



ISSN: 2594-679X

## FATORES DE RISCO ASSOCIADOS A LETALIDADE POR COVID-19 NA POPULAÇÃO PEDIÁTRICA E ADOLESCENTE BRASILEIRA

*RISK FACTORS ASSOCIATED WITH LETHALITY FROM COVID-19 IN THE BRAZILIAN PEDIATRIC AND ADOLESCENT POPULATION*

Amanda Cristiny da Silva Alves<sup>1</sup>  
Ana Cláudia Silva Couto<sup>1</sup>  
Brenda Gomes Borsonaro<sup>1</sup>  
Breno Silva Ojima<sup>1</sup>  
Hugo Dias Hoffman Santos<sup>2</sup>  
Thais Caroline Dallabona Dombrosk<sup>2</sup>  
Rosa Maria Elias<sup>2</sup>  
Laura Denise Pereira Paredes<sup>2</sup>  
Cláudia Perdomo Dotto<sup>2</sup>

1- Discente do curso de Medicina do Univag

2- Docente do curso de Medicina do Univag

### RESUMO

Diante da atual pandemia pelo novo coronavírus (SARS-CoV-2) existem diversos fatores que tem influência direta sobre o desfecho óbito que ainda necessitam de maior esclarecimento, principalmente na faixa etária pediátrica, inicialmente classificada como um grupo fora de risco para o desenvolvimento de formas graves da doença. **Objetivos:** Analisar os principais fatores de risco associados a letalidade por COVID-19 em indivíduos de 0-19 anos hospitalizados por Síndrome Respiratória Aguda Grave (SRAG) no período de 2020 a setembro de 2021 no Brasil. **Métodos:** Estudo epidemiológico de corte transversal realizado com 1134 pacientes pediátricos e adolescentes hospitalizados com SRAG, com teste rt-PCR detectável para SARS-CoV-2, entre o ano de 2020 a setembro de 2021, coletados do banco de dados do OpenDataSUS, utilizando o sistema do SIVEPGripe, sendo avaliadas variáveis sintomáticas, intrínsecas e comorbidades. **Resultados:** Foi evidenciado associação positiva com o desfecho óbito pacientes com Síndrome de Down (SD), cardiopatia, imunodepressão, doença renal crônica (DRC), hepatopatia crônica, doença neurológica, que apresentaram febre, desconforto respiratório, dispneia, saturação de oxigênio menor que 95% e que internaram em UTI.

**Palavras-chave:** SARS-CoV-2; Pediatria; Comorbidades; Letalidade.

### ABSTRACT

Given the current pandemic by the new coronavirus (SARS-CoV-2) there are several factors that have a direct influence on the outcome of death that still need further clarification, especially in the pediatric age group, initially classified as an out-of-risk



ISSN: 2594-679X

group for the development of severe forms of the disease. **Objectives:** To analyze the main risk factors associated with mortality from COVID-19 in individuals aged 0-19 years hospitalized for Severe Acute Respiratory Syndrome (SRAG) from 2020 to September 2021 in Brazil. **Methods:** Cross-sectional epidemiological study conducted with 1134 pediatric patients and adolescents hospitalized with SARS, with detectable rt-PCR test for SARS-CoV-2, between the year 2020 and September 2021, collected from the OpenDataSUS database, using the SIVEPGripe system, evaluating symptomatic, intrinsic and comorbidity variables. **Results:** A positive association with the outcome of death was evidenced in patients with Down syndrome (DS), heart disease, immunodepression, chronic kidney disease (CKD), chronic liver disease, neurological disease, who presented fever, respiratory distress, dyspnea, oxygen saturation less than 95% and who were admitted to the ICU.

**Keywords:** SARS-CoV-2; Pediatrics; Comorbidities; Lethality.

## INTRODUÇÃO

A infecção pela nova variante do Coronavírus, o SARS-CoV-2, teve início em dezembro de 2019 e por se tratar de um vírus altamente contagioso entre humanos, em algumas semanas após os primeiros registros de casos na China, houve disseminação confirmada em outros continentes. Isso fez com que a Organização Mundial de Saúde (OMS) declarasse em onze de março de 2020, uma pandemia de COVID-19<sup>1</sup>. O Brasil registrou o primeiro caso confirmado de infecção pelo vírus em fevereiro de 2020 e atualmente, um ano e meio após a primeira notificação de caso, o país apresenta mais de 21 milhões de casos confirmados e mais de 589 mil óbitos<sup>2</sup>.

A COVID-19 se caracteriza por uma síndrome respiratória aguda, cujo acometimento pulmonar é justificado pelo tropismo do novo coronavírus por receptores da enzima conversora de angiotensina 2 (ACE2) encontrados em células epiteliais com alta expressão nos alvéolos pulmonares e principalmente pela resposta imunológica inflamatória exacerbada pela “tempestade de citocinas” nessa região, manifesta-se na maioria dos casos com sintomas leves como febre, tosse e dispneia, não necessitando de hospitalização, porém alguns quadros podem evoluir para uma insuficiência respiratória grave que culmina em hospitalização, necessidade de terapia intensiva ou até mesmo em óbito<sup>3,4,5,6</sup>.

Na população pediátrica, a Síndrome Respiratória Aguda Grave (SRAG) é menos prevalente, por condições fisiopatológicas que ainda necessitam de elucidação<sup>7,8</sup>. Atualmente estudos apontam que a imaturidade dos receptores ACE2 e a incapacidade



ISSN: 2594-679X

imunológica de gerar resposta inflamatória exacerbada sejam os principais fatores envolvidos<sup>9</sup>. Todavia, foram reportados casos de síndrome inflamatória multissistêmica pediátrica (MIS-C) associada ao SARS-CoV-2, um estado hiperinflamatório vascular com acometimento cardiológico importante, similar a doença de Kawasaki, que acarreta em pior prognóstico aos pacientes infectados pelo novo vírus, levando a quadros mais graves e aumentando o risco de óbito em crianças<sup>8,10</sup>.

Segundo informações fornecidas pelo Boletim Epidemiológico divulgado pelo Ministério da Saúde, o Brasil registrou 14 mil hospitalizações no ano de 2020 e 16 mil no ano de 2021 até o mês de setembro, em indivíduos dentro da faixa etária dos 0 aos 19 anos apresentando SRAG e com teste positivo para SARS-COV-2. Dentre esses, 1.203 e 1.222 pacientes evoluíram para óbito, conforme os respectivos anos citados. Dessa forma, acredita-se que alguns fatores ainda em investigação são responsáveis por esse crescimento no número de mortes nesta população, inicialmente descartada como fator de risco para uma evolução grave da doença<sup>11</sup>.

Para elaboração desse artigo, foram considerados os possíveis fatores que estão relacionados a letalidade por COVID-19 em indivíduos na faixa etária dos 0-19 anos hospitalizados com SRAG em 2020 e 2021.

## **MÉTODO**

Foi realizado um estudo epidemiológico de corte transversal com casos confirmados de COVID-19 obtidos por meio do repositório de dados OpenDataSUS, utilizando o sistema do SIVEPGripe referente aos casos notificados em 2020 e 2021 em todas as unidades da federação do Brasil entre indivíduos de 0 a 19 anos com rt-PCR positivo para SARS-CoV-2. Foram excluídos da análise de dados aqueles que apresentaram “em branco”, “sem informação”, “não preenchido” ou sinônimos que impossibilitassem a aferição dos dados nas variáveis selecionadas. As seguintes variáveis foram incluídas: sexo, raça/cor, idade, comorbidades e sintomas apresentados, além de alteração na radiografia de tórax, internação em UTI e necessidade de suporte ventilatório invasivo. Utilizou-se o software Epi Info 7.1 (CDC, Atlanta, EUA) para elaborar tabelas de frequência absoluta e relativa e análise bivariada por meio do teste qui-quadrado de MantelHaenszel para avaliação de associação estatística entre as variáveis explicativas e o óbito, considerando o risco relativo (RR) e seu respectivo

intervalo de confiança a 95% (IC95%) como medida de efeito e uma associação estatisticamente significativa quando  $p\text{-valor} < 0,05$ .

## RESULTADOS

No período selecionado foram registrados 1134 casos de COVID-19 na população avaliada, sendo 41,9% ocorridas no ano de 2020 e 58,1% em 2021.

A letalidade foi duplicada entre aqueles com síndrome de Down, cardiopatia, imunodepressão e doença renal crônica (tabela 1). Pacientes com algum tipo de hepatopatia crônica apresentaram letalidade 214% maior e aqueles com doença neurológica crônica a letalidade foi 57% maior.

Pacientes com sintoma de febre tiveram um acréscimo na taxa de óbito de 45% e naqueles com desconforto respiratório e dispneia, essa taxa foi de 77% e 72% respectivamente. Para os que apresentaram saturação de oxigênio menor que 95% a letalidade foi 126% maior, já os pacientes que internaram na UTI, essa porcentagem foi 479% maior (tabela 1).

**Tabela 1. Comorbidades associadas ao maior risco de óbito por COVID-19 em pacientes com faixa etária de 0-19 anos.**

Variáveis	Óbito	Alta	RR (IC95%)	p-valor
<b>Síndrome de Down</b>				
Sim	16 (27,59)	42 (72,41)	2,01 (1,29-3,14)	0,003
Não	147 (13,66)	929 (86,34)	-	-
<b>Cardiopatia</b>				
Sim	31 (26,50)	86 (73,50)	2,04 (1,45-2,87)	<0,001
Não	132 (12,98)	885 (87,02)	-	-
<b>Hepatopatia</b>				
Sim	4 (44,44)	5 (55,56)	3,14 (1,49-6,62)	<0,001
Não	159 (14,13)	966 (85,87)	-	-
<b>Imunodepressão</b>				
Sim	26 (26,53)	72 (73,47)	2,00 (1,39-2,88)	<0,001
Não	137 (13,22)	899 (86,78)	-	-
<b>Doença Neurológica</b>				
Sim	38 (20,77)	145 (79,23)	1,57 (1,13-2,19)	0,007

Não	125 (13,14)	826 (86,86)	-	-
<b>Doença Renal</b>				
Sim	10 (27,78)	26 (72,22)	1,99 (1,15-3,44)	0,01
Não	153 (13,93)	945 (86,07)	-	-
<b>UTI</b>				
Sim	130 (28,32)	329 (71,68)	5,79 (4,02-8,33)	<0,001
Não	33 (4,89)	642 (95,11)		
<b>Região</b>				
Nordeste	39(22,81)	132(77,19)	1,77 (1,28-2,44)	<0,001
Outras	124(12,88)	839(87,12)	-	-
<b>Desconforto Resp.</b>				
Sim	119 (17,40)	565 (82,60)	1,77 (1,28-2,46)	<0,001
Não	44 (9,78)	406 (90,22)	-	-
<b>Febre</b>				
Sim	116 (16,27)	597 (83,73)	1,45 (1,06-2,00)	0,01
Não	47 (11,16)	374 (88,84)	-	-
<b>Dispneia</b>				
Sim	121 (17,04)	589 (82,96)	1,72 (1,23-2,39)	<0,001
Não	42 (9,91)	382 (90,09)	-	-
<b>Saturação</b>				
< 95%	123 (18,84)	530 (81,16)	2,26 (1,61-3,17)	<0,001
≥ 95%	40 (8,32)	441 (91,68)	-	-

A letalidade foi 53% menor entre aqueles sem alteração ao exame radiológico de tórax, 76% menor em pacientes com asma, 33% menor entre pacientes com tosse e 43% menor entre os pacientes que receberam algum tipo de suporte ventilatório (tabela 2).

**Tabela 2. Fatores relacionados ao menor risco de óbito por COVID-19 em pacientes com faixa etária de 0-19 anos.**

Variáveis	Óbito	Alta	RR (IC95%)	p-valor
<b>Raio-x torax</b>				
Normal	10 (7,30)	127 (92,70)	0,47 (0,25-0,87)	0,01
Alterado	153 (15,35)	844 (84,65)	-	
<b>Asma</b>				
Sim	10 (4,15)	231 (95,85)	0,24 (0,12-0,45)	<0,001
Não	153 (17,13)	740 (82,87)	-	-
<b>Tosse</b>				
Sim	88 (12,22)	632 (87,78)	0,67 (0,50-0,89)	0,006
Não	75 (18,12)	339 (81,88)	-	-
<b>Suporte ventilatório</b>				
Sim	122 (53,51)	106 (46,49)	0,57 (0,50-0,64)	<0,001
Não	849 (83,71)	57 (6,29)	-	
<b>Região</b>				
Sudeste	64(11,62)	487(88,38)	0,68 (0,51-0,91)	0,01
Outras	99(16,98)	484(83,02)	-	-

Não demonstraram associação com o desfecho morte: obesidade, diabetes, doenças hematológicas, pneumopatias, quadro clínico de diarreia, dor de garganta, suporte hospitalar nas regiões centro-oeste, sul e norte e fatores intrínsecos como sexo, idade e raça (tabela 3).

**Tabela 3. Fatores sem associação com desfecho óbito.**

Variáveis	Óbito	Alta	RR (IC95%)	p-valor
<b>Obesidade</b>				
Sim	18 (17,14)	87 (82,86)	1,21 (0,77-1,90)	0,39
Não	145 (14,09)	884 (85,91)	-	-
<b>Diabetes</b>				
Sim	8 (11,76)	60 (88,24)	0,80 (0,41-1,57)	0,52
Não	155 (14,54)	911 (85,46)	-	-
<b>Doença Hematológica</b>				



ISSN: 2594-679X

Sim	7 (12,96)	47 (87,04)	0,89 (0,44-1,81)	0,76
Não	156 (14,44)	924 (85,56)	-	-
<b>Pneumopatia</b>				
Sim	7 (13,46)	45 (86,54)	0,93 (0,46-1,88)	0,84
Não	156 (14,42)	926 (85,58)	-	-
<b>Diarreia</b>				
Sim	19 (14,18)	115 (85,82)	0,98 (0,63-1,53)	0,94
Não	144 (114,40)	856 (85,60)	-	-
<b>Garganta</b>				
Sim	20 (12,82)	136 (87,18)	0,87 (0,56-1,35)	0,55
Não	143 (14,62)	835 (85,38)	-	-
<b>Perda paladar</b>				
Sim	3 (9,09)	30 (90,91)	0,62 (0,21-1,85)	0,38
Não	160 (14,53)	941 (85,47)	-	-
<b>Perda olfato</b>				
Sim	3 (8,82)	31 (91,18)	0,60 (0,20-1,80)	0,34
Não	160 (14,55)	940 (85,45)	-	-
<b>Pneumopatia</b>				
Sim	7 (13,46)	45 (86,54)	0,93 (0,46-1,88)	0,84
Não	156 (14,42)	926 (85,58)	-	-
<b>Sexo</b>				
Masculino	83 (14,26)	498 (85,71)	0,98 (0,74-1,31)	0,93
Feminino	80 (14,47)	473 (85,53)	-	-
<b>Região</b>				
Sul	37(13,55)	236(86,45)	0,92 (0,65-1,30)	0,65
Outras	126(14,63)	735(85,37)	-	-
<b>Região</b>				
Norte	10(20,00)	40(80,00)	1,41 (0,79-2,51)	0,24
Outras	153(14,11)	931(85,89)	-	-
<b>Região</b>				
Centro-oeste	13(14,61)	76(85,39)	1,01 (0,60-1,71)	0,94
Outras	150(14,35)	895(85,65)	-	-



ISSN: 2594-679X

#### Faixa etária

0-9 anos	85 (13,02)	568 (86,98)	0,80 (0,60-1,06)	0,12
10-19 anos	78 (16,22)	403 (83,78)	-	-

#### Raça

Branca	80 (13,33)	520 (86,67)	0,82 (0,62-1,10)	0,2
Outras	78 (16,08)	407 (83,92)	-	-

---

## DISCUSSÃO

De acordo com a análise realizada em nossos resultados, foi observado que existem fatores de risco que contribuem para um pior desfecho dos pacientes internados por SARG associada ao COVID-19, apresentando índices de mortalidade elevadas.

A organização mundial da saúde definiu como um dos critérios de gravidade para pacientes com infecção por COVID a presença de saturação de oxigênio (SpO<sub>2</sub>) inferior a 90% em ar ambiente, aferido através da oximetria de pulso<sup>12</sup>. Nossa pesquisa verificou que crianças em SRAG tiveram taxas de óbito elevadas a partir de SpO<sub>2</sub> inferior a 95% quando comparados a crianças com valores de saturação superiores a este. Este fato se deve, em hipótese, a redução da hematose em pulmões infectados por SARS-CoV-2 provocada, pela alteração estrutural fibrótica causada pela inflamação intensa (tempestade de citocinas), consequentemente piores são a saturação e o prognóstico desses pacientes<sup>13</sup>. Fatores como dispneia e desconforto respiratório, presumidamente envolvidos pela mesma fisiopatologia, também demonstraram relação de causalidade no desfecho óbito por COVID na população analisada. Um outro fator importante observado em nosso estudo foi o aumento de 5,79 vezes o risco de mortalidade associado com a internação em UTI. A internação de pacientes com SRAG associada ao COVID em Unidades de Terapia Intensiva (UTI) é diretamente ligado aos estágios mais graves da doença, que culmina, muitas vezes, com o óbito, principalmente em pacientes que apresentavam algum tipo de comorbidade<sup>14</sup>.

As crianças com Síndrome de Down (SD) estão predispostas a um conjunto de comorbidades, como imunodeficiência e cardiopatias, que são fatores preditivos de maior gravidade. De fato, os nossos resultados mostraram maiores taxas de óbito em





ISSN: 2594-679X

crianças com SD de 0-19 anos hospitalizadas por SRAG causada pelo COVID-19. Uma vez que a mortalidade por COVID-19 está relacionada a síndrome de liberação de citocinas, como ocorre nas MIS-C, um outro fator a ser considerado como mau prognóstico é o estado inflamatório crônico encontrado em pessoas com SD, que pode vir a intensificar ainda mais os sintomas clínicos da MIS-C<sup>10,15</sup>. Em relação a maior letalidade por COVID-19 em pacientes imunossuprimidos, é possível inferir que a exposição prolongada a níveis elevados de corticosteroide causa decréscimo da resposta imune, tornando os indivíduos ainda mais vulneráveis e de alto risco para o desenvolvimento da forma grave da doença<sup>16</sup>.

Uma comorbidade importante apontada como fator de risco de letalidade para crianças diagnosticadas com COVID-19 é a cardiopatia. Alguns fatores podem ser apontados para explicar esse resultado, como a intensa resposta inflamatória causada pela infecção no COVID 19, que culmina em aumento na demanda de oxigênio do miocárdio e lesão pulmonar, resultando em dificuldade de captação de oxigênio, e juntos podem gerar uma importante lesão miocárdica por hipóxia grave. Outro ponto que deve ser levado em consideração é a capacidade intrínseca do vírus de invadir os cardiomiócitos, levando a danos diretos desses. Em situações assim, o corpo necessita de muita adaptação e esforço para manter um bom funcionamento, até a redução da virulência e controle da resposta inflamatória, porém indivíduos que já possuam uma condição que limite o funcionamento cardíaco ideal terão menor capacidade de manter estabilidade clínica frente a essas situações<sup>17</sup>. A análise dos nossos dados mostrou também um maior risco de desfecho letal em pacientes com alterações neurológicas. Entretanto, os dados da literatura não apresentaram polarização em relação ao maior risco de contaminação pela COVID-19 do que a população em geral<sup>18</sup>.

Em nosso artigo, durante análise de resultados, observou-se que pacientes internados com febre apresentaram maior risco de gravidade e, por conseguinte, de evoluírem a óbito. Isso pode ser explicado pela exacerbação e hiperativação da resposta imune, assim como, a liberação de citocinas pró-inflamatórias (IL-1, IL-6, IL-18, TNF- $\alpha$  e interferon- $\gamma$ ) que ocorre quando o novo coronavírus entra em contato com seus receptores específicos<sup>19</sup>. De fato, essa desregulação no sistema imunológico devido à



ISSN: 2594-679X

febre, já foi descrito em outros estudos, evidenciando ações diretas das citocinas em órgãos que são essenciais para sobrevivência, podendo levar a complicações<sup>19</sup>.

As hepatopatias também foram notadas como fator de risco para óbito pediátrico, e alguns mecanismos podem explicar tal resultado, visto que, no fígado, a atuação do vírus está relacionada a sua ligação aos receptores ECA2 expressos em maior quantidade nos colangiócitos e presentes também nos hepatócitos, o que sugere que o SARS-CoV-2 pode se ligar diretamente aos colangiócitos, e assim causar disfunção hepática.

A resposta imunológica exacerbada, a toxicidade direta do vírus por sua replicação nos hepatócitos e/ou do uso de drogas - como cloroquina, remdesivir e tocilizumabe são os mecanismos possivelmente envolvidos na lesão hepática por COVID-19 e pode aumentar os valores de proteína C reativa (PCR), ferritina sérica, HDL, dímero-D e interleucina (IL) - 6 e 2. Existe também a possibilidade de ocorrência de hepatite isquêmica provocada por anóxia<sup>20</sup>.

Além disso, é importante destacar que entre as manifestações extra-respiratórias durante a infecção pelo SARS-CoV-2, o envolvimento renal está cada vez mais presente. Na infecção por esse vírus, tanto o glomérulo quanto o túbulo renal são seus alvos, pela ligação da proteína viral aos receptores ACE2 no podócito e ACE2 e CD147 no túbulo renal proximal. Logo, têm sido mais frequentes estudos demonstrando sua relação como fator causal de Lesão Renal Aguda (LRA), o que também seria um fator de pior desfecho, principalmente em pessoas que já possuem algum nível de comprometimento renal<sup>21</sup>. No nosso estudo, pacientes com doença renal crônica também tiveram um aumento no risco de letalidade. Como demonstrado no Consenso de recomendações para o cuidado de crianças em diálise crônica em associação com a epidemia de COVID-19, crianças com Doença Renal Crônica (DRC) em estágio 5 (diálise) apresentam risco aumentado de desenvolver a forma grave de COVID-19. Tal combinação está fundamentada no fato que essas crianças possuem o sistema imunológico comprometido e sua exposição ao ambiente hospitalar frequente<sup>22</sup>.



ISSN: 2594-679X

## CONCLUSÃO

Os resultados deste estudo trazem conhecimentos sobre os fatores de risco para letalidade pelo SARS-CoV-2 entre a faixa etária pediátrica e reforça a necessidade de cuidados a serem considerados e enfrentados sob o risco de aumento na mortalidade relacionados a presença de comorbidades, mas também as características clínicas e de internação associadas a um pior prognóstico e aumento da mortalidade. A compreensão sobre o perfil de óbitos entre crianças e adolescentes com COVID19 que são internados pela SRAG é indispensável para a construção de medidas preventivas e podem auxiliar na elaboração de manuais de estratificação de risco para um monitoramento contínuo e estratégias de manejo específico para as necessidades terapêuticas destes pacientes.



ISSN: 2594-679X

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS:

- 1- Pollard CA, Morran MP, Nestor-Kalinoski AL. The COVID-19 pandemic: a global health crisis. *Physiol Genomics* [Internet]. 2020 [cited 2021 Oct 2];52(11):549–57. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32991251/>
- 2- Brasil, Sistema Único de Saúde. Coronavírus Brasil [Internet]. 2021. Available from: <https://COVID.saude.gov.br/>
- 3- Melenotte C, Silvin A, Goubet A-G, Lahmar I, Dubuisson A, Zumla A, et al. Immune responses during COVID-19 infection. *Oncoimmunology* [Internet]. 2020 Jan 1 [cited 2021 Oct 2];9(1):23. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32939324/>
- 4- Li G, He X, Zhang L, Ran Q, Wang J, Xiong A, et al. Assessing ACE2 expression patterns in lung tissues in the pathogenesis of COVID-19. *J Autoimmun* [Internet]. 2020;(March):102463. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.jaut.2020.102463>
- 5- Lin L, Lu L, Cao W, Li T. Hypothesis for potential pathogenesis of SARS-CoV-2 infection—a review of immune changes in patients with viral pneumonia. *Emerg Microbes Infect.* 2020;9(1):727–32.
- 6- Wang X, Xu W, Hu G, Xia S, Sun Z, Liu Z, et al. SARS-CoV-2 infects T lymphocytes through its spike protein-mediated membrane fusion. *Cell Mol Immunol.* 2020;(March):2–4.
- 7- Martins MM, Prata-Barbosa A, Cunha AJLA da. Update on SARS-CoV-2 infection in children. *Paediatr Int Child Health* [Internet]. 2021 [cited 2021 Oct 2];41(1):56–64. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33616026/>
- 8- Bastos LS, Niquini RP, Lana RM, Villela DAM, Cruz OG, Coelho FC, et al. COVID-19 and hospitalizations for SARI in Brazil: a comparison up to the 12th epidemiological week of 2020. *Cad Saude Publica* [Internet]. 2020 [cited 2021 Oct 2];36(4):e00070120. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32321075/>
- 9- Saheb Sharif-Askari N, Saheb Sharif-Askari F, Alabed M, Temsah MH, Al Heialy S, Hamid Q, et al. Airways Expression of SARS-CoV-2 Receptor, ACE2, and TMPRSS2 Is Lower in Children Than Adults and Increases with Smoking and COPD. *Mol Ther - Methods Clin Dev* [Internet]. 2020;18(September):1–6. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.omtm.2020.05.013>
- 10- Martins MM, Prata-Barbosa A, Cunha AJLA da. Update on SARS-CoV-2 infection in children. *Paediatr Int Child Health* [Internet]. 2021 [cited 2021 Oct 2];41(1):56–64. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33616026/>



ISSN: 2594-679X

- 11- Safadi MAP. The intriguing features of COVID-19 in children and its impact on the pandemic. *J Pediatr (Rio J)*. 2020 May 1;96(3):265–8.
- 12- Organização Pan-Americana de saúde. COVID-19 Manejo clínico. Washington: OPAS; 2021.
- 13- Cavalcanti MAN, Teixeira PZ, Silva JLP, Torres A. Marcadores clínicos e inflamatórios preditores de fracasso terapêutico em pneumonia adquirida na comunidade [dissertation]. Rio Grande do Sul: Programa de pós-graduação em ciências pneumatólogicas. Universidade Federal do Rio Grande do Sul; 2006. 82p.
- 14- Oliveira VS, Oliveira LG, Bastos GS, Dias LA, Pinto RM, Souza CSB. Fatores determinantes de evolução grave e crítica da COVID-19 em crianças: revisão sistemática e metanálise. *Resid Pediatr*. [Internet]. 2020 [cited 2021 Oct 2]; ;10(2):261-68 Available from: <https://cdn.publisher.gn1.link/residenciapediatrica.com.br/pdf/v10n2a48.pdf>
- 15- Sociedade Brasileira de Pediatria. Departamento Científico de Genético. COVID-19 e Síndrome de Down – Atualizada –. Nota de alerta. São Paulo. [Internet]. 2020 [cited 2021 Oct 2]; Available from: [https://www.sbp.com.br/fileadmin/user\\_upload/22629e-NA\\_-\\_COVID-19\\_e\\_Sindrome\\_de\\_Down.pdf](https://www.sbp.com.br/fileadmin/user_upload/22629e-NA_-_COVID-19_e_Sindrome_de_Down.pdf)
- 16- Sociedade Brasileira de Pediatria. Departamento Científico de Imunologia clínica. A COVID-19 em pacientes pediátricos com Erros Inatos da Imunidade Posicionamento conjunto Nota de alerta. São Paulo. [Internet]. 2020 [cited 2021 Oct 2]; Available from: [https://www.sbp.com.br/fileadmin/user\\_upload/22427c-immunologia-NAAlerta\\_-\\_COVID-19\\_em\\_PacPedi\\_c\\_erros\\_inatos\\_na\\_Imunidade.pdf](https://www.sbp.com.br/fileadmin/user_upload/22427c-immunologia-NAAlerta_-_COVID-19_em_PacPedi_c_erros_inatos_na_Imunidade.pdf)
- 17- ALSAIED T., et al. Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Pandemic Implications in Pediatric and Adult Congenital Heart Disease. *Journal of the American Heart Association*. [Internet]. 2020 [cited 2021 Oct 2]; Available from <https://www.ahajournals.org/doi/10.1161/JAHA.120.017224>.
- 18- Campos LR, de-Almeida RG, Goldenzon AV, Rodrigues MCF, Sztajn bok F, Lino K, et al. Síndrome inflamatória multissistêmica pediátrica (SIM-P) temporalmente associada a COVID-19: atualização. *Resid Pediatr*. 2021;11(1) [Internet]. 2021 [cited 2021 Oct 2]; Available from <https://cdn.publisher.gn1.link/residenciapediatrica.com.br/pdf/rp310821a07.pdf>
- 19- Sociedade Brasileira de Pediatria. Doenças hepáticas crônicas e transplante hepático em tempos de COVID-19. SBP. São Paulo. [Internet]. 2020 [cited 2021 Oct 2]; Available from [https://www.sbp.com.br/fileadmin/user\\_upload/22473c-NA\\_-\\_Doenc\\_hepat\\_cronicas\\_e\\_transplante\\_COVID-19.pdf](https://www.sbp.com.br/fileadmin/user_upload/22473c-NA_-_Doenc_hepat_cronicas_e_transplante_COVID-19.pdf)



ISSN: 2594-679X

- 20- Sociedade Brasileira de Pediatria. Departamento Científico de Nefrologia Pediátrica. COVID-19 e o envolvimento renal: revisão e orientações aos profissionais de saúde e aos pacientes com doenças renais. SBP. São Paulo. [Internet]. 2020 [cited 2021 Oct 2]; Available from [https://www.sbp.com.br/fileadmin/user\\_upload/22918cMO\\_COVID19\\_e\\_o\\_EnvolvRenal-revisao\\_Orient\\_profiss\\_saude.pdf](https://www.sbp.com.br/fileadmin/user_upload/22918cMO_COVID19_e_o_EnvolvRenal-revisao_Orient_profiss_saude.pdf)
- 21- Shen Q, Wang M, Che R, Li Q, Zhou J, Wang F, Shen Y Consensus recommendations for the care of children receiving chronic dialysis in association with the COVID-19 epidemic. *Pediatr Nephrol.* 35:1351–57. [Internet]. 2020 [cited 2021 Oct 2]; Available from <https://link.springer.com/content/pdf/10.1007/s00467-020-04555-x.pdf>