



UNIVERSIDADE FEDERAL DA BAHIA
Faculdade de Medicina da Bahia
Programa de Pós-graduação em Ciências da Saúde
Largo do Terreiro de Jesus, s/n Centro Histórico
40136-010 Salvador, Bahia, Brasil
Tel: 55 71 3283 5581 Fax: 55 71 3283 5567
www.pos.uol.br www.pos.saude@ufba.br



ATA DE SESSÃO PÚBLICA DE ARGUIÇÃO E DEFESA DE TESE PARA OBTENÇÃO DO TÍTULO DE DOUTOR EM CIÊNCIAS DA SAÚDE.

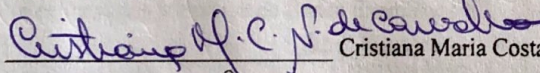
1 Ao quarto dia do mês de novembro de 2022, no horário das 14:00 horas, nas dependências do Programa
2 de Pós-graduação em Ciências da Saúde da Faculdade de Medicina da Bahia da Universidade Federal da
3 Bahia - pela Plataforma ZOOM, deu-se início à sessão pública para arguição e defesa da tese intitulada
4 "Diferenças entre crianças com infecção respiratória aguda grave com ou sem infecção por SARS-CoV-
5 2" apresentada pela pós-graduanda **Vivian Botelho Lorenzo**. A Comissão Examinadora aprovada pelo
6 Colegiado do Programa de Pós-graduação em Ciências da Saúde, conforme o que estabelecem o
7 Regulamento Geral dos Cursos de Pós-Graduação da Universidade Federal da Bahia e o Regimento do
8 Programa de Pós-graduação em Ciências da Saúde da Faculdade de Medicina da Bahia, foi composta por:
9 Profa. Dra. Cristiana Maria Costa Nascimento de Carvalho, Doutora em Medicina e Saúde/UFBA,
10 Professor Titular UFBA (Presidente/orientador); Profa. Dra. Maria Isabel Pinto, Doutora em Pediatria e
11 Ciências Aplicadas à Pediatria/UNIFESP, Professora Adjunta UNIFESP; Prof. Dr. Marco Aurélio Sáfadi,
12 Doutor em Ciências da Saúde/FCMSCSP, Professor Adjunto FCMSCSP; Prof. Dr. Paulo Augusto
13 Moreira Camargos, Doutor em Medicina/UFMG, Professor Titular UFMG; Profa. Dra. Heli Vieira
14 Brandão, Doutora em Medicina e Saúde Humana/EBMSP, Professora Adjunta de Pediatria UEMS, Profa.
15 Dra. Maria do Socorro Heitz Fontoura, Doutora em Medicina e Saúde/UFBA, UFBA (Suplente). Após a
16 apresentação da tese, a Comissão Examinadora realizou a arguição que foi respondida satisfatoriamente
17 pela doutoranda. A tese apresentada foi considerada aprovada. E, para constar do processo de conclusão
18 de curso e de colação de grau¹, a Comissão Examinadora lavrou a presente Ata que é assinada por todos
19 os seus membros. A Comissão Examinadora aprova a tese:

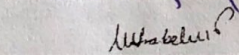
20 (X) Com recomendações que devem ser incorporadas à versão final da dissertação.

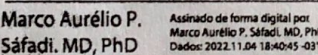
21 () Sem recomendações de modificações da versão final.

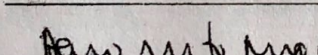
22 Será dado prazo máximo de 60 (sessenta) dias para entrega da versão final de modo a ser concluído o
23 processo de outorga do título de mestre.

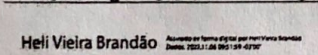
24 Assinaturas dos Membros da Banca Examinadora:

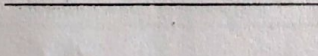
25 
26 Cristiana Maria Costa Nascimento de Carvalho Cristiana Maria Costa Nascimento de Carvalho (Presidente/orientador)

27 
28 Maria Isabel de Moraes Pinto Maria Isabel de Moraes Pinto

29 
30 Marco Aurélio P. Sáfadi Marco Aurélio Sáfadi

31 
32 Paulo Augusto Moreira Camargos Paulo Augusto Moreira Camargos

33 
34 Heli Vieira Brandão Heli Vieira Brandão

35 
36 Maria do Socorro Heitz Fontoura Maria do Socorro Heitz Fontoura (Suplente)

37
38 Ata Aprovada na Sessão do dia 04/11/2022

39
40 ¹ A emissão do diploma e do histórico escolar está condicionada à entrega, na Secretaria Acadêmica do Programa de
41 Pós-graduação em Ciências da Saúde, de quatro exemplares impressos da tese, acompanhados de 2 versões
42 completas em meio eletrônico e metadados (formato pdf) no prazo máximo de 60 dias.



UNIVERSIDADE FEDERAL DA BAHIA
FACULDADE DE MEDICINA DA BAHIA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO
EM CIÊNCIAS DA SAÚDE



DIFERENÇAS ENTRE CRIANÇAS COM INFECÇÃO
RESPIRATÓRIA AGUDA GRAVE COM OU SEM INFECÇÃO
POR SARS-COV-2

Vivian Botelho Lorenzo

Tese de Doutorado

Salvador (Bahia), 2022



UNIVERSIDADE FEDERAL DA BAHIA
FACULDADE DE MEDICINA DA BAHIA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO
EM CIÊNCIAS DA SAÚDE



Diferenças entre crianças com infecção respiratória aguda grave
com ou sem infecção por SARS-CoV-2

Vivian Botelho Lorenzo

Professora-Orientadora: Cristiana M. Nascimento-Carvalho

Tese apresentada ao Colegiado do PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS DA SAÚDE, da Faculdade de Medicina da Universidade Federal da Bahia, como pré-requisito obrigatório para a obtenção do grau de Doutora em Ciências da Saúde.

Salvador (Bahia), 2022

Ficha catalográfica
Biblioteca Gonçalo Moniz
Sistema Universitário de Bibliotecas
Universidade Federal da Bahia

Lorenzo, Vivian Botelho.

L869 Diferenças entre crianças com infecção respiratória aguda grave com
ou sem infecção por SARS-CoV-2 / Vivian Botelho Lorenzo – 2022.

109 f.: il.

Orientadora: Profa. Dra. Cristiana M. Nascimento-Carvalho
Tese (Doutorado) – Programa de Pós-Graduação em Ciências da
Saúde, Faculdade de Medicina da Bahia, Universidade Federal da Bahia,
Salvador, 2022.

1. Síndrome Respiratória Aguda Grave. 2. Infecções por Coronavírus.
3. COVID-19. I. Nascimento-Carvalho, Cristiana M. II. Universidade Federal da
Bahia. Faculdade de Medicina da Bahia. III. Título.

CDU (2007): 616-022.1

Elaboração (Resolução CFB nº 184/2017):
Ana Lúcia Albano, CRB-5/1784

COMISSÃO EXAMINADORA

Membros Titulares:

- Profa. Dra. Cristiana Maria Costa Nascimento de Carvalho, Doutora em Medicina e Saúde/UFBA, Professor Titular UFBA (Presidente/orientadora);

- Profa. Dra. Maria Isabel Pinto, Doutora em Pediatria e Ciências Aplicadas à Pediatria/UNIFESP, Professora Adjunta UNIFESP;

- Prof. Dr. Marco Aurélio Sáfadi, Doutor em Ciências da Saúde/FCMSCSP, Professor Adjunto FCMSCSP;

- Prof. Dr. Paulo Augusto Moreira Camargos, Doutor em Medicina/UFMG, Professor Titular UFMG;

- Profa. Dra. Heli Vieira Brandão, Doutora em Medicina e Saúde Humana/EBMSP, Professora Adjunto de Pediatria UEFS.

Membro Suplente:

- Profa. Dra. Maria do Socorro Heitz Fontoura, Doutora em Medicina e Saúde/UFBA, UFBA.

*“A tarefa não é tanto ver aquilo que ninguém viu, mas pensar o que
ninguém ainda pensou sobre aquilo que todo mundo vê.”*

(Arthur Schopenhauer)

AGRADECIMENTOS

À minha orientadora Cristiana Maria Nascimento Carvalho por fazer despertar em mim o interesse investigativo, pela disponibilidade e atenção dispensada. Obrigada ainda pela paciência, palavras de incentivo e importantes ensinamentos ao longo de todo este trabalho.

Aos professores e colegas do Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde da Universidade Federal da Bahia pelas críticas, comentários e sugestões úteis para o aprimoramento do meu trabalho.

ÍNDICE

Índice de figura e tabelas	09
I. Resumo	10
II. Objetivos	11
III. Introdução	12
IV. Revisão da Literatura	14
IV.1. Impacto e epidemiologia das infecções respiratórias agudas nas crianças	14
IV.2. COVID-19: Surgimento e definições	15
IV.3. Epidemiologia da COVID-19 no Brasil e no mundo	16
IV.4. Apresentação clínica e diagnóstico de COVID-19 em crianças e adolescentes	18
IV.5. Outras particularidades sobre COVID-19 em Pediatria	21
V. Metodologia do Estudo	23
V.1. Casuística	23
V.2. Material e Método	24

	8
V.3. Análise Estatística	27
V.4. Questões Éticas	29
VI. Artigo	30
VII. Resultados	43
VII.1. Constituição da amostra	43
VII.2. Características dos pacientes	45
VII.3. Comparação de características e desfechos de pacientes com e sem infecção por SARS-CoV-2	48
VII.4. Características de pacientes que necessitaram de ventilação mecânica invasiva	51
VII.5. Comparação entre presença de sibilância na admissão e uso de ventilação mecânica invasiva	54
VIII. Discussão	56
IX. Perspectivas de Estudo	64
X. Conclusões	65
XI. Summary	66
XII. Referências Bibliográficas	67
XIII. Anexos	78

	9
Anexo 1. Modelo formulário padronizado de coleta de dados	79
Anexo 2. Ofício do Comitê de Ética em Pesquisa (CEP)	83
Anexo 3. Normas de publicação no periódico “Journal of Infection”	88

ÍNDICE DE FIGURA E TABELAS

FIGURA

FIGURA 1. Processo de construção da amostra de estudo de coorte retrospectiva realizado em Salvador-BA na UTI Pediátrica do Instituto Couto Maia. **Pg.43**

TABELAS

TABELA 1. Características de 210 crianças com infecção respiratória aguda grave admitidas em uma Unidade de Terapia Intensiva Pediátrica em Salvador-Bahia, Brasil. **Pg.45**

TABELA 2. Frequência e comparação de características de 210 crianças com infecção respiratória aguda grave com ou sem infecção por SARS-CoV-2 admitidas em uma Unidade de Terapia Intensiva Pediátrica em Salvador-Bahia, Brasil. **Pg.48**

TABELA 3. Frequência e comparação do uso de ventilação mecânica invasiva de 210 crianças com infecção respiratória aguda grave admitidas em uma Unidade de Terapia Intensiva Pediátrica em Salvador-Bahia, Brasil. **Pg.52**

TABELA 4. Análise de regressão logística multivariada entre fatores de risco e necessidade de ventilação mecânica invasiva em crianças internadas em Unidade de Terapia Intensiva com infecção respiratória aguda grave. **Pg.54**

TABELA 5. Frequência e comparação entre presença de sibilância na admissão e uso de ventilação mecânica invasiva de 210 crianças com infecção respiratória aguda grave admitidas em uma Unidade de Terapia Intensiva Pediátrica em Salvador-Bahia,Brasil.

Pg.55

I. RESUMO

DIFERENÇAS ENTRE CRIANÇAS COM INFECÇÃO RESPIRATÓRIA INFERIOR AGUDA GRAVE COM OU SEM INFECÇÃO POR SARS-COV-2

Objetivo: Comparar características clínicas e desfechos em crianças com infecção respiratória aguda grave (IRAG) com ou sem infecção por SARS-CoV-2 internadas em Unidade de Terapia Intensiva Pediátrica (UTIP). **Métodos:** Para este estudo de coorte retrospectivo, foram avaliados todos os pacientes <17 anos admitidos com IRAG em uma UTIP, em Salvador, Brasil. A investigação da infecção por SARS-CoV-2 foi realizada por PCR de transcrição reversa em tempo real. Dados clínicos, achados físicos na admissão e desfecho foram registrados. Os pacientes foram categorizados com ou sem infecção por SARS-Cov-2. Os desfechos foram óbito e ventilação mecânica invasiva (VMI). **Resultados:** Foram incluídos 210 pacientes, cuja idade mediana foi de 2,8 anos (IQR: 7,1 meses–6,2 anos). A VMI foi utilizada em 33 (15,7%; IC 95% 11,3%-21,1%) pacientes. Oito (3,8%; IC 95% 1,8%-7,1%) pacientes morreram. 62 pacientes (29,5%) testaram positivo para SARS-CoV-2. Sexo masculino (67,7% vs. 52,7%, $P = 0,045$) e doença falciforme (6,5% vs. 0%, $P = 0,007$) foram associados à infecção por SARS-CoV-2. A sibilância na admissão foi mais comum em pacientes sem infecção por SARS-CoV-2 (38,5% vs. 21,0%, $P = 0,01$). VMI foi mais frequente entre os pacientes com infecção por SARS-CoV-2 (25,8% vs. 11,5%, $P=0,009$), assim como óbito (8,1% vs. 2,0%, $P=0,05$). **Conclusão:** Crianças com IRAG por SARS-CoV-2 precisam de VMI com mais frequência em relação àquelas sem infecção por SARS-CoV-2.

II. OBJETIVOS

II.1. GERAL

Comparar características clínicas e desfechos de crianças com infecção respiratória aguda grave (IRAG) com ou sem infecção com SARS-CoV-2 admitidos em Unidade de Terapia Intensiva (UTIP).

II.2. ESPECÍFICOS

II. 2.1 Descrever as características clínicas de crianças internadas em UTIP (IRAG) com ou sem infecção com SARS-CoV-2 admitidos em Unidade de Terapia Intensiva (UTIP).

II. 2.2 Estimar frequência de pacientes internados em UTIP com IRAG com ou sem infecção por SARS-CoV-2 que evoluem com desfecho desfavorável.

III. INTRODUÇÃO

As infecções respiratórias agudas graves na infância representam um problema global de saúde pública e é a principal causa de admissão hospitalar em crianças abaixo de 5 anos de idade (Shi et al., 2017; Nair et al., 2010). Em 2013, o diagnóstico de infecção respiratória aguda grave (IRAG) foi a principal causa de óbito infantil em todo mundo (GBD, 2016). Estima-se que globalmente cerca de 5,5 milhões de admissões hospitalares por IRAG ocorreram anualmente entre 1995 e 2019 em pessoas de 5 a 19 anos, causando 87.900 mortes em crianças hospitalizadas a cada ano (Wang et al., 2021).

Em dezembro de 2019, um novo coronavírus surgiu em Wuhan, China, causando um surto atípico de pneumonia viral (Zhu et al., 2020). O novo coronavírus, denominado SARS-CoV-2, é um RNA vírus da subfamília Coronavirinae. A doença causada pelo SARS-CoV-2 foi denominada como “coronavirus disease 2019” (COVID-19) e devido à alta transmissibilidade do vírus se espalhou rapidamente por todos os continentes (Zhu et al, 2020). Em 11 de março de 2020 a Organização Mundial de Saúde declarou a pandemia pelo novo coronavírus (Dong et al., 2020).

Até 06 de março de 2022, com cerca de 446 milhões de casos confirmados e mais que 6 milhões de óbitos (Worldometers, 2022), a pandemia por COVID-19 alterou a epidemiologia da IRAG, resultando em uma alta demanda nas admissões hospitalares e sobrecarga nos sistemas de saúde. Em Mainland na China, até 11 de fevereiro de 2020, 1% dos casos de COVID-19 tinham idade abaixo de 10 anos e 1% tinha entre 10-19 anos (Wu et al, 2020). Um estudo epidemiológico que teve como objetivo estimar a soroprevalência de SARS-CoV-2 na Espanha de 27 de Abril a 11 de maio de 2020 reportou a soroprevalência para pessoas abaixo de 20 anos entre 3,4 a 3,8% (Póllan et

al, 2020).

No início da pandemia de COVID-19, o grupo de crianças de alto risco foi definido com base nos dados prévios de outras doenças virais respiratórias (Choi et al., 2022). Gradualmente, estudos abordando possíveis fatores de risco para evolução grave na infecção por SARS-CoV-2 em crianças tem surgido apontando maior gravidade em algumas populações pediátricas específicas como portadores de cardiopatias congênitas, prematuros, obesos e imunocomprometidos (Siebach et al., 2021; Hobbs et al., 2022).

Apesar dos estudos cada vez mais frequentes envolvendo fatores de riscos em crianças com COVID-19, não existem dados na literatura comparando em quais aspectos a IRAG por SARS-CoV-2 difere das demais infecções respiratórias agudas na infância. Neste estudo nós objetivamos comparar as características e desfechos clínicos de crianças admitidas em Unidade de Terapia Intensiva Pediátrica (UTIP) com IRAG com e sem infecção por SARS-CoV-2.

IV. REVISÃO DA LITERATURA

IV. 1. Impacto e epidemiologia das infecções respiratórias agudas nas crianças

As infecções do trato respiratório representam grande impacto global na saúde de crianças, particularmente em menores de cinco anos de idade (GBD, 2016). As infecções de trato respiratório inferior constituem uma das dez principais causas de mortalidade e morbidade consideradas pela Organização Mundial da Saúde (GBD, 2017). Embora muitas infecções do trato respiratório sejam leves e autolimitadas, elas são um dos motivos mais comuns para consulta de atenção primária, atendimento em pronto-atendimentos, admissão hospitalar e prescrição de antibióticos (Zar et al., 2014).

A pandemia de SARS-CoV-2 resultou em grandes mudanças observadas na epidemiologia mais ampla das infecções respiratórias agudas, impulsionadas pelo uso de coberturas faciais e por medidas de distanciamento social, incluindo o fechamento de creches e ambientes educacionais. Isso levou a oportunidades reduzidas de transmissão aérea de microrganismos, mudanças potenciais nas interações e competição entre patógenos respiratórios. Isso inclui reduções significativas em infecções respiratórias agudas não associados a SARS-CoV-2 em populações adultas e pediátricas (Kuitunen et al., 2020; Eyres et al., 2021).

A despeito desta redução mundial, segundo dados da vigilância epidemiológica nacional (SIVEP-Gripe) no Brasil ainda foram observados nos últimos 2 anos (fevereiro de 2020 a fevereiro de 2022) mais de 17 mil casos de hospitalizações e 457 óbitos por Síndrome Respiratória Aguda Grave em pacientes abaixo de 20 anos (MS, 2022).

IV. 2. COVID-19: Surgimento e definições

Coronavírus são vírus RNA com ampla distribuição entre humanos, outros mamíferos e aves. Na microscopia eletrônica, estes vírus são vistos como círculos, com espículas que terminam em pequenas gotas que se exteriorizam de sua superfície, parecendo uma coroa (a palavra “corona” em latim significa “coroa”). Os Coronavírus pertencem à subfamília Coronavirinae da família dos Coronaviridae, ordem Nidovirales. Esta subfamília inclui quatro gêneros: Alfacoronavirus, Betacoronavirus, Gamacoronavirus e Deltacoronavirus (Su et al., 2016).

Até o ano de 2019, seis diferentes espécies de coronavírus eram conhecidas como causa de doença em seres humanos, entre os quais quatro delas — 229E, NL63, OC43, e o HKU1 — de alta prevalência e tipicamente associados a quadros de resfriados e infecções leves do trato respiratório superior em pacientes imunocompetentes de todas as faixas etárias (Wevers et al., 2009). As outras duas cepas, — Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus (SARS-CoV) e Middle East respiratory syndrome coronavirus (MERS-CoV) — têm origem zoonótica e estão associadas a quadros graves e potencialmente fatais de insuficiência respiratória. O SARS-CoV foi responsável por surtos de síndrome respiratória aguda grave no ano de 2002 e de 2003 na China, com 8.096 casos em 29 países e 774 mortes (letalidade 9,5%), enquanto o MERS-CoV foi o agente responsável por surtos de doença respiratória grave ocorridos no Oriente Médio no ano de 2012, com registro de 2.494 casos em 27 países e 858 mortes (letalidade 34%) (Cui et al., 2019).

Em dezembro de 2019, um novo coronavírus denominado SARS-CoV-2 surgiu em Wuhan, China, e causou um surto de pneumonia viral incomum (Zhu et al, 2020). Análises filogenéticas classificaram o novo coronavírus no gênero betacoronavirus, que

incluem coronavírus humanos, de morcegos e de outros animais selvagens. Este novo coronavírus compartilha 79,5% de sua sequência genética com o SARS-CoV e tem 96,2% de homologia com um coronavírus de morcegos (Perlman, 2020). Sendo altamente transmissível, essa nova doença causada por coronavírus foi denominada como COVID-19 e se espalhou rapidamente em todos os continentes (Zhu et al., 2020). Em março de 2020, a Organização Mundial da Saúde (OMS) declarou COVID-19 como uma pandemia e emergência sanitária (OMS, 2020).

IV. 3. Epidemiologia de COVID-19 no Brasil e no mundo

Até fevereiro de 2022, foram confirmados mais de 423 milhões de casos de COVID-19 no mundo. Os Estados Unidos foram o país com o maior número de casos acumulados (78.457.081), seguido pela Índia (42.822.473) e pelo Brasil (28.167.587) (MS, 2022).

No Brasil, o Ministério da Saúde (MS) recebeu a primeira notificação de um caso confirmado de COVID-19 em 26 de fevereiro de 2020. Desde então, até fevereiro de 2022, além de cerca de 28 milhões de casos confirmados, foram também observados no país aproximadamente 3 milhões de hospitalizações e 643 mil óbitos por COVID-19 (MS, 2022).

Desde o início da pandemia, mais de 34 mil hospitalizações e cerca de 2.500 mortes atribuídas à COVID-19 foram notificadas entre menores de 19 anos de idade no Brasil, com aproximadamente 50% destas mortes sendo de crianças maiores de cinco anos e adolescentes (MS, 2022). Entre as crianças e adolescentes hospitalizados por Síndrome Respiratória Aguda Grave por COVID-19 no nosso país, a taxa de letalidade foi 7% (SBP, 2021).

Por outro lado, nos Estados Unidos (EUA), entre março de 2020 e maio de 2021, foram hospitalizados 3.106 crianças e adolescentes abaixo de 18 anos com infecção pelo SARS-CoV-2. Aproximadamente 30% das crianças apresentaram COVID-19 grave e a taxa de letalidade entre as crianças internadas foi 0,5% (Woodruff et al., 2022).

A análise das taxas de mortalidade entre crianças e adolescentes no Brasil atribuídas à infecção por SARS-CoV-2 até novembro de 2021, mostra valores de aproximadamente 41 mortes por milhão (SBP, 2021). Nos EUA, em período similar, de acordo com registros do Centers of Disease Control and Prevention (CDC) essa taxa é 11 mortes por milhão (CDC, 2022). Por sua vez, no Reino Unido a taxa observada foi 4,5 mortes por milhão (Office for National Statistics UK, 2022). Comparativamente, observa-se uma carga de doença com maior gravidade na faixa etária pediátrica no nosso país.

Crianças e adolescentes hospitalizados com diagnóstico de COVID-19 em países de renda média parecem ter piores resultados clínicos do que em países de renda mais alta. Uma revisão sistemática que teve como objetivo avaliar o impacto global do COVID-19 em crianças e adolescentes admitidos em UTIP em 216 países, avaliou 16.027 estudos e 225 boletins nacionais publicados até dezembro de 2020. Entre as 3.788 mortes pediátricas por COVID-19, 3.394 (91,5%) mortes foram relatadas em países de baixa e média renda ("Low-to-Middle-Income Country" - LMIC). As mortes pediátricas por milhão de crianças e a taxa de letalidade foram significativamente maiores em LMIC do que em países de alta renda ("high-income-country" - HIC) (2,77 em LMIC vs 1,32 em HIC; $p < 0,001$ e 0,24% em LMIC vs 0,01% em HIC; $p < 0,001$, respectivamente) (Kitano et al., 2021).

A associação de piores desfechos em regiões de maior desigualdade social e um baixo status econômico também foi uma observação constatada em um dos maiores

estudos clínicos do mundo sobre COVID-19 realizados em uma população pediátrica. Este estudo foi conduzido no Brasil através da análise de banco de dados nacional envolvendo 11.613 pacientes menores de 20 anos hospitalizados por infecção por SARS-CoV-2 durante o primeiro ano da pandemia. Foi observado que 23,8% dos pacientes foram admitidos na UTI, 10,0% necessitaram de ventilação invasiva e 7,5% evoluíram para óbito. A proporção de crianças e adolescentes que morreram sem suporte de UTI foi de cerca de 36% em regiões mais carentes (Nordeste e Norte), em comparação com cerca de 23% nas regiões de maior renda (Sudeste e Sul) (Oliveira et al., 2021).

IV. 4. Apresentação clínica e diagnóstico de COVID-19 em crianças e adolescentes

Na faixa etária pediátrica o quadro clínico de COVID-19 agudo é inespecífico, similar ao encontrado em infecções causadas por outros vírus respiratórios, não havendo até o momento identificação de achados clínicos que sejam exclusivos desta infecção (SBP, 2020).

Em uma série de casos com 1.391 crianças no Hospital Infantil de Wuhan, 171 (12,3%) tinham diagnóstico de SARS-CoV-2, apresentaram como características clínicas mais comuns a febre, tosse e faringite. O achado radiológico mais frequente foi a opacidade bilateral em vidro fosco (32,7%) (Lu et al., 2020). Em outro estudo, realizado na província de Zhejiang-China, as principais características clínicas da COVID-19 em crianças foram febre, tosse seca e pneumonia (Qiu et al., 2020).

Um estudo brasileiro envolvendo 79 pacientes pediátricos internados em 19 UTIPs brasileiras com infecção por SARS-CoV-2 evidenciou que os sintomas mais frequentes foram febre (76%), tosse (51%) e taquipneia (50%). Cerca de 41% das

crianças tinham comorbidades (Prata-Barbosa et al., 2020).

Sintomas gastrointestinais como diarreia, vômitos e dor abdominal são descritos com frequência em crianças e adolescentes com COVID-19 (CDC COVID-19 Response Team, 2020; Oba et al., 2020; Giacomet et al., 2020). Alguns estudos demonstraram ainda que a presença de manifestações gastrointestinais em pacientes pediátricos com COVID-19 está associada a uma pior evolução com maior gravidade clínica (De Paula et al., 2020; Giacomet et al., 2020).

A confirmação diagnóstica da infecção aguda pelo SARS-CoV-2 é feita por técnicas de reação de cadeia de polimerase em tempo real (RT-PCR) ou teste de antígeno realizados através da coleta de amostras do trato respiratório durante o período inicial do quadro (Vandenberg et al., 2021). Aproximadamente 10 dias ou mais após o início dos sintomas, as sorologias (testes de anticorpos) podem ter um papel complementar aos testes de RT-PCR no diagnóstico de COVID-19 na avaliação de infecções prévias, na definição da dinâmica das respostas humorais individuais ou em avaliações epidemiológicas (Caini et al., 2020).

Uma outra forma de apresentação da infecção por SARS-CoV-2 na população pediátrica é a Síndrome Inflamatória Multissistêmica em Pediatria (SIM-P). Em maio de 2020 dois estudos relataram as primeiras observações sobre SIM-P. O primeiro foi uma série de casos que envolveu 8 crianças de 4 a 14 anos internados em uma UTIP no Reino Unido (Riphagen et al., 2020). Os autores relataram que observaram nestas crianças um quadro de choque hiperinflamatório, associado a um quadro similar à doença de Kawasaki ou choque tóxico. As crianças apresentavam febre por mais de 3 dias, serosites, provas inflamatórias aumentadas, quadro de diarreia e dor abdominal, além de sorologia para SARS-CoV-2 reagente em todos os casos. O exame de RT-PCR para SARS-CoV-2 foi detectado em 2 pacientes. O segundo relato foi um estudo italiano

conduzido na província de Bergamo e publicado também em maio de 2020 (Verdoni et al., 2020). Este estudo relatou um aumento súbito do número de casos semelhantes a Doença de Kawasaki, porém com algumas características incomuns para a doença clássica: crianças mais velhas com idade de 5 a 7 anos, cursando com alterações cardíacas e sorologia positiva para SARS-CoV-2.

Em 15 de maio de 2020 diversas entidades anunciaram um alerta global e definições sobre SIM-P (CDC, 2020; OMS, 2020). No Brasil, os critérios adotados para SIM-P definidos pela OMS foram febre elevada e persistente em crianças e adolescentes, com marcadores inflamatórios elevados, com evidência de infecção por SARS-CoV-2, exclusão de outras causas infecciosas, além de 2 dos seguintes critérios (OMS, 2020):

- 1) Conjuntivite não purulenta ou erupção cutânea bilateral ou sinais de inflamação mucocutânea (oral, mãos e pés);
- 2) Hipotensão arterial ou choque;
- 3) Manifestações de disfunção miocárdica, pericardite, valvulite ou anormalidades coronárias (incluindo achados do ecocardiograma ou elevação de Troponina/NT-proBNP);
- 4) Evidência de coagulopatia (por TP, TTPa, D-dímero elevados);
- 5) Manifestações gastrointestinais agudas (diarreia, vômito ou dor abdominal).

A maioria das crianças com COVID-19 apresenta sintomas leves e cursa com boa evolução clínica (Parri et al., 2020; DeBiasi et al., 2020; de Lusignan et al., 2020). A SIM-P permanece uma complicação rara de infecções por SARS-CoV-2 (Henderson et al., 2021).

IV. 5. Outras particularidades sobre COVID-19 em Pediatria

Uma questão intrigante observada na pandemia causada pela COVID-19, consiste no fato de que as crianças e adolescentes apresentam, em sua maioria, formas clínicas leves ou assintomáticas, com menor risco de complicações, hospitalizações e óbitos quando comparado com os adultos (Safadi M., 2020). Uma das hipóteses para explicar este fenômeno é que diferenças na expressão da enzima conversora de angiotensina tipo 2 (ECA-2) na faixa etária pediátrica poderia ter um efeito protetor nesta população, pois esta enzima encontrada nos tecidos pulmonares funcionaria como receptor para a entrada do vírus na célula (Brodin, 2020; Dhochak et al., 2020). Outros fatores em investigação são história prévia de exposição recente a outros coronavírus, com mecanismo de proteção cruzada, além de aspectos peculiares da diferença de carga viral entre adultos e crianças e na qualidade da resposta imune, no entanto a causa deste fenômeno ainda são incertas (Liu et al., 2020; Safadi, 2020).

Na Espanha, um estudo populacional de soroprevalência por faixa etária demonstrou que as taxas encontradas em crianças de 5 a 11 anos são similares às dos adolescentes e superiores às taxas de soroprevalência em adultos. Este achado confirma as evidências epidemiológicas que apontavam que crianças e adolescentes são expostos ao vírus da mesma forma que adultos (Brotons et al., 2021).

Alguns estudos realizados no início da pandemia de COVID-19 sugeriram que a taxa de transmissão entre crianças e adolescentes seria menor que entre adultos (Reese et al., 2020; Goldestein et al., 2021; Zhu et al., 2021). Foi observado posteriormente que esta diferença está ligada a menos oportunidades de exposição (devido ao fechamento de escolas, creches e atividades) e menor probabilidade de serem testados (CDC, 2021).

O papel das crianças na transmissão foi demonstrado em diversos estudos, particularmente das crianças maiores, sendo hoje reconhecidas como possíveis vetores de transmissão, mesmo que eventualmente com menor relevância que adultos (SBP, 2021).

V. METODOLOGIA DO ESTUDO

V.1. CASUÍSTICA

V.1.1. População de referência

Pacientes com idade abaixo de 17 anos admitidos na UTI Pediátrica do Instituto Couto Maia em Salvador-Bahia, com quadro de IRAG e suspeita de infecção por SARS-CoV-2, no período de 15 de abril de 2020 a 14 de abril de 2021.

V.1.2. Local do estudo e características da população

A pesquisa foi realizada na UTI Pediátrica do Instituto Couto Maia localizado em Salvador/Bahia. O hospital é vinculado ao Sistema Único de Saúde e é a referência estadual para o tratamento de infecções relacionadas ao SARS-CoV-2. Durante todo o período avaliado o hospital atendeu exclusivamente casos com suspeita de COVID-19.

V.1.3. Critérios de inclusão

Idade abaixo de 17 anos, quadro de IRAG na admissão da UTIP e investigação diagnóstica para infecção por SARS-CoV-2.

V.1.4. Critérios de exclusão

Pacientes cujos prontuários médicos não estivessem disponíveis ou pacientes

que não tivessem resultado de exame RT-PCR para SARS-CoV-2.

V.1.5. Período de inclusão

O período de inclusão dos pacientes no estudo foi de 15 de abril de 2020 a 14 de abril de 2021.

V.1.6. Técnica de amostragem

Revisão diária do registro informatizado da lista de ocupação na UTI Pediátrica, a qual contém todas as admissões realizadas neste setor, leito e número de prontuário do arquivo médico. Identificação de pacientes com diagnóstico de infecção respiratória aguda grave. Revisão dos prontuários com coleta de dados realizada por meio de formulário padronizado pré-definido (ANEXO 1). A partir da revisão, a amostra foi constituída de forma não aleatória ao serem selecionados todos os casos que apresentavam os critérios de inclusão e não apresentavam os critérios de exclusão.

V.2. MATERIAL E MÉTODO

V.2.1. Desenho do estudo

Estudo de coorte retrospectiva.

V.2.2. Classificação das variáveis

2.2.1. Variáveis-dependentes para o objetivo geral e objetivo específico 2: 1) Uso de ventilação mecânica invasiva; 2) Óbito.

2.2.2. Para o objetivo específico 1 foi feita análise exploratória de dados, não havendo uma variável-dependente definidora de um evento resposta.

2.2.3. Principais variáveis de predição para o objetivo geral: Idade, sexo, raça, peso, estado geral, frequência cardíaca, frequência respiratória, temperatura, estado geral e sensorial, presença de tiragens torácicas, ausculta respiratória, presença de cianose, presença e tempo de início de sinais e sintomas, duração da doença, sinais e sintomas associados, presença de comorbidades, alta da UTI e óbito.

V.2.3. Variáveis de confusão

A presença de outras doenças respiratórias de base podem interferir no diagnóstico.

V.2.4. Coleta de dados

Os dados coletados a partir da revisão dos prontuários selecionados foram sistematizados em um formulário padronizado (ANEXO 1), que inclui as seguintes variáveis independentes:

- a) Dados demográficos: idade, sexo e raça.
- b) Dados antropométricos: peso
- c) Dados clínicos na admissão: estado geral, frequência cardíaca, frequência respiratória, temperatura, estado geral e sensorial, presença de tiragens torácicas, ausculta respiratória e presença de cianose.
- d) Dados sobre história da doença atual: presença e tempo de início de sinais e

sintomas, duração da doença, tratamento utilizado, sinais e sintomas associados.

e) Dados sobre antecedentes patológicos: presença de comorbidades

f) Tratamento durante hospitalização: oxigenoterapia, corticóides, uso de drogas vasoativas, antibióticos, hidratação parenteral e suporte ventilatório.

g) Dados laboratoriais e painel viral

h) Dados clínicos sobre o curso da hospitalização: Alta da UTI e óbito.

V.2.5. Operacionalização das variáveis

Os dados coletados e sistematizados nos formulários foram organizados em um banco de dados construído no programa de computador SPSS para “Windows” versão 17.0 para a realização das análises epidemiológicas e estatísticas.

Foi considerado como IRAG os pacientes que tiveram sintomas respiratórios acompanhados de pelo menos um dos seguintes critérios (Shen et al., 2020): (1) aumento de frequência respiratória: ≥ 70 incursões/min (<1 ano), ≥ 50 incursões/min (≥ 1 ano após afastado efeitos de febre e/ou choro); (2) saturação de oxigênio <92%; (3) hipóxia: dispneia (gemência, aleteo nasal e/ou presença de tiragens torácicas), cianose, apneia intermitente; (4) alterações de consciência: sonolência, coma ou convulsão; (5) recusa alimentar ou dificuldade de manter alimentação por via oral, com sinais de desidratação.

Seguindo critérios definidos pela OMS, foi considerado taquipnéia: frequência respiratória ≥ 60 incursões/min (<2 meses), ≥ 50 incursões/min ($\geq 1 - 11$ meses), ≥ 40 incursões/min (1 - 4 anos), ≥ 30 incursões/min (≥ 5 anos) (OMS, 2019; Nascimento-Carvalho, 2001).

A desidratação na admissão foi considerada através da observação do médico assistente com prescrição de bolus de fluido intravenoso.

A investigação de infecção por SARS-CoV-2 foi realizada através de obtenção de rotina de amostra coletada entre o 3 e 7º dia de doença por swab de nasofaringe para realização de exame de RT-PCR (OMS, 2020). Foram utilizados 2 kits RT-PCR durante o período do estudo: Allplex™ 2019-nCoV Assay, Seegene, Seoul, Coreia do Sul e Kit Molecular Sars-Cov-2 (E/RP), Bio-Manguinhos, Rio de Janeiro, Brasil.

A necessidade de ventilação mecânica foi definida pelo plantonista da UTIP, seguindo protocolo institucional de abordagem da insuficiência respiratória aguda em pacientes com suspeita de infecção por SARS-CoV-2. Pelo protocolo institucional, não há distinção nos critérios de indicação de necessidade de ventilação mecânica entre pacientes com infecção por SARS-CoV-2 ou por outros agentes etiológicos, sendo orientado para todos os grupos os critérios de indicação clássicos: “1) *Instabilidade hemodinâmica grave ou parada cardiorrespiratória; 2) Insuficiência respiratória aguda grave e refratária com alterações de estado de consciência (irritabilidade/sonolência, apatia, coma) e/ou presença de cianose, e/ou SO₂ menor que 90% ou PaO₂ menor que 60 mmHg com necessidade de FiO₂ > 50%, e/ou PaCO₂ acima de 50 mmHg ou 20 mmHg acima do basal ou respiração superficial; 3) Escala de Coma de Glasgow menor ou igual a 8 em pacientes sem doença neurológica prévia.*”

V.3. ANÁLISE ESTATÍSTICA

V.3.1. Análise exploratória dos dados

O procedimento estatístico utilizado para descrição da amostra foi a Estatística Descritiva, com as técnicas de cálculos de frequências, de medidas de tendência central

e dispersão.

V.3.2. Estatística Inferencial

As variáveis categóricas foram comparadas utilizando-se os testes qui-quadrado ou teste exato de Fisher, quando adequados. As variáveis contínuas foram avaliadas, usando o teste de Mann-Whitney U, de acordo com a distribuição das variáveis. Foi utilizado análise de regressão logística para avaliar a relação independente entre ventilação mecânica invasiva (VMI) e fatores de risco que foram significativamente diferenciados na análise bivariada. A análise multivariada foi realizada em um modelo ajustado para idade. Os testes estatísticos foram bicaudais, com nível de significância de 5%.

V.3.3. Cálculo do tamanho amostral

Análise exploratória dos dados.

V.3.4. Possibilidade de perda de seguimento

Devido à rotina de trabalho estabelecida, com avaliação diária das admissões na UTI Pediátrica e acompanhamento de todas as crianças internadas dentro da faixa etária estudada, a possibilidade de perda de seguimento foi mínima.

V.3.5. Controle para variáveis de confusão

Análise estratificada, considerando doença de base, associada aos critérios de exclusão.

V.4. QUESTÕES ÉTICAS

O projeto foi aprovado pelo comitê de ética do Instituto Couto Maia. Parecer/Resolução de número 4.148.186/2020 (ANEXO 2). Na mesma ocasião, aprovado dispensa do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido por tratar-se de estudo observacional retrospectivo que apresenta todos os termos de acordo com a Resolução 466/2012 do CONEP.

VI. ARTIGO

“Differences between children with severe acute lower respiratory infection with or without SARS-Cov-2 infection”. *J Infect.* 2021 Aug;83(2):e1-e3. doi: 10.1016/j.jinf.2021.05.038. Epub 2021 Jun 12. PMID: 34090916; PMCID: PMC8197553.

[**publicado**, *vide* Normas de Publicação no ANEXO 3], Fator de Impacto (2021) 6,072.

Differences between children with severe acute lower respiratory infection with or without SARS-CoV-2 infection

Vivian Botelho Lorenzo^a, Cristiana Nascimento-Carvalho^{a,b}

Affiliations: ^aPost-graduate Program in Health Sciences, Federal University of Bahia School of Medicine, Salvador, Brazil; ^bDepartment of Paediatrics, Federal University of Bahia School of Medicine, Salvador, Brazil.

Corresponding author: Vivian Lorenzo, MD, Alameda do Bosque, 836/1602, Horto Bela Vista, Salvador, Bahia, Brazil, CEP 41098-010. Tel: +55-71-991660092; E-mail: vinha001@gmail.com

Keywords: Evidence-Based Medicine & Outcomes, acute respiratory infection, SARS-CoV-2, COVID-19

Running title: SARS-Cov-2 severe acute lower respiratory infection

Finance: This research did not receive any specific grant from funding agencies in the public, commercial, or not-for-profit sectors. Cristiana Nascimento-Carvalho is a senior investigator at the Brazilian Council for Scientific and Technological Development (CNPq), Brazil. CNPq did not have any role in study design; in the collection, analysis and interpretation of data; in the writing of the report; and in the decision to submit the article for publication.

Contributors: Dr Vivian Lorenzo collected the data, carried out the analyses, drafted the initial manuscript, reviewed and revised the manuscript, and approved the final manuscript as submitted. Dr Cristiana Nascimento-Carvalho conceptualized and designed the study, carried out the analyses, reviewed and revised the manuscript and approved the final manuscript as submitted.

ABSTRACT

Aim: To compare clinical features and outcome of children with severe acute lower respiratory infection (ALRI) with or without SARS-CoV-2 infection admitted to Paediatric Intensive Care Unit (PICU). **Methods:** For this retrospective cohort study, all children aged <17 years admitted with severe ALRI at a PICU, in Salvador, Brazil were evaluated. Investigation of SARS-CoV-2 infection was performed by real-time reverse-transcription PCR. Clinical data, physical findings upon admission and outcome were registered. Patients were categorized by with or without SARS-Cov-2 infection. Outcomes were death and invasive mechanical ventilation (IMV). **Results:** We enrolled 210 patients, whose median age was 2.8 years (IQR: 7.1 months–6.2 years). IMV was used in 33 (15.7%; 95%CI 11.3%-21.1%) patients. Eight (3.8%; 95%CI 1.8%-7.1%) cases died. 62 patients (29.5%) tested positive for SARS-CoV-2. Male gender (67.7% vs. 52.7%, $P=0.045$) and sickle cell disease (6.5% vs. 0%, $P=0.007$) were associated with SARS-CoV-2 infection. Wheezing upon admission was more common in patients without SARS-CoV-2 infection (38.5% vs. 21.0%, $P=0.01$). IMV was more frequent among patients with SARS-CoV-2 infection (25.8% vs. 11.5%, $P=0.009$) as well as death (8.1% vs. 2.0%, $P=0.05$). **Conclusion:** Children with severe ALRI infection with SARS-CoV-2 need IMV more frequently than those without it.

Dear editor,

It has been known that severe acute lower respiratory infection (ALRI) is a major cause of hospital admission in young children.¹ The COVID-19 pandemic due to SARS-CoV-2 has changed the epidemiology of ALRIs, resulting in a high demand for inpatient hospital services that has stretched healthcare systems to their capacity. We read with interest the article by Dr. Melé M and colleagues² where 110 children admitted with acute lower respiratory disease with (29%) or without (9%) SARS-CoV-2 infection were transferred to Paediatric Intensive Care Unit (PICU) (P=0.145). It is not clear if children admitted with severe ALRI with or without SARS-CoV-2 infection differ between them. We evaluated patients with severe ALRI admitted to PICU and compared the clinical features and outcome of cases with or without SARS-CoV-2 infection. Patients were enrolled from April 2020 to April 2021 in a public tertiary care unit for infectious diseases assistance in Salvador, Brazil.

Inclusion criteria comprised children (under 17-years-old) admitted due to severe ALRI with investigation of SARS-Cov-2 infection. Severe ALRI includes any of the following criteria:³ (1) increased respiratory rate: ≥ 70 times/min (<1 year), ≥ 50 times/min (≥ 1 year) (after ruling out the effects of fever and crying); (2) oxygen saturation <92%; (3) hypoxia: assisted breathing (moans, nasal flaring and three concave sign), cyanosis, intermittent apnoea; (4) disturbance of consciousness: somnolence, coma, or convulsion; (5) food refusal or feeding difficulty, with signs of dehydration. Tachypnoea was defined as respiratory rate ≥ 60 times/min (<2 months), ≥ 50 times/min ($\geq 1 - 11$ months), ≥ 40 times/min (1 – 4 years),⁴ ≥ 30 times/min (≥ 5 years).⁵ Investigation of SARS-Cov-2 infection was performed by real-time reverse-transcription PCR (RT-PCR) of nasopharyngeal sample collected by swab. Two RT-PCR

kits were used during this study period: Allplex™ 2019-nCoV Assay, Seegene, Seoul, South Korea, and Kit Molecular Sars-Cov-2 (E/RP), Bio-Manguinhos, Rio de Janeiro, Brazil. Children whose medical charts were not available were excluded from the study.

All patients were managed at the discretion of the assistant physician. Clinical data, findings on physical examination performed upon PICU admission, treatment, and outcome data were collected through a review of medical charts and were recorded in standardized forms. Patients were categorized by with or without SARS-Cov-2 infection. Outcomes were death and invasive mechanical ventilation (IMV). This study was approved by the institutional ethical research committee.

Overall, 210 patients were included, out of which 120 (57.1%) were male. Median age (IQR) was 2.8 years (7.1 months–6.2 years). The most frequent complaints were difficulty breathing (n=206; 98.1%), cough (n=144; 68.6%), and fever (n=121; 57.6%) and the most frequent findings were oxygen saturation < 92% (n=154; 73.3%), assisted breathing (n=131; 62.4%), and dehydration (n=83; 39.5%). Underlying illness was reported for 72 (34.3%) patients, being the most common ones chronic lung disease (n=39; 18.6%), neurological diseases besides epilepsy (n=15; 7.1%) and epilepsy (n=11; 5.2%). IMV was used in 33 (15.7%; 95%CI 11.3%-21.1%) patients. Eight (3.8%; 95%CI 1.8%-7.1%) cases died. Almost one third of the patients (n=62; 29.5%) tested positive for SARS-Cov-2.

Table 1 compares the baseline characteristics and outcomes of patients with and without SARS-CoV-2 infection. Male gender (67.7% vs. 52.7%, P=0.045) and sickle cell disease (SCD) (6.5% vs. 0%, P=0.007) were associated with SARS-CoV-2 infection. Wheezing upon admission was more common in patients without SARS-CoV-2 infection (38.5% vs. 21.0%, P=0.01). IMV was more frequent among patients with SARS-CoV2 infection (25.8% vs. 11.5%, P=0.009) as well as death (8.1% vs. 2.0%,

P=0.05). Out of 62 cases with SARS-CoV-2 infection, 5 (8.1%) died, out of which 3 had underlying illness: 2 boys (9- and 12-years-old) had cerebral palsy and 1 girl (7-months-old) had floppy infant syndrome. Two boys (1-month-old and 12-years-old) had no previous underlying illness.

Our results showed that paediatric patients admitted to the PICU with severe ALRI infected with SARS-CoV-2 more frequently required IMV (25.8% vs. 11.5%, P=0.009) and died (8.1% vs. 2.0%, P=0.05). To the best of our knowledge, these are original findings. Additionally, male gender and SCD were baseline characteristics associated with SARS-CoV-2 infection among those patients.

About one quarter of our SARS-CoV-2 positive cases required IMV. This is in line with the results from an American study which enrolled 394 children admitted to PICU with SARS-CoV-2 infection and 23.1% needed IMV.⁶ Conversely, a British study reported that 57.5% of 73 SARS-CoV-2 infected children admitted to PICU needed IMV.⁷ Those authors acknowledged different thresholds for intubation as possible cause for such high rate (57.5%); they compared their results with data from PICU admitted children with influenza in 2019 and reported no difference in IMV use (57.5% vs. 66.3%). This finding contradicts our finding. However, we concomitantly included patients with and without SARS-CoV-2 infection whereas the British study used an historical group for comparison, which may have biased their results.

Noteworthy, SCD was associated with SARS-CoV-2 infection among our cases. Considering that all cases had severe ALRI, it is possible to observe that patients with SCD infected with SARS-Cov-2 are prone to evolve severely. A recently published review pointed out that paediatric SCD patients with SARS-CoV-2 infection need more intensive care than the global paediatric population.⁸ It means that as soon as COVID-19 vaccination is approved for the paediatric population, children with SCD should be in

high priority groups.

Interestingly, wheezing was associated with absence of SARS-Cov-2 infection. Among patients with pneumonia, in which bacterial and viral infections were thoroughly investigated, wheezing was associated with viral infection.⁹ Our finding suggests that SARS-Cov-2 is not among the wheezing trigger viruses.

It is worth mentioning that even during COVID-19 pandemic, about two-thirds of our patients were admitted with severe ALRI without SARS-CoV-2 infection. In 2016, 3 years before the beginning of the current COVID-19 pandemic, ALRI was estimated to cause 652 572 deaths among children younger than 5 years all over the world.¹⁰ Therefore, besides SARS-CoV-2, other causative agents remain causing severe ALRI.

In conclusion, children with severe ALRI infection with SARS-CoV-2 need IMV more frequently than those without it. Children with SCD should be prioritized for COVID-19 vaccination, as soon as possible.

References

1. Nair H, Nokes DJ, Gessner BD, et al. Global burden of acute lower respiratory infections due to respiratory syncytial virus in young children: a systematic review and meta-analysis. *Lancet* 2010;375:1545-55. doi: 10.1016/S0140-6736(10)60206-1.
2. Melé M, Henares D, Pino R, et al. Kids-Corona Paediatric Hospitalist group. Low impact of SARS-CoV-2 infection among paediatric acute respiratory disease hospitalizations. *J Infect* 2021;82:414-51. doi: 10.1016/j.jinf.2020.10.013.
3. Shen K, Yang Y, Wang T, et al. Diagnosis, treatment, and prevention of 2019 novel coronavirus infection in children: experts' consensus statement. *World J Pediatr* 2020; 16:223-31. doi: 10.1007/s12519-020-00343-7.
4. World Health Organization. (2019). Exploratory meeting to review new evidence for Integrated Management of Childhood Illness (IMCI) danger signs: Geneva,

Switzerland 4–5 September 2018. World Health Organization. (<https://apps.who.int/iris/handle/10665/326100>).

5. Nascimento-Carvalho CM. Physical signs in children with pneumonia. *Indian Pediatr* 2001; 38:307-8.
6. Tripathi S, Gist KM, Bjornstad EC et al; Society of Critical Care Medicine Discovery Viral Infection and Respiratory Illness Universal Study (VIRUS): COVID-19 Registry Investigator Group. Coronavirus disease 2019-associated PICU admissions: a report from the Society of Critical Care Medicine Discovery Network Viral Infection and Respiratory Illness Universal Study Registry. *Pediatr Crit Care Med*. 2021 May 10. doi: 10.1097/PCC.0000000000002760.
7. Kanthimathinathan HK, Buckley H, Lamming C, et al. Characteristics of Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus-2 infection and comparison with influenza in children admitted to U.K. PICUs. *Crit Care Explor* 2021;3(3):e0362. doi: 10.1097/CCE.0000000000000362.
8. Vilela TS, Braga JAP, Loggetto SR. Hemoglobinopathy and pediatrics in the time of COVID-19. *Hematol Transfus Cell Ther* 2021;43:87-100. doi: 10.1016/j.htct.2020.11.002.
9. Nascimento-Carvalho AC, Ruuskanen O, Nascimento-Carvalho CM. Wheezing independently predicts viral infection in children with community-acquired pneumonia. *Pediatr Pulmonol* 2019;54:1022-8. doi: 10.1002/ppul.24339.
10. GBD 2016 Lower Respiratory Infections Collaborators. Estimates of the global, regional, and national morbidity, mortality, and aetiologies of lower respiratory infections in 195 countries, 1990-2016: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2016; *Lancet Infect Dis* 2018;18:1191-210. doi: 10.1016/S1473-3099(18)30310-4.

Table 1. Frequency and comparison of baseline characteristics between children admitted with severe acute lower respiratory infection with or without SARS-CoV-2 infection in a Pediatric Intensive Care Unit in Salvador, Brazil.

Characteristics			<i>P</i>	All patients
	Yes n = 62	No n = 148		n = 210
Age (median [IQR])	2.8y (7.1 mo–6.1 y)	2.6y (6.9 mo–6.3 y)	0.7	2.8y (7.1 mo–6.2 y)
Age range	41 days – 14.7 y	32 days – 16.4 y		32 days – 16.4 y
Aged under 1 year	18 (29.0)	47 (31.8)	0.7	65 (31.0)
Male gender	42 (67.7)	78 (52.7)	0.045	120 (57.1)
Mixed race (self-reported)	61 (98.4)	145 (98.0)	1.0	206 (98.1)
History				
Duration of symptoms on admission (days) (median [IQR])	5 (2 – 7)	4 (2.3 – 6)	0.4	4 (2 – 7)

Admission >5 days after symptom onset	22 (35.5)	44 (29.7)	0.4	66 (31.4)
---------------------------------------	-----------	-----------	-----	-----------

Complaints

Difficulty breathing	62 (100)	144 (97.3)	0.3	206 (98.1)
Cough	40 (64.5)	104 (70.3)	0.4	144 (68.6)
Fever	39 (62.9)	82 (55.4)	0.3	121 (57.6)
Vomiting	5 (8.1)	26 (17.6)	0.08	31 (14.8)
Diarrhoea	5 (8.1)	11 (7.4)	1.0	16 (7.6)
Myalgia	4 (6.5)	10 (6.8)	1.0	14 (6.7)
Poor oral intake	3 (4.8)	8 (5.4)	1.0	11 (5.2)
Cutaneous rash	2 (3.2)	7 (4.7)	1.0	9 (4.3)
Cyanosis	4 (6.5)	5 (3.4)	0.5	9 (4.3)
Convulsion	4 (6.5)	4 (2.7)	0.2	8 (3.8)
Headache	2 (3.2)	3 (2.0)	0.6	5 (2.4)

Anosmia	1 (1.6)	0	0.3	1 (0.5)
Findings on admission				
Oxygen saturation < 92%	48 (77.4)	106 (71.6)	0.4	154 (73.3)
Assisted breathing	35 (56.5)	96 (64.9)	0.3	131 (62.4)
Dehydration ^a	24 (38.7)	59 (39.9)	0.9	83 (39.5)
Tachypnoea ^b	23 (37.1)	47 (31.8)	0.5	70 (33.3)
Wheezing	13 (21.0)	57 (38.5)	0.01	70 (33.3)
Rhonchi	20 (32.3)	44 (29.7)	0.7	64 (30.5)
Crackles	18 (29.0)	31 (20.9)	0.2	49 (23.3)
Somnolence	5/55 (9.1) ^c	8/141 (5.7) ^c	0.5	13/196 (6.6) ^c
Fast breathing ^d	3 (4.8)	8 (5.4)	1.0	11 (5.2)
Nasal flaring	3 (4.8)	8 (5.4)	1.0	11 (5.2)
Moans	2 (3.2)	7 (4.7)	1.0	9 (4.3)
Underlying illness^e	23 (37.1)	49 (33.1)	0.6	72 (34.3)

Chronic lung disease	8 (12.9)	31 (20.9)	0.2	39 (18.6)
Neurological diseases besides epilepsy ^f	7 (11.3)	8 (5.4)	0.1	15 (7.1)
Epilepsy	6 (9.7)	5 (3.4)	0.09	11 (5.2)
Congenital heart disease	1 (1.6)	4 (2.7)	1.0	5 (2.4)
Sickle cell disease	4 (6.5)	0	0.007	4 (1.9)
Obesity	3 (4.8)	1 (0.7)	0.08	4 (1.9)
Down Syndrome	1 (1.6)	3 (2.0)	1.0	4 (1.9)
Diabetes mellitus type 1	1 (1.6)	2 (1.4)	1.0	3 (1.4)
Floppy infant syndrome	1 (1.6)	0	0.3	1 (0.5)
Alpha thalassemia	0	1 (0.7)	1.0	1 (0.5)
Outcomes				
Invasive mechanical ventilation	16 (25.8)	17 (11.5)	0.009	33 (15.7)

Death	5 (8.1)	3 (2.0)	0.05	8 (3.8)
-------	---------	---------	------	---------

Results are expressed as absolute number and percentage if not otherwise specified.

None reported ageusia/dysgeusia.

^a Dehydration was observed by the treating physician who prescribed intravenous fluid bolus.

^b Respiratory rate ≥ 60 times/min (<2 months), ≥ 50 times/min ($\geq 1 - 11$ months), ≥ 40 times/min (1 – 4 years), ≥ 30 times/min (≥ 5 years).

^c The denominator was not 210 because patients admitted using sedation and invasive mechanical ventilation were excluded.

^d Respiratory rate ≥ 70 times/min (<1 year), ≥ 50 times/min (≥ 1 year) after ruling out the effects of fever and crying.

^e Some patients had more than one underlying illness.

^f Neurological diseases besides epilepsy comprise: cerebral palsy (n=11), hydranencephaly (n=2), congenital hydrocephalus (n=1) and congenital microcephaly (n=1).

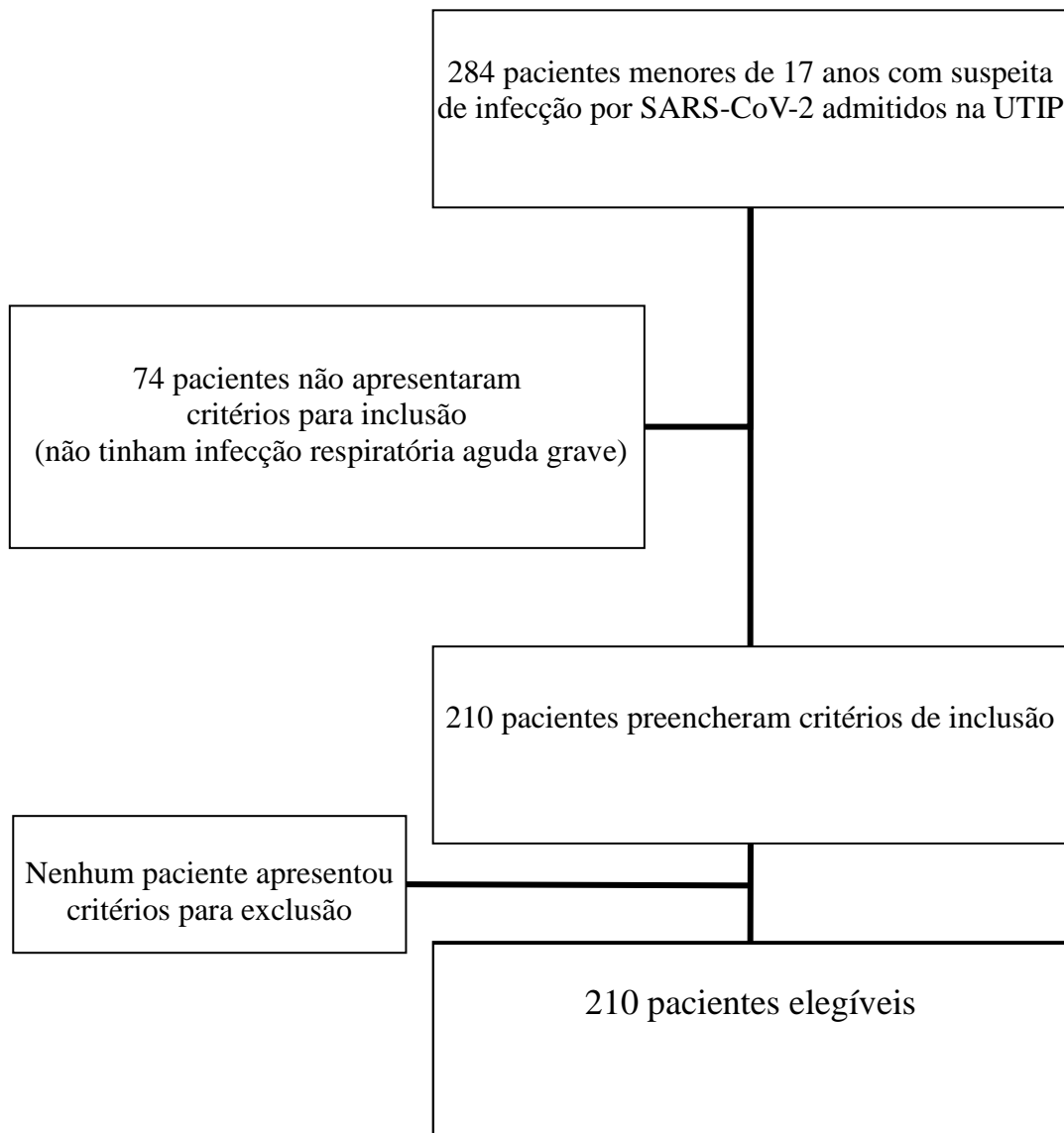
RESULTADOS

VII. 1. Constituição da amostra

Durante o período do estudo, 284 pacientes com idade inferior a 17 anos foram admitidos na UTI Pediátrica do Instituto Couto Maia. Destes, 210 foram classificados com o diagnóstico de IRAG na admissão na UTIP, com investigação para infecção por SARS-CoV-2 através de exame de RT-PCR. Não houve pacientes excluídos. Portanto, o grupo de estudo compreendeu 210 pacientes (Figura I).

VMI foi necessário em 33 (15,7%; IC95%: 11,3% - 21,1%) pacientes. Oito (3,8%; IC95% 1,8% - 7,1%) pacientes evoluíram para óbito. Cerca de um terço dos pacientes (n=62; 29,5%) testaram positivo para SARS-Cov-2.

Figura I. Processo de construção da amostra de estudo de coorte retrospectiva realizado em Salvador-BA na UTI Pediátrica do Instituto Couto Maia.



VII. 2. Características dos pacientes

As características de base do grupo de estudo estão descritas na Tabela 1.

Foram incluídos 210 pacientes. Destes, 120 (57,1%) foram do sexo masculino e 90 (42,9%) do sexo feminino. A mediana de idade foi 2,8 anos (IQR: 7,1 – 6,2), com variação de idade de 32 dias a 16,4 anos. Sessenta e cinco (31,0%) foram menores de 1 ano. As queixas mais frequentes na história de admissão foram dispneia (n=206; 98,1%), tosse (n=144; 68,6%) e febre (n=121; 57,6%). Os achados mais comuns ao exame físico foram saturação de oxigênio abaixo de 92% (n=154; 73,3%), uso de musculatura torácica acessória (n=131; 62,5%), sibilância (n=70; 33,3%).

Presença de comorbidades foi reportado em 72 (34,3%) pacientes, sendo mais frequentes a pneumopatia crônica (n=39; 18,6%), seguido por doenças neurológicas (excluindo epilepsia) (n= 15; 7,1%) e epilepsia (n=11; 5,2%). Dentre os pacientes com diagnóstico prévio de pneumopatia crônica, 1 criança tinha diagnóstico de broncodisplasia e todas as outras (n = 38) tinham diagnóstico de asma. Doenças neurológicas exceto epilepsia compreendem: paralisia cerebral (n=11), hidranencefalia (n=2), hidrocefalia congênita (n=1) e microcefalia congênita (n=1).

Tabela 1. Características de 210 crianças com infecção respiratória aguda grave admitidas em uma Unidade de Terapia Intensiva Pediátrica em Salvador-Bahia, Brasil.

Características	N (%)	Mediana (p25-p75)
Idade		2,8 anos (7,1 m – 6,2 a)
Idade abaixo de 1 ano	65 (31,0)	
Sexo masculino	120 (57,1)	
Pardos	206 (98,1)	
História da doença		
Duração dos sintomas na admissão (dias)		4 (2 – 7)
Admissão com mais de 5 dias após início dos sintomas	66 (31,4)	
Dispneia	206 (98,1)	
Tosse	144 (68,6)	
Febre	121 (57,6)	
Vômitos	31 (14,8)	
Diarreia	16 (7,6)	
Mialgia	14 (6,7)	
Hiporexia	11 (5,2)	
Rash cutâneo	9 (4,3)	
Cianose	9 (4,3)	
Convulsões	8 (3,8)	
Cefaleia	5 (2,4)	
Anosmia	1 (0,5)	
Exame físico na admissão		
Saturação de oxigênio < 92%	154 (73,3)	
Uso de musculatura acessória	131 (62,4)	
Desidratação	83 (39,5)	
Taquipneia ^a	70 (33,3)	
Sibilância	70 (33,3)	
Roncos	64 (30,5)	
Estertores crepitantes	49 (23,3)	
Hipoatividade	13/196 (6,6) ^b	
Taquipneia ^c	11 (5,2)	
Aleteo nasal	11 (5,2)	
Gemência	9 (4,3)	

Comorbidades^d	72 (34,3)
Doença pulmonar crônica	39 (18,6)
Doença neurológica exceto epilepsia	15 (7,1)
Epilepsia	11 (5,2)
Cardiopatia congênita	5 (2,4)
Anemia falciforme	4 (1,9)
Obesidade	4 (1,9)
Síndrome de Down	4 (1,9)
Diabetes mellitus tipo 1	3 (1,4)
Síndrome do bebê hipotônico	1 (0,5)
Alfa talassemia	1 (0,5)
Desfechos	
Ventilação mecânica invasiva	33 (15,7)
Óbito	8 (3,8)

Não houve relato de ageusia/disgeusia.

^a Frequência respiratória ≥ 60 incursões/min (< 2 meses), ≥ 50 incursões/min ($\geq 1 - 11$ meses), ≥ 40 times/min (1 – 4 anos), ≥ 30 incursões/min (≥ 5 anos).

^b O denominador não foi 210 porque pacientes admitidos que estavam em uso de sedação e ventilação mecânica invasiva foram excluídos.

^c Taquipneia segundo critério de inclusão para classificação IRAG (Shen et al., 2020): Frequência respiratória ≥ 70 incursões/min (< 1 ano), ≥ 50 incursões/min (≥ 1 ano) após controle de febre e choro.

^d Alguns pacientes apresentaram mais que uma comorbidade.

VII. 3. Comparação de características e desfechos de pacientes com e sem infecção por SARS-CoV-2

A Tabela 2 apresenta a comparação de características e desfechos de pacientes com e sem infecção por SARS-CoV-2. Sexo masculino (67,7% vs. 52,7%, $P=0,045$) e doença falciforme (6,5% vs. 0%, $P=0,007$) foram associados com infecção por SARS-CoV-2 em pacientes com IRAG. Presença de sibilância na ausculta pulmonar foi mais comum em pacientes sem infecção por SARS-CoV-2 (38,5% vs. 21,0%, $P=0,01$). Necessidade de VMI foi mais frequente em pacientes com infecção por SARS-CoV-2 (25,8% vs. 11,5%, $P=0,009$) assim como óbito (8,1% vs. 2,0%, $P=0,05$).

Dentre os 62 casos com infecção por SARS-CoV-2, 5 (8,1%) evoluíram para óbito, três pacientes tinham comorbidades: Dois meninos de 9 e 12 anos de idade tinham diagnóstico prévio de paralisia cerebral e uma menina de 7 meses de idade tinha síndrome do bebê hipotônico em investigação. Dois meninos (1 mês e 12 anos de idade) eram previamente hígidos. O grupo sem infecção por SARS-CoV-2 constituído por 148 casos, com 3 (2,0%) crianças evoluindo para óbito: Uma menina de 6 meses com diagnóstico prévio de hidrocefalia congênita e duas crianças previamente hígidas (um menino de 9 meses e uma menina de 3 anos).

Tabela 2. Frequência e comparação de características de 210 crianças com infecção respiratória aguda grave com ou sem infecção por SARS-CoV-2 admitidas em uma Unidade de Terapia Intensiva Pediátrica em Salvador-Bahia, Brasil.

Características	Sim n = 62	Não n = 148	P
Idade (IQR)	2,8a (7,1 m–6,1a)	2,6a (6,9 m–6,3 a)	0,7
Faixa etária	41 dias – 14,7 a	32 dias – 16,4 a	
Idade abaixo de 1 ano	18 (29,0)	47 (31,8)	0,7
Sexo masculino	42 (67,7)	78 (52,7)	0,045
Pardos	61 (98,4)	145 (98,0)	1,0
História da doença			
Duração dos sintomas na admissão (dias)	5 (2 – 7)	4 (2,3 – 6)	0,4
Admissão com mais de 5 dias após início dos sintomas	22 (35,5)	44 (29,7)	0,4
Dispneia	62 (100)	144 (97,3)	0,3
Tosse	40 (64,5)	104 (70,3)	0,4
Febre	39 (62,9)	82 (55,4)	0,3
Vômitos	5 (8,1)	26 (17,6)	0,08
Diarreia	5 (8,1)	11 (7,4)	1,0
Mialgia	4 (6,5)	10 (6,8)	1,0
Hiporexia	3 (4,8)	8 (5,4)	1,0
Rash cutâneo	2 (3,2)	7 (4,7)	1,0
Cianose	4 (6,5)	5 (3,4)	0,5
Convulsões	4 (6,5)	4 (2,7)	0,2
Cefaleia	2 (3,2)	3 (2,0)	0,6
Anosmia	1 (1,6)	0	0,3
Exame físico na admissão			
Saturação de oxigênio < 92%	48 (77,4)	106 (71,6)	0,4
Uso de musculatura acessória	35 (56,5)	96 (64,9)	0,3
Desidratação	24 (38,7)	59 (39,9)	0,9
Taquipneia ^a	23 (37,1)	47 (31,8)	0,5
Sibilância	13 (21,0)	57 (38,5)	0,01
Roncos	20 (32,3)	44 (29,7)	0,7
Estertores crepitantes	18 (29,0)	31 (20,9)	0,2
Hipoatividade	5/55 (9,1) ^b	8/141 (5,7) ^b	0,5

			50
Taquipneia ^c	3 (4,8)	8 (5,4)	1,0
Aleteo nasal	3 (4,8)	8 (5,4)	1,0
Gemência	2 (3,2)	7 (4,7)	1,0
Comorbidades^d	23 (37,1)	49 (33,1)	0,6
Doença pulmonar crônica	8 (12,9)	31 (20,9)	0,2
Doença neurológica exceto epilepsia	7 (11,3)	8 (5,4)	0,1
Epilepsia	6 (9,7)	5 (3,4)	0,09
Cardiopatía congênita	1 (1,6)	4 (2,7)	1,0
Anemia falciforme	4 (6,5)	0	0,007
Obesidade	3 (4,8)	1 (0,7)	0,08
Síndrome de Down	1 (1,6)	3 (2,0)	1,0
Diabetes mellitus tipo 1	1 (1,6)	2 (1,4)	1,0
Síndrome do bebê hipotônico	1 (1,6)	0	0,3
Alfa talassemia	0	1 (0,7)	1,0
Desfechos			
Ventilação mecânica invasiva	16 (25,8)	17 (11,5)	0,009
Óbito	5 (8,1)	3 (2,0)	0,05

Não houve relato de ageusia/disgeusia.

^a Frequência respiratória ≥ 60 incursões/min (<2 meses), ≥ 50 incursões/min ($\geq 1 - 11$ meses), ≥ 40 times/min (1 – 4 anos), ≥ 30 incursões/min (≥ 5 anos).

^b O denominador não foi 210 porque pacientes admitidos que estavam em uso de sedação e ventilação mecânica invasiva foram excluídos.

^c Taquipneia segundo critério de inclusão para classificação IRAG (Shen et al., 2020): Frequência respiratória ≥ 70 incursões/min (<1 ano), ≥ 50 incursões/min (≥ 1 ano) após controle de febre e choro.

^d Alguns pacientes apresentaram mais que uma comorbidade.

VII. 4. Características de pacientes que necessitaram de ventilação mecânica invasiva

A Tabela 3 apresenta a comparação de características dos pacientes que fizeram uso ou não de VMI. Na análise bivariada, as seguintes características foram associadas com necessidade de VMI em pacientes com IRAG: Relato na história clínica de mialgia (15,2% vs. 52,7%, $P=0,049$), cianose (12,1% vs. 2,8%, $P=0,036$), convulsões (12,1% vs. 2,3%, $P=0,023$), saturação de oxigênio abaixo de 92% (93,9% vs. 69,5%, $P=0,004$), uso de musculatura acessória (81,8% vs. 58,8%, $P=0,012$), desidratação (66,7% vs. 34,5%, $P=0,001$), hipoatividade (21,1% vs. 5,1%, $P=0,026$), gemência (12,1% vs. 2,8%, $P=0,036$), doença neurológica (exceto epilepsia) (18,2% vs. 5,1%, $P=0,017$) e síndrome de Down (9,1% vs. 0,6%, $P=0,013$). Presença de sibilância na ausculta pulmonar (15,2% vs. 36,7%, $P=0,016$) e doença pulmonar crônica (6,1% vs. 20,9%, $P=0,044$) foram mais comuns em pacientes que não necessitaram de VMI. Infecção por SARS-CoV2 foi mais frequente em pacientes com necessidade de VMI (48,5% vs. 26,0%, $P=0,009$), assim como óbito (24,2% vs. 0%, $P=0,00$).

Tabela 3. Frequência e comparação do uso de ventilação mecânica invasiva de 210 crianças com infecção respiratória aguda grave admitidas em uma Unidade de Terapia Intensiva Pediátrica em Salvador-Bahia, Brasil.

Características	Sim n = 33	Não n = 177	P
Idade abaixo de 1 ano	13 (39,4)	52 (29,4)	0,25
Sexo masculino	14 (42,4)	106 (59,9)	0,63
Pardos	32 (97)	174 (98,3)	0,09
História da doença			
Admissão com mais de 5 dias após início dos sintomas	15 (45,5)	51 (28,8)	0,06
Dispneia	33 (100)	173 (97,7)	1,0
Tosse	21 (63,6)	123 (69,5)	0,5
Febre	19 (57,6)	102 (57,6)	0,99
Vômitos	6 (18,2)	25 (14,1)	0,59
Diarreia	2 (6,1)	14 (7,9)	1,0
Mialgia	5 (15,2)	9 (5,1)	0,049
Hiporexia	3 (9,1)	8 (4,5)	0,38
Rash cutâneo	0	9 (5,1)	0,36
Cianose	4 (12,1)	5 (2,8)	0,036
Convulsões	4 (12,1)	4 (2,3)	0,023
Cefaleia	0	5 (2,8)	1,0
Anosmia	0	1 (0,6)	1,0
Exame físico na admissão			
Saturação de oxigênio < 92%	31 (93,9)	123 (69,5)	0,004
Uso de musculatura acessória	27 (81,8)	104 (58,8)	0,012
Desidratação	22 (66,7)	61 (34,5)	0,001
Taquipneia ^a	13 (39,4)	57 (32,2)	0,42
Sibilância	5 (15,2)	65 (36,7)	0,016
Roncos	10 (30,3)	54 (30,5)	0,98
Estertores crepitantes	9 (27,3)	40 (22,6)	0,56
Hipoatividade	4/19 (21,1) ^c	9 (5,1)	0,026
Taquipneia ^c	4 (12,1)	7 (4,0)	0,07
Aleteo nasal	1 (3,0)	10 (5,6)	1,0
Gemência	4 (12,1)	5 (2,8)	0,036
Comorbidades^d	15 (45,5)	57 (32,2)	0,14

			53
Doença pulmonar crônica	2 (6,1)	37 (20,9)	0,044
Doença neurológica exceto epilepsia	6 (18,2)	9 (5,1)	0,017
Epilepsia	4 (12,1)	7 (4,0)	0,075
Cardiopatia congênita	2 (6,1)	3 (1,7)	0,17
Anemia falciforme	2 (6,1)	2 (1,1)	0,11
Obesidade	1 (3,0)	3 (1,7)	0,49
Síndrome de Down	3 (9,1)	1 (0,6)	0,013
Diabetes mellitus tipo 1	0	3 (1,7)	1,0
Síndrome do bebê hipotônico	1 (3,0)	0	0,15
Alfa talassemia	0	1 (0,6)	1,0
Infecção por SARS-CoV-2	16 (48,5)	46 (26,0)	0,009
Óbito	8 (24,2)	0	0,000

Os resultados são expressos em número absoluto e porcentagem, se não especificado de outra forma.

^a Frequência respiratória ≥ 60 incursões/min (<2 meses), ≥ 50 incursões/min ($\geq 1 - 11$ meses), ≥ 40 times/min (1 – 4 anos), ≥ 30 incursões/min (≥ 5 anos).

^b O denominador não foi 33 porque pacientes admitidos que já estavam em uso de sedação e ventilação mecânica invasiva foram excluídos.

^c Taquipneia segundo critério de inclusão para classificação IRAG (Shen et al., 2020): Frequência respiratória ≥ 70 incursões/min (<1 ano), ≥ 50 incursões/min (≥ 1 ano) após controle de febre e choro.

^d Alguns pacientes apresentaram mais que uma comorbidade.

Foi utilizado modelo de regressão logística para prever uso de VMI (Tabela

4). Os preditores significativos foram presença de infecção por SARS-CoV-2 (OR 2,4; IC 95% 1,1 – 5,5; P=0,034), doença neurológica (exceto epilepsia) (OR 4,1; IC 95% 1,15 – 14,3; P=0,03) e síndrome de Down (OR 19,1; IC 95% 1,77 – 206,1; P=0,015).

Tabela 4. Análise de regressão logística multivariada entre fatores de risco e necessidade de ventilação mecânica invasiva em crianças internadas em Unidade de Terapia Intensiva com infecção respiratória aguda grave.

Fatores	Ventilação Mecânica Invasiva		OR	IC 95%	P
	Sim n = 33	Não n = 177			
Idade ^a	1,9 a (6,2 m – 6,6 a)	2,9 a (8,8 m – 6,3 a)	1,0	0,98 – 1,0	0,8
DPC	2 (6,1%)	37 (20,9%)	0,4	0,08 – 2,0	0,28
Doença neurológica ^b	6 (18,2%)	9 (5,1%)	4,1	1,15 – 14,3	0,03
Síndrome de Down	3 (9,1%)	1 (0,6%)	19,1	1,77 – 206,1	0,015
Infecção por SARS-CoV-2	16 (48,5%)	46 (26%)	2,4	1,1 – 5,5	0,034
Sibilância	5 (15,2%)	65 (36,7%)	0,6	0,2-1,9	0,6

DPC, doença pulmonar crônica; OR, odds ratio; IC, intervalo de confiança.

^a Mediana (intervalo interquartil)

^b Exceto epilepsia

VII. 5. Comparação entre presença de sibilância na admissão e uso de ventilação mecânica invasiva

A tabela 5 apresenta a frequência e a comparação entre presença de sibilância na admissão e uso de VMI entre os pacientes. Presença de sibilância foi mais frequente em pacientes que não necessitaram de VMI (15,2% vs. 36,7%, P=0,016). Pacientes

sem infecção por SARS-CoV-2 e que apresentavam sibilância tiveram menos necessidade de uso de VMI (17,6% vs. 41,2%, $P=0,06$).

Tabela 5. Frequência e comparação entre presença de sibilância na admissão e uso de ventilação mecânica invasiva de 210 crianças com infecção respiratória aguda grave admitidas em uma Unidade de Terapia Intensiva Pediátrica em Salvador-Bahia, Brasil.

Características	Ventilação Mecânica Invasiva		<i>P</i>
	Sim	Não	
Total de pacientes com sibilância	5/33 (15,2)	65/177 (36,7)	0,016
Sibilância e SARS-CoV-2 positivo	2/16 (12,5)	11/46 (23,9)	0,3
Sibilância e SARS-CoV-2 negativo	3/17 (17,6)	54/131 (41,2)	0,06

Resultados apresentados como numerador/denominador (%).

VIII. DISCUSSÃO

Os resultados do presente estudo evidenciaram que pacientes admitidos em UTIP com IRAG causada por SARS-CoV-2 necessitaram mais frequentemente de VMI (25,8% vs. 11,5%, $P=0,009$) e evoluíram mais para óbito (8,1% vs. 2,0%, $P=0,05$) quando comparado com pacientes que foram hospitalizados em UTIP com IRAG sem infecção por SARS-CoV-2. Infecção por SARS-CoV-2 foi um fator independentemente associado com necessidade de VMI (OR 2,4; IC 95% 1,1 – 5,5; $P=0,034$).

A associação entre maior gravidade de infecções respiratórias agudas na infância e presença de comorbidades vem sendo descrita na literatura ao longo das últimas décadas (Welliver et al., 2010; Ezzine et al., 2020; Rodriguez-Martinez et al., 2022). No nosso estudo foi observado que doença neurológica (exceto epilepsia) (OR 4,1; IC 95% 1,15 – 14,3; $P=0,03$) e síndrome de Down (OR 19,1; IC 95% 1,77 – 206,1; $P=0,015$) são fatores independentemente associados com maior gravidade em pacientes com IRAG. Esses achados estão em concordância com outros trabalhos previamente descritos (Mistry et al., 2014; Lowensteyn et al., 2020). Em estudo de coorte prospectivo multicêntrico publicado em 2014, Mistry e cols. avaliaram 241 crianças americanas com quadro de infecção respiratória moderada a grave, atendidas em unidades de pronto atendimento. O risco de complicações graves como VMI foi aumentado em indivíduos com condições neurológicas ou neuromusculares (OR 4,0; IC 95% 1,9–8,2). Por outro lado, um estudo

de série de casos retrospectiva na Holanda (Lowensteyn et al., 2020) analisou 53 crianças abaixo de 5 anos e portadoras de síndrome de Down que evoluíram para óbito por infecção por vírus sincicial respiratório (VSR). Os pesquisadores observaram que um quarto das crianças com síndrome de Down e óbito confirmado por VSR não apresentaram outros fatores de risco para doença grave por VSR, indicando que a doença genética é um importante fator de risco para mortalidade relacionada ao VSR.

Atualmente, os estudos envolvendo pacientes pediátricos com infecção por SARS-CoV-2 são geralmente focados em investigar fatores associados com evolução aguda grave da doença (Abrams et al, 2020; Swann et al. 2020; Tsankov et al., 2021; Graff et al., 2021), porém sem comparar em que aspectos a infecção por SARS-CoV-2 difere das demais infecções respiratórias agudas na infância. Nosso estudo vem preencher esta lacuna na literatura e demonstra que crianças com IRAG com infecção por SARS-CoV-2 evoluem mais gravemente em relação a crianças com IRAG sem infecção por SARS-CoV-2 independentemente de outros fatores.

Cerca de $\frac{1}{4}$ das crianças que tiveram teste positivo para SARS-CoV-2 necessitaram de VMI. Esses dados estão em concordância com resultado de estudo prévio conduzido nos Estados Unidos envolvendo 394 crianças admitidas em UTIP que observou que 23,1% dos pacientes com infecção por SARS-CoV-2 precisaram de VMI (Tripathi et al., 2021). Estudo prospectivo, multicêntrico, observacional, em 19 unidades de terapia intensiva pediátrica brasileiras (Prata-Barbosa et al., 2020) envolvendo 79 crianças com RT-PCR positivo para SARS-CoV-2 observou que VMI foi utilizada em 18% dos casos,

porém não houve análise específica para crianças somente com envolvimento respiratório, foram incluídos pacientes que apresentavam somente com sintomas gastrointestinais e também com síndrome inflamatória multissistêmica em pediatria.

Por outro lado, um estudo britânico observou uma frequência maior, 57,5% dentre 73 crianças infectadas por SARS-CoV-2 internadas em UTIP necessitaram de VMI (Kanthimathinathan et al., 2021). Esses autores reconheceram que a utilização de diferentes limiares para intubação seria uma possível causa para uma taxa tão alta (57,5%); eles compararam seus resultados dos pacientes internados com infecção por SARS-CoV-2 em 2020 com dados de crianças internadas em UTIP com IRAG por influenza em 2019 e não relataram diferença no uso de VMI (57,5% vs. 66,3%). Este dado contradiz os achados encontrados no nosso estudo. No entanto, incluímos concomitantemente pacientes com e sem infecção por SARS-CoV-2 no mesmo período temporal, enquanto o estudo britânico usou um grupo histórico para comparação, o que pode ter enviesado seus resultados.

A presença de anemia falciforme foi associada à infecção por SARS-CoV-2 entre os casos (6,5% vs. 0%, $P=0,007$). Por outro lado, não foi observado associação entre necessidade de VMI em pacientes portadores de anemia falciforme durante o curso de IRAG.

Os dados disponíveis na literatura científica a respeito do curso clínico da infecção por SARS-CoV-2 em pacientes pediátricos portadores de anemia falciforme são limitados, geralmente baseados em relatos de casos e sem grupos de comparação,

dificultando a observação de inferências válidas (Heilbronner et al., 2020; Al Sabahi et al., 2021; Elia et al., 2021; Koh et al., 2022; Silva-Pinto et al., 2022).

Em um estudo americano, Mucalo e cols. (Mucalo et al., 2021) analisaram 364 crianças que tinham diagnóstico de anemia falciforme e cursaram com infecção por SARS-CoV-2. A amostra foi associada a 40% de hospitalização, 5,8% de internação em UTI, 1,1% de VMI e 1 óbito (0,3%). Os fatores de risco para piores desfechos de COVID-19 foram história de dor e comorbidades renais e cardíacas ou pulmonares. No nosso estudo, nenhum dos pacientes com anemia falciforme apresentava outra comorbidade.

Uma revisão sistemática publicada em 2020 (Vilela et al., 2020), avaliou 20 trabalhos de séries de casos (121 pacientes pediátricos) com o objetivo de comparar a evolução de pacientes pediátricos e adultos com hemoglobinopatias e infecção por SARS-CoV-2. Foi observado que 11,8% dos pacientes pediátricos com infecção por SARS-CoV-2 que apresentavam anemia falciforme necessitaram de internamento em UTIP, um número elevado em comparação com a média de 3,3% da população pediátrica geral com infecção por SARS-CoV-2 avaliada no mesmo ano (Hoang et al., 2020). Foi observado também que somente 1,7% das crianças com anemia falciforme necessitaram de VMI e apenas 1 paciente adolescente (0,82%) evoluiu para óbito. Os achados deste estudo está em concordância com os nossos dados, embora os autores não tenham realizado análise estatística para determinar se a diferença sobre a gravidade da infecção por SARS-CoV-2 seria significativa. Uma hipótese apresentada pelos autores

para esta possível diferença na gravidade de evolução entre a população pediátrica do estudo e a população pediátrica em geral poderia ser explicada por manifestações clínicas inerentes à anemia falciforme, como por exemplo a síndrome torácica aguda ou síndrome vaso-oclusiva que conduzam a uma maior necessidade de internamento em UTIP.

No nosso estudo, considerando que todos os casos apresentaram quadros graves de infecção respiratória, é possível inferir que pacientes pediátricos com anemia falciforme quando infectados por SARS-CoV-2 são mais propensos a apresentarem quadro grave com necessidade de admissão em UTIP e evoluem de forma favorável quando recebem cuidados intensivos adequados. Este é um achado inovador na literatura e pode auxiliar políticas de saúde pública. As crianças com anemia falciforme devem estar em grupos de alta prioridade para a vacinação contra COVID-19, conforme aprovação em cada faixa etária da população pediátrica e necessitam de maior vigilância quando infectados por SARS-CoV-2.

Um outro achado observado neste estudo foi que a presença de sibilância à ausculta pulmonar na admissão foi associada à ausência de infecção por SARS-CoV-2. No Brasil, Nascimento-Carvalho e cols. (Nascimento-Carvalho et al., 2019) realizaram um estudo transversal envolvendo 188 crianças com pneumonia adquirida na comunidade no qual os agentes etiológicos foram minuciosamente investigados e observaram que relato de sibilância (47,4% vs 21,2%; $P = 0,006$) e chiado no exame físico (51,0% vs 9,1%; $P < 0,001$) foi significativamente mais frequente entre as crianças

com infecção viral. O valor preditivo positivo de presença de sibilos para detecção de infecção viral foi de 96,3% (IC 95%: 90,4-99,1%). Nosso achado sugere que o SARS-CoV-2 não está entre os agentes desencadeantes de sibilância.

Pacientes sem infecção por SARS-CoV-2 e que apresentavam sibilância tiveram menos necessidade de uso de VMI (17,6% vs. 41,2%, $P=0,06$). Observamos também que doença pulmonar crônica foi mais comum em pacientes que não necessitaram de VMI (6,1% vs. 20,9%, $P=0,044$). Conforme relatado previamente, na nossa amostra a doença pulmonar crônica mais frequente foi asma (97,4%).

Uma revisão sistemática que teve como objetivo avaliar presença de asma como fator de risco na população pediátrica com COVID-19 apontou que nenhum dos 67 trabalhos analisados relatou asma como comorbidade ou fator de risco para crianças com infecção por SARS-CoV-2 (Castro-Rodriguez et al., 2020). No México, um estudo que avaliou 21.161 pacientes pediátricos com infecção por SARS-CoV-2, a asma foi relatada em 3,8% de todos os casos, mas não foi associada a maior risco de hospitalização ou de pior evolução da doença (Leon-Abarca, 2020).

Surpreendentemente, em 2020 um estudo italiano conduzido por Ciprandi e cols. relatou uma prevalência muito menor de asma em uma coorte pediátrica com COVID-19 em relação à população geral (2% vs. 11%). Os pesquisadores postularam a hipótese de que a asma e outras atopias podem atuar como fator protetor à infecção por SARS-CoV-2 devido a um mecanismo de adaptação na resposta imune de crianças asmáticas envolvendo a enzima conversora de angiotensina 2 (Ciprandi et al., 2020). Esta hipótese

poderia explicar os achados no nosso estudo, porém estudos futuros são necessários para avaliar melhor esta associação.

Importante também ressaltar que, mesmo durante a pandemia de COVID-19, cerca de dois terços de nossos pacientes foram admitidos com IRAG sem infecção por SARS-CoV-2. Em 2016, 3 anos antes do início da atual pandemia de COVID-19, estimava-se que a IRAG tenha causado 652.572 mortes entre crianças menores de 5 anos em todo o mundo (GBD, 2018). Além do SARS-CoV-2, outros importantes agentes causadores permanecem causando IRAG durante a pandemia. Um estudo espanhol (Melé et al, 2021) avaliou 110 pacientes com idade abaixo de 18 anos com necessidade de internação hospitalar com infecções de trato respiratório inferior durante a primeira onda pandêmica. A comparação entre pacientes com infecção confirmada por SARS-CoV-2 e aqueles nos quais SARS-CoV-2 não foi detectado demonstrou que a maioria dos episódios agudos respiratórios identificados durante a pandemia não estavam relacionados à infecção por SARS-CoV-2. Destes, apenas 7 (6%) tiveram infecção por SARS-CoV-2.

Uma limitação observada no nosso estudo é que não foi investigado o agente etiológico dos casos sem infecção por SARS-CoV-2. Assim sendo, nossos resultados podem ser generalizados para pacientes abaixo de 17 anos e admitidos devido a IRAG, não sendo extrapolado para comparação com grupos restritos de pacientes com etiologia específica estabelecida. Outra limitação é que as indicações de VMI podem variar conforme profissionais. No nosso estudo, este fator foi reduzido por se tratar de equipe

especializada e experiente, com protocolos de serviço bem definidos garantindo uma maior uniformidade nas condutas.

IX. PERSPECTIVAS DE ESTUDO

1. Realização de estudos envolvendo diversos centros com um número maior de pacientes e com identificação de outros fatores etiológicos.
2. Avaliação de evolução em pacientes pediátricos com co-infecção (ex: VSR e SARS-CoV-2).
3. Avaliação do impacto da infecção por SARS-CoV-2 a longo prazo na saúde de crianças e adolescentes.

X. CONCLUSÕES

1. Na faixa etária pediátrica, pacientes com IRAG por SARS-CoV-2 evoluem mais desfavoravelmente, com necessidade de ventilação mecânica invasiva.

2. Em crianças e adolescentes com IRAG, a presença de anemia falciforme está associado a evolução grave em infecção por SARS-CoV-2.

3. Presença de sibilos na admissão em pacientes com IRAG está associado com infecção por outros agentes etiológicos que não SARS-CoV-2.

XI. SUMMARY

Aim: To compare clinical features and outcome of children with severe acute lower respiratory infection (ALRI) with or without SARS-CoV-2 infection admitted to Paediatric Intensive Care Unit (PICU). **Methods:** For this retrospective cohort study, all children aged <17 years admitted with severe ALRI at a PICU, in Salvador, Brazil were evaluated. Investigation of SARS-CoV-2 infection was performed by real-time reverse-transcription PCR. Clinical data, physical findings upon admission and outcome were registered. Patients were categorized by with or without SARS-Cov-2 infection. Outcomes were death and invasive mechanical ventilation (IMV). **Results:** We enrolled 210 patients, whose median age was 2.8 years (IQR: 7.1 months–6.2 years). IMV was used in 33 (15.7%; 95%CI 11.3%-21.1%) patients. Eight (3.8%; 95%CI 1.8%-7.1%) cases died. 62 patients (29.5%) tested positive for SARS-CoV-2. Male gender (67.7% vs. 52.7%, $P=0.045$) and sickle cell disease (6.5% vs. 0%, $P=0.007$) were associated with SARS-CoV-2 infection. Wheezing upon admission was more common in patients without SARS-CoV-2 infection (38.5% vs. 21.0%, $P=0.01$). IMV was more frequent among patients with SARS-CoV-2 infection (25.8% vs. 11.5%, $P=0.009$) as well as death (8.1% vs. 2.0%, $P=0.05$). **Conclusion:** Children with severe ALRI infection with SARS-CoV-2 need IMV more frequently than those without it.

XI. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

Abrams E, Sinha I, Fernandes R, et al. Pediatric asthma and COVID-19: The known, the unknown, and the controversial. *Pediatr Pulmonol*, 55(12):3573-8, 2020.

Al Sabahi A, Al Maskari N, Al Busaidi I, et al. Coronavirus Disease 2019 Infection in Children With Sickle Cell Disease: Case Series From Oman. *J Pediatr Hematol Oncol*. 1;43(7):e975-8, 2021.

Brodin P. Why is Covid-19 so mild in children? *Acta Paediatr*,109:1082-3, 2020.

Brotans P, Launes C, Buetas E, et al.; Kids Corona Study Group. Susceptibility to Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 Infection Among Children and Adults: A Seroprevalence Study of Family Households in the Barcelona Metropolitan Region, Spain. *Clin Infect Dis*, 15;72(12):e970-e977, 2021.

Caini S, Bellerba F, Corso F, et al. Meta-analysis of diagnostic performance of serological tests for SARS-CoV-2 antibodies up to 25 April 2020 and public health implications. *Euro Surveill*, 25(23):2000980, 2020.

Castro-Rodriguez J, Forno E. Asthma and COVID-19 in children: A systematic review and call for data. *Pediatr Pulmonol*, 55(9):2412-8, 2020.

Centers for Disease Control and Prevention .CDC Science Brief: Transmission of SARS-CoV-2 in K-12 schools, 2021. Disponível em: https://www.cdc.gov/coronavirus/2019ncov/science/sciencebriefs/transmission_k_12_schools.html . Acesso em fevereiro 2022.

Centers for Disease Control and Prevention. COVID-19 Response Team. Coronavirus Disease 2019 in Children - United States, MMWR Morb Mortal Wkly Rep. 10;69(14):422-426, 2020.

Centers for Disease Control and Prevention. Demographic Trends of COVID-19 cases and deaths in the US reported to CDC. Disponível em: <https://covid.cdc.gov/covid-data-tracker/#demographics> . Acessado em janeiro 2022.

Choi J, Choi S, Yun K. Risk Factors for Severe COVID-19 in Children: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Korean Med Sci*, 37(5):e35, 2022.

Ciprandi G, Licari A, Filippelli G, et al. Children and adolescents with allergy and/or asthma seem to be protected from coronavirus disease 2019. *Ann Allergy Asthma Immunol*, 125(3):361-2, 2020.

Cui J, Li F, Shi ZL. Origin and evolution of pathogenic coronaviruses. *Nat Rev Microbiol*, 17:181-92, 2019.

De Lusignan S, Dorward J, Correa A, et al. Risk factors for SARS-CoV-2 among patients in the Oxford Royal College of General Practitioners Research and Surveillance Centre primary care network: a cross-sectional study. *Lancet Infect Dis*, 20(9):1034-1042, 2020.

De Paula CY, Palandri GG, Fonseca TS, et al.; Pediatric COVID HC-FMUSP Study Group. Gastrointestinal manifestations are associated with severe pediatric COVID-19: A study in tertiary hospital. *J Infect*, 83(1):e22-e25, 2021.

DeBiasi RL, Song X, Delaney M, et al. Severe Coronavirus Disease-2019 in Children and Young Adults in the Washington, DC, Metropolitan Region. *J Pediatr*, 223:199-203, 2020.

Dhochak N, Singhal T, Kabra S, et al. Pathophysiology of COVID-19: Why Children Fare Better than Adults? *Indian J Pediatr*, 87(7):537-46, 2020.

Dong Y, Mo X, Hu Y, et al. Epidemiological characteristics of 2143 pediatric patients with 2019 coronavirus disease in China. *Pediatrics*, 145(6):e20200702, 2020.

Elia G, Angel A, Regacini R, et al. Acute chest syndrome and COVID-19 in sickle cell disease pediatric patients. *Hematol Transfus Cell Ther*, 43(1):104-8, 2021.

Eyres TA, Peters L, Andersson MI, et al. Reduction in incidence of non-COVID-19 respiratory virus infection amongst haematology inpatients following UK social distancing measures. *Br J Haematol*, 195(2):194-197, 2021.

Ezzine H, Cherkaoui I, Rguig A, et al. Influenza epidemiology and risk factors for severe acute respiratory infection in Morocco during the 2016/2017 and 2017/2018 seasons. *Pan Afr Med J*, 36:159, 2020

Giacomet V, Barcellini L, Stracuzzi M, et al. COVID-19 Pediatric network. Gastrointestinal Symptoms in Severe COVID-19 Children. *Pediatr Infect Dis J*, 39(10):317-20, 2020.

Global Burden of Disease 2015 Lower Respiratory Infections Collaborators (GBD). Estimates of the global, regional, and national morbidity, mortality, and aetiologies of lower respiratory tract infections in 195 countries: a systematic analysis for the global burden of disease study 2015. *Lancet Infect Dis*, 17 (11):1133–61, 2017.

Global Burden of Disease 2016 Lower Respiratory Infections Collaborators (GBD). Estimates of the global, regional, and national morbidity, mortality, and aetiologies of lower respiratory infections in 195 countries, 1990-2016: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2016. *Lancet Infect Dis*, 18:1191-210, 2018.

Global Burden of Disease Pediatrics Collaboration (GBD), Kyu HH, Pinho C, Wagner JA, et al. Global and National Burden of Diseases and Injuries Among Children and Adolescents Between 1990 and 2013: Findings From the Global Burden of Disease 2013 Study. *JAMA Pediatr*, 170(3):267-87, 2016.

Goldstein E, Lipsitch M, Cevik M. On the Effect of Age on the Transmission of SARS-CoV-2 in Households, Schools, and the Community. *J Infect Dis*, 223(3):362-369, 2021.

Graff K, Smith C, Silveira L, et al. Risk Factors for Severe COVID-19 in Children.

Pediatr Infect Dis J, 40(4):137-45, 2021.

Heilbronner C, Berteloot L, Tremolieres P, et al. Patients with sickle cell disease and suspected COVID-19 in a paediatric intensive care unit. *Br J Haematol*, 190(1):e21-4, 2020.

Henderson LA, Canna SW, Friedman KG, et al. American College of Rheumatology Clinical Guidance for Multisystem Inflammatory Syndrome in Children Associated With SARS-CoV-2 and Hyperinflammation in Pediatric COVID-19: Version 2. *Arthritis Rheumatol*, 73(4):e13-e29, 2021.

Hobbs C, Woodworth K, Young C, et al. Overcoming COVID-19 Investigators. Frequency, Characteristics and Complications of COVID-19 in Hospitalized Infants. *Pediatr Infect Dis J*, 41(3):e81-e86, 2022.

Hoang A, Chorath K, Moreira A et al. COVID-19 in 7780 pediatric patients: A systematic review. *EClinicalMedicine*, 26;24:100433, 2020.

Kanthimathinathan HK, Buckley H, Lamming C, et al. Characteristics of Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus-2 infection and comparison with influenza in children admitted to U.K. PICUs. *Crit Care Explor*, 3(3):e0362, 2021.

Kitano T, Kitano M, Krueger C, 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*, 29;16(1):e0246326, 2021.

Koh W, Malik P, Whitehead J, et al. Successful use of veno-venous extracorporeal membrane oxygenation for acute chest syndrome in a child with sickle cell disease and SARS-CoV-2. *Pediatr Pulmonol*, 57(4):1096-9, 2022.

Kuitunen I, Artama M, Mäkelä L, et al. Effect of Social Distancing Due to the COVID-19 Pandemic on the Incidence of Viral Respiratory Tract Infections in Children in Finland During Early 2020. *Pediatr Infect Dis J*, 39(12):e423-e427, 2020.

Leon-Abarca, J. Obesity and immunodeficiencies are the main pre-existing conditions associated with mild to moderate COVID-19 in children. *Pediatr Obes*, 15(12):e12713, 2020.

Liu Y, Yan LM, Wan L, Xiang TX, et al. Viral dynamics in mild and severe cases of COVID-19. *Lancet Infect Dis*, 20(6):656-657, 2020.

Lowensteyn Y, Phijffer E, Simons J, et al.; RSV GOLD Study Group. Respiratory Syncytial Virus-related Death in Children With Down Syndrome: The RSV GOLD Study. *Pediatr Infect Dis J*, 39(8):665-70, 2020.

Lu X, Zhang L, Du H, et al. SARS-CoV-2 infection in children. *New Engl J Med*, 382(17):663-5, 2020.

Melé M, Henares D, Pino R, et al. Kids-Corona Paediatric Hospitalist group. Low impact of SARS-CoV-2 infection among paediatric acute respiratory disease hospitalizations. *J Infect*, 82:414-51, 2021.

Ministério da Saúde do Brasil (MS). Boletim epidemiológico 02. Infecção humana pelo novo coronavírus 2019-nCoV. 2/Fev/2020. Disponível em: <https://portalarquivos2.saude.gov.br/images/pdf/2020/fevereiro/04/Boletimepidemiologico-SVS-04fev20.pdf> . Acesso em dezembro 2021.

Ministério da Saúde do Brasil (MS). Boletim epidemiológico 101. Doença pelo Novo Coronavírus – COVID-19. Disponível em: <https://www.gov.br/saude/pt-br/centrais-de-conteudo/publicacoes/boletins/boletins-epidemiologicos/covid-19/2022/boletim-epidemiologico-no-101-boletim-coe-coronavirus.pdf/view>. Acesso em fevereiro 2022.

Mistry R, Fischer J, Prasad P, et al. Severe complications in influenza-like illnesses. *Pediatrics*, 134(3):e684-90, 2014.

Mucalo L, Brandow A, Dasgupta M, et al. Comorbidities are risk factors for hospitalization and serious COVID-19 illness in children and adults with sickle cell disease. *Blood Adv*, 5(13):2717-24, 2021.

Nair H, Nokes DJ, Gessner BD, et al. Global burden of acute lower respiratory infections due to respiratory syncytial virus in young children: a systematic review and meta-analysis. *Lancet* 2010;375:1545-55.

Nascimento-Carvalho AC, Ruuskanen O, Nascimento-Carvalho CM. Wheezing independently predicts viral infection in children with community-acquired pneumonia. *Pediatr Pulmonol*, 54:1022-8, 2019.

Nascimento-Carvalho CM. Physical signs in children with pneumonia. *Indian Pediatr*, 38:307-8, 2001.

Oba J, Carvalho WB, Silva CA, Delgado AF. Gastrointestinal manifestations and nutritional therapy during COVID-19 pandemic: a practical guide for pediatricians. *Einstein (São Paulo)*. 18:eRW5774, 2020.

Office for National Statistics UK. Deaths registered weekly in England and Wales, provisional. UK. Disponível em:
<https://www.ons.gov.uk/peoplepopulationandcommunity/birthsdeathsandmarriages/deaths/datasets/weeklyprovisionalfiguresondeathsregisteredinenglandandwales> . Acesso em janeiro 2022.

Oliveira EA, Colosimo EA, Simões E Silva AC, et al. Clinical characteristics and risk factors for death among hospitalised children and adolescents with COVID-19 in Brazil: an analysis of a nationwide database. *Lancet Child Adolesc Health*,5(8):559-568, 2021.

Organização Mundial de Saúde (OMS). Exploratory meeting to review new evidence for Integrated Management of Childhood Illness (IMCI) danger signs: Geneva, Switzerland 4–5 September 2018. Disponível em: <https://apps.who.int/iris/handle/10665/326100>. Acesso em dezembro 2021.

Organização Mundial de Saúde (OMS). Global alert Multisystem inflammatory syndrome in children and adolescents with COVID-19: scientific brief, 15 May 2020. Disponível em: <https://www.who.int/news-room/commentaries/detail/multisystem-inflammatory-syndrome-in-children-and-adolescents-with-covid-19> . Acesso em março de 2022.

Organização Mundial de Saúde (OMS). WHO Director-General’s opening remarks at the media briefing on COVID-19: 11 March 2020. Published March 11, 2020. Acesso em 02 de março de 2022. Disponível em: <https://www.who.int/director-general/speeches/detail/who-director-general-s-opening-remarks-at-the-media-briefing-on-covid-19---11-may-2020>

Organização Mundial de Saúde (OMS). WHO Director-General’s opening remarks at the media briefing on Covid-19-11 March 2020. Disponível em: <https://www.who.int/dg/speeches/detail/who-director-general-s-opening-remarks-at-the-media-briefing-on-covid-19---11-march-2020>. Acesso em maio 2021.

Parri N, Lenge M, Buonsenso D; Coronavirus Infection in Pediatric Emergency Departments (CONFIDENCE) Research Group. Children with Covid-19 in Pediatric Emergency Departments in Italy. *N Engl J Med*, 9;383(2):187-190, 2020.

Perlman S. Another decade, another coronavirus. *N Engl J Med*, 382(8):760-762, 2020.

Pollán M, Pérez-Gómez B, Pastor-Barriuso R; ENE-COVID Study Group. Prevalence of SARS-CoV-2 in Spain (ENE-COVID): a nationwide, population-based seroepidemiological study. *Lancet*, 22;396(10250):535-544, 2020.

- Prata-Barbosa A, Lima-Setta F, Santos GRD, et al.; Brazilian Research Network in Pediatric Intensive Care, (BRnet-PIC). Pediatric patients with COVID-19 admitted to intensive care units in Brazil: a prospective multicenter study. *J Pediatr (Rio J)*, 96(5):582-592, 2020.
- Qiu H, Wu J, Hong L, et al. Clinical and epidemiological features of 36 children with coronavirus disease 2019 (COVID-19) in Zhejiang, China: an observational cohort study. *Lancet Infect Dis*, 20(6):689-96, 2020.
- Reese H, Iuliano AD, Patel NN, et al. Estimated Incidence of Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Illness and Hospitalization—United States, February–September 2020. *Clin Infect Dis*, 72(12):e1010-e1017, 2020.
- Riphagen S, Gomez X, Gonzalez-Martinez C, et al. Hyperinflammatory shock in children during COVID-19 pandemic. *Lancet*, 395(10237):1607-8, 2020.
- Rodriguez-Martinez CE, Barbosa-Ramirez J, Acuña-Cordero R. Predictors of poor outcomes of respiratory syncytial virus acute lower respiratory infections in children under 5 years of age in a middle-income tropical country based on the National Public Health Surveillance System. *Pediatr Pulmonol*, 57(5):1188-1195, 2022.
- Safadi MA. The intriguing features of COVID-19 in children and its impact on the pandemic. *J Pediatr (Rio J)*, 96(3):265-268, 2020.
- Shen K, Yang Y, Wang T, et al. Diagnosis, treatment, and prevention of 2019 novel coronavirus infection in children: experts' consensus statement. *World J Pediatr*, 16:223-31, 2020.
- Shi T, McAllister DA, O'Brien KL, et al. Global, regional, and national disease burden estimates of acute lower respiratory infections due to respiratory syncytial virus in young children in 2015: a systematic review and modelling study. *Lancet*, 390: 946-58, 2017.

Siebach M, Piedimonte G, Ley S. COVID-19 in childhood: Transmission, clinical presentation, complications and risk factors. *Pediatr Pulmonol*,56(6):1342-1356, 2021.

Silva-Pinto A, Santos-Oliveira L, Santos F, et al. COVID-19 Infection in Sickle Cell Patients in a Developing Country: A Case Series. *Acta Haematol*, 145(1):1-4, 2022.

Sociedade Brasileira de Pediatria (SBP). Departamento Científico de Infectologia: Vacinas COVID-19 em crianças no Brasil: Uma questão prioritária de saúde pública. Disponível em: https://www.sbp.com.br/fileadmin/user_upload/23325b-NA_Vacinas_COVID-19_em_crc_no_BR_Uma_questao_prioritaria_SaudePubl.pdf . Acesso em março de 2022.

Sociedade Brasileira de Pediatria (SBP). Departamento Científico de Infectologia: Novo Coronavírus (COVID-19). Disponível em: https://www.sbp.com.br/fileadmin/user_upload/22340d-DocCientifico_-_Novo_coronavirus.pdf . Acesso em março de 2022.

Swann O, Holden K, Turtle L, et al.; ISARIC4C Investigators. Clinical characteristics of children and young people admitted to hospital with COVID-19 in United Kingdom: prospective multicentre observational cohort study. *BMJ*,370:m3249, 2020.

Su S, Wong G, Shi W, et al. Epidemiology, genetic recombination, and pathogenesis of coronaviruses. *Trends Microbiol*, 24: 490-502, 2016.

Tripathi S, Gist KM, Bjornstad EC et al; Society of Critical Care Medicine Discovery Viral Infection and Respiratory Illness Universal Study (VIRUS): COVID-19 Registry Investigator Group. Coronavirus disease 2019-associated PICU admissions: a report from the Society of Critical Care Medicine Discovery Network Viral Infection and Respiratory Illness Universal Study Registry. *Pediatr Crit Care Med*, 22(7):603-615, 2021.

- Tsankov B, Allaire J, Irvine M, et al. Severe COVID-19 Infection and Pediatric Comorbidities: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Int J Infect Dis*, 103:246-56, 2021.
- Vandenberg O, Martiny D, Rochas O, van Belkum A, Kozlakidis Z. Considerations for diagnostic COVID-19 tests. *Nat Rev Microbiol*, 19(3):171-183, 2021.
- Verdoni L, Mazza A, Gervasoni A, et al. An outbreak of severe Kawasaki-like disease at the Italian epicentre of the SARS-CoV-2 epidemic: an observational cohort study. *Lancet*, 6:395(10239):1771-1778, 2020.
- Vilela T, Braga J, Loggetto S. Hemoglobinopathy and pediatrics in the time of COVID-19. *Hematol Transfus Cell Ther*, 43:87-100, 2021.
- Wang X, Li Y, Mei X, et al. Global hospital admissions and in-hospital mortality associated with all-cause and virus-specific acute lower respiratory infections in children and adolescents aged 5–19 years between 1995 and 2019: a systematic review and modelling study. *BMJ Global Health*, 6:e006014, 2021.
- Welliver R, Checchia P, Bauman J, et al. Fatality rates in published reports of RSV hospitalizations among high-risk and otherwise healthy children. *Curr Med Res Opin*, 26(9):2175-81, 2010.
- Wevers B, van der Hoek L. Recently discovered human coronaviruses. *Clin Lab Med*, 29(4):715-24, 2009.
- Woodruff R, Campbell A, Taylor C, COVID-NET surveillance team. Risk Factors for Severe COVID-19 in Children. *Pediatrics*, 22:e2021053418, 2022.
- Wu Z, McGoogan J. Characteristics of and Important Lessons From the Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Outbreak in China: Summary of a Report of 72 314 Cases From the Chinese Center for Disease Control and Prevention. *JAMA*, 323:1239-42, 2020.

Worldometers Info. COVID-19 CORONAVIRUS PANDEMIC. Disponível em: <https://www.worldometers.info/coronavirus/> Acesso em março de 2022.

Zar H, Ferkol T. The global burden of respiratory disease-impact on child health. *Pediatr Pulmonol*,49(5):430-4, 2014.

Zhu N, Zhang D, Wang W, et al. A novel coronavirus from patients with pneumonia in China, 2019. *N Engl J Med*. 382:727-733, 2020.

Zhu Y, Bloxham CJ, Hulme KD, et al. A Meta-analysis on the Role of Children in Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 in Household Transmission Clusters. *Clin Infect Dis*, 72(12):e1146-e1153, 2021.

XIII. ANEXOS

ANEXO 1

Modelo formulário padronizado de coleta de dados

ID: _____

FORMULÁRIO DE COLETA DE DADOS COVID19 - ICOM

Iniciais do nome _____ Prontuário _____
 Data de nascimento: ____/____/____ Sexo: (M) (F)
 Admissão UTIP ____/____/____ Admissão hospitalar ____/____/____
 Hospital de origem {ORIGEM} _____

PRESENÇA DE COMORBIDADES:

Prematuridade	(0) Não (1) Sim _____ semanas
Cardiopatia	(0) Não (1) Sim Qual? _____ Usa medicamentos? Quais? _____
Pneumopatia	(0) Não (1) Sim
Imunodeficiência	(0) Não (1) Sim
Outras comorbidades? Quais?	

HISTÓRIA DA DOENÇA

Duração de doença (em dias)	_____ dias (99) ns/nr	
Uso de medicamentos (listar) Quais?	Uso contínuo? (0) Não (1) Sim Para medicamentos que NÃO são de uso contínuo: - Duração: - Dose:	
<input type="checkbox"/> Baixa ingestão oral	<input type="checkbox"/> Mialgia	<input type="checkbox"/> Dificuldade respiratória
<input type="checkbox"/> Tosse	<input type="checkbox"/> Calafrios	<input type="checkbox"/> Vômitos / náuseas
<input type="checkbox"/> Febre	<input type="checkbox"/> Cefaléia	<input type="checkbox"/> SO ₂ < 92%
<input type="checkbox"/> Diarréia	<input type="checkbox"/> Manchas no corpo	<input type="checkbox"/> Cianose

EXAME FÍSICO - AVALIAÇÃO INICIAL

Peso {PESO}: _____

Estado Geral {ESTGERAL}: (0) Bom (1) Regular (2) Ruim (9) NR
Estado Sensorial: {SENSORIO}: (0) Normal (1) Irritado (2) Sonolento (9) NR
Desidratação {DESIDRATA}: (0) Não (1) Leve (2) Moderada (3) Grave (9) NR
Frequência Respiratória (ipm) {FR}: _____ (9) NR
ID: _____

Frequência cardíaca/min (bpm) {FC}: _____ (999) NR
Saturação de oxigênio (%) {SO2}: _____ (99) NR
Temperatura axilar (°C) {temp}: _____ (999) NR
Aleteo nasal {ALETEO}: (0) Não (1) Sim (9) NR
Retrações torácicas {RETRAÇÕES}: (0) Não (1) Sim (9) NR
Sibilos {SIBILOS}: (0) Não (1) Sim (9) NR Roncos {RONCOS}: (0) Não (1) Sim (9) NR Estertores crepitantes {CREPITOS}: (0) Não (1) Sim (9) NR

TRATAMENTO

Oxigenoterapia	(0) Não (1) CNO2 (2) MV ou MNRI (2) VNI (3)VM (9) NR Período: _____
Uso de drogas vasoativas	(0) Não (1) Epinefrina (2) Noradrenalina (3) Dobutamina (4) Vasopressina (5) Milrinona (6) Nipride Período: _____
Oseltamivir	(0) Não (1) Sim
Antibioticoterapia	(0) Não (1) Sim, quais? _____ Período: _____

EXAMES INICIAIS

HEMOGRAMA	Hb _____ plq _____ Leuco _____ Neut ___ % bt ___ % Li _____ Mo _____ Bas _____ Eos _____
PCR	
GASOMETRIA	PH _____ pCO2 _____ pO2 _____ Bic _____ SO2 _____ Lac _____
TC DE TÓRAX	(0) NÃO REALIZOU (1) REALIZADO – ANEXAR LAUDO

ID: _____

PAINEL VIRAL

Covid19 RT- PCR	(0) Negativo (1) Positivo (9) Não realizado
-----------------	---

Outros vírus	(0) Não realizado (1) VSR (2) Influenza (3) Adenovírus
--------------	---

OBSERVAÇÕES SOBRE A EVOLUÇÃO

DESFECHOS

(1) Alta UTI – data: __/__/__
(2) Transferência - data: __/__/__ Local: _____
(3) Óbito - data: __/__/__

ANEXO 2

Ofício do Comitê de Ética em Pesquisa (CEP)

PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP**DADOS DO PROJETO DE PESQUISA**

Título da Pesquisa: Síndrome respiratória aguda grave e COVID-19 em pacientes pediátricos

Pesquisador: Vivian Botelho Lorenzo

Área Temática:

Versão: 1

CAAE: 34810720.6.0000.0046

Instituição Proponente: Hospital Couto Maia/SES/BA

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 4.148.186

Apresentação do Projeto:

A doença por coronavírus 2019 (COVID-19) é uma infecção do trato respiratório causada por um coronavírus recém-emergente, SARS-CoV-2. Buscando conhecer melhor a participação da COVID-19 durante a atual pandemia no perfil de infecções respiratórias agudas graves nos internamentos hospitalares da população pediátrica, foi idealizado este presente estudo que pretende contribuir para preencher esta lacuna na literatura, aprimorando o atendimento em pacientes pediátricos.

Objetivo da Pesquisa:

Objetivo Primário:

Descrever características clínicas de pacientes pediátricos que desenvolveram síndrome respiratória aguda durante a pandemia de 2020 por COVID-19.

Objetivo Secundário:

Descrever a frequência de pacientes com exames positivos para SARS-COV2. • Descrever a proporção de pacientes que evoluíram desfavoravelmente com indicação de terapia intensiva ou evolução para óbito. • Descrever a frequência do uso de oxigenoterapia, ventilação não invasiva e ventilação mecânica. • Descrever o tempo médio de permanência hospitalar.

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

Por tratar-se de um estudo observacional e retrospectivo os riscos se devem quanto a divulgação dos dados dos pacientes, e os pesquisadores se comprometem em manter a privacidade e sigilo dos dados, utilizando-os apenas para essa pesquisa. Benefícios: Conhecimento sobre a participação da COVID-19 durante a atual pandemia no perfil de infecções respiratórias agudas graves nos internamentos hospitalares da população pediátrica, contribuindo para preencher esta lacuna na literatura, aprimorando o atendimento em pacientes pediátricos.

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

Pesquisa relevante que irá contribuir para o maior e melhor conhecimento sobre a forma como a COVID-19 acontece na população pediátrica.

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

Apresenta todos os termos de acordo com a Resolução 466/2012, solicita dispensa do TCLE por se tratar de um estudo observacional, onde não haverá intervenção com o paciente.

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

Meu voto é pela aprovação do presente projeto.

Considerações Finais a critério do CEP:

Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMACOES_BASICAS_DO_PROJETO_1584274.pdf	09/07/2020 15:42:00		Aceito
Folha de Rosto	folhaderostoSRAG.pdf	09/07/2020 15:41:15	Vivian Botelho Lorenzo	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	dipesnsaTCLCOVIDSRAG.odt	07/07/2020 16:44:30	Vivian Botelho Lorenzo	Aceito
Orçamento	orcamentoCOVIDSRAG.odt	07/07/2020 16:44:10	Vivian Botelho Lorenzo	Aceito
Declaração de Pesquisadores	DECLARACAORESOLUCAOVIDSRAG.docx	07/07/2020 16:43:49	Vivian Botelho Lorenzo	Aceito
Declaração de Pesquisadores	DECLARACAOCVIDSRAG.docx	07/07/2020 16:43:37	Vivian Botelho Lorenzo	Aceito
Declaração de Concordância	CartaANUENCIASRAGped.pdf	07/07/2020 16:43:11	Vivian Botelho Lorenzo	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	ProjetoCovidSRAG_pediatria.docx	07/07/2020 16:41:41	Vivian Botelho Lorenzo	Aceito

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

SALVADOR, 10 de Julho de 2020

Assinado por:

SILVIA MARIANA DE MENEZES PRISCO
Coordenador(a)

ANEXO 3
Normas de publicação do periódico
“Journal of Infection”

Author Information

Your Paper Your Way

We now differentiate between the requirements for new and revised submissions. You may choose to submit your manuscript as a single Word or PDF file to be used in the refereeing process. Only when your paper is at the revision stage, will you be requested to put your paper in to a 'correct format' for acceptance and provide the items required for the publication of your article.

To find out more, please visit the Preparation section below.

Introduction

The *Journal of Infection* publishes original papers on all aspects of infection - clinical, microbiological and epidemiological. The Journal seeks to bring together knowledge from all specialties involved in infection research and clinical practice, and present the best work in the ever-changing field of infection.

Each issue brings you Editorials that describe current or controversial topics of interest, high quality Reviews to keep you in touch with the latest developments in specific fields of interest, an Epidemiology section reporting studies in the hospital and the general community, and a lively correspondence section.

Authors must comply fully with these instructions. These guidelines generally follow the "Uniform Requirements for Manuscripts Submitted to Biomedical Journals" The complete document appears at <http://www.icmje.org>.

This journal does not encourage resubmission of rejected papers.

Journal of Infection will consider for publication an original article, review, or letter to the Editor on any aspect of infection written concisely in English provided it is not being considered for publication elsewhere. *Journal of Infection* does not accept case reports.

Submission checklist

You can use this list to carry out a final check of your submission before you send it to the journal for review. Please check the relevant section in this Guide for Authors for more details.

Ensure that the following items are present:

One author has been designated as the corresponding author with contact details:

- E-mail address
- Full postal address

All necessary files have been uploaded:

Manuscript:

- Include keywords
- All figures (include relevant captions)
- All tables (including titles, description, footnotes)
- Ensure all figure and table citations in the text match the files provided
- Indicate clearly if color should be used for any figures in print

Graphical Abstracts / Highlights files (where applicable)

Supplemental files (where applicable)

Further considerations

- Manuscript has been 'spell checked' and 'grammar checked'
- All references mentioned in the Reference List are cited in the text, and vice versa
- Permission has been obtained for use of copyrighted material from other sources (including the Internet)
- A competing interests statement is provided, even if the authors have no competing interests to declare
- Journal policies detailed in this guide have been reviewed
- Referee suggestions and contact details provided, based on journal requirements

For further information, visit our [Support Center](#).



Before You Begin

Ethics in publishing

Please see our information on [Ethics in publishing](#).

Ethics

Work on human beings that is submitted to *Journal of Infection* should comply with the principles laid down in the Declaration of Helsinki; Recommendations

guiding physicians in biomedical research involving human subjects. Adopted by the 18th World Medical Assembly, Helsinki, Finland, June 1964, amended by the 29th World Medical Assembly, Tokyo, Japan, October 1975, the 35th World Medical Assembly, Venice, Italy, October 1983, and the 41st World Medical Assembly, Hong Kong, September 1989. The manuscript should contain a statement that the work has been approved by the appropriate ethical committees related to the institution(s) in which it was performed and that subjects gave informed consent to the work. Studies involving experiments with animals must state that their care was in accordance with institution guidelines.

Studies on patients or volunteers require ethics committee approval and informed consent which should be documented in your paper. Patients have a right to privacy. Therefore identifying information, including patients' images, names, initials, or hospital numbers, should not be included in videos, recordings, written descriptions, photographs, and pedigrees unless the information is essential for scientific purposes and you have obtained written informed consent for publication in print and electronic form from the patient (or parent, guardian or next of kin where applicable). If such consent is made subject to any conditions, Elsevier must be made aware of all such conditions. Written consents must be provided to Elsevier on request. Even where consent has been given, identifying details should be omitted if they are not essential. If identifying characteristics are altered to protect anonymity, such as in genetic pedigrees, authors should provide assurance that alterations do not distort scientific meaning and editors should so note. If such consent has not been obtained, personal details of patients included in any part of the paper and in any supplementary materials (including all illustrations and videos) must be removed before submission.

Declaration of interest

All authors must disclose any financial and personal relationships with other people or organizations that could inappropriately influence (bias) their work. Examples of potential competing interests include employment, consultancies, stock ownership, honoraria, paid expert testimony, patent applications/registrations, and grants or other funding. Authors must disclose any interests in two places: 1. A summary declaration of interest statement in the title page file (if double anonymized) or the manuscript file (if single anonymized). If there are no interests to declare then please state this: 'Declarations of interest: none'. 2. Detailed disclosures as part of a separate Declaration of Interest form, which forms part of the journal's official records. It is important for potential interests to be declared in both places and that the information matches. [More information](#).

Submission declaration and verification

Submission of an article implies that the work described has not been published previously (except in the form of an abstract, a published lecture or academic thesis, see '[Multiple, redundant or concurrent publication](#)' for more information), that it is not under consideration for publication elsewhere, that its publication is approved by all authors and tacitly or explicitly by the responsible authorities where the work was carried out, and that, if accepted, it will not be published elsewhere in the same form, in English or in any other language, including electronically without the written consent of the copyright-holder. To verify originality, your article may be checked by the originality detection service [Crossref Similarity Check](#).

Use of inclusive language

Inclusive language acknowledges diversity, conveys respect to all people, is sensitive to differences, and promotes equal opportunities. Content should make no assumptions about the beliefs or commitments of any reader; contain nothing which might imply that one individual is superior to another on the grounds of age, gender, race, ethnicity, culture, sexual orientation, disability or health condition; and use inclusive language throughout. Authors should ensure that writing is free from bias, stereotypes, slang, reference to dominant culture and/or cultural assumptions. We advise to seek gender neutrality by using plural nouns ("clinicians, patients/clients") as default/wherever possible to avoid using "he, she," or "he/she." We recommend avoiding the use of descriptors that refer to personal attributes such as age, gender, race, ethnicity, culture, sexual orientation, disability or health condition unless they are relevant and valid. When coding terminology is used, we recommend to avoid offensive or exclusionary terms such as "master", "slave", "blacklist" and "whitelist". We suggest using alternatives that are more appropriate and (self-) explanatory such as "primary", "secondary", "blocklist" and "allowlist". These guidelines are meant as a point of reference to help identify appropriate language but are by no means exhaustive or definitive.

Authorship

All authors should have made substantial contributions to all of the following: (1) the conception and design of the study, or acquisition of data, or analysis and interpretation of data, (2) drafting the article or revising it critically for important intellectual content, (3) final approval of the version to be submitted.

Changes to authorship

Authors are expected to consider carefully the list and order of authors **before** submitting their manuscript and provide the definitive list of authors at the time of the original submission. Any addition, deletion or rearrangement of author names in the authorship list should be made only **before** the manuscript has been accepted and only if approved by the journal Editor. To request such a change, the Editor must receive the following from the **corresponding author**: (a) the reason for the change in author list and (b) written confirmation (e-mail, letter) from all authors that they agree with the addition, removal or rearrangement. In the case of addition or removal of authors, this includes confirmation from the author being added or removed. Only in exceptional circumstances will the Editor consider the addition, deletion or rearrangement of authors **after** the manuscript has been accepted. While the Editor considers the request, publication of the manuscript will be suspended. If the manuscript has already been published in an online issue, any requests approved by the Editor will result in a corrigendum.

Reporting clinical trials

Randomized controlled trials should be presented according to the CONSORT guidelines. At manuscript submission, authors must provide the CONSORT checklist accompanied by a flow diagram that illustrates the progress of patients through the trial, including recruitment, enrollment, randomization, withdrawal and completion, and a detailed description of the randomization procedure. The [CONSORT checklist and template flow diagram](#) are available online.

Registration of clinical trials

Registration in a public trials registry is a condition for publication of clinical trials in this journal in accordance with [International Committee of Medical Journal Editors](#) recommendations. Trials must register at or before the onset of patient enrolment. The clinical trial registration number should be included at the end of the abstract of the article. A clinical trial is defined as any research study that prospectively assigns human participants or groups of humans to one or more health-related interventions to evaluate the effects of health outcomes. Health-related interventions include any intervention used to modify a biomedical or health-related outcome (for example drugs, surgical procedures, devices, behavioural treatments, dietary interventions, and process-of-care changes). Health outcomes include any biomedical or health-related measures obtained in patients or participants, including pharmacokinetic measures and adverse events. Purely observational studies (those in which the assignment of the

medical intervention is not at the discretion of the investigator) will not require registration.

Article transfer service

This journal is part of our Article Transfer Service. This means that if the Editor feels your article is more suitable in one of our other participating journals, then you may be asked to consider transferring the article to one of those. If you agree, your article will be transferred automatically on your behalf with no need to reformat. Please note that your article will be reviewed again by the new journal. [More information](#).

Copyright

Upon acceptance of an article, authors will be asked to complete a 'Journal Publishing Agreement' (see [more information](#) on this). An e-mail will be sent to the corresponding author confirming receipt of the manuscript together with a 'Journal Publishing Agreement' form or a link to the online version of this agreement.

Subscribers may reproduce tables of contents or prepare lists of articles including abstracts for internal circulation within their institutions. [Permission](#) of the Publisher is required for resale or distribution outside the institution and for all other derivative works, including compilations and translations. If excerpts from other copyrighted works are included, the author(s) must obtain written permission from the copyright owners and credit the source(s) in the article. Elsevier has [preprinted forms](#) for use by authors in these cases.

For gold open access articles: Upon acceptance of an article, authors will be asked to complete a 'License Agreement' ([more information](#)). Permitted third party reuse of gold open access articles is determined by the author's choice of [user license](#).

Author rights

As an author you (or your employer or institution) have certain rights to reuse your work. [More information](#).

Elsevier supports responsible sharing

Find out how you can [share your research](#) published in Elsevier journals.

Role of the funding source

You are requested to identify who provided financial support for the conduct of the research and/or preparation of the article and to briefly describe the role of the sponsor(s), if any, in study design; in the collection, analysis and interpretation of data; in the writing of the report; and in the decision to submit the article for publication. If the funding source(s) had no such involvement then this should be stated.

Open access

Please visit our [Open Access page](#) for more information.

Language (usage and editing services)

Please write your text in good English (American or British usage is accepted, but not a mixture of these). Authors who feel their English language manuscript may require editing to eliminate possible grammatical or spelling errors and to conform to correct scientific English may wish to use the [English Language Editing service](#) available from Elsevier's Author Services.

International Science Editing and Asia Science Editing can provide English language and copyediting services to authors who want to publish in scientific, technical and medical journals, and need assistance before they submit their article or before it is accepted for publication. Authors can contact these services directly: International Science Editing (<http://www.internationalscienceediting.com>) and Asia Science Editing (<http://www.asiascienceediting.com>) or, for more information about language editing services, please visit <https://www.elsevier.com/languagepolishing>. Please note Elsevier neither endorses nor takes responsibility for any products, goods or services offered by outside vendors through our services or in any advertising. For more information please refer to our terms and conditions (<https://www.elsevier.com/authors>).

Submission

Our online submission system guides you stepwise through the process of entering your article details and uploading your files. The system converts your article files to a single PDF file used in the peer-review process. Editable files (e.g., Word, LaTeX) are required to typeset your article for final publication. All correspondence, including notification of the Editor's decision and requests for revision, is sent by e-mail.

Submit your article

Please submit your article

via <https://www.editorialmanager.com/yjinf/default.aspx>

Online-only publication

The *Journal of Infection* is now offering an online-only option for original scientific work. The authors of papers accepted for publication may be offered either (i) print and online publication or (ii) online-only publication. Offers will be made at the discretion of the Editor. For further details please refer to the editorial published in the journal (J Infect 2006; 53: 47).



Preparation

Queries

For questions about the editorial process (including the status of manuscripts under review) or for technical support on submissions, please visit our [Support Center](#).

NEW SUBMISSIONS

Submission to this journal proceeds totally online and you will be guided stepwise through the creation and uploading of your files. The system automatically converts your files to a single PDF file, which is used in the peer-review process.

As part of the Your Paper Your Way service, you may choose to submit your manuscript as a single file to be used in the refereeing process. This can be a PDF file or a Word document, in any format or lay-out that can be used by referees to evaluate your manuscript. It should contain high enough quality figures for refereeing. If you prefer to do so, you may still provide all or some of the source files at the initial submission. Please note that individual figure files larger than 10 MB must be uploaded separately.

References

There are no strict requirements on reference formatting at submission. References can be in any style or format as long as the style is consistent. Where applicable, author(s) name(s), journal title/book title, chapter title/article

title, year of publication, volume number/book chapter and the article number or pagination must be present. Use of DOI is highly encouraged. The reference style used by the journal will be applied to the accepted article by Elsevier at the proof stage. Note that missing data will be highlighted at proof stage for the author to correct.

Formatting requirements

There are no strict formatting requirements but all manuscripts must contain the essential elements needed to convey your manuscript, for example Abstract, Keywords, Introduction, Materials and Methods, Results, Conclusions, Artwork and Tables with Captions.

If your article includes any Videos and/or other Supplementary material, this should be included in your initial submission for peer review purposes. Divide the article into clearly defined sections.

Peer review

This journal operates a single anonymized review process. All contributions will be initially assessed by the editor for suitability for the journal. Papers deemed suitable are then typically sent to a minimum of one independent expert reviewer to assess the scientific quality of the paper. The Editor is responsible for the final decision regarding acceptance or rejection of articles. The Editor's decision is final. Editors are not involved in decisions about papers which they have written themselves or have been written by family members or colleagues or which relate to products or services in which the editor has an interest. Any such submission is subject to all of the journal's usual procedures, with peer review handled independently of the relevant editor and their research groups. [More information on types of peer review](#).

Use of word processing software

Regardless of the file format of the original submission, at revision you must provide us with an editable file of the entire article. Keep the layout of the text as simple as possible. Most formatting codes will be removed and replaced on processing the article. The electronic text should be prepared in a way very similar to that of conventional manuscripts (see also the [Guide to Publishing with Elsevier](#)). See also the section on Electronic artwork.

To avoid unnecessary errors you are strongly advised to use the 'spell-check' and 'grammar-check' functions of your word processor.

Article Structure

The text should comprise the following sections: Summary, Key words, Introduction, Materials (or Patients) and Methods, Results, Discussion, Acknowledgements and References. Tables, Figures and Legends to figures should be on separate sheets.

Letters to the editor should be:

- Less than 1000 words in length
- Less than 10 references
- Maximum of 2 figures or tables

Essential Title Page Information

- **Title.** Concise and informative. Titles are often used in information-retrieval systems. Avoid abbreviations and formulae where possible. Your title should not exceed 100 letters.
- **Running Title** You should include a running title which does not exceed 50 letters.
- **Author names and affiliations.** Where the family name may be ambiguous (e.g., a double name), please indicate this clearly. Present the authors' affiliation addresses (where the actual work was done) below the names. Indicate all affiliations with a lower-case superscript letter immediately after the author's name and in front of the appropriate address. Provide the full postal address of each affiliation, including the country name and, if available, the e-mail address of each author.
- **Corresponding author.** Clearly indicate who will handle correspondence at all stages of refereeing and publication, also post-publication. **Ensure that phone numbers (with country and area code) are provided in addition to the e-mail address and the complete postal address. Contact details must be kept up to date by the corresponding author.**
- **Present/permanent address.** If an author has moved since the work described in the article was done, or was visiting at the time, a 'Present address' (or 'Permanent address') may be indicated as a footnote to that author's name. The address at which the author actually did the work must be retained as the main, affiliation address. Superscript Arabic numerals are used for such footnotes.

Highlights

Highlights are mandatory for this journal as they help increase the discoverability of your article via search engines. They consist of a short collection of bullet points that capture the novel results of your research as well as new methods

that were used during the study (if any). Please have a look at the examples here: [example Highlights](#).

Highlights should be submitted in a separate editable file in the online submission system. Please use 'Highlights' in the file name and include 3 to 5 bullet points (maximum 85 characters, including spaces, per bullet point).

Abstract

A structured abstract of your manuscript, a maximum of 200 words, summarizing the content, should be provided on a separate sheet following the title page. This must be divided into sections entitled Objectives; Methods; Results; Conclusions.

Graphical abstract

Although a graphical abstract is optional, its use is encouraged as it draws more attention to the online article. The graphical abstract should summarize the contents of the article in a concise, pictorial form designed to capture the attention of a wide readership. Graphical abstracts should be submitted as a separate file in the online submission system. Image size: Please provide an image with a minimum of 531 × 1328 pixels (h × w) or proportionally more. The image should be readable at a size of 5 × 13 cm using a regular screen resolution of 96 dpi. Preferred file types: TIFF, EPS, PDF or MS Office files. You can view [Example Graphical Abstracts](#) on our information site.

Authors can make use of Elsevier's [Illustration Services](#) to ensure the best presentation of their images and in accordance with all technical requirements.

Keywords

Authors should provide Keywords from their summary. They should include those published in Medical Subject Headings - Annotated Alphabetical List, U.S. Department of Health and Human Services (new volume every year).

Units and Abbreviations

Microbes should be referred to by their scientific names according to the binominal system used in the latest edition of Bergey's Manual of Systematic Bacteriology (The Williams and Wilkins Co.). When first mentioned, the name should be in full and underlined - to denote italics. Thenceforward, the genus should be abbreviated to its initial letter, e.g. 'S. aureus' not 'Staph. aureus'. If abbreviation is likely to cause confusion or render the intended meaning(s)

unclear the names of organisms should be given in full. Only those names included in the Approved Lists of Bacterial Names (Int J Syst Bacteriol 1980; 30: 225-420) and/or which have been validly published in the Int J Syst Bacteriol since January 1980 are acceptable. If there is a good reason to use a name that does not have standing in nomenclature, it should be enclosed in quotation marks and an appropriate statement concerning its use made in the text (e.g. Int J Syst Bacteriol 1980; 30: 547-556). Symbols for units of measurement must accord with the Systeme International (SI). However, blood pressure should be expressed in mmHg and haemoglobin as g/dl. Drugs should be referred to by their generic, and not proprietary, name(s); for guidance the latest edition of the British National Formulary should be consulted.

Acknowledgements

Collate acknowledgements in a separate section at the end of the article before the references. All contributors who do not meet the criteria for authorship as defined above should be listed in an acknowledgements section. Examples of those who might be acknowledged include a person who provided purely technical help, writing assistance, or a department chair who provided only general support. Authors should disclose whether they had any writing assistance and identify the entity that paid for this assistance.

Formatting of funding sources

List funding sources in this standard way to facilitate compliance to funder's requirements:

Funding: This work was supported by the National Institutes of Health [grant numbers xxxx, yyyy]; the Bill & Melinda Gates Foundation, Seattle, WA [grant number zzzz]; and the United States Institutes of Peace [grant number aaaa].

It is not necessary to include detailed descriptions on the program or type of grants and awards. When funding is from a block grant or other resources available to a university, college, or other research institution, submit the name of the institute or organization that provided the funding.

If no funding has been provided for the research, please include the following sentence:

This research did not receive any specific grant from funding agencies in the public, commercial, or not-for-profit sectors.

Footnotes

Footnotes should be used sparingly. Number them consecutively throughout the article. Many word processors build footnotes into the text, and this feature may be used. Should this not be the case, indicate the position of footnotes in the text and present the footnotes themselves separately at the end of the article.

Artwork

General points

- Illustrations should be numbered in Arabic numerals (e.g. Fig. 3) according to their sequence in the text.
- Each figure should have a title that makes its meaning clear without reference to the text.
- The identity of patients shown in photographs should either be concealed, or they should give written consent; a copy of consent should accompany the photograph. Simple masking of eyes in a photograph may not be sufficient.
- Make sure you use uniform lettering and sizing of your original artwork.
- Embed the used fonts if the application provides that option.
- Aim to use the following fonts in your illustrations: Arial, Courier, Times New Roman, Symbol, or use fonts that look similar.
- Use a logical naming convention for your artwork files.
- Provide captions to illustrations separately.
- Size the illustrations close to the desired dimensions of the printed version.
- Submit each illustration as a separate file.

A detailed guide on electronic artwork is available on our website:

<https://www.elsevier.com/artworkinstructions>

You are urged to visit this site; some excerpts from the detailed information are given here.

Formats

If your electronic artwork is created in a Microsoft Office application (Word, PowerPoint, Excel) then please supply 'as is' in the native document format. Regardless of the application used other than Microsoft Office, when your electronic artwork is finalized, please 'Save as' or convert the images to one of the following formats (note the resolution requirements for line drawings, halftones, and line/halftone combinations given below):

EPS (or PDF): Vector drawings, embed all used fonts.

TIFF (or JPEG): Color or grayscale photographs (halftones), keep to a minimum of 300 dpi.

TIFF (or JPEG): Bitmapped (pure black & white pixels) line drawings, keep to a minimum of 1000 dpi.

TIFF (or JPEG): Combinations bitmapped line/half-tone (color or grayscale),

keep to a minimum of 500 dpi.

Please do not:

- Supply files that are optimized for screen use (e.g., GIF, BMP, PICT, WPG); these typically have a low number of pixels and limited set of colors;
- Supply files that are too low in resolution;
- Submit graphics that are disproportionately large for the content.

Color artwork

Please make sure that artwork files are in an acceptable format (TIFF (or JPEG), EPS (or PDF) or MS Office files) and with the correct resolution. If, together with your accepted article, you submit usable color figures then Elsevier will ensure, at no additional charge, that these figures will appear in color online (e.g., ScienceDirect and other sites) in addition to color reproduction in print. [Further information on the preparation of electronic artwork.](#)

Figure captions

Ensure that each illustration has a caption. A caption should comprise a brief title (**not** on the figure itself) and a description of the illustration. Keep text in the illustrations themselves to a minimum but explain all symbols and abbreviations used.

Tables

Tables should be numbered in Arabic numerals (e.g. Table 3). Each one should be on a separate sheet and have a title that makes its meaning clear without reference to the text included.

Web references

As a minimum, the full URL should be given and the date when the reference was last accessed. Any further information, if known (DOI, author names, dates, reference to a source publication, etc.), should also be given. Web references can be listed separately (e.g., after the reference list) under a different heading if desired, or can be included in the reference list.

Data references

This journal encourages you to cite underlying or relevant datasets in your manuscript by citing them in your text and including a data reference in your Reference List. Data references should include the following elements: author

name(s), dataset title, data repository, version (where available), year, and global persistent identifier. Add [dataset] immediately before the reference so we can properly identify it as a data reference. The [dataset] identifier will not appear in your published article.

Reference management software

Most Elsevier journals have their reference template available in many of the most popular reference management software products. These include all products that support [Citation Style Language styles](#), such as [Mendeley](#). Using citation plug-ins from these products, authors only need to select the appropriate journal template when preparing their article, after which citations and bibliographies will be automatically formatted in the journal's style. If no template is yet available for this journal, please follow the format of the sample references and citations as shown in this Guide. If you use reference management software, please ensure that you remove all field codes before submitting the electronic manuscript. [More information on how to remove field codes from different reference management software](#).

Reference formatting

There are no strict requirements on reference formatting at submission. References can be in any style or format as long as the style is consistent. Where applicable, author(s) name(s), journal title/book title, chapter title/article title, year of publication, volume number/book chapter and the article number or pagination must be present. Use of DOI is highly encouraged. The reference style used by the journal will be applied to the accepted article by Elsevier at the proof stage. Note that missing data will be highlighted at proof stage for the author to correct. If you do wish to format the references yourself they should be arranged according to the following examples:

Reference style

Journal reference style follows the 'Vancouver' style (Br Med J 1982; 284: 1766-1770). When the number of authors is six or less, the names and initials of all should be given in the reference list; when seven or more, the first six names should be cited, followed by et al. Authors are responsible for checking the accuracy of all references and ensuring that all given in the text agree with those in the reference list. Example: 1. McConkey B, Crockson R A, Crockson A P, Wilkinson A R. The effect of some anti-inflammatory drugs on the acute phase proteins in rheumatoid arthritis. Q J Med 1973; 42: 785-791. References to book chapters should be set out: Example: 1. Weinstein L, Schwartz M N. Pathogenic

properties of invading micro-organisms. In: Soderman W A Jr, Soderman W A, eds. Pathologic physiology: mechanisms of disease. W B Saunders, 1974: 457-472. References cited solely in tables and/or legends to figures should be numbered in accordance with the sequence established by the first mention in the text of the table or illustration. Papers submitted with references or other features which fail to comply with these instructions will be returned, and not considered for publication until resubmitted in the required style. When citing an Elsevier journal, include the digital object identifier (DOI), if noted, from the article's title page. Please note the following examples. 1. Munday PE. Pelvic inflammatory disease - an evidence-based approach to diagnosis. *J Infect* 2000; 40: 31-41, <https://doi.org/10.1053/jinf.1999.06092>. Colebunders R, Borchert M. Ebola haemorrhagic fever - a review. *J Infect*, <https://doi.org/10.1053/jinf.1999.0603>.

DNA sequences and GenBank accession numbers

Many journals cite "gene accession numbers" in their running text and footnotes. Gene accession numbers refer to genes or DNA sequences about which further information can be found in the databases at the National Center for Biotechnical Information (NCBI) at the National Library of Medicine. Elsevier authors wishing to enable other scientists to use the accession numbers cited in their papers via links to these sources, should type this information in the following manner: For each and every accession number cited in an article, authors should type the accession number in bold, underlined text. Letters in the accession number should always be capitalised (see example below). This combination of letters and format will enable Elsevier's typesetters to recognise the relevant texts as accession numbers and add the required link to GenBank's sequences. **Example:** "GenBank accession nos. **AI631510** , **AI631511** , **AI632198** , and **BF223228**), a B-cell tumor from a chronic lymphatic leukemia (Gen Bank accession no. **BE675048**), and a T-cell lymphoma (GenBank accession no. **AA361117**)". Authors are encouraged to check accession numbers used very carefully. **An error in a letter or number can result in a dead link.** In the final version of the **printed article**, the accession number text will not appear bold or underlined. In the final version of the **electronic copy**, the accession number text will be linked to the appropriate source in the NCBI databases enabling readers to go directly to that source from the article.

Data visualization

Include interactive data visualizations in your publication and let your readers interact and engage more closely with your research. Follow the

instructions [here](#) to find out about available data visualization options and how to include them with your article.

Supplementary material

Supplementary material such as applications, images and sound clips, can be published with your article to enhance it. Submitted supplementary items are published exactly as they are received (Excel or PowerPoint files will appear as such online). Please submit your material together with the article and supply a concise, descriptive caption for each supplementary file. If you wish to make changes to supplementary material during any stage of the process, please make sure to provide an updated file. Do not annotate any corrections on a previous version. Please switch off the 'Track Changes' option in Microsoft Office files as these will appear in the published version.

Research data

This journal encourages and enables you to share data that supports your research publication where appropriate, and enables you to interlink the data with your published articles. Research data refers to the results of observations or experimentation that validate research findings. To facilitate reproducibility and data reuse, this journal also encourages you to share your software, code, models, algorithms, protocols, methods and other useful materials related to the project.

Below are a number of ways in which you can associate data with your article or make a statement about the availability of your data when submitting your manuscript. If you are sharing data in one of these ways, you are encouraged to cite the data in your manuscript and reference list. Please refer to the "References" section for more information about data citation. For more information on depositing, sharing and using research data and other relevant research materials, visit the [research data](#) page.

Data linking

If you have made your research data available in a data repository, you can link your article directly to the dataset. Elsevier collaborates with a number of repositories to link articles on ScienceDirect with relevant repositories, giving readers access to underlying data that gives them a better understanding of the research described.

There are different ways to link your datasets to your article. When available,

you can directly link your dataset to your article by providing the relevant information in the submission system. For more information, visit the [database linking page](#).

For [supported data repositories](#) a repository banner will automatically appear next to your published article on ScienceDirect.

In addition, you can link to relevant data or entities through identifiers within the text of your manuscript, using the following format: Database: xxxx (e.g., TAIR: AT1G01020; CCDC: 734053; PDB: 1XFN).

Mendeley Data

This journal supports Mendeley Data, enabling you to deposit any research data (including raw and processed data, video, code, software, algorithms, protocols, and methods) associated with your manuscript in a free-to-use, open access repository. During the submission process, after uploading your manuscript, you will have the opportunity to upload your relevant datasets directly to *Mendeley Data*. The datasets will be listed and directly accessible to readers next to your published article online.

For more information, visit the [Mendeley Data for journals page](#).

Data statement

To foster transparency, we encourage you to state the availability of your data in your submission. This may be a requirement of your funding body or institution. If your data is unavailable to access or unsuitable to post, you will have the opportunity to indicate why during the submission process, for example by stating that the research data is confidential. The statement will appear with your published article on ScienceDirect. For more information, visit the [Data Statement page](#).



After Acceptance

Online proof correction

To ensure a fast publication process of the article, we kindly ask authors to provide us with their proof corrections within two days. Corresponding authors will receive an e-mail with a link to our online proofing system, allowing

annotation and correction of proofs online. The environment is similar to MS Word: in addition to editing text, you can also comment on figures/tables and answer questions from the Copy Editor. Web-based proofing provides a faster and less error-prone process by allowing you to directly type your corrections, eliminating the potential introduction of errors.

If preferred, you can still choose to annotate and upload your edits on the PDF version. All instructions for proofing will be given in the e-mail we send to authors, including alternative methods to the online version and PDF.

We will do everything possible to get your article published quickly and accurately. Please use this proof only for checking the typesetting, editing, completeness and correctness of the text, tables and figures. Significant changes to the article as accepted for publication will only be considered at this stage with permission from the Editor. It is important to ensure that all corrections are sent back to us in one communication. Please check carefully before replying, as inclusion of any subsequent corrections cannot be guaranteed. Proofreading is solely your responsibility.

Offprints

The corresponding author will, at no cost, receive 25 free paper offprints, or alternatively a customized [Share Link](#) providing 50 days free access to the final published version of the article on [ScienceDirect](#). The Share Link can be used for sharing the article via any communication channel, including email and social media. For an extra charge, paper offprints can be ordered via the offprint order form which is sent once the article is accepted for publication. Both corresponding and co-authors may order offprints at any time via Elsevier's [Author Services](#). Corresponding authors who have published their article gold open access do not receive a Share Link as their final published version of the article is available open access on ScienceDirect and can be shared through the article DOI link.

Disclaimer

The opinions expressed in the Journal are those of the authors, and not necessarily the Editorial Board or publishers. Ultimate responsibility in use and checking drug doses mentioned in the Journal, and in interpretation of published material lies with the physician concerned. Neither the Editorial Board nor the publishers can accept any liability whatsoever in respect of a claim for damages arising there from.



Author Inquiries

Visit the [Elsevier Support Center](#) to find the answers you need. Here you will find everything from Frequently Asked Questions to ways to get in touch. You can also [check the status of your submitted article](#) or find out [when your accepted article will be published](#).

