internação no Brasil. **Resultados:** Foram identificadas 288 internações (51,3% mulheres) com mediana de idade de 3 anos (intervalo interquartil 0-12 anos). Destes, 38,9% tinham condições médicas crônicas, 55,6% necessitavam de alguma forma de oxigênio suplementar e 30,2% necessitavam de cuidados intensivos. Ocorreram 17 óbitos (5,9%) relacionados à covid-19. Idade inferior a 30 dias foi significativamente associada com aumento da probabilidade de doença crítica (OR 9,52, IC 95% [3,01-30,08]), bem como a presença de uma condição crônica (OR 5,08 IC 95% [2,78-9,33]) ou duas ou mais condições crônicas (OR 6,60, IC 95% [3,17-13,74]). **Conclusão:** Idade inferior a 30 dias e a presença de doenças crônicas estão fortemente associadas a piores desfechos em crianças brasileiras com infecção por Sars-CoV-2. Essas descobertas podem ajudar as autoridades locais de saúde pública a desenvolver políticas específicas para proteger esse grupo mais vulnerável de crianças.

Palavras-chave: Covid-19. Evolução Fatal. Unidades de Terapia Intensiva Pediátrica. Pediatria. SARS-CoV-2.

ABSTRACT

Introduction: There are few data in the literature about the involvement of the pediatric population by COVID-19, especially in developing countries. **Objectives:** To describe the epidemiological characteristics and clinical evolution of children hospitalised with COVID-19 as well as identifying the risk factors for severe disease. **Methods:** We analysed all hospital admissions of pediatric patients occurred between March and December 2020 in the southern Brazil region with positive RT-PCR for SARS-CoV-2. Data were extracted from a national database that includes all cases of severe acute respiratory syndrome requiring hospitalization in Brazil. **Results:** We identified 288 hospitalizations (51.3% female) with a median age of 3 years (interquartile range 0-12 years). Of these, 38.9% had chronic medical conditions, 55.6% required some form of supplementary oxygen, and 30.2% required intensive care. There were 17 deaths (5.9%) related to COVID-19. Age less than 30 days was significantly associated with increased odds of critical illness (OR 9.52, 95% CI [3.01-30.08]), as well as the presence of one chronic condition (OR 5.08 95%CI [2.78-9.33]) or two or more chronic conditions (OR 6.60, 95% CI [3.17-13.74]). **Conclusion:** Age under 30 days old and the presence of chronic conditions are strongly associated with worse outcomes in Brazilian children with Sars-CoV-2 infection. These findings could help the local public health authorities to develop specific policy to protect this more vulnerable group of children.

Keywords: COVID-19. Fatal Outcomes. Intensive Care Units, Pediatric. Pediatrics. SARS-CoV-2.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 - COVID-19 Map - Johns Hopkins Coronavirus Resource Center.....	12
Figure 2 - Adjusted Odds Ratios (ORs) of Severe COVID-19 Among Hospitalized Patients 18 Years or Younger.....	18 51

LISTA DE TABELAS

Table 1 - Demographic and Clinical Characteristics, and Severity of Patients aged 18 Years or Younger With COVID-19, RS, Brazil, March to December 2020.....	45
Table 2 - Clinical features at presentation by age.....	47
Table 3 - Description of deaths from COVID-19 in patients 18 Years or Younger, RS, Brazil, March to December 2020.....	48
Table 4 - Unadjusted and adjusted odds ratios and 95% confidence intervals for pediatric patients with COVID-19, according to the need for IMV, ICU admission or death.....	50

SUMÁRIO

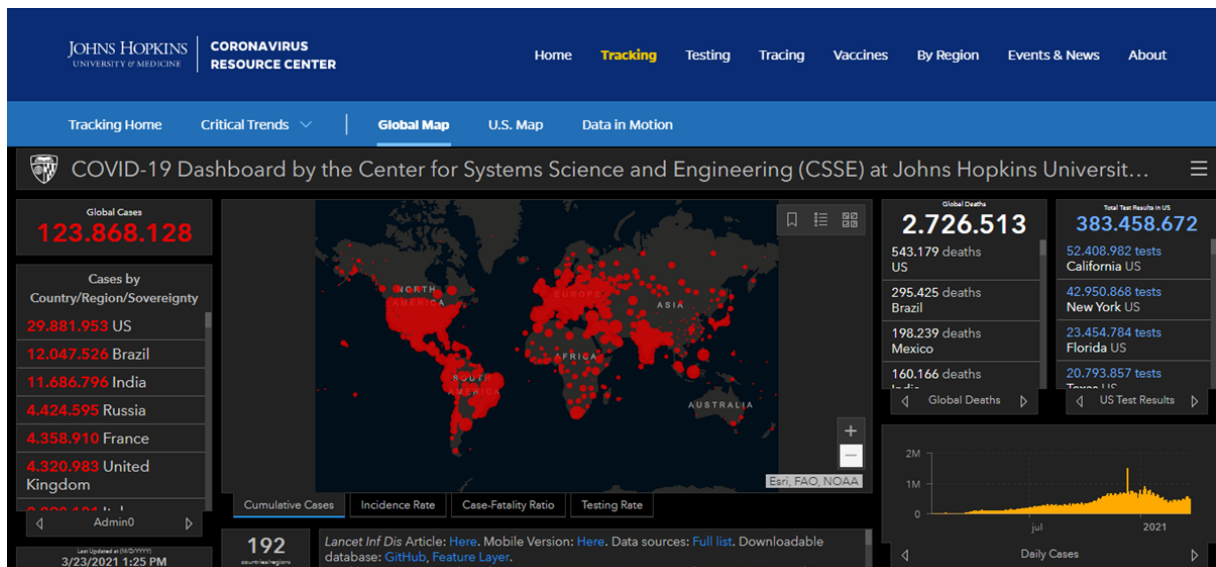
1 INTRODUÇÃO	13
2 REVISÃO DA LITERATURA	15
2.1 EPIDEMIOLOGIA.....	15
2.1.1 Disparidades sociais.....	16
2.2 TRANSMISSÃO DO SARS-COV-2	16
2.2.1 Fechamento das escolas.....	17
2.3 FISIOPATOLOGIA	18
2.3.1 Susceptibilidade das crianças à covid-19.....	19
2.4 CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS	20
2.4.1 Achados laboratoriais.....	21
2.4.2 Achados radiológicos.....	21
2.5 DOENÇA GRAVE.....	22
2.5.1 Fatores associados à gravidade	22
2.5.2 Síndrome inflamatória multissistêmica pediátrica.....	23
2.6 MANEJO CLÍNICO.....	24
2.7 EVOLUÇÃO	25
3 JUSTIFICATIVA	25
4 QUESTÃO DE PESQUISA	26
5 OBJETIVOS	26
5.1 OBJETIVO GERAL.....	26
5.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS	26
6 MATERIAIS E MÉTODOS.....	27
6.1 DESENHO DO ESTUDO	27
6.2 POPULAÇÃO	27

6.3 VARIÁVEIS ANALISADAS	27
6.4 ANÁLISE ESTATÍSTICA.....	28
6.5 ASPECTOS ÉTICOS	29
7 ARTIGO ORIGINAL	30
8 CONCLUSÃO.....	54
REFERÊNCIAS	55

1 INTRODUÇÃO

O primeiro caso de infecção pelo *Severe acute respiratory syndrome coronavirus 2* (SARS-CoV-2) foi registrado em dezembro de 2019 em Wuhan na China (ZHU *et al.*, 2020). Em janeiro de 2020, a Organização Mundial da Saúde classificou a doença como uma emergência de saúde pública de preocupação internacional e, em março, foi decretada a pandemia por *Coronavirus-disease* (covid-19)(KORKMAZ *et al.*, 2020). Até a data deste estudo, são mais de 120.000.000 de casos confirmados e mais de 2.700.000 de óbitos relacionados à doença no mundo (“COVID-19 Map - Johns Hopkins Coronavirus Resource Center”, [acessado em 23/03/21]).

Figura 1 - COVID-19 Map - Johns Hopkins Coronavirus Resource Center



A covid-19 é uma infecção respiratória aguda potencialmente grave causada pelo novo coronavírus. A infecção pelo SARS-CoV-2 pode ser assintomática ou causar um amplo espectro de sintomas, variando desde sintomas leves de via aérea superior até pneumonia viral grave, que pode levar à síndrome do desconforto respiratório agudo, sepse e comprometimento

multiorgânico (GORBALENYA *et al.*, 2020). Os adultos e os idosos são as faixas etárias mais acometidas, com maiores taxas de infecção, complicações e mortes. A maior parte dos pacientes pediátricos são assintomáticos, oligossintomáticos ou apresentam sintomas leves a moderados (CASTAGNOLI *et al.*, 2020; CIUCA, 2020; DE SIQUEIRA ALVES LOPES *et al.*, 2020; WU; MCGOOGAN, 2020; ZHU *et al.*, 2020). As manifestações clínicas mais graves são infrequentes, mas preocupantes (ZIMMERMANN; GOETZINGER; RITZ, 2020).

Na América do Sul, o primeiro caso de infecção pelo SARS-CoV-2 foi relatado no Brasil, em 27 de fevereiro de 2020 (FITZGERALD; WONG, 2020). Entre junho e agosto de 2020, houve uma mudança no padrão etário das infecções no país, com aumento proporcional da infecção entre crianças e idosos e queda da infecção nos adultos, que inicialmente apresentavam as maiores taxas. (HILLESHEIM *et al.*, 2020). Um estudo sobre as primeiras 250.000 hospitalizações por covid-19 no Brasil em indivíduos acima de 20 anos comparou os dados entre as 5 regiões brasileiras. A mortalidade intra-hospitalar, com 50% na região norte e nordeste, em contraponto com a mortalidade de 31% na região sul, chama a atenção para a existência de “dois Brasis”, deixando claro as disparidades regionais existentes em relação ao sistema de saúde (RANZANI *et al.*, 2021), como já havia sido demonstrado em outros estudos (BAQUI *et al.*, 2020).

Quanto à população pediátrica, a mortalidade intra-hospitalar de 15% reportada em um estudo brasileiro(SOUSA *et al.*, 2020) é altíssima em comparação a outros países. Isso chama a atenção para a importância do conhecimento sobre a pandemia pela covid-19 em nosso país, incluindo os dados sobre a população pediátrica. Conhecer quais são os fatores de risco associados com maior mortalidade e estabelecer as melhores medidas de controle voltadas às características de nossa população são essenciais para melhor enfrentamento da pandemia.

Dessa forma, levando em conta a escassez de dados sobre o impacto da pandemia pela covid-19 na população pediátrica, principalmente de países em desenvolvimento, como o

Brasil, foi realizado um estudo observacional que analisou todas os pacientes com até 18 anos de idade que foram hospitalizadas no estado do Rio Grande do Sul de março a dezembro de 2020. O objetivo deste estudo é descrever os aspectos epidemiológicos, as manifestações clínico-radiológicas, as comorbidades e os desfechos dessa população. Inicialmente apresentaremos uma revisão da literatura sobre o assunto, epidemiologia, fisiopatologia, características clínicas, laboratoriais e radiológicas, além de aspectos sobre a doença grave causada pelo SARS-CoV-2. Após, será descrita a metodologia do estudo e, por fim, apresentado o artigo original.

2 REVISÃO DA LITERATURA

Crianças e adolescentes parecem ser menos afetados pela covid-19 e apresentar quadros mais leves da doença, em comparação aos adultos (LIGUORO et al., 2020). No entanto, ainda há muitas lacunas de conhecimento acerca dessa doença, especialmente na população pediátrica e em países em desenvolvimento.

2.1 EPIDEMIOLOGIA

As crianças representam uma pequena parcela de infectados na pandemia pela covid-19. Um estudo que reuniu dados de 29 países relatou que apenas 0,3 a 13,8% de todos os infectados eram crianças ou adolescentes (LI *et al.*, 2020). No entanto, a prevalência da doença nessa população é difícil de determinar, uma vez que muitos pacientes são assintomáticos ou oligossintomáticos. Outro estudo, realizado na China, demonstrou que aproximadamente 15% das crianças eram assintomáticas, 42% tinham apenas sintomas de via aérea superior, como coriza ou congestão nasal, 39% apresentavam achados de pneumonia em exames de imagem, mas não apresentavam sintomatologia importante e aproximadamente 2% apresentavam sinais

de progressão da doença, com taquipneia e hipoxemia, e apenas 0,7% evoluíam para falência respiratória, choque séptico ou falência de múltiplos órgãos (LIGUORO *et al.*, 2020).

Crianças de todas as idades são afetadas pela covid-19, sendo a incidência mais elevada entre aquelas na faixa etária de 5 a 17 anos. Nos Estados Unidos, de março a dezembro de 2020, entre os testes positivos para SARS-CoV-2 realizados na população pediátrica, 17% eram de crianças com 0 a 4 anos, 25% de 5 a 10 anos, 18% de 11 a 13 anos e 38% de 14 a 17 anos. (LEIDMAN *et al.*, 2021).

2.1.1 Disparidades sociais

Entre os pacientes adultos, estudos demonstraram que as as disparidades raciais e sociais são fatores de pior prognóstico na covid-19, muitas vezes associadas à coexistência de comorbidades e acesso limitado à saúde (CORREA-AGUDELO *et al.*, 2020). Quanto às crianças, há descrição de taxas mais elevadas de infecção por SARS-CoV-2 em populações étnicas minoritárias e com baixo desenvolvimento socioeconômico, porém mais estudos são necessários para a avaliar qual é o impacto na morbimortalidade associada à covid-19 (GOYAL *et al.*, 2020).

2.2 TRANSMISSÃO DO SARS-COV-2

As evidências sobre as crianças como fonte de transmissão são escassas e amplamente baseadas em estudos pequenos. Elas parecem apresentar menor susceptibilidade à infecção por SARS-CoV-2, mas os estudos disponíveis são bastante heterogêneos (VINER *et al.*, 2021). Além disso, as crianças geralmente adquirem a infecção a partir de um contato intra-domiciliar, e raramente são a principal fonte de transmissão nas infecções domésticas (MADEWELL *et al.*, 2020; ZHU *et al.*, 2020b). Esse achado, no entanto, deve ser interpretado com cautela, uma vez que o fechamento das escolas e as medidas de isolamento social podem ter contribuído para

que as crianças não se infectassem em locais externos e, assim, não se apresentassem como casos-índice da doença no domicílio.

O potencial de infectividade e a carga viral da população pediátrica ainda são incertos. Estudos demonstraram que crianças menores de 10 anos tinham carga viral inferior à dos adultos e que as sintomáticas tinham carga viral mais alta do que as assintomáticas. Portanto, parece haver correlação entre a carga viral e a gravidade da doença em crianças. Acredita-se que aquelas com carga viral mais baixa podem liberar menos partículas infecciosas no ambiente e, assim, contribuir pouco para a transmissão (LI *et al.*, 2020). Já as crianças maiores de 10 anos parecem transmitir o vírus tanto quanto os adultos (PARK *et al.*, 2020).

Houve preocupação acerca da possibilidade de transmissão fecal-oral, pois estudos demonstraram evidência de eliminação de SARS-CoV-2 em fezes de crianças infectadas por períodos até mais longos do que no trato respiratório. Entretanto, até o momento, não houve documentação desse tipo de transmissão (HUA *et al.*, 2020).

2.2.1 Fechamento das escolas

No início da pandemia da covid-19, os governos de muitos países optaram pelo fechamento das escolas, baseados no fato de que as crianças costumam ser as principais disseminadoras de doenças virais, como ocorre com a Influenza. Acreditava-se que, mantendo-as em casa, muitos casos de covid-19 poderiam ser prevenidos. No entanto, ainda não há consenso sobre a melhor medida a ser tomada, já que o fechamento das escolas trouxe sérios problemas sociais, econômicos e de saúde para a população pediátrica e suas famílias (ESPOSITO; PRINCIPI, 2020). Muitos estudos têm procurado avaliar a eficácia do fechamento das escolas, mas ainda não há uma resposta definitiva sobre este tema.

Na Austrália, a maioria das escolas permaneceu aberta durante a primeira onda epidêmica, com redução da frequência física dos alunos no pico da epidemia. Um estudo

avaliou a transmissão de SARS-CoV-2 entre as crianças e os funcionários nas escolas e as taxas de transmissão foram baixas, com doença pouco frequente na população infantil. Esse estudo sugeriu que com a realização de testes para os contatos de casos da covid-19 e estratégias de controle, crianças e professores não contribuíram significativamente para a transmissão em ambientes escolares (MACARTNEY *et al.*, 2020). Por outro lado, um estudo realizado nos Estados Unidos demonstrou que houve associação temporal entre o fechamento das escolas e uma menor incidência e mortalidade de covid-19, embora a redução, ou parte dela, pudesse estar relacionada a outras intervenções de distanciamento social realizadas no mesmo período (AUGER *et al.*, 2020). Outro estudo recente apontou que, com educação adequada sobre a prevenção de doenças infecciosas e manutenção do distanciamento social fora das escolas, essas poderiam permanecer abertas com baixo risco do aumento da circulação do SARS-CoV-2 (ESPOSITO; COTUGNO; PRINCIPI, 2021). Todavia, dados dessa natureza precisam ser interpretados com cautela, levando-se em consideração as características socioculturais de cada região para melhor planejamento das medidas de controle da pandemia.

2.3 FISIOPATOLOGIA

A fisiopatologia da covid-19 ainda não está totalmente esclarecida. O SARS-CoV-2 é um vírus de RNA fita simples, envelopado, que entra nas vias aéreas a partir da ligação da proteína S viral (proteína Spike) com o receptor da enzima conversora de angiotensina 2 (ECA2) das células epiteliais respiratórias, especialmente os pneumócitos do tipo 2. Com a entrada do vírus na célula, a proteína S é clivada pela serino-protease transmembrana 2 (TMPRSS2), sendo liberado o RNA viral dentro da célula e permitindo, assim, a sua replicação (WIERSINGA *et al.*, 2020).

A resposta imune do hospedeiro apresenta duas etapas: a fase imunoprotetora inicial, e a fase de ativação da tempestade de citocinas, que produz um quadro clínico mais grave. Na

etapa inicial, ocorre uma resposta adaptativa para bloquear a progressão inflamatória. Se o sistema imunológico não conseguir controlar tal progressão, ocorre dano celular em órgãos com altas concentrações de ECA2, especialmente os pulmões. Esse dano aumenta a permeabilidade da membrana celular, com liberação de citocinas e recrutamento de células inflamatórias, causando dano alveolar difuso, descamação de pneumócitos, formação de membrana hialina e pneumonia intersticial, podendo progredir para síndrome do desconforto ventilatório (PARISI *et al.*, 2020). Nas formas graves, a liberação exacerbada de mediadores inflamatórios, chamada de tempestade de citocinas, deflagra estado de inflamação generalizada, ocasionando dano em múltiplos órgãos (FAJGENBAUM; JUNE, 2020).

2.3.1 Susceptibilidade das crianças à covid-19

Muitas hipóteses têm sido levantadas para explicar por que as crianças parecem ser menos afetadas e apresentarem sintomas mais leves do que os adultos. Esse fato pode ocorrer porque a resposta imunológica delas difere da dos adultos, que sofrem deterioração progressiva do sistema imunológico com a idade. Outra hipótese é a menor expressão e funcionalidade do receptor ECA2 nessa faixa etária em relação aos adultos (PARISI *et al.*, 2020). A interferência de outros vírus no trato respiratório, o que poderia levar a uma menor carga viral de SARS-CoV-2, ou a existência de anticorpos que poderiam atuar através de reação cruzada contra o SARS-CoV-2, também são hipóteses que tentam explicar a menor susceptibilidade das crianças à covid-19. Todavia, ainda são necessários mais estudos para responder a essa questão (DHOCHAK *et al.*, 2020).

Ademais, pesquisas genéticas demonstraram que os determinantes da gravidade da covid-19 podem estar associados predominantemente aos componentes da resposta imune ao vírus, enquanto os determinantes da susceptibilidade ao vírus podem envolver os genes

relacionados aos estágios iniciais da infecção, ou seja, da ligação do receptor da célula de entrada do vírus (ANASTASSOPOULOU *et al.*, 2020).

2.4 CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS

Os sinais e sintomas são bastante semelhantes aos de outras infecções respiratórias virais comuns, sendo necessário um alto índice de suspeição para a covid-19 em crianças. Os pacientes pediátricos costumam apresentar sintomas mais brandos da doença quando comparados aos adultos, sendo os mais frequentes febre, tosse, coriza e dispneia. Sintomas gastrointestinais, como diarreia, náuseas e vômitos, podem ocorrer em alguns casos, com frequências bastante variáveis (10-30%), por vezes não acompanhados de sintomas respiratórios (BOGIATZOPOULOU; RODRIGUEZ-MARTINEZ, 2020; CASTAGNOLI *et al.*, 2020). Especula-se que a maior taxa de sintomas abdominais pode estar relacionada a diferentes expressões e funções dos receptores ECA2 no trato gastrointestinal das crianças (PERIKLEOUS *et al.*, 2020). Entre os recém nascidos, os sintomas mais comuns são desconforto ventilatório, febre e baixa aceitação da dieta (LIGUORO *et al.*, 2020).

Um estudo que avaliou a especificidade dos sintomas para a infecção pelo SARS-CoV-2 demonstrou que tosse e coriza também são comuns em pacientes com teste negativo. Já as alterações do olfato e paladar, náuseas, vômitos, cefaleia e febre foram os sintomas mais associados com teste positivo (KING *et al.*, 2021). A febre em crianças com covid-19 tende a ser baixa, com duração aproximada de 3 dias, e não está relacionada à maior gravidade da doença (PERIKLEOUS *et al.*, 2020). É importante salientar que anosmia e ageusia raramente são encontradas em crianças menores de 9 anos, sendo esses sintomas relatados em menos de 1% dos casos (STOKES *et al.*, 2020).

2.4.1 Achados laboratoriais

Os achados laboratoriais são bastante variáveis, com uma grande parcela dos pacientes pediátricos apresentando exames normais. Dentre as alterações mais comuns, destacam-se linfopenia e elevação de marcadores inflamatórios, como proteína C reativa (PCR) e procalcitonina (BOGIATZOPOULOU; RODRIGUEZ-MARTINEZ, 2020). Lactato desidrogenase, ferritina, enzimas hepáticas e musculares e D-dímeros alterados são mais frequentes em casos graves da doença (PERIKLEOUS *et al.*, 2020). Além disso, de 6 a 60% dos pacientes pediátricos podem apresentar co-infecções bacterianas ou virais (PERIKLEOUS *et al.*, 2020).

2.4.2 Achados radiológicos

Dentre os exames radiológicos utilizados para diagnóstico e acompanhamento da covid-19, a tomografia de tórax tem se destacado. As alterações mais sugestivas da doença são alterações subpleurais, espessamento brônquico, opacidades em vidro fosco ou alterações inflamatórias sugestivas de pneumonia. Por outro lado, o Rx de tórax parece não apresentar alterações específicas de covid-19 que auxiliem no diagnóstico, devendo ser realizado apenas quando há indicações clínicas para tal (BOGIATZOPOULOU; RODRIGUEZ-MARTINEZ, 2020; CASTAGNOLI *et al.*, 2020)

A ecografia pulmonar também tem sido utilizada para diagnóstico e acompanhamento da pneumonia pela covid-19. Os principais achados são linhas B, irregularidades pleurais, presença de consolidação e espessamento subpleural. A ultrassonografia pulmonar pode auxiliar no diagnóstico e monitoramento da pneumonia em crianças, pois os achados de síndrome pulmonar intersticial difusa se correlacionam com os achados da tomografia de tórax, oferecendo, ademais, a possibilidade de não expor o paciente à radiação e à sedação

(ALLINOVI *et al.*, 2020). A presença de evidência de pneumonia em exames de imagem tem sido relacionada com maior necessidade de cuidados intensivos (GÖTZINGER *et al.*, 2020).

2.5 DOENÇA GRAVE

Apesar de a maioria das crianças apresentarem manifestações leves de covid-19, casos graves que demandam cuidados intensivos e ventilação mecânica também são passíveis de ocorrer.

2.5.1 Fatores associados à gravidade

Estudos observacionais na população pediátrica têm demonstrado que a presença de comorbidades é fator de risco para doença grave. Obesidade, doenças genéticas, neurológicas, hematológicas (como a anemia falciforme), cardiopatias congênitas, diabetes, doença renal crônica, asma e outras doenças pulmonares são patologias que já foram associadas com a gravidade da covid-19 em alguns estudos (CASTAGNOLI *et al.*, 2020; EBINGER *et al.*, 2020; FREIRE, 2020; MARLAIS *et al.*, 2020; PATHAK *et al.*, 2020; ROBINSON; SWANN *et al.*, 2020). Entretanto, as pesquisas ainda são muito variáveis entre si, não havendo evidências robustas sobre quais comorbidades específicas estão correlacionadas com doença grave.

Em relação à idade, também não há consenso sobre qual faixa etária apresenta maior risco para gravidade. As crianças menores de 1 ano de idade são apontadas em alguns estudos como de maior risco, enquanto outros indicam a faixa etária neonatal (DE SIQUEIRA ALVES LOPES *et al.*, 2020; GALE *et al.*, 2021; GÖTZINGER *et al.*, 2020). Outros, ainda, apontam os adolescentes como em maior risco para desfechos desfavoráveis (SWANN *et al.*, 2020; ZACHARIAH *et al.*, 2020).

Quanto aos marcadores de gravidade da doença, estudos observacionais demonstraram que o aumento de marcadores inflamatórios na admissão hospitalar e a presença de sintomas

gastrointestinais foram associados à gravidade. Tais achados, no entanto, não são uniformes nos diferentes estudos (FERNANDES *et al.*, 2020; ZACHARIAH *et al.*, 2020).

2.5.2 Síndrome inflamatória multissistêmica pediátrica

A síndrome inflamatória multissistêmica pediátrica (SIMP) passou a ser relatada em maio de 2020 no Reino Unido e na Itália, a partir do aparecimento de casos clínicos semelhantes aos da Doença de Kawasaki e síndrome do choque tóxico, incluindo febre, aumento de provas inflamatórias e presença de disfunção de múltiplos órgãos, não atribuíveis a outra causa infecciosa. As altas taxas de positividade dos testes sorológicos, em comparação com os testes de RT-PCR para SARS-CoV-2, sugeriu que essa fosse uma complicação tardia da covid-19. No entanto, com o aparecimento de casos agudos de covid-19 concomitantes com a SIMP, notou-se que a doença poderia ocorrer em qualquer momento da infecção.

Além de febre, sintomas gastrointestinais (diarreia, vômitos e dor abdominal), cardiovasculares e mucocutâneos (rash, hiperemia conjuntival e alteração de mucosas) são as manifestações clínicas da síndrome. Aumento de provas inflamatórias (neutrofilia, PCR, ferritina e velocidade de sedimentação glomerular), linfopenia, trombocitopenia, elevação de troponinas, peptídeo natriurético atrial, triglicérides, D-dímeros e fibrinogênio são as alterações laboratoriais. A obesidade é um dos fatores de risco associados e geralmente as crianças apresentam mais de 10 anos de idade (ANTÚNEZ-MONTES *et al.*, 2020; FERNANDES *et al.*, 2020; SWANN *et al.*, 2020).

Esse é um quadro grave da doença, com altas taxas de admissão à UTIP, necessidade de ventilação mecânica e evolução para óbito (MCMURRAY *et al.*, 2020; RABINOWICZ; LESHEM; PESSACH, 2020).

2.6 MANEJO CLÍNICO

A maioria dos casos de covid-19 em crianças e adolescentes requer apenas tratamento de suporte. A hospitalização é indicada quando suporte farmacológico endovenoso ou suporte ventilatório são necessários. Para os pacientes hospitalizados, monitorização dos sinais vitais e adequada oferta nutricional e hidroeletrolítica são fundamentais para manter a homeostase. Em caso de hipoxemia (SatO₂ menor de 95%), a administração de oxigênio pode ser realizada através de cânula nasal, máscara, ventilação de alto fluxo ou ventilação não-invasiva. Apesar do receio inicial de que a ventilação de alto fluxo pudesse gerar aerossolização de partículas contendo o vírus e contribuir para a contaminação dos profissionais de saúde, a OMS atualmente orienta que, havendo o devido uso de equipamentos de proteção individual, a sua utilização é segura. Diante da inexistência de resposta à ventilação não-invasiva, a ventilação invasiva deve ser considerada.

Quanto ao tratamento farmacológico, até o presente momento, nenhum medicamento específico para o SARS-CoV-2 foi comprovadamente eficaz. O interferon-alfa por nebulização tem sido estudado na redução da replicação viral, bem como o lopinavir/ritonavir, ribavirina e remdesivir. No entanto, todos se encontram ainda em fase de estudos, sem comprovação de eficácia.

Os antibióticos são indicados apenas quando há suspeita de infecção bacteriana concomitante. O uso de corticoides deve seguir as indicações de costume para síndrome hemofagocítica, choque séptico refratário, ou para o tratamento do broncoespasmo. As imunoglobulinas têm sido utilizadas nas formas mais graves, mas a efetividade ainda não é clara (BOGIATZOPOULOU; RODRIGUEZ-MARTINEZ, 2020; CASTAGNOLI *et al.*, 2020; PARISI *et al.*, 2020).

2.7 EVOLUÇÃO

A taxa de hospitalização nos Estados Unidos é de 4,1% para as crianças com até 9 anos de idade e de 2,5% para aquelas entre 10 e 19 anos (STOKES *et al.*, 2020). Um estudo realizado no Reino Unido demonstrou que 35% dos pacientes pediátricos hospitalizados tinham menos de 1 ano, o que poderia indicar uma maior gravidade da doença nessa faixa etária, ou então, como é sugerido no estudo, um baixo limiar para admissões de crianças pequenas por parte da equipe médica (SWANN *et al.*, 2020).

Entre os pacientes hospitalizados, a taxa de admissão em UTIP apresenta grande variação nos estudos (de 8 a 33%), bem como a taxa de necessidade de ventilação invasiva, que oscilou entre 4 e 10% (FERNANDES *et al.*, 2020; GÖTZINGER *et al.*, 2020). Além disso, a porcentagem de admissão em UTIP difere entre os países desenvolvidos e aqueles em desenvolvimento (18,8 vs. 1,48 para 1.000.000 de crianças, respectivamente). Isso se dá provavelmente em razão da discrepância na disponibilidade de leitos de UTI, que é fator determinante para a alta mortalidade pela covid-19 em países pobres (KITANO *et al.*, 2021).

A mortalidade nos casos pediátricos de covid-19 tem sido observada principalmente em associação com a presença de comorbidades, sendo que as taxas variam significativamente entre as diferentes regiões. Estudos europeus e americanos relatam mortalidade intra-hospitalar em torno de 0 a 2% (GÖTZINGER *et al.*, 2020; PERIKLEOUS *et al.*, 2020; ZACHARIAH *et al.*, 2020), enquanto esta pode chegar a até 15% em países em desenvolvimento (SOUSA *et al.*, 2020).

3 JUSTIFICATIVA

A covid-19 é uma doença de início recente e na literatura há poucos dados sobre o acometimento entre as crianças, principalmente dados provenientes de países em

desenvolvimento. Doenças respiratórias virais são muito comuns na pediatria e o surgimento da covid-19 trouxe muitas preocupações sobre o impacto da doença na população pediátrica. Conhecer a apresentação clínica da doença, os desfechos, e os fatores de risco associados com doença grave é essencial para determinar as melhores medidas de controle da pandemia e melhor forma de atendimento desses pacientes.

4 QUESTÃO DE PESQUISA

Quais são as características clínico-epidemiológicas dos pacientes pediátricos hospitalizados com covid-19 no Rio Grande do Sul (RS) e quais desfechos estes pacientes apresentaram?

5 OBJETIVOS

5.1 OBJETIVO GERAL

Estudar os casos de covid-19 em pacientes pediátricos hospitalizados no RS de março a dezembro de 2020, avaliar as características epidemiológicas, as manifestações clínicas iniciais, e os principais desfechos associados à gravidade.

5.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- 1) Caracterizar a amostra de pacientes quanto às suas características epidemiológicas e manifestações clínicas na apresentação inicial;
- 2) Descrever a proporção de pacientes que necessitaram de cuidados intensivos e de ventilação mecânica;
- 3) Descrever os fatores de risco associados à gravidade;
- 4) Descrever a mortalidade intra-hospitalar.

6 MATERIAIS E MÉTODOS

6.1 DESENHO DO ESTUDO

Foi realizado um estudo de coorte prospectivo baseado na análise de dados fornecidos pela Secretaria estadual da saúde do RS (SES/RS) de pacientes internados com covid-19 em hospitais do RS, no período de março a dezembro de 2020.

6.2 POPULAÇÃO

Foram incluídos todos os pacientes com idade menor ou igual a 18 anos, de ambos os sexos, com diagnóstico de covid-19 confirmado por *reverse-transcription polymerase chain reaction* (RT-PCR) de amostras de swab nasofaríngeo que foram hospitalizados no estado no período estudado. Estes dados foram organizados pela pesquisadora principal em um banco de dados específico para ser utilizado neste estudo.

6.3 VARIÁVEIS ANALISADAS

Os seguintes dados foram coletados: manifestações clínicas na apresentação inicial, presença de comorbidades, necessidade de internação em unidade de cuidados intensivos pediátrica, achados radiológicos e evolução clínica durante a hospitalização. Os dados epidemiológicos foram idade, cor da pele ou etnicidade, área de residência e município. As faixas etárias foram agrupadas em menores de 12 meses, entre 1 e 4 anos, entre 5 e 9 anos e adolescentes, acima de 10 anos. Data do início dos sintomas, data de internação e data dos desfechos também foram coletadas, bem como, se houve a necessidade de suporte ventilatório e a disponibilidade de leitos de UTIP por região de saúde.

Os achados radiológicos foram classificados conforme Consenso Internacional de Especialistas sobre Imagens de tórax em pacientes pediátricos com covid-19 em típicos para covid-19, padrão indeterminado, atípico para covid-19 e negativo para pneumonia. Os achados típicos são definidos como opacidades em vidro fosco subpleurais e/ou periféricas e bilaterais e/ou focos de consolidação em lobos inferiores.

6.4 ANÁLISE ESTATÍSTICA

Todos os dados foram organizados e armazenados empregando-se o programa Excel, da Microsoft. A análise dos dados foi realizada pelos programas R (v 4.0.2 R Core Team (2020). R: A language and environment for statistical computing. R Foundation for Statistical Computing, Vienna, Austria) e Rstudio (v1.1.456, RStudio Team (2020). RStudio: Integrated Development for R. RStudio, PBC, Boston, MA).

Não foi realizado cálculo de amostra tendo em vista que foram analisados todos os pacientes selecionados pelos critérios de inclusão. As variáveis categóricas foram expressas por suas frequências absolutas e relativas. As variáveis quantitativas tiveram suas distribuições avaliadas por histogramas e expressas por média e desvio padrão ou mediana e intervalo interquartil de acordo com o formato da curva e análise dos resíduos. A estatística descritiva foi realizada por meio do teste exato de Fisher, Qui-quadrado, Mann-Whitney para amostras independentes. Para avaliar a relação entre as variáveis categóricas foi realizada análise quantitativa (regressão logística binomial) e qualitativa (análise de correspondência múltipla). A curva de Kaplan Meier foi analisada por meio dos testes Log-Rank, Tarone-Ware e Peto-Peto.

Para todas as comparações o valor p foi expresso, e para as variáveis dicotômicas, também os valores das razões de chance e intervalos de confiança 95%. Foram consideradas

estatisticamente significantes as diferenças que apresentaram valor p menor de 0,05 e intervalo de confiança que não contivesse a unidade.

6.5 ASPECTOS ÉTICOS

O estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa do Hospital de Clínicas de Porto Alegre e pelo Comitê Nacional de Ética e Pesquisa, segundo os pareceres nº 4338477 e 4405073, respectivamente.

7 ARTIGO ORIGINAL

Risk factors for severe COVID-19 infection in Brazilian children

Jordana Vaz Hendler¹, Patricia Miranda do Lago^{1, 2, 4}, Gabriel Cardozo Müller³, João Carlos Santana^{1, 2, 4}, Liane Esteves Daudt^{1, 4}

1 Universidade Federal do Rio Grande do Sul. Programa de Pós-Graduação em Saúde da Criança e do Adolescente. Porto Alegre, RS, Brazil;

2 Hospital de Clínicas de Porto Alegre. Serviço de Emergência e Medicina Intensiva Pediátrica. Porto Alegre, RS, Brazil;

3 Universidade Federal do Rio Grande do Sul. Programa de Pós-Graduação em Bioquímica. Porto Alegre, RS, Brazil;

4 Hospital de Clínicas de Porto Alegre. Departamento de Pediatria. Porto Alegre, RS, Brazil.

Declaration of interests

The authors declare no conflicts of interests.

Corresponding author:

Jordana Vaz Hendler. Address: Tv Miranda e Castro, number 70, ap 301, 90040-280, Porto Alegre, RS, Brazil. Phone +55 51 991813623

Electronic address: jordanavazhendler@gmail.com

Abstract

Objectives: To describe the epidemiological characteristics and clinical evolution of children hospitalized with COVID-19 as well as identifying the risk factors for severe disease.

Methods: Were analyzed all hospital admissions of pediatric patients occurred between March and December 2020 in the southern Brazil region with positive RT-PCR for SARS-CoV-2. Data were extracted from a national database that includes all cases of severe acute respiratory syndrome requiring hospitalization in Brazil.

Results: We identified 288 hospitalizations (51.3% female) with a median age of 3 years (interquartile range 0-12 years). Of these, 38.9% had chronic medical conditions, 55.6% required some form of supplementary oxygen, and 30.2% required intensive care. There were 17 deaths (5.9%) related to COVID-19. Age less than 30 days was significantly associated with increased odds of critical illness (OR 9.52, 95% CI [3.01-30.08]), as well as the presence of one chronic condition (OR 5.08 95%CI [2.78-9.33]) or two or more chronic conditions (OR 6.60, 95% CI [3.17-13.74]).

Conclusion: Age under 30 days old and the presence of chronic conditions are strongly associated with worse outcomes in Brazilian children with Sars-CoV-2 infection. These findings could help the local public health authorities to develop specific policy to protect this more vulnerable group of children.

Keywords: COVID-19; hospital outcomes; hospital mortality; pediatric patients; SARS-CoV-

Introduction

The coronavirus disease 2019 (COVID-19) pandemic has affected millions of people around the world. Brazil is one of the hardest hit countries, staying only behind the United States and India in number of cases. It is, however, the second in terms of deaths, and the numbers are still increasing rapidly.¹

Initially, studies from China, Europe and the United States were quite optimistic and showed that COVID-19 is generally a mild disease in the pediatric population. Most children have mild and moderate cases of COVID-19, with only a few severe and critical presentations (0.6 and 0.3%, respectively). Fever and cough are the most common symptoms, although sore throat, dyspnoea, nausea, vomiting, diarrhoea and fatigue may also appear.^{2, 3}

In May 2020, many cases of Multisystem Inflammatory Syndrome in Children (MIS-C) began to appear and were associated with more severity in children.⁴ In January 2021, a Latin American study showed that COVID-19 appears to be more serious than previously reported, with higher rates of ICU admission and death, including the cases of acute COVID-19. Although most children and adolescents have a benign course of the disease, it has been shown that some patients can develop severe acute clinical conditions.⁵

A year ago, children represented only 3% of those infected by coronavirus. That number has now risen to 22% of new infections in the United States.⁶ In addition, studies have shown that over 90% of COVID-19 pediatric deaths occurred in low-income countries. This finding is probably due to several difficulties that these countries faced during the pandemic, such as the proper observation of hygiene measures, as well as economic problems, overcrowding, chronic conditions, and low availability of pediatric intensive care unit (PICU) beds.⁷

Brazil, one of the main epicenters of the pandemic, is a developing country of continental size, which is already facing the health system collapse. Brazil's Unified Health System (SUS) is the largest public and universal health system in the world, encompassing the

entire country. About 75% of the Brazilian population do not have private health insurance and are exclusively dependent on SUS.⁸

Despite the acknowledged increase in international and national publications on the disease, there are still few studies that evaluate the risk factors and characteristics of COVID-19 hospitalizations in the pediatric population. We need to identify which patients are most at risk of poor outcomes. Epidemiology and risk factors for severity are not yet fully elucidated in pediatrics.

Therefore, the present study aims to describe the epidemiological aspects, clinical manifestations, comorbidities, and outcomes of pediatric patients hospitalized in southern Brazil due to Coronavirus disease. Data were also used to estimate associations between demographic, clinical characteristics, and critical COVID-19 among hospitalized pediatric patients.

Patients and Methods

We performed a retrospective analysis of all COVID-19 hospital admissions registered in the Influenza Epidemiological Surveillance Information System, SIVEP-Gripe (Sistema de Informação de Vigilância Epidemiológica da Gripe), a nationwide surveillance database used to monitor severe acute respiratory infections in Brazil. This system was created in 2009, during the Influenza H1N1 pandemic, and includes all severe acute respiratory infection (SARI) cases. In 2020, the Ministry of Health incorporated in the system the SARS-CoV-2 test to monitor the COVID-19 hospital admissions and deaths in Brazil. SIVEP-Gripe has been maintained as an official system to report and monitor the severe cases and deaths related to COVID-19 and is powered by health professionals of hospitals. The notification of SARI cases and COVID-19 severe cases is mandatory in Brazil, in both public and private health systems.⁹ The data from

the state of Rio Grande do Sul (RS) is reviewed, completed, and coordinated by the State Health Surveillance Centre, CEVS (Centro Estadual de Vigilância em Saúde), of the Department of Health of Rio Grande do Sul.

SARI cases are defined by individuals hospitalized with fever, even if only referred, accompanied by cough or sore throat, and presenting dyspnoea, O₂ saturation <95%, or respiratory distress. For children, in addition to the previous items, we include the presence of nose flaring, retractions, cyanosis, dehydration or inappetence as criteria for SARI.¹⁰ According to the Ministry of Health, the criteria for hospitalization of pediatric patients are the following: the presentation of gripal syndrome along with dyspnoea, respiratory distress, central cyanosis, blood oxygen saturation <95% in room air, hypotension, decrease in peripheral pulses, lack of appetite for breastfeeding or fluid intake, worsening of clinical conditions for underlying diseases, or changes in mental status.¹¹

In our analysis, we focused on the acute clinical presentation of COVID-19, not including patients with late complications such as the Multisystem Inflammatory Syndrome in Children (MIS-C), as these patients were outside the scope of this study. Furthermore, MIS-C cases are not included in the SIVEP-Gripe System. All data analysed in our study was in the SIVEP-Gripe System. We did not perform chart reviews for each patient. 73 hospitals across the state powered the system. These were both general and pediatric facilities, as well as belonging to the public and private health care system.

For each registered patient, information about the individual's demographics, symptoms, comorbidities, ICU admission and ventilatory support, as well as dates of symptom onset, hospital admission, and ICU admission, and in-hospital outcome (death or discharge) are included. We evaluated the medical charts of all children (0 to 18 years old) with a positive quantitative RT-PCR (RT-qPCR) test result for SARS-CoV-2 who had been admitted to hospital between March 9, 2020 (11th epidemiological week) and December 10, 2020 (50th

epidemiological week), in the state of Rio Grande do Sul (Brazil). Severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2) diagnostic tests followed national and international standards and were performed by certified laboratories. One death of a patient aged 15 years who was not hospitalized was not included.

Demographic data included age, race or ethnicity, area, and town of residence. Patients were gathered in 5 age groups: 0-1 month, 2-12 months, 2-5 years, 6-10 years, and 11+ years. Race and ethnicity were determined as declared by patients or by parents or legal guardians. Hospital-acquired COVID-19, considered when the patient had a positive RT-PCR for SARS-CoV-2 during hospitalization for another reason, has also been registered.

Comorbidities were categorized into pulmonary, neurological, hematological, hepatic, and cardiological diseases, Trisomy 21, immunosuppression, obesity, and diabetes. Immunosuppression was defined as current use of immunosuppressive drugs or chemotherapy. Obesity was defined as body mass index (kg/m²) \geq 95th percentile for age and sex, based on CDC growth charts, among children aged \geq 2 years; this was not evaluated for children $<$ 2 years. The patient's BMI (Body Mass Index) value was calculated by the healthcare professional who included the patient's data in the system. The number of comorbidities per patient was considered and distributed into (a) absence of comorbidities, (b) presence of one comorbidity, and (c) presence of two or more comorbidities.

In terms of severity, severe illness was characterized by the need for hospitalization, while critical illness, by the need for PICU admission, invasive mechanical ventilation, or by the occurrence of death during hospitalization.¹² The cumulative COVID-19-associated hospitalization rates were calculated using the number of patients hospitalized with COVID-19 as the numerator and the estimate of the Brazilian population by age in 2020 as the denominator.¹³ The population of Rio Grande do Sul is approximately 11 million people, representing 5.4% of Brazil's inhabitants, while its annual gross domestic product (GDP) per

capita is about 7,000 dollars. The demographic features include indigenous, black, and European descendants, although the ethnic majority is 85% of self-declared white. Children and adolescents represent about 25% of the state's population, with 2,800,000 individuals under 19 years old in this region. Patients admitted to hospitals with COVID-19 were from 91 (18.3%) of 497 municipalities in RS, which comprise 70% of the population.¹⁴

This study has been approved by the Research Ethics Committee of Hospital de Clínicas de Porto Alegre (under procedure number 4338477), as well as by the National Research and Ethics Committee (Comitê Nacional de Ética e Pesquisa, procedure 4405073).

Data analysis was performed by the software R (v 4.0.2 R Core Team (2020). R: A language and environment for statistical computing. R Foundation for Statistical Computing, Vienna, Austria) and RStudio (v1.1.456, RStudio Team (2020) RStudio: Integrated Development for R. RStudio, PBC, Boston, MA). Since all the patients who met the inclusion criteria were considered, no sample calculation was performed. Categorical variables were expressed by absolute and relative frequency, while quantitative ones had their distributions evaluated by histograms, and expressed by mean and standard deviation or median and interquartile range, depending on the shape of the curve and the evaluation of residues. For independent samples, descriptive statistics were performed using Fisher's exact test, Chi-square, and Mann-Whitney.

A multivariable logistic regression model was used to assess the association of the following covariates: age, race, and presence of comorbidities with critical forms of the disease, characterized by the need for invasive mechanical ventilation (IMV), PICU admission, or death. Patient baseline demographic and clinical characteristics were selected based on previous findings described in the literature about the disease. The Model was adjusted for categorized age (<1 month, 1 month-1 year, 2-5 years, 6-10 years, and 11-18 years), race/ethnicity (White, non-White and non-Black, or Black), and presence of 1 underlying conditions, two or more

underlying conditions vs. no underlying conditions. Optimal model was found increasing one variable each step and its global fit was assessed by Hosmer-Lemeshow test, Akaike Information Criteria, residual analysis and collinearity by Variance Inflated Factor (VIF) less than 5. The p-value was indicated for all comparisons, in addition to the odds ratios and 95% confidence intervals for the dichotomous ones. Differences considered statistically significant presented a p-value less than 0.05 and a confidence interval which did not contain the unit.

Results

Between March 9 and December 10, 2020, 41,324 confirmed cases of COVID-19 in children and adolescents were reported in the state of Rio Grande do Sul. Among the patients with positive test results, 288 (0.7%) were hospitalized. They represent the population assessed in this study.

Based on these data, the cumulative COVID-19-associated hospitalization rate among children aged <18 years was 10.1 per 100,000 inhabitants. The highest rate was among children aged <4 years (23.3).

Most patients were female (51.3%) and white (78.5%). The median age was 3 years (IQR 0.00-12.00), with 40% younger than 12 months old (Table 1).

The most prevalent initial clinical manifestations were fever (68.8%), dyspnoea (62.5%), and cough (59.7%). Table 2 shows the initial clinical manifestations by age group.

Respiratory manifestations (cough, dyspnoea, ventilatory distress or hypoxemia) were observed in 83.0% of the patients, while symptoms of the gastrointestinal tract (diarrhoea, vomiting or abdominal pain) were detected in 27.1% of the cases. Twenty patients (7.0% of the sample) presented abdominal symptoms, without any respiratory symptoms accompanying those manifestations.

Among the patients, 38.9% had at least one chronic condition, particularly neurological disorder (14.6% of total sample). In addition, 14.2% of the sample had a burden of comorbidities with two or more chronic conditions.

We found 23 hospital-acquired infections, of which 17 (73.9%) had a critical evolution. Most of the patients who acquired the infection in the hospital had previous comorbidities (n = 20; 86.9%).

Approximately one third of the patients (n=89; 30.2%) required admission to the PICU. The median length of time between symptom onset and PICU admission was 2 days (IQR 0.00-5.00) and the majority (68.9%) of patients admitted to the PICU were admitted within the first 24 hours of hospital admission. Furthermore, the median length of stay in PICU was 11.5 days (IQR 6.00-26.75).

The median time between the symptom onset and hospital admission was 2 days (IQR 0.00-4.00). The median length of hospital stay was 6 days (IQR 3.00-10.00).

Just over half of the assessed patients (55.6%) required some form of supplementary oxygen, such as oxygen administration through nasal catheter, high flow ventilation, non-invasive ventilation, or mechanical ventilation. Mechanical ventilation was provided to 40 (13.9% of the sample) children, of whom 8 (21.6%) were previously healthy.

There were 17 deaths (5.9%) related to COVID-19 (description of the cases are displayed in Box) and only one due to other causes (a 4-month-old infant with a history of prematurity who had remained hospitalized since birth). The median time from symptom onset to death was 8 days (IQR 5.00-15.00).

The multivariate analysis by logistic regression showed an adequate global fit by Hosmer-Lemeshow test (chi-square = 4.96, df =8, p value = 0.76) and AIC of 291.07, Nagelkerke R-squared of 0.28 and absence of collinearity by global VIFs analysis (all less than 2).

The model presented an increased significant association of critical COVID-19 among patients with one chronic condition (OR 5.08 95% CI [2.78-9.33]) or with two or more chronic conditions (OR 6.60, 95% CI [3.17-13.74]) vs. those with none. In addition, age less than 30 days was significantly associated with increased odds of critical illness (OR 9.52, 95% CI [3.01-30.08]), however, with high variance, that could be explained by the low number of patients in this age group. There was no statistically significant association between race/ethnicity and critical COVID-19 (Table 3 and Figure).

Discussion

From March to December 2020, Sivep-Gripe identified 288 hospitalizations associated with pediatric COVID-19. Despite the initial impression, it has been shown that children can develop severe and critical COVID-19 illness.¹⁶ During the period of the study, one in three Brazilian children hospitalized were admitted to the PICU. Children aged under 1 month and children with chronic conditions presented the highest rates of critical COVID-19 illness. These data contribute to defining the spectrum of the disease in the pediatric population and to understanding the contribution of both age and underlying conditions to the outcomes.

Ventilatory distress, fever and cough were the predominant symptoms in this study. Despite being endorsed by several previous studies,¹⁵⁻¹⁷ these results must be interpreted with caution as the cohort could be influenced by the test criteria, considering that the mentioned symptoms are used to define suspected cases.¹⁸ Children aged under 1 month had fewer records of ventilatory distress and fever than other age groups. Given the variability of manifestations in this age group, described also in previous reports,¹⁹ clinicians should have a high index of suspicion for SARS-CoV-2 infection in young infants presenting systemic symptoms, even in the absence of fever or ventilatory distress. Furthermore, it is noteworthy

that although most patients develop respiratory symptoms, a remarkable portion (27%) presented gastrointestinal symptoms, which demonstrates that COVID-19 can also present this facet of viruses with abdominal symptoms, in addition to or without respiratory symptoms.

Forty percent of the children in this study had one or more underlying medical conditions, and 15% had two or more, which reveals the high disease burden in this in-hospital COVID-19 pediatric population. The presence of underlying conditions places children at higher risk for critical COVID-19. We observed that neurological chronic disorder was the most prevalent underlying medical condition. Respiratory dysfunction is a leading cause of morbidity and mortality in individuals with neurological chronic disorder since these patients have impairments in respiratory function, such as a decreased respiratory capacity or a weak cough. 20 Therefore, understanding the underlying pathophysiologic association between neurological disorder and SARS-CoV-2 infection is important to identify possible clinical interventions and preventive strategies to reduce the risk for hospitalization.

Furthermore, we found some cases of hospital-acquired infection. Most of these patients were children with chronic conditions who were hospitalized due to clinical complications of their underlying diseases and ended up being contaminated with the SARS-CoV-2 during hospitalization. These patients had a high rate of both need for intensive care and mortality. This finding reinforces the importance of contamination surveillance in the hospital environment, considering the shared rooms in the pediatric nursery and asymptomatic individuals.²¹

Up now, there is not any agreement regarding the age group with highest risk for severe COVID-19 infection in children. However, it seems to have a bimodal pattern of severity, with infants and adolescents being the groups most at risk for severity. 16, 17, 22, 23 In this study, age under 1 month was associated with increased odds of critical COVID-19. This age group deserves attention as there is a rising number of infected pregnant women and the factors related

to fetal or postnatal transmission are still not well understood. 24, 25 In addition, this age group has also a higher risk of severity in other respiratory diseases, such as bronchiolitis by respiratory syncytial virus.²⁶

Despite being a sample based on cases of SARI, just over half of the patients in our study needed supplemental oxygen, which may lead us to believe that these children were hospitalized more due to impairment of their general condition than due to ventilatory insufficiency. Some other studies involving the pediatric population also show low rates of need for respiratory support. 27

Although the rates of admission to the PICU, the frequency of comorbidities and the age composition are in agreement with other studies, 16, 17, 21, 22 the high mortality rate in this study is noteworthy. In this population, mortality was 2 to 3 times higher than the ones reported in the United States and Europe. 16, 17, 22, 23 It has been shown that health and social disparities, associated with other risk factors, such as age and presence of comorbidities, seem to play a role in this finding. Pediatric patients who need hospitalization in developing countries, such as Brazil, have worse outcomes than children in developed countries. 28

The findings in this study are subject to some limitations. First, RT-PCR confirmation is dependent on clinician order, test availability, and test performance; therefore, some cases can be missed, and the rates can be underestimated. In addition, this is a notification-based study, being subject to underreporting or inappropriately included patients.

On the other hand, this study covered an area with almost 3 million inhabitants under the age of 19 and analyzed all COVID-19 hospitalizations during the year of 2020. The inclusion of a significant number of participants was possible owing to the expansion of the notification system of the Ministry of Health, and especially owing to the work of the CEVS, which makes an active search of the cases to complete and check the notifications, providing complete and reliable population-based data on hospitalized children.

In conclusion, we found that age and chronic conditions are risk factors for critical COVID-19 in children. Findings from this study can warn pediatricians and public health officials to guide pandemic planning, clinical management, and resource allocation. Counseling of families with children with comorbid medical conditions should include a discussion of increased risk of severe illness. Health care providers may consider paying attention to systemic signals in neonates and infants and increasing the level of suspicion for SARS-CoV-2 infection in this age group. Additional research should evaluate approaches to plan strategies to try to reduce mortality in developing countries such as Brazil.

Acknowledgements

We express our gratitude to all the personnel of the State Health Department involved in COVID-19 data collection who made this study possible, particularly the Secretary of Health of the state of Rio Grande do Sul, Arita Bergmann, and the Department of Health pharmacist Eduardo Viegas da Silva.

Role of the funding source

This project did not receive specific funding. The authors used their own resources to cover the costs of the study. All authors had full access to the full data in the study and accept responsibility to submit for publication.

Declaration of interests

The authors declare no conflicts of interests.

References:

1. COVID-19 Map - Johns Hopkins Coronavirus Resource Center [Internet].
<https://coronavirus.jhu.edu/map.html> Accessed June 09, 2021.
2. Guo CX, He L. Epidemiological and clinical features of pediatric COVID-19. *BMC Med* 18, 250 (2020). <https://doi.org/10.1186/s12916-020-01719-2>
3. Hoang A, Chorath K. COVID-19 in 7780 pediatric patients: A systematic review. *EClinicalMedicine*. 2020 Jun 26;24:100433. doi: 10.1016/j.eclinm.2020.100433.
4. Jiang L, Tang K. COVID-19 and multisystem inflammatory syndrome in children and adolescents. *Lancet Infect Dis*. 2020 Nov;20(11):e276-e288. doi: 10.1016/S1473-3099(20)30651-4. Epub 2020 Aug 17.
5. Antúnez-Montes OY, Escamilla MI, Figueroa-Urbe AF, *et al*. COVID-19 and Multisystem Inflammatory Syndrome in Latin American Children: A Multinational Study. *Pediatr Infect Dis J*. 2021 Jan;40(1):e1-e6. doi: 10.1097/INF.0000000000002949.
6. Children and COVID-19: State-Level Data Report Version: 4/29/21 [Internet].
Children and COVID-19: State-Level Data Report (aap.org) Accessed April 29, 2021.
7. Kitano T, Kitano M, Krueger C, *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* 16(1): e0246326. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0246326>
8. Castro MC, Massuda A, Almeida G, *et al*. Brazil's unified health system: the first 30 years and prospects for the future. *Lancet*. 2019 Jul 27;394(10195):345-356. doi: 10.1016/S0140-6736(19)31243-7.

9. DATASUS, Ministry of Health. SRAG 2020—severe acute respiratory syndrome database—including data from COVID-19. Surveillance of severe acute respiratory syndrome (SARS). <https://opendatasus.saude.gov.br/dataset/bd-srag-2020> Accessed January 10, 2021.
10. Individual Registration Form - Cases of Severe Acute Respiratory Syndrome in Hospitalized. <https://saude.rs.gov.br/upload/arquivos/carga20190433/05143355-25141516-1-ficha-srag-hospital.pdf> Accessed January 09, 2021.
11. Ministry of Health. Pediatric Clinical Management Flow in Specialized Care. <https://www.conasems.org.br/covid-19-protocolos-e-orientacoes-aosprofissionais-eservicos-de-saude/>. Accessed June 09, 2021.
12. González-Dambrauskas S, Vásquez-Hoyos P, Camporesi A, *et al*. Critical coronavirus and kids epidemiology case study. *Pediatric Critical Care and COVID-19. Pediatrics.* 2020 Sep;146(3):e20201766. doi: 10.1542/peds.2020-1766.
13. Population Projection of Federation Units by Gender and Age Groups: 2000-2030. População residente – DATASUS (saude.gov.br) Accessed June 09, 2021.
14. Panorama of municipalities in the state of Rio Grande do Sul. <https://cidades.ibge.gov.br/brasil/rs/panorama>. Accessed June 09, 2021.
15. Docherty AB, Harrison EM, Green CA, *et al*. Features of 20 133 UK patients in hospital with covid-19 using the ISARIC WHO Clinical Characterisation Protocol: prospective observational cohort study. *BMJ.* 2020 May 22;369:m1985. doi: 10.1136/bmj.m1985.
16. Zachariah P, Johnson CL, Halabi KC, *et al*. Epidemiology, Clinical Features, and Disease Severity in Patients With Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) in a Children's Hospital in New York City, New York. *JAMA Pediatr.* 2020 Oct 1;174(10):e202430. doi: 10.1001/jamapediatrics.2020.2430.

17. Fernandes DM, Oliveira CR, Guerguis S, *et al.* 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.
18. WHO COVID-19 Case definition [Internet]. https://www.who.int/publications/i/item/WHO-2019-nCoVSurveillance_Case_Definition-2020.2 Accessed January 15, 2021.
19. Mark EG, Golden WC. Community-Onset Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 Infection in Young Infants: A Systematic Review. *J Pediatr.* 2021 Jan;228:94-100.e3. doi: 10.1016/j.jpeds.2020.09.008. Epub 2020 Sep 8. PMID: 32910943; PMCID: PMC7477627.
20. Brandenburg JE, Fogarty MJ, Sieck GC. Why individuals with cerebral palsy are at higher risk for respiratory complications from COVID-19. *J Pediatr Rehabil Med.* 2020;13(3):317-327. doi: 10.3233/PRM-200746.
21. Farias ECF, Justino MCA, Mello MLFMF. Multisystem inflammatory syndrome in a child associated with coronavirus disease 19 in the brazilian amazon: fatal outcome in an infant. *Rev Paul Pediatr.* 2020;38:e2020165. doi: 10.1590/1984-0462/2020/38/2020165.
22. Swann OV, Holden KA, Turtle L, *et al.* Clinical characteristics of children and young people admitted to hospital with COVID-19 in the United Kingdom: prospective multicentre observational cohort study. *BMJ.* 2020 Aug 27;370:m3249. doi: 10.1136/bmj.m3249.
23. Götzinger F, Santiago-García B, Noguera-Julián A, *et al.* 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.

24. Carvalho BR, Adami KS. COVID-19: Uncertainties from Conception to Birth. *Rev Bras Ginecol Obstet.* 2021 Jan;43(1):54-60. English. doi: 10.1055/s-0040-1721856.
25. Takemoto M, Menezes MO, Andreucci CB, *et al.* Clinical characteristics and risk factors for mortality in obstetric patients with severe COVID-19 in Brazil: a surveillance database analysis. *BJOG.* 2020 Dec;127(13):1618-1626. doi: 10.1111/1471-0528.16470.
26. Wang EE, Law BJ, Stephens D. Pediatric Investigators Collaborative Network on Infections in Canada (PICNIC) prospective study of risk factors and outcomes in patients hospitalized with respiratory syncytial viral lower respiratory tract infection. *J Pediatr.* 1995 Feb;126(2):212-9. doi: 10.1016/s0022-3476(95)70547-3.
27. Kim L, Whitaker M, O'Halloran A, *et al.* Hospitalization Rates and Characteristics of Children Aged <18 Years Hospitalized with Laboratory-Confirmed COVID-19 - COVID-NET, 14 States, March 1-July 25, 2020. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 2020 Aug 14;69(32):1081-1088. doi: 10.15585/mmwr.mm6932e3.
28. Oliveira EA, Colosimo EA, Simões E Silva AC, *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 Jun 10:S2352-4642(21)00134-6. doi: 10.1016/S2352-4642(21)00134-6.

Appendices

Table 1 - Demographic and Clinical Characteristics, and Severity of Patients aged 18 Years or Younger With COVID-19, RS, Brazil, March to December 2020

Characteristic	No. (%)		
	Total pediatric hospitalized COVID-19	Hospitalized with severe COVID-19	Hospitalized with critical COVID-19
Total, No.	288	196	92
Sex			
Female	148 (51.3)	99 (50.5)	49 (53.3)
Male	140 (48.6)	97 (49.5)	43 (46.7)
Age, y ^a			
<1 month	27 (9.4)	10 (5.1)	17 (18.5)
1m-1y	88 (30.6)	66 (33.7)	22 (23.9)
2-5 y	53 (18.4)	41 (20.9)	12 (13.0)
6-11y	40 (13.9)	26 (13.3)	14 (15.2)
>11y	77 (26.7)	51 (26.0)	26 (28.3)
Race/ ethnicity			
White	226 (78.5)	157 (80.1)	69 (75.0)
Non-white Black	Non- 19 (6.6)	12 (6.1)	7 (7.6)

Black	30 (10.4)	19 (9.7)	11 (12.0)
Residence area			
Urban	221 (76.7)	154 (78.5)	67 (72.8)
Rural	14 (4.8)	10 (5.1)	4 (4.3)
Presence of chronic conditions			
None	176 (61.1)	145 (74.0)	31 (33.7)
One	71 (24.7)	34 (17.3)	37 (40.2)
2 ou more	41 (14.2)	17 (8.7)	87 (94.6)
Chronic conditions			
Neurological	42 (14.6)	17 (8.7)	25 (27.2)
Pulmonary	14 (4.9)	5 (2.6)	9 (9.8)
Immunosuppression	15 (5.2)	6 (3.1)	9 (9.8)
Cardiac	15 (5.2)	7 (3.6)	8 (8.7)

^a Median [standard deviation]

Table 2 - Clinical features at presentation by age

Clinical features at presentation	No. (%)							p value
	Total	Under 1 month	1 - 1m - 1y	2 - 5y	6 - 10y	More than 11y		
Total, No. (%)	288	27	88	53	40	77		
Fever	198 (68.8)	11 (40.7) *	65 (73.9)	38 (71.7)	24 (60.0)	57 (74.0)	0.012	
Cough	172 (59.7)	5 (18.5) *	52 (59.1)	39 (73.6)	31 (77.5)	45 (58.4)	<0.001	
Dyspnoea	180 (62.5)	15 (55.6)	52 (59.1)	34 (64.2)	32 (80.0)	45 (58.4)	0.130	
Chest retraction	166 (57.6)	12 (44.4) *	50 (56.8)	34 (64.2)	30 (75.0)	38 (49.4)	0.039	
Low SpO2 (<95%)	145 (50.3)	12 (44.4)	40 (45.5)	26 (49.1)	28 (70.0)	37 (48.1)	0.105	
Sore throat	41 (14.2)	1 (3.7)	7 (8.0)	8 (15.1)	6 (15.0)	19 (24.7)	0.018	
Diarrhoea	42 (14.6)	3 (11.1)	18 (20.5)	8 (15.1)	3 (7.5)	10 (13.0)	0.395	
Vomiting	43 (14.9)	1 (3.7)	14 (15.9)	9 (17.0)	4 (10.0)	15 (19.5)	0.296	
Abdominal pain	15 (5.2)	0 (0.0)	3 (3.4)	3 (5.7)	1 (2.5)	8 (10.4)	0.219	

*shows a negative association in comparison to other groups.

Table 3 - Description of deaths from COVID-19 in patients 18 Years or Younger, RS, Brazil, March to December 2020

Cases	Age	Sex	Race	Chronic conditions	PICU	Length PICU (days)	Length stay y support	Ventilator y support	Length hospital stay (days)
1	0	Male	Black	Other (prematurity)	Yes	38		IMV	38
2	0	Male	White	CVD, Pneumo, Immuno	Yes	2		No	16
3	0	Male	White	None	Yes	4		IMV	6
4	1	Female	Non- Black Non- White	None	Yes	0		Missing	24
5	2	Female	White	T21, Neuro	Yes	0		IMV	14
6	3	Female	White	DCV, T21	No	NA		No	0
7	9	Male	White	DCV, Neuro	Yes	6		IMV	6
8	10	Female	White	Neuro	Yes	5		IMV	6
9	14	Male	White	Hepatic, Pneumo, Immuno	Yes	0		IMV	10
10	15	Female	White	Hematological, DM	Yes	0		IMV	39
11	17	Female	White	T21, Immuno, Renal	Yes	1		IMV	79

12	17	Male	White	Neuro	Yes	23	IMV	29
13	17	Female	White	Pneumo	Yes	29	IMV	29
14	18	Female	White	Hematological	No	NA	No	0
15	18	Male	White	Neuro	No	NA	NIV	2
16	18	Male	Black	Neuro	Yes	4	IMV	4
17	18	Male	White	Hematological, Immuno, Renal	Yes	2	IMV	2

CVD, cardiovascular disease; Pneumo, pneumological disease; Immuno, immunological disease; T21, trisomy 21; Neuro, neurological disease; IMV, invasive mechanical ventilation; NIV, non-invasive ventilation.

Table 4 - Unadjusted and adjusted odds ratios and 95% confidence intervals for pediatric patients with COVID-19, according to the need for IMV, ICU admission or death^a

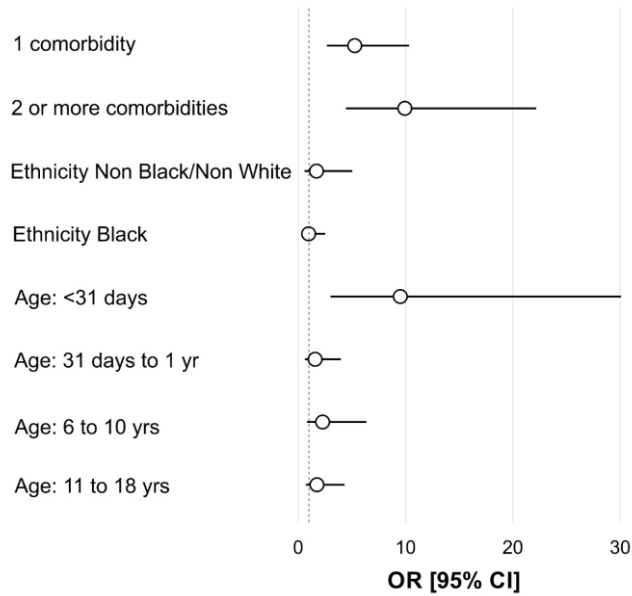
Comparison of baseline demographic and clinical severity

	No. (%)		Adjusted risk ratio (95% CI) ^b	P value
	Severe acute COVID-19 (n = 196)	Critical acute COVID-19 (n = 92)		
Age				
<1m	10 (5.1)	17 (18.5)	9.52 (3.01 - 30.08)	p<0.001
1m-1y	66 (33.7)	22 (23.9)	1.58 (0.63 - 3.98)	
2-5y	41 (20.9)	12 (13.0)	1 [Reference]	
6-10y	26 (13.3)	14 (15.2)	2.28 (0.81 - 6.38)	
>11y	51 (26.0)	26 (28.3)	1.75 (0.71 - 4.33)	
Race/ethnicity				
White	157 (80.1)	69 (75.0)	1 [Reference]	
Black	19 (9.7)	11 (12.0)	0.97 (0.38 - 2.51)	
Non-White non-black	12 (6.1)	7 (7.6)	1.71 (0.58 - 5.05)	
Underlying medical conditions				
None	145 (74.0)	31 (33.7)	0.09 (0.04 - 0.22)	p<0.001
One	34 (17.3)	37 (40.2)	5.27 (2.69 - 10.34)	p<0.001
Two or more	17 (8.7)	24 (26.1)	9.93 (4.45 - 22.17)	p<0.001

COVID-19 indicates coronavirus disease 2019 ^aIncluded children and adolescents younger than 18 years of age from RS, Brazil between March 9 and December 10, 2020. ^bThe primary outcome is needed for IMV, ICU admission or death. A risk ratio greater than 1 represents a higher relative risk of needing IMV, ICU admission or death in the respective row relative to the referent group within that category. Associations were adjusted for age

group (under 1 month, 1 month -1 year, 2-5 years, 6-10 years, 11-18 years), race/ethnicity (White, non-White non-Black, or Black), and presence of underlying conditions (none, one or 2 or more underlying medical conditions).
 IMV, invasive mechanical ventilation; ICU, intensive care unit; CI, confidence interval.

Figure 2 - Adjusted Odds Ratios (ORs) of Severe COVID-19 Among Hospitalized Patients 18 Years or Younger



8 CONCLUSÃO

Este estudo que incluiu uma grande coorte de pacientes pediátricos hospitalizados com covid-19 confirmada por RT-PCR fornece uma visão geral detalhada sobre a infecção pelo SARS-CoV-2 em crianças no sul do Brasil durante o ano de 2020. Os dados mostraram que a covid-19 pode se manifestar como uma doença grave em crianças e adolescentes. Uma proporção importante de crianças desenvolve doença grave, necessitando de cuidados intensivos (29,7%) e ventilação mecânica (13,6%). Os fatores de risco para desenvolvimento de doença crítica identificados foram idade menor de 30 dias de vida e presença de comorbidades.

Identificar quais são os grupos de crianças e adolescentes que estão sob maior risco de evolução desfavorável é fundamento para o controle da pandemia. Isso deve ser contabilizado no planejamento dos serviços de saúde e alocação de recursos durante a pandemia em curso. Por fim, os resultados destacam a existência de uma parcela altamente vulnerável de pacientes pediátricos à covid-19, sobre os quais as medidas de controle da pandemia devem ser concentradas.

REFERÊNCIAS

- ALLINOVI, M. *et al.* Lung ultrasound may support diagnosis and monitoring of COVID-19 pneumonia. **Ultrasound in Medicine and Biology**, v. 46, n. 11, p. 2908–2917, 2020.
- ANASTASSOPOULOU, C. *et al.* Human genetic factors associated with susceptibility to SARS-CoV-2 infection and COVID-19 disease severity. **Human Genomics**, v. 14:40, n. 1, p. 1–8, 2020.
- ANTÚNEZ-MONTES, O. Y. *et al.* COVID-19 and multisystem inflammatory syndrome in Latin American Children: a multinational study. **Pediatric Infectious Disease Journal**, v. 40, n. 1, p. 1–6, 2020.
- AUGER, K. A. *et al.* Association between statewide school closure and COVID-19 incidence and mortality in the US. **JAMA - Journal of the American Medical Association**, v. 324, n. 9, p. 859–870, 2020.
- BAQUI, P. *et al.* Ethnic and regional variations in hospital mortality from COVID-19 in Brazil: a cross-sectional observational study. **The Lancet Global Health**, v. 8, n. 8, p. e1018–e1026, 2020.
- BHUIYAN, M. U. *et al.* Epidemiology of COVID-19 infection in young children under five years: a systematic review and meta-analysis. **Vaccine**, v. 39, n. 4, p. 667–677, 2020.
- BOGIATZOPOULOU, A.; RODRIGUEZ-MARTINEZ, C. R. COVID-19 in children: what did we learn from the first wave? **Paediatrics and Child Health**, v. 30, n. 12, p. 438–443, 2020.
- CASTAGNOLI, R. *et al.* Severe Acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2) infection in children and adolescents: a systematic review. **JAMA Pediatrics**, v. 174, n. 9, p. 882–889, 2020.
- Children and COVID-19: State-Level Data Report.** Disponível em: <<https://services.aap.org/en/pages/2019-novel-coronavirus-covid-19-infections/children-and-covid-19-state-level-data-report/>>. Acesso em: 14 jan. 2021.
- CIUCA, I. M. COVID-19 in children: an ample review. **Risk Management and Healthcare Policy**, v. 13, p. 661–669, 2020.
- CORREA-AGUDELO, E. *et al.* Identification of vulnerable populations and areas at higher risk of COVID-19 related mortality in the U.S. **medRxiv : the preprint server for health sciences**, n. 513, 2020.
- COVID-19 Map - Johns Hopkins Coronavirus Resource Center.** Disponível em:

<<https://coronavirus.jhu.edu/map.html>>. Acesso em: 17 jan. 2021.

DE SIQUEIRA ALVES LOPES, A. *et al.* Coronavirus Disease-19 deaths among children and adolescents in an area of Northeast, Brazil: why so many? **Tropical Medicine & International Health**, v. 00, n. 00, p. 1–5, 2020.

DEBIASI, R. L. *et al.* Severe coronavirus disease-2019 in children and young adults in the Washington, DC, Metropolitan Region. **Journal of Pediatrics**, v. 223, p. 199- 203.e1, 2020.

DHOCHAK, N. *et al.* Pathophysiology of COVID-19 : Why children fare better than adults ? **The Indian Journal of Pediatrics**, v. 87, n. 7, p. 537–546, 2020.

DOCHERTY, A. B. *et al.* Features of 20 133 UK patients in hospital with covid-19 using the ISARIC WHO Clinical Characterisation Protocol : prospective observational cohort study. **The British Medical Journal**, v. 2, n. March, p. 1–12, 2020.

EBINGER, J. E. *et al.* Pre-existing traits associated with Covid-19 illness severity. **PloS one**, v. July, p. 1–16, 2020.

ESPOSITO, S.; COTUGNO, N.; PRINCIPI, N. Comprehensive and safe school strategy during COVID-19 pandemic. **Italian Journal of Pediatrics**, v. 47, n. 6, p. 4–7, 2021.

ESPOSITO, S.; PRINCIPI, N. School Closure During the Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Pandemic An Effective Intervention at the Global Level ? **JAMA Pediatrics**, v. 174, n. 10, p. 921–922, 2020.

FAJGENBAUM, D. C.; JUNE, C. H. Cytokine storm. **New England Journal of Medicine**, v. 383, n. 23, p. 2255–2273, 2020.

FERNANDES, D. M. *et al.* SARS-CoV-2 Clinical syndromes and predictors of disease severity in hospitalized children and youth. **The Journal of Pediatrics**, vol. 230 (2021): 23-31.e10.

FITZGERALD, D. A.; WONG, G. W. K. COVID-19: A tale of two pandemics across the Asia Pacific region. **Paediatric Respiratory Reviews Review**, v. 35, n. January, p. 75–80, 2020.

FOUST, A. M.; PHILLIPS, G. S.; CHU, W. C. International expert consensus statement on chest imaging in pediatric COVID-19 patient management: imaging findings, imaging study reporting, and imaging study recommendations. **Radiology: Cardiothoracic Imaging**, v. 2, n. 2, p. e200214, 2020.

GALE, C. *et al.* Characteristics and outcomes of neonatal SARS-CoV-2 infection in the UK: a prospective national cohort study using active surveillance. **The Lancet Child and Adolescent Health**, v. 5, n. January, p. 113–21, 2021.

GE, H. *et al.* The epidemiology and clinical information about COVID-19. **European Journal of Clinical Microbiology & Infectious Diseases**, vol. 39,6 (2020): 1011-1019.

GORBALENYA, A. E. *et al.* The species severe acute respiratory syndrome-related coronavirus: classifying 2019-nCoV and naming it SARS-CoV-2. **Nature Microbiology**, v. 5, n. 4, p. 536–544, 2020.

GÖTZINGER, F. *et al.* COVID-19 in children and adolescents in Europe: a multinational, multicentre cohort study. **The Lancet Child and Adolescent Health**, v. 4, n. 9, p. 653–661, 2020.

GOYAL, M. K. *et al.* Racial and / or ethnic and socioeconomic disparities of SARS-CoV-2 infection among children. **Pediatrics**, v. 146, n. 4, 2020.

HILLESHEIM, D. *et al.* Síndrome respiratória aguda grave por COVID-19 em crianças e adolescentes no Brasil: perfil dos óbitos e letalidade hospitalar até a 38ª semana epidemiológica de 2020. **Epidemiologia e serviços de saúde: revista do Sistema Único de Saúde do Brasil**, v. 29, n. 5, p. e2020644, 2020.

HUA, C. *et al.* Epidemiological features and viral shedding in children with SARS-CoV-2 infection. **Journal of Medical Virology**, v. 92, n. 11, p. 2804–2812, 2020.

HUANG, C. *et al.* Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. **The Lancet**, v. 395, n. 10223, p. 497–506, 2020.

IBGE | Cidades@ | Rio Grande do Sul | Panorama. Disponível em: <<https://cidades.ibge.gov.br/brasil/rs/panorama>>. Acesso em: 10 jan. 2021.

KING, J. A. *et al.* Symptoms associated with a positive result for a swab for SARS-CoV-2 infection among children in Alberta. **Canadian Medical Association Journal**, v. January 4, n. 193, p. E1-9, 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, p. 1–12, 2021.

KORKMAZ, M. F. *et al.* The epidemiological and clinical characteristics of 81 children with COVID-19 in a pandemic hospital in Turkey: an observational cohort study. **Journal of Korean Medical Science**, v. 35, n. 25, p. 1–11, 2020.

KRISHNAN, U. SARS-CoV-2 infection in patients with Down syndrome, congenital heart disease, and pulmonary hypertension: is Down syndrome a risk factor? **The Journal of Pediatrics**, v. 225, n. October, p. 246–248, 2020.

LEIDMAN, E. *et al.* COVID-19 trends among persons aged 0 – 24 years — United States , March 1-December 12, 2020. **Morbidity and Mortality Weekly Report**, v. 70, n. 3, p. 88–94, 2021.

LI, X. *et al.* The role of children in the transmission of SARS-CoV2 : updated rapid review. **Journal of Global Health**, v. 10, n. 2, p. 1–11, 2020.

LIGUORO, I. *et al.* SARS-COV-2 infection in children and newborns: a systematic review. **European Journal of Pediatrics**, v. 179, n. 7, p. 1029–1046, 2020.

MACARTNEY, K. *et al.* Transmission of SARS-CoV-2 in Australian educational settings : a prospective cohort study. **Lancet Child Adolesc Health**, v. 4, n. November, p. 807–816, 2020.

MADEWELL, Z. J. *et al.* Household transmission of SARS-CoV-2—A systematic review and meta-analysis. **JAMA network open**, v. 3, n. 12, p. 1–17, 2020.

MARLAIS, M. *et al.* The severity of COVID-19 in children on immunosuppressive medication. **The Lancet Child and Adolescent Health**, v. 4, n. 7, p. e17–e18, 2020.

MCMURRAY, J. C. *et al.* Multisystem inflammatory syndrome in children (MIS-C), a post-viral myocarditis and systemic vasculitis—A critical review of its pathogenesis and treatment. **Frontiers in Pediatrics**, v. 8, n. May, p. 11–23, 2020.

MENG, X. *et al.* COVID-19 and anosmia: a review based on up-to-date knowledge. **American Journal of Otolaryngology**, vol. 41,5 (2020): 102581.

Mortality Analyses - Johns Hopkins Coronavirus Resource Center. Disponível em: <<https://coronavirus.jhu.edu/data/mortality>>. Acesso em: 13 jan. 2021.

NEWMAN, A. Trisomy 21 and coronavirus disease 2019 in pediatric patients. **The Journal of Pediatrics**, v. 228, n. January, p. 294–296, 2020.

PARISI, G. F. *et al.* COVID-19 pneumonia in children: from etiology to management. **Frontiers in Cellular and Infection Microbiology**, v. 8, n. December, p. 1–8, 2020.

PARK, Y. J. *et al.* Contact tracing during coronavirus disease outbreak, South Korea, 2020. **Emerging Infectious Diseases**, v. 26, n. 10, p. 2465–2468, 2020.

PATHAK, E. B. *et al.* Covid-19 in children in the United States: intensive care admissions, estimated total infected, and projected numbers of severe pediatric cases in 2020. **Journal of Public Health Management and Practice**, v. 26, n. 4, p. 325–333, 2020.

PERIKLEOUS, E. *et al.* Coronavirus global pandemic: an overview of current findings among pediatric patients. **Pediatric Pulmonology**, v. 55, n. 12, p. 3252–3267, 2020.

RABINOWICZ, S.; LESHEM, E.; PESSACH, I. M. COVID-19 in the pediatric population—Review and current evidence. **Current Infectious Disease Reports**, v. 22, n. 11, p. 22–29, 2020.

RANZANI, O. T. *et al.* Characterisation of the first 250 000 hospital admissions for COVID-19 in Brazil : a retrospective analysis of nationwide data. **The Lancet Respiratory Medicine**, v. 2600, n. 20, p. 1–12, 2021.

ROBINSON, J.; FREIRE, D. COVID-19 – What does a paediatrician need to know? **Paediatric Respiratory Reviews**, v. 35, p. 3–8, 2020.

SIMBA, J. *et al.* Is the effect of COVID-19 on children underestimated in low- and middle-income countries? **Acta Paediatrica, International Journal of Paediatrics**, v. 109, n. 10, p. 1930–1931, 2020.

SOUSA, B. L. A. *et al.* Differences among severe cases of Sars-CoV-2, Influenza, and other respiratory viral infections in pediatric patients: symptoms, outcomes and preexisting comorbidities. **Clinics (Sao Paulo, Brazil)**, v. 75, n. 10, p. e2273, 2020.

STOKES, E. K. *et al.* Coronavirus disease 2019 case surveillance — United States , January 22-May 30, 2020. **Morbidity and Mortality Weekly Report Coronavirus**, v. 69, n. 24, p. 759–765, 2020.

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. **The British Medical Journal**, v. 370, p. m3249, 2020.

TSABOURI, S.; MAKIS, A. Risk factors for severity in children with coronavirus disease 2019. **Pediatric Clinics of North America**, v. 68, n. January, p. 321–338, 2021.

TURK, M. A. *et al.* Intellectual and developmental disability and COVID-19 case-fatality trends: TriNetX analysis. **Disability and Health Journal journal**, v. 13, n. January, p. 100942, 2020.

VICENTE-MIRALLES, M. *et al.* Risk factors associated with mortality in hospitalized patients with SARS-CoV-2 infection . A prospective, longitudinal, unicenter study in Reus, Spain. **PloS one**, v. September, p. 1–13, 2020.

VINER, R. M. *et al.* Susceptibility to SARS-CoV-2 infection among children and adolescents compared with adults. A systematic review and meta-analysis. **JAMA Pediatrics**, v. 175, n. 2, p. 143–156, 2021.

WHO. WHO Pandemic Declaration. v. 51, n. 11, p. 1–10, 2020. **WHO COVID-19 Case definition**. Disponível em: <https://www.who.int/publications/i/item/WHO-2019-nCoV-Surveillance_Case_Definition-2020.2>. Acesso em: 10 jan. 2021.

WIERSINGA, W. J. *et al.* Pathophysiology, transmission, diagnosis, and treatment of coronavirus disease 2019 (COVID-19): A review. **JAMA - Journal of the American Medical Association**, v. 324, n. 8, p. 782–793, 2020.

WILLIAMS, N. *et al.* COVID-19 Severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2) infection in children and adolescents: a systematic review of critically unwell children and the association with underlying comorbidities. **European Journal of Pediatrics**, v. 2, p. 689–697, 2020.

WU, C. *et al.* Risk factors associated with acute respiratory distress syndrome and death in patients with coronavirus disease 2019 pneumonia in Wuhan, China. **JAMA Internal Medicine**, v. 180, n. 7, p. 934–943, 2020.

WU, Z.; MCGOOGAN, J. M. Characteristics of and important lessons from the coronavirus disease 2019 (COVID-19) outbreak in China: summary of a report of 72314 cases from the Chinese Center for Disease Control and Prevention. **JAMA - Journal of the American Medical Association**, v. 323, n. 13, p. 1239–1242, 2020.

YOLDAS, M. A.; YOLDAS, H. Pediatric COVID-19 disease: a review of the recent literature. **Pediatric annals**, v. 49, n. 7, p. 319–325, 2020.

ZACHARIAH, P. *et al.* Epidemiology, clinical features, and disease severity in patients with coronavirus disease 2019 (COVID-19) in a children's hospital in New York City, New York. **JAMA Pediatrics**, v. 174, n. 10, p. e202430, 2020.

ZHANG, C. *et al.* Clinical and epidemiological characteristics of pediatric SARS-CoV-2 infections in China: A multicenter case series. **PLoS Medicine**, v. 17, n. 6, p. 1–15, 2020.

ZHU, N. *et al.* A novel coronavirus from patients with pneumonia in China, 2019. **New England Journal of Medicine**, v. 382, n. 8, p. 727–733, 2020a.

ZHU, Y. *et al.* A meta-analysis on the role of children in SARS-CoV-2 in household transmission clusters. **Clinical Infectious Diseases**, vol. 72, n. 12, p. e1146-e1153, 2020.

ZIMMERMANN, P.; GOETZINGER, F.; RITZ, N. Additional concerns regarding children with coronavirus disease 2019. **New England Journal of Medicine**, v. 174, n. 12, p. 1216, 2020.