



ARTIGO ORIGINAL

Pediatric patients with COVID-19 admitted to intensive care units in Brazil: a prospective multicenter study^{☆,☆☆}



Arnaldo Prata-Barbosa ^{ID a,*}, Fernanda Lima-Setta ^{ID a},
Gustavo Rodrigues dos Santos ^{ID a}, Vanessa Soares Lanzotti ^{ID b},
Roberta Esteves Vieira de Castro ^{ID c}, Daniela Carla de Souza ^{ID d},
Carlos Eduardo Raymundo ^{ID a}, Felipe Rezende Caino de Oliveira ^{ID e},
Lucio Flavio Peixoto de Lima ^{ID f}, Cristian Tedesco Tonial ^{ID g}, José Colleti Jr. ^{ID h},
Ana Paula Novaes Bellinat ^{ID i}, Vivian Botelho Lorenzo ^{ID j},
Raquel de Seixas Zeitel ^{ID k}, Lucas Pulcheri ^{ID l},
Fernanda Ciuffo Monte da Costa ^{ID m}, Fabíola Peixoto Ferreira La Torre ^{ID n},
Elaine Augusta das Neves Figueiredo ^{ID o}, Thiago Peres da Silva ^{ID p},
Paula Marins Riveiro ^{ID q}, Isabele Coelho Fonseca da Mota ^{ID r},
Igor Bromonschenkel Brandão ^{ID s}, Zina Maria Almeida de Azevedo ^{ID t},
Simone Camera Gregory ^{ID u}, Fernanda Raquel Oliveira Boedo ^{ID v},
Rosana Novais de Carvalho ^{ID w}, Natália Almeida de Arnaldo Silva Rodriguez Castro ^{ID x},
Daniel Hilário Santos Genu ^{ID y}, Flavia Andrea Krepel Foronda ^{ID d},
Antonio José Ledo A. Cunha ^{ID b}, Maria Clara de Magalhães-Barbosa ^{ID a} e Rede Brasileira
de Pesquisa em Medicina Intensiva Pediátrica (BRnet-PIC)^z

^a Instituto D'Or de Pesquisa e Ensino (IDOR), Rio de Janeiro, RJ, Brasil

^b Universidade Federal do Rio de Janeiro, Rio de Janeiro, RJ, Brasil

^c Universidade do Estado do Rio de Janeiro, Rio de Janeiro, RJ, Brasil

^d Hospital Sírio Libanês, São Paulo, SP, Brasil

^e Hospital Alvorada Moema, São Paulo, SP, Brasil

^f Hospital Sepaco, São Paulo, SP, Brasil

^g Pontifícia Universidade Católica (PUC-RS), Porto Alegre, RS, Brasil

^h Hospital Assunção, São Bernardo do Campo, SP, Brasil

ⁱ Hospital Martagão Gesteira, Salvador, BA, Brasil

^j Hospital Couto Maia, Salvador, BA, Brasil

^k Universidade do Estado do Rio de Janeiro (UERJ), Hospital Pedro Ernesto, Rio de Janeiro, RJ, Brasil

DOI se refere ao artigo:

<https://doi.org/10.1016/j.jpmed.2020.07.002>

[☆] Como citar este artigo: Prata-Barbosa A, Lima-Setta F, Santos GR, Lanzotti VS, Castro RE, Souza DC, et al. Pediatric patients with COVID-19 admitted to intensive care units in Brazil: a prospective multicenter study. J Pediatr (Rio J). 2020;96:582–92.

^{☆☆} Estudo vinculado à Rede Brasileira de Pesquisa em Medicina Intensiva Pediátrica (BRnet-PIC), Brasil.

* Autor para correspondência.

E-mail: arnaldo.prata@idor.org (A. Prata-Barbosa).

^l Hospital Rios D'Or, Rio de Janeiro, RJ, Brasil

^m Hospital Quinta D'Or, Rio de Janeiro, RJ, Brasil

ⁿ Hospital Sino Brasileiro, Osasco, SP, Brasil

^o Hospital Pediátrico Unimed, Belém, PA, Brasil

^p Hospital Real D'Or, Rio de Janeiro, RJ, Brasil

^q Hospital Caxias D'Or, Duque de Caxias, RJ, Brasil

^r Hospital Jutta Batista, Rio de Janeiro, RJ, Brasil

^s Hospital Niteroi D'Or, Rio de Janeiro, RJ, Brasil

^t Instituto Fernandes Figueira, Fiocruz, Rio de Janeiro, RJ, Brasil

^u Hospital Estadual da Criança, Rio de Janeiro, RJ, Brasil

^v Hospital Norte D'Or, Rio de Janeiro, RJ, Brasil

^w Hospital Santa Izabel, Santa Casa da Misericórdia, Salvador, BA, Brasil

^x Hospital da Criança, Faculdade de Medicina, São José do Rio Preto, SP, Brasil

^y Hospital Estadual Getúlio Vargas, Rio de Janeiro, RJ, Brasil

^z Rede Brasileira de Pesquisa em Medicina Intensiva Pediátrica (BRnet-PIC), Brasil

Recebido em 16 de julho de 2020; aceito em 19 de julho de 2020

KEYWORDS

COVID-19;
SARS-CoV-2;
Pediatric intensive
care;
Pediatrics;
Brazil

Abstract

Objective: To describe the clinical characteristics of children and adolescents admitted to intensive care with confirmed COVID-19.

Method: Prospective, multicenter, observational study, in 19 pediatric intensive care units. Patients aged 1 month to 19 years admitted consecutively (March–May 2020) were included. Demographic, clinical-epidemiological features, treatment, and outcomes were collected. Subgroups were compared according to comorbidities, age < 1 year, and need for invasive mechanical ventilation. A multivariable logistic regression model was used for predictors of severity.

Results: Seventy-nine patients were included (ten with multisystemic inflammatory syndrome). Median age 4 years; 54% male (multisystemic inflammatory syndrome, 80%); 41% had comorbidities (multisystemic inflammatory syndrome, 20%). Fever (76%), cough (51%), and tachypnea (50%) were common in both groups. Severe symptoms, gastrointestinal symptoms, and higher inflammatory markers were more frequent in multisystemic inflammatory syndrome. Interstitial lung infiltrates were common in both groups, but pleural effusion was more prevalent in the multisystemic inflammatory syndrome group (43% vs. 14%). Invasive mechanical ventilation was used in 18% (median 7.5 days); antibiotics, oseltamivir, and corticosteroids were used in 76%, 43%, and 23%, respectively, but not hydroxychloroquine. The median pediatric intensive care unit length-of-stay was five days; there were two deaths (3%) in the non-multisystemic inflammatory syndrome group. Patients with comorbidities were older and comorbidities were independently associated with the need for invasive mechanical ventilation (OR 5.5; 95% CI, 1.43–21.12; $p=0.01$).

Conclusions: In Brazilian pediatric intensive care units, COVID-19 had low mortality, age less than 1 year was not associated with a worse prognosis, and patients with multisystemic inflammatory syndrome had more severe symptoms, higher inflammatory biomarkers, and a greater predominance of males, but only comorbidities and chronic diseases were independent predictors of severity.

© 2020 Sociedade Brasileira de Pediatria. Published by Elsevier Editora Ltda. This is an open access article under the CC BY-NC-ND license (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

PALAVRAS-CHAVE

COVID-19;
SARS-CoV-2;
Terapia intensiva
pediátrica;
Pediatria;
Brasil

Pacientes pediátricos com COVID-19 admitidos em Unidades de Terapia Intensiva no Brasil: um estudo prospectivo multicêntrico

Resumo

Objetivo: Descrever as características clínicas de crianças e adolescentes internados em unidade de terapia intensiva com COVID-19 confirmada.

Método: Estudo prospectivo, multicêntrico, observacional, em 19 unidades de terapia intensiva pediátrica. Foram incluídos pacientes entre um mês e 19 anos, admitidos consecutivamente

(março a maio de 2020). As características demográficas, clínico-epidemiológicas, o tratamento e os resultados foram coletados. Os subgrupos foram comparados de acordo com as comorbidades, idade < 1 ano e necessidade de ventilação mecânica invasiva. Um modelo de regressão logística multivariável foi utilizado para preditores de gravidade.

Resultados: Setenta e nove pacientes foram incluídos (10 com síndrome inflamatória multissistêmica). Mediana de idade, quatro anos; 54% eram do sexo masculino (síndrome inflamatória multissistêmica, 80%); 41% tinham comorbidades (síndrome inflamatória multissistêmica, 20%). Febre (76%), tosse (51%) e taquipneia (50%) foram comuns nos dois grupos. Sintomas graves gastrointestinais e marcadores inflamatórios mais elevados foram mais frequentes na presença de síndrome inflamatória multissistêmica. Infiltrados intersticiais pulmonares foram comuns em ambos os grupos, mas o derrame pleural foi mais prevalente no grupo com síndrome inflamatória multissistêmica (43% vs. 14%). A ventilação mecânica invasiva foi utilizada em 18% (mediana 7,5 dias); antibióticos, oseltamivir e corticosteroides foram utilizados em 76%, 43% e 23%, respectivamente, mas não a hidroxicloroquina. A mediana do tempo de permanência na unidade de terapia intensiva pediátrica foi de 5 dias; duas mortes ocorreram (3%) no grupo não- síndrome inflamatória multissistêmica. Os pacientes com comorbidades eram mais velhos, e as comorbidades foram independentemente associadas à necessidade de ventilação mecânica invasiva (OR 5,5; IC95%, 1,43-21,12; P 0,01).

Conclusões: Nas unidades de terapia intensiva pediátrica brasileiras, a COVID-19 apresentou baixa mortalidade, a idade inferior a um ano não foi associada a um pior prognóstico, os pacientes com síndrome inflamatória multissistêmica apresentaram sintomas mais graves, biomarcadores inflamatórios mais elevados e uma grande predominância no sexo masculino, mas apenas a presença de comorbidades e doenças crônicas foi um preditor independente de gravidade.

© 2020 Sociedade Brasileira de Pediatria. Publicado por Elsevier Editora Ltda. Este é um artigo Open Access sob uma licença CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

Introdução

O Brasil se tornou o epicentro da infecção pelo novo coronavírus (SARS-CoV-2) na América do Sul e o segundo país com o maior número de casos e mortes no mundo. A COVID-19, como essa doença foi chamada pela Organização Mundial da Saúde, ainda representa um desafio na população pediátrica, embora o número e a gravidade dos casos sejam menores quando comparados à população adulta. Dados de vários países mostram que crianças e adolescentes foram responsáveis por menos de 2% dos casos sintomáticos, com taxas de hospitalização (0,6-20%) e mortalidade (0-4%) significativamente menores do que nos adultos.¹⁻⁵ Bebês e crianças com doenças crônicas prévias representam a população pediátrica mais vulnerável, com maior gravidade.^{1,2,4,5} Recentemente, vários países relataram casos de uma síndrome inflamatória multissistêmica (MIC, do inglês *multisystemic inflammatory syndrome*) em crianças (MIS-C) temporariamente associada à COVID-19. Essa síndrome é caracterizada por febre prolongada, sintomas gastrointestinais e marcadores inflamatórios alterados, associados a sinais de disfunção orgânica, insuficiência cardíaca aguda, doença de Kawasaki (completa ou não) ou síndrome do choque tóxico.⁶⁻⁸

O relato da experiência latino-americana com a COVID-19 em pediatria ainda é bastante limitado, principalmente em relação a crianças internadas em unidades de terapia intensiva. Este estudo tem como objetivo descrever as características clínicas de uma coorte de crianças e adolescentes internados em Unidades de Terapia Intensiva Pediátricas (UTIPs) no Brasil.

Material e métodos

Desenho do estudo, seleção de pacientes e local do estudo

Este é um estudo prospectivo, multicêntrico, feito em 19 UTIPs associadas à Rede Brasileira de Pesquisa em Terapia Intensiva Pediátrica (*Brazilian Research Network in Pediatric Intensive Care*, BRnet-PIC). Pacientes pediátricos (um mês a 19 anos) com COVID-19 confirmada foram incluídos consecutivamente entre 1º de março e 31 de maio de 2020, após a obtenção do consentimento informado. O estudo foi aprovado pelos Comitês de Ética em pesquisa de todas as instituições.

Diagnóstico e coleta de dados

O diagnóstico de COVID-19 foi confirmado pelo ensaio de reação em cadeia da polimerase com transcrição reversa (RT-PCR) a partir de *swabs* oro/nasofaríngeos ou aspirados traqueais e quando fora do período de positividade para RT-PCR, foram usados anticorpos IgM e/ou IgG positivos contra SARS-CoV-2. Os dados demográficos, epidemiológicos, clínicos e de desfecho dos pacientes foram coletados prospectivamente, em formulários padronizados de relato de caso (REDCap, *Vanderbilt University*, EUA). Os pacientes com MIS e não MIS foram comparados, de acordo com a

presença de comorbidades, idade inferior a um ano e necessidade de ventilação mecânica invasiva (VMI).

Processamento de dados e análise estatística

As variáveis categóricas foram descritas como frequências e porcentagens e as variáveis contínuas como medianas e intervalos interquartis (IIQs). As comparações entre os grupos foram feitas pelo teste do qui-quadrado ou exato de Fisher para variáveis categóricas e teste de Mann-Whitney para variáveis contínuas. Um modelo de regressão logística multivariável foi usado para avaliar a associação das covariáveis com idade inferior a um ano, sexo, etnia e presença de comorbidades com as formas mais graves da doença, caracterizadas pela necessidade de VMI. Foram estabelecidos um nível de significância de 5% (bicaudal) e intervalos de confiança de 95%. O *software* R, versão 3.6.1 (R Foundation, Viena, Áustria), foi usado para a análise estatística.

Resultados

Características demográficas e epidemiológicas

Foram incluídos 79 pacientes (10 com MIS). No geral, a média de idade foi de quatro anos, 54% eram do sexo masculino (MIS, 80%), 58% brancos e 41% tinham comorbidades prévias (MIS, 20%), nas quais predominaram doenças neuromusculares (28%), principalmente encefalopatia não progressiva. Outras comorbidades, como doença respiratória crônica, doença onco-hematológica, doença cardíaca congênita e desnutrição, também foram prevalentes, representaram juntas 27% do total. Trinta e um pacientes (39%) relataram contato com um caso suspeito (domicílio, 87%) (tabela 1).

Apresentação clínica

Na hospitalização, 47 pacientes (60%) apresentavam sintomas respiratórios, a maioria pneumonia ou bronquiolite (70%), 10 (13%) apresentavam MIS e 60% apresentavam uma condição semelhante à doença de Kawasaki. Os outros 22 (28%) apresentavam principalmente sintomas gastrointestinais e neurológicos (tabela 1). A mediana do tempo dos sintomas antes da hospitalização foi de cinco dias no grupo não MIS e dois dias no grupo MIS. Os sinais e sintomas mais comuns na apresentação foram febre (76%), tosse (51%) e taquipneia (50%). Entretanto, outros achados também foram prevalentes (tabela 1). No grupo MIS, sintomas graves como taquipneia (60%), baixa SpO₂ (40%), prostração (60%), gemência (30%), hipotensão (20%), batimento de asa nasal (20%) e cianose (10%), bem como sintomas gastrointestinais (40-60%), foram mais frequentes do que no grupo não MIS (tabela 1).

Confirmação do diagnóstico, achados laboratoriais e radiológicos

O diagnóstico foi confirmado por RT-PCR em 72 pacientes (todos os 79 testados, 91% positivos). Os demais tiveram o diagnóstico confirmado pela detecção de anticorpos IgM e/ou IgG (cinco no grupo MIS) (tabela 2). Houve codetecção com outros vírus em 15% dos testados (dois vírus sincicial

respiratório, um rinovírus humano e um uma associação de Parainfluenza 4 com *Bordetella pertussis*) (tabela 2).

Linfopenia foi observada em 36% dos pacientes no grupo não MIS (MIS, 50%). A proteína C reativa (PCR) foi de 3 mg/dL ou superior em 50% dos 63 pacientes do grupo não MIS, em comparação com 10 mg/dL ou superior em 50% dos 10 pacientes do grupo MIS. A velocidade de hemossedimentação (VHS), a desidrogenase láctica (LDH) e o D-dímero foram testados em 5, 30 e 22 pacientes, respectivamente, no grupo não MIS e quase todos os pacientes no grupo MIS. Eles estavam aumentados em pelo menos 75% de todos os pacientes, mas muito mais altos no grupo MIS. Em contraste, as funções renal e hepática foram testadas na maioria dos pacientes e estavam preservadas em pelo menos 75% delas nos dois grupos. A ferritina e a troponina foram testadas em apenas 24 e 17 pacientes, respectivamente, a maioria deles no grupo MIS. A ferritina estava aumentada em pelo menos 50% dos pacientes e foi maior no grupo não MIS. A troponina estava elevada em pelo menos 50% dos pacientes do grupo não MIS, mas não no grupo MIS. Dos outros marcadores de lesão cardíaca, a creatinofosfoquinase (CK) apresentou anormalidade em 5 dos 22 pacientes (408-2.345 U/L) e a creatinofosfoquinase fração MB (CK-MB) estava elevada em 8 dos 15 pacientes (25 e 89 U/L). Apenas um desses pacientes estava no grupo MIS (síndrome do choque tóxico, CK 1.389 U/L, CK-MB 28 U/L). O peptídeo natriurético do tipo B (pro-BNP) estava aumentado em 6 dos 7 (86%) pacientes testados, todos no grupo MIS, com uma mediana de 5.829 (variação de 222-16.996 pg/mL). A procalcitonina foi investigada em apenas três pacientes e estava elevada em todos (um no grupo não MIS, 0,4 ng/mL; dois no grupo MIS: uma disfunção cardíaca aguda, 0,37 ng/mL e uma síndrome de choque tóxico, 31 ng/mL). Por fim, a interleucina-6 foi mensurada em apenas dois pacientes do grupo MIS, ambos com valores muito altos, em um paciente com disfunção cardíaca aguda (711 pg/mL) e um com síndrome de choque tóxico (194 pg/mL) (tabela 2).

A radiografia de tórax mostrou anormalidades em 60-70% dos pacientes nos dois grupos, com predominância do infiltrado intersticial difuso bilateral (57-60%). O derrame pleural estava presente em sete pacientes (43%) no grupo MIS e em apenas três pacientes (9%) no grupo não MIS. Trinta e oito pacientes foram submetidos à tomografia computadorizada (TC) de tórax e opacidades em vidro fosco estavam presentes em 58% no grupo não MIS e em apenas 14% no grupo MIS (tabela 2).

Manejo e resultados clínicos

Cinquenta e um de todos os pacientes (65%) precisaram de algum tipo de suporte ventilatório: 32 (41%) usaram apenas oxigenoterapia, cinco (6%) precisaram apenas de ventilação não invasiva (VNI) e 14 (18%) necessitaram de VMI. Nos pacientes que necessitaram de VMI, 10 (71%) apresentavam síndrome do desconforto respiratório agudo (SDRA), dos quais seis foram classificados como graves, exigiram bloqueio neuromuscular (n = 6), manobra de recrutamento alveolar (n = 4) e posição prona intermitente (n = 3). Dois desses pacientes desenvolveram hipertensão arterial pulmonar. A mediana de duração da VMI foi de 7,5 dias (IIQ 5-10) e a mediana da pressão expiratória final positiva (PEEP) mais

Tabela 1 Dados demográficos, epidemiológicos e clínicos de pacientes pediátricos com COVID-19

Característica	Não MIS, N°. (%)	MIS, N°. (%)	Total, N°. (%)
<i>Total</i>	69 (100)	10 (100)	79 (100)
<i>Idade, mediana (IIQ), y</i>	4 (1-10,5)	5,2 (1,5-8,4)	4 (1-10,3)
Lactentes (< 12 m)	17 (25)	2 (20)	19 (24)
Criança pequena (≥ 12 m, < 3 a)	16 (23)	2 (20)	18 (23)
Pré-escolar (≥ 3 a, < 5 a)	6 (9)	1 (10)	7 (9)
Criança no Ensino Fundamental I (≥ 5 a, < 12 a)	15 (22)	4 (40)	19 (24)
Adolescente (≥ 12 a, < 18 a)	13 (19)	1 (10)	14 (18)
Jovem Adulto (≥ 18 a)	2 (3)	0 (0)	2 (3)
<i>Sexo</i>			
Masculino	35 (51)	8 (80)	43 (54)
Feminino	34 (49)	2 (20)	36 (46)
<i>Cor da pele/etnia</i>			
Branca	40 (58)	6 (60)	46 (58)
Parda	19 (28)	1 (10)	20 (25)
Negra	10 (14)	2 (20)	12 (15)
Asiático	0 (0)	1 (10)	1 (1)
<i>Comorbidades</i>	30 (43)	2 (20)	32 (41)
Doença neuromuscular ^a	9 (30)	1 (50)	10 (31) ^c
Doença respiratória crônica ^b	6 (20)	-	6 (19) ^c
Doença onco-hematológica	6 (20)	-	6 (19) ^c
Doença cardíaca congênita	4 (13)	1 (50)	5 (16) ^c
Subnutrição	4 (13)	-	4 (13) ^c
Diabetes	2 (7)	-	2 (6) ^c
Prematuridade	2 (7)	-	2 (6) ^c
Doença hepática crônica	1 (3)	-	1 (3) ^c
Obesidade	1 (3)	-	1 (3) ^c
<i>Contato comum caso suspeito (N°. 31)</i>	24 (35)		31 (39)
Em casa	20 (83)	7	27 (87)
Outro lugar	4 (17)	3	4 (13)
<i>Principal síndrome clínica na apresentação</i>			
Respiratória ^d	47 (68)		47 (60)
MIS	-	10 (100)	10 (13)
Condição similar à doença de Kawasaki	-	6 (60)	6 (60)
Disfunção cardíaca aguda	-	2 (20)	2 (20)
Síndrome do choque tóxico	-	1 (10)	1 (10)
Síndrome de ativação de macrófagos	-	1 (10)	1 (10)
Outra ^e	22 (32)	-	22 (28)
<i>Sintomas antes da hospitalização, mediana (IIQ), dias</i>	5 (2-8)	2 (1-3)	4 (2-8)
<i>Características clínicas na apresentação</i>			
Febre	51 (75)	8 (80)	59 (76)
Tosse	36 (53)	4 (40)	40 (51)
Taquipneia	33 (49)	6 (60)	39 (50)
Baixa SpO ₂ (<92%)	19 (28)	4 (40)	23 (29)
Prostração	13 (19)	6 (60)	19 (24)
Retração torácica	17 (25)	1 (10)	18 (23)
Coriza	16 (24)	1 (10)	17 (22)
Diarreia	12 (18)	4 (40)	16 (21)
Recusa em alimentar-se	11 (16)	5 (50)	16 (21)
Vômitos	10 (15)	6 (60)	16 (21)
Desidratação	9 (13)	4 (40)	13 (17)
Batimento de asa nasal	6 (9)	2 (20)	8 (10)
Gemência	4 (6)	3 (30)	7 (9)
Cianose	4 (6)	1 (10)	5 (6)
Hipotensão	3 (4)	2 (20)	5 (6)
Garganta avermelhada	2 (3)	1 (10)	3 (4)

COVID-19, doença do coronavírus 2019; IIQ, intervalo interquartil; MIS, Síndrome Inflamatória Multissistêmica; UTIP, Unidade de Terapia Intensiva Pediátrica, SpO₂, saturação de oxigênio no oxímetro de pulso.

^a Encefalopatia não progressiva (n = 7), outras causas (n = 2).

^b Asma (n = 3), displasia broncopulmonar (n = 1), traqueomalácia (n = 1), outros (n = 3)^d.

^c Alguns pacientes apresentaram mais de uma comorbidade.

^d Pneumonia, 23; bronquiolite, 10; outros, 14.

^e Gastrointestinal, 8; neurológico, 4; diversos, 10.

Tabela 2 Confirmação diagnóstica, achados laboratoriais e radiológicos de pacientes pediátricos com COVID-19

Diagnóstico etiológico, Número testado (Nº.)	Nº.	Não MIS (n = 69)		MIS (n = 10)		
		Positivo, Nº. (%)	Nº.	Positivo, Nº. (%)	Nº.	Positivo, Nº. (%)
<i>Infecção por SARS-CoV-2</i>						
RT-PCR	69	67 (85)	10	5 (50)	79	72 (91)
<i>Sorologia</i>						
IgM	5	4 (80)	8	1 (13)	13	5 (45)
IgG	5	3 (60)	8	5 (63)	13	8 (62)
IgM e IgG	5	2 (40)	8	0 (0)	13	1 (8)
<i>Codeteção com COVID-19</i>						
Teste rápido para vírus sincicial respiratório	25	2 (8)	1	0 (0)	26	2 (8)
Outro vírus	18	2 (11)	3	0 (0)	21	2 (10)
Rinovírus humano	2	1 (50)	0	0 (0)	2	1 (50)
Parainfluenza 4 + Bordetella parapertussis	2	1 (50)	0	0 (0)	2	1 (50)
<i>Exame de sangue, Número testado (Nº.)</i>						
	Nº.	Valores		Valores		
		Mediana (IIQ)		Mediana (IIQ)		
Contagem total de leucócitos (x1.000/ μ L)	66	11.850 (7.933-18.075)		18.275 (14.293-23.868)		
Contagem de plaquetas (x1.000/ μ L)	66	260.500 (159.250-374.500)		103.000 (78.750-177.500)		
Linfopenia Nº. (%)	59	21 (36)		5 (50)		
Proteína C-reativa (mg/dL)	63	3 (0,6-18)		10 (9-30)		
Velocidade de hemossedimentação (mm/1 ^ª h)	5	68 (45-85)		100 (49-120)		
Desidrogenase láctica (U/L)	30	395 (290-612)		630 (545-844)		
D-Dímero (ng/mL)	22	1.723 (441-3.966)		3.755 (2.170-5.099)		
Procalcitonina (ng/mL)	1	0,4 (0,4-0,4)		15,7 (8-23,3)		
Ureia (mg/dL)	58	23 (16-35)		33 (22-45)		
Creatinina (mg/dL)	59	0,4 (0,3-0,6)		0,5 (0,4-0,7)		
Albumina (g/dL)	36	3,2 (2- 4)		2,8 (2,4-3,2)		
Alanina aminotransferase (U/L)	49	28 (15-55)		54 (41-70)		
Aspartato aminotransferase (U/L)	49	40 (31-75)		51 (29-67)		
Creatinaquinase, total (U/L)	14	72 (35-347)		67 (47-147)		
Creatina quinase, banda miocárdica (U/L)	12	27 (22-46)		20 (11-24)		
Troponina (ng/mL)	9	0,4 (0-5)		0,0 (0,0-0,4)		
Ferritina (ng/mL)	17	648 (198-974)		228 (143-1.366)		
ProBNP (pg/mL)	0	-		-		
Interleucina-6 (pg/mL)	0	-		453 (323-582)		
<i>Achados radiológicos na admissão na UTIP</i>						
	Nº.	Imagens alteradas		Imagens alteradas		
<i>Radiografias torácicas anormais</i>						
	58	35 (60)		7 (70)		
Infiltrado intersticial difuso, bilateral	35	21 (60)		4 (57)		
Infiltrado intersticial, localizado	35	6 (17)		0 (0)		
Consolidação	35	5 (14)		2 (29)		
Atelectasia	35	3 (9)		0 (0)		
Derrame pleural	35	3 (9)		3 (43)		
Hiperinsuflação	35	4 (11)		0 (0)		
TC de tórax com opacidades em vidro fosco	31	18 (58)		1 (14)		

COVID-19, doença do coronavírus 2019; SARS-CoV-2, síndrome respiratória aguda grave do coronavírus 2; RT-PCR, reação em cadeia da polimerase com transcrição reversa; IgM, imunoglobulina M; IgG, imunoglobulina G; IIQ, intervalo interquartil; proBNP, peptídeo natriurético do tipo Pro-B; UTIP, Unidade de Terapia Intensiva Pediátrica, TC, Tomografia computadorizada.

Tabela 3 Manejo e resultados clínicos de pacientes pediátricos com COVID-19

Manejo e desfechos	Não MIS-C n = 69 Nº. (%) ou Mediana (IIQ)	MIS-C n = 10 Nº. (%) ou Mediana (IIQ)	Total n = 79 Nº. (%) ou Mediana (IIQ)
<i>Apenas oxigenoterapia</i>	28 (41)	4 (40)	32 (41)
<i>Apenas ventilação não invasiva</i>	4 (6)	1 (10)	5 (6)
<i>Ventilação mecânica invasiva</i>	13 (19)	1 (10)	14 (18)
Dias de uso, mediana (IIQ)	8,0 (6,0, 11,0)	5,0 (5,0, 5,0)	7,5 (5,0, 10,0)
PEEP mais alta, mediana (IIQ)	9,0 (7,0, 11,0)	12,0 (12,0, 12,0)	9,5 (7,0, 12,0)
Posição prona intermitente	3 (100)	0 (0)	3 (21)
Recrutamento alveolar	4 (44)	0 (0)	4 (29)
Bloqueio neuromuscular	5 (7)	1 (10)	6 (43)
<i>Diagnóstico de SDRA</i>	9 (13)	1 (10)	10 (13)
Leve	4 (44)	0 (0)	4 (40)
Moderada	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Grave	5 (56)	1 (100)	6 (60)
<i>Hipertensão arterial pulmonar</i>	2 (3)	0 (0)	2 (3)
<i>Tratamento farmacológico</i>			
Antibióticos	52 (75)	8 (80)	60 (76)
Oseltamivir	32 (46)	2 (20)	34 (43)
Terapia antifúngica	3 (4)	1 (10)	4 (5)
Corticosteroides	16 (23)	2 (20)	18 (23)
Hidroxicloroquina	0 (0)	0 (0)	0 (0)
<i>UTIP TP, dias, mediana (IIQ)</i>	5,0 (2,8, 10,0)	5,5 (2,8, 7,5)	5,0 (2,2, 10,0)
<i>Desfechos</i>			
Alta hospitalar	62 (90)	9 (90)	71 (90)
Morte	2 (3)	0 (0)	2 (3)
Transferência para outro hospital	5 (7)	1 (10)	6 (8)

SDRA, Síndrome do Desconforto Respiratório Agudo; IIQ, intervalo interquartil; TP, Tempo de permanência; PEEP, pressão expiratória final positiva; UTIP, Unidade de Terapia Intensiva Pediátrica.

alta foi de 9,5 cmH₂O (IIQ 7-12). Um desses casos graves de SDRA estava no grupo MIS (tabela 3).

Antibióticos foram usados por 76% de todos os pacientes, oseltamivir em 43% e corticosteroides em 23%. Nenhum paciente recebeu hidroxicloroquina (tabela 3). A mediana do tempo de permanência (TP) na UTIP foi de 5 dias (IIQ 2,2-10) e a maioria dos pacientes recebeu alta (90%). As únicas duas mortes (3% de mortalidade) ocorreram no grupo não MIS, ambos os pacientes com comorbidades graves e uso crônico de corticosteroides (tabela 3). Um caso era uma menina de 14 anos com doença hepática crônica e o outro, uma menina de um ano com doença pulmonar crônica e síndrome do intestino curto.

Subgrupos específicos

O subgrupo de pacientes com comorbidades era significativamente mais velho (média de idade: 7,5 anos vs. 1,8 ano,

p 0,01), tinha maior necessidade de oxigenoterapia (56% vs. 31%, p 0,05) e VMI (31% vs. 9%, p 0,01) e diagnóstico mais frequente de SDRA (25% vs. 4%, p 0,01), mas não houve diferenças em relação à duração do suporte respiratório e do TP na UTIP. Nos pacientes que necessitaram de VMI, o TP na UTIP foi significativamente maior (12,0 vs. 5,0 dias, p 0,01). A idade inferior a um ano não determinou uma apresentação clínica diferente. Nos pacientes com MIS, não observamos diferenças significativas entre os pacientes com comorbidades, idade inferior a um ano e necessidade de VMI (tabela 4a). Também comparamos esses três grupos específicos, consideramos apenas pacientes que não apresentavam MIS, mas os resultados foram bastante semelhantes (tabelas S1 e S2, material suplementar).

A análise multivariada mostrou que apenas a presença de comorbidades estava significativamente associada à gravidade, representada pela necessidade de VMI (OR ajustado 5,5; IC95% 1,43-21,12; p 0,01) (tabela 4b).

Tabela 4a Dados demográficos e características clínicas de pacientes pediátricos com COVID-19 de acordo com a presença de comorbidades, idade inferior a um ano e necessidade de ventilação mecânica invasiva em todos os pacientes (n = 79).

Característica	Comorbidades			Idade inferior a um ano			Ventilação mecânica invasiva		
	Sim	Não	p-valor	Sim	Não	p-valor	Sim	Não	p-valor
<i>Idade, mediana (IIQ), a</i>	7,5 (2,1, 12,4)	1,8 (0,8, 7,0)	0,01 ^c	0,5 (0,2, 0,7)	7,0 (1,9, 12,4)		5,6 (1,2, 10,3)	4,2 (1,2, 10,8)	0,94 ^c
<i>Sexo, Nº. (%)</i>									
Masculino	17 (53)	26 (55)	1 ^a	9 (47)	34 (57)	0,48	6 (43)	37 (57)	0,51 ^a
Feminino	15 (47)	21 (45)		10 (53)	26 (43)		8 (57)	28 (43)	
<i>Etnia, No. (%)</i>									
Branca	17 (53)	29 (62)	0,57 ^a	8 (42)	38 (63)	0,17 ^a	8 (57)	38 (58)	1 ^a
Não branca	15 (47)	18 (38)		11 (58)	22 (37)		6 (43)	27 (42)	
<i>Comorbidades, Nº. (%)</i>									
Sim	-	-	-	5 (26)	27 (45)	0,19 ^a	10 (71)	22 (34)	0,01 ^a
Não	-	-	-	14 (74)	33 (55)		4 (29)	43 (66)	
<i>Principal apresentação, Nº. (%)</i>									
Respiratória	22 (69)	25 (53)	0,11 ^a	13 (68)	34 (57)	0,72 ^a	11 (79)	26 (48)	0,08 ^a
MIS	2 (6)	8 (17)	0,18 ^b	2 (11)	8 (13)	1 ^b	1 (7)	9 (17)	0,67 ^a
Condição similar à doença de Kawasaki	2 (100)	4 (50)	0,56 ^b	2 (100)	4 (50)	0,56 ^b	0 (0)	6 (67)	0,30 ^b
Disfunção cardíaca aguda	0 (0)	2 (25)		0 (0)	2 (25)		0 (0)	2 (22)	
Síndrome do choque tóxico	0 (0)	1 (13)		0 (0)	1 (12)		1 (100)	0 (0)	
Síndrome da ativação de macrófagos	0 (0)	1 (13)		0 (0)	1 (12)		0 (0)	1 (11)	
Outras	8 (25)	14 (30)	0,85 ^a	4 (22)	18 (30)	0,73 ^a	2 (14)	20 (37)	0,12 ^a
<i>Manejo, Nº. (%)</i>									
Apenas oxigenoterapia	18 (56)	14 (31)	0,05 ^a	5 (26)	27 (45)	0,24 ^a	-	32 (49)	
Ventilação não invasiva	3 (9)	2 (4)	0,39 ^b	1 (5)	4 (7)	1 ^a	-	5 (8)	
Ventilação mecânica invasiva	10 (31)	4 (9)	0,01 ^b	3 (16)	11 (18)	1 ^a	-	-	
Dias de uso, mediana (IIQ)	7,5 (5,5- 9,0)	12,5 (8,8, 16,2)	0,67 ^c	9,0 (9,0- 9,0)	7,0 (5,0, 11,0)	0,66 ^c	7,5 (5,0- 10,0)	-	-
<i>Diagnóstico de SDRA, Nº. (%)</i>	8 (25)	2 (4)	0,01 ^b	1 (5)	9 (15)	0,44 ^b	-	-	-
<i>TP UTIP, dias, mediana (IIQ)</i>	5,5 (2,8, 10)	5 (2-8)	0,88 ^c	6 (4-11)	5 (2-9)	0,18 ^c	12 (6-18)	5,0 (2-7)	0,01 ^c
<i>Desfecho, Nº. (%)</i>									
Alta hospitalar	26 (81)	45 (96)	0,10 ^b	17 (89)	54 (90)	0,79 ^b	10 (71)	61 (94)	0,01 ^b
Morte	2 (6)	0 (0)		0 (0)	2 (3)		2 (14)	0 (0)	
Transferência para outro hospital	4 (12)	2 (4)		2 (11)	4 (7)		2 (14)	4 (6)	

Tabela 4 b - Odds ratio não ajustados e ajustados^d e intervalos de confiança de 95% para pacientes pediátricos com COVID-19, de acordo com a necessidade de ventilação mecânica invasiva (n = 79)

	Não ajustadoOR (CI 95%)	p-valor	AjustadoOR (CI 95%)	p-valor
Idade < 1 ano	1,00 (0,99-1,01)	0,69	0,99 (0,99-1,00)	0,64
Sexo, masculino	0,57 (0,18-1,82)	0,34	0,53 (0,15-1,84)	0,32
Etnia, não branca	1,06 (0,33-3,39)	0,93	0,85 (0,24-2,98)	0,80
Comorbidades	4,89 (1,37-17,37)	0,01	5,49 (1,43-21,12)	0,01

IIQ, intervalo interquartil; MIS, síndrome inflamatória multissistêmica; SDRA, Síndrome do Desconforto Respiratório Agudo; UTIP, Unidade de Terapia Intensiva Pediátrica; TP, Tempo de permanência; OR, odds ratio; IC, intervalo de confiança; UTIP, Unidade de Terapia Intensiva Pediátrica.

^a Qui-quadrado.

^b Exato de Fisher.

^c Mann-Whitney.

^d Ajustado para idade < 1 ano, etnia, sexo e presença de comorbidades.

Discussão

Que seja de nosso conhecimento, este é o primeiro estudo prospectivo e multicêntrico a relatar características e resultados de crianças com COVID-19 internadas em UTIPs no Brasil, o atual epicentro da doença na América Latina e o segundo no mundo, depois dos EUA. Embora a maioria das crianças e adolescentes tenha um curso benigno da doença, demonstramos que alguns pacientes podem desenvolver condições clínicas agudas graves, especialmente aquelas com comorbidades anteriores, e posteriormente também apresentam MIS.

Em nossa coorte, embora a mediana de idade fosse de quatro anos e um quarto dos pacientes fosse lactente, 44% eram crianças em idade escolar, adolescentes e adultos jovens, um percentual superior ao geralmente observado nas UTIPs brasileiras para essa faixa etária, geralmente em torno de 25%.⁹ Isso é semelhante ao relatado por um grande estudo europeu¹⁰ e por UTIPs americanas, que relataram uma porcentagem ainda maior de hospitalizações nessa faixa etária (70%).^{2,11} Não observamos uma grande diferença entre as medianas das idades dos grupos MIS e não MIS, embora nosso número de pacientes com MIS tenha sido pequeno. Quanto ao sexo, não houve diferenças no grupo não MIS, enquanto nos pacientes com MIS houve predomínio masculino de 4:1, diferentemente do relatado por outros autores.^{12,13} Houve uma pequena predominância de pacientes de etnia branca (58-60%), o que está em contraste com a predominância da população brasileira, que é de 56% de não brancos. Entretanto, cerca de metade dos pacientes era de hospitais particulares, acessíveis apenas à população de renda média e alta, onde os brancos são a maioria.

As comorbidades têm sido descritas como um importante fator de risco para casos mais graves de COVID-19 em crianças, representam entre 50-80% das admissões em UTIP.^{11,14,15} Embora tivéssemos uma porcentagem um pouco menor desses pacientes (41%), eles eram significativamente mais velhos e tinham uma apresentação significativamente mais grave (mais SDRA, mais suporte ventilatório, mais VMI). O modelo de regressão logística mostrou que as comorbidades estavam independentemente associadas à necessidade de VMI, com um *odds ratio* ajustado de 5,5 [IC95%, 1,4-21,1). Doença neuromuscular, doença respiratória crônica e doença onco-hematológica foram as comorbidades mais prevalentes em nossa coorte, o que é um pouco diferente de outros relatos em terapia intensiva pediátrica.^{5,11,14,15}

Somente cerca de 40% dos pacientes tinham histórico prévio de contato com um caso suspeito, principalmente em casa, o que é semelhante a outros relatos.⁴ A febre foi o sintoma predominante, seguido por vários sinais e sintomas respiratórios e gastrointestinais, que não diferiram do que foi relatado em outros estudos.^{5,10,14,16} Houve maior prevalência de sintomas gastrointestinais no grupo MIS, como diarreia e vômito com desidratação, o que também foi observado por outros autores.^{12,13} O intervalo entre o início dos sintomas e a hospitalização foi menor no grupo MIS (mediana, 2 vs. 5 dias). Isso pode ser explicado pelos casos mais graves nesse grupo, alguns deles apresentaram sinais de choque e insuficiência cardiopulmonar. Embora a principal síndrome clínica na hospitalização fosse geralmente de origem respiratória ou gastrointestinal, tivemos

10 pacientes (13%) internados na UTIP por causa da MIS. Esse é um fenômeno novo relacionado à COVID-19 em crianças e espera-se que muitos desses pacientes precisem de acompanhamento na UTIP e também por outras especialidades pediátricas.⁶

A maioria dos nossos pacientes teve seu diagnóstico confirmado por RT-PCR (91%), mas observamos uma proporção maior de resultados negativos no grupo MIS (50% vs. 15%). Isso é compatível com dados anteriores, mostra que a MIS é uma manifestação tardia associada ao COVID-19, fora da janela de positividade para a RT-PCR. Nesse grupo, a associação com uma infecção por SARS-CoV-2 foi observada em metade dos pacientes através de sorologia positiva, principalmente IgG. Por outro lado, no grupo não MIS, uma IgM positiva foi detectada em 80% dos poucos casos nos quais foi medida. A codetecção com outros vírus foi observada em 15% dos pacientes nos quais foi investigada (apenas no grupo não MIS), semelhante a outros estudos da COVID-19^{5,10} e em outras infecções graves por vírus respiratórios em crianças.¹⁷

A linfopenia foi observada em geral em 38% dos pacientes (50% no grupo MIS), o que também já foi descrito em outros estudos pediátricos da COVID-19.^{5,14,15,18} Embora alguns estudos em adultos tenham associado linfopenia a um prognóstico ruim,^{19,20} isso ainda não está claro na pediatria. Marcadores inflamatórios, como VHS, PCR, LDH, D-Dímero, procalcitonina e ferritina, estavam elevados na maioria dos pacientes testados, mas principalmente no grupo MIS, o que está de acordo com os critérios diagnósticos para essa síndrome.²¹⁻²³ Em nossa coorte, medimos a troponina, CK e CK-MB em menos de 20% dos pacientes e encontramos níveis elevados em pelo menos 50% deles. Esses biomarcadores de lesões cardíacas também foram relatados com níveis anormais em outros estudos, principalmente em pacientes com algum tipo de insuficiência cardíaca.¹²⁻¹⁴ Outro marcador sensível conhecido para detecção de insuficiência cardíaca, o ProBNP, estava elevado em todos os sete pacientes nos quais foi medido no grupo MIS, como também relatado em outros estudos.^{6,24} Também medimos a interleucina-6 (IL-6) em dois pacientes do grupo MIS, ambos com disfunção cardíaca grave e choque e níveis muito altos foram encontrados. Níveis elevados já foram descritos em pacientes pediátricos críticos com COVID-19.^{5,8,12}

Outro achado consistente com disfunção cardíaca em pacientes do grupo MIS foi derrame pleural, detectado por radiografia de tórax, uma característica muito menos frequente no grupo não MIS. Os outros achados radiológicos de infiltrados intersticiais difusos bilaterais e opacidades em vidro fosco, nas radiografias de tórax e na TC, estavam presentes na maioria dos pacientes, o que é consistente com relatos anteriores.^{10,18,25}

Quanto ao manejo dos pacientes, a maioria necessitou de algum tipo de suporte respiratório; a maioria necessitou apenas de oxigenoterapia, mas cerca de 20% necessitaram de VMI (mediana de 7,5 dias), o que está dentro da faixa de uso relatada (18-50%) descrita em outros estudos.^{5,10,11,14} Desses, 71% desenvolveram SDRA, principalmente grave, exigiram bloqueio neuromuscular, PEEP alta, manobra de recrutamento alveolar e posição prona em alguns casos. Embora não pudéssemos confirmar infecções bacterianas, a antibioticoterapia foi usada em três quartos dos pacientes e o oseltamivir em quase metade, o que pode ser explicado pelas diretrizes nacionais para o tratamento da SARS, que

indicam o uso inicial do oseltamivir empírico.²⁶ A hidroxicloroquina não foi prescrita, embora alguns estudos tenham relatado seu uso em 7 a 47% dos pacientes.^{5,10,11,14} Talvez essa diferença possa ser explicada pelo fato de os casos na Europa e nos EUA terem começado semanas ou meses antes do Brasil, quando um uso mais compassivo de drogas poderia ser explicado e também menos estudos estavam disponíveis.

Comparamos as características demográficas e clínicas de acordo com a presença de comorbidades, idade abaixo de um ano e necessidade de VMI. Embora nossos números nesses subgrupos fossem pequenos, encontramos diferenças significativas determinadas pela presença de comorbidades. Esses pacientes eram mais velhos e precisavam de mais suporte respiratório, com a maioria dos casos de SDRA. As únicas duas mortes também ocorreram nesse grupo. A presença de comorbidades aumentou de forma independente a chance de VMI, mas os fatores associados a um pior prognóstico precisam de mais investigação. A obesidade, relatada como o pior fator prognóstico em crianças com COVID-19,^{5,11} não foi frequente em nossa coorte, na qual as principais comorbidades significativas foram doenças neuromusculares, doenças respiratórias crônicas e câncer. Idade inferior a um ano, sexo e etnia não foram associados a casos mais graves em nosso estudo, embora os lactentes tenham apresentado pior curso clínico na China e nos EUA.^{1,2} Como a MIS é uma doença pouco compreendida, que parece ocorrer em uma fase subaguda da infecção por SARS-CoV-2, também fizemos as mesmas comparações de subgrupos e a avaliação de preditores de gravidade apenas no grupo não MIS, mas os resultados não diferiram. Como também demonstrado em todos os estudos pediátricos sobre a COVID-19, a grande maioria dos nossos pacientes progrediu bem e recebeu alta, com uma taxa de mortalidade de apenas 3%.

Nosso estudo tem algumas limitações. Como incluiu apenas pacientes brasileiros, isso pode limitar a generalização de nossos resultados. Além disso, faltam alguns detalhes sobre o tratamento, como o motivo do alto percentual de uso de antibióticos ou corticosteroides. Nem todos os pacientes tiveram os marcadores inflamatórios medidos; portanto, eles não puderam ser comparados dependendo da gravidade da doença. Apesar dessas limitações, acreditamos que nosso estudo pode contribuir para uma melhor compreensão da COVID-19, pois descreve a primeira grande série de pacientes internados em UTIPs no hemisfério sul.

Mostramos que as características dessa doença em locais tropicais e subtropicais são semelhantes às de outros países. Em nossa coorte, a letalidade foi baixa e as doenças crônicas e outras comorbidades desempenharam um papel importante no desenvolvimento de formas graves da doença. Diferentemente de outros estudos, a idade inferior a um ano não foi associada a um pior prognóstico. Pacientes com MIS apresentaram sintomas mais graves, níveis mais altos de biomarcadores inflamatórios e maior predomínio do sexo masculino.

Financiamento

Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico (CNPq), processo n° 401597/2020-2. Fundação Carlos Chagas Filho de Amparo à Pesquisa do Estado do Rio de

Janeiro (Faperj), processo n° E-26/010.000160/2020, concessão n° 2020/0996.

Conflitos de interesse

Os autores declaram não haver conflitos de interesse.

Agradecimentos

Ana Carolina Cabral P Scarlato - Hospital Rios D'Or; Rodrigo Moulin Silva - Hospital Pedro Ernesto (Uerj); Camila Furtado Guedes Pinto - Hospital Pedro Ernesto (Uerj); Mariana Barros Genuíno de Oliveira - Instituto D'Or de Pesquisa e Ensino (Idor); Jaqueline Rodrigues Robaina - Instituto D'Or de Pesquisa e Ensino (Idor).

Apêndice A. Material adicional

Pode-se consultar o material adicional para este artigo na sua versão eletrônica disponível em [doi:10.1016/j.jpdp.2020.07.002](https://doi.org/10.1016/j.jpdp.2020.07.002).

Referências

1. Dong Y, Mo X, Hu Y, Qi X, Jiang F, Jiang Z, et al. Epidemiology of COVID-19 among children in China. *Pediatrics*. 2020;145:e20200702.
2. CDC COVID-19 Response Team. Coronavirus disease 2019 in children - United States February 12-April 2, 2020. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2020;69:422-6.
3. Liu W, Zhang Q, Chen J, Xiang R, Song H, Shu S, et al. Detection of COVID-19 in children in early January 2020 in Wuhan China. *N Engl J Med*. 2020;382:1370-1.
4. Tagarro A, Epalza C, Santos M, Sanz-Santaefemia FJ, Otheo E, Moraleda C, et al. Screening and severity of coronavirus disease 2019 (COVID-19) in children in Madrid Spain. *JAMA Pediatr*. 2020:e201346, <http://dx.doi.org/10.1001/jamapediatrics.2020.1346> [Epub ahead of print].
5. Zachariah P, Johnson CL, Halabi KC, Ahn D, Sen AI, Fischer A, et al. Epidemiology, clinical features, and disease severity in patients with coronavirus disease 2019 (COVID-19) in a children's hospital in New York City, New York. *JAMA Pediatr*. 2020:e202430, <http://dx.doi.org/10.1001/jamapediatrics.2020.2430> [Epub ahead of print].
6. Riphagen S, Gomez X, Gonzalez-Martinez C, Wilkinson N, Theocharis P. Hyperinflammatory shock in children during COVID-19 pandemic. *Lancet*. 2020;395:1607-8, 23.
7. Belhadjer Z, Méot M, Bajolle F, Khraiche D, Legendre A, Abakka S, et al. Acute heart failure in multisystem inflammatory syndrome in children (MIS-C) in the context of global SARS-CoV-2 pandemic. *Circulation*. 2020;142:429-36.
8. Feldstein LR, Rose EB, Horwitz SM, Collins JP, Newhams MM, Son MB, et al. Multisystem inflammatory syndrome in U.S. children and adolescents. *N Engl J Med*. 2020;383:334-46.
9. Associação de Medicina Intensiva Brasileira. Demographic characteristics - Admissions distribution by age groups. 2019 [cited 28 Jun 2020]. Available from: <http://www.utisbrasileiras.com.br/en/icu-pediatric/demographic-characteristics/#!/admissions-distribution-by-age-group>.
10. Götzinger F, Santiago-García B, Noguera-Julian A, Lanaspá M, Lancellata L, Calò Carducci FI, et al. COVID-19 in children and ado-

- lescents in Europe: a multinational, multicentre cohort study. *Lancet Child Adolesc Health*. 2020;4:653–61.
11. Shekerdemian LS, Mahmood NR, Wolfe KK, Riggs BJ, Ross CE, McKiernan CA, et al. Characteristics and outcomes of children with coronavirus disease 2019 (COVID-19) infection admitted to US and Canadian paediatric intensive care units. *JAMA Pediatr*. 2020;174:868–73.
 12. Cheung EW, Zachariah P, Gorelik M, Boneparth A, Kernie SG, Orange JS, et al. Multisystem inflammatory syndrome related to COVID-19 in previously healthy children and adolescents in New York City. *JAMA*. 2020;324:294–6.
 13. Whittaker E, Bamford A, Kenny J, Kaforou M, Jones CE, Shah P, et al. Clinical characteristics of 58 children with a pediatric inflammatory multisystem syndrome temporally associated with SARS-CoV-2. *JAMA*. 2020;324:259–69.
 14. González-Dambrauskas S, Vásquez-Hoyos P, Camporesi A, Díaz-Rubio F, Piñeres-Olave BE, Fernández-Sarmiento J, et al. Pediatric critical care and COVID-19. *Pediatrics*. 2020;324:259–69.
 15. Oualha M, Bendavid M, Berteloot L, Corsia A, Lesage F, Vedrenne M, et al. Severe and fatal forms of COVID-19 in children. *Arch Pediatr*. 2020;27:235–8.
 16. Hoang A, Chorath K, Moreira A, Evans M, Burmeister-Morton F, Burmeister F, et al. COVID-19 in 7780 pediatric patients: a systematic review. *EClinicalMedicine*. 2020;24:100433.
 17. Canela LN, Magalhães-Barbosa de MC, Raymundo CE, Carney S, Siqueira MM, Prata-Barbosa A, et al. Viral detection profile in children with severe acute respiratory infection. *Brazilian J Infect Dis*. 2018;22:402–11.
 18. García-Salido A, Leoz-Gordillo I, Martínez de Azagra-Garde A, Nieto-Moro M, Iglesias-Bouzas MI, García-Teresa MÁ, et al. Children in critical care due to severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 infection: experience in a Spanish hospital. *Pediatr Crit Care Med*. 2018;21:e576–80.
 19. Tan L, Wang Q, Zhang D, Ding J, Huang Q, Tang YQ, et al. Lymphopenia predicts disease severity of COVID-19: a descriptive and predictive study. *Signal Transduct Target Ther*. Version 2. 2020;5:33.
 20. Huang I, Pranata R. Lymphopenia in severe coronavirus disease-2019 (COVID-19): systematic review and meta-analysis Version 2. *J Intensive Care*. 2020;8:36.
 21. Royal College of Paediatrics and Child Health. Guidance paediatric multisystem inflammatory syndrome temporally associated with COVID-19. [cited 20 Jul 2020]. Available from: <https://www.rcpch.ac.uk/resources/guidance-paediatric-multisystem-inflammatory-syndrome-temporally-associated-COVID-19>.
 22. World Health Organization (WHO). Multisystem inflammatory syndrome in children and adolescents with COVID-19. Scientific Brief. 2020 [cited 20 Jul 2020]. Available from: <https://apps.who.int/iris/rest/bitstreams/1277962/retrieve>.
 23. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Multisystem inflammatory syndrome in children (MIS-C) associated with coronavirus disease 2019 (COVID-19). CDCHAN-00432. 2020 [cited 20 Jul 2020]. Available from: <https://www.cdc.gov/mis-c/hcp/>.
 24. Verdoni L, Mazza A, Gervasoni A, Martelli L, Ruggeri M, Ciuffreda M, et al. An outbreak of severe Kawasaki-like disease at the Italian epicentre of the SARS-CoV-2 epidemic: an observational cohort study. *Lancet*. 2020;395:1771–8.
 25. Xia W, Shao J, Guo Y, Peng X, Li Z, Hu D. Clinical and CT features in pediatric patients with COVID-19 infection: different points from adults. *Pediatr Pulmonol*. 2020;55:1169–74.
 26. Brasil. Ministério da Saúde. Síndrome gripal/SRAG - classificação de risco e manejo do paciente. 2013 [cited 20 Jul 2020]. Available from: https://bvsms.saude.gov.br/bvs/cartazes/sindrome_gripal_classificacao_risco_manejo.pdf.