

UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO DE JANEIRO

ISABELA DE CARVALHO LEITÃO

YASMIN CERQUEIRA CALZOLARI

**COVID-19 PEDIÁTRICO: perfil epidemiológico, sintomático e performance de
testes diagnósticos.**

RIO DE JANEIRO

2024

Isabela de Carvalho Leitão

Yasmin Cerqueira Calzolari

**COVID-19 PEDIÁTRICO: perfil epidemiológico, sintomático e performance de
testes diagnósticos**

Trabalho de Conclusão de Curso (especialização) apresentado ao Programa
Residência Médica em Doenças Infecciosas e Parasitárias do Hospital
Universitário Clementino Fraga Filho, da Universidade Federal do Rio de
Janeiro, como requisito à obtenção do título de Especialista em Infectologia.

Orientadora:

Terezinha Marta Pereira Pinto Castiñeiras

Rio de Janeiro

2024

FICHA CATALOGRÁFICA

FOLHA DE APROVAÇÃO

Isabela de Carvalho Leitão

Yasmin Cerqueira Calzolari

COVID-19 PEDIÁTRICO: perfil epidemiológico, sintomático e performance de testes diagnósticos

Trabalho de Conclusão de Curso (especialização) apresentada ao Programa Residência Médica em Doenças Infecciosas e Parasitárias do Hospital Universitário Clementino Fraga Filho, da Universidade Federal do Rio de Janeiro, como requisito à obtenção do título de Especialista em Infectologia.

Aprovada em:

Terezinha Marta Pereira Pinto Castiñeiras, MD/PhD, NEEDIER - UFRJ

Elizabeth Stankiewicz Machado, MD/PhD, PPGDIP - UFRJ

Thalita Fernandes de Abreu, MD/PhD, IPPMG - UFRJ

À nossa família

AGRADECIMENTOS

Aos nossos pais e irmãos, pelo incentivo e suporte diários, não seria possível alcançar a linha de chegada sem receber o apoio de vocês no percurso.

À nossa orientadora, Terezinha Marta Castiñeiras, e toda a equipe do NEEDIER, que permitiu e apoiou a realização desse e de muitos trabalhos buscando o avanço do conhecimento na infectologia.

À nossa coordenadora, Erika Gouvêa, pelo exemplo de pessoa e profissional que nos guiou em nossa trajetória nesses últimos três anos.

Aos nossos amigos de residência, Felipe, Lucas, Luiza e Winnever, que compartilharam conosco a estrada e deixaram o caminho mais leve.

Ao Mateus, pelos anos de apoio e carinho nessa jornada.

Aos nossos amigos, Victor Akira e Laura Zalcberg, por sua contribuição fundamental para a construção desse trabalho.

Aos médicos do serviço da DIP do HUCFF, em especial aos companheiros de plantão, pelo carinho, cuidado e paciência ao transmitirem seus ensinamentos ao longo da nossa formação.

Às nossas bebês de 4 patas, Mariola e Amora, pelo amor e suporte irrestritos.

“Não existe uma revolução final. As revoluções são infinitas”

EVGUENY ZAMIATIN

RESUMO

LEITAO, Isabela de Carvalho; CALZOLARI, Yasmin Cerqueira. COVID-19 PEDIÁTRICO: perfil epidemiológico, sintomático e performance de testes diagnósticos. Trabalho de Conclusão de Curso (Especialização - Infectologia – Hospital Universitário Clementino Fraga Filho, Universidade Federal do Rio de Janeiro, Rio de Janeiro, 2024).

Com os primeiros casos da infecção por SARS-CoV-2 em dezembro de 2019, e sua disseminação global, o meio científico rapidamente mobilizou-se para a pesquisa e produção de trabalhos que buscassem entender essa patologia até então desconhecida. Inicialmente, a maior parcela de indivíduos acometidos eram adultos, e os esforços acadêmicos foram direcionados à essa faixa etária. No entanto, com o avanço da pandemia, observou-se um aumento no número de casos de covid-19 pediátrico, incluindo a evolução para desfechos graves, com uma tendência crescente no percentual de Síndrome Respiratória Aguda Grave por covid-19 em crianças no Brasil. Contudo, os estudos quanto à apresentação clínica, desfechos e desempenho dos métodos diagnósticos nessa população são, ainda, escassos. Nesse contexto, esse trabalho tem por objetivo descrever as manifestações clínicas da covid-19 em indivíduos com menos de 18 anos, comparando-os com a população adulta, além de avaliar a performance dos testes rápidos no diagnóstico da covid-19 nessa faixa etária. Trata-se de uma coorte observacional prospectiva desenvolvida no Centro de Triagem e Diagnóstico de COVID-19 na Universidade Federal do Rio de Janeiro (CTD-UFRJ), que analisou amostras coletadas entre agosto de 2020 e dezembro de 2023. Foram 1063 pacientes de 0 a 18 anos de idade, que corresponderam a 3,1% do total de indivíduos testados. Nessa faixa etária, tosse, coriza, espirro e congestão nasal foram os sintomas mais prevalentes. Diferentemente de adultos, não houve associação entre o diagnóstico de covid-19 e a presença de tosse, ageusia, calafrios, mialgia ou astenia, mas houve a associação entre a presença cefaleia e congestão conjuntival e o diagnóstico da doença, o que não ocorreu em adultos. Notou-se distribuição diferente de sintomas quando comparadas diferentes faixas etárias dentro da população pediátrica. A presença de cefaleia foi positivamente associada ao diagnóstico de covid-19 naqueles entre 6 e 12 anos, enquanto naqueles entre 13 e 18 anos, febre e anosmia

tiveram associação positiva, assemelhando-se aos adultos. Na população de 0 a 5 anos, nenhum sintoma associou-se de forma positiva com o diagnóstico da doença, sendo tosse, congestão nasal, náuseas e vômitos negativamente associados. Quanto à comparação da carga viral em amostra respiratória, indivíduos com menos de 18 anos apresentaram valores significativamente menores que os adultos, especialmente menores de 5 anos de idade. Essa menor concentração viral poderia correlacionar-se a pior performance dos testes antigênicos, conforme relatado na literatura. Nota-se, no entanto, que a performance do teste está associada ao tipo de material coletado, não diferindo entre adultos e crianças quando comparados exclusivamente *swabs* nasais. Assim, conclui-se que a apresentação clínica em indivíduos com menos de 18 anos difere daquela dos adultos. Adicionalmente, ela difere entre as faixas etárias dentro da população pediátrica, e os sintomas, de forma geral, têm baixo valor preditivo para o diagnóstico da covid-19 nessa população. Por fim, a menor carga viral detectada em material respiratório parece estar associada ao método de coleta (nasal vs nasofaríngeo) e não à população especificamente.

Palavras-chave: Covid-19; SARS-CoV-2; Crianças; Testes Rápidos Antigênicos

ABSTRACT

LEITÃO, Isabela de Carvalho; CALZOLARI, Yasmin Cerqueira. PEDIATRIC COVID-19: epidemiological profile, symptoms, and performance of diagnostic tests. Residency Conclusion Thesis (Infectious Diseases – Hospital Universitário Clementino Fraga Filho, Universidade Federal do Rio de Janeiro, Rio de Janeiro, 2024).

With the first cases of SARS-CoV-2 infection in December 2019 and its global spread, the scientific community quickly mobilized to research and produce studies aimed at understanding this previously unknown disease. Initially, the majority of those affected were adults, and academic efforts were directed towards this age group. However, as the pandemic progressed, an increase in paediatric COVID-19 cases was observed, including severe outcomes, with a rising trend in the percentage of Severe Acute Respiratory Syndrome (SARS) due to COVID-19 in children in Brazil. Despite this, studies on clinical presentation, outcomes, and diagnostic test performance in this population are still scarce. In this context, this study aims to describe the clinical manifestations of COVID-19 in individuals under 18 years of age, comparing them to the adult population, and to assess the performance of rapid antigen tests in diagnosing COVID-19 in this age group. This is a prospective observational cohort study conducted at the Centro de Triagem e Diagnóstico de COVID-19 at the Universidade Federal do Rio de Janeiro (CTD-UFRJ), analysing samples collected from August 2020 to November 2023. The cohort included 1,063 patients aged 0 to 18 years, representing 3.1% of the total number of individuals tested. Among children, the most prevalent symptoms were cough, runny nose, sneezing, and nasal congestion. Unlike adults, there was no association between COVID-19 diagnosis and the presence of cough, ageusia, chills, myalgia, or asthenia. However, in this age group, there was a positive association between headache and conjunctival congestion with a positive result, which was not seen in adults. Symptom distribution varied when comparing different paediatric age groups. Headache was positively associated with a COVID-19 diagnosis in those aged 6 to 12 years, while in those aged 13 to 18 years, fever and anosmia were positively associated, resembling the adult population. In the 0 to 5-year age

group, no symptoms were positively associated with a COVID-19 diagnosis, and cough, nasal congestion, nausea, and vomiting were negatively associated. Regarding the comparison of viral load in respiratory samples, individuals under 18 had significantly lower values than adults, particularly those under 5 years of age. This lower viral load might correlate with poorer performance of antigen tests, as reported in the literature. However, it should be noted that test performance is associated with the type of sample collected, and no difference was found between adults and children when only nasal swabs were compared. In conclusion, clinical presentation in individuals under 18 differs from that in adults. Additionally, it varies within the paediatric population across different age groups, and symptoms, in general, have low predictive value for diagnosing COVID-19 in this population. Finally, the lower viral load detected in respiratory samples appears to be associated with the type of collection method (nasal vs nasopharyngeal) rather than the specific population.

Keywords: Covid-19; SARS-CoV-2; Children; Rapid Antigen Tests

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 Esquema da estrutura viral do SARS-CoV-2.....	20
Figura 2. Esquema de transcrição genética do SARS-CoV-2.....	22
Figura 3. Distribuição da incidência de SRAG decorrente da covid-19 segundo a faixa etária – Brasil, 2024 até a semana epidemiológica 9.....	39
Figura 4. Prevalência de sintomas que motivaram a procura por atendimento para testagem para covid-19 na população com menos de 18 anos.	55
Figura 5. Prevalência da distribuição de sintomas e razão de chances da associação com resultado de rRT-PCR positivo para covid-19 em indivíduos com menos de 18 anos.....	56
Figura 6. Razão de chances da associação de sintomas com resultado de rRT-PCR positivo para covid-19 em indivíduos com menos de 18 anos (laranja) e adultos (azul).....	59
Figura 7. Razão de chances da associação de sintomas com resultado de rRT-PCR positivo para covid-19 em indivíduos com menos de 18 anos divididos por faixa etária conforme: 0 a 5 anos (tom claro), 6 a 12 anos (tom mediano), e 13 a 18 anos (tom escuro).....	61
Figura 8. Razão de chances da associação de sintomas com resultado de rRT-PCR positivo para covid-19, e frequência de sintomas em indivíduos com e sem diagnóstico de covid-19, com menos de 18 anos divididos por faixa etária conforme: 0 a 5 anos (A), 6 a 12 anos (B), e 13 a 18 anos (C).	62
Figura 9. Distribuição de valores de C_T (<i>cycle threshold</i>) para o alvo genético viral N1 de SARS-CoV-2. Em (A) de acordo com faixa etária e em (B) de acordo com faixa etária e presença de sintomas.	64

LISTA DE QUADROS

Quadro 1. Razão de chances da associação de sintomas com resultado de rRT-PCR positivo para covid-19 em adultos e indivíduos com menos de 18 anos.....60

Quadro 2. Sensibilidade e especificidade do teste rápido antigênico em diferentes faixas etárias, estado sintomático e material coletado.....65

LISTA DE TABELAS

Tabela 1. Características clínicas e epidemiológicas de indivíduos com menos de 18 anos que testaram para covid-19, dividido por resultado de rRT-PCR.....	54
Tabela 2. Características clínicas e epidemiológicas de adultos e indivíduos com menos de 18 anos com diagnóstico de covid-19.....	57
Tabela 3. Sintomas de adultos e indivíduos com menos de 18 anos sintomáticos com diagnóstico de covid-19.....	58

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

ANVISA	Agência Nacional de Vigilância Sanitária
CDC	Centros de controle e prevenção de doenças, do inglês <i>Centers for Disease Control and Prevention</i>
covid-19	Doença associada ao coronavírus-2019, do inglês <i>coronavirus disease-2019</i>
C _T	Limiar de detecção no rRT-PCR, do inglês <i>cycle threshold</i>
CTD-UFRJ	Centro de Triagem e Diagnóstico da Universidade Federal do Rio de Janeiro
DDIS	Dias desde o início dos sintomas
DK	Doença de Kawasaki
DM1	Diabetes Mellitus tipo 1
DMEM	Meio de Eagle modificado Dulbecco, do inglês <i>Dulbecco's Modified Eagle Medium</i>
ECA2	Enzima conversora de angiotensina-2
ESPIN	Emergência em Saúde Pública de Importância Nacional
IL-17A	Interleucina 17A
IFN-γ	Interferon gama
IPPMG	Instituto de Puericultura e Pediatria Martagão Gesteira
IQR	Intervalo interquartil
MERS	Síndrome Respiratória do Oriente Médio, do inglês <i>Middle East Respiratory Syndrome</i>
MERS-CoV	Coronavírus associado à Síndrome Respiratória do Oriente Médio, do inglês <i>Middle East Respiratory Syndrome Coronavirus</i>
mRNA	RNA mensageiro, do inglês <i>messenger RNA</i>
mRNAsg	RNA mensageiro subgenômico
MS	Ministério da Saúde
NF	Nasofaríngeo
NZ	Meato Nasal Médio
OMS	Organização Mundial da Saúde
OR	Razão de Chances, do inglês <i>odds ratio</i>
ORF	Fase de leitura aberta, do inglês <i>open reading frame</i>

RBD	Domínio de Ligação ao Receptor, do inglês <i>receptor binding domain</i>
RNA	Ácido Ribonucleico, do inglês <i>ribonucleic acid</i>
rRT-PCR	Reação em cadeia da polimerase quantitativa em tempo real, com etapa de transcrição reversa, do inglês <i>real-time Reverse Transcription Polymerase Chain Reaction</i>
SARS	Síndrome Respiratória Aguda Grave, do inglês <i>Severe Acute Respiratory Syndrome</i>
SARS-CoV	Coronavírus associado à Síndrome Respiratória Aguda Grave, do inglês <i>Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus</i>
SARS-CoV-2	Coronavírus associado à Síndrome Respiratória Aguda Grave do tipo 2, do inglês <i>Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus type 2</i>
SIM-P	Síndrome Inflamatória Multissistêmica Pediátrica
sfRNA	RNA de fita simples
SRAG	Síndrome Respiratória Aguda Grave
SUS	Sistema Único de Saúde
TR-Ag	Teste rápido baseado em antígeno
TRS	Trato respiratório superior

SUMÁRIO

RESUMO.....	7
ABSTRACT	9
LISTA DE FIGURAS.....	11
LISTA DE QUADROS	12
LISTA DE TABELAS	13
LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS.....	14
1. INTRODUÇÃO.....	18
1.1 O SARS-COV-2	18
1.1.1 Família coronaviridae e seu papel em epidemias.....	18
1.1.2 O SARS-CoV-2.....	19
1.1.3 A pandemia por SARS-CoV-2	23
1.2 A COVID-19	25
1.2.1 Manifestações clínicas e epidemiologia	25
1.2.2 Métodos diagnósticos.....	28
1.2.3 Modos de transmissão e medidas de prevenção da infecção	30
1.2.4 Vacinação.....	32
1.3 A COVID-19 NA POPULAÇÃO PEDIÁTRICA.....	37
1.3.1 A população pediátrica em diversas epidemias de coronavírus	37
1.3.2 Epidemiologia e manifestações clínicas	38
1.3.3 Transmissibilidade.....	42
1.3.4 Métodos diagnósticos.....	43
1.3.5 Vacinação na população pediátrica.....	46
2. OBJETIVOS.....	49
3. MATERIAIS E MÉTODOS.....	50
3.1 DESENHO DO ESTUDO E POPULAÇÃO ESTUDADA	50
3.2 COLETA DE AMOSTRAS DE TRATO RESPIRATÓRIO SUPERIOR	50
3.3 TESTES RÁPIDOS ANTIGÊNICOS (TR-Ags).....	51
3.4 EXTRAÇÃO DE RNA E rRT-PCR.....	51
3.5 ANÁLISE ESTATÍSTICA.....	52
4. RESULTADOS	53
4.1 CARACTERÍSTICAS DA POPULAÇÃO PEDIÁTRICA.....	53
4.2 COMPARAÇÃO DE APRESENTAÇÃO CLÍNICA ENTRE INDIVÍDUOS COM MENOS DE 18 ANOS E ADULTOS	56

4.3	COMPARAÇÃO DA APRESENTAÇÃO CLÍNICA EM DIVERSAS FAIXAS ETÁRIAS DENTRE INDIVÍDUOS COM MENOS DE 18 ANOS.....	61
4.4	COMPARAÇÃO DA CARGA VIRAL EM DIFERENTES FAIXAS ETÁRIAS EM INDIVÍDUOS SINTOMÁTICOS E ASSINTOMÁTICOS	63
4.5	PERFORMANCE DE TESTES RÁPIDOS ANTIGÊNICOS NA POPULAÇÃO PEDIÁTRICA	65
5.	DISCUSSÃO.....	66
6.	CONCLUSÕES.....	72
7.	BIBLIOGRAFIA.....	74
8.	APÊNDICE	93

1. INTRODUÇÃO

1.1 O SARS-COV-2

1.1.1 Família coronaviridae e seu papel em epidemias

A família *Coronaviridae* é composta por vírus sfRNA+ e destacam-se, dentre os seus membros, os coronavírus. Esses são divididos taxonomicamente nos gêneros alfa, beta, gama e delta-coronavírus. São patogênicos a diversos animais, sendo classicamente responsáveis por infecções respiratórias sazonais em humanos e, em menor escala, infecções gastrointestinais. Dentre os 6 coronavírus originalmente identificados como patogênicos para humanos, destacam-se o HCoV-229E, um alfa-coronavírus, e o HCoV-OC43, um beta-coronavírus (BOSCH; SMITS; HAAGMANS, 2014), responsáveis por quadros brandos.

Em dois momentos da história prévios à recente pandemia, os coronavírus foram responsáveis por epidemias localizadas associadas a quadros graves e de elevada letalidade. Em 2003, casos crescentes de síndrome respiratória aguda grave (SARS, do inglês *Severe Acute Respiratory Syndrome*) foram relatados no continente asiático, originando-se na China (DE WIT et al., 2016). Posteriormente, identificou-se como agente causador um coronavírus, que veio a ser denominado SARS-CoV. No total, 8096 casos foram relatados na época, com 774 mortes ocorrendo em 27 países (OMS, 2015). Em 2012, de forma similar, casos graves de síndrome respiratória aguda associados a um novo coronavírus foram identificados no Oriente Médio e se espalharam por regiões próximas graças ao tráfego de indivíduos. Esse vírus, posteriormente denominado MERS-CoV (do inglês *Middle East Respiratory Syndrome* traduzido como Síndrome Respiratória do Oriente Médio), foi responsável por menos casos, com 2196 reportados até o momento, representando uma menor transmissão humano-a-humano. No entanto, sua letalidade chegou a 36%, sendo o vírus responsável por 936 óbitos (OMS, 2023a). Casos de MERS-CoV continuam acontecendo até a atualidade.

Em ambos os casos, o vírus então identificado como causador da doença chegou ao humano através do processo de *spillover*. No caso do SARS-CoV,

morcegos eram possivelmente o reservatório natural do vírus, com outros animais servindo de hospedeiros intermediários até a transmissão aos humanos (GUAN et al., 2003). Essa interação entre animais e humanos foi favorecida, à época, pelo rico comércio animal em mercados chineses, com interação de diferentes espécies. Para o MERS-CoV, o reservatório natural também parece ser o morcego, com dromedários como hospedeiros intermediários. Atividades econômicas que cursam com a interação de humanos e dromedários no Oriente Médio parecem ter papel fundamental no início dos casos de MERS-CoV e na sua manutenção como agente infeccioso na região (KANDEIL et al., 2019; MOSTAFA et al., 2020).

A pluralidade de hospedeiros e a capacidade de transmissão interespécies dos coronavírus os coloca como uma infecção de interesse público. Considerando a manutenção de atividades de risco para a infecção e disseminação de zoonoses, com contato próximo entre animais e deles com humanos, a possibilidade de emergência de novos coronavírus como patógenos humanos é inquestionável e de sumo interesse para a saúde pública mundial.

1.1.2 O SARS-CoV-2

No final de 2019, um surto de casos graves de pneumonia de etiologia inicialmente desconhecida foi identificado em Wuhan, na China (YANG et al., 2020; ZHOU et al., 2020b). Identificou-se como causador desse surto um coronavírus, inicialmente denominado 2019-nCoV. Após análise genética, identificou-se grande similaridade desse novo coronavírus com o SARS-CoV (aproximadamente 79% de similaridade), sendo o vírus renomeado pelo Comitê Internacional de Taxonomia de Vírus como SARS-CoV-2 (HU et al., 2021). A doença causada por ele recebeu o nome de covid-19 (do inglês *CoronaVirus Disease-19*).

O SARS-CoV-2 é um betacoronavírus fenotipicamente similar aos outros coronavírus. Compõe-se de uma partícula esférica envelopada cuja superfície é recoberta por proteínas de espícula (S, do inglês *spike*), de membrana (M) e de envelope (E). Dentro do envelope encontramos seu nucleocapsídeo, formado pelo material genético e a proteína N. Seu material genético é o maior dentre os

vírus do tipo RNA, sendo composto de aproximadamente 30.000 nucleotídeos (FIGURA 1).

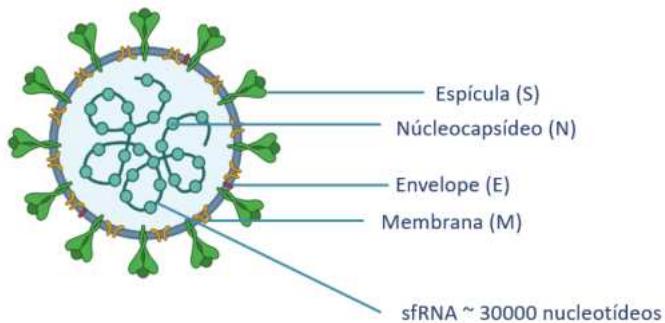


Figura 1 Esquema da estrutura viral do SARS-CoV-2. Destacam-se as proteínas virais de superfície de espícula (S), envelope (E) e membrana (M), a proteína de núcleocapsídeo (N), e o material genético RNA simples fita (sfRNA) de aproximadamente 30000 nucleotídeos.

Fonte: autoral, elaborado com Biorender®

O genoma do SARS-CoV-2 consiste em 14 fases de leitura abertas (ORFs, do inglês *open reading frames*), incluindo duas regiões não codificantes nos extremos e múltiplas regiões que codificam proteínas estruturais, proteínas acessórias e proteínas não estruturais. As proteínas estruturais – proteínas N, M, E e S, previamente citadas – são essenciais para a montagem viral e produção da partícula viral, tendo importante papel na patogênese viral (BAI; ZHONG; GAO, 2022). As proteínas não estruturais sofrem grande variabilidade e a função de muitas ainda é desconhecida; presume-se que podem estar associadas com a regulação da resposta do hospedeiro à infecção viral, tendo, portanto, papel na patogênese viral (GORBALENYA et al., 2006; PERLMAN; NETLAND, 2009)

A proteína S medeia a ligação da partícula viral ao receptor celular, promovendo a fusão da membrana viral àquela celular e, portanto, a entrada da partícula viral na célula. É sua disposição em coroa, disposta no envelope viral, que dá nome aos coronavírus (RAHMAN et al., 2021). Essa proteína é composta por duas unidades – S1, responsável pela ligação; e S2, responsável pela fusão viral. Na porção S1 localiza-se a sua porção RBD (do inglês *receptor binding domain* ou domínio de ligação ao receptor), que se liga à proteína humana ECA2 (enzima conversora de angiotensina-2) (WALLS et al., 2020). Após a ligação viral, o

processo de fusão é auxiliado pela porção S2 da proteína S, onde estão localizadas as regiões HR1 e HR2 que, interagindo, aproximam a membrana viral daquela celular. Em todos os coronavírus, a proteína S é clivada por proteínas do hospedeiro, o que parece causar uma mudança conformacional que auxilia no processo de fusão. No SARS-CoV-2, a inserção de 4 aminoácidos na junção das subunidades S1 e S2 possibilita uma clivagem efetiva pela furina e outras proteases; adicionalmente, essa mudança parece favorecer a mudança conformacional da proteína que favorece a ligação do RBD ao receptor, o que pode estar associado a maior infectividade do vírus (HU et al., 2021). Devido a sua exposição e papel na entrada da partícula viral na célula, a proteína S é um alvo de anticorpos neutralizantes e o foco de estratégias terapêuticas, incluindo desenvolvimento de vacinas (HU et al., 2021; KADAM et al., 2021; WALLS et al., 2020).

Uma vez dentro da célula, o vírus passa pelo processo de transcrição e replicação genética. Na porção 5' final do RNA viral, duas grandes fases de leitura aberta (ORF1a e ORF1b) que codificam as poliproteínas pp1a e pp1ab são traduzidas por ribossomos do hospedeiro. Essas poliproteínas sofrem proteólise e resultam em proteínas não-estruturais responsáveis pelo complexo de replicação e transcrição viral. A síntese de pp1a e pp1ab é possível através de um processo de deslocamento ou *frameshift* do complexo de tradução (GORBALENYA et al., 2006; MASTERS, 2006; V'KOVSKI et al., 2021). Uma vez estruturado o complexo de replicação, inicia-se a síntese de RNA dependente de RNA. A sfRNA+ original dá origem a um RNA- que pode servir de arcabouço para a produção de fitas íntegras de RNA+ ou de RNA mensageiro subgenômico (mRNAsg), no qual o processo de transcrição ocorre de forma descontínua, pela ligação da RNA polimerase em diferentes pontos, e leva a produção de mRNAsg de diferentes comprimentos que são marcas do processo de transcrição dos coronavírus e outros *Nidovirales* (MASTERS, 2006). Os diferentes mRNAsg serão traduzidos em diferentes proteínas virais, estruturais e não estruturais (FIGURA 2).

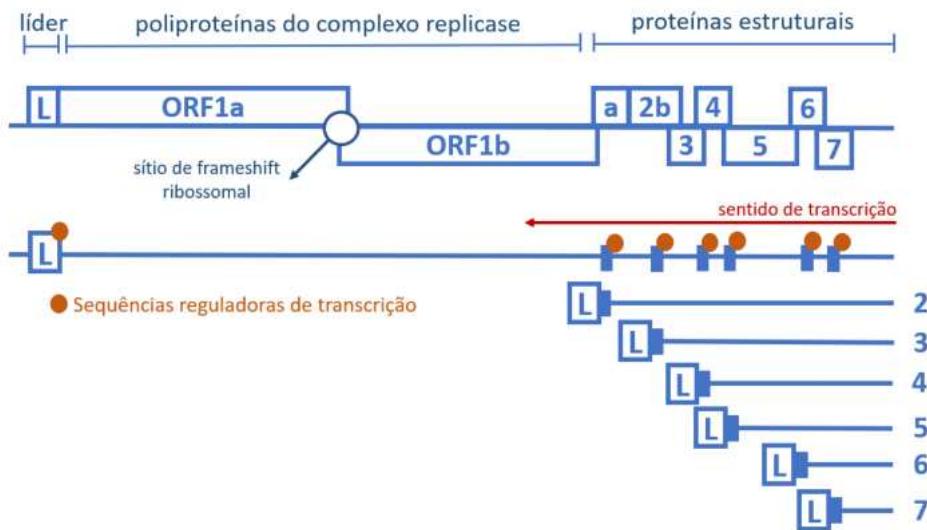


Figura 2. Esquema de transcrição genética do SARS-CoV-2. Representação do material genético do SARS-CoV-2 na sua forma íntegra, com genes codificando proteínas não estruturais (complexo replicase) e estruturais. Destaca-se o sítio de deslocamento do complexo de tradução. O processo de transcrição gênica se dá de forma descontínua, com a produção de diversos RNA mensageiros segmentados (sgRNAm). Na figura, os sgRNAm são representados pelos números 2-7. As sequências reguladoras de transcrição são demonstradas por pontos laranjas.

Fonte: autoral

O material genético viral que será incorporado em novas partículas virais é íntegro e, considerando o tamanho gênico elevado do SARS-CoV-2, processos de revisão e correção são necessários para manter a integridade do vírus. Esses processos não são típicos em vírus do tipo RNA com replicação através de RNA-polimerases dependentes de RNA, mas é garantido, nesse vírus, pela presença de uma exoribonuclease com atividade 3'->5' (GORBALENYA et al., 2006; MINSKAIA et al., 2006; V'KOVSKI et al., 2021). O material genético íntegro replicado junto às proteínas estruturais traduzidas a partir dos mRNAsg permite a montagem de novas partículas virais que saem da célula a partir da via de secreção envolvendo o retículo endoplasmático grosso, o complexo de Golgi e o processo final de exocitose (PERLMAN; NETLAND, 2009).

1.1.3 A pandemia por SARS-CoV-2

Os relatos iniciais de Wuhan, em dezembro de 2019, foram o marco do que se tornaria a maior pandemia do século. Inicialmente, a maioria dos casos relatados da doença apresentavam um vínculo epidemiológico ao mercado de Huanan (HOLMES et al., 2021). No período de um mês, no entanto, casos já estavam sendo notificados em todas as 34 províncias chinesas evidenciando transmissão sustentada entre humanos (CHAN et al., 2020; FENG et al., 2020). Em 13 de janeiro de 2020, o primeiro caso internacional foi notificado, na Tailândia, de um viajante proveniente de Wuhan (OMS, 2020a). Logo, em 30 de janeiro, a Organização Mundial de Saúde (OMS) declarou o surto de uma doença causada por coronavírus como emergência de saúde pública de importância internacional (OMS, 2020b). Nesse momento, a China já estava implementando rigorosas medidas para contenção do espalhamento da doença, com fechamento de cidades e restrição de atividades sociais (CHEN et al., 2021). No entanto, ao redor do mundo, os casos aumentavam diariamente, com novos *clusters* de casos principalmente na Itália, Alemanha, Reino Unido e Estados Unidos (MATHIEU et al., 2023). Em 11 de março, após 114 países serem acometidos pela doença, a OMS declarou o estado de pandemia pela covid-19, clamando por diagnóstico, testagem, isolamento e preparo hospitalar e de profissionais de saúde em todo o planeta (OMS, 2020c).

No Brasil, o primeiro caso de covid-19 foi diagnosticado em São Paulo, em 26 de fevereiro de 2020, associado a um viajante proveniente da Itália que representava, à época, o epicentro da doença. No dia 12 de março do mesmo ano confirmou-se o primeiro óbito pela doença no país (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2023a). O vírus rapidamente se espalhou por todo o território brasileiro. Políticas públicas de distanciamento social foram instituídas pelos governos, principalmente municipal e estadual. No entanto, por estratégias federais baseadas em teorias pouco embasadas, aliado às condições sociais de aglomeração e acesso limitado à saúde da maioria da população, o controle da doença no país foi inadequado (THE LANCET, 2020). Devido a suas dimensões continentais, a pandemia se alastrou no país em etapas; inicialmente acometendo os grandes centros urbanos como Rio de Janeiro e São Paulo, onde o suporte hospitalar extenso já foi insuficiente para suprir a demanda, o vírus

logo encontrou seu caminho até cidades menores, onde a provisão inadequada de leitos de unidade de terapia intensiva, ventiladores e, inclusive, oxigênio mostrou-se crítica. Até abril de 2023, o país representava o terceiro colocado em número de casos confirmados da doença, atrás apenas dos Estados Unidos e da Índia. Além disso, tomava a segunda posição em óbitos associados à doença, com uma taxa de letalidade de 1,87% (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2023a).

O primeiro caso de covid-19 no estado do Rio de Janeiro foi notificado no dia 5 de março, em um paciente morador de Barra Mansa que havia retornado de uma viagem internacional (EMPRESA BRASIL DE COMUNICAÇÃO, 2020). A pandemia no estado foi marcada pela maior mortalidade no país (447 óbitos/100 mil habitantes) (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2023a). Na cidade, em 2020, a taxa de letalidade chegou a 8,7%, diminuindo para 5,6% em 2021 e 0,4% em 2022, queda provavelmente resultante da vacinação (EPIRIO, 2023).

A pandemia pelo SARS-CoV-2 completou 3 anos em 2023. O seu início foi marcado pelo medo associado a um novo patógeno e suas graves consequências na saúde individual, pela sobrecarga dos serviços de saúde públicos e privados, e pelas privações individuais associadas ao período de distanciamento social. No dia 05 de maio de 2023, a OMS determinou que a covid-19 não mais representava uma emergência de saúde pública de importância internacional (OMS, 2023b). No entanto, destaca-se que o papel da covid-19 como um problema sanitário não se esgotou, e as consequências a longo prazo da pandemia – a exacerbação de desigualdades, os impactos econômicos com aumento do desemprego, o enfraquecimento de governos, a queda de cobertura vacinal de doenças imunopreveníveis, e a reemergência de doenças antes controladas, os impactos individuais à nível de saúde mental e saúde física (covid longa) – ainda estão e estarão presentes na sociedade por um longo período (THE BRITISH ACADEMY, 2021).

1.2 A COVID-19

1.2.1 Manifestações clínicas e epidemiologia

Como a maioria das doenças virais, a covid-19 se apresenta com um espectro de manifestações clínicas que variam desde pacientes assintomáticos, que representam ao menos 30% e até 45% dos infectados (KIMBALL et al., 2020; ORAN; TOPOL, 2020, 2021), até pacientes com formas graves da doença, que se manifesta como uma síndrome respiratória aguda grave, com insuficiência respiratória. A maioria dos pacientes sintomáticos, no entanto, apresenta manifestações leves da doença. Uma minoria (~5%) evolui para a forma grave (RAHMAN et al., 2021).

O período médio de incubação da doença é de 3 a 7 dias, podendo estender-se de 2 a 18 dias. Relata-se uma variação de tempo de incubação entre as ondas da covid-19, com a mediana de tempo diminuindo ao longo das ondas, sendo de 5 dias para casos associados à linhagem alfa e de 3,42 dias para casos associados à linhagem ômicron (WU et al., 2022). A transmissão, no entanto, pode ocorrer antes do período sintomático e, inclusive, em indivíduos que nunca desenvolvem sintomas. Estima-se, inclusive, que indivíduos assintomáticos podem ser responsáveis por cerca de 50% de todos os casos de transmissão do vírus (JOHANSSON et al., 2021).

Percebeu-se, desde o início da pandemia, uma concentração dos casos em indivíduos adultos. A apresentação da forma grave da doença, com desenvolvimento de síndrome respiratória aguda grave (SRAG), acidose metabólica e coagulação intravascular disseminada, foi descrita principalmente em pacientes idosos, apresentando a taxa de letalidade mais baixa em indivíduos entre 5-9 anos, com aumento exponencial conforme aumento da faixa etária (O'DRISCOLL et al., 2021). Similarmente, diversos estudos demonstraram maior letalidade em indivíduos com comorbidades incluindo obesidade, diabetes, doença cardíaca, doença renal crônica e doença pulmonar crônica (CDC, 2023b; CECCONI et al., 2020; TUTY KUSWARDHANI et al., 2020). Homens também parecem ter maior risco de desenvolver a forma grave da doença do que mulheres (WOLFE et al., 2021).

As crianças, de forma geral, foram menos afetadas pelo vírus, com menor infecção e quadros menos graves associados (MOLTENI et al., 2021). Destaca-se, porém, nessa população, a ocorrência da síndrome inflamatória multissistêmica pediátrica (SIM-P) associada à covid-19 que, apesar de ser uma manifestação rara, tem gravidade substancial (ABRAMS et al., 2020).

Destaca-se ainda a caracterização dos profissionais de saúde como uma população particularmente suscetível à infecção viral, particularmente no início da pandemia (CHADEAU-HYAM et al., 2020). Esse fenômeno também foi observado nas epidemias de SARS-CoV (WONG et al., 2004) e MERS-CoV (ASSIRI et al., 2014). A explicação para essa alta taxa de infecção provavelmente reside: no uso inadequado de equipamentos individuais de proteção durante o atendimento a pacientes infectados, principalmente no início da pandemia, por falta de treinamento adequado ou de disponibilidade de materiais; na grande exposição a indivíduos infectados, diretamente relacionada à atividade laboral; na exposição a colegas infectados nas áreas de convívio comum; e na disponibilidade maior de testes para essa população, considerada como fundamental para o enfrentamento da pandemia (BELINGHERI; PALADINO; RIVA, 2020; WANG; ZHOU; LIU, 2020).

Quanto à sintomatologia apresentada, os principais sintomas associados à covid-19 na descrição inicial da doença, baseando-se nos casos provenientes de hospitais da China, epicentro inicial da doença, foram febre e tosse, presentes em 88,7 e 67,8% dos 1099 casos descritos (GUAN et al., 2020). Esse mesmo estudo demonstrava uma frequência considerável de sintomas como produção de escarro (33,7%) e fadiga (38,1%), mas poucos casos de sintomas como diarreia (3,8%) e congestão nasal (4,8%). Uma meta-análise posterior, baseada em 148 artigos de nove países, confirmou uma alta prevalência desses sintomas, porém, destacou que os dados se baseavam principalmente em pacientes graves e que, diante de um cenário pandêmico, a limitação da investigação a indivíduos apresentando febre e tosse poderia levar ao subdiagnóstico da doença, relaxando medidas de isolamento em pacientes oligossintomáticos (GRANT et al., 2020). Esses esforços a fim de estabelecer o quadro clínico mais compatível com o diagnóstico da doença tem importância na antecipação do diagnóstico e na triagem adequada para o isolamento de possíveis indivíduos

infetados, diminuindo assim a transmissão do vírus, principalmente em um contexto de baixa disponibilidade de testes presente no início da pandemia (BIJUR et al., 2020; DA SILVEIRA MOREIRA, 2021).

Com a migração da pandemia, que passou a apresentar casos principalmente no continente europeu e americano, passaram a ser valorizados sintomas antes brevemente relatados – a anosmia e ageusia (MAO et al., 2020; VAIRA et al., 2020). Esses sintomas mostraram uma correlação positiva importante com a probabilidade de diagnóstico para covid-19, principalmente no início da pandemia (SACKS et al., 2020). Essa diferença em manifestação clínica pode estar associada a uma abordagem diferente na anamnese entre as regiões, a variações populacionais (e.g. concentração de receptores ECA2 na nasofaringe maior em europeus) ou a variações virais (e.g. a variante D614G na proteína S passou a estar presente no vírus em circulação no continente europeu) (GOURTSOYANNIS, 2020). Destacam-se ainda, como manifestações possíveis, mas de menor prevalência: eventos cardiovasculares como arritmias e cardiomiopatias, eventos trombóticos, conjuntivite, *rash* cutâneo, artralgia, tireoidite e desencadeamento de doenças autoimunes como DM1 (MEHTA et al., 2021).

Interessantemente, a avaliação horizontal da sintomatologia da covid-19 ao longo dos três anos de pandemia demonstrou uma mudança no padrão de sintomas apresentados ao longo das diferentes ondas, causadas por diferentes linhagens virais (MENNI et al., 2022; WHITAKER et al., 2022). Destaca-se a diminuição da frequência de anosmia e ageusia, antes marcadores do diagnóstico da doença, dentre os infectados, principalmente nas ondas causadas pela variante gama e ômicron (CARDOSO et al., 2022). Adicionalmente, estudos prospectivos ingleses demonstraram um aumento no relato de odinofagia (RP 1,55, 95% IC 1,43-1,69) e rouquidão (RP 1,24, 95% IC 1,14-1,34) na onda de casos causada pela linhagem ômicron, quando comparada com a linhagem delta, além de uma menor probabilidade de apresentação dos sintomas classicamente relacionados ao diagnóstico de covid-19 (febre, anosmia e tosse persistente) (MENNI et al., 2022).

No decorrer da pandemia, outra entidade nosológica foi descrita associada a infecção pelo SARS-CoV-2 – a chamada covid longa, ou síndrome pós-covid, ou

covid crônico (CDC, 2022b). Os relatos iniciais surgiram a partir dos próprios pacientes em relatos nas redes sociais (CALLARD; PEREGO, 2021). Logo, trabalhos evidenciaram a persistência de sintomas por mais de 60 dias em indivíduos cuja infecção aguda havia sido resolvida (CARFI; BERNABEI; LANDI, 2020). Destacam-se entre os sintomas a “névoa mental”, caracterizada por dificuldade de concentração e memória, fadiga, dispneia, artralgia, e dor torácica (AKBARI ALIABAD et al., 2021; CARFI; BERNABEI; LANDI, 2020). Eles estão presentes tanto em indivíduos que tiveram quadros graves, com hospitalização, quanto em indivíduos com quadros leves a moderados, podendo chegar até 30% de prevalência (RAMAKRISHNAN et al., 2021).

1.2.2 Métodos diagnósticos

O diagnóstico da covid-19 na fase aguda da doença é essencial para a prevenção da disseminação da doença, possibilitando o afastamento do indivíduo infectado e controle de contactantes (RAHMAN et al., 2021). Os principais métodos diagnósticos usados são baseados na detecção do vírus. Diversos são os métodos para a detecção, cada um com suas vantagens e limitações.

No início da pandemia, o método diagnóstico mais utilizado foi o de amplificação de ácidos nucleicos, particularmente pela técnica de rRT-PCR (sigla em inglês para reação em cadeia da polimerase quantitativa em tempo real, com etapa de transcrição reversa) para detecção do vírus em amostra coletada de nasofaringe ou, em casos de indivíduos entubados, amostras de via aérea inferior como aspirado de secreção traqueal ou lavado broncoalveolar (CDC, 2022c; CHU et al., 2020b; CORMAN et al., 2020). Esse é, até o momento, o método ouro para o diagnóstico da doença (CDC, 2022d, 2022c). Ele se baseia na amplificação do material genético viral a partir da amostra de *swab* coletado em nasofaringe, um importante sítio de replicação do vírus na via aérea superior (ZOU et al., 2020). No rRT-PCR, é possível uma estimativa da carga viral presente na amostra a partir do resultado do ciclo de detecção viral (C_T do inglês *cycle threshold*), que é inversamente proporcional à carga viral (LA SCOLA et al., 2020)

O método de rRT-PCR apresenta como vantagens a alta especificidade e sensibilidade para diagnóstico da doença no indivíduo sintomático. No entanto,

sua realização depende de uma mão de obra especializada e da disponibilidade de insumos específicos, o que pode aumentar o tempo necessário para liberação de resultados (CDC, 2022d).

A busca por métodos alternativos de maior agilidade levou à criação de testes rápidos antigênicos (TR-Ag), que são considerados testes *point-of-care* – de rápida e fácil execução, sem necessidade de mão de obra especializada e com resultado disponível em minutos (CDC, 2022d). À semelhança dos testes de rRT-PCR, eles também se baseiam na detecção viral. No entanto, o identificado não é o material genético viral, mas sim uma proteína viral que, para a maioria dos testes, é a proteína N (nucleocapsídeo), selecionada pelo seu grande grau de conservação e relativa alta carga dentro dos vírions (DIAO et al., 2021). Estudos sugerem que esse tipo de teste vem mantendo níveis satisfatórios de especificidade e sensibilidade mesmo na presença de novas variantes virais (GALLIEZ et al., 2022), e podem refletir a presença de vírus com competência replicativa na nasofaringe (CORRÊA et al., 2022).

A dificuldade e o desconforto associados a coleta da amostra de nasofaringe também levou à busca de outras amostras biológicas alternativas para o diagnóstico. As amostras de *swab* nasal, que se restringe ao terço anterior da fossa nasal, de *swab* de orofaringe e de saliva foram estudadas como opções (GONÇALVES et al., 2021; MARAIS et al., 2021). Apesar de resultados contraditórios na literatura, estabeleceu-se que a amostra de saliva pode não ser a mais adequada para o diagnóstico da doença, apresentando baixa especificidade e sensibilidade (GALLIEZ et al., 2022; GONÇALVES et al., 2021; LEUNG et al., 2021; MARAIS et al., 2021). Já a amostra de *swab* nasal mostrou eficácia similar à nasofaringe (TU et al., 2020), podendo ter um papel importante na população pediátrica e na prática de auto coleta.

A análise sorológica como método diagnóstico para covid-19 é controversa. Na infecção aguda, a detecção de anticorpos não tem utilidade, visto que a resposta imune humoral não é imediata e pode exibir uma curva atípica (e.g. aumento de IgG precedendo aquele de IgM) (LI; et al., 2015). Adicionalmente, com o advento da vacina e a possibilidade de reinfecção, a presença de anticorpos não é marcadora exclusiva de infecção passada recente (LAZARUS et al., 2022; SAHIN et al., 2020; WALSH et al., 2020a); em vacinas baseadas no antígeno da

proteína S, no entanto, a presença de anticorpos anti-proteína N pode servir como marcador de uma infecção viral passada (CDC, 2022e). Essa correlação, no entanto, não é verdadeira para vacinas baseadas em uma plataforma de vírus inativado (GAO et al., 2020a; TANRIOVER et al., 2021). Ressalta-se, ainda, que a presença de anticorpos detectáveis não está relacionada, necessariamente, a uma proteção contra infecção pelo vírus (CDC, 2022d), e que a sua ausência não está relacionada, necessariamente, a uma má resposta vacinal ou a ausência de infecção prévia, visto que os títulos de anticorpos podem decair com o tempo (SEOW et al., 2020).

É importante destacar que a acurácia de nenhum teste é absoluta. Dessa forma, eles devem ser sempre analisados de forma crítica junto com as informações clínicas, valorizando-se o tempo adequado de aplicação, a história clínica e história de exposição de risco.

1.2.3 Modos de transmissão e medidas de prevenção da infecção

O SARS-CoV-2 é um vírus de transmissão respiratória, predominantemente do tipo gotículas (MORAWSKA; CAO, 2020; SETTI et al., 2020; YESUDHAS; SRIVASTAVA; GROMIHA, 2021) com possível transmissão através de aerossol (ANDERSON et al., 2020; SETTI et al., 2020). Sua taxa de transmissão em uma população chegou a um R_0 de 5,7 no início da pandemia, com grande potencial de disseminação (SANCHE et al., 2020). Assim, as medidas iniciais de contenção da pandemia recomendadas pelas grandes agências internacionais de saúde que visavam a diminuição da transmissão do vírus estiveram focadas nas medidas de higiene respiratória, higiene de superfícies, e distanciamento entre indivíduos, valorizando-se o uso de equipamentos de proteção individual, como máscaras (CDC, 2023c; CHU et al., 2020a).

Inicialmente, estudos baseados na transmissibilidade viral e período de incubação sugeriram que indivíduos infectados pelo vírus SARS-CoV-2 deveriam manter-se afastados de atividades presenciais, em isolamento domiciliar, por um período de 14 dias após o início de seus sintomas. De forma similar, indivíduos que tiveram contato com indivíduos infectados e, portanto, possivelmente infectados, deveriam ficar em isolamento por período de 14 dias,

observando o desenvolvimento de sintomas e testando-se, ao final desse período, para avaliar a possibilidade de contágio (WELLS et al., 2020).

A definição de contato com indivíduos infectados não foi consolidada de forma inequívoca, mas, como guia, pode ser classificada como: 1) estar a até 2 metros do indivíduo infectado ou 2) ter contato direto sem proteção adequada com secreções ou excreções de um indivíduo com infecção confirmada por SARS-CoV-2. Distâncias de mais de 2 metros podem levantar preocupação se a exposição durar longos períodos (mais de 15 minutos em um período de 24 horas), particularmente se em ambiente fechado e com ventilação inadequada. Fatores como o uso adequado de equipamentos de proteção individual e estado vacinal dos envolvidos devem ser levados em conta para definir o risco da exposição. No caso de profissionais de saúde, fatores que adicionam risco como a realização de procedimentos que geram aerossóis devem ser valorizados na decisão pelo afastamento e testagem do profissional (CDC, 2022f).

O período de transmissibilidade do indivíduo infectado também é mal definido na literatura. A carga viral no TRS de indivíduos infectados atinge seu pico 1 a 2 dias antes e até 5 dias após a data de início dos sintomas, diminuindo ao longo das próximas 3 semanas (TO et al., 2020; WALSH et al., 2020b; ZOU et al., 2020), podendo, portanto, a transmissão ocorrer em um período pré-sintomático. A transmissão a partir de indivíduos assintomáticos é possível, e representa um peso importante na cadeia de transmissão do SARS-CoV-2 (JOHANSSON et al., 2021). Adicionalmente, os casos subdiagnosticados também facilitaram a disseminação da doença, principalmente em um período de escasso acesso a métodos diagnósticos (LI et al., 2020).

As recomendações de tempo de afastamento sofreram alterações ao longo da pandemia. Parte do motivo reside no peso do afastamento individual de profissionais para os serviços de saúde, nos novos dados sobre dinâmica viral, e na vacinação da população. Inicialmente, mudou-se o tempo de afastamento de indivíduos infectados para 10 dias e, posteriormente, na última grande onda associada à variante ômicron, para 5 dias se assintomático ou com resolução da febre há >24 horas se sintomático, adicionando-se 5 dias de uso estrito de máscaras se em contato com outros indivíduos, visando diminuir a possível transmissão nesse período (CDC, 2021b). Da mesma forma, a recomendação

de afastamento para indivíduos contactantes de casos confirmados foi atualizada para 5 dias, seguido de 5 dias de uso de máscaras quando em contato com outros indivíduos (CDC, 2021b).

Em caso de profissionais da área da saúde, as recomendações atuais do CDC variam de acordo com a situação do serviço de saúde da localidade naquele momento. Dessa forma, a recomendação convencional é de afastamento por 10 dias, ou 7 dias com um teste de detecção viral negativo se assintomático ou com doença leve/moderada. Em casos de estado de contingência, com maior demanda por esses profissionais no local de trabalho, a recomendação é de afastamento por 5 dias, sem teste virológico de controle; no caso de uma situação crítica, a recomendação é de não afastamento do trabalho, levando em consideração priorizações, como o tipo de paciente que é atendido pelo profissional (e.g. profissionais de terapia intensiva, sob demanda, deverão retornar prioritariamente; profissionais de serviços com menor demanda poderão manter afastamento). Todas essas recomendações são feitas para indivíduos que não apresentam imunossupressão moderada ou grave, em quem a dinâmica de replicação viral pode ser alterada (CDC, 2022g).

Em profissionais que apresentem quadros graves durante o curso da doença, a recomendação atual sugere até 20 dias de afastamento após início dos sintomas, com resolução dos sintomas. Nesses casos, a estratégia de retorno baseada em testagem pode ser aplicada. Nos casos de indivíduos com imunossupressão moderada a grave, reconhecendo a possibilidade de produção de partículas virais com competência de replicação (e, portanto, infecciosas) por períodos maiores que 20 dias, é recomendada sempre a estratégia de retorno baseada em testagem, sendo recomendados dois testes de detecção viral negativos, com intervalo de ao menos 24 horas entre eles (CDC, 2022g).

1.2.4 Vacinação

O processo de imunização ativa, ou vacinação, é baseado no estímulo à resposta imune natural do indivíduo a partir da exposição a um patógeno atenuado ou inativado, ou partes desse patógeno. Essa exposição levará a uma cascata de resposta imune similar àquela desenvolvida durante a exposição ao patógeno selvagem, com o desenvolvimento de uma resposta imune específica

a fim de prevenir o adoecimento mediante exposição posterior ao patógeno (WODI; MORELLI, 2021).

A história da vacinação remonta ao século XVI, com a inoculação do vírus da varíola, proveniente de feridas de pacientes acometidos pela doença, em crianças saudáveis, através do processo de escarificação, a fim de causar uma doença branda e proteger de formas graves. Somente no século XVIII, no entanto, com os estudos de Edward Jenner, é que se desenvolveu de forma sistemática a primeira vacina eficaz e segura, utilizando-se o vírus *cowpox* para vacinação contra a varíola, que foi, até o momento, a única doença humana erradicada do planeta graças a um programa de imunização bem-estruturado (RIEDEL, 2005). Desde então, as técnicas de vacinação vêm se aprimorando, com o desenvolvimento de novas plataformas tecnológicas de vacinas.

O desenvolvimento da vacina para o coronavírus revolucionou a história da vacinação, tornando-se o mais rápido desenvolvimento de tecnologia vacinal específica da história, tendo a primeira vacina liberada para uso em menos de um ano da identificação da doença (BALL, 2021). As vacinas desenvolvidas, no entanto, foram baseadas em 4 plataformas que estão há décadas sendo estudadas: vacinas de vírus inativado, vacinas baseadas em ácidos nucleicos (mRNA), vacinas baseadas em vetores virais contendo proteína recombinante, e vacinas baseadas em subunidades virais.

As vacinas de vírus inativado usam a partícula viral inteira, inativada por métodos químicos ou físicos, para estimular o sistema imune (WODI; MORELLI, 2021); vacinas baseadas em ácidos nucleicos usam a informação genética do vírus de interesse para instruir células a produzirem proteínas virais específicas que estimularão o sistema imune. Antes da covid-19, nenhuma vacina baseada em material genético havia sido aprovada (SANDBRINK; SHATTOCK, 2020). Vacinas baseadas em vetores virais usam vetores não patogênicos, replicativos ou não-replicativos, carreando proteínas do vírus de interesse para estimular a resposta imune. Vacinas baseadas em subunidades virais usam antígenos virais modificados para estimular a resposta imune, não requerendo um vetor viral (HADJ HASSINE, 2022; WODI; MORELLI, 2021).

Dentre as mais de 300 vacinas inicialmente desenvolvidas para o combate da covid-19 (OMS, 2023f), foram aprovadas para uso emergencial pela OMS as seguintes: Pfizer/BioNTech; Oxford/AstraZeneca (ChAdOx1-S); Janssen/Ad26.COV 2.S; Moderna; Sinopharm; Sinovac-Coronavac; Bharat Biotech BBV152 COVAXIN; Covovax; e Nuvaxovid (OMS, 2022).

As vacinas de vírus inativado aprovadas são: Sinopharm, Sinovac-Coronavac e COVAXIN. Elas foram desenvolvidas pela inativação do virion completo de vírus que circulavam na China no início da pandemia, por método de inativação química usando β-propiolactona (ELLA et al., 2020; GAO et al., 2020b; WANG et al., 2020). A vacina Sinopharm apresentou uma eficácia contra formas sintomáticas de covid-19 próxima a 78%; a Sinovac-Coronavac em torno de 51% e a COVAXIN em torno de 78% (HADJ HASSINE, 2022). Em estudo realizado em HongKong, a vacina Sinovac-Coronavac demonstrou uma proteção contra formas graves da doença e morte de 92 e 93%, respectivamente, em indivíduos de 20-59 anos com duas doses da vacina. Na população de >80 anos, no entanto, essa proteção foi de 58 e 63% respectivamente, demonstrando que essa vacina pode não ser a escolha adequada para essa faixa etária (MCMENAMIN et al., 2022).

As vacinas baseadas em vetores virais atualmente disponíveis são a Oxford/AstraZeneca e a Janssen. A vacina Oxford/AstraZeneca é baseada em vetor de adenovírus não-replicativo de chimpanzé (ChAdOx1) associado a proteína S viral (VAN DOREMALEN et al., 2020). A eficácia da vacina contra formas sintomáticas foi de 81% quando o intervalo entre as doses foi de 12 semanas ou mais, consideravelmente maior do que aqueles que receberam a vacina com menos de 6 semanas de intervalo (VOYSEY et al., 2021). Em março de 2022, essa vacina foi suspensa em 18 países da Europa e Ásia devido a sua associação com trombose e síndrome de trombocitopenia (STT) (PETERSEN; JØRGENSEN; LINDHOLT, 2022). A vacina Janssen é composta pelo adenovírus não replicativo Ad26 contendo a proteína S viral com conformação pré-fusão, apresentando mutação no sítio de furina e duas mutações estabilizadoras (MERCADO et al., 2020). A vacina tem uma eficácia contra covid-19 relatada em estudos clínicos, após uma dose da vacina, de 66,1%, sem diferença entre as faixas etárias. A proteção se mostrou maior contra formas

graves da doença (85,4%) (GOEPFERT et al., 2021). Apesar de raros, relatos de STT e trombose também foram relatados com a vacina nos Estados Unidos, o que levou à suspensão momentânea e revisão de grupos para vacinação (SEE et al., 2021).

Dentre as vacinas baseadas em mRNA estão a Moderna e a Pfizer. Ambas as vacinas usam o mRNA encapsulado em nanopartículas de lipídio como vetor. O mRNA codifica a proteína S com mutações para estabilizar a proteína na sua conformação pré-fusão, o que melhora sua imunogenicidade (WALSH et al., 2020a). Estudos clínicos demonstram uma efetividade da vacina Pfizer de 96,3% na proteção contra formas graves da doença em indivíduos com 20-59 anos e 86,7% nos indivíduos com mais de 80 anos (MCMENAMIN et al., 2022). Para a vacina Moderna, foi observada uma proteção de 95,6% em indivíduos entre 18 e 65 anos e 86,4% nos indivíduos com mais de 65 anos (BADEN et al., 2021). Foram descritos, em indivíduos vacinados com vacinas baseadas em mRNA, casos de miocardite pós-vacinal, principalmente em homens jovens (NASSAR et al., 2021).

A vacina baseada em subunidade viral disponível para covid-19 é a Novavax. Essa vacina possui a proteína S estabilizada na conformação pré-fusão com um adjuvante baseado em saponina (Matrix-M™) (TIAN et al., 2021). Estudos clínicos demonstraram uma eficácia de 89,8% de proteção contra formas sintomáticas da doença em indivíduos entre 18 e 65 anos e 88,9% em indivíduos com 65 anos ou mais; destaca-se, no entanto, grande intervalo de confiança nesse último grupo (20,2 – 99,7) (HEATH et al., 2021).

Destaca-se que as vacinas produzidas para a covid-19 tiveram como base a linhagem viral original de Wuhan, e usaram como antígeno principal a proteína S (HADJ HASSINE, 2022). Assim, a ascensão de diversas variantes virais com mutações nessa proteína traz à tona a possibilidade de escape vacinal – a resposta imune gerada pelo estímulo vacinal não seria suficiente para neutralização da nova linhagem mediante infecção (FIOLET et al., 2022; HADJ HASSINE, 2022; TREGONING et al., 2021). Apesar de estudos demonstrarem uma redução na eficácia da vacina, evidenciada por uma pior atividade de neutralização do vírus *in vitro* e por menor efetividade da vacina na prevenção

de formas leves, moderadas e graves *in vivo*, as vacinas ainda têm potencial protetor contra novas variantes circulantes (FIOLET et al., 2022).

Uma estratégia que busca contornar a queda de anticorpos circulantes e perda de proteção conferida pela vacina (FERDINANDS et al., 2022) e a pior resposta a novos sorotipos virais é a adição de doses de reforços ao esquema básico da vacina (BAR-ON et al., 2021). Essas doses de reforço foram estudadas tanto de forma homóloga, mantendo-se o imunizante utilizado para o esquema básico, quanto heteróloga, quando um novo imunizante é introduzido no esquema do indivíduo, especialmente de um tipo diferente de plataforma (e.g. vetor e mRNA). Estudos clínicos demonstraram que o esquema heterólogo é superior ao homólogo, principalmente quando o esquema basal é baseado em vacina do tipo inativado (COSTA CLEMENS et al., 2022; LI et al., 2022; RASHEDI et al., 2022). Adicionalmente, o desenvolvimento de vacinas atualizadas em relação ao sorotipo resultante é uma estratégia em desenvolvimento, evidenciada pelas recém aprovadas Pfizer e Moderna bivalentes, que adicionam a proteína S da linhagem ômicron BA.4/BA.5 à sua formulação, à semelhança da estratégia para a imunização da Influenza usada há anos (HAUSE et al., 2022; WU et al., 2021).

No Brasil, a vacinação contra a covid-19 foi iniciada em 17 de janeiro de 2021. Inicialmente, estavam disponíveis no país, para vacinação, os imunobiológicos CoronaVac e AstraZeneca. Posteriormente, houve introdução da vacina Janssen e Pfizer, sendo que o maior número de doses distribuídas no país foi da vacina do tipo Pfizer (DEMAS/SE/MS, 2023). A vacinação foi disponibilizada para a população em ordem de priorização de grupos mais vulneráveis. Assim, foram vacinados inicialmente indivíduos mais idosos, indivíduos com comorbidades, e profissionais da área da saúde. Em certas unidades da federação, indivíduos de grupos como indígenas, quilombolas, pessoas em situação de rua, profissionais de segurança, profissionais da educação e de transporte público também foram inseridos em grupos prioritários para a vacinação (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2021a). Na cidade do Rio de Janeiro, dados do observatório epidemiológico evidenciam uma adesão de 91% da população a, ao menos, 2 doses da vacina, e de 62% à dose de reforço, sendo que a adesão à primeira e segunda dose de reforço concentra-se principalmente nos grupos de maior risco etário (>60 anos) (EPIRIO, 2023).

1.3 A COVID-19 NA POPULAÇÃO PEDIÁTRICA

1.3.1 A população pediátrica em diversas epidemias de coronavírus

Durante a epidemia de SARS-CoV em 2003, a população pediátrica foi menos afetada no que diz respeito ao número de casos e gravidade da doença, quando comparada à população adulta. Foram notificados cerca de 135 casos pediátricos, com a maioria isolada em Hong Kong, e não houve documentação de óbitos (STOCKMAN et al., 2007). De forma semelhante, a transmissão do vírus nessa população se demonstrou pouco expressiva, com apenas dois casos descritos de transmissão criança – adulto, e nenhum relato de transmissão entre crianças (HON et al., 2020).

Em geral, a ocorrência de SARS-CoV em menores de 12 anos de idade cursou com quadros leves e desfechos favoráveis. Enquanto em pacientes adultos observou-se um curso trifásico da doença – iniciado pela fase prodrômica com pouca clínica respiratória, seguido por uma fase pneumônica com quadro de tosse e dispneia podendo, por fim, progredir para insuficiência respiratória aguda (WHO TEAM, 2023) – na população pediátrica predominou uma evolução bifásica, caracterizada por início abrupto de febre e sintomas constitucionais, que por vezes evoluíam para a fase pneumônica, com rara progressão para a gravidade da terceira fase. Na maioria dos casos, a doença desenvolveu-se de forma estável com sintomas gerais e quadro respiratório leve. Já em adolescentes, no entanto, a apresentação clínica se aproximou à descrita em adultos, podendo evoluir de forma grave com necessidade de oxigênio suplementar e ventilação assistida (CHERRY; KROGSTAD, 2004; LEUNG; CHIU, 2004).

Um número ainda menor de casos de MERS-CoV foi documentado na população infantil, com semelhante predomínio de um quadro clínico brando nesses pacientes, apesar de sua maior letalidade quando comparado ao SARS-CoV. Vale considerar, no entanto, a alta probabilidade de subnotificação de ambas as infecções em crianças, especialmente no contexto de poucos sintomas e evolução favorável nessa faixa etária. Desde o primeiro confirmado em 2012, foram reportados 35 casos de MERS em crianças, correspondendo a menos de 2% do número total de acometidos, com 2 óbitos descritos. Similarmente, a

transmissão da doença pela população pediátrica teve pouco papel na disseminação do vírus, com a maioria dos relatos sendo associados ao contato domiciliar com adultos infectados (BARTENFELD et al., 2017). Quanto às manifestações clínicas, aproximadamente 42% dos casos foram assintomáticos, sendo febre, tosse, diarreia e vômitos os sintomas mais comumente descritos. Ambos os casos fatais foram associados a comorbidades (síndrome nefrótica e fibrose cística) (HON et al., 2020).

No final de 2019, com o aparecimento dos primeiros casos isolados de SARS-CoV-2 e sua rápida disseminação global no ano seguinte, muitas perguntas surgiram quanto às semelhanças aos coronavírus já conhecidos. Seguindo a tendência observada historicamente, a população pediátrica foi menos acometida que a adulta. Contudo, foram descritas importantes diferenças nas manifestações da doença, inclusive com a possibilidade de progressão para quadros graves e óbito (DOENHARDT et al., 2024; PATEL et al., 2020).

1.3.2 Epidemiologia e manifestações clínicas

No início da pandemia, diante do crescente número de casos de infecção por SARS-CoV-2, as crianças representavam uma pequena parcela dos infectados e hospitalizados. Provavelmente, esse cenário foi reflexo de múltiplos fatores, como o predomínio de quadros sintomáticos frustros com consequente menor testagem nessa faixa etária, a baixa disponibilidade dos testes diagnósticos na época, e a rápida instituição de medidas de controle como o distanciamento social e fechamento das escolas e creches (KAO, 2024). Com a progressão da pandemia e o aumento de casos nesta população, novos estudos permitiram um melhor conhecimento da infecção e do comportamento da covid-19 em crianças.

No entanto, dados precisos quanto à real incidência e prevalência de covid-19 na população infantil são escassos. No Brasil, até setembro de 2024, foram notificados cerca de 1.890.000 casos confirmados de covid-19 em menores de 19 anos (o que corresponde a 4,8% do total de casos). Durante o mesmo período, ocorreram aproximadamente 59 mil casos de SRAG por covid-19 nessa faixa etária, sendo 2022 o ano de maior incidência, com cerca de 21 mil casos (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2024a). Em 2022 e 2023, e início de 2024, foi

observada uma tendência crescente no percentual de SRAG por covid-19 em infantes, especialmente em menores de 1 ano de idade, com uma queda proporcional da incidência na população de 60 a 79 anos (Figura 3). Isso pode ser explicado, em parte, pela baixa cobertura vacinal na população pediátrica, que chega a menos de 2% nos menores de 2 anos em alguns estados do país. Em contrapartida, na faixa etária de 40 anos ou mais, a taxa nacional de cobertura é de 40,59% para 4 doses da vacina, chegando a 95% para esquemas com 2 doses (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2024a). A esse cenário, associam-se a alta transmissibilidade viral e o recuo das medidas de contingência instauradas no início da pandemia, favorecendo o aumento de casos de covid-19 pediátrico.

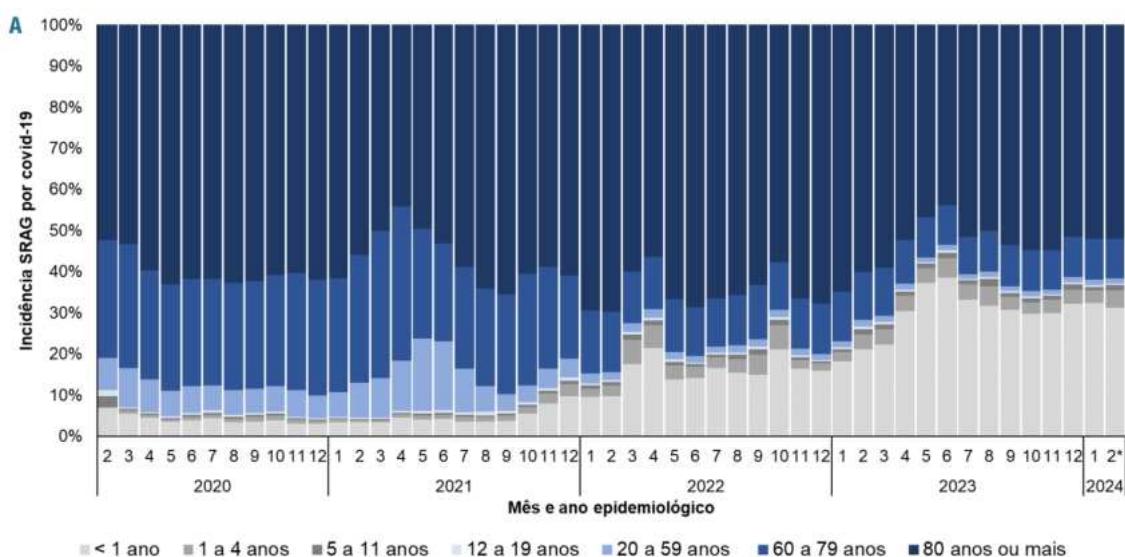


Figura 3. Distribuição da incidência de SRAG decorrente da covid-19 segundo a faixa etária – Brasil, 2024 até a semana epidemiológica 9.

Fonte: Boletim Epidemiológico Especial nº160 COE Coronavírus - Ministério da Saúde. Fevereiro, 2024

De forma geral, a manifestação clínica branda e oligossintomática manteve-se predominante na parcela mais jovem da população. Um estudo de revisão de 2021, com 89 artigos analisados, encontrou um percentual que variou de 16 a 35% de casos assintomáticos, números semelhantes aos descritos em outros trabalhos (NIKOLOPOULOU; MALTEZOU, 2022). Dentre os sintomáticos, febre e tosse foram os mais prevalentes (ocorrendo em 40 a 60% dos casos), enquanto outros sintomas comuns em infecções do trato respiratório superior, como rinorreia e odinofagia, foram relatados com menos frequência (<10 – 20%).

Cefaleia e astenia tiveram maior relevância em pacientes adolescentes, podendo acometer até 60% dos sintomáticos. Sintomas do trato gastrointestinal como vômito e diarreia podem também estar presentes, apesar de menos comuns (HOWARD-JONES et al., 2022; VINER et al., 2021). Em estudo realizado no Brasil com pacientes hospitalizados em um hospital pediátrico terciário (IPPMG), tosse e febre mantiveram-se como os sintomas mais frequentes nessa população (prevalência de 65 e 69%, respectivamente), se associando também à taquidispneia, porém não foram observadas diferenças significativas na sintomatologia inicial entre crianças diagnosticadas com covid-19 ou com outros vírus respiratórios (PUCARELLI-LEBREIRO et al., 2022).

Algumas hipóteses foram levantadas quanto à tendência no desenvolvimento de casos leves observada na população infantil. Inicialmente, acreditou-se que seria reflexo de uma menor susceptibilidade desses indivíduos ao acometimento viral, associada a uma menor carga de SARS-CoV-2 na nasofaringe, reduzida expressão de ECA2 (enzima conversora de angiotensina 2) ou disparidades nos títulos de anticorpos contra outros coronavírus humanos. Contudo, estudos subsequentes colocam esses fatores em segundo plano, documentando achados semelhantes independente da faixa etária, ou mesmo resultados discrepantes dos relatados previamente (BUNYAVANICH; DO; VICENCIO, 2020; HEALD-SARGENT et al., 2020; ZHANG et al., 2021). Foram identificadas, porém, diferenças na resposta imune celular e humoral entre a população infantil e adulta, com a presença de uma resposta imune inata vigorosa na primeira. Estudos demonstraram concentrações séricas mais elevadas de IL-17A e IFN- γ em pacientes pediátricos, assim como um rápido aumento de citocinas na mucosa nasal desses pacientes no início da doença (PIERCE et al., 2020, 2021). Tais achados podem, de certa forma, contribuir para um *clearance* viral mais rápido, mitigando o progressivo dano tecidual consequente a um estado hiperinflamatório associado a uma resposta imune adaptativa mais robusta.

A mudança de manifestações clínicas ao longo da pandemia, em diferentes variantes do SARS-CoV-2, foi bastante descrita na população adulta, mas pouco estudada na população pediátrica. Em um estudo retrospectivo de 2023, realizado com uma coorte de crianças hospitalizadas na Turquia, febre permaneceu como o sintoma mais comumente relatado em todas as variantes

estudadas (alpha, delta e ômicron). Ainda durante o período ômicron, sintomas respiratórios e gastrointestinais estiveram menos presentes, enquanto houve um aumento de quadros neurológicos comparado às outras variantes (SAHIN et al., 2023). Em outro estudo de coorte retrospectiva com crianças hospitalizadas, realizado na Coreia do Sul durante os períodos ômicron e delta, observou-se uma maior ocorrência de casos graves associados a variante ômicron, principalmente em menores de 11 anos de idade, além de uma maior incidência de crises convulsivas (13,2% vs 2,8%; p<0,001). Ademais, a presença de doença neurológica foi relatada como um importante fator de risco para piores prognósticos em ambas as variantes (CHOI et al., 2023).

Com o decorrer da pandemia e o aumento dos casos em crianças, surgiram também relatos de desfechos graves e complicações severas. Notavelmente, o Brasil possui uma alta mortalidade em covid-19 pediátrico quando comparado a outros países. Em uma revisão sistemática de 2020, que comparou os desfechos da doença em países de alto, médio e baixo nível socioeconômico, o Brasil apresentou a maior taxa de mortalidade do estudo (23 óbitos por 1.000.000 de crianças) (KITANO et al., 2021). Ainda assim, o número de óbitos por covid-19 na população infantil representa uma baixa parcela do total no país, apesar da semelhante tendência de aumento percentual nos últimos anos, variando de 0,4% em 2020 a 2,6% em 2024 (REGISTRO CIVIL, 2024). Uma complicação associada a elevada letalidade é a síndrome inflamatória multissistêmica pediátrica (SIM-P ou MIS-C, do inglês *Multisystemic Inflammatory Syndrome in Children*). A SIM-P consiste numa entidade rara e hiperinflamatória associada à covid-19, de causa ainda desconhecida, que acomete a população infantil após a infecção pelo SARS-CoV-2, ocorrendo cerca de 2 a 6 semanas após o contato com o vírus (FELDSTEIN et al., 2021). O quadro clínico é amplo, composto geralmente por febre, sintomas gastrointestinais e envolvimento cardiovascular, podendo se assemelhar à doença de Kawasaki (DK), caracterizada por febre persistente e sinais de vasculite sistêmica. Diferente da DK, porém, a SIM-P está associada a um quadro inflamatório mais intenso, com níveis elevados de marcadores laboratoriais, e uma prevalência de injúria miocárdica, que difere do acometimento coronariano com formação de aneurismas característico da DK. Alguns estudos sugerem, ainda, diferentes padrões de acometimento da doença

dentro de um espectro de gravidade, que pode variar desde sintomas de SIM-P sem critérios de DK, a um quadro intermediário com características de ambas as patologias, ou mesmo um cenário grave com choque cardiogênico e aneurismas coronarianos (NOVAL RIVAS; ARDITI, 2023; WHITTAKER et al., 2020). Pelo CDC, os critérios clínicos para diagnóstico de SIM-P consistem na associação de febre, gravidade clínica com necessidade de hospitalização (ou com desfecho de óbito), dosagem de proteína C reativa ≥ 3.0 mg/dL (30 mg/L) e evidência de acometimento de pelo menos 2 sistemas (cardíaco, mucocutâneo, gastrointestinal, hematológico ou evolução para choque). O critério laboratorial é definido por teste positivo para SARS-CoV-2 em até 60 dias prévios à hospitalização, por método de PCR ou detecção de antígeno, ou por positividade em testes de anticorpos durante a manifestação da doença, e a definição de caso confirmado se dá pela associação dos critérios clínico e laboratorial (CDC, 2024). No Brasil, foram confirmados 2.151 casos de SIM-P de 2020 a maio de 2024, com uma letalidade de 6,9% no período. A faixa etária com maior número de casos e óbitos foi a de 1 a 4 anos (38% dos casos e 29,1% dos óbitos), e em todas as idades houve uma redução significativa dos casos a partir do segundo semestre de 2022, que pode ser justificado pela prevalência majoritária da variante ômicron e sua associação com menores taxas de incidência e gravidade dos casos de SIM-P (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2024a).

1.3.3 Transmissibilidade

Diante da possibilidade de transmissão do SARS-CoV-2 durante o período de incubação ou mesmo em casos assintomáticos, diferente do que foi documentado com os outros coronavírus, questionou-se o potencial papel das crianças na disseminação viral. Existem, porém, poucos estudos que discorrem sobre a transmissibilidade em diferentes grupos populacionais, incluindo a população infantil, especialmente pelas limitações em se estabelecer vínculos epidemiológicos claros. Apesar de alguns trabalhos evidenciarem uma alta carga viral de SARS-CoV-2 na nasofaringe de crianças, essas parecem ter uma menor participação na transmissão da covid-19 quando comparadas à população adulta. Estudos sugerem que a estrutura pulmonar imatura, menor velocidade na expiração do ar e menor capacidade de formação de aerossóis tornem as

crianças pouco eficazes como transmissoras da doença (HEALD-SARGENT et al., 2020; MOSCHOVIS et al., 2021; RIEDIKER; MORAWSKA, 2020).

Relatos de transmissão envolvendo crianças, em sua maioria, são associados a contatos domiciliares, contexto que envolve maior proximidade e tempo de exposição. Uma revisão e metanálise de 2022 analisou 78 casos de transmissão intradomiciliar da covid-19, em que apenas 8 tiveram uma criança como caso índice. Esses casos pediátricos corresponderam, ainda, a somente 16 casos de infecção secundária – 7,7% do total de 207 casos secundários à transmissão domiciliar, incluindo adultos e crianças como caso fonte (CHEN et al., 2022). Dessa maneira, apesar da documentada capacidade de transmissão da covid-19 entre crianças, é pouco provável que essas tenham desempenhado um papel significativo na disseminação do vírus e perpetuação da pandemia.

Com o surgimento das novas variantes, porém, observou-se um aumento na transmissibilidade viral, inclusive entre a população pediátrica. Nessa mesma revisão de 2022, em estudos com a variante selvagem, houve uma taxa de transmissão relativamente baixa em crianças, variando de 10 a 30%. Com a emergência da variante alpha, esses números aumentaram para 42%, com queda para 35% durante o período delta, e nova ascensão para 56% no período ômicron ($p<0,01$) (CHEN et al., 2022). Nesse cenário, há de se considerar a escassez de estudos nessa temática e o possível impacto na cadeia de transmissão causado pela reabertura de escolas e creches, principalmente diante da dificuldade de se estabelecer medidas de isolamento e distanciamento entre os infantes.

1.3.4 Métodos diagnósticos

Assim como na população adulta, a detecção de RNA viral por rRT-PCR em *swab* nasofaríngeo é considerado o padrão ouro para diagnóstico da covid-19 em crianças (ZHU; ANG, 2022). A realização do teste, porém, traz consigo dificuldades técnicas e diagnósticas na população infantil, como o desconforto inerente ao método, o risco de transmissão aos profissionais de saúde durante a coleta, e a preocupação com a taxa de falsos negativos em pacientes oligossintomáticos, que correspondem à maioria dos casos nessa faixa etária.

Apesar da tendência observada em pacientes adultos, em que indivíduos assintomáticos apresentam uma menor carga de RNA viral detectável em nasofaringe (representada por um maior valor de C_T), estudos envolvendo a população pediátrica obtiveram resultados discordantes entre si. Enquanto alguns trabalhos demonstraram o mesmo padrão de associação entre maior C_T e menos sintomas, outros não encontraram diferenças significativas entre crianças sintomáticas ou assintomáticas (HAN et al., 2020; HURST et al., 2021; KOCIOLEK et al., 2021; MALTEZOU et al., 2020). Nesse cenário, considerando a mantida alta acurácia do teste na população pediátrica, esse continua sendo o principal e mais recomendado método diagnóstico.

Na busca de técnicas de coleta mais adequadas para a população infantil, a implementação de rRT-PCR em amostra de saliva demonstrou-se promissora. A sensibilidade do método pode variar a depender do teste utilizado e do momento de sua realização, estando entre 74% e 95% na população geral (BUTLER-LAPORTE et al., 2021; CONGRAVE-WILSON et al., 2021; JAMAL et al., 2021; VAZ et al., 2020). Um estudo com crianças de 5 a 18 anos, com 110 amostras pareadas de saliva (auto coleta de 2ml) e *swab* nasofaríngeo, apresentou uma concordância entre os resultados de 94,5% das amostras, sem diferenças significativas nos valores de C_T (BANERJEE et al., 2021). Em outro estudo semelhante realizado com pareamento de 300 amostras, coletadas de pacientes adultos e pediátricos com ou sem sintomas, foram encontrados percentuais similares, com 91% de concordância entre as amostras de adultos e 94,7% entre menores de 18 anos (YEE et al., 2021). A despeito dos resultados favoráveis e da técnica simples e custo-efetiva, as evidências em literatura ainda são escassas. Além disso, crianças menores ou com comorbidades podem apresentar dificuldade na cooperação com o examinador e subsequente coleta do material. Desse modo, a última recomendação do ESCMID mantém o *swab* nasofaríngeo como principal sítio de coleta para realização de rRT-PCR como método diagnóstico na população pediátrica, mas recomenda a realização do teste em saliva para diagnóstico em crianças assintomáticas menores de 12 anos (contactantes ou não), considerando a acurácia satisfatória do teste associada a uma técnica de coleta mais confortável e com baixo risco de complicações (FRAGKOU et al., 2022).

A detecção de antígeno por testes rápidos (TR-Ag), através de *swab* nasal ou nasofaríngeo, trouxe as vantagens de uma metodologia simples com a obtenção de resultados à beira leito. A sensibilidade do teste na população infantil, comparado ao rRT-PCR, varia entre 64 e 77% na literatura, com a especificidade diagnóstica podendo chegar a quase 100% (FORD et al., 2021). A realização do teste na presença de sintomas, principalmente durante os primeiros 7 dias do quadro clínico, associou-se a maiores taxas de sensibilidade (cerca de 77% *versus* 58% em pacientes assintomáticos), sem prejuízo na especificidade. Além disso, alguns estudos demonstraram sensibilidade semelhante, ou mesmo superior, em amostras de *swab* nasal anterior comparadas ao *swab* nasofaríngeo, com médias de 80% e 76%, respectivamente, sem diferenças significativas na especificidade (CHEN et al., 2023; FUJITA-ROHWERDER et al., 2022). Nesse contexto, ainda que os testes de detecção de antígeno percam um pouco em sensibilidade, esses apresentam boa acurácia e desempenham importante papel na obtenção de um rápido diagnóstico diferencial dentre os quadros respiratórios na população infantil, permitindo um isolamento precoce desses pacientes.

Testes sorológicos, que se baseiam na detecção de anticorpos contra o SARS-CoV-2, têm pouca utilidade no diagnóstico da infecção aguda, uma vez que podem levar dias a semanas após o início dos sintomas para tornarem-se positivos (NAEIMI et al., 2023). Com a progressão da pandemia, observou-se um aumento mundial da soroprevalência na população infantil, provavelmente relacionado ao surgimento de novas variantes com altas taxas de transmissibilidade. Esse aumento foi ainda mais pronunciado nos países em desenvolvimento, o que pode estar associado, em parte, a maiores taxas de pobreza, menor nível educacional e de conhecimento das medidas de prevenção, menor adesão ao isolamento social em contextos de fragilidade econômica, e maior exposição a ambientes superlotados (NAEIMI et al., 2023). Ainda nesse contexto, com o advento da vacinação contra a covid-19, os testes sorológicos não são capazes de distinguir entre infecção passada, recente ou resposta vacinal. No entanto, essa metodologia tem papel no cenário da SIM-P, onde a sorologia positiva, associada à história clínica compatível, pode ser utilizada para diagnóstico da síndrome. Essa associação se dá principalmente

pela positividade de anticorpos IgG contra proteína S, com níveis mais baixos de IgM, que corrobora a ocorrência de SIM-P semanas após a infecção viral. (SHARMA et al., 2021). Estudos sugerem, ainda, que crianças que desenvolvem SIM-P apresentam anticorpos IgG mais funcionantes (com maior atividade de neutralização e ativação do sistema complemento) e níveis mais elevados de anticorpos IgA, o que pode estar relacionado com a hiperinflamação da mucosa do trato gastrointestinal (THIRIARD et al., 2023).

Em geral, estudos direcionados ao desempenho dos métodos diagnósticos na população infantil são escassos, de forma que a recomendação dos *guidelines* para diagnóstico da covid-19 pediátrica segue, em grande parte, as evidências de estudos delineados para a população adulta. Cabe, nesse cenário, uma avaliação crítica da literatura vigente em busca de uma adequação desses testes para as crianças, entendendo o melhor contexto para a aplicação individualizada de cada método.

1.3.5 Vacinação na população pediátrica

Em 2021, no Brasil, a vacina Comirnaty da Pfizer foi a primeira aprovada para uso na população infantil, inicialmente registrada para indivíduos a partir de 16 anos de idade e posteriormente ampliada para crianças com 12 anos ou mais (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2021b). Em dezembro desse mesmo ano, a Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa) aprovou a ampliação do uso da vacina Pfizer/Comirnaty para aplicação em crianças de 5 a 11 anos de idade e, em janeiro do ano seguinte, o Ministério da Saúde do Brasil (MS) anunciou a inclusão dessa faixa etária no Plano Nacional de Operacionalização da Vacinação contra a Covid-19, sendo a primeira criança vacinada com a vacina em sua formulação pediátrica nesse mesmo mês (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2021c). Ainda em janeiro de 2022, a vacina CoronaVac também recebeu aprovação para uso em crianças não imunocomprometidas de 6 a 17 anos de idade, e em julho foi aprovada sua ampliação para faixa etária de 3 a 5 anos (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2022a). Com a eficácia apresentada pela vacina Pfizer-BioNTech em estudos com crianças de 6 meses a 4 anos de idade, a segurança comprovada quanto a reações adversas, e sua implementação em

diversos países, a vacina recebeu, no Brasil, autorização para imunização em crianças a partir de 6 meses de idade em setembro de 2022 (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2022a; MUÑOZ et al., 2023). No país, foi então implementado o esquema primário de vacinação em crianças com as vacinas Coronavac e Pfizer pediátrica, com a dose de reforço sendo realizada preferencialmente com o imunizante Pfizer, conforme recomendação do Ministério da Saúde em 2023 (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2022b).

Com o advento das novas variantes do SARS-CoV-2, vacinas contra novas cepas foram implementadas objetivando manter o controle da disseminação viral. Em 2023, foi introduzida no país a vacina bivalente PfizerBioNTech (composta pelas cepas original e variante ômicron B.1.1.529), recomendada, inicialmente, como dose de reforço em indivíduos imunocomprometidos acima dos 12 anos de idade e demais grupos prioritários (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2023b), posteriormente ampliada para todas as pessoas com 18 anos ou mais (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2023c). Em 2024, foi implementada a vacina monovalente atualizada para a variante XBB 1.5 (vacina RNAm da fabricante Moderna), indicada para imunização em adultos e crianças a partir dos 6 meses de idade (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2024b). Mais recentemente, em janeiro do atual ano, a vacina contra a covid-19 passou a fazer parte do Calendário Nacional de Vacinação Infantil, em esquema com duas doses com a vacina monovalente XBB (Moderna), sendo a primeira dose aplicada aos 6 meses de idade, e a 2^a dose com intervalo de 4 semanas da primeira. Para crianças imunocomprometidas, recomenda-se esquema vacinal com 3 doses da vacina monovalente XBB, a ser iniciado a partir dos 6 meses de idade, com intervalo de 4 semanas entre as doses (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2024c). Para crianças a partir de 5 anos de idade que ainda não tenham recebido nenhuma dose da vacina, recomenda-se esquema vacinal de dose única com a vacina monovalente XBB, que poderá também ser aplicada, em dose única, em crianças completamente vacinadas (3 doses) anteriormente com outras vacinas contra covid-19. Recomenda-se, ainda, uma dose anual da vacina monovalente XBB para grupos prioritários a partir de 5 anos de idade, e duas doses anuais, dessa mesma vacina, para indivíduos imunocomprometidos a partir de 5 anos de idade (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2024b).

A imunização contra a covid-19 constitui estratégia fundamental para o controle da disseminação da doença e a redução do número de casos graves e desfechos desfavoráveis. A partir de 2022, observou-se importante redução na incidência de SRAG, hospitalização e óbito por covid-19 no país (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2024a), o que resultou na publicação da Portaria GM/MS nº 913/20223 em abril desse ano, declarando o encerramento da ESPIN da covid-19 (Emergência em Saúde Pública de Importância Nacional – ato normativo que consistiu na criação de medidas de prevenção, controle e contenção adotadas para o enfrentamento da pandemia) (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2022c). Contudo, dados divulgados pelo boletim epidemiológico da covid-19 mais recente (abril de 2024) demonstram que, entre crianças de 6 meses e 2 anos, apenas 16,89% possuem 2 doses da vacina, e somente 7,94% estão com o esquema vacinal completo (3 doses). Esses percentuais sobem pouco entre crianças de 3 a 4 anos de idade, com cobertura de 25,6% e 10,46% em esquemas com 2 e 3 doses, respectivamente. Ainda nessa faixa etária, 16 estados apresentaram cobertura vacinal inferior a 10%, e apenas o Piauí apresentou cobertura superior a 20%. De 5 a 11 anos de idade, nenhuma unidade da federação alcançou o objetivo de 90% de cobertura vacinal, e entre 12 e 17 anos, apenas o estado de São Paulo atingiu essa meta (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2024a). Nesse cenário, a baixa cobertura vacinal infantil é potencialmente um dos principais fatores contribuintes para o aumento percentual do número de casos observado nessa população nos últimos anos, ressaltando a relevância da estratégia de imunização como resposta no controle da pandemia.

2. OBJETIVOS

Objetivo principal:

Descrever as manifestações clínicas de covid-19 em indivíduos com menos de 18 anos, destacando as semelhanças e diferenças em relação à população adulta

Objetivos secundários:

- Determinar os sintomas positivamente associados ao diagnóstico de covid-19 em indivíduos com menos de 18 anos com sintomas respiratórios/síndrome febril;
- Determinar a diferença de correlação entre sintoma e diagnóstico de covid-19 em diferentes faixas etárias entre indivíduos com menos de 18 anos (0 a 5 anos, 6 a 12 anos, 13 a 18 anos);
- Determinar diferenças no valor de C_T (inversamente proporcional à carga viral de SARS-CoV-2) em diferentes faixas etárias entre indivíduos com menos de 18 anos e naqueles com mais de 18 anos, sintomáticos e assintomáticos;
- Determinar a performance dos testes rápidos no diagnóstico de covid-19 em indivíduos com menos de 18 anos e naqueles com mais de 18 anos, sintomáticos e assintomáticos, considerando diferentes técnicas de coleta utilizadas (*swab* nasal ou *swab* nasofaríngeo)

3. MATERIAIS E MÉTODOS

3.1 DESENHO DO ESTUDO E POPULAÇÃO ESTUDADA

O estudo é uma coorte observacional prospectiva, e foi desenvolvido no Centro de Triagem e Diagnóstico de Covid-19 na Universidade Federal do Rio de Janeiro (CTD-UFRJ). Testagens no CTD-UFRJ iniciaram-se em março de 2020, e dados seguem sendo coletados até o presente momento. Os dados apresentados nesse estudo foram coletados entre Agosto de 2020 e Dezembro de 2023. Participam do estudo pacientes com suspeita de infecção por SARS-CoV-2, definida como sintomas respiratórios ou síndrome febril, ou contactantes próximos (domiciliar ou laboral) de casos confirmados de covid-19. Todos os indivíduos testados foram submetidos a coleta de dados através de questionário (ANEXO 1), incluindo dados demográficos, clínicos e informação quanto ao risco de exposição antes da testagem. Todos os indivíduos e/ou seus responsáveis assinaram o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (ANEXO 2) e/ou Termo de Assentimento Livre e Esclarecido (ANEXOS 3, 4 e 5) elaborados de acordo com a faixa etária. O estudo foi aprovado pelo Comitê Nacional de Ética em Pesquisa (CAAE-30161620.0.1001.5257) (ANEXO 6).

3.2 COLETA DE AMOSTRAS DE TRATO RESPIRATÓRIO SUPERIOR

Um profissional de saúde treinado, e pesquisador no estudo, coletou amostras de nasofaringe (NF) e/ou de meato nasal médio (NZ) através de *swabs* de *rayon* ou de *nylon*. O material foi direcionado para a realização de TR-Ags e rRT-PCR. Em adultos, amostras de NF e NZ foram coletadas de ambas as narinas e TR-Ags e rRT-PCR foram realizados com amostras independentes. O material para realização de rRT-PCR foi armazenado em meio de Eagle modificado Dulbecco (DMEM; ThermoFisher Scientific) a 4°C até o transporte para o laboratório onde foi, então, armazenado a -80°C (tempo médio de 2 horas até armazenamento). Em indivíduos com menos de 18 anos, apenas amostras de NZ foram coletadas, de ambas as narinas (utilizando apenas um *swab*) e usadas para realização de TR-Ags e rRT-PCR. Nesse grupo, o rRT-PCR foi realizado utilizando amostra residual do TR-Ag, como previamente descrito (CASTINEIRAS et al., 2021). A amostra residual foi armazenada a 4°C até o transporte para o laboratório onde foi, então, armazenado a -80°C (tempo médio de 2 horas até o armazenamento).

3.3 TESTES RÁPIDOS ANTIGÊNICOS (TR-Ags)

Amostras de NF e NZ foram imediatamente testadas para a detecção de antígeno viral (proteína N), utilizando o Panbio covid-19 Ag test device (Abbott, Alemanha) de acordo com instruções do fabricante. De forma resumida, o material de NF e NZ era coletado através de *swabs* de *nylon* e introduzido em tubos contendo solução tampão (~400 µL), onde eram friccionados por aproximadamente 15 segundos, para homogeneização da amostra. Em seguida, 5 gotas do homogenato eram aplicadas em cassete próprio do teste. Dentro de 15 minutos era feita leitura do resultado por meio de visualização direta de indicadores imunocromatográficos, por técnicos treinados. O material restante do homogenato (~120 µL) de indivíduos com menos de 18 anos era guardado para realização de rRT-PCR. A acurácia de TR-Ags foi calculada utilizando-se como padrão-ouro o rRT-PCR.

3.4 EXTRAÇÃO DE RNA E rRT-PCR

O RNA total das amostras foi extraído usando o sistema Maxwell 16 com kit de purificação de material genético viral total (Promega, Madison, EUA) de acordo com as instruções do fornecedor. Um volume de 120-200µl de cada amostra foi destinado à extração de RNA, e o RNA extraído foi eluído para um volume final de 50µl em água livre de RNase, e guardado a -80°C. O ensaio de rRT-PCR foi realizado usando o *kit* comercial específico para detecção de SARS-CoV-2 (Integrated DNA Technologies - IDT, Iowa, USA), de acordo com orientações do CDC, tendo como alvos os genes virais N1 (*Primer senso*: GAC CCC AAA ATC AGC GAA AT | *Primer antissenso*: TCT GGT TAC TGC CAG TTG AAT CTG) e N2 (*Primer forward*: TTA CAA ACA TTG GCC GCA AA | *Primer reverse*: GCG CGA CAT TCC GAA GAA). Em uma reação típica, 5µl de RNA foram submetidos à amplificação em uma reação de volume final de 20µl, contendo: 0,4µl de GoScript™ RT-Mix para rRT-PCR em 1 etapa 50x (Promega); 9,98µl de GoTaq® qPCR Master Mix 2x (com corante de referência CXR); 0,02µl de corante de referência CXR; 3,1µl de água livre de nuclease; e 1,5µl de mistura de primers (Assays by Design, Integrated DNA Technologies – IDT). Todas as amostras foram testadas para o gene endógeno RNaseP (RP) como controle endógeno (*Primer forward*: AGA TTT GGA CCT GCG AGC G | *Primer reverse*: GAG CGG CTG TCT CCA CAA GT).

Todas as reações foram pareadas e realizadas em um termociclador QuantStudio™ 6 Pro Real-Time PCR System (Applied Biosystems, Foster, CA, USA). Os parâmetros de ciclagem foram definidos como: 15 minutos a 45°C para reação de transcrição reversa; 2 minutos a 95°C seguido de 45 ciclos de 3 segundos a 95°C e 30 segundos a 55°C. O ensaio de rRT-PCR forneceu um resultado de ciclo de detecção (C_T , do inglês *cycle threshold*), que foram os números de ciclo necessários para o sinal fluorescente cruzar o limiar de detecção. O resultado era considerado positivo se ambos os alvos virais (N1 e N2) estivessem amplificados com um $C_T \leq 37$; inconclusivo se um dos alvos fosse amplificado com $C_T \leq 37$; e negativo se ambos os alvos fossem amplificados com $C_T > 37$.

3.5 ANÁLISE ESTATÍSTICA

Análises descritivas foram usadas para resumir as características clínicas e demográficas da coorte. Variáveis com distribuição normal foram descritas como média +/- desvio padrão. Variáveis com distribuição não normal foram descritas como mediana e intervalo interquartil. A avaliação da distribuição e variância foi definida de acordo com os testes de Shapiro-Wilk e Levene, respectivamente. Diferenças entre os grupos foram avaliadas com teste de qui-quadrado, teste de Fisher ou testes não paramétricos. Foram considerados estatisticamente relevantes resultados com $p < 0,05$. Um modelo de regressão multivariável corrigido por sexo foi usado para avaliação entre a correlação da presença dos sintomas e o diagnóstico de covid-19.

Todas as análises foram realizadas no programa R studio ® versão 4.1.1.

4. RESULTADOS

4.1 CARACTERÍSTICAS DA POPULAÇÃO PEDIÁTRICA

Entre agosto de 2020 e 31 de dezembro de 2023, 1063 pacientes com idade entre 0 e 18 anos foram testados no nosso centro. Isso representou 3,1% de todos os indivíduos testados (34732). Desses, 26,0% (276) testaram positivo para covid-19 (3,07% de 8969 pacientes com resultado positivo). As características clínicas e epidemiológicas desses pacientes estão descritas na tabela 1. O grupo de pacientes com diagnóstico de covid-19 apresentou uma idade maior do que aqueles sem diagnóstico (mediana 11 (IQR 5 – 15) vs 9 (IQR 5 – 13), respectivamente). A distribuição de pacientes do sexo feminino e masculino foi similar entre os grupos, com uma pequena predominância de pacientes do sexo feminino no grupo de pacientes que testaram positivo (51,4%) quando comparado àqueles que testaram negativo (49,7%). Para a maioria dos pacientes, não foram recuperados dados quanto à raça, mas naqueles com informação, a maioria se identificava como branco em ambos os grupos com resultado positivo e negativo (25,0 e 26,8%), seguido de pardo (15,9% e 18,0%) e preto (7,3% e 6,2%) (TABELA 1).

Considerando que o centro de testagem tinha seu atendimento focado em indivíduos sintomáticos, a maioria dos pacientes apresentava-se sintomático em ambos os grupos. No entanto, uma maior proporção de pacientes com resultado positivo era sintomática (81,9%) quando comparado com aqueles com resultado negativo (76,1%). Quando sintomáticos, a mediana de dias desde o início dos sintomas (DDIS) não diferiu entre os grupos com (4 dias (IQR 3-7) naqueles com resultado positivo e 4 dias (IQR 2-7) naqueles com resultado negativo) (TABELA 1).

A maioria dos pacientes não apresentava comorbidades, com uma maior proporção de indivíduos saudáveis no grupo com PCR positivo quando comparado àquele negativo (71,7% vs 61,0%, $p<0,001$). Em ambos os grupos, asma foi a comorbidade mais frequente (6,74% a 8,26%, respectivamente), seguida de doenças autoimunes (1,5% e 3,18%, respectivamente) (TABELA 1).

Tabela 1. Características clínicas e epidemiológicas de indivíduos com menos de 18 anos que testaram para covid-19, dividido por resultado de rRT-PCR

	Positivo, N=276¹	Negativo, N=787¹	p-valor²
Idade	11 (5, 15)	9 (5, 13)	0,006
Grupos etários			<0,001
0 a 5 anos	71 (25,7%)	231 (29,4%)	
6 a 12 anos	91 (33,0%)	338 (42,9%)	
13 a 18 anos	114 (41,3%)	218 (27,7%)	
Sexo			0,6
Feminino	142 (51,4%)	391 (49,7%)	
Masculino	134 (48,6%)	396 (50,3%)	
Raça			0,7
Amarelo	0 (0.00%)	3 (0.38%)	
Branco	69 (25.00%)	211 (26.81%)	
Pardo	44 (15.94%)	142 (18.04%)	
Branco	20 (7.25%)	49 (6.23%)	
DF ³	143 (51.81%)	382 (48.54%)	
Sintomático	226 (81.88%)	599 (76.11%)	0,048
DDIS⁴	4 (3, 7)	4 (2, 7)	0,2
Comorbidades			
Nenhuma	198 (71.74%)	480 (60.99%)	<0,001
Asma	18 (6.52%)	65 (8.26%)	0,4
Doença autoimune	4 (1.45%)	25 (3.18%)	0,13
Hipertensão arterial sistêmica	1 (0.36%)	3 (0.39%)	>0,9
Cardiopatia	3 (1.09%)	4 (0.51%)	0,4
Diabetes	1 (0.36%)	6 (0.76%)	0,7
Hepatopatia	0 (0%)	1 (0.13%)	>0,9
Nefropatia	1 (0.36%)	8 (1.02%)	0,5
Neuropatia	0 (0%)	3 (0.39%)	0,6
Pneumopatia	2 (0.72%)	9 (1.14%)	0,7
Neoplasia hematogênica	1 (0.36%)	4 (0.51%)	>0,9
Infecção pelo HIV	0 (0%)	1 (0.13%)	>0,9
Imunodeficiência (outra)	1 (0.36%)	3 (0.39%)	>0,9

¹n (%)

² Teste do qui-quadrado (Pearson); Teste de Fisher

³ Dado faltante

⁴ Dias desde o início dos sintomas

Considerando os sintomas que motivaram a procura ao atendimento médico dentre os indivíduos sintomáticos nessa faixa etária ($n=825$), foram os mais prevalentes: tosse ($n= 557$, 67,5%), coriza ($n= 536$, 65,0%), espirro ($n=488$, 59,2%), e congestão nasal ($n= 485$, 58,8%). Os menos frequentes foram linfonodomegalia ($n=19$, 2,3%), *rash* ($n=49$, 5,9%), ageusia ($n=66$, 8,0%) e anosmia ($n=72$, 8,7%) (FIGURA 4).

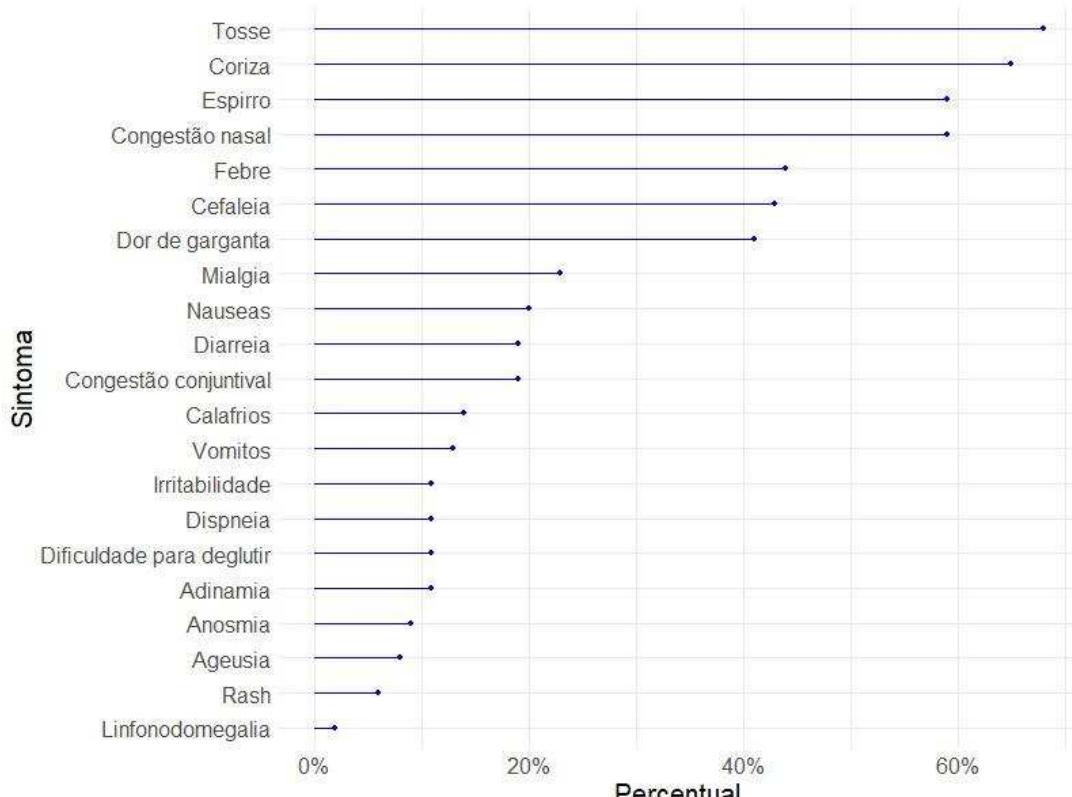


Figura 4. Prevalência de sintomas que motivaram a procura por atendimento para testagem para covid-19 na população com menos de 18 anos. No eixo y, sintomas apresentados, no eixo x, percentual de frequência dos sintomas na população sintomática com menos de 18 anos ($n=825$).

Quando analisados em modelo de regressão multivariável corrigida por sexo, anosmia, febre, cefaleia e congestão conjuntival foram positivamente associadas com o diagnóstico de covid-19 nessa faixa etária (Odds Ratio (OR) 2,23 (1,17 - 4,27); 1,84 (1,30 - 2,61); 1,72 (1,20 - 2,48) e 1,62 (1,06 - 2,46), respectivamente). Nenhum sintoma foi negativamente associado com o diagnóstico (FIGURA 5).

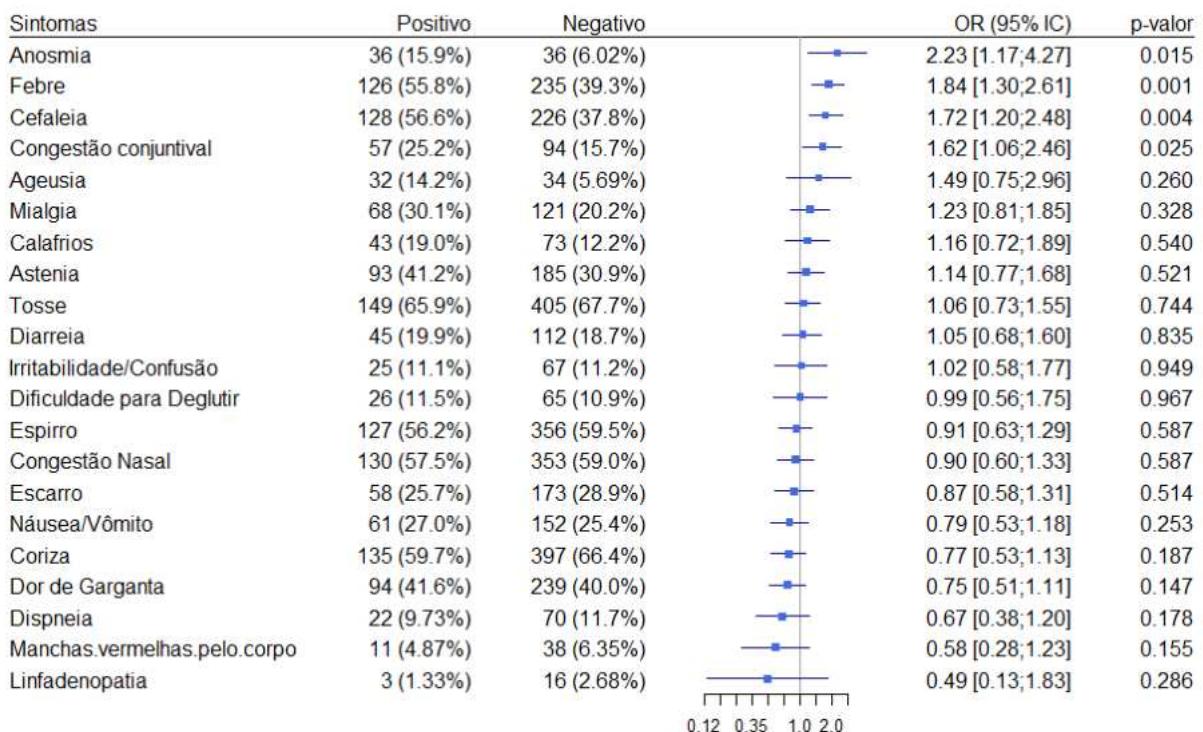


Figura 5. Prevalência da distribuição de sintomas e razão de chances da associação com resultado de rRT-PCR positivo para covid-19 em indivíduos com menos de 18 anos. Frequência de sintomas entre os indivíduos sintomáticos. Forest plot da razão de chances da associação de sintomas com diagnóstico de covid-19. OR = Odds ratio.

4.2 COMPARAÇÃO DE APRESENTAÇÃO CLÍNICA ENTRE INDIVÍDUOS COM MENOS DE 18 ANOS E ADULTOS

Como realizado previamente para comparação entre indivíduos com menos de 18 anos com diagnóstico ou não de covid-19, uma análise foi realizada para comparar características globais de indivíduos adultos e daqueles com idade inferior a 18 anos que testaram positivo para infecção por SARS-CoV-2 no nosso centro (TABELA 2). Dentre os achados, destaca-se que os adultos apresentavam uma proporção maior de indivíduos do sexo feminino (58,9% vs 51,6% ($p<0,001$)). A distribuição de raça foi similar entre os grupos. Adultos que testaram positivo eram mais comumente sintomáticos do que crianças (94,9% vs 81,9% ($p<0,001$)), mas o tempo de sintomas dentre os sintomáticos não diferiu entre os grupos (4 (IQR 3, 7) em ambas as populações. A maioria dos adultos não apresentava comorbidades, mas a prevalência destas era maior nessa população (41,2% vs 28,26% ($p<0,001$)). Uma prevalência significativamente maior de hipertensão arterial sistêmica e diabetes foi

observada no grupo de adultos (17,6% vs 0,3% ($p<0,001$) e 6,1% vs 0,4% ($p<0,001$), respectivamente). Não foi observada diferença estatística na prevalência das demais comorbidades estudadas, apesar do grupo de indivíduos com mais de 18 anos apresentar uma tendência importante à menor prevalência de asma quando comparado àqueles com idade inferior (4,1% vs 6,7% ($p=0,051$)).

Tabela 2. Características clínicas e epidemiológicas de adultos e indivíduos com menos de 18 anos com diagnóstico de covid-19.

	Adultos, N=8,693 ¹	< 18 anos, N=276 ¹	p-valor ²
Idade	37 (27, 49)	11 (5, 14)	-
Sexo			<0,001
Feminino	5,123 (58,93%)	142 (51,45%)	
Masculino	3,564 (41,00%)	134 (48,55%)	
Raça			>0,9
Amarelo	43 (0,49%)	0 (0,00%)	
Branco	1,970 (22,66%)	69 (25,00%)	
Pardo	1,216 (13,99%)	44 (15,94%)	
Preto	631 (7,26%)	20 (7,25%)	
DF ³	4,833 (55,60%)	143 (51,81%)	
Sintomáticos	8,243 (94,82%)	226 (81,88%)	<0,001
DDIS⁴	4 (3, 7)	4 (3, 7)	0,5
Comorbidades			
Nenhuma	5,115 (58,84%)	198 (71,74%)	<0,001
Asma	359 (4,13%)	18 (6,74%)	0,051
Doença autoimune	110 (0,13%)	4 (1,50%)	0,8
Hipertensão arterial	1,532 (17,62%)	1 (0,37%)	<0,001
Cardiopatia	136 (1,56%)	3 (1,12%)	0,8
Diabetes	529 (6,08%)	1 (0,37%)	<0,001
Hepatopatia	24 (0,27%)	0 (0%)	>0,9
Nefropatia	23 (0,26%)	1 (0,37%)	0,5
Neuropatia	14 (0,16%)	0 (0%)	>0,9
Pneumopatia	47 (0,54%)	2 (0,75%)	0,7
Neoplasia hematogênica	5 (0,01%)	1 (0,37%)	0,2
Infecção pelo HIV	25 (0,28%)	0 (0%)	>0,9
Imunodeficiência (outra)	7 (0,01%)	1 (0,37%)	0,2

¹ n (%)

² Teste do qui-quadrado (Pearson); Teste de Fisher

³ Dado faltante

⁴ Dias desde o início dos sintomas

Quanto à diferença de prevalência de sintomas nos indivíduos positivos destes grupos, destacam-se diferenças na incidência de tosse (78,0% vs 65,9% ($p<0,001$)), cefaleia (74,9% vs 56,6% ($p<0,001$)), dor de garganta (59,7% vs 41,6% ($p<0,001$)), mialgia (60,2% vs 30,1% ($p<0,001$)), calafrios (44,2% vs 19% ($p<0,001$)), dispneia (22,0% vs 9,7% ($p<0,001$)), adinamia (61,9% vs 11,5% ($p<0,001$)), anosmia (34,5% vs 15,9% ($p<0,001$)), ageusia (32,8% vs 14,2% ($p<0,001$)) e linfonodomegalia (5,1% vs 1,3% ($p=0,011$)), sendo todos mais prevalentes em adultos, e *rash* (2,7% vs 4,9% ($p=0,045$)) sendo este mais prevalente em indivíduos com menos de 18 anos (TABELA 3).

Tabela 3. Sintomas de adultos e indivíduos com menos de 18 anos sintomáticos com diagnóstico de covid-19.

Sintomas	Adultos, N=8,243 ¹	< 18 anos, N=226 ¹	p-valor ²
Tosse	6430 (78,0%)	149 (65,9%)	<0,001
Coriza	5409 (65,6%)	135 (59,7%)	0,066
Espirro	4586 (55,7%)	127 (56,2%)	0,9
Congestão Nasal	5162 (62,6%)	130 (57,5%)	0,8
Febre	4456 (54,1%)	126 (55,8%)	0,6
Cefaleia	6169 (74,9%)	128 (56,6%)	<0,001
Dor de Garganta	4922 (59,7%)	94 (41,6%)	<0,001
Mialgia	4959 (60,2%)	68 (30,1%)	<0,001
Náuseas	2141 (26,0%)	51 (22,6%)	0,2
Diarreia	2103 (25,5%)	45 (19,9%)	0,056
Congestão Conjuntival	2013 (24,4%)	57 (25,2%)	0,8
Calafrios	3640 (44,2%)	43 (19,0%)	<0,001
Vômitos	503 (6,1%)	12 (9,3%)	0,051
Irritabilidade	1142 (13,9%)	25 (11,1%)	0,2
Dispneia	1812 (22,0%)	22 (9,7%)	<0,001
Dificuldade para deglutir	1152 (14,0%)	26 (11,5%)	0,3
Adinamia	5097 (61,9%)	93 (41,2%)	<0,001
Anosmia	2842 (34,5%)	36 (15,9%)	<0,001
Ageusia	2699 (32,8%)	32 (14,2%)	<0,001
Rash	220 (2,7%)	11 (4,9%)	0,045
Linfonodomegalia	416 (5,1%)	3 (1,3%)	0,011

¹ n (%)

² Teste do qui-quadrado (Pearson); Teste de Fisher

A associação entre presença de sintomas e o diagnóstico de covid-19 nesses grupos também foi analisada em modelo de regressão logística, procurando

encontrar diferenças de apresentação da doença nesses grupos (FIGURA 6, QUADRO 1). Nessa comparação, destaca-se que enquanto tosse foi positivamente associada com o diagnóstico de covid-19 em adultos (OR 2,01 (1,88 - 2,16)), não houve essa associação nos indivíduos com menos de 18 anos (OR 1,06 (0,73 – 1,55)). Similarmente, enquanto houve associação positiva entre a presença de cefaleia e o diagnóstico em <18 anos (OR 1,72 (1,20 – 2,48)), essa associação não foi observada em adultos (OR 0,99 (0,93 – 1,06)). Sintomas oculares apresentaram uma associação negativa com o diagnóstico de covid-19 em adultos (OR 0,89 (0,83 – 0,96)) e positiva em crianças (OR (1,62 (1,06 – 2,46)).

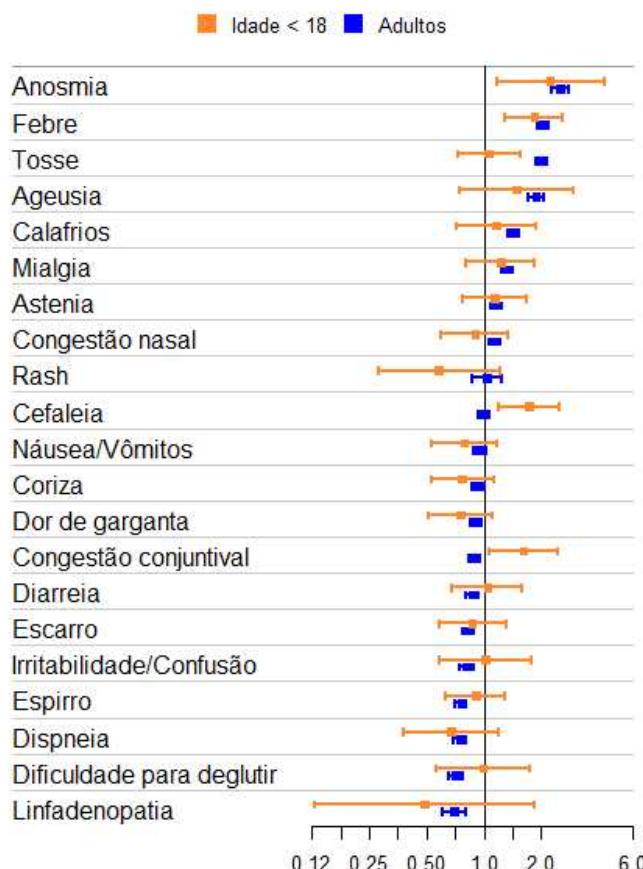


Figura 6. Razão de chances da associação de sintomas com resultado de rRT-PCR positivo para covid-19 em indivíduos com menos de 18 anos (laranja) e adultos (azul). Forest plot da razão de chances da associação de sintomas com diagnóstico de covid-19.

SINTOMAS	ADULTOS				INDIVÍDUOS <18 ANOS			
	OR	IC sup	IC inf	p-valor	OR	IC sup	IC inf	p-valor
Anosmia	2,52	2,29	2,77	<0,001	2,23	1,17	4,27	0,015
Febre	2,04	1,91	2,17	<0,001	1,84	1,30	2,61	0,001
Tosse	2,01	1,88	2,16	<0,001	1,06	0,73	1,55	0,744
Ageusia	1,88	1,70	2,07	<0,001	1,49	0,75	2,96	0,260
Calafrios	1,43	1,34	1,53	<0,001	1,16	0,72	1,89	0,540
Mialgia	1,32	1,24	1,41	<0,001	1,23	0,81	1,85	0,328
Astenia	1,16	1,09	1,24	<0,001	1,14	0,77	1,68	0,521
Congestão Nasal	1,14	1,06	1,22	<0,001	0,90	0,60	1,33	0,587
Rash	1,04	0,86	1,25	0,719	0,58	0,28	1,23	0,155
Cefaleia	0,99	0,93	1,06	0,839	1,72	1,20	2,48	0,004
Nauseas/Vômitos	0,95	0,88	1,02	0,188	0,79	0,53	1,18	0,253
Coriza	0,93	0,87	1,00	0,044	0,77	0,53	1,13	0,187
Dor de garganta	0,91	0,85	0,97	0,002	0,75	0,51	1,11	0,147
Sintomas oculares	0,89	0,83	0,96	0,002	1,62	1,06	2,46	0,025
Diarreia	0,87	0,81	0,94	<0,001	1,05	0,68	1,60	0,835
Escarro	0,83	0,78	0,89	<0,001	0,87	0,58	1,31	0,514
Irritabilidade	0,81	0,74	0,89	<0,001	1,02	0,58	1,77	0,949
Espirro	0,76	0,71	0,81	<0,001	0,91	0,63	1,29	0,587
Dispneia	0,75	0,69	0,81	<0,001	0,67	0,38	1,20	0,178
Dificuldade de deglutir	0,71	0,65	0,78	<0,001	0,99	0,56	1,75	0,967
Linfadenopatia	0,70	0,61	0,80	<0,001	0,49	0,13	1,83	0,286

Quadro 1. Razão de chances da associação de sintomas com resultado de rRT-PCR positivo para covid-19 em adultos e indivíduos com menos de 18 anos. OR = Odds Ratio (Razão de chances). IC sup = Intervalo de confiança superior. IC inf = Intervalo de confiança inferior.

4.3 COMPARAÇÃO DA APRESENTAÇÃO CLÍNICA EM DIVERSAS FAIXAS ETÁRIAS DENTRE INDIVÍDUOS COM MENOS DE 18 ANOS.

Os 276 pacientes com idade inferior a 18 anos que testaram positivo no nosso centro foram divididos em 3 grupos, por idade (0 a 5 anos, 6 a 12 anos e 13 a 18 anos). Setenta e um indivíduos foram incluídos no primeiro grupo (25,7%), 91 no segundo (32,9%) e 114 no terceiro (41,3%). Um modelo de regressão multivariável foi usado para avaliar a associação entre sintomas e o resultado positivo para covid-19 em cada um desses grupos (FIGURA 7, FIGURA 8).

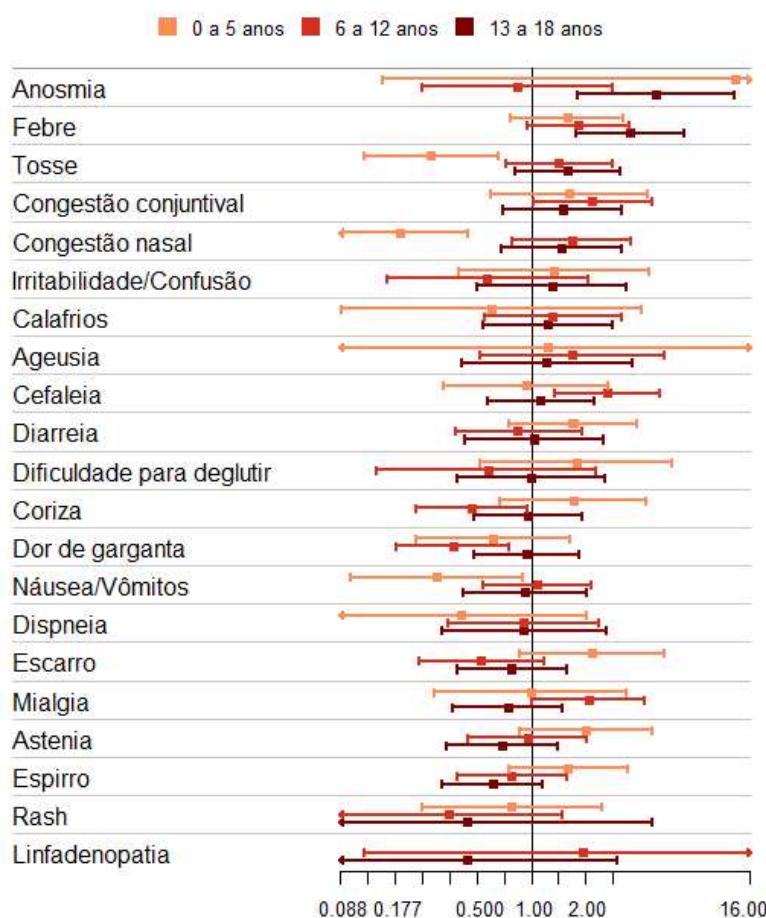


Figura 7. Razão de chances da associação de sintomas com resultado de rRT-PCR positivo para covid-19 em indivíduos com menos de 18 anos divididos por faixa etária conforme: 0 a 5 anos (tom claro), 6 a 12 anos (tom mediano), e 13 a 18 anos (tom escuro). Forest plot da razão de chances da associação de sintomas com diagnóstico de covid-19.

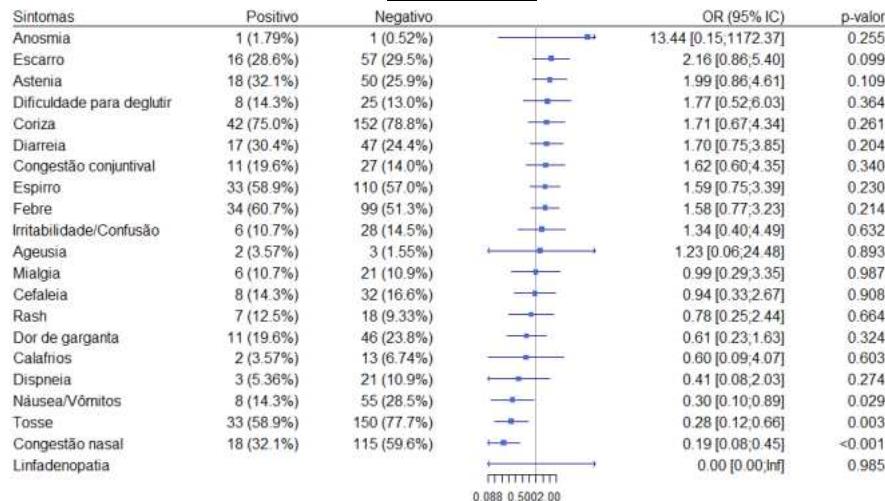
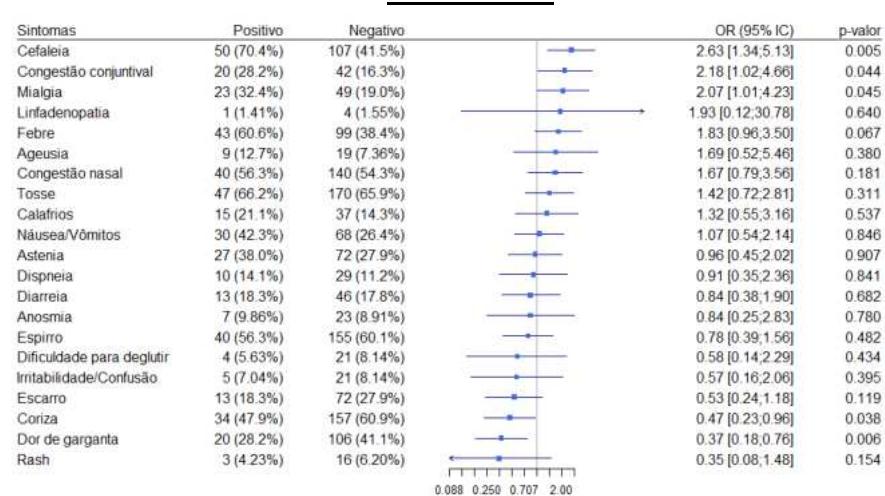
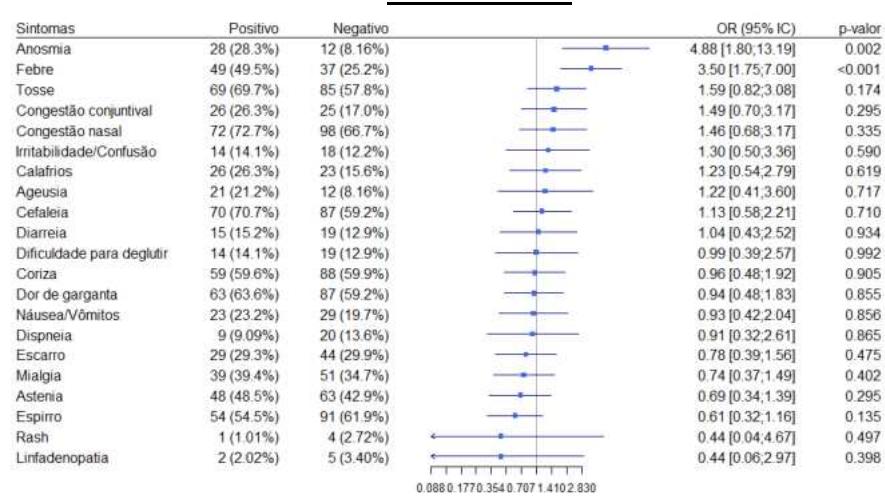
A0 a 5 anos**B**6 a 12 anos**C**13 a 18 anos

Figura 8. Razão de chances da associação de sintomas com resultado de rRT-PCR positivo para covid-19, e frequência de sintomas em indivíduos com e sem diagnóstico de covid-19, com menos de 18 anos divididos por faixa etária conforme: 0 a 5 anos (A), 6 a 12 anos (B), e 13 a 18 anos (C). Forest plot da razão de chances da associação de sintomas com diagnóstico de covid-19. OR = Odds ratio (Razão de chance).

Na faixa etária de 0 a 5 anos, nenhum sinal ou sintoma foi positivamente associado com o diagnóstico de covid-19. No entanto, congestão nasal (RC 0,19 (0,08 - 0,45)), tosse (RC 0,28 (0,12 – 0,16)), e náuseas/vômitos (RC 0,30 (0,10 – 0,89) tiveram associação negativa com o diagnóstico (FIGURA 8A).

Na faixa etária de 6 a 12 anos, cefaleia (OR 2,63 (1,34 – 5,13)), sintomas oculares (OR 2,18 (1,02 – 4,66)) e mialgia (OR 2,07 (1,01 – 4,23)) foram positivamente associados com o diagnóstico da doença, enquanto coriza (OR 0,47 (0,23 – 0,96)) e dor de garganta (OR 0,37 (0,18 – 0,76)) tiveram associação negativa (FIGURA 8B).

Na faixa etária de 13 a 18 anos, anosmia (OR 4,88 (1,80 – 13,19)) e febre (OR 3,50 (1,75 – 7,00) tiveram associação positiva com o diagnóstico e nenhum sinal ou sintoma apresentou associação negativa (FIGURA 8C).

Destaca-se que a associação negativa de tosse e congestão nasal com o diagnóstico da doença observada na faixa etária entre 0 e 5 anos opõe-se à tendência de associação positiva desses sintomas com o diagnóstico da doença na faixa etária de 6 a 12 anos (OR 1,42 (0,72 – 2,81) e OR 1,67 (0,79 – 3,56), respectivamente) e 13 a 18 anos (OR 1,59 (0,82 – 3,08) e OR 1,46 (0,68 – 3,17), respectivamente).

4.4 COMPARAÇÃO DA CARGA VIRAL EM DIFERENTES FAIXAS ETÁRIAS EM INDIVÍDUOS SINTOMÁTICOS E ASSINTOMÁTICOS

A mediana do valor de C_T (*cycle threshold*) para o alvo genético viral N1, um indicador indireto de carga viral, foi analisada em diferentes grupos etários e em pacientes sintomáticos e assintomáticos.

Indivíduos com idade inferior a 18 anos apresentaram um valor de C_T significativamente maior quando comparado com adultos. No grupo de 0 a 5 anos, a mediana de C_T foi de 25 ciclos (IQR 20 – 30), enquanto no grupo de 6-12 anos, a mediana foi de 23 (IQR 19 – 29) e no grupo de 13 a 18 anos, a mediana foi de 24 (IQR 18 – 30). Em adultos, a mediana foi de 21 (IQR 18 – 27). Uma diferença significativa foi observada entre os grupos de 0 a 5 anos e adultos

(p-valor <0,001). Houve uma tendência de valores maiores no grupo de 6 a 12 anos, quando comparado a adultos (p-valor 0,11), sendo a diferença menor quando comparado o grupo de 13 a 18 anos com adultos (p-valor 0,25) (FIGURA 9A).

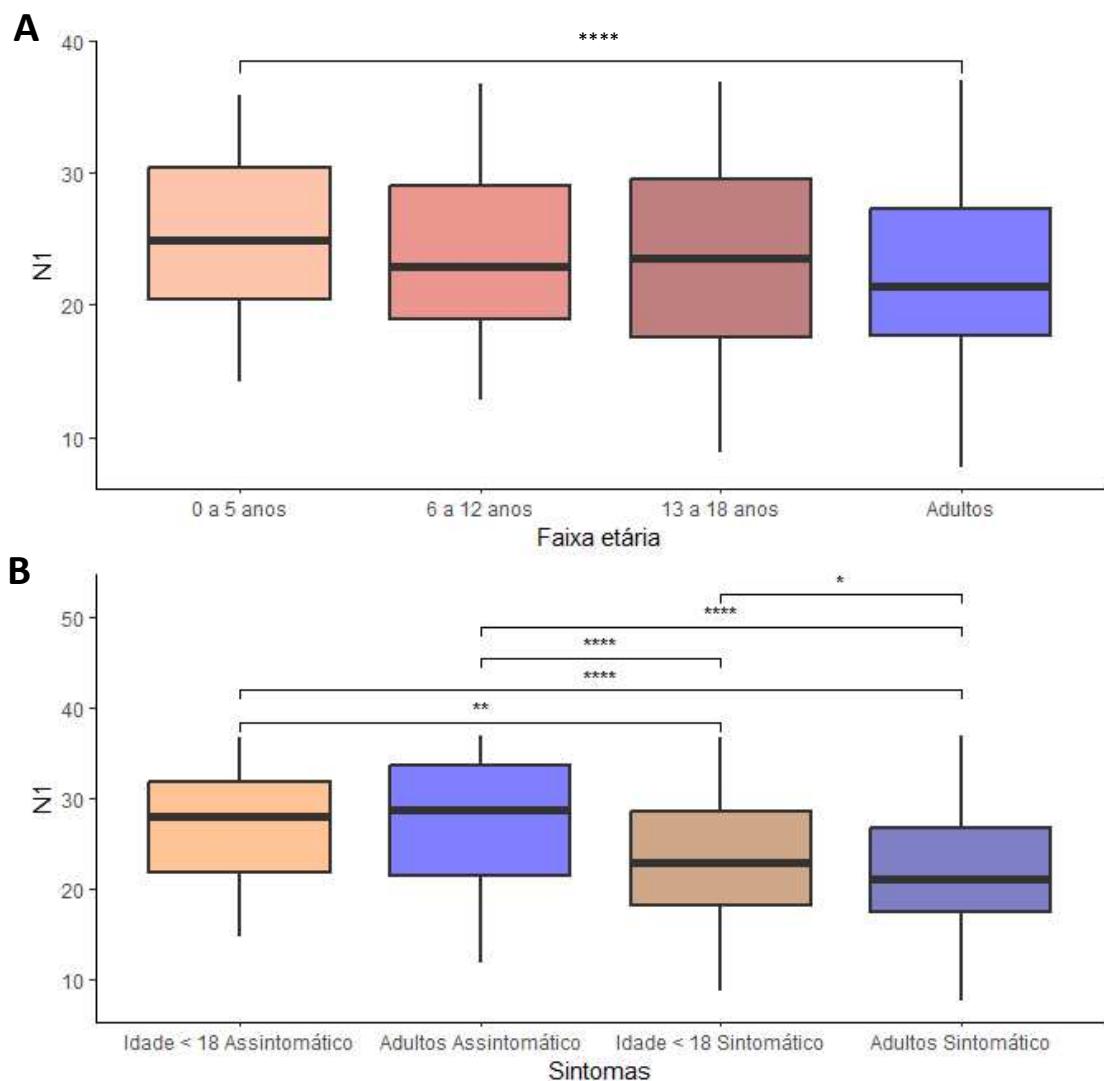


Figura 9. Distribuição de valores de C_T (cycle threshold) para o alvo genético viral N1 de SARS-CoV-2. Em (A) de acordo com faixa etária e em (B) de acordo com faixa etária e presença de sintomas. Gráfico box and whisker demonstrando distribuição de valores de C_T . Teste de Kuskal : * p-valor ≤ 0,05 | ** p-valor ≤ 0,01 | **** p-valor < 0,001

Quando comparando indivíduos sintomáticos e assintomáticos, a mediana de C_T para N1 foi estatisticamente maior em indivíduos assintomáticos tanto para adultos (21 (IQR 18 – 27) vs 29 (IQR 22 – 34)) quanto para indivíduos com menos de 18 anos (23 (IQR 18 – 27) vs 28 (IQR 22 – 32)). Houve diferença também, na mediana de C_T de adultos e indivíduos com menos de 18 anos no grupo de sintomáticos (p -valor = 0,022), mas não naqueles assintomáticos (p -valor = 0,4) (FIGURA 9B).

4.5 PERFORMANCE DE TESTES RÁPIDOS ANTIGÊNICOS NA POPULAÇÃO PEDIÁTRICA

A acurácia de testes rápidos antigênicos foi avaliada na população pediátrica e comparada com a sua acurácia na população adulta. A acurácia foi avaliada tanto em indivíduos sintomáticos (<7 dias de sintomas) quanto em assintomáticos. Na nossa coorte, o teste em amostra coletada em nasofaringe de adultos, considerada a técnica padrão, apresentou uma sensibilidade de 84,5% e uma especificidade de 99,2% quando comparado ao rRT-PCR (padrão ouro). O teste em amostra nasal, em adultos, apresentou uma sensibilidade menor (78,5%), preservando a especificidade (98,5%). Em indivíduos com menos de 18 anos, apenas o teste nasal foi realizado. Esse teste apresentou uma sensibilidade similar (77,6%) e manteve boa especificidade (99,0%) quando comparado à população adulta. Em indivíduos assintomáticos, o teste teve pior acurácia em todas as populações, como esperado. Em testes nasofaríngeos em adultos, a sensibilidade caiu para 47,4%. Em testes nasaais, ela chegou a 40,7% nessa população e, em menores de 18 anos, 45,2%. A especificidade foi mantida em todos os cenários (QUADRO 2).

Faixa etária	Sintomático	Material coletado	Ag+/PCR+	Ag-/PCR+	Ag+/PCR-	Ag-/PCR-	Sensibilidade	Especificidade
Adultos	Sim	Nasofaríngeo	2887	528	73	8798	84,54	99,18
Adultos	Sim	Nasal	668	183	19	1266	78,50	98,52
Adultos	Não	Nasofaríngeo	45	50	7	906	47,37	99,23
Adultos	Não	Nasal	11	16	1	232	40,74	99,57
<18 anos	Sim	Nasal	121	35	4	408	77,56	99,03
<18 anos	Não	Nasal	19	23	1	158	45,24	99,37

Quadro 2. Sensibilidade e especificidade do teste rápido antigênico em diferentes faixas etárias, estado sintomático e material coletado. Padrão ouro: rRT-PCR para SARS-CoV-2 de amostra coletada em mesmo local.

5. DISCUSSÃO

O Centro de Triagem e Diagnóstico de covid-19 da UFRJ (CTD-UFRJ) foi criado como intuito de atender profissionais de saúde e segurança pública da cidade do Rio de Janeiro que estavam em atividade durante a pandemia de covid-19 e que apresentavam sintomas suspeitos de infecção pela covid-19. Assim, a maior parte da população atendida nesse local era representada por adultos. Aqueles com menos de 18 anos que procuravam o centro representavam, principalmente, contactantes de casos de covid-19 diagnosticados no centro. Adicionalmente, indivíduos com menos de 18 anos também foram encaminhados do Instituto de Puericultura e Pediatria Martagão Gesteira (IPPMG), da UFRJ, representando pacientes da instituição que se apresentavam sintomáticos com nível de complexidade ambulatorial que seguiram para investigação diagnóstica no CTD-UFRJ.

Considerando a probabilidade pré-teste, foi esperada a maior prevalência de indivíduos sintomáticos dentre aqueles com resultado positivo do que naqueles com resultado negativo, como apresentado na população estudada. Destaca-se, no entanto, que uma parcela considerável dos indivíduos assintomáticos com menos de 18 anos testados eram contactantes domiciliares de casos confirmados. Estes também apresentam uma probabilidade de infecção mais elevada do que a população geral e, na coorte descrita, assintomáticos chegaram a representar 18,12% dos indivíduos com diagnóstico de covid-19 nessa faixa etária, o que está próximo do previamente descrito na literatura (CHRISTOPHERS et al., 2022; GAYTHORPE et al., 2021; ZHU; ANG, 2022).

A maior concentração de indivíduos com comorbidades no grupo daqueles com resultado negativo é possivelmente secundária a um menor limiar para testagem nesses pacientes (e.g. menos sintomas, sintomas leves) que podem representar, inclusive, exacerbações de suas doenças de base (e.g. asma).

Os sintomas que mais motivaram a procura do atendimento médico na população com menos de 18 anos, à nível ambulatorial, foram: tosse, coriza, espirro e congestão nasal. Dentre aqueles com diagnóstico de covid-19, esses sintomas mantiveram-se como os mais comumente relatados. Curiosamente, a frequência desses sintomas apresenta-se maior do que em descrições prévias e

a febre, que é usualmente o sintoma mais relatado, ocupa o quinto lugar nesta coorte, apesar de apresentar uma prevalência (55,8%) similar ao relatado na literatura (ALSOHIME et al., 2020; CHRISTOPHERS et al., 2022; GARCÍA-VERA et al., 2022; TOBA et al., 2021). Em estudo realizado com a população internada no IPPMG, que compartilha características epidemiológicas com aquela desse estudo, febre demonstrou-se o segundo sintoma mais prevalente (PUCARELLI-LEBREIRO et al., 2022). Destaca-se ainda que a anosmia e a ageusia foram pouco relatadas nessa faixa etária na coorte, reforçando relatos de menor prevalência desses sintomas quando comparado a adultos (ELVANTUZ et al., 2022; SOMEKH et al., 2020). Pode haver, no entanto, um viés relacionado à menor capacidade da criança de expor tais sintomas quando comparado a sintomas percebidos pelos responsáveis (e.g. tosse).

Apesar de menos relatada, a anosmia apresentou uma relação positiva com o diagnóstico de covid-19, como previamente relatado (WENG et al., 2021). Weng et al, no entanto, notaram importante sensibilidade do sintoma para diagnóstico de covid-19 na população acima de 5 anos e, no presente estudo, a associação mostrou-se importante apenas na faixa etária com mais de 13 anos, bem como ocorreu com a febre, que não apresentou associação com o diagnóstico naqueles até 12 anos. Diferentemente, naqueles com idade entre 6 e 12 anos, foram sintomas positivamente associados com o diagnóstico da doença a congestão conjuntival, mialgia e a cefaleia, sendo que essa última também foi relatada por Weng et al também como associada ao diagnóstico de covid-19 particularmente nessa faixa etária dentro da população infanto-juvenil (WENG et al., 2021). Nesse grupo, ainda, dor de garganta e coriza tiveram uma associação negativa com o diagnóstico. Naqueles com idade entre 0-5 anos, nenhum sintoma associou-se positivamente com o diagnóstico da doença, mas náuseas e vômitos, tosse e congestão nasal associaram-se negativamente.

Destaca-se, interessantemente, que a anosmia e ageusia marcaram a clínica da covid-19 na população adulta particularmente nas ondas causadas pelas variantes originais e delta, com menor prevalência nas ondas subsequentes (CARDOSO et al., 2022). De forma similar, sabe-se que dor de garganta foi mais prevalente na onda omicron (VIHTA et al., 2023). Na população infantil, são escassos os estudos que avaliam as diferenças nas manifestações clínicas entre

diferentes variantes (DOENHARDT et al., 2024; SAHIN et al., 2023). Como esse estudo não realizou a análise temporalmente segmentada, limitada pelo pequeno número total de indivíduos, informações mais específicas quanto à associação de sintomas com diagnóstico de covid-19 por variante viral em indivíduos com menos de 18 anos fica limitada.

Na comparação de características clínico-epidemiológicas entre a população adulta e aquela com menos de 18 anos, destaca-se a maior prevalência de sintomáticos dentre os adultos. Isso provavelmente é secundário ao fato de um maior percentual de contactantes domiciliares, muitas vezes assintomáticos, estarem presentes na população com menos de 18 anos, bem como ao fato de adultos terem maior percepção e capacidade de relatar os sintomas apresentados, mesmo que brandos. Adicionalmente, como esperado, os adultos apresentaram uma proporção maior de comorbidades, destacando-se a hipertensão (PNS, 2019).

Quanto à diferença na prevalência de sintomas naqueles com diagnóstico de covid-19, destaca-se a prevalência maior de tosse, cefaleia, dor de garganta, mialgia, calafrios, dispneia, adinamia, anosmia, ageusia e linfonodomegalias na população adulta, enquanto o *rash* foi mais prevalente na população infantil. Quanto à associação com diagnóstico de covid-19, na população adulta houve associação positiva da tosse, ageusia, calafrios, mialgia, astenia e congestão nasal, o que não ocorreu na população pediátrica. De forma oposta, a cefaleia foi positivamente associada na população pediátrica, o que não foi observado na população adulta e, enquanto sintomas oculares apresentaram uma associação negativa com o diagnóstico de covid-19 na população adulta, essa associação foi positiva em crianças e adolescentes. Ressalta-se que essas associações foram observadas analisando a população com menos de 18 anos de forma global, e que segmentando por faixas etárias, indivíduos com idade entre 13 e 18 anos apresentaram manifestações clínicas mais similares à população adulta. Destaca-se que a população de adultos estudada foi cerca de 35 vezes maior do que a população infanto-juvenil, devido a características de atendimento do centro, e, portanto, associações na população infantil podem ter sido subvalorizadas nesse estudo por limitações numéricas, que se somam às limitações de relatos de sintomas por esses pacientes e seus responsáveis.

O valor de C_T para o alvo genético viral N1 foi usado como correlato para estimativa da carga viral em diferentes faixas etárias. O valor de C_T , inversamente proporcional à carga viral, foi significativamente maior em crianças de 0 a 5 anos quando comparado com adultos e houve uma tendência de aumento no grupo de 6 a 12 e 13 a 18 anos. Esses achados reforçam achados prévios (CENDEJAS-BUENO et al., 2021; EUSER et al., 2021), apesar da literatura ser divergente quanto à menor carga viral em crianças e alguns trabalhos apresentarem cargas virais similares entre adultos e crianças (BAGGIO et al., 2021; CHUNG et al., 2021; FORD et al., 2021; MADERA et al., 2021), ou até maiores (HEALD-SARGENT et al., 2020). Destaca-se que, nesse estudo, no grupo de indivíduos com menos de 18 anos, o material coletado para realização de PCR era o *swab* nasal, enquanto na população adulta era usado o nasofaríngeo. Adicionalmente, em adultos, havia coleta de material exclusivamente para realização do PCR, transportado em meio DMEM, enquanto em crianças esse estudo era realizado em *leftover* do material coletado para realização do antígeno, e conservado em meio próprio. Essas diferenças metodológicas podem justificar, em certo grau, as diferenças achadas no valor de C_T entre essas populações.

Indivíduos assintomáticos de ambas as faixas etárias (<18 anos e adultos) apresentaram valores de C_T superiores àqueles encontrados em indivíduos sintomáticos. Esses achados são esperados e refletem achados prévios na literatura de menor carga viral em indivíduos assintomáticos e em indivíduos menores de 18 anos, o que poderia estar associado a uma menor capacidade de transmissão nesse grupo (KOCIOLEK et al., 2021).

Assume-se que a menor concentração de vírus na região de nasofaringe pode se correlacionar com pior performance de testes antigênicos. Adiciona-se ao desafio, na população infantil, a coleta adequada de material, visto que a coleta em nasofaringe nessa população é dificultada pela anatomia e por incômodos percebidos pelo paciente (GORACCI et al., 2023). Assim, objetivou-se a avaliação da diferença de performance diagnóstica de testes rápidos antigênicos nessas populações. Destacou-se, no trabalho, que a maior sensibilidade do teste antigênico foi encontrada em adultos sintomáticos, com coleta de material nasofaríngeo. Diferenças entre a performance do teste na população pediátrica

e adulta já haviam sido descritas previamente, com melhores resultados nesta última (FORD et al., 2021). No entanto, comparando-se adultos sintomáticos com indivíduos com menos de 18 anos sintomáticos com amostra coletada em região nasal, a performance dos testes foi similar entre os grupos, sugerindo que a limitação do método em crianças e adolescentes pode estar associada ao método de coleta e não a quantidade de vírus ou características desse vírus nessa população, sendo o material nasofaríngeo melhor que o nasal, o que é reportado de forma consistente na literatura (KLEIN et al., 2021; PATRIQUIN et al., 2022; SICILIA et al., 2022), apesar de relatos divergentes na população infantil (CHEN et al., 2023; FUJITA-ROHWERDER et al., 2022). Nessa população, fatores como o conforto podem ser determinantes na coleta adequada de material, o que levaria a melhores resultados na coleta de *swabs* nasais quando comparados a nasofaríngeos. De forma consistente, a performance dos testes foi pior na população assintomática e em todos os grupos a especificidade foi alta.

Destacam-se como limitações do estudo o número pequeno de crianças, o que impossibilitou análises de alguns subgrupos e limitou avaliações de associações entre os sintomas apresentados e o diagnóstico da doença, por falta de poder estatístico. Adicionalmente, a testagem de pacientes não era de livre demanda, o que pode impor viés de seleção à população estudada, que concentrava essencialmente contactantes domiciliares de casos confirmados e pacientes de um hospital pediátrico terciário. A avaliação dos sintomas em crianças é limitada por questões de linguagem ou de percepção, o que pode representar um viés no relato dos sintomas por elas ou por seus responsáveis. A coleta apenas de *swab* nasal nas crianças e a realização de qRT-PCR em *leftover* do teste rápido antigênico foi um fator limitante para avaliações mais precisas da carga viral dessa população quando comparada à população adulta, onde a coleta de material era preferencialmente nasofaríngea e o transporte para o PCR era feito em meio próprio. Adicionalmente, não foi possível a avaliação fidedigna da performance do teste rápido antigênico no material nasofaríngeo, considerado padrão-ouro para o exame, em indivíduos com menos de 18 anos, e apenas uma marca de teste antigênico (*Panbio covid-19 Ag test device*) foi avaliada. Por fim, a população pediátrica é sabidamente acometida por diversos vírus respiratórios

sazonais (KENMOE et al., 2020; WILLIAMS et al., 2024). Estudo realizado no IPPMG em período similar, com pacientes internados, demonstrou prevalência importante de infecção por vírus sincicial respiratório (51%) e rinovírus/enterovírus (26%) em indivíduos dessa faixa etária (PUCARELLI-LEBREIRO et al., 2022). A testagem exclusiva para SARS-CoV-2 nessa coorte limitou os diagnósticos diferenciais e avaliação de coinfeções, e a compreensão da associação desses outros patógenos com os sintomas relatados.

**IMPORTANCIA DE VACINAÇÃO. REFORÇAR SWAB NASAL DE CRIANÇA.
NUMERO DE CRIANÇAS.**

6. CONCLUSÕES

- A população pediátrica que procurou testagem para covid-19 no CTD-UFRJ era composta majoritariamente de indivíduos sintomáticos. Foram os sintomas que mais motivaram a procura da testagem: tosse, coriza, espirro e congestão nasal;
- Nessa população, globalmente, associaram-se positivamente com o diagnóstico de covid-19 a anosmia, febre, cefaleia e congestão conjuntival. Nenhum sintoma associou-se negativamente.
- Quando comparados à população adulta, ressalta-se maior prevalência, na população pediátrica, do *rash*, e menor prevalência de tosse, cefaleia, dor de garganta, mialgia, calafrios, dispneia, adinamia, anosmia, ageusia e linfonodomegalia.
- Associaram-se positivamente, de forma similar entre adultos e indivíduos com menos de 18 anos, anosmia e febre com o diagnóstico de covid-19. Na população pediátrica houve a associação de congestão conjuntival e cefaleia, ausente nos adultos e, nesses, de tosse, ageusia, calafrios, mialgia, astenia e congestão nasal.
- Quando separadas por faixas etárias, o comportamento dos sintomas foi diferente na população pediátrica. Anosmia apresentou associação positiva com o diagnóstico da covid-19 apenas em indivíduos com idade entre 13 e 18 anos, enquanto cefaleia, congestão conjuntival e mialgia apresentaram associação positiva com o diagnóstico apenas naqueles entre 6 e 12 anos. Nessa faixa etária associou-se negativamente a dor de garganta e a coriza. Na população entre 0 e 5 anos, nenhum sintoma apresentou associação positiva, sendo que congestão nasal, náuseas/vômitos e tosse apresentaram associação negativa com o diagnóstico da doença.
- Foi observada uma menor carga viral, avaliada indiretamente pelo valor de C_T , em indivíduos com idade entre 0 e 5 anos, quando comparado à adultos. De forma similar, indivíduos assintomáticos apresentaram menor carga viral do que indivíduos sintomáticos.

- Quanto à performance do teste antigênico (Panbio covid-19 Ag test device) nessas populações, notou-se uma melhor performance do teste em amostras coletadas na nasofaringe, quando comparadas a amostras nasais. Não houve diferença na acurácia entre adultos e indivíduos com menos de 18 anos, quando se observa o mesmo tipo de amostra. A sensibilidade foi melhor em indivíduos sintomáticos, de forma global, e a especificidade manteve-se acima de 98% em todos os grupos.

7. BIBLIOGRAFIA

- ABRAMS, J. Y. et al. Multisystem Inflammatory Syndrome in Children Associated with Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2: A Systematic Review. **The Journal of Pediatrics**, v. 226, p. 45–54, 2020.
- AKBARI ALIABAD, H. et al. Long COVID, a comprehensive systematic scoping review. **Infection**, v. 49, n. 6, p. 1163–1186, 2021.
- ALSOHIME, F. et al. COVID-19 infection prevalence in pediatric population: Etiology, clinical presentation, and outcome. **Journal of Infection and Public Health**, v. 13, n. 12, p. 1791–1796, 2020.
- ANDERSON, E. L. et al. Consideration of the Aerosol Transmission for COVID-19 and Public Health. **Risk Analysis**, v. 40, n. 5, p. 902–907, 2020.
- ASSIRI, A. et al. Hospital Outbreak of Middle East Respiratory Syndrome Coronavirus. **Bone**, v. 23, n. 1, p. 1–7, 2014.
- BADEN, L. R. et al. Efficacy and Safety of the mRNA-1273 SARS-CoV-2 Vaccine. **New England Journal of Medicine**, v. 384, n. 5, p. 403–416, 2021.
- BAGGIO, S. et al. SARS-CoV-2 viral load in the upper respiratory tract of children and adults with early acute COVID-19. **Clin Infect Dis**, v. 73, n. 1, p. 148–150, 2021.
- BAI, C.; ZHONG, Q.; GAO, G. F. Overview of SARS-CoV-2 genome-encoded proteins. v. 65, n. 2, p. 280–294, 2022.
- BALL, P. The lightning-fast quest for COVID vaccines - and what it means for other diseases. **Nature News Feature**, v. 589, n. 7840, p. 16–18, 2021.
- BANERJEE, D. et al. Diagnostic Yield of Saliva for SARS-CoV-2 Molecular Testing in Children. **Journal of the Pediatric Infectious Diseases Society**, v. 10, n. 10, p. 967–969, 2021.
- BAR-ON, Y. M. et al. Protection of BNT162b2 Vaccine Booster against Covid-19 in Israel. **New England Journal of Medicine**, v. 385, n. 15, p. 1393–1400, 2021.
- BARTENFELD, M. et al. Middle East Respiratory Syndrome Coronavirus and Children: What Pediatric Health Care Professionals Need to Know. **Clin Pediatr (Phila)**, v. 56, n. 2, p. 187–189, 2017.
- BELINGHERI, M.; PALADINO, M. E.; RIVA, M. A. Beyond the assistance: additional exposure situations to COVID-19 for healthcare workers. **Journal of Hospital Infection**, v. 105, n. 2, p. 353, 2020.

BIJUR, P. E. et al. Should COVID-19 Symptoms Be Used To Cohort Patients In The Emergency Department? A Retrospective Analysis. **American Journal of Emergency Medicine**, v. 54, p. 274–278, 2020.

BOSCH, B. J.; SMITS, S. L.; HAAGMANS, B. L. Membrane ectopeptidases targeted by human coronaviruses. **Current Opinion in Virology**, v. 6, n. 1, p. 55–60, 2014.

BUNYAVANICH, S.; DO, A.; VICENCIO, A. Nasal Gene Expression of Angiotensin-Converting Enzyme 2 in Children and Adults. **JAMA - Journal of the American Medical Association**, v. 323, n. 23, p. 2427–2428, 2020.

BUTLER-LAPORTE, G. et al. Comparison of Saliva and Nasopharyngeal Swab Nucleic Acid Amplification Testing for Detection of SARS-CoV-2 A Systematic Review and Meta-analysis. **JAMA Internal Medicine**, v. 181, n. 3, p. 353–360, 2021.

CALLARD, F.; PEREGO, E. How and Why Patients Made Long Covid. **Social Science and Medicine**, v. 268, n. October 2020, p. 113426, 2021.

CARDOSO, C. C. et al. Olfactory Dysfunction in Patients With Mild COVID-19 During Gamma, Delta, and Omicron Waves in Rio de Janeiro, Brazil. **JAMA**, v. 328, n. 6, p. 582–583, 2022.

CARFI, A.; BERNABEI, R.; LANDI, F. Persistent Symptoms in Patients After Acute COVID-19. **New England Journal of Medicine**, v. 383, n. 4, p. 299–302, 2020.

CASTINEIRAS, T. M. P. P. et al. Performance of an alternative RT-PCR procedure using residual sample from the Panbio™ Ag COVID-19 test. **Brazilian Journal of Infectious Diseases**, v. 25, n. 5, p. 1–6, 2021.

CDC. CDC Updates and Shortens Recommended Isolation and Quarantine Period for General Population. Disponível em: <<https://www.cdc.gov/media/releases/2021/s1227-isolation-quarantine-guidance.html>>. Acesso em: 5 maio. 2023.

CDC. Post-COVID Conditions: Information for Healthcare Providers. Disponível em: <<https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/hcp/clinical-care/post-covid-conditions.html>>. Acesso em: 3 maio. 2023a.

CDC. Interim Guidelines for Collecting and Handling of Clinical Specimens for COVID-19 Testing. Disponível em: <<https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/lab/guidelines-clinical-specimens.html#:~:text=standard recommended procedures.-,For diagnostic testing for current SARS-CoV-2 infections%2C,testing an upper respiratory specimen.>>. Acesso em: 3 maio. 2023b.

CDC. Guidance for Antigen Testing for SARS-CoV-2 for Healthcare Providers Testing Individuals in the Community. Disponível em: <<https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/lab/resources/antigen-tests-guidelines.html>>. Acesso em: 3 maio. 2023c.

CDC. Interim Guidelines for COVID-19 Antibody Testing. Disponível em: <<https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/hcp/testing/antibody-tests-guidelines.html>>. Acesso em: 3 maio. 2023d.

CDC. Contact Tracing. Disponível em: <<https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/php/contact-tracing/index.html>>. Acesso em: 5 maio. 2023e.

CDC. Interim Guidance for Managing Healthcare Personnel with SARS-CoV-2 Infection or Exposure to SARS-CoV-2. Disponível em: <<https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/hcp/guidance-risk-assessment-hcp.html>>. Acesso em: 5 maio. 2023f.

CDC. People with Certain Medical Conditions. Disponível em: <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/need-extra-precautions/people-with-medical-conditions.html?CDC_AA_refVal=https%3A%2F%2Fwww.cdc.gov%2Fcoronavirus%2F2019-ncov%2Fneed-extra-precautions%2Fgroups-at-higher-risk.html#print>. Acesso em: 3 maio. 2023a.

CDC. How to Protect Yourself and Others. Disponível em: <<https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/prevent-getting-sick/prevention.html#:~:text=at one location.-,Avoiding Contact with People Who Have Suspected or Confirmed COVID,can safely end home isolation.>>. Acesso em: 5 maio. 2023b.

CDC. Case Definition and Reporting - MIS-C Case Definition. Disponível em: <<https://www.cdc.gov/mis/hcp/case-definition-reporting/index.html>>.

CECCONI, M. et al. Early predictors of clinical deterioration in a cohort of 239 patients hospitalized for Covid-19 infection in Lombardy, Italy. **Journal of Clinical Medicine**, v. 9, n. 5, p. 1–16, 2020.

CENDEJAS-BUENO, E. et al. Lower nasopharyngeal viral loads in pediatric population. The missing piece to understand SARS-CoV-2 infection in children? **Journal of Infection**, v. 83, p. e18–e19, 2021.

CHADEAU-HYAM, M. et al. Risk factors for positive and negative COVID-19 tests: A cautious and in-depth analysis of UK biobank data. **International Journal of Epidemiology**, v. 49, n. 5, p. 1454–1467, 2020.

- CHAN, J. F. W. et al. A Familial Cluster of Pneumonia Associated With the 2019 Novel Coronavirus Indicating Person-to-person Transmission: a Study of a Family Cluster. **The Lancet**, v. 395, n. 10223, p. 514–523, 2020.
- CHEN, C. C. et al. Assessment of the detection accuracy of SARS-CoV-2 rapid antigen test in children and adolescents: An updated meta-analysis. **Journal of the Chinese Medical Association**, v. 86, n. 11, p. 966–974, 2023.
- CHEN, F. et al. The role of children in household transmission of COVID-19: a systematic review and meta-analysis. **International Journal of Infectious Diseases**, v. 122, p. 266–275, 2022.
- CHEN, Q. et al. Rapid and sustained containment of covid-19 is achievable and worthwhile: implications for pandemic response. **BMJ**, v. 375, n. e066169, 2021.
- CHERRY, J. D.; KROGSTAD, P. SARS: The first pandemic of the 21st century. **Pediatric Research**, v. 56, n. 1, p. 1–5, 2004.
- CHOI, S. H. et al. Clinical Characteristics and Outcomes of Children With SARS-CoV-2 Infection During the Delta and Omicron Variant-Dominant Periods in Korea. **Journal of Korean Medical Science**, v. 38, n. 9, p. 1–16, 2023.
- CHRISTOPHERS, B. et al. Systematic Review of Individual Participant Data. v. 91, n. 3, p. 269, 2022.
- CHU, D. K. et al. Physical distancing, face masks, and eye protection to prevent person-to-person transmission of SARS-CoV-2 and COVID-19: a systematic review and meta-analysis. **The Lancet**, v. 395, n. 10242, p. 1973–1987, 2020a.
- CHU, D. K. W. et al. Molecular Diagnosis of a Novel Coronavirus (2019-nCoV) Causing an Outbreak of Pneumonia. **Clinical chemistry**, v. 66, n. 4, p. 549–555, 2020b.
- CHUNG, E. et al. Comparison of Symptoms and RNA Levels in Children and Adults With SARS-CoV-2 Infection in the Community Setting. **JAMA Pediatrics**, v. 175, n. 10, p. e212025, 2021.
- CONGRAVE-WILSON, Z. et al. Change in Saliva RT-PCR Sensitivity Over the Course of SARS-CoV-2 Infection. **JAMA**, v. 326, n. 11, p. 1065–1067, 2021.
- CORMAN, V. et al. Detection of 2019-nCoV by RT-PCR. **Euro Surveill**, v. 25, n. 3, p. 1–8, 2020.
- CORRÊA, I. A. et al. A SARS-CoV-2 Negative Antigen Rapid Diagnostic in RT-qPCR Positive Samples Correlates With a Low Likelihood of Infectious Viruses in the Nasopharynx. **Frontiers in Microbiology**, v. 13, n. July, p. 1–14, 2022.

COSTA CLEMENS, S. A. et al. Heterologous versus homologous COVID-19 booster vaccination in previous recipients of two doses of CoronaVac COVID-19 vaccine in Brazil (RHH-001): a phase 4, non-inferiority, single blind, randomised study. **The Lancet**, v. 399, n. 10324, p. 521–529, 2022.

DA SILVEIRA MOREIRA, R. Latent Class Analysis of COVID-19 Symptoms in Brazil: Results of the PNAD-COVID19 Survey. **Cadernos de Saude Publica**, v. 37, n. 1, p. 1–14, 2021.

DE WIT, E. et al. SARS and MERS: Recent insights into emerging coronaviruses. **Nature Reviews Microbiology**, v. 14, n. 8, p. 523–534, 2016.

DEMOS/SE/MS. **Painel de Distribuição de Vacinas**. Disponível em: <https://infoms.saude.gov.br/extensions/DEMOS_C19VAC_Distr/DEMOS_C19VAC_Distr.html>. Acesso em: 5 maio. 2023.

DIAO, B. et al. Accuracy of a nucleocapsid protein antigen rapid test in the diagnosis of SARS-CoV-2 infection. **Clinical Microbiology and Infection**, v. 27, p. 289.e1-289.e4, 2021.

DOENHARDT, M. et al. Epidemiology of 7375 children and adolescents hospitalized with COVID-19 in Germany, reported via a prospective, nationwide surveillance study in 2020–2022. **Scientific Reports**, v. 14, n. 1, p. 1–15, 2024.

ELLA, R. et al. Safety and immunogenicity of an inactivated SARS-CoV-2 vaccine, BBV152: a double-blind, randomised, phase 1 trial. n. January, p. 19–21, 2020.

ELVAN-TUZ, A. et al. Prevalence of Anosmia in 10.157 Pediatric COVID-19 Cases: Multicenter Study from Turkey. **Journal of Bone and Joint Surgery**, v. 41, n. 6, p. 473–477, 2022.

EMPRESA BRASIL DE COMUNICAÇÃO. **Estado do Rio de Janeiro confirma primeiro caso de coronavírus**. Disponível em: <<https://agenciabrasil.ebc.com.br/saude/noticia/2020-03/estado-do-rio-de-janeiro-confirma-primeiro-caso-de-coronavirus-0>>. Acesso em: 29 maio. 2023.

EPIRIO. **Vacinação contar COVID-19 - Rio de Janeiro**. Disponível em: <<https://experience.arcgis.com/experience/38efc69787a346959c931568bd9e2cc4>>. Acesso em: 5 maio. 2023.

EUSER, S. et al. SARS-CoV-2 viral-load distribution reveals that viral loads increase with age: A retrospective cross-sectional cohort study. **International Journal of Epidemiology**, v. 50, n. 6, p. 1795–1803, 2021.

FELDSTEIN, L. R. et al. Characteristics and Outcomes of US Children and Adolescents With Multisystem Inflammatory Syndrome in Children (MIS-C) Compared With Severe Acute COVID-19. **JAMA**, v. 325, n. 11, p. 1074–1081, 2021.

FENG, Y. et al. Spatiotemporal spread pattern of the COVID-19 cases in China. **PLoS ONE**, v. 15, n. 12 December, p. 1–15, 2020.

FERDINANDS, J. M. et al. Waning of vaccine effectiveness against moderate and severe covid-19 among adults in the US from the VISION network: Test negative, case-control study. **The BMJ**, v. 379, n. e072141, p. 3–9, 2022.

FIOLET, T. et al. Comparing COVID-19 vaccines for their characteristics, efficacy and effectiveness against SARS-CoV-2 and variants of concern: a narrative review. **Clinical Microbiology and Infection**, v. 28, n. 2, p. 202–221, 2022.

FORD, L. et al. Antigen Test Performance among Children and Adults at a SARS-CoV-2 Community Testing Site. **Journal of the Pediatric Infectious Diseases Society**, v. 10, n. 12, p. 1052–1061, 2021.

FRAGKOU, P. C. et al. ESCMID COVID-19 guidelines: diagnostic testing for SARS-CoV-2 Paraskevi. **Clinical Microbiology and Infection**, v. 28, p. 812–822, 2022.

FUJITA-ROHWERDER, N. et al. Diagnostic accuracy of rapid point-of-care tests for diagnosis of current SARS-CoV-2 infections in children: a systematic review and meta-analysis. **BMJ Evidence-Based Medicine**, v. 27, n. 5, p. 274–287, 2022.

GALLIEZ, R. M. et al. Evaluation of the Panbio COVID-19 Antigen Rapid Diagnostic Test in Subjects Infected with Omicron Using Different Specimens. **Microbiology Spectrum**, v. 10, n. 3, 2022.

GAO, Q. et al. Development of an inactivated vaccine candidate for SARS-CoV-2. **Science**, v. 369, n. 6499, p. 77–81, 2020a.

GAO, Q. et al. Development of inactivated vaccine candidate for SARS-CoV-2. **Science Reports**, v. 21, n. 1, p. 1–9, 2020b.

GARCÍA-VERA, C. et al. COVID-19 in children: clinical and epidemiological spectrum in the community. **European Journal of Pediatrics**, v. 181, n. 3, p. 1235–1242, 2022.

GAYTHORPE, K. A. M. et al. Children's role in the COVID-19 pandemic: a systematic review of early surveillance data on susceptibility, severity, and transmissibility. **Scientific Reports**, v. 11, n. 1, p. 1–14, 2021.

- GOEPFERT, P. A. et al. Safety and Efficacy of Single-Dose Ad26.COV2.S Vaccine against Covid-19. p. 2187–2201, 2021.
- GONÇALVES, C. C. A. et al. COVID-19 diagnosis by RT-qPCR in alternative specimens. **Memorias do Instituto Oswaldo Cruz**, v. 116, n. 1, p. e210085, 2021.
- GORACCI, C. et al. Cross-Sectional Study on Lateral Skull Radiographs to Design a New Nasopharyngeal Swab for Simplified COVID-19 and Respiratory Infections Diagnostic Testing in Children. **Journal of Clinical Medicine**, v. 12, n. 1, 2023.
- GORBALENYA, A. E. et al. Nidovirales: Evolving the largest RNA virus genome. **Virus Research**, v. 117, n. 1, p. 17–37, 2006.
- GOURTSOYANNIS, J. Covid-19: Possible reasons for the increased prevalence of Olfactory and Gustatory dysfunction observed in European studies. **Clinical Infectious Diseases**, n. ciaa685, p. 1–53, 2020.
- GRANT, M. C. et al. The prevalence of symptoms in 24,410 adults infected by the novel coronavirus (SARS-CoV-2; COVID-19): A systematic review and meta-analysis of 148 studies from 9 countries. **PLoS ONE**, v. 15, n. 6 June, 2020.
- GUAN, W. et al. Clinical Characteristics of Coronavirus Disease 2019 in China. **New England Journal of Medicine**, v. 382, n. 18, p. 1708–1720, 2020.
- GUAN, Y. et al. Isolation and characterization of viruses related to the SARS coronavirus from animals in Southern China. **Science**, v. 302, n. 5643, p. 276–278, 2003.
- HADJ HASSINE, I. Covid-19 vaccines and variants of concern: A review. **Reviews in Medical Virology**, v. 32, n. 4, p. 1–16, 2022.
- HAN, M. S. et al. Viral RNA Load in Mildly Symptomatic and Asymptomatic Children with COVID-19, Seoul, South Korea. **Emerging Infectious Diseases**, v. 26, n. 10, p. 2497–2499, 2020.
- HAUSE, A. M. et al. Safety Monitoring of Bivalent COVID-19 mRNA Vaccine Booster Doses Among Persons Aged ≥12 Years — United States, August 31–October 23, 2022. **MMWR. Morbidity and Mortality Weekly Report**, v. 71, n. 44, p. 1401–1406, 2022.
- HEALD-SARGENT, T. et al. Age-Related Differences in Nasopharyngeal Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 (SARS-CoV-2) Levels in

Patients With Mild to Moderate Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). **JAMA Pediatrics**, v. 174, n. 11, p. 902–903, 2020.

HEATH, P. T. et al. Safety and Efficacy of NVX-CoV2373 Covid-19 Vaccine. **New England Journal of Medicine**, v. 385, n. 13, p. 1172–1183, 2021.

HOLMES, E. C. et al. The origins of SARS-CoV-2: A critical review. **Cell**, v. 184, n. 19, p. 4848–4856, 2021.

HON, K. L. et al. Overview: The history and pediatric perspectives of severe acute respiratory syndromes: Novel or just like SARS. **Pediatric Pulmonology**, v. 55, n. 7, p. 1584–1591, 2020.

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

HU, B. et al. Characteristics of SARS-CoV-2 and COVID-19. **Nature Reviews Microbiology**, v. 19, n. 3, p. 141–154, 2021.

HURST, J. H. et al. Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 Infections among Children in the Biospecimens from Respiratory Virus-Exposed Kids (BRAVE Kids) Study. **Clinical Infectious Diseases**, v. 73, n. 9, p. E2875–E2882, 2021.

JAMAL, A. J. et al. Sensitivity of Nasopharyngeal Swabs and Saliva for the Detection of Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2. **Clinical Infectious Diseases**, v. 72, n. 6, p. 1064–1066, 2021.

JOHANSSON, M. A. et al. SARS-CoV-2 Transmission from People without COVID-19 Symptoms. **JAMA Network Open**, v. 4, n. 1, p. 1–8, 2021.

KADAM, S. B. et al. SARS-CoV-2, the pandemic coronavirus: Molecular and structural insights. **Journal of Basic Microbiology**, v. 61, n. 3, p. 180–202, 2021.

KANDEIL, A. et al. Middle east respiratory syndrome coronavirus (Mers-cov) in dromedary camels in africa and middle east. **Viruses**, v. 11, n. 8, 2019.

KAO, C. M. Overview of COVID-19 Infection, Treatment, and Prevention in Children. **Journal of Clinical Medicine**, v. 13, n. 2, 2024.

KENMOE, S. et al. Systematic review and meta-analysis of the prevalence of common respiratory viruses in children < 2 years with bronchiolitis in the pre-COVID-19 pandemic era. **PLoS ONE**, v. 15, n. 11, p. e0242302, 2020.

KIMBALL, A. et al. Asymptomatic and Presymptomatic SARS-CoV-2 Infections in Residents of a Long-Term Care Skilled Nursing Facility —. **Morbidity and Mortality Weekly Report Summary, CDC**, v. 69, n. 13, p. 377–381, 2020.

KITANO, T. et al. The differential impact of pediatric COVID-19 between high-income countries and low- And middle-income countries: A systematic review of fatality and ICU admission in children worldwide. **PLoS ONE**, v. 16, n. 1 January, p. 1–12, 2021.

KLEIN, J. A. F. et al. Head-to-head performance comparison of self-collected nasal versus professional-collected nasopharyngeal swab for a WHO-listed SARS-CoV-2 antigen-detecting rapid diagnostic test. **Medical Microbiology and Immunology**, v. 210, n. 4, p. 181–186, 2021.

KOCIOLEK, L. K. et al. Comparison of upper respiratory viral load distributions in asymptomatic and symptomatic children diagnosed with SARS-CoV-2 infection in pediatric hospital testing programs. **Journal of Clinical Microbiology**, v. 59, n. 1, p. 1–12, 2021.

LA SCOLA, B. et al. Viral RNA load as determined by cell culture as a management tool for discharge of SARS-CoV-2 patients from infectious disease wards. **European Journal of Clinical Microbiology and Infectious Diseases**, v. 39, n. 6, p. 1059–1061, 2020.

LAZARUS, R. et al. Immunogenicity and safety of an inactivated whole-virus COVID-19 vaccine (VLA2001) compared with the adenoviral vector vaccine ChAdOx1-S in adults in the UK (COV-COMPARE): interim analysis of a randomised, controlled, phase 3, immunobridging trial. **The Lancet Infectious Diseases**, v. 22, n. 12, p. 1716–1727, 2022.

LEUNG, C. W.; CHIU, W. K. Clinical picture, diagnosis, treatment and outcome of severe acute respiratory syndrome (SARS) in children. **Paediatric Respiratory Reviews**, v. 5, n. 4, p. 275–288, 2004.

LEUNG, E. C. MAN et al. Deep throat saliva as an alternative diagnostic specimen type for the detection of SARS-CoV-2. **Journal of Medical Virology**, v. 93, n. 1, p. 533–536, 2021.

LI, J. et al. Heterologous AD5-nCOV plus CoronaVac versus homologous CoronaVac vaccination: a randomized phase 4 trial. **Nature Medicine**, v. 28, n. 2, p. 401–409, 2022.

LI, J. Q. C. W. X. et al. Profile of IgG and IgM antibodies against severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2). **Review of Financial Studies**, v. 29, n. 9, p. 2341–2386, 2015.

LI, R. et al. Substantial undocumented infection facilitates the rapid dissemination of novel coronavirus (SARS-CoV-2). **Science**, v. 368, n. 6490, p. 489–493, 2020.

MADERA, S. et al. Nasopharyngeal SARS-CoV-2 viral loads in young children do not differ significantly from those in older children and adults. **Scientific Reports**, v. 11, n. 1, p. 1–4, 2021.

MALTEZOU, H. C. et al. Children and Adolescents With SARS-CoV-2 Infection Epidemiology, Clinical Course and Viral Loads. **The Pediatric Infectious Disease Journal**, v. 39, n. 12, p. e388–e392, 2020.

MAO, L. et al. Neurologic Manifestations of Hospitalized Patients With Coronavirus Disease 2019 in Wuhan, China. **JAMA Neurology**, v. 77, n. 6, 2020.

MARAIS, G. et al. Saliva swabs are the preferred sample for Omicron detection. **medRxiv**, 2021.

MASTERS, P. S. The Molecular Biology of Coronaviruses. **Advances in Virus Research**, v. 65, n. January, p. 193–292, 2006.

MATHIEU, E. et al. **Coronavirus Pandemic (COVID-19)**. Disponível em: <<https://ourworldindata.org/coronavirus>>.

MCMENAMIN, M. E. et al. Vaccine effectiveness of one, two, and three doses of BNT162b2 and CoronaVac against COVID-19 in Hong Kong: a population-based observational study. **The Lancet Infectious Diseases**, v. 22, n. 10, p. 1435–1443, 2022.

MEHTA, O. P. et al. Coronavirus Disease (COVID-19): Comprehensive Review of Clinical Presentation. **Frontiers in Public Health**, v. 8, n. January, p. 1–9, 2021.

MENNI, C. et al. Symptom prevalence, duration, and risk of hospital admission in individuals infected with SARS-CoV-2 during periods of omicron and delta variant dominance: a prospective observational study from the ZOE COVID Study. **Lancet (London, England)**, v. 399, n. 10335, p. 1618–1624, 2022.

MERCADO, N. B. et al. Single-shot Ad26 vaccine protects against SARS-CoV-2 in rhesus macaques. **Nature**, v. 586, n. 7830, p. 583–588, 2020.

MINISTÉRIO DA SAÚDE. **Plano Nacional de Operacionalização Da Vacinação Contra a Covid-19**Ministério da Saúde. [s.l: s.n.].

MINISTÉRIO DA SAÚDE. NOTA TÉCNICA Nº 40 / 2021-SECOVID / GAB / SECOVID / MS. **Secretaria Extraordinária de Enfrentamento à COVID-19**, p. 15–18, 2021b.

MINISTÉRIO DA SAÚDE. Nota Técnica Nº 2/2022-Secovid/Gab/Secovid/Ms. **Secretaria Extraordinária de Enfrentamento à COVID-19**, p. 1–10, 2021c.

MINISTÉRIO DA SAÚDE. Nota Técnica Nº 399-2022-CGPNI/SVS/MS. **Secretaria de Vigilância em Saúde**, p. 6–11, 2022a.

MINISTÉRIO DA SAÚDE. NOTA TÉCNICA Nº 406/2022-CGPNI/DEIDT/SVS/MS. **Secretaria de Vigilância em Saúde**, p. 1–6, 2022b.

MINISTÉRIO DA SAÚDE. PORTARIA GM/MS Nº 913, DE 22 DE ABRIL DE 2022. **Diário Oficial da União**, v. 75-E, n. 1- Extra E, p. 1, 2022c.

MINISTÉRIO DA SAÚDE. **Painel Coronavírus**. Disponível em: <<https://covid.saude.gov.br/>>.

MINISTÉRIO DA SAÚDE. NOTA TÉCNICA Nº 17/2023-CGICI/DIMU/SVSA/MS. **Secretaria de Vigilância em Saúde e Ambiente**, p. 17–20, 2023b.

MINISTÉRIO DA SAÚDE. NOTA TÉCNICA Nº 30/2023-CGICI/DPNI/SVSA/MS. **Secretaria de Vigilância em Saúde e Ambiente**, p. 5–8, 2023c.

MINISTÉRIO DA SAÚDE. Boletim Epidemiológico Especial Julho - Doença pelo Novo Coronavírus – COVID-19. **Boletim Epidemiológico Especial - Doença pelo Novo Coronavírus - COVID-19**, p. 1–43, 2024a.

MINISTÉRIO DA SAÚDE. INFORME TÉCNICO - INCLUSÃO DA VACINA COVID-19 MONOVALENTE XBB NA ESTRATÉGIA DE VACINAÇÃO CONTRA A COVID-19. **Secretaria de Vigilância em Saúde e Ambiente**, v. 1, 2024b.

MINISTÉRIO DA SAÚDE. Calendário Nacional de Vacinação da Criança. **PROGRAMA NACIONAL DE IMUNIZAÇÕES**, p. 5–7, 2024c.

MINSKAI, E. et al. Discovery of an RNA virus 3'→5' exoribonuclease that is critically involved in coronavirus RNA synthesis. **Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America**, v. 103, n. 13, p. 5108–5113, 2006.

MOLTENI, E. et al. Illness duration and symptom profile in symptomatic UK school-aged children tested for SARS-CoV-2. **The Lancet Child and Adolescent Health**, v. 5, n. 10, p. 708–718, 2021.

MORAWSKA, L.; CAO, J. Airborne transmission of SARS-CoV-2: The world should face the reality. **Environment International**, v. 139, n. 105730, p. 1–3, 2020.

MOSCHOVIS, P. P. et al. Aerosol transmission of SARS-CoV-2 by children and adults during the COVID-19 pandemic. **Pediatric Pulmonology**, v. 56, n. 6, p. 1389–1394, 2021.

MOSTAFA, A. et al. Middle east respiratory syndrome coronavirus (MERS-CoV): State of the science. **Microorganisms**, v. 8, n. 7, p. 1–27, 2020.

MUÑOZ, F. M. et al. Evaluation of BNT162b2 Covid-19 Vaccine in Children Younger than 5 Years of Age. **New England Journal of Medicine**, v. 388, n. 7, p. 621–634, 2023.

NAEIMI, R. et al. SARS-CoV-2 seroprevalence in children worldwide: A systematic review and meta-analysis. **eClinicalMedicine**, v. 56, p. 101786, 2023.

NASSAR, M. et al. COVID-19 vaccine-induced myocarditis: Case report with literature review. **Diabetes and Metabolic Syndrome: Clinical Research and Reviews**, v. 15, n. 5, p. 102205, 2021.

NIKOLOPOULOU, G. B.; MALTEZOU, H. C. COVID-19 in Children: Where do we Stand? **Archives of Medical Research**, v. 53, n. 1, p. 1–8, 2022.

NOVAL RIVAS, M.; ARDITI, M. Kawasaki Disease and Multisystem Inflammatory Syndrome in Children. **Rheumatic Disease Clinics of North America**, v. 49, n. 3, p. 647–659, 2023.

O'DRISCOLL, M. et al. Age-specific mortality and immunity patterns of SARS-CoV-2. **Nature**, v. 590, n. 7844, p. 140–145, 2021.

OMS. **WHO. Summary of probably SARS cases with onset of illness from 1 November 2002 to 31 July 2003.** Disponível em: <<https://www.who.int/publications/m/item/summary-of-probable-sars-cases-with-onset-of-illness-from-1-november-2002-to-31-july-2003>>. Acesso em: 17 abr. 2023.

OMS. **WHO statement on novel coronavirus in Thailand.** [s.l: s.n.]. Disponível em: <<https://www.who.int/news-room/detail/13-01-2020-who-statement-on-novel-coronavirus-in-thailand>>.

OMS. **WHO Director-General's statement on IHR Emergency Committee on Novel Coronavirus (2019-nCoV).** [s.l: s.n.]. Disponível em: <[https://www.who.int/director-general/speeches/detail/who-director-general-s-statement-on-ihr-emergency-committee-on-novel-coronavirus-\(2019-ncov\)](https://www.who.int/director-general/speeches/detail/who-director-general-s-statement-on-ihr-emergency-committee-on-novel-coronavirus-(2019-ncov))>.

OMS. WHO Director-General's opening remarks at the media briefing on COVID-19 - 11 March 2020. [s.l.: s.n.]. Disponível em: <<https://www.who.int/director-general/speeches/detail/who-director-general-s-opening-remarks-at-the-media-briefing-on-covid-19---11-march-2020>>.

OMS. Coronavirus disease (COVID-19): Vaccines. Disponível em: <[https://www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019/question-and-answers-hub/q-a-detail/coronavirus-disease-\(covid-19\)-vaccines?adgroupsurvey=%7Badgroupsurvey%7D&gclid=Cj0KCQjw9deiBhC1ARIsAHLjR2BrZjhGV-UcPpm2HOo4Mvd_uTRVvZVQT0ZDKF6zTAefTfXlvMA](https://www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019/question-and-answers-hub/q-a-detail/coronavirus-disease-(covid-19)-vaccines?adgroupsurvey=%7Badgroupsurvey%7D&gclid=Cj0KCQjw9deiBhC1ARIsAHLjR2BrZjhGV-UcPpm2HOo4Mvd_uTRVvZVQT0ZDKF6zTAefTfXlvMA)>. Acesso em: 5 maio. 2023.

OMS. MERS situation update, March 2023. Disponível em: <[https://www.emro.who.int/health-topics/mers-cov/mers-outbreaks.html#:~:text=MERS%20situation%20update%20March%202023,\(CFR\)%20of%2036%25](https://www.emro.who.int/health-topics/mers-cov/mers-outbreaks.html#:~:text=MERS%20situation%20update%20March%202023,(CFR)%20of%2036%25)>. Acesso em: 18 abr. 2023a.

OMS. Statement on the fifteenth meeting of the International Health Regulations (2005) Emergency Committee regarding the coronavirus disease (COVID-19) pandemic. Disponível em: <[https://www.who.int/news-room/detail/05-05-2023-statement-on-the-fifteenth-meeting-of-the-international-health-regulations-\(2005\)-emergency-committee-regarding-the-coronavirus-disease-\(covid-19\)-pandemic](https://www.who.int/news-room/detail/05-05-2023-statement-on-the-fifteenth-meeting-of-the-international-health-regulations-(2005)-emergency-committee-regarding-the-coronavirus-disease-(covid-19)-pandemic)>. Acesso em: 4 maio. 2023b.

OMS. COVID-19 vaccine tracker and landscape. [s.l.: s.n.]. Disponível em: <<https://www.who.int/publications/m/item/draft-landscape-of-covid-19-candidate-vaccines>>.

ORAN, D. P.; TOPOL, E. J. Prevalence of asymptomatic SARS-CoV-2 infection. A narrative review. **Annals of Internal Medicine**, v. 173, n. 5, p. 362–368, 2020.

ORAN, D. P.; TOPOL, E. J. The proportion of sars-cov-2 infections that are asymptomatic: A systematic review. **Annals of Internal Medicine**, v. 174, n. 5, p. 655–662, 2021.

PATEL, P. A. et al. Severe pediatric COVID-19 presenting with respiratory failure and severe thrombocytopenia. **Pediatrics**, v. 146, n. 1, p. 1–6, 2020.

PATRIQUIN, G. et al. Comparison between Nasal and Nasopharyngeal Swabs for SARS-CoV-2 Rapid Antigen Detection in an Asymptomatic Population, and Direct Confirmation by RT-PCR from the Residual Buffer. **Microbiology Spectrum**, v. 10, n. 1, p. 1–8, 2022.

PERLMAN, S.; NETLAND, J. Coronaviruses post-SARS: Update on replication and pathogenesis. **Nature Reviews Microbiology**, v. 7, n. 6, p. 439–450, 2009.

PETERSEN, M. B.; JØRGENSEN, F.; LINDHOLT, M. F. Did the European suspension of the AstraZeneca vaccine decrease vaccine acceptance during the COVID-19 pandemic? **Vaccine**, v. 40, n. 4, p. 558–561, 2022.

PIERCE, C. A. et al. Immune responses to SARS-CoV-2 infection in hospitalized pediatric and adult patients Carl. **Science Translational Medicine**, v. 12, n. 564, p. 1–10, 2020.

PIERCE, C. A. et al. Natural mucosal barriers and COVID-19 in children. **JCI insight**, v. 2, n. 5, p. 1–10, 2021.

PNS. Diagnóstico Médico Autorreferido de Hipertensão Arterial - Painel de Indicadores de Saúde. Brasília: [s.n.]. Disponível em: <<https://www.pns.icict.fiocruz.br/painel-de-indicadores-mobile-desktop/>>.

PUCARELLI-LEBREIRO, G. et al. Clinical Manifestations and Complications of Children With COVID-19 Compared to Other Respiratory Viral Infections: A Cohort Inpatient Study From Rio de Janeiro, Brazil. **Frontiers in Pediatrics**, v. 10, n. July, p. 1–8, 2022.

RAHMAN, S. et al. Epidemiology, pathogenesis, clinical presentations, diagnosis and treatment of COVID-19: a review of current evidence. **Expert Review of Clinical Pharmacology**, v. 14, n. 5, p. 601–621, 2021.

RAMAKRISHNAN, R. K. et al. Unraveling the Mystery Surrounding Post-Acute Sequelae of COVID-19. **Frontiers in Immunology**, v. 12, n. June, p. 1–16, 2021.

RASHEDI, R. et al. COVID-19 vaccines mix-and-match: The concept, the efficacy and the doubts. **Journal of Medical Virology**, v. 94, n. 4, p. 1294–1299, 2022.

REGISTRO CIVIL. Portal da Transparência - Óbitos com suspeita ou confirmação de COVID-19. [s.l.: s.n.]. Disponível em: <<https://transparencia.registrocivil.org.br/painel-registral/especial-covid/>>.

RIEDEL, S. Edward Jenner and the History of Smallpox and Vaccination. **Baylor University Medical Center Proceedings**, n. 1, p. 21–25, 2005.

RIEDIKER, M.; MORAWSKA, L. Low exhaled breath droplet formation may explain why children are poor SARS-CoV-2 transmitters. **Aerosol and Air Quality Research**, v. 20, n. 7, p. 1513–1515, 2020.

SACKS, C. A. et al. The Association Between Symptoms and COVID-19 Test Results Among Healthcare Workers. **Annals of surgery**, v. 272, n. 6, p. e329–e332, 2020.

- SAHIN, A. et al. The diversity in the clinical features of children hospitalized with COVID-19 during the nonvariant, Alpha (B.1.1.7), Delta (B.1.617.2), and Omicron (B.1.1.529) variant periods of SARS CoV-2: Caution for neurological symptoms in Omicron variant. **Journal of Medical Virology**, v. 95, n. 3, 2023.
- SAHIN, U. et al. COVID-19 vaccine BNT162b1 elicits human antibody and TH1 T cell responses. **Nature**, v. 586, n. 7830, p. 594–599, 2020.
- SANCHE, S. et al. High Contagiousness and Rapid Spread of Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2. **Emerging Infectious Diseases**, v. 26, n. 7, p. 1470–1477, 2020.
- SANDBRINK, J. B.; SHATTOCK, R. J. RNA Vaccines: A Suitable Platform for Tackling Emerging Pandemics? **Frontiers in Immunology**, v. 11, n. December, p. 1–9, 2020.
- SEE, I. et al. US Case Reports of Cerebral Venous Sinus Thrombosis With Thrombocytopenia After Ad26.COV2.S Vaccination, March 2 to April 21, 2021. **JAMA - Journal of the American Medical Association**, v. 325, n. 24, p. 1–10, 2021.
- SEOW, J. et al. Longitudinal observation and decline of neutralizing antibody responses in the three months following SARS-CoV-2 infection in humans. **Nature Microbiology**, v. 5, n. 12, p. 1598–1607, 2020.
- SETTI, L. et al. Airborne transmission route of covid-19: Why 2 meters/6 feet of inter-personal distance could not be enough. **International Journal of Environmental Research and Public Health**, v. 17, n. 8, 2020.
- SHARMA, C. et al. Multisystem inflammatory syndrome in children and Kawasaki disease: a critical comparison. **Nature Reviews Rheumatology**, v. 17, n. 12, p. 731–748, 2021.
- SICILIA, P. et al. Rapid screening of SARS-CoV-2 infection: Good performance of nasopharyngeal and Nasal Mid-Turbinate swab for antigen detection among symptomatic and asymptomatic individuals. **PLoS ONE**, v. 17, n. 4 April, p. 1–13, 2022.
- SOMEKH, I. et al. Age-Dependent Sensory Impairment in COVID-19 Infection and its Correlation with ACE2 Expression. **Pediatric Infectious Disease Journal**, v. 39, n. 9, p. E270–E272, 2020.
- STOCKMAN, L. J. et al. Severe acute respiratory syndrome in children. **Pediatric Infectious Disease Journal**, v. 26, n. 1, p. 68–74, 2007.

TANRIOVER, M. D. et al. Efficacy and safety of an inactivated whole-virion SARS-CoV-2 vaccine (CoronaVac): interim results of a double-blind, randomised, placebo-controlled, phase 3 trial in Turkey. *v.* 398, p. 213–22, 2021.

THE BRITISH ACADEMY. The COVID decade: understanding the long-term societal impacts of COVID-19. **British Academy for the Humanities and Social Sciences**, v. COVID-19 a, p. 11–16, 2021.

THE LANCET. COVID-19 in Brazil: “So what?” **The Lancet**, v. 395, n. 10235, p. 1461, 2020.

THIRIARD, A. et al. Antibody response in children with multisystem inflammatory syndrome related to COVID-19 (MIS-C) compared to children with uncomplicated COVID-19. **Frontiers in Immunology**, v. 14, n. March, p. 1–13, 2023.

TIAN, J. H. et al. SARS-CoV-2 spike glycoprotein vaccine candidate NVX-CoV2373 immunogenicity in baboons and protection in mice. **Nature Communications**, v. 12, n. 1, 2021.

TO, K. K.-W. et al. Temporal profiles of viral load in posterior oropharyngeal saliva samples and serum antibody responses during infection by SARS-CoV-2: an observational cohort study. **Lancet Infectious Diseases**, v. 20, n. 5, p. 565–574, 2020.

TOBA, N. et al. COVID-19 under 19: A meta-analysis. **Pediatric Pulmonology**, v. 56, n. 6, p. 1332–1341, 2021.

TREGONING, J. S. et al. Progress of the COVID-19 vaccine effort: viruses, vaccines and variants versus efficacy, effectiveness and escape. **Nature Reviews Immunology**, v. 21, n. 10, p. 626–636, 2021.

TU, Y.-P. et al. Swabs Collected by Patients or Health Care Workers for SARS-CoV-2 Testing. **New England Journal of Medicine**, v. 383, n. 5, p. 494–496, 2020.

TUTY KUSWARDHANI, R. A. et al. Charlson comorbidity index and a composite of poor outcomes in COVID-19 patients: A systematic review and meta-analysis. **Diabetes and Metabolic Syndrome: Clinical Research and Reviews**, v. 14, n. 6, p. 2103–2109, 2020.

VAIRA, L. A. et al. Anosmia and Ageusia: Common Findings in COVID-19 Patients. **Laryngoscope**, v. 130, n. 7, p. 1787, 2020.

VAN DOREMALEN, N. et al. ChAdOx1 nCoV-19 vaccine prevents SARS-CoV-2 pneumonia in rhesus macaques. **Nature**, v. 586, n. 7830, p. 578–582, 2020.

VAZ, S. N. et al. Saliva is a reliable, non-invasive specimen for SARS-CoV-2 detection. **Brazilian Journal of Infectious Diseases**, v. 24, n. 5, p. 422–427, 2020.

VIHTA, K. D. et al. Omicron-Associated Changes in Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 (SARS-CoV-2) Symptoms in the United Kingdom. **Clinical Infectious Diseases**, v. 76, n. 3, p. E133–E141, 2023.

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

V'KOVSKI, P. et al. Coronavirus biology and replication: implications for SARS-CoV-2. **Nature Reviews Microbiology**, v. 19, n. 3, p. 155–170, 2021.

VOYSEY, M. et al. Single-dose administration and the influence of the timing of the booster dose on immunogenicity and efficacy of ChAdOx1 nCoV-19 (AZD1222) vaccine: a pooled analysis of four randomised trials. **The Lancet**, v. 397, n. 10277, p. 881–891, 2021.

WALLS, A. C. et al. Structure , Function , and Antigenicity of the SARS-CoV-2 Spike Glycoprotein. **Cell**, v. 181, n. 2, p. 281- 292.e6, 2020.

WALSH, E. E. et al. Safety and Immunogenicity of Two RNA-Based Covid-19 Vaccine Candidates. **New England Journal of Medicine**, v. 383, n. 25, p. 2439–2450, 2020a.

WALSH, K. A. et al. SARS-CoV-2 detection, viral load and infectivity over the course. Walsh KA, Jordan K, Clyne B, et al. SARS-CoV-2 detection, viral load and infectivity over the course of an infection. *J Infect.* 2020;81(3):357-371. doi:10.1016/j.jinf.2020.06.067 see of an inf. **Journal of Infection**, v. 81, n. 3, p. 357–371, 2020b.

WANG, H. et al. Development of an Inactivated Vaccine Candidate, BBIBP-CorV, with Potent Protection against SARS-CoV-2. **Cell**, v. 182, n. 3, p. 713- 721.e9, 2020.

WANG, J.; ZHOU, M.; LIU, F. Reasons for healthcare workers becoming infected with novel coronavirus disease 2019 (COVID-19) in China. **Journal of Hospital Infection**, v. 105, p. 100–101, 2020.

WELLS, C. R. et al. Optimal COVID-19 quarantine and testing strategies. **medRxiv**, v. preprint, 2020.

WENG, C. H. et al. Diagnostic value of symptoms for pediatric SARS-CoV-2 infection in a primary care setting. **PLoS ONE**, v. 16, n. 12 December, p. 1–14, 2021.

WHITAKER, M. et al. Variant-specific symptoms of COVID-19 in a study of 1,542,510 adults in England. **Nature Communications**, v. 13, n. 1, p. 1–10, 2022.

WHITTAKER, E. et al. Clinical Characteristics of 58 Children With a Pediatric Inflammatory Multisystem Syndrome Temporally Associated With SARS-CoV-2. **JAMA**, v. 324, n. 3, p. 259–269, 2020.

WHO TEAM. **Preliminary clinical description of severe acute respiratory syndrome (SARS)**. Disponível em:
[https://www.who.int/publications/m/item/preliminary-clinical-description-of-severe-acute-respiratory-syndrome-\(sars\)](https://www.who.int/publications/m/item/preliminary-clinical-description-of-severe-acute-respiratory-syndrome-(sars)). Acesso em: 9 out. 2024.

WILLIAMS, T. C. et al. Clinical Impact of Serious Respiratory Disease in Children Under the Age of 2 Years During the 2021-2022 Bronchiolitis Season in England, Scotland, and Ireland. **Journal of Infectious Diseases**, v. 230, n. 1, p. e111–e120, 2024.

WODI, P.; MORELLI, V. Principles of Vaccination. Em: HALL, E. et al. (Eds.). **Epidemiology and Prevention of Vaccine-Preventable Diseases**. [s.l.] Centers for Disease Control and Prevention, 2021. p. 1–7.

WOLFE, J. et al. Sex- or Gender-specific Differences in the Clinical Presentation, Outcome, and Treatment of SARS-CoV-2. **Clinical Therapeutics**, v. 43, n. 3, 2021.

WONG, T. W. et al. Cluster of SARS among Medical Students Exposed to Single Patient, Hong Kong. **Emerging Infectious Diseases**, v. 10, n. 2, p. 269–276, 2004.

WU, K. et al. Variant SARS-CoV-2 mRNA vaccines confer broad neutralization as primary or booster series in mice. **Vaccine**, v. 39, n. 51, p. 7394–7400, 2021.

WU, Y. et al. Incubation Period of COVID-19 Caused by Unique SARS-CoV-2 Strains: A Systematic Review and Meta-analysis. **JAMA network open**, v. 5, n. 8, p. e2228008, 2022.

YANG, Y. et al. SARS-CoV-2: characteristics and current advances in research. **Virology Journal**, v. 17, n. 1, p. 1–17, 2020.

YEE, R. et al. Saliva is a promising alternative specimen for the detection of SARS-CoV-2 in children and adults. **Journal of Clinical Microbiology**, v. 59, n. 2, p. 1–8, 2021.

YESUDHAS, D.; SRIVASTAVA, A.; GROMIHA, M. M. COVID-19 outbreak: history, mechanism, transmission, structural studies and therapeutics. **Infection**, v. 49, n. 2, p. 199–213, 2021.

ZHANG, Z. et al. Distinct disease severity between children and older adults with COVID-19: Impacts of ACE2 expression, distribution, and lung progenitor cells. **Clin Infect Dis**, v. 73, n. 11, p. e4154–e4165, 2021.

ZHOU, P. et al. A pneumonia outbreak associated with a new coronavirus of probable bat origin. **Nature**, v. 579, 2020.

ZHU, F.; ANG, J. Y. COVID-19 Infection in Children: Diagnosis and Management. **Current Infectious Disease Reports**, v. 24, n. 4, p. 51–62, 2022.

ZOU, L. et al. SARS-CoV-2 Viral Load in Upper Respiratory Specimens of Infected Patients. **New England Journal of Medicine**, v. 382, n. 12, p. 1175–1177, 2020.

8. APÊNDICE

ANEXO 01 – QUESTIONÁRIO APLICADO AOS PARTICIPANTES

Ficha de Notificação para o Coronavírus - UFRJ



UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO DE JANEIRO

Identificação

Data de preenchimento:

Formato dia/mês/ano

Número de registro:

Resultado do teste (laboratório de virologia da UFRJ):

- Positivo
- Negativo
- Inconclusivo

Resultado do teste (InfA):

- Positivo
- Negativo
- Inconclusivo

Resultado do teste (InfB):

- Positivo
- Negativo
- Inconclusivo

Nome:

Preencher com nome completo do caso

CPF:

Sexo:

- Feminino
- Masculino
- Outro

Especificar outro:

Gestante?

- Sim
- Não

Trimestre

- Primeiro
- Segundo
- Terceiro

Raça/cor

- Amarela
- Branca
- Indígena
- Parda
- Preta

Data de Nascimento:

Formato dia/mês/ano

Idade:

Idade em anos completos

Nome da mãe:

O indivíduo é profissional da UFRJ?

- Sim
- Não

Qual unidade hospitalar?

- HESFA
- HUCFF
- IDT
- Instituto de Ginecologia Moncorvo Filho
- IPPMG
- IPUB
- Instituto de Neurologia Deolindo Couto
- Instituto do Coração Edson Saad
- Maternidade Escola
- Outro

Especificar outro:

Especificar o setor (e.g. cardiologia, CTI)

Especificar a unidade de saúde que trabalha.

Especificar o setor (e.g. cardiologia, CTI)

Profissão:

O indivíduo é um paciente de uma unidade hospitalar da UFRJ?

- Sim
- Não

Especificar setor:

Prontuário:

País de nascimento:

País de residência:

- Brasil
- Outro

Identificação Criança

CNS

CPF da mãe:

Nome do pai:

Peso:

Em kg

Altura:

Em centímetros

Está com a carteira de vacinação?

- Sim
 Não

Vacinação em dia?

- Sim
 Não

Tomou a vacina da gripe na última campanha?

- Sim
 Não

Tomou alguma vacina no último mês?

- Sim
 Não

Especificar outro país:

Especificar região/cidade em outro país:

Unidade de Federação de Residência:

Município de Residência:

Telefone fixo:

Apenas números, com DDD

Celular:

Apenas números, com DDD

E-mail:

Endereço completo:

CEP:

Apenas números

O indivíduo assinou o TCLE?

- Sim
- Não
- Não Aplicado

O indivíduo foi direcionado à coleta de sangue?

- Sim
- Não

Indivíduo com menos de 18 anos?

- Sim
- Não

Qual vacina no último mês?

- BCG
- Hepatite B
- Hepatite A
- Rotavírus
- Tríplice Bacteriana (DTP)
- Haemophilus influenzae b
- VIP
- VPC 10
- VPC 13
- Meningo C
- Meningo B
- Meningo ACWY
- Febre Amarela
- Influenza
- Varicela
- Tríplice Viral (MMR/SCR)
- Quádrupla Viral (MMRV)
- DTPa-VIP-HiB
- DTPa-VIP-HB-HiB

Está em aula presencial?

- Sim
- Não

Desde que data em aula presencial?

yyyy-mm-dd

Mora com outras crianças?

- Sim
- Não

Idades das crianças:

Criança em aleitamento materno?

- Sim
- Não

A mãe foi vacinada?

- Sim
 Não

Qual vacina a mãe recebeu?

- AstraZeneca
 Pfizer
 Moderna
 Sputnik
 Coronavac
 Janssen
 Outro

Data da primeira dose:

yyyy-mm-dd

Data da segunda dose:

yyyy-mm-dd

Dados do caso

Sintomático?

- Sim
 Não

Data de início dos sintomas:

Formato dia/mês/ano

Sintomas apresentados:

- Febre
- Calafrios
- Tosse
- Espirro
- Dor de Garganta
- Dificuldade para deglutir
- Dispneia (dificuldade de respirar)
- Congestão nasal
- Coriza
- Escarro
- Cefaleia (dor de cabeça)
- Irritabilidade/Confusão
- Adinamia (fraqueza)
- Nauseas
- Vômitos
- Diarreia
- Congestão conjuntival
- Manchas vermelhas pelo corpo
- Gânglios linfáticos aumentados
- Mialgia
- Anosmia (perda de olfato)
- Ageusia (perda de paladar)
- Outros
- Nenhum

Outros sintomas, descriptivo:

Especificar se outros, separando por vírgula (e.g. mialgia, rash)

Sinais clínicos observados:

- Febre
- Dispneia/Taquipneia
- Tiragem intercostal
- Batimento das asas nasais
- Exsudato faríngeo
- Saturação de O₂ <95%
- Sinais de cianose
- Alteração da ausculta pulmonar
- Alteração da radiografia de tórax
- Conjuntivite
- Coma
- Convulsão
- Outros
- Nenhum

Outros sinais, descriptivo:*Especificar se outros, separando por vírgula (e.g. voz anasalada, sopro cardíaco)***O paciente utilizou analgésico, antitérmico ou antiinflamatório?**

- Sim
- Não

Especificar remédio (analgésico, antitérmico ou antiinflamatório) utilizado:

- Dipirona
- Paracetamol
- Ibuprofeno
- Outro

Especificar outro:*Especificar se outros, separando por vírgula***Peso:***Em kg***Altura:***Em centímetros*

Medicamentos em uso:*Especificar, separando por vírgula (e.g. losartana, metformina)***Faz uso de:**

- Cigarro
 Álcool
 Drogas ilícitas
 Nenhum dos acima

Carga tabágica*em maços-dia (se meio, escrever 0,5)***Carga tabágica***em número de anos fumando***Carga etílica***quantificação do consumo*

- Não significativa
 Leve
 Moderado
 Pesado

Especificar droga ilícita**Paciente foi hospitalizado durante o quadro atual?**

- Sim
 Não
 Não sabe

Nome do hospital de internação:**Data da internação hospitalar:***Formato dia/mês/ano***Data da alta hospitalar:***Formato dia/mês/ano***Data do isolamento:***Formato dia/mês/ano*

Morbididades prévias:*Selecionar todas as pertinentes*

- Hipertensão Arterial
- Cardiopatias
- Diabetes bem controlado
- Diabetes sem controle satisfatório
- Hepatopatias
- Nefropatias
- Neuropatias
- Asma
- Pneumopatias outras
- Neoplasia maligna sólida
- Neoplasia hematológica
- Infecção pelo HIV
- Imunodeficiências outras
- Doença autoimune
- Outras
- Nenhuma

Outras morbididades:*Especificar se outras, separando por vírgula***Diagnóstico prévio de COVID-19?**

- Sim
- Não

Método de diagnóstico (PCR, Sorologia, etc)

- PCR
- Sorologia
- Antígeno

Data do diagnóstico*Se não recorda, data aproximada*

yyyy-mm-dd

Uso crônico de medicamentos?

- Sim
- Não

Situação de saúde do paciente no momento da notificação:

- Óbito
- Cura
- Sintomático
- Assintomático
- Ignorado

Foi realizada coleta de amostra do paciente?

- Sim
- Não
- Não sabe

Dados de exposição e viagens**Paciente tem histórico de viagem para fora do Brasil até 14 dias antes do início dos sintomas?**

- Sim
- Não
- Não sabe

Foi para outro local de transmissão?

- Sim
- Não
- Não sabe

Descrever outro local de transmissão (cidade, região, país, separado por vírgulas e.g. Paris, França):

Data da viagem de ida para outro local de transmissão:

Formato dia/mês/ano

Data da viagem de volta de outro local de transmissão:

Formato dia/mês/ano

Data de chegada no Brasil:

Formato dia/mês/ano

Descritivo do histórico de deslocamento nos 14 dias antes do início dos sintomas:

O paciente teve contato próximo com uma pessoa que seja caso suspeito ou provável de COVID-19 ?

- Sim
- Não
- Não sabe

Se teve contato, especificar o local:

- Unidade de Saúde
- Domicílio
- Local de Trabalho
- Desconhecido
- Outro

Se contato em outro local, especificar:

O paciente teve contato próximo com uma pessoa que seja caso confirmado de COVID-19 ?

- Sim
- Não
- Não sabe

Se teve contato, especificar o local:

- Unidade de Saúde
- Domicílio
- Local de Trabalho
- Desconhecido
- Outro

Se contato em outro local, especificar:

Nome do caso fonte:

Esteve em alguma unidade de saúde nos 14 dias antes do início dos sintomas?

- Sim
- Não
- Não sabe

Especificar unidade de saúde:

Teve contato próximo com animais em áreas afetadas?

- Sim
- Não
- Não sabe

Qual a origem do paciente?

- Encaminhamento
- Demanda espontânea
- Outro

O encaminhamento foi via SESAT?

- Sim
- Não

Qual a via do encaminhamento?

Especificar outra origem:

Identificação da unidade notificadora

Origem da notificação:

- CCS-triagem
- CCS-Lab.Virologia
- CIVES-FM
- DDIP-FM
- DIP-HUCFF
- IDT
- IESC
- IPPMG
- SPST
- Outros

Outra origem, especificar:

Nome do notificador:

Profissão ou ocupação:

Telefone de contato do notificador/unidade notificadora:
Apenas números, com DDD

E-mail do notificador/unidade notificadora:

Classificação do caso:

- Suspeito
 Excluído

Observações:

Teste do olfato

Realizou o teste do olfato?

- Sim
 Não

Número de acertos:

Conclusão:

- Positivo
 Negativo
 Inconclusivo

Pesquisa

Você aceitaria ser contactado para a participação em ensaios clínicos que envolvam a COVID-19?

- Sim
 Não

Vacina

Você participou de alguma pesquisa envolvendo vacina?

- Sim
 Não

Qual vacina você recebeu na pesquisa?

- AstraZeneca
- Pfizer
- Moderna
- Sputnik
- Coronavac
- Janssen
- Outro

Especificar outra

Qual a data da primeira dose da vacina da pesquisa?

yyyy-mm-dd

Qual a data da segunda dose da vacina da pesquisa?

yyyy-mm-dd

Você foi vacinado para a COVID-19 em campanha (fora de protocolo de pesquisa)?

- Sim
- Não

Qual vacina você recebeu?

- AstraZeneca
- Pfizer
- Moderna
- Sputnik
- Coronavac
- Janssen
- Outro

Quantas doses da AstraZeneca?

- 1
- 2

Quantas doses da Pfizer?

- 1
- 2

Quantas doses da Moderna?

- 1
 2

Quantas doses da Sputnik?

- 1
 2

Quantas doses da Coronavac?

- 1
 2

Especificar outra:

Qual a data da primeira dose da AstraZeneca?

yyyy-mm-dd

Qual a data da segunda dose da AstraZeneca?

yyyy-mm-dd

Qual a data da primeira dose da Pfizer?

yyyy-mm-dd

Qual a data da segunda dose da Pfizer?

yyyy-mm-dd

Qual a data da primeira dose da Moderna?

yyyy-mm-dd

Qual a data da segunda dose da Moderna?

yyyy-mm-dd

Qual a data da primeira dose da Sputnik?

yyyy-mm-dd

Qual a data da segunda dose da Sputnik?

yyyy-mm-dd

Qual a data da primeira dose da Coronavac?

yyyy-mm-dd

Qual a data da segunda dose da Coronavac?

yyyy-mm-dd

Qual a data da dose da Janssen?

yyyy-mm-dd

Observações e doses extras (com data):

ANEXO 02 – TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO (RESPONSÁVEIS)



UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO DE JANEIRO
CENTRO DE CIÊNCIAS DA SAÚDE
FACULDADE DE MEDICINA
CENTRO DE TRIAGEM E DIAGNÓSTICO PARA COVID-19

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO PARA PAIS OU RESPONSÁVEIS

Informações aos pais / responsáveis

Este documento consiste em orientações e esclarecimentos aos pais ou responsáveis de crianças com suspeita de COVID-19 convidadas a participar de estudo realizado no Centro de Ciências da Saúde da Universidade Federal do Rio de Janeiro.

1 – Título do protocolo do estudo

Caracterização de fatores de risco e desenvolvimento de novos testes sorológicos para a infecção por SARS-CoV-2.

Pesquisador responsável: Dr. Amilcar Tanuri (Professor Titular da UFRJ)

2 – Convite

Seu (Sua) filho (a) está sendo convidado a participar de uma pesquisa sobre possíveis fatores de risco associados à doença mais grave e sobre a eficácia de novos testes no diagnóstico da COVID-19. Antes de decidir sobre a participação, é importante entender como e porque este estudo será realizado. Leia as informações e informe-se com quem quiser. Faça perguntas em caso de dúvidas. Não tenha pressa em decidir sobre a participação na pesquisa.

3 – O que é o estudo?

Esta pesquisa tem por objetivo caracterizar fatores de risco para formas graves de COVID-19 e avaliar a eficácia de novos testes laboratoriais para a detecção do vírus causador da doença.

4 – Porque seu (sua) filho(a) foi escolhido(a)?

Seu (sua) filho(a) está convidado(a) a participar deste estudo, porque ele (ela) apresenta suspeita de COVID-19.

5 - Seu (sua) filho(a) tem que participar?

Você é quem decide se gostaria que seu(sua) filho(a) participasse ou não deste estudo. Se decidir deixar seu(sua) filho(a) participar, você receberá esta folha de informações para guardar e deverá assinar um termo de consentimento. Mesmo se você decidir deixar seu(sua) filho(a) participar, você ainda tem a liberdade de retirá-lo(a) do estudo a qualquer momento e sem dar justificativas. Nada ocorrerá se o seu filho(a) não quiser participar. Aceitar este convite significa que todas as informações clínicas coletadas sobre seu(sua) filho(a) que possam contribuir para a pesquisa serão utilizadas, sempre anonimamente, para tentar entender melhor essa nova infecção e as consequências dela.

6 - O que acontecerá com seu(sua) filho(a) se ele/ela participar?

Utilizaremos os dados clínicos, já coletados através de entrevista durante a visita ao Centro de Triagem e Diagnóstico da COVID-19, na UFRJ. Além da entrevista, coletaremos uma amostra de sangue e uma amostra de swab do nariz do seu (sua) filho(a). Esta última coleta consiste na colocação de um cotonete macio no nariz para coletar a secreção.

7 - O que seu (sua) filho(a) tem que fazer?

Assim como os pais, as crianças devem seguir as orientações dos profissionais responsáveis pelo atendimento. Seu(sua) filho(a) deverá responder às perguntas e permitir as coletas dos exames, que são o exame de sangue e o *swab* nasal (que é a colocação de um cotonete macio no nariz para coletar a secreção).

8 – Como funciona o biorepositório?

Se após o teste rápido sobrar uma parte da amostra que foi coletada, esse material será armazenado no Laboratório de Virologia Molecular da UFRJ. Nesse biorrepositório, as amostras ficam congeladas para o caso de necessidade de novos testes.

9 - Quais são os possíveis riscos de participar dessa pesquisa?

Os riscos do projeto são pequenos, e envolvem principalmente a quebra de confidencialidade. Para que isso não ocorra, o participante receberá um número de identificação, que será utilizado durante todo o estudo. Apenas o investigador principal do estudo terá o arquivo-chave que ligará o número de identificação do estudo e o nome do voluntário.

Existe também o risco da coleta de sangue. Mas a pessoa que coletará o sangue do seu (sua) filho(a) está acostumada e habilitada a utilizar os procedimentos adequados para diminuir os riscos no momento da coleta. Contudo, observamos que há a possibilidade de ocorrer riscos e desconfortos, ainda que raros e passageiros, como dor localizada, hematoma (mancha roxa), sangramento local. Para a realização dos exames laboratoriais no seu (sua) filho (a), o(a) sr(a) deverá dar também o seu consentimento, ou seja, dirá se concorda ou não.

Outro procedimento a ser realizado é a coleta de *swab* do nariz. Para isso, será necessário utilizar um cotonete macio ("swab") que será inserido levemente no nariz da criança, podendo provocar um leve incômodo. Também ressaltamos que o médico ou o enfermeiro responsável por essa coleta tem habilidade para tal, diminuindo o incômodo.

10- Quais são os possíveis benefícios de participar dessa pesquisa?

Como benefícios, será possível determinar a acurácia de novos testes diagnósticos para COVID-19 na população de crianças e adolescentes e simplificar a avaliação inicial de casos suspeitos. Adicionalmente, o estudo dos fatores de risco, contribuirá para que os profissionais de saúde envolvidos no atendimento de seu/sua filho (a) e de outros pacientes acometidos de COVID-19 tenham um melhor entendimento da doença causada pelo coronavírus.

11 – E se você não quiser que seu (sua) filho (a) continue no estudo?

Sua participação nesta pesquisa é completamente voluntária. Você não é obrigado a participar desta pesquisa. Caso decida participar, e depois mude de ideia, seu (sua) filho (a) poderá deixar o estudo a qualquer momento.

12 – Seu (sua) filho (a) vai ganhar alguma coisa por participar do estudo?

Nenhum incentivo ou recompensa financeira está previsto para participação de seu (sua) filho (a) neste estudo. Contudo, ao participar deste estudo, você poderá solicitar um atestado médico para seu (sua) filho (a) explicar na escola o tempo perdido na entrevista e nas coletas. Também será possível receber restituição de gastos com lanche, transporte e outros associados ao deslocamento para as visitas da pesquisa, tanto do menor, quanto o seu responsável. Adicionalmente, o pesquisador se responsabiliza por qualquer dano causado ao seu (sua) filho (a) pela sua participação na pesquisa, garantindo o cuidado, o tratamento e o acompanhamento gratuitos.

13 - A participação de seu (sua) filho (a) neste estudo será mantida em sigilo (segredo)?

Sim. Os nomes das crianças participantes do estudo serão mantidos em sigilo.

14 – O que acontecerá com os resultados do estudo?

Os resultados obtidos serão utilizados em publicações em jornais e revistas da área de saúde.

15 – Quem revisou o estudo?

Este estudo foi revisado pelo Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) do Hospital Universitário Clementino Fraga Filho, da UFRJ. O CEP é formado por um grupo que avalia os projetos e assegura que os mesmos não trazem nenhum dano aos participantes das pesquisas. O CEP fica localizado na Rua Prof. Rodolpho Paulo Rocco, n.º 255, Cidade Universitária/Ilha do Fundão, 7º andar, Ala E e funciona de segunda a sexta-feira, das 8 às 16 horas.

16– Contato para informações adicionais

Caso tenha alguma dúvida ou necessidade de qualquer esclarecimento sobre o estudo você pode entrar em contato com o pesquisador responsável, Dr. Amilcar Tanuri, na Universidade Federal do Rio de Janeiro. Centro de Ciências da Saúde. Av. Carlos Chagas Filho 373. Bloco A, sala A2-121 ou através do e-mail: covid-19@reitoria.ufrj.br.

Obrigado por ler estas informações. Se desejar que seu (sua) filho (a) participe deste estudo, assine o documento e devolva-o ao Médico do Estudo. Você deve guardar uma cópia destas informações e do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido para seu próprio registro.

CONSENTIMENTO INFORMADO VOLUNTÁRIO:

Este documento me foi explicado e todas as minhas dúvidas foram esclarecidas. Eu sei que posso fazer qualquer pergunta sobre qualquer aspecto desta pesquisa durante o curso do estudo e que estas perguntas serão respondidas pelos pesquisadores responsáveis pelo atendimento. Assinando este documento, eu concordo em participar deste estudo. Uma via deste termo de consentimento será entregue a mim.

Rio de Janeiro, ____ de _____ de 20____.

Nome legível do participante (menor de 18 anos)

Nome legível do responsável legal (aplicável para participantes menores de 18 anos)

Assinatura do responsável legal

Nome legível do pesquisador

Assinatura do pesquisador

ANEXO 03 – TERMO DE ASSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO (8 a 12 ANOS)



TERMO DE ASSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO PARA SER VOLUNTÁRIO DE UM PROJETO DE PESQUISA (8 a 12 ANOS)

Título do protocolo de estudo: Caracterização de fatores de risco e desenvolvimento de novos testes sorológicos para a infecção por SARS-CoV-2.

Pesquisador responsável: Dr. Amilcar Tanuri (Professor Titular da UFRJ)

1 – Por que estão chamando crianças para entrar nesta pesquisa?

Então, nós somos uma equipe de pesquisadores aqui da UFRJ e estamos fazendo um estudo para tentar descobrir por que algumas crianças adoecem mais do que as outras quando se contaminam com este vírus que causa a COVID-19. Também queremos encontrar testes que funcionem melhor e rápido para dizer se uma criança está com o vírus em seu corpo.

2 – E por que eu estou sendo convidado?

Você está sendo convidado(a) a participar deste estudo, porque achamos que pode estar contaminado com o vírus da COVID-19 neste momento.

3 – Para ser atendido neste Centro, eu vou ser obrigado a participar?

Claro que não. Você tem todo direito de ser atendido aqui, mesmo se não aceitar participar da pesquisa. Você só vai participar deste estudo, se quiser. Tem que dizer para a gente que entendeu tudo direitinho e que topa participar. Aí sim, você receberá esta folha de informações para guardar e vai assinar no final. É importante você saber que mesmo que você aceite agora, se mudar de ideia depois, é só avisar e sair a qualquer momento.

4 - O que eu vou ter que fazer se eu aceitar participar?

É simples. Primeiro você vai responder algumas perguntas (entrevista) e depois, se permitir, vai coletar uma amostra de sangue do braço e secreção do nariz com um tipo de cotonete macio, que chamamos de *swab*. Mas antes de decidir faça todas as perguntas que quiser.

5 – Eu tenho que ter medo de participar dessa pesquisa?

Tudo que vamos fazer é bem simples e para evitar problemas e desconfortos, os médicos e enfermeiros responsáveis pelos procedimentos de coletas de sangue e *swab* estão muito bem treinados e acostumados a realizá-los em crianças como você.

7 – Eu vou ganhar alguma coisa para participar deste estudo?

Você não vai ganhar dinheiro ou presente para participar, mas terá ajuda para o lanche e o transporte. Você também terá direito a receber um atestado para explicar na escola o tempo perdido. E se tiver algum problema médico por causa da pesquisa, te ajudaremos a resolver.

8 – Vocês vão guardar segredo que estou na pesquisa?

Certamente. Todas as informações deste estudo vão ficar em total segredo, e só os pesquisadores saberão dessas informações. Vamos te dar um número na pesquisa, e nunca usaremos seu nome em qualquer resultado da pesquisa.

CONSENTIMENTO INFORMADO VOLUNTÁRIO:

Este documento me foi explicado e as minhas dúvidas foram esclarecidas. Eu sei que posso fazer qualquer pergunta sobre qualquer coisa da pesquisa e que estas perguntas vão ser respondidas pelos pesquisadores. Sei que será coletada uma amostra de sangue e um *swab* do meu nariz. Qualquer pergunta que eu ainda tenha, eu e meu responsável poderemos consultar o Comitê de Ética do Hospital Universitário da UFRJ e o pesquisador responsável, Prof. Amilcar Tanuri. Assinando este documento, eu concordo em participar desta pesquisa. Uma cópia deste documento será entregue a mim.

Rio de Janeiro, ____ de _____ de 20 ____.

Nome legível do participante - aplicável para participantes entre 8 e 12 anos (≥ 8 e < 12)

Assinatura do participante - aplicável para participantes entre 12 e 15 anos (≥ 8 e < 12)

Nome legível da testemunha

Assinatura da testemunha

Nome legível do pesquisador

Assinatura do pesquisador

ANEXO 04 - TERMO DE ASSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO (12 a 15 ANOS)



TERMO DE ASSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO PARA SER VOLUNTÁRIO DE UM PROJETO DE PESQUISA (12 a 15 ANOS)

UFRJ

Título do protocolo de estudo: Caracterização de fatores de risco e desenvolvimento de novos testes sorológicos para a infecção por SARS-CoV-2.

Pesquisador responsável: Dr. Amilcar Tanuri (Professor Titular da UFRJ)

1 – Para que exatamente estou sendo convidado?

Nós somos uma equipe de pesquisadores aqui da UFRJ e estamos conduzindo um projeto de pesquisa que estudará crianças e adolescentes com idade menor que 18 anos. Esta pesquisa é importante para descobrir o que faz com que uma pessoa adoça mais do que a outra e também para avaliar se novos testes funcionam adequadamente para avaliar a presença do coronavírus em seu organismo.

Você está sendo convidado(a) a participar deste estudo. Aceitar este convite significa que você vai ser entrevistado e que vamos fazer a coleta de uma amostra de sangue do seu braço e de uma amostra de secreção do seu nariz, com um tipo de cotonete. Não tenha pressa em decidir sobre sua participação na pesquisa. Antes de decidir, leia as informações e informe-se com quem quiser. Faça perguntas em caso de dúvidas.

2 – Porque eu fui escolhido(a)?

Você foi escolhido para ser convidado(a) a participar deste estudo, porque apresenta suspeita de COVID-19, ou seja, pode estar infectado com o coronavírus, estar doente ou ainda vir a adoecer.

3 – Eu tenho que participar do estudo para ser atendido no Centro de Triagem?

Não. Você é quem decide se quer participar ou não deste estudo. Se decidir participar, você receberá esta folha de informações para guardar e vai assinar um termo de assentimento. Mesmo se você decidir participar, você ainda tem a liberdade sair do estudo a qualquer momento que desejar. Nada ocorrerá se não quiser participar. Aceitar este convite significa que todas as informações clínicas coletadas sobre você que possam contribuir para a pesquisa serão utilizadas, sempre em sigilo (segredo) para tentar entender melhor essa nova infecção e as consequências dela.

4 - O que eu terei que fazer se decidir participar?

Você deverá seguir as orientações dos profissionais responsáveis pelo atendimento. Primeiro responderá a uma entrevista e, em seguida, deverá permitir as coletas dos exames, que são o exame de sangue e o swab nasal (que é a colocação de um cotonete macio no nariz para coletar a secreção).

5 - Quais são riscos de eu participar dessa pesquisa?

Os riscos da pesquisa são pequenos e basicamente se relacionam aos desconfortos associados as coletas das amostras de sangue e swab. Para reduzir estas ocorrências indesejáveis os médicos e enfermeiros responsáveis pelos procedimentos estão muito bem treinados e acostumados a realizá-los em crianças e adolescentes.

6 - Quais são os possíveis benefícios de participar dessa pesquisa?

O maior benefício de todos é que você estará colaborando para ajudar a entender melhor esta nova doença e como poderemos detectá-la mais facilmente e enfrentá-la.

7 – Eu vou ganhar alguma coisa para participar do estudo?

Nenhum incentivo ou recompensa financeira está previsto para sua participação neste estudo. Contudo, está previsto que ao participar deste estudo, você poderá receber um atestado médico para explicar na escola o tempo perdido na entrevista e nas coletas.

8 – Minha participação será mantida em segredo?

Todas as informações deste estudo vão ficar em segredo, e só os pesquisadores saberão dessas informações. Vamos te dar um número na pesquisa, e nunca usaremos seu nome em qualquer resultado da pesquisa.

9 – O que acontecerá com os resultados que forem encontrados no estudo?

Os resultados obtidos serão publicados em jornais e revistas da área de saúde.

10 – Tenho direito de sair do estudo?

Você não é obrigado a participar desta pesquisa. Caso decida participar e depois mude de ideia, você poderá sair da pesquisa a qualquer momento. Você continuará sendo atendido(a) aqui no centro de testagem da UFRJ mesmo que você decida não participar ou sair da pesquisa.

CONSENTIMENTO INFORMADO VOLUNTÁRIO:

Este documento me foi explicado e todas as minhas dúvidas foram esclarecidas. Eu sei que posso fazer qualquer pergunta sobre qualquer coisa da pesquisa e que estas perguntas vão ser respondidas pelos pesquisadores. Sei que será coletada uma amostra de sangue e um swab do meu nariz. Qualquer pergunta que eu tenha sobre meus direitos por estar participando na pesquisa também poderá ser respondida pelo Comitê de Ética do Hospital Universitário Clementino Fraga Filho, da UFRJ, que fica na Rua Prof. Rodolpho Paulo Rocco, n.º 255, Cidade Universitária/Iilha do Fundão, 7º andar, Ala E, funcionamento de segunda a sexta-feira, das 8 às 16 horas. O pesquisador responsável, prof. Amilcar Tanuri, também poderá responder às minhas perguntas no Laboratório de Virologia Molecular, no endereço: Centro de Ciências da Saúde. Av. Carlos Chagas Filho 373. Bloco.A, sala A2.12, email covid19@reitoria.ufrj.br. Assinando este documento, eu concordo em participar desta pesquisa. Uma cópia deste documento me será entregue.

Rio de Janeiro, ____ de _____ de 20____.

Nome legível do participante (aplicável para participantes entre 12 e 15 anos)

Assinatura do participante (aplicável para participantes entre 12 e 15 anos)

Nome legível da testemunha

Assinatura da testemunha

Nome legível do pesquisador

Assinatura do pesquisador

ANEXO 05 - TERMO DE ASSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO (15 a 18 ANOS)



TERMO DE ASSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO PARA SER VOLUNTÁRIO DE UM PROJETO DE PESQUISA (15 a 18 anos)

Titulo do protocolo de estudo: Caracterização de fatores de risco e desenvolvimento de novos testes sorológicos para a infecção por SARS-CoV-2.

Pesquisador responsável: Dr. Amilcar Tanuri (Professor Titular da UFRJ)

1 – Para que exatamente estou sendo convidado?

Nós somos uma equipe de pesquisadores aqui da UFRJ e estamos conduzindo um projeto de pesquisa que estudará crianças e adolescentes com idade menor que 18 anos. Trata-se de uma pesquisa sobre possíveis fatores de risco associados à doença mais grave e sobre a eficácia de novos testes no diagnóstico da COVID-19. Não tenha pressa em decidir sobre sua participação na pesquisa. Antes de decidir, leia as informações e informe-se com quem quiser.

2 – Porque eu fui escolhido(a)?

Você foi convidado(a) a participar deste estudo, porque apresenta suspeita de COVID-19, ou seja, pode já estar infectado com o coronavírus, estar doente ou ainda vir a adoecer.

3 – Eu tenho que participar do estudo para ser atendido no Centro de Triagem?

Não. Sua participação nesta pesquisa é completamente voluntária. Você é quem decide se quer participar ou não. Se decidir participar, você receberá esta folha de informações para guardar e vai assinar um termo de assentimento. Mesmo se você decidir participar, você ainda tem a liberdade sair do estudo a qualquer momento que desejar. Nada ocorrerá se não quiser participar.

4 - O que eu deverei fazer se decidir participar do estudo?

Você receberá orientações dos profissionais responsáveis pelo atendimento. Primeiro responderá a uma entrevista e, em seguida, deverá permitir as coletas dos exames, que são a coleta de sangue e do swab nasal, que é a colocação de uma espécie de colonete macio no nariz para coletar a secreção.

5 - Quais são os possíveis riscos de participar dessa pesquisa?

Os riscos do projeto são pequenos, e envolvem principalmente a quebra de sigilo. Para que isso não ocorra, o participante receberá um número de identificação, que será utilizado durante todo o estudo. Apenas o investigador principal do estudo terá o arquivo-chave que ligará o número de identificação do estudo e o nome do voluntário.

Existe também o risco da coleta de sangue. Mas o profissional que coletará o sangue está acostumado e habilitado a utilizar os procedimentos adequados para diminuir os riscos no momento da coleta. Contudo, observamos que há a possibilidade de ocorrer riscos e desconfortos relacionados à coleta venosa, ainda que raros e passageiros, como dor localizada, hematoma (mancha roxa), sangramento local. Outro procedimento é a coleta de swab do nariz. Para isso, será necessário utilizar um cotonete macio ("swab") que será inserido levemente no seu nariz podendo provocar um leve incômodo. Também ressaltamos que o profissional responsável por essa coleta tem habilidade para tal.

6 - Quais são os possíveis benefícios de participar dessa pesquisa?

Como benefícios, será possível determinar a acurácia de novos testes diagnósticos para COVID-19 na população de crianças e adolescentes e simplificar a avaliação inicial de casos suspeitos. Adicionalmente, o estudo dos fatores de risco, contribuirá para que os profissionais de saúde envolvidos no atendimento pacientes acometidos de COVID-19 tenham um melhor entendimento da doença causada pelo coronavírus.

7 – Eu vou ganhar alguma coisa para participar do estudo?

Nenhum incentivo ou recompensa financeira está previsto para sua participação neste estudo. Contudo, ao participar deste estudo, você poderá solicitar um atestado médico para explicar na escola o tempo perdido na entrevista e nas coletas. Também será possível receber restituição de gasto com lanche e transporte durante as visitas. Adicionalmente, o pesquisador se responsabiliza por qualquer dano causado pela sua participação na pesquisa, garantindo o cuidado, o tratamento e o acompanhamento gratuitos.

8 – Minha participação será mantida em segredo?

Todas as informações deste estudo serão mantidas em sigilo, e só os pesquisadores saberão dessas informações. Vamos te dar um número na pesquisa, e nunca usaremos seu nome em qualquer resultado da pesquisa.

9 – O que acontecerá com os resultados que forem encontrados no estudo?

Os resultados obtidos serão publicados em jornais e revistas da área de saúde.

10 – Tenho direito de sair do estudo?

Você não é obrigado a participar desta pesquisa. Caso decida participar e depois mude de ideia, você poderá sair da pesquisa a qualquer momento. Você continuará sendo atendido(a) no Centro de Triagem da UFRJ mesmo que você decida não participar ou sair da pesquisa.

11 – Quem revisou o estudo?

Este estudo foi revisado pelo Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) do HUCFF da UFRJ. O CEP é formado por um grupo que se reúne para avaliar os projetos e assegurar que os mesmos não trazem nenhum dano aos participantes das pesquisas. O CEP fica localizado na Rua Prof. Rodolpho Paulo Rocco, n.º 255, Cidade Universitária/Iilha do Fundão, 7º andar, Ala E e funciona de segunda a sexta-feira, das 8 às 16 horas.

CONSENTIMENTO INFORMADO VOLUNTÁRIO:

Este documento me foi explicado e todas as minhas dúvidas foram esclarecidas. Eu sei que posso fazer perguntas sobre qualquer aspecto da pesquisa e que estas perguntas vão ser respondidas pelos pesquisadores. Qualquer pergunta que eu tenha sobre meus direitos por estar participando na pesquisa também poderá ser respondida pelo Comitê de Ética do HUCFF (acima) e pelo pesquisador responsável, prof. Amilcar Tanuri, no Laboratório de Virologia Molecular, no endereço: Centro de Ciências da Saúde. Av. Carlos Chagas Filho 373. Bloco A, sala A2-12, email covid19@reitoria.ufrj.br. Assinando este documento, eu concordo em participar desta pesquisa. Uma cópia deste documento será entregue a mim.

Rio de Janeiro, ____ de _____ de 20 ____.

Nome legível do participante - aplicável para participantes entre 15 e 18 anos (≥ 15 e < 18)

Assinatura do participante - aplicável para participantes entre 15 e 18 anos (≥ 15 e < 18)

Nome legível da testemunha

Assinatura da testemunha

Nome legível do pesquisador

Assinatura do pesquisador

ANEXO 06 – APROVAÇÃO NO COMITÊ NACIONAL DE ÉTICA EM PESQUISA

DETALHAR PROJETO DE PESQUISA	
- DADOS DO PROJETO DE PESQUISA	
 <p>Titular Público: CARACTERIZAÇÃO DE FATORES DE RISCO E DESENVOLVIMENTO DE NOVOS TESTES SOROLOGICOS PARA A INFECÇÃO POR SARS-CoV-2</p> <p>Pesquisador Responsável: Amílcar Tanuri Contato Público: Amílcar Tanuri Condições de saúde ou problemas estudados: Desritores CID - Gerais: Desritores CID - Específicos: Desritores CID - da Intervenção: Data de Aprovação Ética ou CEFIC/CONEP: '6/03/2022'</p>	
- DADOS DA INSTITUIÇÃO PROPONENTE	
<p>Nome da Instituição: UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO DE JANEIRO Cidade: RIO DE JANEIRO</p>	
- DADOS DO COMITÉ DE ÉTICA EM PESQUISA	
<p>Comitê de Ética Responsável: 5257 - UFRJ - Hospital Universitário Clementino Fraga Filho da Universidade Federal do Rio de Janeiro / HUC-F- UFRJ Endereço: Rua Prof. Rodolfo Paulo Rocco, nº255, 7º andar, Ala E, sala 35 Telefone: (21)3936-2480 E-mail: cep@hucf.ufrj.br</p>	
- CENTRO(S) PARTICIPANTE(S) DO PROJETO DE PESQUISA	
<p>Nome: Instituto de Pesquisas Biomedicas Cidade: RIO DE JANEIRO</p> <p>Nome: Hospital Universitário Clementino Fraga Filho Cidade: RIO DE JANEIRO</p>	
- CENTRO(S) COPARTICIPANTE(S) DO PROJETO DE PESQUISA	
<p>Nome: Hospital dos Servidores do Estado/RJ Cidade: RIO DE JANEIRO</p> <p>Nome: FUNDO MUNICIPAL DE SAUDE - MARICA Cidade: MARICA</p> <p>Nome: Universidade Federal do Rio de Janeiro Campus Macaé Cidade: MACAÉ</p>	
<p>Nome: MUNICIPIO DE GUAPIMIRIM Cidade: GUAPIMIRIM</p> <p>Nome: HOSPITAL GERAL DO ANDARAÍ/RJ Cidade: RIO DE JANEIRO</p>	