



UNIVERSIDADE DO ESTADO DO AMAZONAS
FUNDAÇÃO DE MEDICINA TROPICAL DR. HEITOR VIEIRA DOURADO
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM MEDICINA TROPICAL
MESTRADO EM DOENÇAS TROPICAIS E INFECCIOSAS

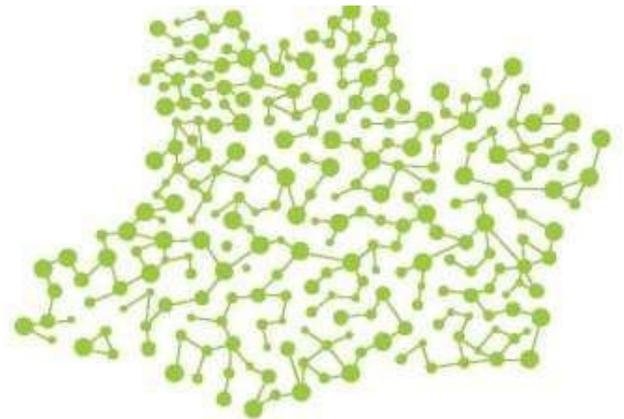


**CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS DE PACIENTES PEDIÁTRICOS INTERNADOS
EM UNIDADES DE TERAPIA INTENSIVA PEDIÁTRICA COM DIAGNÓSTICO DE
COVID-19, EM REGIÃO AMAZÔNICA BRASILEIRA**

LUIZ AFONSO ITUASSÚ GALVÃO BRITTO

MANAUS

2023



LUIZ AFONSO ITUASSÚ GALVÃO BRITTO

**CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS DE PACIENTES PEDIÁTRICOS INTERNADOS
EM UNIDADES DE TERAPIA INTENSIVA PEDIÁTRICA COM DIAGNÓSTICO DE
COVID-19, EM REGIÃO AMAZÔNICA BRASILEIRA**

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Medicina Tropical da Universidade do Estado do Amazonas em Convênio com a Fundação de Medicina Tropical Dr. Heitor Vieira Dourado, como requisito para obtenção grau de Mestre em Doenças Tropicais e Infecciosas.

Orientadora: Prof^a Dra. Camila Helena Aguiar Bôtto de Menezes

Coorientadora: Prof. Dra. Solange Dourado de Andrade

MANAUS

2023

FICHA CATALOGRÁFICA

Ficha catalográfica elaborada automaticamente de acordo com os dados fornecidos pelo(a) autor(a). Sistema Integrado de Bibliotecas da Universidade do Estado do Amazonas.

L953cc ITUASSÚ GALVÃO BRITTO, LUIZ AFONSO
Características clínicas de pacientes pediátricos internados em Unidades De Terapia Intensiva Pediátrica com diagnóstico de Covid-19, em região Amazônica Brasileira / Luiz Afonso Ituassú Galvão Britto.. Manaus : [s.n], 2023. 68 f.: il., color.; 24 cm.

Dissertação - Programa de Pós-Graduação em Medicina Tropical - Universidade do Estado do Amazonas, Manaus, 2023.
Inclui bibliografia
Orientador: Camila Helena Aguiar Bôtto de Menezes
Coorientador: Solange Dourado de Andrade

1. COVID-19. 2. População pediátrica. 3. PODIUM.
4. Unidade de Terapia Intensiva Pediátrica. I. Camila Helena Aguiar Bôtto de Menezes (Orient.). II. Solange Dourado de Andrade (Coorient.). III. Universidade do Estado do Amazonas. IV. Características clínicas de pacientes pediátricos internados em Unidades de Terapia Intensiva pediátrica com diagnóstico de COVID-19, em região Amazônica Brasileira.

FOLHA DE JULGAMENTO**CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS DE PACIENTES PEDIÁTRICOS INTERNADOS
EM UNIDADES DE TERAPIA INTENSIVA PEDIÁTRICA COM DIAGNÓSTICO DE
COVID-19, EM REGIÃO AMAZÔNICA BRASILEIRA****LUIZ AFONSO ITUASSÚ GALVÃO BRITTO**

“Esta Dissertação foi julgada adequada para obtenção do Título de Mestre em Doenças Tropicais e Infecciosas, aprovada em sua forma final pelo Programa de Pós-Graduação em Medicina Tropical da Universidade do Estado do Amazonas em convênio com a Fundação de Medicina Tropical Dr. Heitor Vieira Dourado”.

Banca Julgadora:

Presidente

Membro

Membro

AGRADECIMENTOS

Gostaria de agradecer e dedicar esta dissertação às seguintes pessoas:

A Deus por estar sempre na minha vida me abençoando em todos os meus passos.

Aos meus pais, que me acompanham em outro plano espiritual, mas que sempre foram minha inspiração de vida, que me ensinaram os princípios éticos e morais que tenho, que me ensinaram a sempre estudar e fazer a diferença, não importasse os obstáculos que houvesse, mas que tivesse força e garra até conseguir meus objetivos e assim o faço até hoje. À minha mãe Sheila, meu tudo, que sempre ficou orgulhosa pelas minhas vitórias. Ela ainda pôde assistir minha aprovação na seleção do Mestrado, porém infelizmente partiu no auge da Pandemia em 2020, onde fiquei sem chão. Achei que não fosse conseguir, mas graças à sua luz me deu força para continuar.

Ao meu companheiro Swammy Mitozo, que sempre esteve ao meu lado, apoiando incondicionalmente ao longo de 17 anos, seja na vida pessoal como profissional e acadêmica, desde a graduação até a conclusão do curso em Medicina, especialização em Pediatria e Terapia Intensiva Pediátrica, obtenção do Título de Pediatra pela Sociedade Brasileira de Pediatria até hoje onde passamos juntos no ano de 2020 no Programa de Mestrado.

À minha família, que é meu alicerce, meu irmão Ramalho, cunhada Ione, sobrinha Mariah Hellena, minha tia querida Alcília, meus primos Evandro, André, Jória, Jorginho e Thiago, meus sogros Gilson e Içonha, meus cunhados Swellen e Jefferson, meu sobrinho Nicolás e todos os meus demais familiares.

À minha orientadora Prof. Dra. Camilla Bôtto e coorientadora Prof. Dra. Solange Dourado, que sempre estiveram do meu lado, obrigado por todas as orientações e ensinamentos. Tenho maior respeito e admiração. Agradeço também aos demais professores doutores do Programa de Pós-graduação de Medicina Tropical.

Aos meus amigos e colegas de turma de Mestrado PPGMT ano 2020, em especial Yanka Rodrigues, Jefferson Valente e Larissa Ikino, como também a secretária Iza que sempre nos apoiou em tudo.

A todos os meus amigos que me apoiaram durante o período do Mestrado.

Por fim, sou grato a todos que de forma direta ou indiretamente, participaram para a conclusão dessa dissertação.

Meu muito obrigado.

EPÍGRAFE

*“Na quietude das máscaras, o eco de
risadas infantis silenciadas; um lembrete
pungente de tempos difíceis, uma promessa
de resiliência e renovação”*

Luiz Afonso Ituassú Galvão Britto

DECLARAÇÃO DAS AGÊNCIAS FINANCIADORAS

O projeto não dispõe de financiamento e será realizado com suporte próprio da instituição dos pesquisadores, profissionais, voluntários e alunos.

RESUMO

A população pediátrica é classificada como altamente vulnerável a doenças infecciosas e a infecção causada pelo SARS-CoV-2 em populações pediátricas com comorbidades, ou com idade inferior a 2 anos pode causar a forma grave da doença. O objetivo deste estudo foi descrever as características clínicas de pacientes pediátricos internados em unidades de terapia intensiva pediátricas com diagnóstico de COVID-19, em Manaus. O estudo foi do tipo série de casos, observacional e retrospectivo, obtendo dados dos Prontos-Socorros: 1) da Criança Zona Oeste, 2) da Criança Zona Leste 3) da Criança Zona Sul, do período de março de 2020 a dezembro de 2022, de crianças acima de 29 dias de vida a 17 anos, que testaram positivo para COVID-19 por meio de exame RT-PCR e internados no setor de terapia intensiva, apresentando uma ou mais das seguintes disfunções nos Critérios para Disfunção de Órgãos em Doenças Críticas Pediátricas (PODIUM 2022): respiratória, cardiovascular, neurológica, hepática, endócrina, renal, hematológica e coagulação. Todos os pacientes incluídos no estudo foram avaliados a partir de ficha de coleta de dados específicos, incluindo dados epidemiológicos, clínicos, terapêuticos e desfecho. Durante a hospitalização, foi analisada a necessidade de suporte ventilatório, uso de aminas ou uso de diálise e desfecho: alta da UTI para a enfermaria e óbitos. Foram avaliados 72 prontuários, destes 77,8% 56/72 evoluíram com alta para enfermaria e 22,2% (16/72) a óbito, a maioria dos casos ocorreu no ano de 2021, 29,2% 21/72 eram crianças com idade entre ≥ 1 e < 5 , 51,4% (37/72) do sexo feminino e 54,2% (39/72) precisaram de medicações vasoativas. A maior comorbidade e disfunção encontradas foram respectivamente: Neuropatia [27,8% (20/72)] e a disfunção respiratória [95,8% (69/72)]. Conhecer o perfil clínico desta população específica e compreender o acometimento da COVID-19 de forma multissistêmica nas crianças pode nortear as equipes multidisciplinares no manejo clínico das mesmas, fornecendo um atendimento aprimorado, especializado, e consequentemente afetando de forma positiva o curso clínico do paciente e o seu prognóstico.

Palavras-chaves: COVID-19, População pediátrica, PODIUM, Unidade de Terapia Intensiva Pediátrica.

ABSTRACT

The pediatric population is classified as highly vulnerable to infectious diseases and the infection caused by SARS-CoV-2 in pediatric populations with comorbidities, or under the age of 2 years, can cause the severe form of the disease. The aim of this study was to describe the clinical characteristics of pediatric patients admitted to pediatric intensive care units with a diagnosis of COVID-19, in Manaus. The study was a series of cases, observational and retrospective, obtaining data from the Emergency Room: 1) from Criança Zona Oeste, 2) from Criança Zona Leste 3) from Criança Zona Sul, from March 2020 to December 2022, from children over 29 days old to 17 years old, who tested positive for COVID-19 through RT-PCR and admitted to the intensive care unit, presenting one or more of the following dysfunctions in the Criteria for Organ Dysfunction in Diseases Pediatric Reviews (PODIUM 2022): respiratory, cardiovascular, neurological, hepatic, endocrine, renal, hematological and coagulation. All patients included in the study were evaluated using a specific data collection form, including epidemiological, clinical, therapeutic and outcome data. During hospitalization, the need for ventilatory support, use of amines or use of dialysis was analyzed, and the outcome was: discharge from the ICU to the ward; transfer from the ICU to another external ICU and deaths. 72 medical records were evaluated, of which 77.8% 56/72 evolved with discharge to the ward and 22.2% (16/72) died, most cases occurred in the year 2021, 29.2% 21/72 were children aged ≥ 1 to < 5 , 51.4% (37/72) female and 54.2% (39/72) required vasoactive medications. The major comorbidity and dysfunction found were, respectively: Neuropathy [27.8% (20/72) and respiratory dysfunction [95.8% (69/72)]. Knowing the clinical profile of this specific population and understanding the multisystemic involvement of COVID-19 in children can guide multidisciplinary teams in their clinical management, providing improved, specialized care, and consequently positively affecting the clinical course of the patient and your prognosis.

Keywords: COVID-19, Pediatric population, PODIUM, Pediatric Intensive Care Unit.

RESUMO LEIGO

COVID-19 é um vírus novo que não se sabe exatamente como funciona seu comportamento real e a gravidade de doença que poderá causar em todas as idades, principalmente nas crianças onde o número de casos tem aumentado consideravelmente. O objetivo do estudo foi descrever as características clínicas de crianças e adolescentes que estavam positivos para COVID-19 e internados em UTI's de três hospitais da cidade de Manaus. Este estudo incluiu 72 prontuários de pacientes pediátricos com COVID-19 que apresentaram uma ou mais disfunções que foram pré-estabelecidas em um relatório que pediatras do mundo todo escrevem e analisam, o PODIUM, e são essas as disfunções: respiratória, cardiovascular, neurológica, hepática, endócrina, renal, hematológica e coagulação, no período de março de 2020 a dezembro de 2022. Observamos que a maioria dos pacientes teve alta para enfermaria e uma parte deles (16/72) morreu, a maior parte dos casos ocorreu no ano de 2021 e eram crianças que tinham idade entre 1 e 5 anos e do sexo feminino. A maior parte dos pacientes teve alterações neurológicas e respiratórias. É importante conhecer o perfil das crianças acometidas pela COVID-19, para melhor entendimento quando o COVID-19 age de forma multissistêmica nas crianças, ajudando a encaminhar as equipes que fazem o atendimento dessa população.

LISTA DE FIGURAS

- Figura 1** Número de casos de COVID-19 em crianças no Estado do Amazonas.
Fonte: Governo do Amazonas (Monitoramento da COVID-19), 2023 1
- Figura 2** Taxonomia dos HCoVs (Coronavírus humanos). **Fonte:** Fung&Liu, 2019 ..2
- Figura 3:** Estrutura do SARS-CoV-2, composta por 2500 pares de base. **Fonte:**
Hillary&Ceasar, 20233
- Figura 4** Composição do genoma do SARS-CoV-2. **Fonte:** Rauti et al, 2021 3

LISTA DE ABREVIATURAS, SÍMBOLOS E UNIDADES DE MEDIDA

< - Menor que

> - Maior que

ACE2- Angiotensina 2

ACTH - Hormônio adrenocorticotrófico

COVID-19- Coronavírus de 2019

dL – Decilitros

ECG - Eletrocardiograma

FC - Frequência cardíaca

FE- Fração de Ejeção

FiO₂ - Fração inspirada de oxigênio

g - Gramas

GGT - Gama glutamil transferase

hACE- Receptor Humano da Enzima Conversora de Angiotensina-2

hCoVs- Coronavírus Humanos

INR - “international normalized ratio”

kg – Kilogramas

mg - Miligramas

MIS-C- Síndrome Inflamatória Multissistêmica em Crianças

mL – Mililitros

nm- Nanômetros

OMS- Organização Mundial da Saúde

ORFs- Open Reading Frame

Pa – Pressão arterial

PaO₂ - Pressão parcial de O₂

PAS - Pressão arterial sistólica

PCR- Proteína C Reativa

PCR- Reação em Cadeia da Polimerase

PIMS- *Paediatric Inflammatory Multisystem Syndrome*

PIMS-TS- *Paediatric Inflammatory Multisystem Syndrome Temporally Associated With SARS-Cov-2 Infection*

PODIUM - Critérios para Disfunção de Órgãos em Doenças Críticas Pediátricas

SatO2 - Saturação de oxigênio

SDRA- Síndrome do Desconforto Respiratório Agudo

TC- Tomografia Computadorizada

TGO – Transaminase glutâmico oxalacético

TGP – Transaminase glutâmica pirúvica

TP - Tempo de protrombina

UTI - Unidade de Terapia Intensiva

VM - Ventilação mecânica

VNI - Ventilação não invasiva

VOCs- Variants of Concern

VOIs- Variant of Interest

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO	1
1.1. Origem do SARS-CoV-2.....	1
1.2 Taxonomia do Coronavírus	2
1.3 Estrutura e Virulência do SARS-CoV-2	2
1.4 A Transmissão.....	6
1.4.1 Transmissão pré-sintomática.....	6
1.4.2 Transmissão sintomática	6
1.4.3 Transmissão assintomática	7
1.5 Período de incubação.....	7
1.6 Sinais e sintomas	7
1.7 Definições.....	9
1.8 Diagnóstico.....	10
1.9 Disfunção cardíaca	12
1.10 Disfunção neurológica	13
2. JUSTIFICATIVA	13
3. OBJETIVOS	15
3.1 Geral.....	15
3.2 Específicos	15
4. PRODUTO DA DISSERTAÇÃO	16
5. LIMITAÇÕES DA PESQUISA E PERSPECTIVAS FUTURAS	38
6. CONCLUSÃO.....	38
7. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	40
8. ANEXOS	45
8.1. Parecer do Comitê de Ética em Pesquisa (CEP)	45
9. APÊNDICES.....	49
9.1. Ficha de coleta de dados.....	49
9.2 Equipe executora.....	54

1. INTRODUÇÃO

1.1. Origem do SARS-CoV-2

Em dezembro de 2019, um novo tipo de infecção por coronavírus prevaleceu em Wuhan, na China, e espalhou-se rapidamente para uma grande área. A epidemia causada por esse vírus se espalhou rapidamente para todas as partes da China e países no exterior, sendo declarada uma pandemia posteriormente. Em 30 de janeiro de 2020, a Organização Mundial da Saúde (OMS) declarou emergência de saúde pública de interesse internacional e em 11 de março o surto foi considerado uma pandemia. (1,2)

Em 11 de fevereiro de 2020, a OMS nomeou a doença associada ao 2019-nCoV a nova doença de coronavírus de 2019 (COVID-19). Mais tarde, o Comitê Internacional de Taxonomia de Vírus renomeou o vírus 2019-nCoV como coronavírus 2 da síndrome respiratória aguda grave (SARS-CoV-2). (2,3)

Globalmente, até o dia 06 de abril de 2023, foram confirmados 762.201.169 casos de COVID-19 e 6.893.190 mortes. Até o presente momento, foram confirmados 37.258.663 casos no Brasil, sendo 634.753 pertencentes ao estado do Amazonas, e 60.458 em crianças e adolescentes, as crianças <5 anos ocupam o maior número de casos(4,5), conforme mostra a Figura 1.

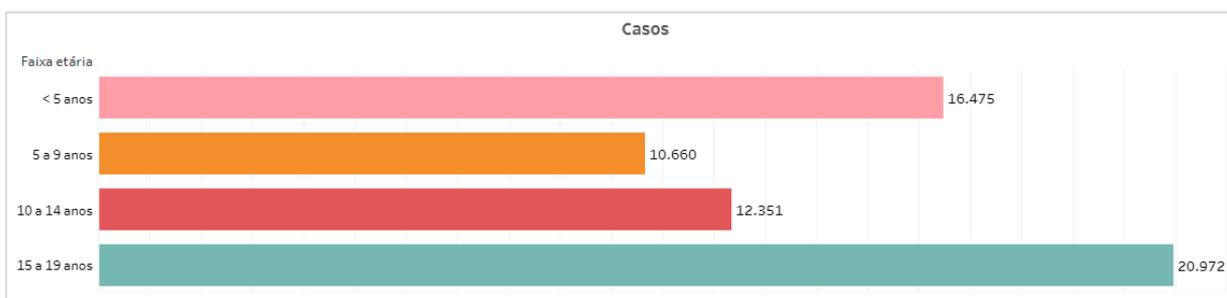


Figura 1 Número de casos de COVID-19 em crianças no Estado do Amazonas. **Fonte:** Governo do Amazonas (Monitoramento da COVID-19), 2023 (5)

A real incidência de COVID-19 em neonatos e lactentes é subestimada, por conta de inúmeros motivos, mas principalmente aos casos assintomáticos e falta de testagem. Estudos relatam maior morbimortalidade em recém-nascidos e lactentes, mas não foi levado em consideração as comorbidades pré-existentes ou foi usado

uma definição arbitrária para o diagnóstico de doença grave. Dados epidemiológicos são promissores para propor que neonatos e crianças podem continuar a evitar a doença grave de COVID-19 durante o próximo período (6,7).

1.2 Taxonomia do Coronavírus

Os coronavírus pertencem à ordem Nidovirales, família Coronaviridae e subfamília Coronavirinae. A subfamília Coronavirinae é dividida em quatro gêneros: *Alphacoronavirus*, *Betacoronavirus*, *Gammacoronavirus* e *Deltacoronavirus* (8) conforme Figura 1.

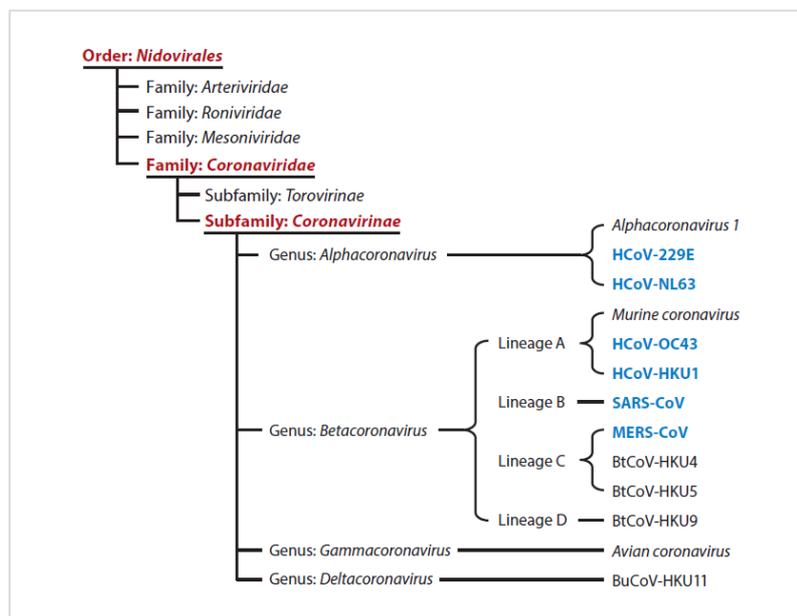


Figura 2 Taxonomia dos HCoVs (Coronavírus humanos). **Fonte:** Fung&Liu, 2019 (9)

1.3 Estrutura e Virulência do SARS-CoV-2

Os coronavírus são vírus envelopados de formato redondo e, às vezes, polimórficos, de aproximadamente 80 a 120 nm de diâmetro. O vírus é caracterizado pela presença de projeções em forma de bastão com origem na superfície do vírus. Esses picos são responsáveis por sua aparência típica semelhante a uma coroa solar (Figura 2), dando-lhe o nome de coronavírus (10).

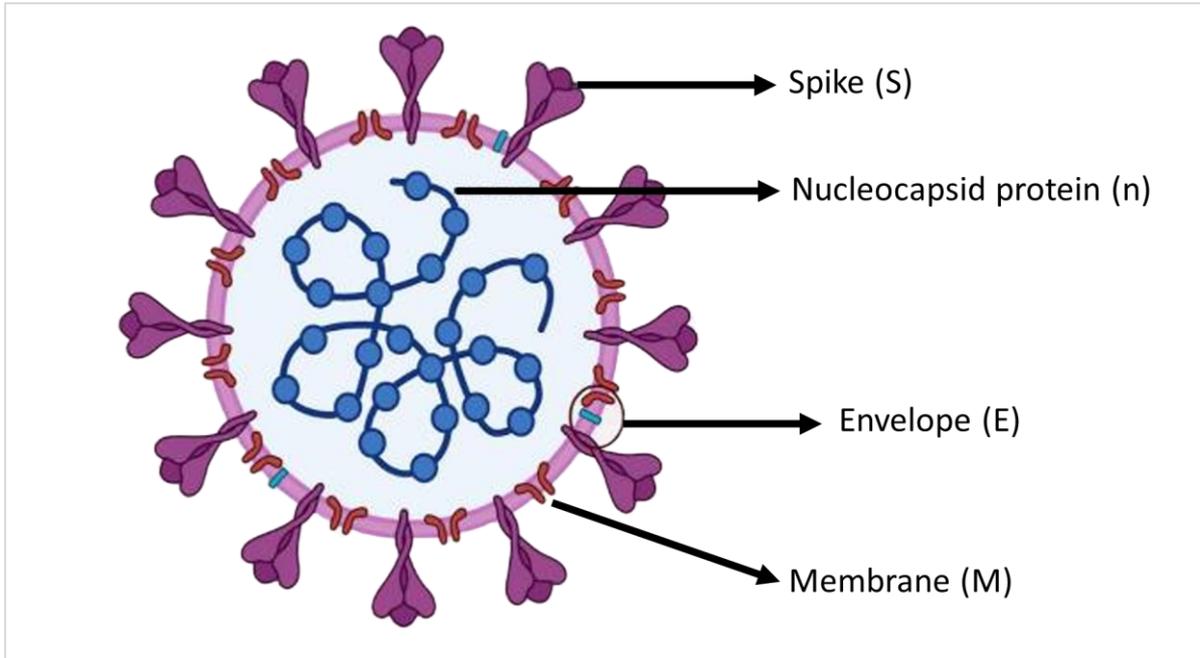


Figura 3: Estrutura do SARS-CoV-2, composta por 2500 pares de base. **Fonte:** Hillary&Ceasar, 2023 (11)

O SARS-CoV-2 é um vírus de RNA de fita simples não segmentado de sentido positivo envelopado que pertence ao gênero *Betacoronavirus* (11). O genoma do SARS-CoV-2 tem grande similaridade de sequência (89-96,3%) com dois coronavírus de morcego, bat-SL-CoVZC45 e bat-SL-CoVZXC21, e 79% a 82% com o do SARS-CoV-3 humano (12). O genoma contém 14 quadros de leitura aberta (ORFs) que codificam 27 proteínas (Figura 3).

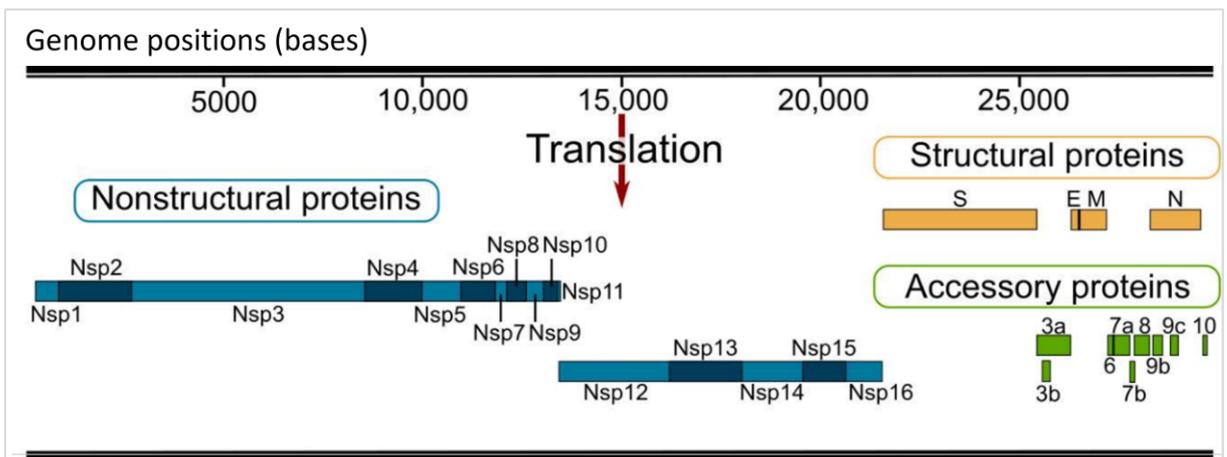


Figura 4 Composição do genoma do SARS-CoV-2. **Fonte:** Rauti et al, 2021(13)

A composição do genoma do SARS-CoV-2 mostra que existem 14 ORFs. Os primeiros dois ORFs na região não traduzida 5' codificam a poliproteína (pp1a/ab) necessária para a replicação do vírus, seguido por proteínas estruturais de replicação viral, conhecidos como proteína spike (proteína S), proteína M e nucleoproteína (N). No terminal 3, os genes acessórios 3a, 3b, 7a, 7b, 8b, 9b e orf14 estão localizadas com ORFs franqueadoras. As proteínas acessórias não são necessárias para a replicação do vírus (14).

A proteína S é uma proteína transmembrana que facilita a ligação do envelope viral aos receptores da enzima conversora de angiotensina 2 (ACE2) expressos na superfície da célula hospedeira. Funcionalmente, a proteína spike é composta por subunidades de ligação ao receptor (S1) e fusão da membrana celular (S2) (15).

A subunidade S1 foi classificada em três domínios, particularmente A e B. Geralmente, o domínio A da subunidade S1 presente em CoV-OC43 e CoV-HKU1 está se ligando aos receptores do hospedeiro. No entanto, o MERS-CoV usa os domínios A e B para entrar na célula ligando-se ao receptor DPP4 (Dipeptidylpeptidase). Enquanto o SARS-CoV-2 e o SARS-CoV entram na célula-alvo por meio da interação direta com o domínio B. Este, por sua vez, se liga ao receptor humano da enzima conversora de angiotensina-2 (hACE) (16).

A proteína N se liga ao genoma viral e está envolvida na replicação do RNA, formação de virions e evasão imune. A proteína do núcleo capsídeo também interage com as proteínas nsp3 e M (17). A proteína M é uma das proteínas mais abundantes e bem conservadas na estrutura do vírion. Esta proteína promove a montagem e brotamento de partículas virais através da interação com N e proteínas acessórias 3a e 7a (18,19). A proteína E é o menor componente da estrutura do SARS-CoV-2 que facilita a produção, maturação e liberação de vírions (20).

Nas últimas duas décadas, surgiram três beta coronavírus capazes de causar doenças graves e fatais em humanos: SARS-CoV-1, MERS-CoV e, mais recentemente, SARS-CoV-2. Dados genéticos sugerem que todos evoluíram de coronavírus de morcego com gatos civeta identificados como hospedeiro intermediário para SARS-CoV-1 e camelos dromedários para MERS-CoV. Um hospedeiro intermediário não foi definitivamente identificado para SARS-CoV-2, embora estudos genéticos tenham sugerido pangolins como a possível fonte

zoonótica. A análise filogenética mostra que o SARS-CoV-2 está mais relacionado ao SARS-CoV-1 do que ao MERS CoV (21,22).

Assim como o SARS-CoV-1, o SARS-CoV-2 usa o receptor ACE-2 para entrar nas células (23). Este receptor é expresso em vários tipos de tecidos, incluindo pulmão, intestino delgado, coração, células endoteliais arteriais e venosas e células musculares lisas arteriais (17). Os dados atuais sugerem que a proteína spike (S) glicosilada do SARS-CoV-2 tem pelo menos uma afinidade 10 vezes maior para se ligar ao ACE-2 do que o SARS-CoV-1 (24).

As principais características genômicas do SARS-CoV-2 por trás de sua ligação efetiva com os receptores hACE 2 em comparação com o SARS-CoV não são apenas mutações no domínio de ligação ao receptor (RBD) da proteína S, mas também a presença de glicanos ligados ao local de clivagem de furinapolibásica (25).

Nas crianças e neonatos, a imunopatogênese da doença ainda não está clara, precisando ser mais explorada. Hipóteses foram postuladas para tentar explicar a baixa taxa de infecção e gravidade da COVID-19 em crianças, como a atuação do sistema imunológico imaturo, a falta dos receptores ACE-2, transferência passiva de anticorpos da mãe, presença de anticorpos com reação cruzada, efeitos fora do alvo de outras vacinas vivas e hemoglobina fetal (6,26,27).

Com a emergência das variantes do SARS-CoV-2 surgindo, foi observado que a maioria dessas mutações não apresentava impacto perceptível, porém, algumas novas variantes têm alto risco infeccioso, que são as Variantes de Interesse (VOIs) e as Variantes de Preocupação (VOCs). As VOIs são o grupo de variantes com mutações que resultam em alterações na ligação do receptor, redução da eficácia dos tratamentos, diminuição da neutralização por anticorpos e um potencial aumento na gravidade da doença e/ou transmissibilidade e as VOCs são definidas como variantes contra as quais pode haver fortes evidências de aumento da transmissibilidade, maior gravidade da doença, redução notável na neutralização por anticorpos gerados e, portanto, diminuição da resposta a tratamentos e vacinas, como o caso da variante P.1, que foi identificada pela primeira vez em Manaus, em janeiro de 2021 (28,29).

1.4 A Transmissão

As evidências atuais sugerem que o SARS-CoV-2 se espalha principalmente entre pessoas que estão em contatos próximos uma com as outras, normalmente dentro de 1 metro (curto alcance), por meio de pequenas partículas líquidas, expelidas durante a fala, tosse ou espirro. Essas partículas líquidas são de tamanho diferentes, variando de gotículas respiratórias (maiores) a aerossóis menores. A transmissão por aerossóis já era reconhecida como de alto risco em situações que podem gerar essas partículas em ambientes hospitalares, como manipulação direta das vias aéreas, intubação e extubação dos pacientes e em procedimento de aspiração. Fômites podem ser uma grande fonte de transmissão, já que se descobriu que o SARS-CoV persiste em superfícies por até 96 horas e outros coronavírus por até 9 dias (30,31). Os tipos de transmissão são :transmissão pré-sintomática; sintomática e assintomática.

1.4.1 Transmissão pré-sintomática

Durante o período pré-sintomático, algumas pessoas infectadas podem transmitir o vírus, o que ocorra, em geral, a partir de 48 horas antes dos inícios dos sintomas. Existem evidências de que o SARS- Cov-2 pode ser detectado de 1 a 4 dias antes do início dos sintomas (31).

1.4.2 Transmissão sintomática

Por definição, um caso sintomático de COVID-19 é aquele que desenvolveu sinais e sintomas compatíveis com a infecção pelo vírus SARS-CoV-2. Dessa forma, a transmissão sintomática refere-se à transmissão de uma pessoa enquanto ela está apresentando sintomas. O SARS- CoV-2 é transmitido principalmente por pessoas sintomáticas e sua presença é mais alta no trato respiratório superior (nariz e garganta), principalmente nos primeiros dias de doenças (31).

O COVID-19 foi predominantemente mais prevalente em adultos com idade igual ou superior a 15 anos, nos estágios iniciais do surto, e a proporção de casos confirmados em crianças foi relativamente pequena. Desde então, no entanto, mais regiões lançaram campanhas de detecção de patógenos e, como as crianças mais novas não podem usar máscaras e não adotaram outras medidas especiais de prevenção e controle, o número de casos de infecção infantil aumentou

significativamente, especialmente nas faixas etárias mais jovens e, portanto, deve receber alta atenção (32).

1.4.3 Transmissão assintomática

O SARS-CoV-2 também pode ser transmitido por pessoas assintomáticas, sendo caracterizados pela confirmação laboratorial do SARS-CoV-2 em um indivíduo que não desenvolveu sintomas. As crianças infectadas pelo SARS-CoV-2, mesmo que assintomáticas são capazes de transmitir o vírus, portanto os cuidados para a prevenção da transmissão da COVID-19 em unidades pediátricas devem ser uma preocupação constante (31,32).

1.5 Período de incubação

O período de incubação da COVID-19 tem em média, de 5 a 6 dias, sendo este o tempo entre a exposição ao vírus e o início dos sintomas. No entanto, as manifestações clínicas podem surgir entre o primeiro e o décimo quarto dia após a exposição. Estudos recentes sugerem ainda que o período de incubação da variante Ômicron pode ser mais curto, em média de 3 dias (33).

1.6 Sinais e sintomas

A apresentação clínica da COVID-19 nas crianças pode variar significativamente, desde infecção assintomática, sintomas respiratórios leves (doença semelhante à gripe), até infecção grave ou mesmo crítica (hipoxemia, choque, síndrome do desconforto respiratório agudo-SDRA, falência múltipla de órgãos), a SDRA é uma característica em casos graves (8,19,34,35).

Sinais e sintomas mais frequentes são; febre, tosse e falta de ar. No entanto outros sintomas não específicos podem ser incluídos: cefaléia, dor de garganta, coriza, perda parcial ou total do olfato (hiposmia /anosmia), diminuição ou perda total do paladar (hipogeusia/ageusia), mialgia e cansaço. As crianças normalmente não alteram o paladar e o olfato, diferente dos adultos. Na suspeita de COVID-19, a febre pode estar ausente e sintomas gastrointestinais (diarreia) podem estar presentes (31,32).

Os coronavírus humanos (hCoVs) 229E, HKU1, NL63 e OC43 circulam

globalmente e comumente infectam crianças, causando infecções leves e autolimitadas do trato respiratório superior com sintomas como rinorreia, congestão nasal, dor de garganta e febre. Infecções do trato respiratório inferior com hCoVs foram descritas; no entanto, a doença grave é incomum na ausência de fatores de risco (36).

Os fatores de risco identificados para um curso grave de COVID-19 são idade (mais de 60 anos e menos de 1 ano), obesidade, hipertensão, doença pulmonar (fase de tratamento), estado vacinal do paciente (com maior probabilidade de curso grave naqueles não vacinados ou com vacinação incompleta) (34).

A maioria das crianças (até 45%) infectadas com SARS-CoV-2 era assintomática ou apresentava sintomas leves de infecção do trato respiratório superior (mais de 35%) de acordo com dados observacionais publicados anteriormente (23). Os sintomas gastrointestinais foram mais prevalentes em pacientes pediátricos com COVID-19 em comparação com adultos (37).

Outra apresentação clínica específica com inflamação multissistêmica, choque, febre e falência de órgãos foi descrita em crianças expostas ao SARS-CoV-2 como síndrome multissistêmica inflamatória pediátrica, temporariamente associada à COVID-19 (PIMS) no Reino Unido (*Royal College of Pediatrics and Child Health*) ou como síndrome inflamatória multissistêmica em crianças (MIS-C) nos Estados Unidos da América e na Europa (Centros de Controle e Prevenção de Doenças e Centro Europeu de Controle e Prevenção de Doenças). O curso clínico da COVID-19 em crianças, em geral, é menos grave do que em adultos. O fator de risco para complicações graves e necessidade de internação hospitalar em crianças é a idade inferior a 2 anos (38).

Outros fatores de risco identificados para COVID-19 grave em crianças foram: obesidade, condição médica crônica (por exemplo, diabetes mellitus, hipertensão), doença pulmonar crônica, distúrbios neurológicos e de desenvolvimento, prematuridade, idade < 1 ano, idade < 1 mês (39). A taxa geral de mortalidade por COVID-19 relatada em crianças está abaixo de 0,2%, com mortalidade intra-hospitalar entre 0,1 e 8% (40).

Assim, crianças com outras doenças –comorbidades– (como doenças

congenitas do coração, pulmão e vias aéreas, desnutrição, tumores etc.) são vulneráveis à infecção por SARS-CoV-2, mais especificamente, "propenso a doenças graves" (41).

1.7 Definições

A apresentação clínica da COVID-19 varia desde infecção assintomática até insuficiência respiratória grave (42).

- Infecção Assintomática: sem quaisquer sinais e sintomas clínicos e radiografia de tórax normal, com teste positivo de ácido nucleico do SARS-CoV-2;
- Quadro Leve: sintomas de infecção aguda do trato respiratório superior, incluindo febre, fadiga, mialgia, tosse, dor de garganta, coriza e espirros. Observa-se congestão faríngea, com ausculta respiratória normal. Alguns casos podem ter febre ou sintomas como náusea, vômitos, dor abdominal e diarreia;
- Quadro Moderado: com pneumonia, tosse e febre frequentes, inicialmente com tosse seca, seguida de tosse produtiva. Alguns podem apresentar sibilância, mas sem hipoxemia óbvia como desconforto respiratório. Ausculta respiratória com roncocal e estertores úmidos. Alguns casos podem se manifestar sem sinais e sintomas clínicos, mas apresentando tomografia alterada com lesões pulmonares subclínicas;
- Quadro Grave: sintomas respiratórios precoces, febre e tosse, que podem estar acompanhados por sintomas gastrointestinais como diarreia. A doença usualmente progride no período de uma semana e observa-se dispneia com hipoxemia. A saturação de oxigênio é menor do que 92% com outras manifestações decorrentes do quadro hipóxico;
- Quadro Crítico: crianças podem rapidamente evoluir para SDRA ou insuficiência respiratória. Elas também podem progredir para quadro de choque, encefalopatia, lesão do miocárdio e insuficiência cardíaca, distúrbios da coagulação e lesão renal aguda. Essa disfunção de múltiplos órgãos pode representar risco de morte.

Devido à sua apresentação clínica multivariada, várias definições de PIMS-TS/MIS-C foram publicadas. A maioria dos pacientes pediátricos previamente saudáveis com PIMS-TS apresentam febre persistente, sinais de inflamação multissistêmica e disfunção de órgãos (cardíaco, sistema nervoso central, renal, hepático, coagulação), sem outro diagnóstico explicativo e contato comprovado ou possível com SARS -CoV-2.

Três fenótipos clínicos dominantes de PIMS-TS foram propostos para consideração clínica e decisões de tratamento adicionais: 1. insuficiência cardíaca (disfunção ventricular esquerda) +/- dilatação da artéria coronária, 2. choque distributivo/vasoplégico +/- dilatação da artéria coronária, 3. artéria coronária dilatação e/ou formação de aneurisma (35). Além da febre persistente, sinais de infecção respiratória, desconforto abdominal (náuseas, vômitos, atenuação do abdome agudo) e disfunção cardíaca (hipotensão, taquicardia) puderam ser encontrados na maioria dos pacientes com PIMS-TS (40). Na maioria dos pacientes, o PIMS-TS se desenvolve entre 4 e 6 semanas após a infecção por COVID-19 e a maioria dos pacientes apresenta anticorpos anti-SARS-CoV-2 positivos na triagem sorológica. Apenas uma minoria de pacientes poderia ter resultados positivos na reação em cadeia da polimerase (PCR) (42).

1.8 Diagnóstico

O teste padrão-ouro para diagnóstico da COVID-19 é o RT-PCR em tempo real, que detecta o RNA do vírus SARS-CoV-2. O melhor momento para sua coleta é entre o terceiro e sétimo dia a partir do início dos sintomas, por meio da coleta de swab das vias aéreas superiores (nasofaringe ou orofaringe) e vias aéreas inferiores (aspirado traqueal e lavado broncoalveolar) (42). Além disso, as partículas virais também podem ser encontradas em amostras de fezes, urina ou sangue utilizando a pesquisa por meio da técnica da RT-PCR (25).

Pacientes assintomáticos e pacientes com sintomas leves recomendam-se a coleta de swabs nasofaríngeos e orofaríngeos, estes devem ser colocados juntos no mesmo transporte viral para aumentar a sensibilidade. Ao coletar apenas uma amostra, o swab nasofaríngeo é recomendado primeiro. Pode ser necessário a coleta da amostra do trato respiratório inferior, como no escarro, no entanto a indução de

escarro não é indicada. Pacientes com sintomas graves, pacientes com tosse produtiva e pacientes intubados devem ser coletados amostras do trato respiratório inferior, como escarro, lavado broncoalveolar e aspirado traqueal. Se possível, realizar também a coleta de swabs nasofaríngeo ou orofaríngeo (20).

Os testes sorológicos (testes rápidos) são aqueles que detectam anticorpos produzidos contra o vírus SARS-CoV-2, o melhor momento para sua coleta é a partir de 10 a 15 dias do início dos sintomas. Podem ser usados como exames complementares para diagnóstico prévio ou recente por COVID-19, especialmente quando a infecção viral estiver em via aérea baixa (pulmão), pois o RT PCR em tempo real pode ser negativo em secreção de naso ou orofaringe. Entretanto os testes sorológicos não devem ser utilizados de forma isolada para estabelecer presença ou ausência de infecção ou reinfeção. O teste deve ser repetido 1-5 dias após o resultado negativo inicial) (18,43).

Embora a PCR seja considerada o teste padrão-ouro para detecção de SARS-CoV-2 e aceita em todo o mundo, um teste de PCR positivo em um paciente assintomático não significa necessariamente que a doença COVID-19 está ativa. No entanto, devido a um possível atraso de até 5 dias entre a exposição viral inicial e a detecção de PCR positiva, um teste de RT-PCR negativo não deve excluir a possibilidade de COVID-19 em pacientes sintomáticos com alta probabilidade de SARS-CoV-2 (43).

O teste rápido de antígeno da nasofaringe, orofaringe, cavidade nasal ou mesmo saliva representa uma opção de teste relativamente barata e rápida, com menor sensibilidade, mas alta especificidade. Embora seja possível usar o teste de antígeno para a triagem de pacientes assintomáticos (requer pouco tempo e recursos), seu desempenho é melhor em pacientes sintomáticos com alta carga viral (fases iniciais de COVID-19). O teste sorológico (anticorpos) para verificar a atividade de COVID-19 ou para determinar a imunidade contra SARS-CoV-2 não é recomendado (43).

Os achados laboratoriais em pessoas acometidas pelo COVID-19 podem revelar marcadores inflamatórios elevados – proteína C reativa (PCR), procalcitonina e interleucina-6 com contagem de glóbulos brancos normal ou até reduzida (leucopenia e/ou linfopenia) (44–46). Outras anormalidades laboratoriais que podem

ser encontradas no COVID-19 são níveis elevados de lactato desidrogenase e transaminase, dímeros D elevados e ferritina. Achados laboratoriais órgão-específicos (troponina, peptídeo natriurético cerebral, creatinina etc.) podem ser encontrados em casos de evolução grave ou mesmo crítica da doença com falência orgânica (47–49).

A radiografia de tórax ou mesmo a tomografia computadorizada (TC) dos pulmões em COVID-19 moderado a crítico podem revelar infiltração difusa do tecido pulmonar (pneumonia) com opacidades em vidro fosco e áreas de consolidação pulmonar (achados de SDRA na TC) (50). A ultrassonografia pulmonar pode revelar a chamada síndrome pulmonar intersticial com sinais de infiltração do tecido pulmonar (acúmulo das linhas B verticais e linhas horizontais A diminuídas), juntamente com as áreas de consolidação pulmonar e “hepatização” (tecido pulmonar não aerado) (51).

1.9 Disfunção cardíaca

A miocardite geralmente é diagnosticada clinicamente por eletrocardiograma, ecocardiograma e aumento de enzimas cardíacas, uma vez que a troponina também é definida como marcador de lesão cardíaca em crianças e adolescentes (52). Miocardite e pericardite foram encontradas em até 40% e 25% dos pacientes, respectivamente. Esses achados estão associados a uma doença mais grave e a um risco aumentado de desfechos piores (40). O derrame pericárdico ocorreu em até 32% dos pacientes. Juntamente com os achados de disfunção miocárdica, estes caracterizam a pancardite associada à COVID-19 (53).

O envolvimento miocárdico também pode estar relacionado à presença de arritmias. Na COVID-19, hipóxia, estresse neuro-hormonal ou inflamatório e distúrbios metabólicos contribuem para alterações no ritmo cardíaco. Algumas das terapias medicamentosas atuais utilizadas nesta doença, como a hidroxicloroquina, também podem induzir arritmia, afetando negativamente a eletrofisiologia cardíaca (54).

A disfunção ventricular gerada normalmente ocorre no lado esquerdo. Instabilidade hemodinâmica e hipotensão refratária a fluidos com necessidade de drogas vasoativas ocorreram em até 44-47% dos casos. As citocinas inflamatórias também podem levar à vasodilatação periférica e consequente perpetuação da instabilidade hemodinâmica (55).

A ecocardiografia transtorácica é o exame mais utilizado para detectar alterações cardiovasculares em crianças e adolescentes com COVID-19. Na maioria

dos relatos, foram observadas alterações principalmente no ventrículo esquerdo, com redução da fração de ejeção (FE). Outros achados incluíram insuficiência mitral, derrame pericárdico e hipocinesia mediana das paredes inferosseptal e inferior (56).

Na admissão hospitalar, relataram redução de 21% na FE do ventrículo esquerdo na admissão hospitalar, com recuperação total no dia 10 da doença após o tratamento. Em outra série de casos, aneurisma coronariano foi encontrado em 14,5% dos pacientes, dois dos quais com escore Z >10, indicando aneurisma gigante (57).

1.10 Disfunção neurológica

Uma breve revisão (aprovada pelo Conselho de Revisão Institucional do Centro Médico da Universidade de Columbia) mostra que de 82 crianças (com idade de 5 dias a 18 anos) hospitalizadas entre 11 de março e 10 de junho de 2020 com evidência confirmada por laboratório de COVID -19, 35 (43%) desenvolveram sintomas neurológicos. Os sintomas mais comuns incluíram dor de cabeça (n = 12, 34%), fadiga ou mal-estar (n = 9, 25%), estado mental alterado (n = 8, 23%), fraqueza (n = 5, 14%) e convulsão (n = 4, 11%). Digno de nota, 3 pacientes apresentaram paralisia do VI nervo craniano. Dois desses pacientes também apresentavam hipertensão intracraniana. Apenas 2 pacientes relataram disgeusia ou ageusia e apenas 1 paciente sofreu um acidente vascular cerebral. Deve-se notar que a idade média do paciente foi de 9 anos (IQR 4-15), o que pode afetar os tipos de sintomas que esses pacientes e seus pais podem descrever. Entre os pacientes com sintomas neurológicos, 12 (34%) apresentaram evidência de PCR de infecção ativa por SARS-CoV-2, 19 (54%) tiveram um teste de anticorpo positivo e 4 (11%) foram simultaneamente positivos para PCR e anticorpos. Entre os pacientes sem sintomas neurológicos, 32 (68%) tiveram infecção detectada apenas por PCR SARS-CoV-2, enquanto 6 (13%) tiveram um teste de anticorpos positivo e 9 (19%) tiveram ambos os testes simultaneamente positivos. Nenhuma criança (0/10) apresentou LCR positivo para RNA viral via teste de PCR.

2. JUSTIFICATIVA

Levando em consideração que a COVID-19 continua sendo uma entidade de saúde nova, com muitas lacunas em relação ao seu comportamento no futuro, e que

os efeitos causados pela gravidade da doença na faixa etária pediátrica, assim como o perfil clínico e as características peculiares a essa população ainda carecem de evidências, principalmente em um país multiétnico e multicultural como o Brasil, o estudo pretende colaborar somando a este conhecimento com a apresentação de casos registrados na cidade de Manaus, que foi epicentro da pandemia no Brasil.

3. OBJETIVOS

3.1 Geral

Descrever as características clínicas de pacientes pediátricos internados em unidades de terapia intensiva pediátricas com diagnóstico de Covid-19, em Manaus.

3.2 Específicos

- Avaliar a presença de doenças pré-existentes;
- Descrever as disfunções sistêmicas dos pacientes graves ou críticos;
- Estimar a ocorrência do desfecho óbito.

4. PRODUTO DA DISSERTAÇÃO

O resultado da dissertação está descrito no formato de artigo a ser submetido na revista “*The Journal of Pediatrics*”, o manuscrito foi elaborado considerando o modelo da revista.

CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS DE PACIENTES PEDIÁTRICOS INTERNADOS EM UNIDADES DE TERAPIA INTENSIVA PEDIÁTRICA COM DIAGNÓSTICO DE COVID-19, EM REGIÃO AMAZÔNICA BRASILEIRA

Luiz Afonso Ituassú Galvão Britto¹, Solange Dourado de Andrade², Camila Bôtto de Menezes^{2,3}

1 Programa de Pós-graduação em Medicina Tropical (PPGMT/UEA), Manaus, Amazonas, Brasil.

2 Fundação de Medicina Tropical Doutor Heitor Vieira Dourado (FMT-HVD), Manaus, Amazonas, Brasil

3 Universidade do Estado do Amazonas (UEA), Manaus, Amazonas, Brasil

Autor correspondente:

Luiz Afonso Ituassú Galvão Britto

E-mail: luiz10afonso@gmail.com

Conflito de interesse: Os autores não declararam conflito de interesse

Resumo

Objetivo: Realizar a descrição das características clínicas de pacientes pediátricos internados em unidades de terapia intensiva pediátricas com diagnóstico de COVID-19, em Manaus. O desenho foi de série de casos, observacional e retrospectiva, obtendo dados de Prontos-Socorros da criança das zonas: Oeste, Leste e Sul da cidade de Manaus, no período de março de 2020 a dezembro de 2022. Incluindo

crianças acima de 29 dias de vida a 17 anos, positivas para COVID-19 por meio de exame RT-PCR e internadas no setor de terapia intensiva, apresentando uma ou mais disfunções nos Critérios para Disfunção de Órgãos em Doenças Críticas Pediátricas (PODIUM 2022). Todos os pacientes incluídos foram avaliados a partir de um formulário, incluindo dados epidemiológicos, clínicos, terapêuticos e desfecho. Na avaliação durante a hospitalização, foi avaliada necessidade de suporte ventilatório, uso de aminas ou uso de diálise e desfecho: alta da UTI para a enfermaria e óbitos. Foram avaliados 72 prontuários, destes 77,8% (56/72) evoluíram com alta para enfermaria e 22,2% (16/72) a óbito, 29,2% 21/72 crianças com idade entre ≥ 1 e < 5 anos, 51,4% (37/72) do sexo feminino e 54,2% (39/72) precisaram de medicações vasoativas. A maior comorbidade e disfunção encontradas foram respectivamente: Neuropatia [27,8% (20/72) e disfunção respiratória [95,8% (69/72)]. Conhecer o perfil clínico desta população específica e compreender o acometimento da COVID-19 de forma multissistêmica nas crianças pode nortear as equipes multidisciplinares no manejo clínico das mesmas, fornecendo um atendimento aprimorado, especializado, e conseqüentemente afetando de forma positiva o curso clínico do paciente e o seu prognóstico.

Palavras-chaves: COVID-19, População pediátrica, PODIUM, Unidade de Terapia Intensiva Pediátrica.

Introdução

A população pediátrica é classificada como altamente vulnerável a doenças infecciosas, sendo as infecções agudas do trato respiratório uma das maiores causas de hospitalização dessa população.¹

Durante a pandemia de COVID-19 causada pelo vírus SARS-CoV-2, muitos adultos foram acometidos, mas a incidência dessa doença na população pediátrica é subestimada por conta dos casos assintomáticos e falta de testagem². Mesmo com as subnotificações, foi evidenciado que os casos de COVID-19 mais graves em populações pediátricas estavam associados à presença de comorbidades ou idade inferior a 2 anos.^{3,4}

No Brasil, os índices de COVID-19 ultrapassaram a marca de 37 milhões de casos acumulados, sendo o Amazonas responsável por aproximadamente 630 mil casos, conhecido como o epicentro da COVID-19 no Brasil⁵. Dentre a população amazonense acometida, 60.710 casos correspondem a crianças e adolescentes, dos quais 4,8% dos casos (2.963) foram internados, e 157 vieram a óbito, com uma letalidade de 0,2. Nessa população, a maioria tinha idade inferior a 5 anos, e as principais comorbidades observadas foram: Doença cardíaca crônica, Asma e Doença neurológica crônica.^{6,7}

Na maioria dos casos em crianças, a infecção por SARS-CoV-2 se apresentou de forma leve ou assintomática, com sinais leves de infecção do trato respiratório superior.⁸ Foi observado que os sintomas gastrointestinais se mostraram mais prevalentes em pacientes pediátricos com COVID-19 em comparação com adultos.⁹

Algumas hipóteses foram levantadas para explicar a baixa taxa de infecção e gravidade da COVID-19 em crianças, como a atuação do sistema imunológico imaturo, a falta dos receptores ACE-2, transferência passiva de anticorpos da mãe, entre outros.¹⁰⁻¹²

As crianças podem ainda apresentar uma condição clínica específica, relatada pela primeira vez em abril de 2020 e desde então, revista por cerca de 140 estudos, a chamada “Síndrome Multissistêmica Inflamatória Pediátrica, Temporariamente Associada à COVID-19 (PIMS-TS)”, também relatada como “Síndrome Inflamatória Multissistêmica em Crianças (MIS-C)” que é uma complicação pós-infecciosa que pode causar inflamação multissistêmica, choque, febre e falência de órgãos.^{13,14} A maioria dos pacientes pediátricos previamente saudáveis com PIMS-TS apresentam febre persistente, sinais de inflamação multissistêmica e disfunção de órgãos (cardíaco, sistema nervoso central, renal, hepático, coagulação), sem outro diagnóstico explicativo e contato comprovado ou possível com SARS-CoV-2.¹⁵

Porém, essa população também pode ter agravos na doença aguda, independente da presença de comorbidades. Em um estudo publicado no início da pandemia, em que foram avaliadas 171 crianças positivas para COVID-19 do Hospital Infantil de Wuhan, 40% (70/171) apresentaram febre, 7% (12/171) tiveram pneumonia, 1,7% (3/171) necessitaram de ventilação mecânica e apenas 1 caso (0,5%) foi a óbito.

Ainda que as crianças evoluíssem com um curso clínico menos grave que os adultos, uma porcentagem delas evoluiu para insuficiência respiratória. ¹⁶

Crianças com comorbidades como obesidade, diabetes, doenças cardíacas, doenças pulmonares crônicas além da asma, distúrbios convulsivos e estado imunocomprometido apresentam alta prevalência de ter COVID-19 grave. Graff, et al. 2021 observou que em 45% das crianças com COVID-19 foram identificadas com pelo menos uma comorbidade: pulmonar (16%), gastrointestinal (11%) e neurológica (11%), e dentre aquelas que foram internadas (n = 66), 55% necessitaram de suporte respiratório e 17% necessitaram de cuidados intensivos. ^{17,18}

Levando em consideração que a COVID-19 continua sendo uma entidade de saúde nova, com muitas lacunas em relação ao seu comportamento no futuro, e que os efeitos causados pela gravidade da doença na faixa etária pediátrica, assim como o perfil clínico e as características peculiares a essa população ainda carecem de evidências, principalmente em um país multiétnico e multicultural como o Brasil, o estudo teve por objetivo colaborar somando a este conhecimento com a apresentação de casos registrados na cidade de Manaus, que foi epicentro da pandemia no Brasil.

Material e Métodos

Características do estudo e população

O estudo foi do tipo série de casos, observacional e retrospectivo, utilizando dados secundários proveniente de Sistemas de Prontuários Eletrônicos disponibilizados pelas seguintes unidades de saúde: Hospital e Pronto Socorro da Criança Zona Oeste, Hospital e Pronto Socorro da Criança Zona Leste e Hospital e Pronto Socorro da Criança Zona Sul, localizados na cidade de Manaus - Amazonas, considerando dados registrados no período de 1 de março de 2020 a 31 dezembro de 2022. A população foi compreendida por crianças acima de 29 dias a 17 anos incompletos, hospitalizados por infecção viral por SARS-CoV-2.

Critérios de inclusão

Pacientes com RT-PCR positivo para COVID-19 que apresentaram uma ou mais das seguintes disfunções, baseados nos Critérios para Disfunção de Órgãos em Doenças Críticas Pediátricas (PODIUM)¹⁹: Respiratória; Cardiovascular; Neurológica; Hepática; Endócrina; Renal; Hematológicas; Coagulação.

Critérios de exclusão

- 1) Identificação viral positiva para covid 19 que não possuísse nenhum critério para disfunção sistêmica baseados no PODIUM 2022;
- 2) Crianças com identificação viral positiva para covid-19 (RT-PCR) com associação com outros vírus.

Coleta de dados

Todos os pacientes foram avaliados e as informações obtidas a partir do prontuário eletrônico ou manual e registradas por meio de preenchimento de ficha de levantamento de dados, que inclui dados específicos, como os epidemiológicos, clínicos, laboratoriais e de desfecho.

Os dados epidemiológicos foram: 1) gênero, 2) idade, 3) naturalidade, 4) presença de doenças crônicas ou comorbidades, nos sinais e sintomas da anamnese foram avaliados presença ou ausência dos seguintes critérios: 1) febre, 2) dor de garganta, 3) espirro, 4) obstrução nasal, 5) vômitos, 6) cefaleia, 7) diarreia, 8) tosse, 9) gemência, 10) convulsão e 11) sangramento. No exame físico à admissão hospitalar, foram avaliados presença ou ausência dos seguintes critérios: 1) grau de hidratação (desidratado ou hidratado), 2) padrão respiratório (dispneico ou eupneico), 3) edema, 4) ascite, 5) hepatomegalia, 6) esplenomegalia, 7) petéquias, 8) equimoses.

Em relação à gravidade, foram avaliados a presença dos seguintes critérios: 1) disfunção respiratória, 2) disfunção cardiovasculares, 3) disfunção neurológica, 4) disfunção hepática, 5) disfunção renal, 6) disfunção hematológica, 7) disfunção de

coagulação. Quanto à terapêutica, foram avaliados os seguintes critérios: 1) oxigenioterapia, 2) ventilação não invasiva, 3) ventilação mecânica, 4) uso de aminas, 5) uso de diálise.

Quanto ao desfecho, foram avaliados os seguintes critérios: 1) alta da UTI para a enfermaria, 2) óbitos

Análise dos dados

Os formulários desenvolvidos foram inseridos em um banco de dados utilizando o software Microsoft Excel (Microsoft, 2023). Durante a inserção, cada formulário foi inspecionado cuidadosamente para identificar possíveis falhas no seu preenchimento a partir do prontuário dos pacientes. O tratamento dos dados também foi realizado no mesmo software. Posteriormente realizou-se análise exploratória dos dados com o auxílio do software R v.4.3 (R Core Team, 2023), no qual foram desenvolvidos gráficos para verificar a distribuição e a frequência dos resultados. Durante a análise, os prontuários sem a informação relacionada ao desfecho do paciente foram removidos. Para verificar a diferença entre os resultados conforme os desfechos, utilizou-se o teste exato de Fisher para dados dicotômicos e o teste qui-quadrado de Pearson em variáveis categóricas. Para elaboração do mapa que demonstra a cidade de origem dos casos avaliados foi utilizado o software QGIS (QGIS Development Team, 2023).

Resultados

Dos 73 prontuários coletados, 1% (1/73) não possuía a informação referente ao desfecho e foi excluído das análises. 77% (56/72) tiveram como desfecho a alta para enfermaria e 23% (16/72) foram de óbitos. O sexo dos pacientes foi similar, com 51% (37/72) do sexo feminino e 49% (35/72) do masculino. A faixa etária mais frequente entre os pacientes foi de <1 anos, onde 33% (24/72) pacientes pertenciam a esta categoria. 4% (4/72) dos casos apresentaram derrame pleural, 1% (1/72) derrame do pericárdio e 1% (1/72) ambas as complicações em conjunto com pneumotorác. O período de permanência na UTI estava disponível em somente 27% (20/72) dos prontuários. O tempo mediano foi de 13 dias para os pacientes que

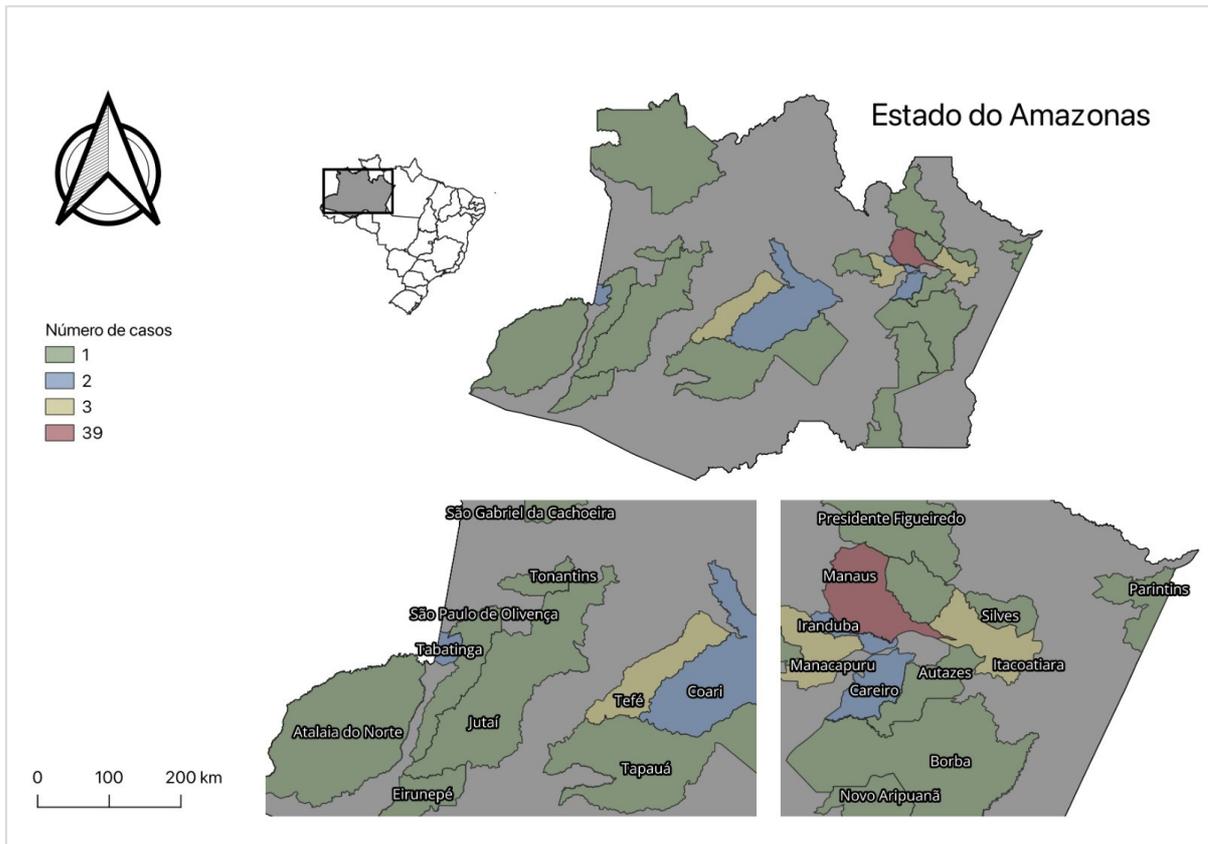
receberam alta para UTI e 9 dias para os que vieram a óbito. No tocante à cidade de origem dos casos, 55% (39/72) eram da capital do estado e 45% (32/72) oriundos de municípios interioranos descritos na figura 1. 8% (6/72) pacientes eram dialíticos e 54% (39/72) fizeram uso de medicações vasoativas. Tais informações constam na tabela 1.

Tabela 1. Características da população do estudo de acordo com o desfecho. Manaus, março de 2020 a dezembro de 2022.

Variável	Alta para enfermagem N = 56 ¹	Óbito N = 16 ¹	p-valor²
Ano dos casos			0.4
2020	12 (22%)	1 (6.3%)	
2021	29 (53%)	10 (63%)	
2022	14 (25%)	5 (31%)	
Não informado	1	0	
Permanência em UTI (dias)	13 (10, 20)	9 (9, 9)	0.4
Não informado	38	15	
Faixa etária (anos)			0.052
Não informado	0 (0%)	1 (6.3%)	
<1	20 (35.9%)	4 (25%)	
>1	1 (1.8%)	1 (6.3%)	
>=1 e < 5	16 (28.8%)	5 (31.3%)	
>=5 e <10	8 (14%)	3 (19%)	
>= 10 e <= 15	10 (18%)	3 (19%)	
>= 15	2 (3.6%)	0 (0%)	
Etnia			0.12
Não informado	2 (3.6%)	3 (19%)	
Branco	7 (12.5%)	0 (0%)	
Indígena	7 (13%)	0 (0%)	
Parda	40 (71%)	13 (81%)	
Naturalidade			0.6
Capital	32 (57%)	8 (50%)	
Interior	24 (43%)	8 (50%)	
Sexo			0.7
Feminino	28 (50%)	9 (56%)	
Masculino	28 (50%)	7 (44%)	
Diálise			0.12
Não	53 (95%)	13 (81%)	
Sim	3 (5.4%)	3 (19%)	
Medicação vasoativas			<0.001
Não	33 (59%)	0 (0%)	
Sim	23 (41%)	16 (100%)	

¹ n (%); Mediana (AIQ); ² Teste exato de Fisher; Teste de Wilcoxon; Teste qui-quadrado de Pearson.

Figura 1. Mapa com as cidades de origem dos casos. Amazonas, março de 2020 a dezembro de 2022.



Referência: QGIS Development Team, 2023

Os sintomas mais frequentes descritos nos prontuários analisados foram: febre em 94% (68/72), dispneia em 91% (66/72), tosse em 80% (58/72) e desidratação em 66% (48/72). Os menos frequentes foram ascite e esplenomegalia, ambos somente em 4% (3/72), e dor de garganta em apenas 1% (1/72). Na Tabela 2 os sintomas são descritos de acordo com o desfecho de cada paciente.

Entre os pacientes avaliados, 69% (50/72) possuíam algum tipo de comorbidade. As comorbidades de origem neurológica foram as mais frequentes, observadas em 40% dos casos (20/50). Enquanto somente 1% (1/50) era

de origem hematológica, 4% (2/50) de nefropatia e 6% (3/50) de origem oncológica e de pneumopatia como pode ser visto na Tabela 3.

Tabela 2. Sintomas apresentados pelos indivíduos, de acordo com o desfecho. Manaus, março de 2020 a dezembro de 2022.

Sintoma	Alta para enfermaria N = 56 ¹	Óbito, N = 16 ¹	p-valor ²
Tosse	47 (84%)	11 (69%)	0.3
Febre	53 (95%)	15 (94%)	>0.9
Rinorréia	22 (39%)	6 (38%)	0.9
Congestão nasal	20 (36%)	4 (25%)	0.4
Dor de garganta	2 (3.6%)	0 (0%)	>0.9
Sangramento	6 (11%)	2 (13%)	>0.9
Convulsão	13 (23%)	1 (6.3%)	0.2
Diarréia	10 (18%)	3 (19%)	>0.9
Vômito	18 (32%)	6 (38%)	0.7
Cefaleia	2 (3.6%)	2 (13%)	0.2
Gemência	15 (27%)	9 (56%)	0.027
Dispneia	51 (91%)	15 (94%)	>0.9
Cianose	9 (16%)	5 (31%)	0.3
Desidratação	34 (61%)	14 (88%)	0.045
Ascite	2 (3.6%)	1 (6.3%)	0.5
Hepatomegalia	6 (11%)	2 (13%)	>0.9
Esplenomegalia	2 (3.6%)	1 (6.3%)	0.5
Petéquias	2 (3.6%)	3 (19%)	0.069
Edema	19 (34%)	6 (38%)	0.8
Equimose	2 (3.6%)	2 (13%)	0.2

¹ n (%); ² Teste exato de Fisher; Teste qui-quadrado de Pearson

Tabela 3. Comorbidades pré-existentes na população, de acordo com o desfecho. Manaus, março de 2020 a dezembro de 2022.

Comorbidade	Alta para enfermaria N = 56 ¹	Óbito N = 16 ¹	p-valor ²
Cardiopatia	4 (7.1%)	3 (19%)	0.2
Pneumopatia crônica	2 (3.6%)	1 (6.3%)	0.5
Doença hematológica	0 (0%)	1 (6.3%)	0.2
Endocrinopatia	3 (5.4%)	0 (0%)	>0.9
Nefropatia	2 (3.6%)	0 (0%)	>0.9
Doença oncológica	2 (3.6%)	1 (6.3%)	0.5
Doença infecciosa	2 (3.6%)	2 (13%)	0.2
Doença genética	5 (8.9%)	2 (13%)	0.6
Neuropatia	15 (27%)	5 (31%)	0.8

¹ n (%); ² Fisher's exact test

As disfunções, por outro lado, estavam em maioria relacionadas à função respiratória que esteve presente em 95% (69/72) dos casos. Seguido de 72% (52/72) disfunções hematológicas, 65% (47/72%) cardiovascular e 63% (46/72) relacionadas à coagulação. O restante das disfunções encontradas está disposto na Tabela 4.

Tabela 4. Tipos de disfunções apresentadas, de acordo com o desfecho. Manaus, março de 2020 a dezembro de 2022.

Disfunção	Alta para enfermaria N = 56 ¹	Óbito N = 16 ¹	p-value ²
Respiratória	54 (96%)	15 (94%)	0.5
Cardiovascular	31 (55%)	16 (100%)	<0.001
Neurológica	9 (16%)	5 (31%)	0.3
Hepatológica	10 (18%)	0 (0%)	0.10
Endocrinológica	15 (27%)	4 (25%)	>0.9
Renal	15 (27%)	10 (63%)	0.008
Hematológica	36 (64%)	16 (100%)	0.004
Coagulação	30 (54%)	16 (100%)	<0.001

¹ n (%); ² Teste exato de Fisher

Dentre os parâmetros utilizados para classificar as 69 disfunções respiratórias, o mais frequente entre eles foi a necessidade de ventilação não invasiva ou mecânica, presente em 88% (61/69) dos casos, seguindo da necessidade de FiO₂ para manter a saturação a níveis aceitáveis (>92%) presente em 81% (56/69). Para as disfunções de origem hematológica, o parâmetro mais dominante, presente em 86% (45/52) dos prontuários, foram níveis de hemoglobina entre 5 e 7mg/dL seguido de contagem de plaquetas abaixo de 10⁴ células/mL encontradas em 44% (23/52). Já nas disfunções cardiovasculares, os parâmetros mais frequentes foram Lactato igual a 5mmol/L e necessidade do uso de medicações vasoativas, presentes em 100% (47/47) e 89% (42/47), respectivamente. A última disfunção mais frequente foi classificada com base na contagem de D-Dímero até 10 vezes maior que o valor basal (250ng/mL) na ausência de disfunção hepática que esteve presente em 100% (46/46) dos casos

avaliados e de INR >1.5 observado em 95% (44/46) dos casos. As demais informações relacionadas à frequência dos parâmetros classificatórios estão na Tabela 1 do arquivo complementar.

Dos 74,3% (55/74) pacientes que durante sua permanência na UTI necessitaram do uso de ventilação mecânica, foram classificados como críticos. 21,8% (12/55) destes já deram entrada na UTI precisando do uso dessa via de ventilação, enquanto 79% (43/55) fizeram uso desta de acordo com a evolução de seu respectivo quadro clínico como descrito na tabela 5.

Tabela 5. Tipos de ventilação utilizadas por pacientes. Manaus, março de 2020 a dezembro de 2022.

Tipo de Ventilação	Uso de ventilação mecânica	
	Sim ² N = 55 ¹	Não ³ N = 19 ¹
Nasal (1 via)	0 (0%)	3 (16%)
Venturi (1 via)	0 (0%)	1 (5.3%)
Não invasiva (1 via)	0 (0%)	1 (5.3%)
Mecânica (1 via)	12 (21,8%)	0 (0%)
2 vias	25 (45%)	9 (47%)
3 vias	14 (25%)	5 (26%)
4 vias	4 (7.3%)	0 (0%)

¹n (%); ²Pacientes que precisaram de ventilação mecânica; ³Pacientes que não precisaram de ventilação mecânica

Ao comparar as disfunções apresentadas pelos pacientes com as comorbidades prévias, observamos que dos 69 casos de disfunção respiratória, a comorbidade mais frequente era de neuropatia, presente em 27% (19/69) dos casos, seguido de cardiopatia presente em 10% (7/69) pacientes. Quando tal comparação é feita para os 52 casos com disfunções de origem hematológica, 28% (15/52) possuíam comorbidades relacionadas a neuropatia, 11% (6/52) de cardiopatia e genética, 5% (3/52) de origem infecciosa e oncológica e apenas 1% (1/52) caso possuía

comorbidade relacionada às funções hematológicas. Para os 47 casos com disfunção cardiológica, 32% (15/47) também eram de origem neuropática, 14% (7/47) de origem cardiopata e 6% (3/47) relacionadas a algum desvio endocrinológico. Os 46 casos com disfunções de coagulação também tiveram como maior frequência a presença de comorbidades neuropáticas, em 26% casos (12/46). As disfunções menos frequentes de acordo com a presença das comorbidades encontradas estão listadas na Tabela 2 do arquivo suplementar.

Discussão

Na maioria dos casos, os desfechos da infecção por SARS-CoV-2 em crianças são favoráveis, porém, os fatores de risco para a gravidade nestes pacientes ainda não estão bem definidos, inclusive tratando-se de pacientes com comorbidades. Esta série de casos incluiu 72 pacientes pediátricos com COVID-19 internados em três hospitais da cidade de Manaus (AM), que apresentaram uma ou mais das disfunções baseadas no PODIUM, com o objetivo de descrever as características clínicas destes pacientes.

Os critérios PODIUM para disfunção de órgãos servem como base para validação, refinação e combinação de critérios para identificar pacientes com disfunção de um ou múltiplos órgãos, bem como identificar padrões de combinações de disfunção orgânica e tendências temporais que constituem fenótipos associados a desfechos adversos e serve como critério de entrada ou medida de resultado para ensaios clínicos, dependendo da natureza e escopo das intervenções testadas¹⁹.

No presente estudo, a maioria dos casos 77% (56/72) evoluíram com alta para enfermaria e 23% (16/72) foram a óbito, sendo que, quanto maior o número de sistemas orgânicos falhando, maior a probabilidade de mortalidade do paciente²⁰. Todos os pacientes incluídos em nosso estudo possuíam algum tipo de disfunção e 69% (50/72) também possuíam comorbidades associadas. Estudos anteriores evidenciaram altas taxas de comorbidades em crianças hospitalizadas com COVID-19²¹. No nosso estudo, o maior número de comorbidades foi relacionado a Neuropatia 27% (20/72), seguido de Cardiopatia com 9% (07/72) e comorbidade genética com 9% (07/72).

Os sintomas da infecção por SARS-CoV-2 são semelhantes aos da gripe, e o quadro clínico e a gravidade da infecção por SARS-CoV-2 em crianças de todas as idades podem variar de nenhum sintoma a doença grave²². Uma meta-análise realizada recentemente mostrou que os sintomas clínicos mais prevalentes na população pediátrica foram febre, seguido de tosse, fadiga e dispneia. Na presente série de casos, os sintomas mais prevalentes foram: febre, dispnéia e tosse, o que corrobora com a literatura^{23,24}.

Estudos anteriores já evidenciaram que neonatos e bebês são mais propensos a sofrer de disfunções do que crianças mais velhas²⁰ o que está alinhado com o que foi observado aqui, onde 33% (24/72) possuíam <1 ano de idade e destas, 25% (04/16) apresentaram pior evolução clínica, chegando ao óbito.

Mesmo sendo possível caracterizar o perfil clínico desta população e os fatores de gravidade, o estudo enfrentou limitações relacionadas ao tamanho amostral ser pequeno em comparação ao número total de casos de COVID-19 em Manaus-AM, o que pode ser consequência de subnotificações e/ou dificuldades de testagem. Além disso, devido a característica retrospectiva do estudo, não foi possível controlar a qualidade dos dados registrados nos prontuários, o que justifica a falta de padronização de alguns dados, além de informações incorretas ou ausentes, o que também pode ter ocorrido por conta do número de casos e emergência nos hospitais. O aumento do tamanho amostral pode permitir uma definição mais aprofundada dos fatores de risco associados a doenças graves e disfunção de órgãos, permitindo o refinamento de fatores preditivos de doenças graves, assim como o desenvolvimento de estudos mais aprofundados, desenhados em ambientes controlados e com grupos comparativos bem estabelecidos.

Conclusão

Além das disfunções respiratórias, que foram as mais frequentes, as comorbidades neurológicas foram expressivas em nossa população. A pandemia causada pelo SARS-CoV-2 levou a uma morbimortalidade mundial única, afetando crianças e adultos. Através do conhecimento acerca do perfil clínico desta população específica e das particularidades do acometimento da COVID-19 de forma multissistêmica nas crianças, as equipes multidisciplinares podem aprimorar o manejo

clínico das mesmas, fornecendo um atendimento aprimorado, especializado, e consequentemente afetando de forma positiva o curso clínico do paciente e o seu prognóstico.

Agradecimentos

Gostaríamos de agradecer por todo suporte fornecido pelos hospitais envolvidos no estudo.

Aspectos Éticos

Esse estudo foi conduzido de acordo com as diretrizes de boas práticas clínicas e legislação local em vigor. O protocolo de pesquisa foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Fundação de Medicina Tropical Doutor Heitor Vieira Dourado sob o seguinte número de CAAE: 69253623.9.0000.0005 e parecer: 6.053.623.

Arquivo suplementar

Critérios de inclusão PODIUM

Disfunção Respiratória – presença de pelo menos um critério

- 1) Pacientes com síndrome respiratória aguda grave caracterizada por dispneia e saturação $<92\%$ (critério absoluto);
- 2) $\text{PaCO}_2 > 20$ mmHg acima da PaCO_2 basal (critério absoluto);
- 3) $\text{PaO}_2 / \text{FiO}_2 < 300$ na ausência de cardiopatia cianótica ou doença pulmonar pré-existente (critério absoluto);
- 4) Necessidade de $\text{FiO}_2 > 50\%$ para manter $\text{SatO}_2 \geq 92\%$ (critério absoluto);
- 5) Necessidade de ventilação não invasiva (VNI) ou ventilação mecânica (VM) (critério absoluto);

Disfunção Cardiovascular – presença de pelo menos dois critérios

- 1) Presença de taquicardia – aumento de 2 desvio padrão para a idade:
> 1 mês e < 1 ano: Frequência cardíaca (FC) > 180 bpm;
> 1 ano e < 6 anos: FC > 160 bpm;
> 6 anos e < 13 anos: FC > 150 bpm;
> 13 anos a < 18 anos: FC > 130 bpm;
- 2) Presença de: - hipotensão arterial, definida como pressão arterial sistólica (PAS) $<$ percentil 5 para idade ou PAS $<$ 2 desvios padrão abaixo do normal para a idade:
1 mês a < 1 ano: PA sistólico < 75 mmHg;
1 ano a < 6 anos: PA sistólico < 75 mmHg;
6 anos a < 13 anos: PA sistólico < 80 mmHg;
13 a < 18 anos: PA sistólico < 80 mmHg
- 3) Necessidade de medicação vasoativa para manter a PAS dentro dos valores normais;
- 4) Lactato $>$ igual a 3 e $<$ 5 (condição não grave);

- 5) Lactato > igual a 5 (condição grave);
- 6) Saturação venosa central de oxigênio < 70 %;
- 7) Ecocardiograma com fração de ejeção do ventrículo esquerdo com valor > igual a 30% e < 50%;
- 8) Ecocardiograma com fração de ejeção do ventrículo esquerdo com valor < 30%;
- 9) Parada Cardíaca com ressuscitação cardiopulmonar (critério absoluto – apenas um critério).

Disfunção Neurológica

- 1) Escala de coma de Glasgow (ECG) ≤ 8

Disfunção hepática – presença de pelo menos um critério

- 1) Aumento de TGO e TGP >100 UI/ml (ausência de hemólise ou miopatia e a presença da coagulopatia hepática, tempo de protrombina (TP) e “*international normalized ratio*” (INR) associada a encefalopatia hepática) ou;
- 2) Aumento de GGT > 100 UI/ml (ausência de obstrução biliar na presença da coagulopatia hepática, TP e INR associada a encefalopatia hepática) ou;
- 3) Aumento de bilirrubina total >5 mg/dl, com bilirrubina direta >2 (ausência de obstrução biliar na presença da coagulopatia hepática TP ou INR associada a encefalopatia hepática) ou;
- 4) Prolongamento da TP >15 segundos ou INR >1,5 e 1,9 segundos após a administração da vitamina K (na presença de encefalopatia);
- 5) INR >2 segundos após a administração da vitamina K (independente da encefalopatia).

Disfunção endócrina – presença de pelo menos um critério

- 1) Hiperglicemia: glicemia >150 mg/dl ou;
- 2) Hipoglicemia: glicemia <50 mg/dl ou;
- 3) T4 sérico total <4,2 microgramas/dl (não aplicável a pacientes com doença tireoidiana prévia) ou;
- 4) Níveis séricos de cortisol pré e pós estimulação com hormônio adrenocorticotrófico (ACTH): Pico <18 micrograma/dl e/ou incremento <9 microgramas/dl após estimulação com ACTH.

Disfunção Renal – presença de pelo menos um critério

- 1) Débito urinário $<0,5\text{ml/kg/h}$ em 6 horas com valor de creatinina $\geq 1,5$ a 1,9 vezes a linha de base;
- 2) Débito Urinário $<0,5\text{ml/kg/h}$ em 12 horas, independentemente do valor de creatinina;
- 3) Aumento do valor de creatinina > 2 vezes a linha de base, independentemente do valor do débito urinário;
- 4) Sobrecarga de fluido $> 20\%$ (medido após 48 horas da admissão da Unidade de Terapia Intensiva - UTI).

Disfunção Hematológica – presença de pelo menos um critério

- 1) Pacientes sem diagnóstico oncológico ou hematológico de base: plaquetas abaixo de 100.000 células/microL.;
- 2) Pacientes com diagnóstico oncológico ou hematológico de base: plaquetas abaixo de 30.000 células/microL.;
- 3) Pacientes com trombocitopenia de base independente de etiologia (ou seja com plaquetas abaixo de 100.000 células/microL : $> 50\%$ do decréscimo de base;
- 4) Contagem de leucócitos < 3000 células/micro/dL;
- 5) Hemoglobina entre 5 e 7 g/dL;
- 6) Hemoglobina <5 g/dL.

Disfunção de Coagulação - presença de pelo menos dois critérios

- 1) Contagem de plaquetas <100.000 células micro/dL (na ausência de disfunção hepática);
- 2) INR $> 1,5$ (na ausência de disfunção hepática);
- 3) Fibrinogênio <150 mg/dL (na ausência de disfunção hepática);
- 4) D- Dímero > 10 vezes o valor basal (na ausência de disfunção hepática).

Critérios de exclusão

- 1) Identificação viral positiva para covid 19 que não possuísse nenhum critério para disfunção sistêmica baseados no PODIUM 2022;
- 2) Crianças com identificação viral positiva para covid-19 (RT-PCR) com associação com outros vírus.

Tabela 1. Classificação das disfunções da população do estudo de acordo com os Critérios PODIUM (2022)

Parâmetros	N = 636^{1,2}
Disfunção Respiratória	69
Necessidade VNI ou VM	61 (9,6%)
síndrome respiratória aguda grave	43 (6,8%)
PaCO ₂ >20mmHg acida do valor basal	14 (2,2%)
PaO ₂ /FiO ₂ < 300	46 (7,2%)
Necessidade de FiO ₂ >50%	56 (8,8%)
Disfunção Cardiovascular	47
Presença de taquicardia	11 (1,7%)
Hipotensão arterial	31 (4,9%)
Medicação vasoativa	42 (6,6%)
Lactato = 5	47 (7,4%)
Saturação venosa central <70%	0
Eco com ejeção do ventrículo esquerdo = 30% e <50%	8 (1,3%)
Eco com ejeção do ventrículo esquerdo <30%	0
Parada cardíaca	2 (0,3%)
Disfunção Neurológica	14
Escala de Glasgow <= 8	14 (2,2%)
Disfunção Hepática	10
Aumento GGT > 100µL/mL	10 (1,6%)
Aumento TGO e TGP > 100µL/mL	9 (1,4%)
Aumento bilirrubina total > 5mg/dL	1 (0,2%)
TP > 15 seg ou INR > 1,5 a 1,9 seg	2 (0,3%)
INR > 2	0
Disfunção endócrina	19
Hiperglicemia	7 (1,1%)
Hipoglicemia	12 (1,9%)
T4 sérico total < 4,2 mg/dL	0
Cortisol pré e pós estimulação ACTH	0
Disfunção renal	25
Débito Urinário <0,5ml/kg/h em 12 horas	19 (3,0%)
Débito urinário <0,5ml/kg/h em 6 horas	4 (0,6%)
Aumento do valor de creatinina > 2 vezes a linha de base	3 (0,5%)
Sobrecarga de fluído > 20%	0
Disfunção Hematológica	52
plaquetas abaixo de 100,000 células/mL	23 (3,6%)
plaquetas abaixo de 30,000 células/microL;	3 (0,5%)
Pacientes com trombocitopenia de base independe de etiologia	1 (0,2%)
Contagem de leucócitos < 3000	2 (0,3%)
Hemoglobina <5 células/mL	4 (0,6%)
Hemoglobina entre 5 e 7 células/mL	45 (7,1%)
Disfunção Coagulação	46
Fibrinogênio <150 mg/dL	5 (0,8%)
INR > 1,5	44 (6,9%)
D- Dímero > 10 vezes o valor basal= 250 (46 (7,2%)
Contagem de plaquetas <100,000 células micro/dL	21 (3,3%)

¹ n (%)

² Total de parâmetros utilizados para classificar as disfunções dos pacientes

Tabela 2. Comparação Disfunções x Comorbidades

Comorbidades	Tipo de Disfunção								p-valor ²
	Cardiológica, N = 47 ¹	Coagulação, N = 46 ¹	Endocrinológica, N = 19 ¹	Hematológica, N = 52 ¹	Hepatológica, N = 10 ¹	Neurológica, N = 14 ¹	Renal, N = 25 ¹	Respiratória, N = 69 ¹	
Cardiopatia (n = 8)	7 (15%)	6 (13%)	2 (11%)	6 (12%)	1 (10%)	2 (14%)	3 (12%)	7 (10%)	>0.9
Endocrinopatia (n = 3)	3 (6.4%)	2 (4.3%)	3 (16%)	2 (3.8%)	1 (10%)	2 (14%)	2 (8.0%)	3 (4.3%)	0.4
Genética (n= 7)	5 (11%)	5 (11%)	2 (11%)	6 (12%)	1 (10%)	1 (7.1%)	2 (8.0%)	6 (8.7%)	>0.9
Hematológica (n = 1)	1 (2.1%)	1 (2.2%)	0 (0%)	1 (1.9%)	0 (0%)	1 (7.1%)	0 (0%)	1 (1.4%)	0.8
Infeciosa (n = 4)	2 (4.3%)	2 (4.3%)	1 (5.3%)	3 (5.8%)	2 (20%)	0 (0%)	2 (8.0%)	3 (4.3%)	0.6
Nefropatia (n = 2)	1 (2.1%)	2 (4.3%)	1 (5.3%)	2 (3.8%)	0 (0%)	2 (14%)	2 (8.0%)	2 (2.9%)	0.5
Neuropatia (n = 21)	15 (32%)	12 (26%)	5 (26%)	15 (29%)	3 (30%)	2 (14%)	6 (24%)	19 (28%)	>0.9
Oncológica (n = 3)	2 (4.3%)	3 (6.5%)	1 (5.3%)	3 (5.8%)	0 (0%)	0 (0%)	2 (8.0%)	2 (2.9%)	>0.9
Pneumopatia crônica (n = 3)	1 (2.1%)	2 (4.3%)	0 (0%)	1 (1.9%)	0 (0%)	0 (0%)	1 (4.0%)	3 (4.3%)	>0.9

¹ n (%);² Teste exato de Fisher

Referências bibliográficas

1. Rao, S., Armistead, I., Tyler, A., Dominguez, S. R. & Alden, N. B. RSV, Influenza, and COVID-19 Hospitalizations in Children in Colorado During the 2021-2022 Respiratory Virus Season. *J. Pediatr.* (2023) doi:10.1016/j.jpeds.2023.113491.
2. Pillai, A. *et al.* COVID-19 Disease in Under-5 Children : Current Status and Strategies for Prevention including Vaccination. *Vaccines* **11**, 1–25 (2023).
3. Dona', D. *et al.* COVID-19 in Infants Less than 3 Months: Severe or Not Severe Disease? *Viruses* **14**, 1–12 (2022).
4. Melo, M. M. *et al.* Symptoms of COVID-19 in children. *Brazilian J. Med. Biol. Res.* **55**, 1–7 (2022).
5. Orellana, J. D. Y., da Cunha, G. M., Marrero, L., Horta, B. L. & da Costa Leite, I. Explosion in mortality in the Amazonian epicenter of the COVID-19 epidemic. *Cad. Saude Publica* **36**, 1–8 (2020).
6. Ministerio da Saude. Painel de casos de doença pelo coronavírus 2019 (COVID-19) no Brasil pelo Ministério da Saúde.
7. Amazonas, G. do E. do. Informações COVID-19. (2023).
8. Martins, M. M., Prata-Barbosa, A., de Magalhães-Barbosa, M. C. & da Cunha, A. J. L. A. Clinical and laboratory characteristics of sars-cov-2 infection in children and adolescents. *Rev. Paul. Pediatr.* **39**, (2020).
9. Bitar, R. R., Alattas, B., Azaz, A., Rawat, D. & Miqdady, M. Gastrointestinal manifestations in children with COVID-19 infection: Retrospective tertiary center experience. *Front. Pediatr.* **10**, 1–7 (2022).
10. Li, W., Moore, M. J., Vasilieva, N. & Sui, J. Angiotensin-converting enzyme 2 is a functional receptor for the SARS coronavirus. *Lett. to Nat.* **147**, 450–454 (2003).
11. Zimmermann, P. & Curtis, N. Why is COVID-19 less severe in children? A review of the proposed mechanisms underlying the age-related difference in severity of SARS-CoV-2 infections. *Arch. Dis. Child.* **106**, 429–439 (2021).
12. Gupta, S., Malhotra, N., Gupta, N., Agrawal, S. & Ish, P. The curious case of coronavirus disease 2019 (COVID-19) in children. *J. Pediatr.* **222**, 258–259 (2020).
13. Zou, H. *et al.* Characteristics of pediatric multi-system inflammatory syndrome (PMIS) associated with COVID-19: a meta-analysis and insights into pathogenesis. *Int. J. Infect. Dis.* **102**, 319–326 (2021).
14. Harwood, R. *et al.* A national consensus management pathway for paediatric inflammatory multisystem syndrome temporally associated with COVID-19 (PIMS-TS): results of a national Delphi process. *Lancet Child Adolesc. Heal.* **5**,

- 133–141 (2021).
15. Patel, J. M. Multisystem Inflammatory Syndrome in Children (MIS-C). *Curr. Allergy Asthma Rep.* **22**, 53–60 (2022).
 16. Lu, X., Liqiong Zhang, Du, H. & Zhang, J. SARS CoV-2 infection in children. *new Engl. J. o f Med.* **6**, 12 (2020).
 17. Graff, K., Smith, C., Silveira, L. & Jung, S. Risk Factors for Severe COVID-19 in Children. *Pediatr Infect Dis J* **1**, 137–145 (2021).
 18. Kalyanaraman, M. & Anderson, M. R. COVID-19 in Children. *Pediatr Clin N* **69**, 547–571 (2022).
 19. Bembea, M. M., Agus, M., Akcan-Arikan, A., Alexander, P. & Basu, R. Pediatric Organ Dysfunction Information Update Mandate (PODIUM) Contemporary Organ Dysfunction Criteria: Executive Summary. *Pediatrics* **01**, 100–106 (2022).
 20. Watson, R. S. *et al.* Epidemiology and outcomes of pediatric multiple organ dysfunction syndrome (MODS). *Pccm* **18**, 1–27 (2018).
 21. Tsankov, B. K. *et al.* Severe COVID-19 Infection and Pediatric Comorbidities: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Int. J. Infect. Dis.* **103**, 246–256 (2021).
 22. Chow, E. J. & Englund, J. A. Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 Infections in Children. *Infect Dis Clin* **36**, 435–479 (2022).
 23. Yang, J. *et al.* Prevalence of comorbidities and its effects in coronavirus disease 2019 patients: A systematic review and meta-analysis. *Int. J. Infect. Dis.* **94**, 91–95 (2020).
 24. Ding, Y., Yan, H. & Guo, W. Clinical Characteristics of Children With COVID-19: A Meta-Analysis. *Front. Pediatr.* **8**, 1–10 (2020).
 25. Ray, S. T. J. *et al.* Neurological manifestations of SARS-CoV-2 infection in hospitalised children and adolescents in the UK: a prospective national cohort study. *Lancet Child Adolesc. Heal.* **5**, 631–641 (2021).

5. LIMITAÇÕES DA PESQUISA E PERSPECTIVAS FUTURAS

A principal limitação está relacionada à característica retrospectiva do estudo e ao uso de dados secundários, não sendo possível controlar a qualidade dos dados registrados nos prontuários, o que justifica a falta de padronização de alguns dados, além de informações incorretas ou ausentes, o que também pode ter ocorrido por conta do contexto de pandemia instalada e do número de casos e emergência nos hospitais em Manaus. Outra possível limitação, foi o tamanho amostral na faixa pediátrica ter sido menor em comparação ao número total de casos de COVID-19 notificados em Manaus, o que pode ser consequência de subnotificações e/ou dificuldades de testagem.

Como perspectivas, espera-se que sejam realizados estudos que permitam uma definição mais aprofundada dos fatores de risco associados a doenças graves e disfunção de órgãos, permitindo o refinamento de fatores preditivos de doenças graves, bem como o acompanhamento das crianças para verificar a evolução da doença se ocorrerá a síndrome inflamatória multissistêmica pediátrica.

6. CONCLUSÃO

Na presente série de casos, a maioria, 77% (56/72) evoluiu com alta para enfermaria e 23% (16/72) foram a óbito, destes, 25% (04/16) possuíam <1 ano de idade e apresentaram piora na evolução clínica, chegando ao óbito.

Todos os casos avaliados nesta série possuíam algum tipo de disfunção e 69% (50/72) também possuíam comorbidades associadas, sendo que o maior número foi relacionado a Neuropatia 27% (20/72), seguido de Cardiopatia com 9% (07/72) e comorbidade genética com 9% (07/72).

Além das disfunções respiratórias, que foram as mais frequentes, as comorbidades neurológicas foram expressivas em nossa população. A pandemia causada pelo SARS-CoV-2 levou a uma morbimortalidade mundial única, afetando crianças e adultos. Através do conhecimento acerca do perfil clínico desta população específica e das particularidades do acometimento da COVID-19 de forma multissistêmica nas crianças, as equipes multidisciplinares podem aprimorar o manejo

clínico das mesmas, fornecendo um atendimento aprimorado, especializado, e conseqüentemente afetando de forma positiva o curso clínico do paciente e o seu prognóstico.

7. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Saúde OP-A de. OMS declara emergência de saúde pública de importância internacional por surto de novo coronavírus. 2020; Available from: <https://www.paho.org/pt/news/30-1-2020-who-declares-public-health-emergency-novel-coronavirus>
2. Harapan H, Itoh N, Yufika A, Winardi W, Keam S, Te H, et al. Coronavirus disease 2019 (COVID-19): A literature review. *J Infect Public Health [Internet]*. 2020;13(5):667–73. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.jiph.2020.03.019>
3. Gorbalenya AE, Baker SC, Baric RS, de Groot RJ, Drosten C, Gulyaeva AA, et al. The species Severe acute respiratory syndrome-related coronavirus: classifying 2019-nCoV and naming it SARS-CoV-2. *Nat Microbiol*. 2020;5(4):536–44.
4. Organization WH. WHO Coronavirus (COVID-19) Dashboard. 2023; Available from: <https://covid19.who.int/>
5. Amazonas G do E do. Informações COVID-19. 2023; Available from: <https://www.transparencia.am.gov.br/covid-19/monitoramento-covid-19/#>
6. Pillai A, Nayak A, Tiwari D, Pillai PK, Pandita A, Sakharkar S, et al. COVID-19 Disease in Under-5 Children : Current Status and Strategies for Prevention including Vaccination. *Vaccines*. 2023;11:1–25.
7. Dona' D, Montagnani C, Di Chiara C, Venturini E, Galli L, Lo Vecchio A, et al. COVID-19 in Infants Less than 3 Months: Severe or Not Severe Disease? *Viruses*. 2022;14(10):1–12.
8. Phan MVT, Ngo Tri T, Hong Anh P, Baker S, Kellam P, Cotten M. Identification and characterization of Coronaviridae genomes from Vietnamese bats and rats based on conserved protein domains. *Virus Evol*. 2018;4(2):1–12.
9. Fung TS, Liu DX. Human Coronavirus: Host-Pathogen Interaction. 2019;529–60.
10. Khan M, Adil SF, Alkhatlan HZ, Tahir MN, Saif S, Khan M, et al. COVID-19: A Global Challenge with Old History, Epidemiology and Progress So Far. *Molecules*. 2021;26(1):1–25.
11. Hillary VE, Ceasar SA. An update on COVID-19: SARS-CoV-2 variants, antiviral drugs, and vaccines. *Heliyon [Internet]*. 2023;9(3):e13952. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.heliyon.2023.e13952>
12. Lu R, Zhao X, Li J, Niu P, Yang B, Wu H, et al. Genomic characterisation and epidemiology of 2019 novel coronavirus: implications for virus origins and receptor binding. *Lancet Infect Dis*. 2020;395:565–74.
13. Rauti R, Shahoha M, Leichtmann-Bardoogo Y, Nasser R, Paz E, Tamir R, et al. Effect of sars-cov-2 proteins on vascular permeability. *Elife*. 2021;10:1–22.

14. Wu A, Peng Y, Huang B, Ding X, Wang X, Niu P, et al. Genome Composition and Divergence of the Novel Coronavirus (2019-nCoV) Originating in China. *Cell Host Microbe*. 2020;27(3):325–8.
15. Khailany RA, Safdar M, Ozaslan M. Genomic characterization of a novel SARS-CoV-2. *Gene Reports*. 2020;19(March).
16. Cui J, Li F, Shi ZL. Origin and evolution of pathogenic coronaviruses. *Nat Rev Microbiol* [Internet]. 2019;17(3):181–92. Available from: <http://dx.doi.org/10.1038/s41579-018-0118-9>
17. Li Y, Zhou W, Yang L, You R. Physiological and pathological regulation of ACE2, the SARS-CoV-2 receptor. *Pharmacol Res*. 2020;157(February).
18. Astuti I, Ysrafil. Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 (SARS-CoV-2): An overview of viral structure and host response. *Diabetes Metab Syndr Clin Res Rev*. 2020;14(4):407–12.
19. Voß D, Pfefferle S, Drosten C, Stevermann L, Traggiai E, Lanzavecchia A, et al. Studies on membrane topology, N-glycosylation and functionality of SARS-CoV membrane protein. *Virology*. 2009;6(M):1–13.
20. Naqvi AAT, Fatima K, Mohammad T, Fatima U, Singh IK, Singh A, et al. Insights into SARS-CoV-2 genome, structure, evolution, pathogenesis and therapies: Structural genomics approach. *Biochim Biophys Acta - Mol Basis Dis*. 2020;1866(10).
21. Zhou P, Yang X Lou, Wang XG, Hu B, Zhang L, Zhang W, et al. A pneumonia outbreak associated with a new coronavirus of probable bat origin. *Nature* [Internet]. 2020;579(7798):270–3. Available from: <http://dx.doi.org/10.1038/s41586-020-2012-7>
22. Zhou P, Yang X Lou, Wang XG, Hu B, Zhang L, Zhang W, et al. Erratum: Addendum: A pneumonia outbreak associated with a new coronavirus of probable bat origin (*Nature* (1988) 81 11 (18-19)). *Nature* [Internet]. 2020;588(7836):E6. Available from: <http://dx.doi.org/10.1038/s41586-020-2951-z>
23. Li W, Moore MJ, Vasilieva N, Sui J. Angiotensin-converting enzyme 2 is a functional receptor for the SARS coronavirus. *Lett to Nat*. 2003;147(2):450–4.
24. Wilson ME, Chen LH. Travellers give wings to novel coronavirus (2019-nCoV). *J Travel Med*. 2020;27(2):1–3.
25. Andersen KG, Rambaut A, Lipkin WI, Holmes EC, Garry RF. The proximal origin of SARS-CoV-2. *Nat Med*. 2020;26(4):450–2.
26. Robaina-Castellanos GR, de la Caridad Riesgo-Rodríguez S. Congenital and intrapartum SARS-CoV-2 infection in neonates: Hypotheses, evidence and perspectives. *MEDICC Rev*. 2021;23(1):72–83.
27. Zimmermann P, Curtis N. Why is COVID-19 less severe in children? A review of the proposed mechanisms underlying the age-related difference in severity of SARS-CoV-2 infections. *Arch Dis Child*. 2021;106(5):429–39.

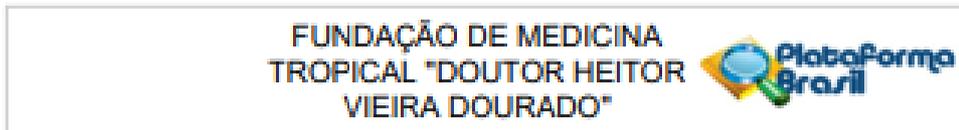
28. Fernandes Q, Inchakalody VP, Merhi M, Mestiri S, Taib N, Moustafa Abo El-Ella D, et al. Emerging COVID-19 variants and their impact on SARS-CoV-2 diagnosis, therapeutics and vaccines. *Ann Med [Internet]*. 2022;54(1):524–40. Available from: <https://doi.org/10.1080/07853890.2022.2031274>
29. Naveca FG, Nascimento V, de Souza VC, Corado A de L, Nascimento F, Silva G, et al. COVID-19 in Amazonas, Brazil, was driven by the persistence of endemic lineages and P.1 emergence. *Nat Med [Internet]*. 2021;27(7):1230–8. Available from: <http://dx.doi.org/10.1038/s41591-021-01378-7>
30. Dong Y, Dong Y, Mo X, Hu Y, Qi X, Jiang F, et al. Epidemiology of COVID-19 among children in China. *Pediatrics*. 2020;145(6).
31. Prevention C for DC and. COVID-19 Transmission. 2021; Available from: <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/transmission/index.html>
32. Min Wei, Yuan J, Liu Y, Fu T, Yu X, Zhang Z-J. Novel Coronavirus Infection in Hospitalized Infants Under 1 Year of Age in China. 2020;323(13):1313–4.
33. Da Silva SJR, Do Nascimento JCF, Germano Mendes RP, Guarines KM, Targino Alves Da Silva C, Da Silva PG, et al. Two Years into the COVID-19 Pandemic: Lessons Learned. *ACS Infect Dis*. 2022;8(9):1758–814.
34. Chen N, Zhou M, Dong X, Qu J, Gong F, Han Y, et al. Epidemiological and clinical characteristics of 99 cases of 2019 novel coronavirus pneumonia in Wuhan, China: a descriptive study. *Lancet*. 2020;395(10223):507–13.
35. Huang C, Wang Y, Li X, Ren L, Zhao J, Hu Y, et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet*. 2020;395(10223):497–506.
36. Zeng ZQ, Chen DH, Tan WP, Qiu SY, Xu D, Liang HX, et al. Epidemiology and clinical characteristics of human coronaviruses OC43, 229E, NL63, and HKU1: a study of hospitalized children with acute respiratory tract infection in Guangzhou, China. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2018;37(2):363–9.
37. Bitar RR, Alattas B, Azaz A, Rawat D, Miqdady M. Gastrointestinal manifestations in children with COVID-19 infection: Retrospective tertiary center experience. *Front Pediatr*. 2022;10(December):1–7.
38. Melo MM, Neta MMR, Neto ARS, Carvalho ARB, Magalhães RLB, Valle ARMC, et al. Symptoms of COVID-19 in children. *Brazilian J Med Biol Res*. 2022;55:1–7.
39. Bembea MM, Agus M, Akcan-Arikan A, Alexander P, Basu R. Pediatric Organ Dysfunction Information Update Mandate (PODIUM) Contemporary Organ Dysfunction Criteria: Executive Summary. *Pediatrics*. 2022;01(149):100–106.
40. Pouletty M, Borocco C, Ouldali N, Caseris M, Basmaci R, Lachaume N, et al. Paediatric multisystem inflammatory syndrome temporally associated with SARS-CoV-2 mimicking Kawasaki disease (Kawa-COVID-19): A multicentre cohort. *Ann Rheum Dis*. 2020;79(8):999–1006.
41. J Y, L X, J R. Novel coronavirus infections: standard/protocol/guideline

- recommendations for the diagnosis, prevention and control of the 2019 novel coronavirus infection in children (the second edition). *Chin J Appl Clin Pediatr*. 2020;35(2):143–50.
42. Saude BM da, Organização Pan-Americana da Saúde. Estudo de caracterização clínica e manejo de pacientes hospitalizados com Covid-19: contribuindo com o SUS e a Plataforma Clínica Global da OMS. 2022;
 43. J D, P S, S B, SS van W, N N, J D, et al. Rapid, point-of-care antigen tests for diagnosis of SARS-CoV-2 infection (Review). *Cochrane Database Syst Rev*. 2022;(7).
 44. Toori KU, Qureshi MA, Chaudhry A. Lymphopenia: A useful predictor of covid-19 disease severity and mortality. *Pakistan J Med Sci*. 2021;37(7):1–5.
 45. Ali N. Elevated level of C-reactive protein may be an early marker to predict risk for severity of COVID-19. *J Med Virol*. 2020;92(11):2409–11.
 46. Côrtes MF, Almeida BL de, Espinoz EPS, Campos AF, Moura MLN. PROCALCITONINA COMO BIOMARCADOR DE PNEUMONIA ASSOCIADA A VENTILACÃO MECÂNICA EM PACIENTES COM COVID-19: É UMA FERRAMENTA ÚTIL NO CONTROLE DE ANTIBIÓTICO? 2 *braz j infect dis*. 2021;25(S 1):101078.
 47. Huang Y, Guo L, Chen J, Wu M, Zhang C, Liu Z, et al. Serum Lactate Dehydrogenase Level as a Prognostic Factor for COVID-19: A Retrospective Study Based on a Large Sample Size. *Front Med*. 2022;8(January):1–9.
 48. Al-Jubury KS, Abdulmunem OK, Alshareef DKJ, Al-Jubury M, Jameel MI. D-dimer and HbA1c levels findings in COVID-19 Iraqi patients. *Brazilian J Biol*. 2024;84(April 2020):1–5.
 49. Vargas-vargas M, Cortés-rojo C. Letter to the editor Ferritin levels and COVID-19. *Ther Adv Vaccines*. 2020;9(5):2019–20.
 50. Rosa MEE, Matos MJR de, Furtado RSO de P, Brito VM, Amaral LTW, Beraldo GL, et al. COVID-19 findings identified in chest computed tomography: a pictorial essay. *Einstein (Sao Paulo)*. 2020;18(December 2019):eRW5741.
 51. Sosa FA, Matarrese A, Saavedra S, Osatnik J, Roberti J, Oribe BT, et al. Lung ultrasound as a predictor of mortality of patients with covid-19. *J Bras Pneumol*. 2021;47(4):1–7.
 52. Trogen B, Gonzalez FJ, Shust GF. COVID-19-Associated Myocarditis in an Adolescent. *Pediatr Infect Dis J*. 2020;39(8):E204–5.
 53. Matsubara D, Kauffman HL, Wang Y, Calderon-Anyosa R, Nadaraj S, Elias MD, et al. Echocardiographic Findings in Pediatric Multisystem Inflammatory Syndrome Associated With COVID-19 in the United States. *J Am Coll Cardiol*. 2020;76(17):1947–61.
 54. Kelle S, Bucciarelli-Ducci C, Judd RM, Kwong RY, Simonetti O, Plein S, et al. Society for Cardiovascular Magnetic Resonance (SCMR) recommended CMR protocols for scanning patients with active or convalescent phase COVID-19

- infection. *J Cardiovasc Magn Reson*. 2020;22(1):20–3.
55. Parisot P, Redheuil A, Sileo C, Lorrot M, Guedj R, Ducou H. Cardiac MRI of Children with Multisystem Inflammatory Syndrome (MIS-C) Associated with COVID-19: Case Series. *Radiology*. 2020;
 56. Sandoval Y, Januzzi JL, Jaffe AS. Cardiac Troponin for Assessment of Myocardial Injury in COVID-19. *J Am Coll Cardiol*. 2020;76(10):1244–58.
 57. Oberweis M-L, Codreanu A, Boehm W, Olivier D. Pediatric Life-Threatening Coronavirus Disease 2019 With Myocarditis. *Pediatr Infect Dis J* •. 2020;39(7):147–9.

8. ANEXOS

8.1. Parecer do Comitê de Ética em Pesquisa (CEP)



PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: PERFIL DE PACIENTES PEDIÁTRICOS COM FAIXA ETÁRIA ACIMA DE 1 MÊS INTERNADOS EM UNIDADES DE TERAPIA INTENSIVA PEDIÁTRICA COM DIAGNÓSTICO DE COVID-19, EM MANAUS

Pesquisador: Luiz Afonso Brito

Área Temática:

Versão: 1

CAAE: 69253623.9.0000.0005

Instituição Proponente: Fundação de Medicina Tropical do Amazonas - FMT/MT/AM

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 6.053.623

Apresentação do Projeto:

O Brasil ocupa o segundo lugar no ranking mundial tanto em números de casos covid-19 como em número de óbitos por covid-19. O número de casos da forma grave aumentou significativamente na faixa etária pediátrica.

O pesquisador responsável é médico intensivista pediátrico, aluno de mestrado do PPGMT, orientado pelas Dras. Camila Botto e Solange Dourado.

O objetivo do trabalho é descrever as características clínicas de pacientes pediátricos com faixa etária acima de 1 mês até 14 anos internados nas unidades de terapia intensiva pediátrica com diagnóstico de Covid19, em Manaus.

Trata-se de um estudo série de casos, observacional e retrospectivo que será realizado nos Pronto Socorros: 1) da Criança Zona Oeste, 2) da Criança Zona Leste 3) da Criança Zona Sul, a partir da revisão de prontuários e exames. O período compreendido é entre março de 2020 a dezembro de 2022, em crianças acima de 1 mês a 17 anos incompletos, com RT-PCR positivo para covid-19, internados no setor de terapia intensiva que apresentam uma ou mais das seguintes disfunções

Endereço: Av. Pedro Teixeira, 25
Bairro: D. Pedro I **CEP:** 69.040-000
UF: AM **Município:** MANAUS
Telefones: (92)2127-3572 **Fax:** (92)2127-3572 **E-mail:** cep@fmt.am.gov.br

FUNDAÇÃO DE MEDICINA
TROPICAL "DOUTOR HEITOR
VIEIRA DOURADO"



Continuação do Parecer: 6.053.623

nos Critérios para Disfunção de Órgãos em Doenças Críticas Pediátricas (PODIUM 2022): respiratória, cardiovascular, neurológica, hepática, endócrina, renal, hematológica e coagulação.

Os critérios de exclusão: 1) Identificação viral positiva para covid 19 que não possua nenhum critério para disfunção sistêmica baseados nos critérios (PODIUM 2022); 2) crianças com identificação viral positiva para covid-19 (RT PCR) com associação com outros vírus.

Todos os pacientes incluídos no estudo serão avaliados a partir de ficha de coleta de dados específicos, incluindo dados epidemiológicos, clínicos, terapêuticos e desfecho. Na avaliação durante a hospitalização será avaliada necessidade de suporte ventilatório, uso de aminas ou uso de diálise e desfecho (óbito).

Objetivo da Pesquisa:

Objetivo Primário:

Descrever as características clínicas de pacientes pediátricos internados em unidades de terapia intensiva pediátricas com diagnóstico de Covid19, em Manaus.

Objetivo Secundário:

- Avaliar a presença de doenças pré-existentes;
- Descrever as disfunções sistêmicas dos pacientes graves ou críticos;
- Estimar a ocorrência do desfecho óbito

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

Riscos:

O principal risco está relacionado à privacidade e confidencialidade dos dados do participante. Para evitar este risco, os dados que serão coletados dos prontuários serão mantidos pelo pesquisador principal em local seguro, sob chave. A ficha será identificada com um número que não permitirá fazer associação com qualquer identificador pessoal do participante.

Benefícios:

O benefício obtido será indireto por meio da descrição das comorbidades associadas ao desenvolvimento da forma grave da COVID-19 em crianças, que pode auxiliar o manejo no futuro de crianças com comorbidades que venham a contrair a infecção.

Endereço: Av. Pedro Teixeira, 33
Bairro: D. Pedro I CEP: 69.040-000
UF: AM Município: MANAUS
Telefone: (92)2127-3572 Fax: (92)2127-3572 E-mail: csp@fnt.am.gov.br

FUNDAÇÃO DE MEDICINA
TROPICAL "DOUTOR HEITOR
VIEIRA DOURADO"



Continuação do Parecer: 6.053/023

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

O protocolo de pesquisa conta com parceria da Secretaria de Estado da Saúde do Amazonas, através da assinatura conjunta de um termo de compromisso e de anuência.

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

Todos os termos obrigatórios foram apresentados e estão de acordo com o que se propõe.

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

Diante do exposto, sou de parecer favorável à APROVAÇÃO do protocolo de pesquisa na forma apresentada, salvo melhor juízo.

Considerações Finais a critério do CEP:

O presente protocolo de pesquisa está APROVADO e os interessados ficam informados de apresentar a este CEP os relatórios, parciais e o final, do estudo conforme prevê a Resolução CNS nº 466/2012, utilizando o formulário de Roteiro para Relatório Parcial/Final de estudos clínicos Unicêntricos e Multicêntricos, proposto pela CONEP em nossa home page.

Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Informações Básicas do Projeto	PE_INFORMACOES_BASICAS_DO_PROJETO_2108056.pdf	28/04/2023 13:48:33		Aceito
Outros	oficio_ses_aprovado.pdf	28/04/2023 13:45:22	Luiz Afonso Brito	Aceito
Outros	TCDU_CEP.pdf	28/04/2023 13:44:27	Luiz Afonso Brito	Aceito
Solicitação Assinada pelo Pesquisador Responsável	TERMO_COMPROMISSO_FMT_CEP.pdf	28/04/2023 13:38:05	Luiz Afonso Brito	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	Dissertacao_CEP.docx	28/04/2023 13:35:52	Luiz Afonso Brito	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Anuência	DISPENSA_TCLE_CEP.pdf	28/04/2023 13:35:07	Luiz Afonso Brito	Aceito
Outros	termo_anuencia_ses.pdf	10/04/2023 23:12:39	Luiz Afonso Brito	Aceito
Outros	termo_de_Compromisso_SES.pdf	10/04/2023 23:12:09	Luiz Afonso Brito	Aceito
Outros	Termo_anuencia_zona_oeste.pdf	10/04/2023	Luiz Afonso Brito	Aceito

Endereço: Av. Pedro Teixeira, 25
Bairro: D. Pedro I CEP: 69.040-000
UF: AM Município: MANAUS
Telefone: (92)2127-3572 Fax: (92)2127-3572 E-mail: cep@fnt.am.gov.br

FUNDAÇÃO DE MEDICINA
TROPICAL "DOUTOR HEITOR
VIEIRA DOURADO"



Continuação do Parecer: 6.053.623

Outros	Termo_anuencia_zona_oeste.pdf	23:07:16	Luiz Afonso Brito	Aceito
Outros	termo_anuencia_zona_sul.pdf	10/04/2023 23:06:20	Luiz Afonso Brito	Aceito
Outros	termo_anuencia_zona_este.pdf	10/04/2023 23:05:55	Luiz Afonso Brito	Aceito
Folha de Rosto	Folha_rosto.pdf	10/04/2023 21:56:56	Luiz Afonso Brito	Aceito

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

MANAUS, 11 de Maio de 2023

Assinado por:
Marilaine Martins
(Coordenador(a))

Endereço: Av. Pedro Teixeira, 25
Bairro: D. Pedro I CEP: 69.040-000
UF: AM Município: MANAUS
Telefone: (92)2127-3572 Fax: (92)2127-3572 E-mail: cepi@fmi.am.gov.br

9. APÊNDICES

9.1. Ficha de coleta de dados

FICHA DE COLETA DE DADOS			
DATA DA INTERNAÇÃO _____			
DATA DA ALTA _____			
TEMPO DE INTERNAÇÃO EM UTI _____			
IDADE: () 29 a 30 DIAS () 1 mês a 6 meses () 6 meses a 12 meses () 1 ano a 2 anos () 2 a 3 anos () 3 a 4 anos () 4 a 5 anos () 5 a 6 anos () 6 a 7 anos () 7 a 8 anos () 8 a 9 anos () 9 a 10 anos () 11 anos a 12 anos () 12 a 13 anos () 13 a 14 anos () 14 a 15 anos () 15 a 16 anos () 16 a 17 anos			
NATURALIDADE () CAPITAL () INTERIOR			QUAL INTERIOR
SEXO () MASCULINO () FEMININO			
SINAIS E SINTOMAS			
ASSINTOMÁTICO	SIM () NÃO ()	TOSSE	SIM () NÃO ()
FEBRE	SIM () DIAS:___ NÃO ()		
RINORREIA	SIM () NÃO ()	ESPIRRO	SIM () NÃO ()
CONGESTÃO NASAL	SIM () NÃO ()	DOR DE GARGANTA	SIM () NÃO ()
FADIGA	SIM () NÃO ()	SANGRAMENTOS	SIM () NÃO ()
DIARREIA	SIM () NÃO ()	VÔMITO	SIM () NÃO ()
DISPNEIA	SIM () NÃO ()	ICTERICIA	SIM () NÃO ()
CIANOSE	SIM () NÃO ()	EDEMA	SIM () NÃO ()
CONVULSÃO	SIM () NÃO ()	PETEQUIAS/ EQUIMOSSES/	() SIM () NÃO

COMORBIDADES

CARDIOPATIA	SIM () Qual : NÃO ()	PNEUMOPATIA CRÔNICA	SIM () NÃO () 50
HEMATOLÓGICO	SIM () NÃO ()	ENDOCRINOPATIA	SIM () NÃO ()
NEFROPATA	SIM () NÃO ()	ONCOLÓGICO	SIM () NÃO ()
INFECCIOSAS	SIM () NÃO ()	GENÉTICA	SIM () NÃO ()
NEUROPATIA	SIM () NÃO ()	OUTROS - ESPECIFICAR:	

DISFUNÇÃO

DISFUNÇÃO RESPIRATÓRIA (1 critério)	<p>() Pacientes com síndrome respiratória aguda grave caracterizada por dispneia e saturação <92 % (critério absoluto);</p> <p>() PaCO₂> 20 mmHg acima da PaCO₂ basal (critério absoluto); Valor basal : 45 mmHg _____</p> <p>() PaO₂ /FiO₂< 300 na ausência de cardiopatia cianótica ou doença pulmonar pré-existente (critério absoluto); _____</p> <p>() Necessidade de FiO₂> 50% para manter SatO₂≥ 92% (critério absoluto);</p> <p>() Necessidade de ventilação não invasiva (VNI) ou ventilação mecânica (VM) (critério absoluto);</p>
DISFUNÇÃO CARDIOVASCULAR (2 critérios)	<p>() Presença de taquicardia</p> <p>> 1 mês e < 1 ano: FC > 180 bpm;</p> <p>> 1 ano e <6 anos: FC > 160 bpm;</p> <p>>6 anos e <13 anos: FC >150 bpm;</p> <p>>13 anos a <18 anos: FC > 130 bpm;</p> <p>() Presença de: - hipotensão arterial, definida como pressão arterial sistólica (PAS)</p> <p>1 mês a <1 ano: PA sistólico <75 mmHg;</p> <p>1 ano a <6 anos: PA sistólico < 75 mmHg;</p> <p>6 anos a < 13 anos: PA sistólico <80 mmHg;</p> <p>13 anos < 18 anos: PA sistólico <80 mmHg</p> <p>() Necessidade de medicação vasoativa para manter a PAS dentro dos valores normais;</p> <p>() Lactato > igual a 5 (condição grave);</p>

	<p>() Saturação venosa central de oxigênio) < 70 %;</p> <p>() Ecocardiograma com fração de ejeção do ventrículo esquerdo com valor > igual a 30 % e < 50%</p> <p>() Ecocardiograma com fração de ejeção do ventrículo esquerdo com valor < 30 %</p> <p>() Parada Cardíaca com ressuscitação cardiopulmonar (critério absoluto – apenas um critério)</p>
DISFUNÇÃO NEUROLÓGICA	() Escala de coma de Glasgow (ECG) ≤ 8
DISFUNÇÃO HEPÁTICA (2 critérios)	<p>() Aumento de TGO e TGP > 100 UI/ml (ausência de hemólise ou miopatia e a presença da coagulopatia hepática TP e INR associada a encefalopatia hepática) ou;</p> <p>() Aumento de GGT > 100 UI/ml (ausência de obstrução biliar na presença da coagulopatia hepática TP e INR associada a encefalopatia hepática) ou;</p> <p>() Aumento de bilirrubina total > 5 mg/dl, com bilirrubina direta > 2 (ausência de obstrução biliar na presença da coagulopatia hepática TP ou INR associada a encefalopatia hepática) ou;</p> <p>() Prolongamento do tempo de protrombina (TP) > 15 segundos ou INR > 1,5 e 1,9 segundos após a administração da vitamina K (na presença de encefalopatia);</p> <p>() INR > 2 segundos após a administração da vitamina K (independente da encefalopatia).</p>
DISFUNÇÃO ENDÓCRINA (1 critério)	<p>() Hiperglicemia: glicemia > 150 mg/dl ou;</p> <p>() Hipoglicemia: glicemia <50 mg/dl ou;</p> <p>() T4 sérico total < 4,2 microgramas/dl (não aplicável a pacientes com doença tireoidiana prévia) ou;</p> <p>() Níveis séricos de cortisol pré e pós estimulação com ACTH: Pico <18 micrograma/dl e/ou incremento <9 microgramas/dl após estimulação com ACTH.</p>
DISFUNÇÃO RENAL (1 critério)	<p>() Débito urinário <0,5ml/kg/h em 6 horas com valor de creatinina ≥ 1,5 a 1,9 vezes a linha de base;</p> <p>() Débito Urinário <0,5ml/kg/h em 12 horas, independentemente do valor de creatinina;</p> <p>() Aumento do valor de creatinina > 2 vezes a linha de base, independentemente do valor do débito urinário;</p> <p>() Sobrecarga de fluido > 20% (medido após 48 horas da admissão da UTI);</p>

<p>DISFUNÇÃO HEMATOLÓGICA</p> <p>(1 critério)</p>	<p>() Pacientes sem diagnóstico oncológico ou hematológico de base: plaquetas abaixo de 100.000 células/microl.;</p> <p>() Pacientes com diagnóstico oncológico ou hematológico de base: plaquetas abaixo de 30.000 células/microl.;</p> <p>() Pacientes com trombocitopenia de base independente de etiologia (ou seja com plaquetas abaixo de 100.000 células/microl : > 50% do decréscimo de base;</p> <p>() Contagem de leucócitos < 3000 células/micro/dL;</p> <p>() Hemoglobina entre 5 e 7 g/dL;</p> <p>() Hemoglobina <5 g/dL;</p>
<p>DISFUNÇÃO DE COAGULAÇÃO</p> <p>(2 critérios)</p>	<p>() Contagem de plaquetas <100.000 células micro/dL (na ausência de disfunção hepática)</p> <p>() INR > 1,5 (na ausência de disfunção hepática)</p> <p>() Fibrinogênio <150 mg/dL (na ausência de disfunção hepática)</p> <p>() D- Dímero > 10 vezes o valor basal= 250 (na ausência de disfunção hepática)</p>

EXAMES						
HEMOGLOBINA						
HEMATÓCRITO						
LEUCOCITO						
PLAQUETA						
GLIECEMIA						
UREIA						
CREATININA						
TGO						
TGP						
GGT						
BILIRRUBINA TOTAL						
LACTATO						
TAP						
INR						
FIBRINOGENIO						
D DIMERO						
P02						
PC02						
FIO2						
SATURAÇÃO VENOSA CENTRAL						

COLETA DE MATERIAL PARA IDENTIFICAÇÃO DE AGENTE		
COLETOU PAINEL VIRAL	SIM () NÃO ()	POSITIVO PARA:

MEDICAMENTOS	
DROGAS VASOATIVAS () SIM () NÃO	
SUPORTE VENTILATÓRIO	
OXIGÊNIO SUPLEMENTAR () SIM . DIAS _____ SE SIM () NÃO .	SE SIM : CATETER NASAL () VENTURI () VENTILAÇÃO NÃO INVASIVA () VENTILAÇÃO MECANICA () :
USO DE DIÁLISE () SIM () NÃO	

DESFECHO	
DESFECHO	() alta da UTI para a enfermaria () óbito

9.2 Equipe executora

Nome	Filiação	Ocupação	Função
Luiz Afonso Ituassú Galvão Britto	PPGMT/UEA	Médico pediatra	Mestrando
Camila Bôtto de Menezes	FMT- HVD/UEA	Médica	Pesquisadora/Orientadora
Solange Dourado de Andrade	FMT-HVD	Pediatra	Pesquisadora/Coorientadora