

INFECÇÃO PEDIÁTRICA PELO NOVO CORONAVÍRUS, ESTRATIFICAÇÃO DE RISCO: COMORBIDADES PEDIÁTRICAS E CONDIÇÕES ASSOCIADAS. UM ESTUDO COORTE RETROSPECTIVO SIVEP-GRIPE.

Acadêmicos: Rafaela Butalo Franciosi¹, Ivan Lira dos Santos¹

Orientador: Prof. Dr. Elisa Donalísio Teixeira Mendes²

Filiação:

1. Centro de Ciências da Vida, Faculdade de Medicina PUC – Campinas
2. Departamento de Infectologia Hospital da PUC-Campinas

PALAVRAS-CHAVE: COVID-19, Pediatria, Infectologia, Epidemiologia, Indicadores de Morbimortalidade

RESUMO

Para a pediatria a infecção por SARS-CoV-2 é geralmente assintomática ou causa uma doença autolimitada; de curta e leve duração. Contudo, crianças portadoras de comorbidades possuem maior risco de quadros pediátricos graves. Risco já mensurado de forma agregada em metanálise que cobriu publicações entre janeiro e outubro de 2020, todavia pelo desenho do estudo não foi possível avaliar de forma desagregada cada comorbidade. Destarte, o presente estudo possui como objetivo geral: calcular taxas de letalidade segundo faixas etárias e presença de comorbidades, objetivo específico: calcular as razões de chance de óbito (*odds ratio*) para comorbidades e sintomatologia (Quadro 1); ambos os objetivos referentes casos de COVID-19 pediátricos contabilizados no SIVEP-GRIPE. Os critérios de inclusão foram pacientes menores de 18 anos de idade com diagnóstico confirmado por RT-PCR positivo para COVID-19, no Brasil de janeiro até julho de 2021. Trata-se de um estudo coorte retrospectivo, em que foram exportados microdados do SIVEP-GRIPE e selecionadas variáveis de interesse: sexo, cor, idade, sintomas e comorbidades. O cálculo de letalidade foi realizado mediante razão entre óbitos e casos totais para faixas etárias e presença de comorbidades. Para cálculo das razões de chance de óbito foi utilizado o método da regressão logística simples e múltipla para propor modelo preditivo de desfecho óbito segundo as covariáveis supracitadas. As análises estatísticas foram realizadas no software R-Studio. Houve 6.118 casos de Síndrome Gripal e 482 óbitos COVID-19 notificadas em pacientes pediátricos (até 18 anos) pelo SIVEP Gripe para o ano de 2021 no Brasil até a primeira semana de julho/2021 (tabela 1). A amostra é representada

por maioria de homens 55.0% (3.367), com predominância de 0 a 4 anos 57.2% (3.498) e média de idade de $5,8 \pm 6,4$ anos. Foram significativos ($p < 0.05$) no modelo logístico para desfecho óbito as variáveis sociodemográficas: 15-18 anos (OR:1.8, IC95:1.49-2.20) e pretos e pardos (OR:1.43, IC95:1.21-1.68); a sintomatologia desconforto respiratório (OR:2.08, IC95:1.76-2.47); e as comorbidades: obesidade (OR:1.96, IC95:1.38-2.75), cardiopatia (OR:3.88, IC95:2.92-5.10), doença hematológica: (OR:3.03, IC95:1.91-4.68), síndrome de Down (OR:2.05, IC95:1.34-3.06), neuropatas (OR:3.37, IC95:2.64-4.27) e imunodeprimidos (OR:3.75, IC95:2.60-5.32). Não expressaram significância estatística para o desfecho óbito: hepatopatia, nefropatia, asma, pneumopatia e diabetes. Embora seja um estudo de cuja base de dados é secundária com as limitações intrínsecas, o levantamento epidemiológico do perfil de paciente pediátrico grave com COVID-19 estratifica riscos de comorbidades pediátricas de forma individualizada. Isto posto, Pacientes pediátricos de maior faixa etária dos 15 a 18 anos, pretos e pardos, com comorbidades, possuem razão de chance elevada para óbito. Assim como os que apresentam desconforto respiratório. Obesos, Cardiopatas, portadores de doenças Hematológicas, Síndrome de Down, Neuropatas e Imunodeprimidos foram as comorbidades que significaram maior razão de chance para óbito. Cardiopatas e imunodeprimidos destacam-se pois ostentam maiores chances de óbito dentre todas as comorbidades estudadas.

INTRODUÇÃO

Em dezembro de 2019, foi sequenciado um beta coronavírus em pacientes com quadros de pneumonia de causa desconhecida, proveniente de um mercado de frutos do mar em Wuhan, China¹. Descrito como Novo Coronavírus da Síndrome Respiratória Aguda Grave, o SARS-CoV-2 até 12/08/2021 contabiliza mais de 205 milhões de casos globais e 4 milhões de óbitos, sendo no Brasil respectivamente mais de 20 milhões de casos e 565 mil óbitos².

No paciente Adulto, o SARS-CoV-2 causa uma doença predominantemente respiratória^{3,4}, já pacientes pediátricos costumam ser assintomáticos (em 43–68% dos casos) ou têm sintomas leves de curta duração^{5,8} com raro risco de morte^{6,7}. Em geral, quanto mais novas as crianças, menos significativo é o papel que desempenham na propagação do vírus⁹.

Dado o avanço da pandemia com crescimento da prevalência de casos¹⁰, o grande número de contaminações² e a importante capacidade de mutação viral¹¹, reportaram-se casos clínicos graves em crianças de várias faixas etárias, sendo posteriormente definida

como Multisystem inflammatory syndrome in children¹² (síndrome inflamatória multissistêmica pediátrica, SIM-P), clinicamente semelhante a poliangeíte de Kawasaki¹³. Sintomas como dor abdominal intensa, disfunção cardíaca e choque podem estar presentes¹². As manifestações da SIM-P compartilham características comuns com outras condições inflamatórias pediátricas como choque tóxico estafilocócico e estreptocócico, miocardite, insuficiência cardíaca e quadros gastrointestinais inespecíficos; o que torna primordial o reconhecimento precoce por pediatras e encaminhamento especializado, incluindo cuidados intensivos na suspeita de SIM-P¹⁴.

O maior risco de quadros graves pediátricos de COVID-19 em crianças com comorbidades já foi mensurado em estudo de metanálise que cobriu publicações entre janeiro e outubro de 2020¹⁵. Embora tenha sido realizado de maneira agrupada, avaliando individualmente somente obesidade, houve risco relativo de 1,79 (IC95: 1.27 – 2.51) para comorbidades e 2.87 (95% CI 1.16 – 7.07) para obesidade¹⁵.

No segundo semestre de 2021, com a reabertura ampla das escolas brasileiras¹⁶ é de grande relevância o escopo do presente trabalho, que possui como objetivo geral: calcular taxas de letalidade segundo faixas etárias e presença de comorbidades, objetivo específico: calcular as razões de chance de óbito (*odds ratio*) para comorbidades e sintomatologia (Quadro 1); ambos os objetivos referentes casos de COVID-19 pediátricos contabilizados no SIVEP-GRIPE. Dessa forma gerando evidências para a volta segura as aulas de crianças portadoras de comorbidades, especialmente vulneráveis a piores desfechos da COVID-19.

METODOLOGIA

Estudo coorte retrospectivo de pacientes pediátricos (menores de 18 anos) confirmados por RT-PCR positivo para COVID-19 no Brasil. Foram exportados microdados do SIVEP-GRIPE e selecionadas colunas sexo, cor, idade, sintomas e comorbidades (quadro 1). Totalizaram 6.118 casos notificados até a primeira semana de janeiro até julho/2021. A letalidade entre faixas etárias e grupos com e sem comorbidades foram calculadas entre as razões de casos e óbitos nos grupos supracitados. O intervalo de confiança das letalidades foi calculado pelo método modificado de Wald para porcentagens binárias¹⁷. Foi utilizado o método da regressão logística simples e múltipla para propor modelo preditivo de desfecho óbito segundo as covariáveis supracitadas, o corte de p-valor foi de menor ou igual a 0,1 (modelo logístico). Para delinear as variáveis de interesse utilizou-se o teste de qui-quadrado de Pearson, para variáveis categóricas e o teste T de Student para variáveis contínuas, com

corde de significância estatística de p-valor < 0.05. As análises estatísticas foram realizadas no software R-Studio, utilizando os pacotes de análise: tidyverse¹⁸, ggplot2¹⁹, mfx²⁰ e pubh²¹.

Quadro 1: Comorbidades e Sintomatologia disponível no Sistema SIVEP-GRIPE

Sintomatologia	Dor abdominal, Perda do Paladar, Perda do Olfato, Febre, Dor de Garganta, Tosse, Dispneia, Desconforto Respiratório, Hipoxemia (saturação de O ₂ <95%), Diarreia e Vômito.
Comorbidades	Cardiopatia, Doença Hematológica, Portador de Síndrome de Down, Hepatopatia, Asma, Diabetes, Neuropatia, Pneumopatia, Imunodepressão, Nefropatia e Obesidade.

ASPECTOS ÉTICOS E LEGAIS GARANTIDOS AOS PARTICIPANTES DA PESQUISA

Segundo a resolução 466/12 do CNS²² não serão registradas nem avaliadas pelo sistema do Conselho de ética em Pesquisa e Comissão Nacional de Ética em Pesquisa (CEP/CONEP) pesquisa que utilize informações de domínio público como é o caso do SIVEP-GRIPE do DATASUS²³, o está disponível no endereço: <https://opendatasus.saude.gov.br/dataset/bd-srag-2021/resource/42bd5e0e-d61a-4359-942e-ebc83391a137>

RESULTADOS:

Houve 6.118 casos de Síndrome Gripal e 482 óbitos COVID-19 notificadas em pacientes pediátricos (até 18 anos) pelo SIVEP Gripe para o ano de 2021 no Brasil até a primeira semana de julho/2021 (tabela 1). A amostra é representada por maioria de homens 55.0% (3.367), com predominância de 0 a 4 anos 57.2% (3.498) e média de idade de $5,8 \pm 6,4$ anos. As duas cores de pele mais presentes foram pardos com 38.4% (2.348) e Brancos com 35.5% (2.172). Para comorbidades, estiveram presentes em 35% (2141) dos pacientes pediátricos notificados, sendo Asma e Comorbidades Neurológicas a mais frequentes com 5.9% e 6% respectivamente. Para Sintomas, Febre e Dor de Garganta e Desconforto Respiratório foram mais frequentes por pacientes notificados com respectivos 62.4%, 61.9% e 48.6% dos casos.

No que diz respeito as taxas de letalidade (Tabela 2) entre notificados no SIVEP-GRIPE, temos que entre as faixas etárias, o paciente pediátrico na faixa de 15-18 anos apresentou a maior taxa dos grupos analisados com 12.3% (IC95:10.5-14.5, $p < 0.05$). Quando comparamos letalidade entre grupos com e sem comorbidades (Tabela 3), obtemos 15.2% (IC95:13.8-16.8, $p < 0.05$) contra 3.9% (IC95:3.3-4.6, $p < 0.05$), o que confere importante vulnerabilidade do paciente pediátrico com comorbidade frente a infecção pelo SARS-CoV-2.

A escolha do modelo final de regressão logística múltipla (tabela 5) passou pelo filtro de relevância estatística para a análise de razão de chance simples (Odds Ratio) com $p\text{-valor} \leq 0.20$ (tabela 4). As variáveis que passaram no teste foram selecionadas para a análise logística múltipla para que entrassem no modelo final (tabela 5) deveriam obter $p\text{-valor} \leq 0.05$. De forma que a razão de chance obtida seja estatisticamente relevante e obtenha uma razão de chance para desfecho óbito maior que 1 e contida em IC95 maior que 1. Foram significativos ($p < 0.05$) no modelo logístico para desfecho óbito as variáveis sociodemográficas: 15-18 anos (OR:1.8, IC95:1.49-2.20) e pretos e pardos (OR:1.43, IC95:1.21-1.68); a sintomatologia desconforto respiratório (OR:2.08, IC95:1.76-2.47); e as comorbidades: obesidade (OR:1.96, IC95:1.38-2.75), cardiopatia (OR:3.88, IC95:2.92-5.10), doença hematológica: (OR:3.03, IC95:1.91-4.68), síndrome de Down (OR:2.05, IC95:1.34-3.06), neuropatas (OR:3.37, IC95:2.64-4.27) e imunodeprimidos

(OR:3.75, IC95:2.60-5.32). Não expressaram significância estatística para o desfecho óbito: hepatopatia, nefropatia, asma, pneumopatia e diabetes.

Tabela 1: Descrição das Variáveis estratificadas por óbito ou Cura em Covid Pediátrico, Porcentagens Referentes ao total da Amostra. Fonte: SIVEP-GRIPE (2021)

	Desfecho Óbito		Total (N=6118)
	Não (N=5636)	Sim (N=482)	
Sexo			
- Feminino	2516 (44.6%)	235 (48.8%)	2751 (45.0%)
- Masculino	3120 (55.4%)	247 (51.2%)	3367 (55.0%)
Faixa Etária (em Anos)			
- 0 a 4	3257 (57.8%)	241 (50.0%)	3498 (57.2%)
- 5 a 9	731 (13.0%)	48 (10.0%)	779 (12.7%)
- 10 a 14	739 (13.1%)	65 (13.5%)	804 (13.1%)
- 15 a 18	909 (16.1%)	128 (26.6%)	1037 (16.9%)
Cor de Pele			
- Amarela	34 (0.6%)	4 (0.8%)	38 (0.6%)
- Branco	2005 (35.6%)	167 (34.6%)	2172 (35.5%)
- Pardo	2123 (37.7%)	225 (46.7%)	2348 (38.4%)
- Preto	172 (3.1%)	12 (2.5%)	184 (3.0%)
- Indígena	11 (0.2%)	2 (0.4%)	13 (0.2%)
- Ignorado	1291 (22.9%)	72 (14.9%)	1363 (22.3%)
Comorbidades:	1815 (32.2%)	326 (67.6%)	2141 (35.0%)
Tipo de Comorbidade			
- Cardiopatia:	180 (3.2%)	62 (12.9%)	242 (4.0%)
- Hematológica:	78 (1.4%)	23 (4.8%)	101 (1.7%)
- Down:	89 (1.6%)	27 (5.6%)	116 (1.9%)
- Hepatopatia:	21 (0.4%)	8 (1.7%)	29 (0.5%)
- Asma:	349 (6.2%)	12 (2.5%)	361 (5.9%)
- Diabetes:	97 (1.7%)	7 (1.5%)	104 (1.7%)
- Neurológica:	290 (5.1%)	77 (16.0%)	367 (6.0%)
- Pulmonar:	106 (1.9%)	19 (3.9%)	125 (2.0%)
- Imunodepressão:	104 (1.8%)	38 (7.9%)	142 (2.3%)
- Nefropatia:	54 (1.0%)	8 (1.7%)	62 (1.0%)
- Obesidade:	169 (3.0%)	35 (7.3%)	204 (3.3%)
Sintomas			
- Dor Abdominal:	386 (6.8%)	35 (7.3%)	421 (6.9%)
- Diarreia:	610 (10.8%)	48 (10.0%)	658 (10.8%)
- Vômito:	790 (14.0%)	71 (14.7%)	861 (14.1%)
- Fadiga:	683 (12.1%)	66 (13.7%)	749 (12.2%)
- Perda de Olfato e/ou Paladar:			

	247 (4.4%)	20 (4.2%)	267 (4.3%)
- Febre:	3627 (64.4%)	299 (62.0%)	3926 (64.2%)
- Tosse:	3559 (63.1%)	231 (47.9%)	3790 (61.9%)
- Dor de Garganta:	674 (12.0%)	36 (7.5%)	710 (11.6%)
- Desconforto Respiratório:	2653 (47.1%)	322 (66.8%)	2975(48.6%)

Tabela 2: Letalidade Segundo Faixas Etárias em Porcentagem e Intervalo de Confiança 95%

	Faixas Etárias				
0 a 4	5 a 9	10 a 14	15 a 18	Total	
(N=3498)	(N=779)	(N=804)	(N=1037)	(N=6118)	
Número de Óbitos					
241	48	65	128	482	
Letalidade					
6.9%	6.2%	8.1%	12.3%	7.9%	
Intervalo de Confiança*					
(5.3-6.8)	(4.7-8.1)	(6.4-10.1)	(10.5-14.5)	(7.2-8.6)	

*Calculo de IC95 de proporção realizado pelo teste modificado de Wald para $p < 0.05$

Tabela 3: Letalidade Segundo Presença de Comorbidades e Intervalo de Confiança 95%

	Presença de Comorbidades		
Não	Sim	Total	
(N=3977)	(N=2141)	(N=6118)	
Número de Óbitos			
156	326	482	
Letalidade			
3.9%	15.2%	7.9%	
Intervalo de Confiança*			
(3.3-4.6)	(13.8-16.8)	(7.2-8.6)	

*Calculo de IC95 de proporção realizado pelo teste modificado de Wald para $p < 0.05$

Tabela 4: Modelo de Regressão Logística Múltipla Para Desfecho Óbito

	Modelo Simples		Modelo Múltiplo	
	p-valor	OR(IC95)	p-valor	OR(IC95)
Homem:	0.082	0.85 (0.72- 0.99)	0.02	0.03 (0.03-0.04)
0 a 4 anos:	<0.001	0.73 (0.63-0.85)	0.456	1.04 (0.84-1.30)
5 a 9 anos:	0.0578	0.74 (0.57-0.95)	0.11	0.77 (0.58-1.0)
10 a 14 anos:	0.816	1.03 (0.82-1.29)	-	-
15 a 18 anos:	<0.001	1.89 (1.57-2.25)	<0.001	1.93 (1.52-2.46)
Pretos e Pardos:	<0.001	1.4 (1.2-1.65)	<0.001	1.48 (1.26-1.75)
Cardiopatia:	<0.001	4.47 (3.45-5.76)	<0.001	3.54 (2.66-4.70)
Hematologica:	<0.001	3.57 (2.36-5.26)	<0.001	2.76 (1.73-4.30)
Down:	<0.001	3.67 (2.52-5.30)	0.005	2.15 (1.34-3.24)
Hepatopatia:	<0.001	4.51 (2.17-8.73)	0.13	2.08 (0.9-4.48)
Asma:	<0.001	0.39 (0.23-0.61)	0.002	0.4 (0.23-0.63)
Diabetes:	0.662	0.84 (0.41-1.53)	-	-
Neuropatia:	<0.001	3.5 (2.78-4.38)	<0.001	3.31 (2.57-4.23)
Doença Pulmonar:	0.003	2.14 (1.38-3.19)	0.54	-
Imunodepressão:	<0.001	4.55 (3.27-6.24)	<0.001	3.33 (2.29-4.76)
Nefropatia:	0.145	1.76 (0.88-3.14)	-	-
Obesidade:	<0.001	2.53 (1.83-3.44)	<0.001	2.28 (1.59-3.21)
Dor Abdominal:	0.731	1.06 (0.78-1.43)	-	-
Diarréia:	0.557	0.91 (0.70-1.17)	-	-
Vômito:	0.666	1.06 (0.85-1.32)	-	-
Fadiga:	0.312	1.15 (0.91-1.44)	-	-
Perda de Olfato:	0.937	0.97 (0.54-1.62)	-	-
Perda de Paladar:	0.799	0.92 (0.5-1.53)	-	-
Febre:	0.308	0.91 (0.77-1.06)	-	-
Tosse:	<0.001	0.54 (0.46-0.63)	<0.001	0.47 (0.4-0.57)
Dor de Garganta:	0.004	0.59 (0.44-0.79)	0.013	0.63 (0.45-0.85)
Desconforto Respiratório	<0.001	2.26 (1.92-2.67)	<0.001	2.49 (2.1-3.0)

Tabela 5: Modelo Final de Regressão Logística Múltipla Para Desfecho Óbito

	p-valor	OR(IC95)
15 a 18 anos:	<0.01	1.80 (1.49-2.20)
Pretos e Pardos:	<0.01	1.43 (1.21-1.68)
Cardiopatia:	<0.01	3.88 (2.92-5.10)
Hematologica:	<0.01	3.03 (1.91-4.68)
Down:	<0.01	2.05 (1.34-3.06)
Neuropatia:	<0.01	3.37 (2.64-4.27)
Imunodepressão:	<0.01	3.75 (2.60-5.32)
Obesidade:	<0.01	1.96 (1.38-2.75)
Desconforto Respiratório:	<0.01	2.08 (1.76-2.47)

Figura 1: Letalidade Covid Pediátrico Segundo Presença ou Não de Comorbidades.

Fonte: SIVEP-GRIPE

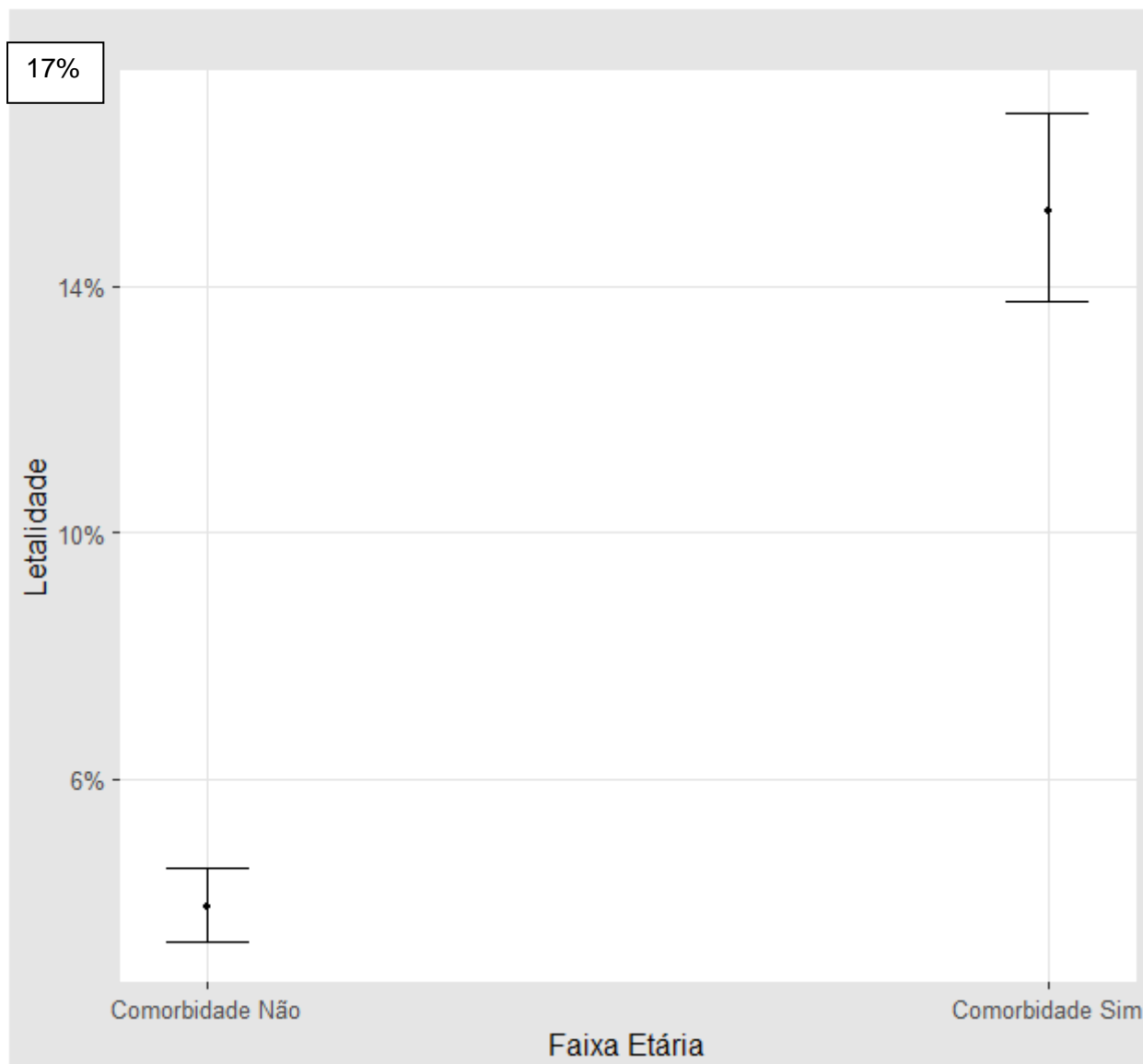


Figura 2: Letalidade Covid Pediátrico Segundo Faixa Etária. Fonte: SIVEP-GRIPE

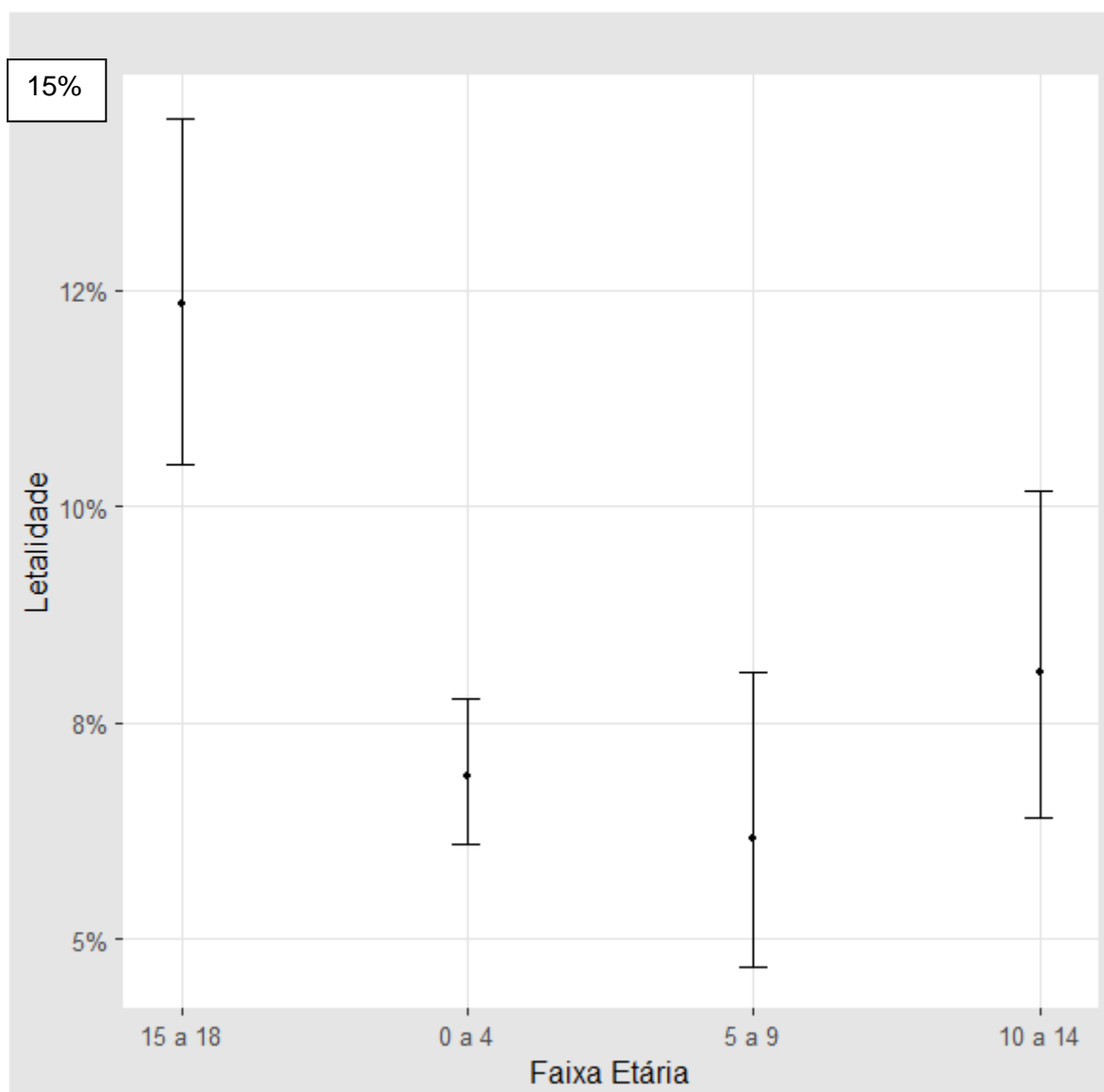
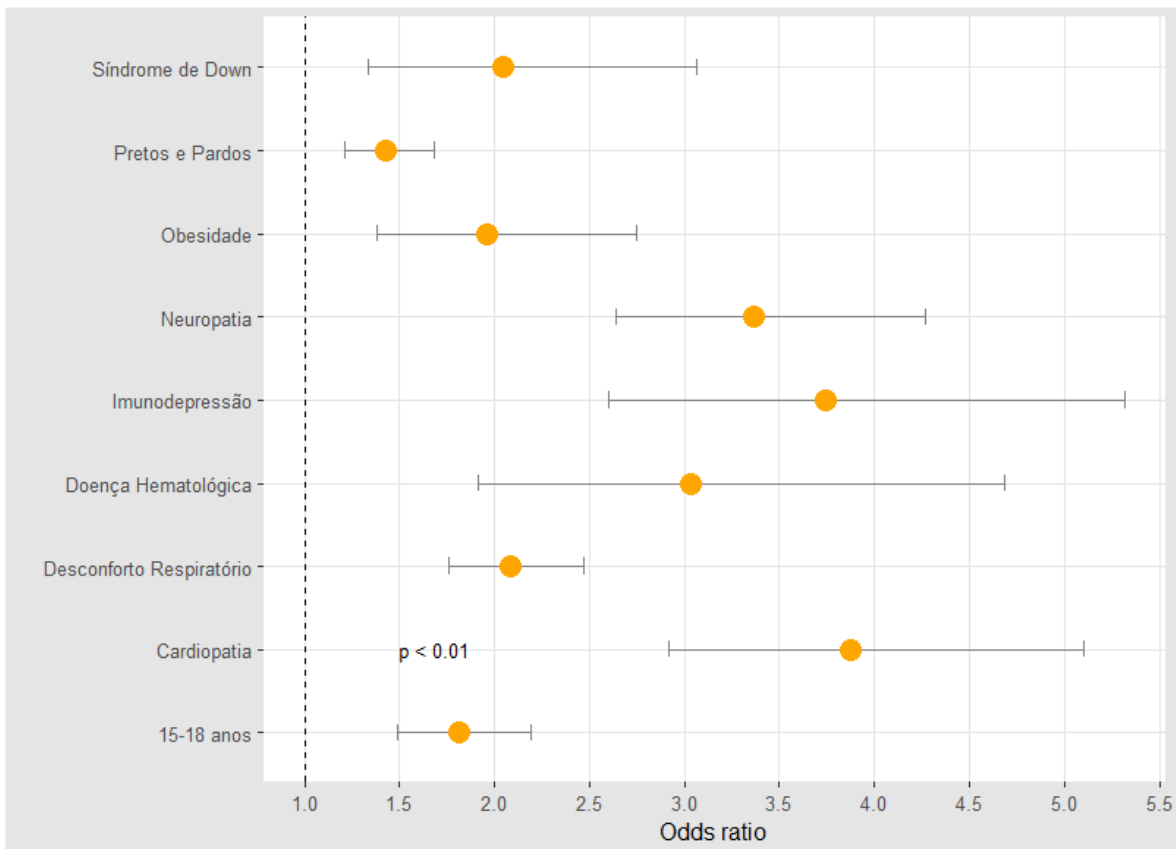


Figura 3: Forest Plot, modelo logístico múltiplo para desfecho óbito no paciente Covid Pediátrico em Odds Ratio.



DISCUSSÃO

O estudo possibilitou estratificar comorbidades pediátricas de relevância para o desfecho óbito na COVID-19. Sobre variáveis sociodemográficas, os achados sugerem que crianças mais velhas na faixa dos 15-18 anos possuem maior razão de chance para óbito do que as demais, achado que pode estar relacionado a resposta similar ao adulto para infecção viral. Esse dado alinha-se com taxas mais elevadas de óbito COVID pediátrico por 100.000 mil habitantes nos países: Reino Unido, com taxa de 0,09 em 0-9 anos e 0,29 em 10-19 anos e Espanha com taxa de 0,18 em 0-9 anos e 0,37 em 10-19 anos; embora haja países em que essa diferença em taxas não é expressada⁶. No que tange pretos e pardos apresentarem importante chance de óbito, há concordância com dados de levantamento de boletins epidemiológicos brasileiros, pois enquanto cerca de 54,8% da população brasileira é composta por negros, entre os que morreram por COVID-19 e tiveram a raça/cor/etnia identificada como pardos e pretos, esse percentual foi de 61%²⁴. Pontua-se também que a

baixa qualidade dos dados em saúde referentes à morbimortalidade da população negra por COVID-19 reafirma o racismo e, como consequência, potencializa a vulnerabilidade deste grupo²⁴. No que diz respeito ao sintoma desconforto respiratório, ele é um preditor importante de óbito em casos pediátricos, sugerindo sintomatologia respiratória importante, embora rara, de Síndrome Respiratória Aguda Grave (SRAG) como observa-se também no paciente adulto^{3,4}.

Já para comorbidades, temos que Tsankov¹⁵ e colaboradores na revisão sistemática e metanálise de 42 artigos, caracterizaram a frequência de 9.353 pacientes (100%) a presença de 5.9% obesos, 6.6% cardiopatas, 2.3% neuropatas, 0.05% com Síndrome de Down, 8.1% com doenças imunes e 1.0% pacientes hematológicos; porém não foi possível nesse desenho metodológico ilustrar o peso de cada uma dessas patologias de base, embora tragam evidência importante do peso da comorbidade pediátrica para pior desfecho. O presente estudo possibilitou destacar dentre as comorbidades estudadas, cardiopatia, obesidade, neuropatia, doenças hematológicas, imunológicas e trissomia do 21 com razões de chance estatisticamente significativas segundo o desfecho óbito.

As limitações do estudo foram: depender de dados secundários, com possíveis erros de preenchimento e/ou omissão de dados; compreender série temporal de 2021 até julho e avaliar o diagnóstico de COVID-19 pelo método do RT-PCR (transcrição reversa seguida de reação em cadeia da polimerase), fato esse que arvora o banco de dados na disponibilidade de testagem da população pelo sistema único de saúde (SUS).

CONCLUSÃO

Pacientes pediátricos de maior faixa etária dos 15 a 18 anos, pretos e pardos, com comorbidades, possuem razão de chance elevada para óbito. Assim como os que apresentam desconforto respiratório. Obesos, Cardiopatas, portadores de doenças Hematológicas, Síndrome de Down, Neuropatas e Imunodeprimidos foram as comorbidades que significaram maior razão de chance para óbito. Cardiopatas e imunodeprimidos destacam-se pois ostentam maiores chances de óbito dentre todas as comorbidades estudadas.

REFERENCIAS

- [1] Zhu N, Zhang D, Wang W, Li X, Yang B, Song J, et al. A novel coronavirus from patients with pneumonia in China, 2019. *N Engl J Med* [Internet]. 2020 Feb [cited 2020 Mar 4];382:727-33. Available from: Available from: <http://doi.org/10.1056/NEJMoa2001017>
- [2] Universidade Johns Hopkins, Coronavirus Resorce Center, New Cases of Covid-19 in the Word Countries, 2021. Disponível em : <https://coronavirus.jhu.edu/map.html>
- [3] Epidemiologic, clinical, and laboratory findings of the COVID-19 in the current pandemic: systematic review and meta-analysis. *BMC Infect Dis*. 2020; 20: 640
- [4] Sudre, C.H., Murray, B., Varsavsky, T. et al. Attributes and predictors of long COVID. *Nat Med* 27, 626–631 (2021). <https://doi.org/10.1038/s41591-021-01292-y>
- [5] Li B, Zhang S, Zhang R, Chen X, Wang Y, Zhu C. Epidemiological and Clinical Characteristics of COVID-19 in Children: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Front Pediatr*. 2020;8:591132. Published 2020 Nov 2. doi:10.3389/fped.2020.591132
- [6] Children and young people remain at low risk of COVID-19 mortality. *Lancet Child Adolesc Health*. 2021; 5: e12-e13. *Front Pediatr*. 2020; 8591132
- [7] Open schools, COVID-19, and child and teacher morbidity in Sweden. *New Engl J Med*. 2021; 384: 669-671.
- [8] Molteni E, Sudre et.al. Illness duration and symptom profile in symptomatic UK school-aged children tested for SARS-CoV-2. *Lancet Child Adolesc Health*. 2021 Aug 3:S2352-4642(21)00198-X. doi: 10.1016/S2352-4642(21)00198-X. Epub ahead of print. PMID: 34358472.
- [9] RIVM Committed to health and sustainability [homepage on the Internet]. Children and COVID-19 [cited 2020 May 5]. Available from: <https://www.rivm.nl/en/novel-coronavirus-covid-19/children-and-covid-19>
- [10] Painel coronavírus, atualizado em 15/06/2021, disponível em: <https://covid.saude.gov.br/>
- [11] SARS-CoV-2 Variant Classifications and Definitions. Centers of Disease Control and Prevention. <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/variants/variant-info.html>
- [12] Boletim Epidemiológico: Síndrome inflamatória multissistêmica pediátrica (SIM-P), temporalmente associada à Covid-19 Secretaria de Vigilância em Saúde | Ministério da Saúde, volume 51 | out, 2020.
- [13] Verdoni L, Mazza A, Gervasoni A, Martelli L, Ruggeri M, Ciuffreda M, et al [homepage on the Internet]. An outbreak of severe Kawasaki-like disease at the Italian epicentre of the SARS-CoV-2 epidemic: an observational cohort study [cited 2020 May 15]. Available from: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)31103-X](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)31103-X)

- [14] Eitan N Berezin Departamento Científico de Infectologia da Associação de Pediatria de São Paulo. 18/05/2020. Síndrome Multissistêmica Inflamatória Pediátrica (Síndrome associada temporalmente ao COVID-19).
- [15] Tsankov BK, Allaire JM, Irvine MA, et al. Severe COVID-19 Infection and Pediatric Comorbidities: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Int J Infect Dis.* 2021;103:246-256. doi:10.1016/j.ijid.2020.11.163
- [16] CNN, 20 de julho de 2021. Maioria dos estados deve reabrir escolas em agosto, segundo levantamento, Retorno mais amplo das atividades está relacionado à vacinação dos professores e queda de indicadores da pandemia. <https://www.cnnbrasil.com.br/nacional/2021/07/20/maioria-dos-estados-deve-reabrir-escolas-em-agosto-segundo-levantamento>.
- [17] Agresti A., Coull B.A. Approximate is better than 'exact' for interval estimation of binomial proportions. *Am. Stat.* 1998;52:119–126. doi: 10.2307/2685469
- [18] Wickham H, Averick M, Bryan J, Chang W, McGowan L, François R, et al. Welcome to the tidyverse. *J Open Source Softw.* 2019 Nov 21;4(43):1686.
- [19] Wickham H (2016). *ggplot2: Elegant Graphics for Data Analysis*. Springer-Verlag New York. ISBN 978-3-319-24277-4, <https://ggplot2.tidyverse.org>.
- [20] Fernihough A, Henningsen A. mfx: Marginal Effects, Odds Ratios and Incidence Rate Ratios for GLMs. <https://cran.r-project.org/web/packages/mfx/index.html>
- [21] Athens J, Harell F, Fox J, R-Core (2021). pubh: A Toolbox for Public Health and Epidemiology. <https://cran.r-project.org/web/packages/pubh/index.html>
- [22] Guerriero, Iara Coelho Zito. Resolução nº 510 de 7 de abril de 2016 que trata das especificidades éticas das pesquisas nas ciências humanas e sociais e de outras que utilizam metodologias próprias dessas áreas. *Ciênc. saúde coletiva*, Rio de Janeiro, v. 21, n. 8, p. 2619-2629.
- [23] Brasil. Ministério da Saúde. Departamento de Informática do Sistema Único de Saúde (Datasus). Brasília; s.d. Disponível em: <https://opendatasus.saude.gov.br/dataset/bd-srag-2021/resource/42bd5e0e-d61a-4359-942e-ebc83391a137>
- [24] Araujo, Edna Maria et. al. SciELO Preprints. 2020-10-09. Covid-19 - Morbimortalidade pela COVID-19 segundo raça/cor/etnia: a experiência do Brasil e dos Estados Unidos. DOI: 10.1590/SciELOPreprints.1318. Disponível em: <https://pesquisa.bvsalud.org/portal/resource/pt/pps-1318>