

+



MINISTÉRIO DA EDUCAÇÃO  
UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE  
**PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS DA SAÚDE**

**Maíra Machado da Silva**

**COVID LONGA EM CRIANÇAS HOSPITALIZADAS COM INFECÇÃO PELO SARS-COV2:  
UMA REVISÃO SISTEMÁTICA DE ESTUDOS OBSERVACIONAIS**

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em  
Ciências da Saúde da Universidade Federal do Rio Grande,  
como requisito parcial para obtenção do título de Mestre em  
Ciências da Saúde.

Orientador: Prof. Dr. Linjie Zhang.

Rio Grande/RS

Junho/ 2023

**COVID LONGA EM CRIANÇAS HOSPITALIZADAS COM INFECÇÃO PELO SARS-COV2:  
UMA REVISÃO SISTEMÁTICA DE ESTUDOS OBSERVACIONAIS**

Esta dissertação foi submetida ao processo de avaliação pela Banca Examinadora para obtenção do título de **Mestre em Ciências da Saúde**

Aprovada sua versão final em 10/07/2023 atendendo as normas de legislação vigente da Universidade Federal do Rio Grande, Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde.

Área de Concentração: Ciências da Saúde.

---

Prof. Dr. Flávio Manoel Rodrigues da Silva Júnior

Coordenador do Curso de Pós-Graduação em Ciências da Saúde

**COMISSÃO DE AVALIAÇÃO:**

Prof. Dr. Linjie Zhang - FURG  
Presidente

.....

Prof. Dra. Elaine Pinto Albernaz - UFPel  
Membro externo

.....

Prof. Dr. Michael Pereira da Silva - FURG  
Membro interno

.....

Prof. Dra. Simone de Menezes Karam - FURG  
Suplente

.....

### Ficha Catalográfica

S586c Silva, Maíra Machado da.  
COVID longa em crianças hospitalizadas com infecção pelo SARS-  
COV2 : uma revisão sistemática de estudos observacionais / Maíra  
Machado da Silva. – 2023.  
62 f.

Dissertação (mestrado) – Universidade Federal do Rio Grande –  
FURG, Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde,  
Rio Grande/RS, 2023.

Orientador: Dr. Linjie Zhang.

1. COVID-19 2. Crianças 3. Hospitalização 4. COVID longa 5.  
Epidemiologia 6. Revisão sistemática 7. Meta-análise  
I. Zhang, Linjie II. Título.

CDU 578-053.2

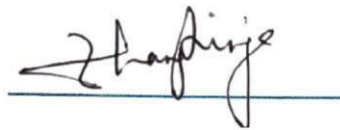
Catálogo na Fonte: Bibliotecária Vanessa Ceiglinski Nunes CRB 10/2174

### ATA DA SESSÃO DE DEFESA PÚBLICA DE DISSERTAÇÃO DE MESTRADO EM CIÊNCIAS DA SAÚDE

A banca examinadora, designada pela Portaria nº 1718/2023 de dezenove de junho de dois mil e vinte e três, orientada pelo Prof. Dr. Linjie Zhang, reuniu-se no dia dez de julho de dois mil e vinte e três, às quatorze horas, por meio de videoconferência (<https://meet.jit.si/VerticalTroopsStruggleNamely>), para avaliar a Dissertação de Mestrado do Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde, intitulada: **“COVID LONGA EM CRIANÇAS HOSPITALIZADAS COM INFECÇÃO PELO SARS-COV2: UMA REVISÃO SISTEMÁTICA DOS ESTUDOS OBSERVACIONAIS”** da mestranda Maíra Machado da Silva. Para o início dos trabalhos, o Senhor Presidente procedeu à abertura oficial da sessão, com a apresentação dos membros da banca examinadora. A seguir, prestou esclarecimentos sobre a dinâmica de funcionamento da sessão, concedendo o tempo de até 30 (trinta) minutos para a apresentação da dissertação pela mestranda, que iniciou às 14:05 horas e terminou às 14:00 horas e 30 minutos. Após a apresentação, passou a palavra aos membros da banca examinadora, para que procedessem à arguição e apresentassem suas críticas e sugestões. Ao término dessa etapa de avaliação, de acordo com os membros da banca examinadora, a dissertação de mestrado avaliada foi **APROVADA**.

Rio Grande, 10 de julho de 2023.

Prof. Dr. Linjie Zhang (Orientador – FURG)



Profa. Dra. Elaine Pinto Albernaz (Externo - UFPEL)



Prof. Dr. Michael Pereira da Silva (Titular - FURG)



Profa. Dra. Simone de Menezes Karam (Suplente - FURG)



Ciente:



Mestranda Maíra Machado da Silva

## AGRADECIMENTOS

Agradeço em primeiro lugar ao meu orientador Prof. Dr. Linjie Zhang pela empatia, paciência e expertise que foram fundamentais para o desenvolvimento deste trabalho. Seu apoio constante e disponibilidade foram essenciais para a conclusão desta dissertação. Sou imensamente grata por toda a dedicação e confiança depositada em mim.

Agradeço a minha família que esteve ao meu lado durante todo esse processo. Aos meus pais, Getúlio Silva e Maira Machado, e ao meu padastro, Tiago Fagundes, pelo amor, incentivo e suporte incondicionais. Agradeço também à minha filha, Nathalia Ribeiro e ao meu noivo, Arthur Salles, por serem minha fonte de motivação e por me apoiarem em cada etapa dessa jornada acadêmica. Agradeço, ainda, à minha irmã, Fernanda Machado, e à sua família. Seu apoio constante, palavras de encorajamento e crença em meu potencial impulsionaram-me a continuar e não desistir. Sou grata pela força e inspiração que sempre encontrei em vocês.

As colegas de mestrado que me acompanharam desde o início desse ciclo e se tornaram essenciais nessa jornada, Rafaella Sinnott, Juliana Rocha, Lívia Freitas, Mariana Mello e Mariana Tavares, agradeço a cada uma de vocês pela troca de experiências, pelas discussões enriquecedoras e pelo apoio mútuo, a jornada não teria sido a mesma sem a amizade e parceria de vocês.

Agradeço, em especial, à minha amiga Stèphanie Jesien, por ser uma companheira leal, por ouvir minhas angústias e compartilhar minhas alegrias. Sua amizade foi um porto seguro ao longo desses anos e sou imensamente grata por sua presença em minha vida.

Por fim, gostaria de salientar minha profunda gratidão à minha filha, Nathalia Ribeiro, e ao meu noivo, Arthur Saldanha Salles. Vocês foram verdadeiramente indispensáveis e primordiais para a conclusão desta jornada. Seu amor, apoio incondicional, compreensão e paciência foram essenciais para que eu pudesse me dedicar a este trabalho. Sou grata por todo o suporte emocional, motivação e encorajamento que recebi de vocês.

Dedico este título de mestre para minha mãe Maira.

## LISTA DE ILUSTRAÇÕES

<b>Tabela 1.</b> Características dos estudos incluídos .....	52
<b>Tabela 2.</b> Sintomas sistêmicos da COVID longa ( $\geq 3$ meses e $< 12$ meses após a COVID-19).....	54
<b>Tabela 3.</b> Sintomas cardiovasculares e dermatológicos da COVID longa ( $\geq 3$ meses e $< 12$ meses após a COVID-19).....	55
<b>Tabela suplementar 1.</b> Avaliação de qualidade dos estudos incluídos baseado nos critérios de NHLBI/NIH. ....	56
<b>Figura 1.</b> Fluxograma da seleção dos estudos incluídos na revisão. ....	57
<b>Figura 2.</b> Sintomas Respiratórios da COVID longa ( $\geq 3$ meses e $< 12$ meses após a COVID-19). ....	58
<b>Figura 3.</b> Sintomas Neuropsicológicos da COVID longa ( $\geq 3$ meses e $< 12$ meses após a COVID-19) .....	59
<b>Figura 4.</b> Sintomas Gastrointestinais da COVID longa ( $\geq 3$ meses e $< 12$ meses após a COVID-19). ....	60
<b>Figura 5.</b> Sintomas COVID longa 12 meses após a COVID-19 .....	61

## **LISTA DE SIGLAS E ABREVIATURAS**

ALT – Alanina aminotransferase  
AST – Aspartato aminotransferase  
COVID-19 – Doença causada pelo SARS-CoV-2  
FURG – Universidade Federal do Rio Grande  
IgG – Imunoglobulina G  
IgM – Imunoglobulina M  
LRA – Lesão Renal Aguda  
OMS – Organização Mundial de Saúde  
PCR – Proteína C Reativa  
PCT – Procalcitonina  
PTT – Púrpura trombocitopênica trombótica  
RT-PCR – Transcrição reversa seguida de reação em cadeia da polimerase  
SARS-CoV-2 – Vírus da família dos coronavírus  
SDRA – Síndrome do desconforto respiratório agudo  
SES – Secretarias Estaduais de Saúde  
SIM-P – Síndrome Inflamatória Multissistêmica Pediátrica  
SNI – Síndrome renal idiopática  
SpO<sub>2</sub> – Saturação periférica de oxigênio  
TC – Tomografia Computadorizada  
TP – Tempo de Protrombina  
TRS – Terapia de substituição renal  
UTI – Unidade de Terapia Intensiva  
UTIP – Unidade de Terapia Intensiva Pediátrica  
VSG – Velocidade de sedimentação globular  
VSR – Vírus sincicial respiratório

## SUMÁRIO

<b>1. INTRODUÇÃO.....</b>	<b>9</b>
<b>2. REVISÃO BIBLIOGRÁFICA .....</b>	<b>12</b>
<b>2.1 COVID-19 na população pediátrica .....</b>	<b>12</b>
<b>2.2 Características clínicas de pacientes pediátricos hospitalizados por COVID-19</b>	<b>13</b>
<b>2.2 Síndrome Inflamatória Multissistêmica Pediátrica (SIM-P) .....</b>	<b>15</b>
<b>2.3 Evidências de revisões sistemáticas sobre pacientes pediátricos internados com COVID-19.....</b>	<b>17</b>
<b>3. JUSTIFICATIVA .....</b>	<b>27</b>
<b>4. OBJETIVOS .....</b>	<b>28</b>
<b>4.1 Objetivo geral.....</b>	<b>28</b>
<b>4.2 Objetivos específicos .....</b>	<b>28</b>
<b>5. METODOLOGIA.....</b>	<b>29</b>
<b>5.1 Delineamento da pesquisa .....</b>	<b>29</b>
<b>5.2 Critérios de inclusão e exclusão do estudo.....</b>	<b>29</b>
<b>5.3 Processo de busca dos estudos. ....</b>	<b>29</b>
<b>5.4 Processo de seleção e de avaliação do risco de viés do estudo .....</b>	<b>30</b>
<b>5.5 Extração de dados.....</b>	<b>30</b>
<b>5.6 Análise estatística e síntese de dados .....</b>	<b>31</b>
<b>6. REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS .....</b>	<b>31</b>



## RESUMO

**Objetivo:** investigar a prevalência das manifestações clínicas da COVID longa em crianças hospitalizadas com infecções por SARS Cov-2 (COVID-19). **Métodos:** Trata-se de uma revisão sistemática de estudos observacionais. A busca eletrônica foi realizada nas bases de dados do PUBMED e EMBASE de artigos publicados até março de 2023, utilizando a seguinte estratégia: "Long COVID" OR "post-acute COVID" OR " post COVID syndrome" OR "Long-term COVID" OR " late COVID sequelae " OR "persistent COVID" OR "chronic COVID syndrome". Com limitação: "Child: birth-18 years". Foram incluídos os estudos observacionais (caso-controle, transversal, coorte ou série de casos) que investigaram as manifestações clínicas da COVID longa em crianças (<18 anos) internadas com a COVID-19. A COVID longa foi definida como a permanência das manifestações clínico-laboratoriais da COVID-19 por 3 meses ou mais após o início da doença. A seleção dos estudos e a extração de dados foram realizadas independentemente por pelo menos dois investigadores e as discordâncias entre os investigadores foram resolvidas pelo consenso. A qualidade de estudos foi avaliada independentemente por 2 investigadores, baseada nas recomendações de Study Quality Assessment Tools de NIH, sendo classificada como boa, razoável e pobre. A estimativa somatória de prevalência das manifestações clínicas da COVID longa foi obtida através de meta-análise utilizando o modelo de efeitos aleatórios. A meta-análise da prevalência foi estratificada de acordo com sistemas envolvidos, sendo realizada para dois períodos após a fase aguda da COVID-19:  $\geq 3$  meses e  $< 12$  meses e  $\geq 12$  meses. A meta-análise foi realizada no programa de estatística Stata 11. **Resultados:** Foram incluídos 11 estudos envolvendo com 2279 pacientes. A qualidade foi classificada como boa ou razoável na maioria dos estudos. No período entre  $\geq 3$  meses e  $< 12$  meses após a COVID-19, o sintoma mais frequente foi intolerância ao exercício com prevalência somatória de 29% (IC 95%: 7-57%), seguida por sintomas respiratórios não específicos (12%, IC 95%: 0-48%) e sintomas gastrointestinais não específicos (10%, IC95%: 0-37%). No período  $\geq 12$  meses após a COVID-19, a prevalência dos sintomas da COVID longa foi menor, sendo 6% (IC 95%: 2-10%) para intolerância ao exercício e 3% (IC 95%: 0-8%) para fadiga. **Conclusões:** As manifestações da COVID longa em crianças internadas incluem sintomas de diversos sistemas, sendo mais prevalentes no período até 12 meses após a fase aguda da COVID-19.

**Palavras chaves:** COVID-19, crianças, hospitalização, COVID Longa, epidemiologia, revisão sistemática, meta-análise

## ABSTRACT

**Objective:** To investigate the prevalence of long COVID clinical manifestations in hospitalized children with SARS-CoV-2 (COVID-19) infections. **Methods:** This is a systematic review of observational studies. Electronic searches were conducted in the PUBMED and EMBASE databases for articles published until March 2023, using the following strategy: "Long COVID" OR "post-acute COVID" OR "post COVID syndrome" OR "Long-term COVID" OR "late COVID sequelae" OR "persistent COVID" OR "chronic COVID syndrome". The search was limited to "Child: birth-18 years". Observational studies (case-control, cross-sectional, cohort, or case series) investigating the clinical manifestations of long COVID in children (<18 years) hospitalized with COVID-19 were included. Long COVID was defined as the persistence of clinical and laboratory manifestations of COVID-19 for 3 months or more after the onset of the disease. Study selection and data extraction were independently performed by at least two investigators, and discrepancies between investigators were resolved through consensus. Study quality was independently assessed by 2 investigators based on the recommendations of NIH Study Quality Assessment Tools and classified as good, fair, or poor. The pooled prevalence estimate of clinical manifestations of long COVID was obtained through meta-analysis using a random-effects model. Meta-analysis of prevalence was stratified by systems involved and performed for two periods after the acute phase of COVID-19:  $\geq 3$  months and  $< 12$  months, and  $\geq 12$  months. The meta-analysis was conducted using the Stata 11 statistical software. **Results:** Eleven studies involving 2279 patients were included. The quality of most studies was classified as good or fair. In the period between  $\geq 3$  months and  $< 12$  months after COVID-19, the most frequent symptom was exercise intolerance with a pooled prevalence of 29% (95% CI: 7-57%), followed by nonspecific respiratory symptoms (12%, 95% CI: 0-48%) and nonspecific gastrointestinal symptoms (10%, 95% CI: 0-37%). In the period  $\geq 12$  months after COVID-19, the prevalence of long COVID symptoms was lower, with 6% (95% CI: 2-10%) for exercise intolerance and 3% (95% CI: 0-8%) for fatigue. **Conclusions:** Long COVID manifestations in hospitalized children include symptoms from various systems, with higher prevalence in the period up to 12 months after the acute phase of COVID-19.

**Keywords:** COVID-19, children, hospitalization, long COVID, epidemiology, systematic review, meta-analysis.

## 1. INTRODUÇÃO

Em março de 2020 a COVID-19 foi considerada como pandemia pela Organização Mundial de Saúde (OMS) devido ao seu impacto no cenário da saúde mundial (SILVA et al., 2020). A pandemia de COVID-19 afetou milhões de pessoas em todo o mundo, incluindo crianças que, embora tenham sido afetadas em menor número do que os adultos, elas ainda correm o risco de contrair o vírus e desenvolver complicações (ALMEIDA et al.; MARTINS et al., 2021; ZIMMERMANN et al., 2020).

No Brasil, o primeiro caso confirmado de COVID-19 foi notificado pelo Ministério da Saúde em fevereiro de 2020. Baseado nos dados diários informados pelas Secretarias Estaduais de Saúde (SES) ao Ministério da Saúde, de 26 de fevereiro de 2020 a 31 de dezembro de 2022, foram confirmados 36.331.281 casos e 693.853 óbitos por COVID-19 no Brasil (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2023). Em nota técnica da Sociedade Brasileira de Pediatria referentes a hospitalizações e mortes por COVID-19 em crianças e adolescentes de 0 a 19 anos representou 2,46% do total de hospitalizações (14.638/594.587) e 0,62% de todas as mortes (1.203/191.552) no ano de 2020; os dados disponíveis até o dia 01 de março de 2021, trazem o percentual de hospitalizações e mortes em crianças respectivamente de 1,79% (2.057 de um total de 114.817 hospitalizações) e 0,39% (121 de um total de 30.305 mortes) (SOCIEDADE BRASILEIRA DE PEDIATRIA, 2021).

A infecção pelo vírus SARS-CoV-2 pode manifestar sintomas respiratórios como tosse, febre e fadiga em pacientes sintomáticos (ALMEIDA et al.; MARTINS et al., 2021; ZIMMERMANN et al., 2020). Alguns grupos são considerados vulneráveis por manifestar a forma grave da doença, como os idosos e indivíduos que possuem alguma comorbidade (ALMEIDA et al., 2021; PRATA-BARBOSA et al.; ZIMMERMANN et al., 2020). A COVID-19 nos adultos afeta principalmente o trato respiratório, causando os sintomas clínicos mais comuns, já as crianças são tão propensas quanto os adultos a serem infectadas pelo vírus, no entanto, apresentam sintomatologia mais leve e apresentação menos grave da doença (MARTINS et al., 2021; ZIMMERMANN et al., 2020). A COVID-19 em crianças pode ser classificada de acordo com a gravidade da manifestação dos sinais e sintomas clínicos,

variando de assintomático à grave desconforto respiratório agudo (Tabela 1) (RAMOS et al., 2020; MARTINS et al., 2021).

Tabela 1. Classificação da COVID-19 conforme padrão de gravidade clínica.

<b>CLASSIFICAÇÃO</b>	<b>SINAIS E SINTOMAS</b>
<b>ASSINTOMÁTICA</b>	Ausência de sinais clínicos e sintomas, raio-X (Rx) de tórax ou tomografia computadorizada (TC) de tórax normais, associada a um teste positivo para SARS-CoV-2.
<b>LEVE</b>	Sintomas de acometimento das vias aéreas superiores, como febre, tosse, dor de garganta, rinorreia e espirros, além de mialgia e fadiga. Exame normal do aparelho respiratório. Alguns casos podem cursar sem febre e outros sintomas gastrintestinais como vômitos, náuseas, dor abdominal e diarreia.
<b>MODERADA</b>	Sinais clínicos de pneumonia. Febre persistente, tosse seca inicial e depois produtiva; poderá haver crepitação e sibilos à ausculta respiratória, mas, nesta fase, sem estresse respiratório. Alguns pacientes poderão não apresentar sinais clínicos ou sintomas, mas a TC de tórax poderá revelar lesões pulmonares típicas.
<b>GRAVE</b>	Os sintomas respiratórios iniciais poderão estar associados a sintomas gastrintestinais como diarreia. A deterioração clínica geralmente ocorre em uma semana, com o desenvolvimento de dispneia e hipoxemia (SpO <sub>2</sub> <94%).
<b>CRÍTICA</b>	Os pacientes poderão rapidamente deteriorar para síndrome do estresse respiratório agudo ou insuficiência respiratória e poderão apresentar choque, encefalopatia, dano miocárdico ou insuficiência cardíaca, coagulopatia, dano renal agudo e disfunção de múltiplos órgãos

Adaptado de: Ramos et al. (2020)

Algumas crianças podem desenvolver a síndrome inflamatória multissistêmica pediátrica (SIM-P), uma nova condição de saúde observada em crianças que foram infectadas pelo SARS Cov-2 (LOPES et al., 2021;

UCHIYA, 2020). A SIM-P é uma condição rara, mas grave, define-se pela presença de febre associada a achados laboratoriais indicativos de inflamação e envolvimento multissistêmico em pacientes que previamente tiveram COVID-19 (LOPES et al., 2021; UCHIYA, 2020).

A COVID-19 tornou-se amplamente estudada pelo seu impacto no cenário da saúde mundial. Na população pediátrica, a maioria dos estudos em pacientes hospitalizados focalizam nos aspectos epidemiológicos e clínico-laboratoriais da doença, principalmente nas fases agudas. Um número limitado de estudos relatou a permanência das manifestações clínicas, radiológicas e laboratoriais da COVID-19 por meses após alta hospitalar, caracterizando-se como a “COVID longa” (OSMANOV et al., 2022; BALDERAS et al., 2023; DEMIRBUGA et al., 2023).

O termo “Long COVID”, em Português “COVID longa”, foi criado por pacientes quando manifestavam sintomas prolongados após a infecção por SARS-CoV-2, para os quais criavam campanhas para tornar a condição visível (PEREGO E CALLARD, 2021). Posteriormente, o termo apareceu nas publicações científicas e vem ganhando cada vez mais atenção de profissionais da saúde e de pesquisadores (PETERSEN et al., 2020; CARFÌ et al., 2020; TENFORDE, 2020). Em setembro de 2020, o termo “condição pós-COVID” ou “COVID longa” foi definido pela OMS como aquele que “ocorre em pessoas com histórico de infecção provável ou confirmada por SARS-CoV-2, geralmente 3 meses após o início da COVID-19 com sintomas que duram pelo menos 2 meses e não podem ser explicados com uma alternativa diagnóstico.

Até o momento, a maioria dos estudos publicados sobre a COVID longa se concentra em populações adultas. Estudos de coorte avaliaram sintomas persistentes em pacientes adultos com COVID-19 após alta hospitalar e investigaram fatores de risco associados à gravidade da doença (HUANG et al., 2021; MUNBLIT et al., 2021). Bellan e colaboradores acompanharam pacientes por um ano após alta, enquanto Perez-Gonzalez e colaboradores descreveram complicações prolongadas seis meses após o diagnóstico em pacientes hospitalizados e não hospitalizados (BELLAN et al., 2022, PEREZ-GONZALEZ et al., 2022).

Existem poucas informações disponíveis sobre a COVID longa em

populações pediátricas (FAINARD et al. 2022; BRACKEL et al., 2021; Lopez-Leon et al., 2022). Esta revisão sistemática e meta-análise tem como principal objetivo investigar a prevalência das manifestações clínicas da COVID longa em crianças ( $\leq 18$  anos) internadas com infecção por SARS Cov-2.

## **2. REVISÃO BIBLIOGRÁFICA**

### **2.1 COVID-19 na população pediátrica**

Mesmo não sendo considerado o maior grupo de risco para prognóstico desfavorável da infecção pelo SARS-CoV-2, a população pediátrica teve suas particularidades, desde o sofrimento com as medidas preventivas como distanciamento e isolamento social, até os quadros clínicos atípicos e a demora no desenvolvimento dos imunizantes (MARTINS et al., 2021; ZIMMERMANN et al., 2020). Embora as crianças manifestem mais comumente as formas assintomáticas ou leves da doença, representam um perfil importante nos grupos de transmissão e fonte substancial de avaliação de sequelas ou complicações advindas pós infecção (ZIMMERMANN et al., 2020).

No público pediátrico percebeu-se que grande parte dos pacientes com prognóstico desfavorável apresentava comorbidades pré-existentes e ou situações clínicas raríssimas que levavam aos desfechos fatais, cenário que tangenciava o panorama do público adulto onde, em particular os indivíduos idosos e/ou portadores de comorbidades, se tornavam protagonistas do maior perfil de mortalidade pelo acometimento da doença (PRATA-BARBOSA et al., 2020).

A apresentação clínica da COVID-19 é variável se compararmos os grupos etários (PRATA-BARBOSA et al., 2020). Na população pediátrica, a doença pode se manifestar também através de rinorreia, congestão nasal, mialgia e sintomas gastrointestinais como vômitos, náusea, diarreia e dor abdominal, o trato gastrointestinal pode ser acometido isoladamente ou não (ALMEIDA et al.; MARTINS et al., 2021). Quando os sintomas da COVID-19 em crianças evoluem para quadros graves podem causar insuficiência

respiratória e síndrome inflamatória multissistêmica pediátrica (SIM-P) (LOPES et al., 2021; UCHIYA, 2020). Vale destacar que crianças e adolescentes com patologias pulmonares subjacentes (doença pulmonar crônica e/ou asma grave) podem ter apresentações mais severas assim como em outras doenças virais agudas — vírus sincicial respiratório (VSR), Adenovírus, Sarampo e Influenza (MARTINS et al., 2021; PRATA-BARBOSA et al., 2020).

A literatura apresenta inúmeras associações as condições clínicas e mecanismos relacionados aos aspectos imunológicos, fisiológicos, anatomicos e virológicos os quais podem justificar razões pelas quais a maior parte dos pacientes pediátricos cursarem com um quadro leve de infecção pelo SARS-CoV-2 (ZIMMERMANN et al., 2020).

Existem hipóteses imunológicas que relacionam o fato de a criança possuir uma resposta imune inata mais ativa contra os vírus causadores da COVID-19, justificando essa situação precoce do sistema imunológico com o fato de a resposta inata atuar de forma mais rápida antes mesmo de a criança apresentar qualquer sinal ou sintoma clínico relacionado a infecção, o que sugere que a imunidade protetora contra SARS-CoV-2 difere daquela contra outros vírus respiratórios comuns. (DUARTE et al., 2021; ZIMMERMANN et al., 2020). Além disso, as crianças têm uma resposta menos pró-inflamatória de citocinas o que as torna menos propensas a desenvolver a síndrome do desconforto respiratório agudo (ZIMMERMANN et al., 2020). Por fim, acredita-se que a tempestade de citocinas, que desempenha papel importante na patogênese da COVID-19 grave em adultos, seja atenuada nessa faixa etária (ZIMMERMANN et al., 2020).

## **2.2 Características clínicas de pacientes pediátricos hospitalizados por COVID-19**

Quando comparados aos adultos, a população pediátrica de maneira geral, apresenta um curso mais suave da doença (MARTINS et al., 2021; PRATA-BARBOSA et al.; ZIMMERMANN et al., 2020). Nessa fase do ciclo da vida, os indivíduos estão expostos com maior frequência as infecções virais, isso remete há uma possível sugestão de que a exposição repetida aos vírus dê

apoio ao sistema imunológico quando em contato com o SARS-CoV-2 (DUARTE et al., 2021; ZIMMERMANN et al., 2020). Além disso, o sistema imune inato responsável pela resposta inicial ao vírus parece estar mais desenvolvido na criança do que no adulto (DUARTE et al., 2021; ZIMMERMANN et al., 2020).

As principais manifestações clínicas pediátricas relatadas em grande parte da literatura, incluem: sintomas respiratórios que variam desde a dor torácica, tosse, coriza, congestão nasal, rinite e taquipneia; sintomas gerais como febre, cefaleia, letargia e eritemas cutâneos; e sintomas gastrointestinais que podem incluir náusea, vômito, pirose, perda de peso, diarreia e constipação (ALMEIDA et al.; MARTINS et al., 2021; ZIMMERMANN et al., 2020). Grande parte das crianças podem cursar com uma infecção assintomática (ALMEIDA et al.; DUARTE et al.; MARTINS et al., 2021; ZIMMERMANN et al., 2020). Estudos relataram que houve alterações no leucograma das crianças que apresentaram sintomas, outras pesquisas trouxeram alterações na tomografia computadorizada, com apresentação de imagens sob a forma de opacificação irregular de vidro fosco (ALMEIDA et al.; DUARTE et al.; MARTINS et al., 2021; ZIMMERMANN et al., 2020).

Os principais achados em exames laboratoriais incluíam desde pequenas alterações nas contagens de leucócitos que variavam de elevação ou diminuição dos linfócitos e neutrófilos, bem como leve elevação nas taxas de hemossedimentação e Proteína C Reativa (PCR) e/ou alterações nas enzimas hepáticas, creatina quinase e lactato desidrogenase (PRATA-BARBOSA et al., 2020).

Os achados radiológicos quando comparados com adultos eram inespecíficos e mais brandos. Uma parte dos resultados apresentavam infiltrados unilaterais ou bilaterais na tomografia de tórax, e opacidades em vidro fosco adicionais ou consolidações com um sinal de halo circundante (PRATA-BARBOSA et al., 2020). Os sinais visualizados na tomografia computadorizada, em crianças com a confirmação do diagnóstico de COVID-19, manifestaram-se com anormalidades, até mesmo nos indivíduos que cursaram assintomáticos, com rápida evolução de opacidades em vidro fosco bilaterais e/ou unilaterais (PRATA-BARBOSA et al., 2020).



As crianças diferentemente dos adultos apresentaram um padrão leve às síndromes respiratórias agudas graves associadas ao vírus SARS-Cov 2 (DUARTE et al., 2021; DO MONTE et al.; PRATA-BARBOSA et al. 2020). Os pacientes pediátricos apresentaram respostas inflamatórias divergentes, devido a atenuação da cascata de citocina e resposta pró inflamatória menos intensa que desempenha um papel importante na patogênese de COVID-19 grave em adultos (DUARTE et al., 2021; ZIMMERMANN et al., 2020).

### **2.3 Síndrome Inflamatória Multissistêmica Pediátrica (SIM-P)**

A Síndrome Inflamatória Multissistêmica Pediátrica (SIM-P) associada a infecção pelo SARS-CoV-2 é rara e pode apresentar características comuns a outros processos patológicos pediátricos (UCHIYA, 2020; LOPES et al., 2021) (UCHIYA, 2020; LOPES et al., 2021). Doenças como Síndromes de Choque Tóxico estafilocócico e estreptocócico e doença de Kawasaki, são consideradas como diagnóstico diferencial da SIM-P (UCHIYA, 2020; LOPES et al., 2021).

Segundo o Ministério da Saúde até o dia 25 de dezembro de 2021, foram notificados 2.462 casos suspeitos da SIM-P associada à COVID-19 em crianças e adolescentes de zero a 19 (dezenove) anos no território nacional (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2022). Dentre os casos de SIM-P notificados no país 86 evoluíram para óbito, desses pacientes 49 tiveram data do início dos sintomas em 2020 e 37 tiveram início dos sintomas em 2021 (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2022).

A SIM-P passou a ser observada na população pediátrica devido suas manifestações clínicas clássicas, descritas na Tabela 2, as quais indicam provável desenvolvimento dessa síndrome (ALVIM et al., 2020). Além disso, outras manifestações clínicas mais variadas incluem febre alta e persistente, manifestações gastrointestinais como dor abdominal intensa, vômitos e diarreia (ALVIM et al.; UCHIYA et al., 2020; BOMFIM et al., 2022). Também podem ser observados conjuntivite não purulenta, edema em membros superiores e inferiores, exantema pleomórfico, hepatoesplenomegalia, pleurite, pericardite, ascite, cefaleia, irritabilidade, alteração nos níveis de consciência, hipotensão arterial e aneurisma de artérias coronárias, podendo evoluir para um choque

cardiogênico (ALVIM et al.; UCHIYA et al., 2020; LOPES et al., 2021; BOMFIM et al., 2022).

Sintomas relacionados ao sistema respiratório somados a sintomas característicos da SIM-P com histórico epidemiológico sugestivo de infecção pelo SARS-CoV-2 induzem a realização de RT-PCR, sorologia IgM e IgG ou pesquisa de antígenos da COVID-19 (ALVIM et al.; UCHIYA et al., 2020; LOPES et al., 2021; BOMFIM et al., 2022). Além disso, é necessário avaliar a evolução da doença em outros sistemas corporais, bem como monitorar os marcadores inflamatórios relacionados a doença (ALVIM et al.; UCHIYA et al., 2020; LOPES et al., 2021; BOMFIM et al., 2022).

Tabela 2. Manifestações clínicas clássicas da SIM-P

<b>Sinais específicos para comprovação do desenvolvimento de SIM-P</b>
Crianças e adolescentes entre 0 e 19 anos com febre por mais de 3 dias acompanhada de dois dos sintomas abaixo:
1. exantema ou conjuntivite não purulenta ou sinais de inflamação mucocutânea (orais, mãos ou pés);
2. hipotensão ou choque;
3. características de disfunção miocárdica, pericardite, valvulite ou anormalidades coronárias (incluindo sinais ecocardiográficos ou valores elevados de troponina/NT-proBNP);
4. evidência de coagulopatia (por TP, PTT, d-dímeros elevados); problemas gastrointestinais agudos (diarreia, vômitos ou dor abdominal);
E
valores elevados de marcadores de inflamação (VSG, PCR ou PCT);
E
nenhuma outra causa microbiana óbvia de inflamação, incluindo sepse bacteriana, síndrome de choque estafilocócico ou estreptocócico;
E
evidência de COVID-19 (RT-PCR, teste antigênico ou sorologia positiva) ou provável contacto com pacientes com COVID-19

Fonte: Adaptado de Alvim et al. (2020)

As alterações laboratoriais incluem elevação dos marcadores inflamatórios do miocárdio, neutrofilia, linfopenia, fibrinogênio reduzido, hipoalbuminemia, bem como aumento do PCR, níveis elevados de ferritina,

triglicérides, D-dímero, procalcitonina e Velocidade de Hemossedimentação (VHS) (ALVIM et al.; UCHIYA et al., 2020).

Outras manifestações clínicas nos casos mais avançados incluem disfunção miocárdica, diminuição da resistência vascular periférica, hipotensão, taquicardia e outros distúrbios de perfusão (UCHIYA, 2020). Nos achados laboratoriais ainda pode-se encontrar alterações hematológicas como anemia, linfopenia, leucopenia e trombocitopenia (LOPES et al., 2021; UCHIYA, 2020). Grande parte dos pacientes que evoluem com os sintomas graves da SIM-P necessitam de internação nas Unidades de Terapia Intensiva (PRATA-BARBOSA et al., 2020).

#### **2.4 Evidências de revisões sistemáticas sobre COVID-19 em crianças hospitalizadas**

Foi realizada uma busca eletrônica na PUBMED das revisões sistemáticas em crianças hospitalizadas por COVID-19. O principal objetivo desta revisão bibliográfica foi mapear as questões que já foram abordadas pelas revisões sistemáticas nessa população. A estratégia de busca foi a combinação dos seguintes descritores: “COVID- 19” AND child AND hospitalization. Foram identificadas 21 revisões sistemáticas sendo apresentadas na tabela 3.

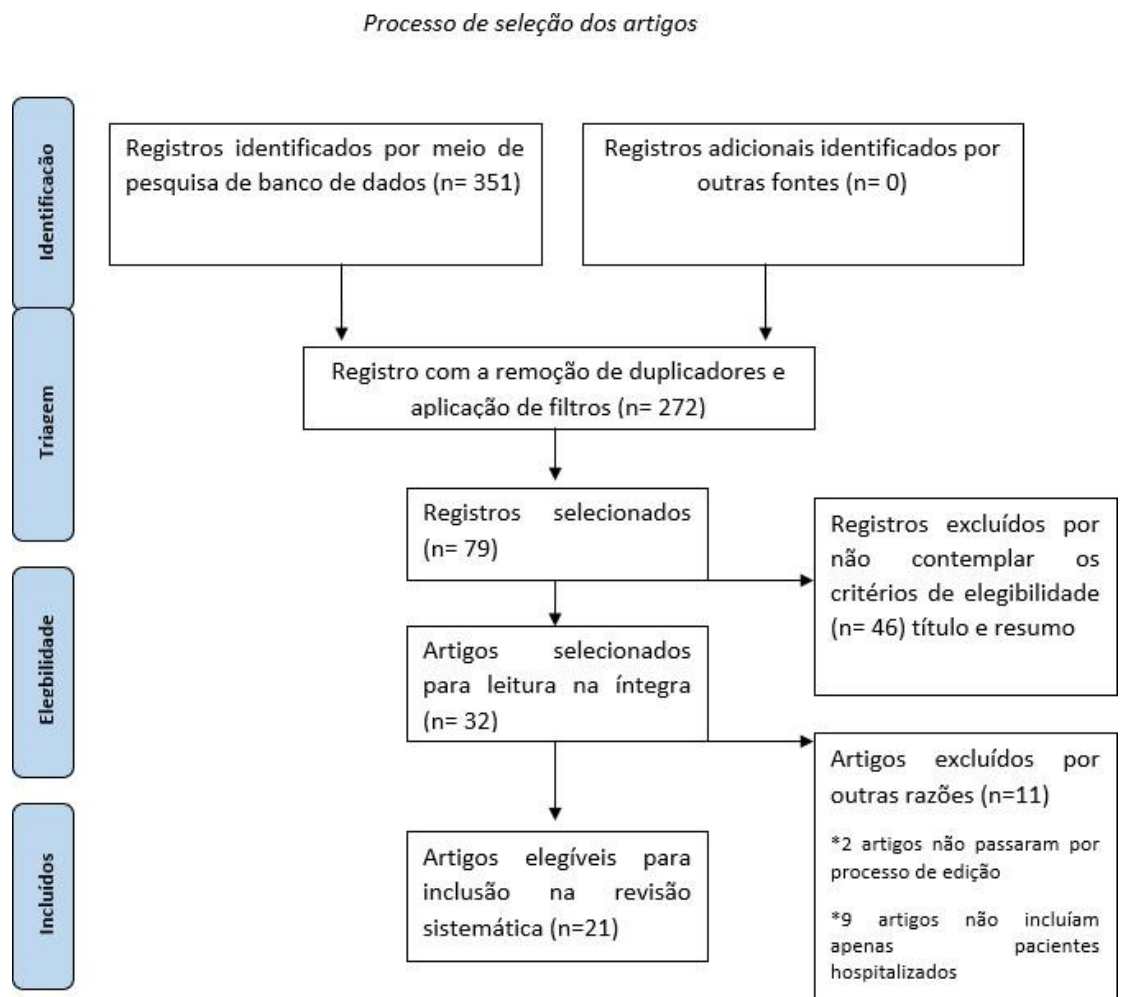


FIGURA 1.  
Fluxograma PRISMA de inclusão de artigo.

Figura 1: Fluxograma de identificação, seleção, exclusão e inclusão de artigos, para o desenvolvimento da pesquisa.

Fonte: Elaboração própria, 2022.

Tabela 3. Apresentação dos principais resultados dos estudos selecionados

AUTOR	Nº DE ESTUDOS	OBJETIVOS	PRINCIPAIS RESULTADOS/ CONCLUSÕES
<b>Akobeng et al, 2020</b>	13 estudos	Resumir as evidências publicadas sobre as manifestações gastrointestinais do COVID-19 em crianças e determinar a prevalência de sintomas gastrointestinais.	Sintomas gastrointestinais são comuns em crianças com COVID-19, com quase um quarto dos pacientes desenvolvendo esses sintomas. Diarreia, vômito e dor abdominal foram os principais sintomas gastrointestinais
<b>Aronoff et al, 2020</b>	16 estudos	Fornecer uma descrição clínica detalhada e história natural do SIM-P.	O SIM-P devido ao SARS-CoV-2 é uma doença grave em crianças e adolescentes em idade escolar e se manifesta com febre, dor abdominal, vômito e diarreia; muitos pacientes apresentam erupção cutânea, injeção conjuntival, queilite e alterações nas extremidades. Concentrações séricas elevadas de marcadores inflamatórios são uma característica integral desse distúrbio. A lesão miocárdica, a hipercoagulabilidade do desconforto respiratório e a lesão renal aguda são as principais complicações da síndrome. Estudos prospectivos são necessários para definir melhor as alterações bioquímicas e inflamatórias associadas a essa síndrome, bem como terapias eficazes.
<b>Aski et al, 2021</b>	21 estudos	Avaliar sistematicamente a incidência de anormalidades cardíacas devido ao SIM-P em crianças que sofrem de COVID-19.	Embora anormalidades cardíacas entre crianças que sofrem de COVID-19 sejam incomuns, no contexto do SIM-P podem ser comuns e, portanto, potencialmente graves e fatais.

AUTOR	Nº DE ESTUDOS	OBJETIVOS	PRINCIPAIS RESULTADOS/ CONCLUSÕES
<b>Choi et al, 2022</b>	17 estudos	Identificar crianças com alto risco de COVID-19 grave, com foco em comorbidades e idade.	Crianças com comorbidades como obesidade, diabetes, doenças cardíacas, doenças pulmonares crônicas além da asma, distúrbios convulsivos e estado imunocomprometido tiveram alta prevalência de COVID-19 grave. Recém-nascidos e prematuros apresentaram alto risco de COVID-19 grave. Definir o grupo de alto risco para COVID-19 grave pode ajudar a orientar a internação hospitalar e priorizar a vacinação contra SARS-CoV-2.
<b>Harwood et al, 2022</b>	83 estudos	Descrever fatores pré-existentes associados a doença grave, principalmente admissão em terapia intensiva e morte secundária à infecção por SARS-CoV-2 em crianças e jovens hospitalizados, dentro de uma revisão sistemática e meta-análise de paciente individual.	Crianças e jovens hospitalizados com maior vulnerabilidade de doença grave ou morte por infecção por SARS-CoV-2 são bebês, adolescentes, aqueles com condições cardíacas ou neurológicas, ou 2 ou mais comorbidades, e aqueles que são obesos. O número de comorbidades foi associado ao aumento das chances de admissão em terapia intensiva e morte por COVID-19 de forma gradual.

AUTOR	Nº DE ESTUDOS	OBJETIVOS	PRINCIPAIS RESULTADOS/ CONCLUSÕES
<b>Hoste et al, 2020</b>	68 estudos	Descrever os critérios diagnósticos e as manifestações clínicas da síndrome inflamatória multissistêmica pediátrica (SIM-P) associado ao COVID-19.	A SIM-P é uma doença grave, com apresentação clínica heterogênea - manifestações gastrointestinais frequentes e insuficiência circulatória, incluindo lesão miocárdica, com enriquecimento epidemiológico para homens, adolescentes e minorias raciais e étnicas. No entanto, a taxa de mortalidade é baixa e o resultado a curto prazo é favorável, apesar das frequentes intervenções de cuidados intensivos. O acompanhamento a longo prazo de complicações crônicas e pesquisas clínicas adicionais para elucidar a patogênese subjacente são cruciais.
<b>Keshavarz et al, 2020</b>	45 estudos	Demonstrar a relação entre casos graves com SIM-P e COVID-19.	Aproximadamente dois terços das crianças com SIM-P associada à COVID-19 foram internadas em UTIPs. Além disso, cerca de um quarto deles necessitou de ventilação mecânica/intubação e alguns desses necessitaram de readmissões.
<b>Li et al, 2020</b>	96 estudos	Resumir o conhecimento atual sobre COVID-19 em crianças com relação à epidemiologia, características clínicas, taxa de coinfeções virais e desfechos.	As taxas de alta e óbito foram de 79 e 1%. Em conclusão, a transmissibilidade do COVID-19 pediátrico não deve ser ignorada devido ao período de incubação relativamente longo, duração da disseminação e síndromes clínicas leves.
<b>Mansouria n et al, 2021</b>	32 estudos	Fornecer uma meta-análise de artigos publicados anteriormente sobre as características clínicas e achados laboratoriais relacionados ao COVID-19 em crianças.	Apresentações clínicas eram mais leves, o prognóstico era melhor e a taxa de mortalidade era menor em crianças com COVID-19 em comparação com pacientes adultos; no entanto, as crianças são potenciais portadoras, assim como os adultos, e podem transmitir a infecção entre a população. Além disso, os sintomas gastrointestinais foram sintomas mais comuns entre as crianças

AUTOR	Nº DE ESTUDOS	OBJETIVOS	PRINCIPAIS RESULTADOS/ CONCLUSÕES
<b>Mongkons ritragoon et al, 2022</b>	8 estudos	Avaliar a prevalência de asma em pacientes pediátricos hospitalizados com infecção por SARS-CoV-2 e examinar a associação entre asma e o risco de hospitalização.	A asma não parece ser um fator de risco para hospitalização ou internação em terapia intensiva causada por infecção por SARS-CoV-2 em crianças.
<b>Morello et al, 2021</b>	11 estudos	Identificar artigos sobre infecções por SARS-CoV-2 em crianças com síndrome nefrótica idiopática (SNI), a fim de descrever a gravidade de todas as infecções por SARS-CoV-2 relatadas em crianças com SNI, para avaliar o risco de novo aparecimento e recaídas associadas à infecção por SARS-CoV-2 e traçar recomendações sobre seu manejo e vacinação.	Crianças com SNI, com ou sem imunossupressão, não correm maior risco de infecção grave por SARS-CoV-2. A recaída é uma complicação possível, mas o tratamento com esteróides é seguro e eficaz. Após resumir as evidências, o estudo sugere recomendações para o manejo de crianças com SNI durante a pandemia e a campanha de vacinação.
<b>Radia et al, 2020</b>	35 estudos	Avaliar os casos notificados de SIM-P em crianças e adolescentes	Houve maior incidência de sintomas gastrointestinais em pacientes com SIM-P. Em contraste com a infecção aguda por COVID-19 em crianças, o SIM-P parece ser uma condição de maior gravidade, com 68% dos casos precisando de suporte de cuidados intensivos



AUTOR	Nº DE ESTUDOS	OBJETIVOS	PRINCIPAIS RESULTADOS/ CONCLUSÕES
<b>Raina et al, 2021</b>	24 estudos	Avaliar a incidência de lesão renal aguda (LRA), mortalidade associada, necessidade de terapia de substituição renal (TRS) e desfechos na população pediátrica com COVID-19 por meio da análise da literatura publicada.	Entre os pacientes pediátricos positivos para COVID-19, houve uma incidência de LRA de 30,51%, com apenas 0,56% desses pacientes recebendo TRS. A mortalidade foi de 2,55% e a incidência de SIM-P entre pacientes positivos para COVID-19 foi de 74,29%. LRA tem se mostrado um fator prognóstico negativo com altas taxas de incidência e mortalidade.
<b>Shi et al, 2021</b>	56 estudos	Identificar os preditores de prognóstico desfavorável de COVID-19 em crianças e adolescentes.	Doença cardíaca congênita, doença pulmonar crônica, doenças neurológicas, obesidade, SIM-P, dispneia, SDRA, LRA, sintomas gastrointestinais, PCR e dímero D elevados estão associados a prognóstico desfavorável em crianças e adolescentes com COVID-19.
<b>Siracusa et al, 2021</b>	44 estudos	Descrever características clínicas, exames laboratoriais, dados radiológicos e evolução de casos pediátricos com infecção por SARS-CoV-2 complicada por envolvimento neurológico.	A pesquisa destaca a grande variedade de manifestações neurológicas e suas vias patogênicas presumidas associadas à infecção por SARS-CoV-2 em crianças. O envolvimento do sistema nervoso pode ser isolado, desenvolvendo-se durante a COVID-19 ou após sua recuperação, ou surgir no contexto de um SIM-P. As manifestações neurológicas mais relatadas são acidentes vasculares cerebrais, lesões esplênicas reversíveis, Síndrome de Guillain-Barré, hipertensão intracraniana benigna, meningoencefalite.

AUTOR	Nº DE ESTUDOS	OBJETIVOS	PRINCIPAIS RESULTADOS/ CONCLUSÕES
<b>Streng et al, 2020</b>	12 estudos	Resumir as evidências científicas atuais sobre a apresentação clínica do COVID-19 em crianças hospitalizadas com base em séries de casos disponíveis na China. Além disso, são apresentados os primeiros dados de uma pesquisa hospitalar pediátrica nacional realizada pela Sociedade Alemã de Doenças Infecciosas Pediátricas.	A COVID-19 em crianças hospitalizadas geralmente se apresenta como uma infecção febril não complicada das vias aéreas superiores ou pneumonia leve. Casos graves ou fatalidades raramente ocorreram em crianças. Informações sobre recém-nascidos e crianças com condições crônicas subjacentes, bem como sobre medidas terapêuticas e preventivas são urgentemente necessárias.
<b>Wang, Xiaofeng 2021</b>	19 estudos	Quantificar o impacto do COVID-19 no sistema digestivo das crianças	Os sintomas do sistema digestivo e danos no fígado em crianças não são incomuns, mas muitas vezes são negligenciados. Estudos emergentes relataram que o envolvimento gastrointestinal em crianças inclui vômitos ou náuseas, diarreia, dor abdominal e anormalidades das enzimas relacionadas às células hepáticas (ALT, AST), que são semelhantes aos sintomas de doenças gastrointestinais.
<b>Williams et al, 2021</b>	28 estudos	Identificar e descrever quais comorbidades subjacentes podem estar associadas à doença grave por SARS-CoV-2 e morte em crianças.	Crianças com comorbidades, particularmente doenças cardíacas pré-existentes, têm predisposição a doenças críticas após infecção por COVID-19, embora o risco absoluto permaneça baixo.

AUTOR	Nº DE ESTUDOS	OBJETIVOS	PRINCIPAIS RESULTADOS/ CONCLUSÕES
<b>Williams et al, 2022</b>	18 estudos	Resumir os dados atuais sobre características clínicolaboratoriais, tratamento, necessidades de terapia intensiva e desfecho da síndrome multissistêmica inflamatória pediátrica temporariamente associada à síndrome respiratória aguda grave-coronavírus-2 (SARS-CoV-2) ou síndrome multissistêmica inflamatória pediátrica (SIM-P).	As manifestações clínicas comumente observadas incluem febre, sintomas gastrointestinais, achados mucocutâneos, disfunção cardíaca, choque e evidência de hiperinflamação. A maioria das crianças necessitou de internação na UTIP, recebeu tratamento imunomodulador e teve boa evolução com baixa taxa de mortalidade.
<b>Zaffanello et al, 2021</b>	14 estudos	Revisar a literatura sobre complicações trombóticas em crianças com infecção por COVID-19 e SIM-P.	Eventos trombóticos ou tromboembólicos são raros em pacientes pediátricos com infecção por COVID-19 e SIM-P. No entanto, como em adultos, um alto índice de suspeita deve ser mantido em crianças com infecção por COVID-19 ou SIM-P, particularmente naquelas com comorbidades que predisõem a eventos trombóticos.
<b>Zou et al, 2021</b>	07 estudos	Coletar evidências atuais sobre SIM-P pediátricos e fornecer informações sobre a patogênese e possíveis pistas para novas pesquisas e tratamentos neste momento.	O estudo documentou três tipos comuns de apresentação clínica de SIM-P: febre persistente e sintomas gastrointestinais, choque com disfunção cardíaca e síndrome semelhante à doença de Kawasaki. Pacientes com SIM-P comprovados com um estado inflamatório acentuado foram possivelmente associados à infecção por SARS-CoV-2.

Fonte: Elaboração própria, 2023.

Características clinicolaboratoriais, tratamento, necessidade de internação em UTIs e desfecho da SIM-P associada à SARS-CoV-2 foram descritos em sete artigos incluídos na tabela 3, entre eles, o estudo de Aronoff e colaboradores descreve detalhadamente a história natural da SIM-P (WILLIAMS et al., 2022; HOSTE et al., 2021; RADIA et al., 2020; ARONOFF et al., 2020; KESHAVARZ et al., 2020; MANSOURIAN et al., 2021; ZOU et al., 2021). Outros cinco artigos resumem evidências atuais sobre apresentação clínica de COVID-19 em crianças hospitalizadas, e entre esses estudos, quatro ainda identificam e descrevem comorbidades que podem estar associadas a apresentação grave da doença, admissão em UTI e morte (STRENG et al., 2020; WILLIAMS et al., 2021; SHI et al., 2021; HARWOOD et al., 2022; CHOI et al., 2022). Dois estudos quantificam o impacto da COVID-19 em manifestações gastrointestinais de crianças acometidas pela doença (WANG, XIAOFENG, 2021; AKOBENG et al., 2020).

Siracusa e colaboradores descreveram casos pediátricos de infecção por SARS-CoV-2 complicada por envolvimento neurológico, destacando grande variedade de manifestações neurológicas (SIRACUSA et al., 2021). O estudo de Morello e colaboradores descreve a gravidade de infecções por SARS-CoV-2 relatadas em crianças com síndrome nefrótica idiopática (SNI) além de traçar recomendações sobre manejo e vacinação (MORELLO et al., 2021).

Li e colaboradores resumiram o conhecimento atual sobre COVID-19 em relação à epidemiologia, características clínicas, taxas de coinfeções virais e desfechos na população pediátrica hospitalizada (LI et al., 2020). Mongkongsritragoon e colaboradores investigaram a prevalência de asma em crianças hospitalizadas com COVID-19 e investigar a associação entre asma e o risco de hospitalização, concluindo que asma não parece ser um fator de risco para hospitalização (MONGKONSRITRAGOON et al., 2022). Raina e colaboradores investigaram a incidência de lesão renal aguda (LRA) e seus desfechos na população pediátrica com COVID-19, e evidenciaram que a LRA tem se mostrado um fator prognóstico negativo com altas taxas de incidência da doença e mortalidade (RAINA et al., 2021).

Zaffanello e colaboradores realizaram uma revisão sobre complicações

trombóticas em crianças com infecção por COVID-19 e SIM-P, concluindo que, na população pediátrica esses eventos são raros (ZAFFANELLO et al., 2021). Aski e colaboradores avaliaram a incidência de anormalidades cardíacas devido a SIM-P associada à COVID-19, sendo estas comuns no contexto da SIM-P e, portanto, potencialmente graves e fatais (ASKI et al., 2021). No entanto, apesar de haver 21 revisões sistemáticas em pacientes pediátricos hospitalizados por COVID-19, os desfechos clínicos e laboratoriais pós alta hospitalar dessa população permanece uma lacuna, não sendo abordados sistematicamente.

### **3. JUSTIFICATIVA**

Como já foi mencionado anteriormente, que os estudos envolvendo crianças e adolescentes internados com a COVID-19, em sua maioria, concentram-se nos aspectos epidemiológicos e clinico-laboratoriais da doença, principalmente nas fases agudas. Contudo, os sintomas respiratórios e de outros sistemas, alterações laboratoriais, radiológicas e comprometimento funcional podem permanecer por 3 meses ou mais após o início da COVID-19, no que tem sido chamado de COVID longa.

Com a aplicação da vacina contra COVID-19 em grande escala, o número de novos casos, principalmente os casos graves da COVID-19, vem sendo reduzido significativamente em todo o mundo. Em contraste, a COVID longa está ganhando cada vez mais atenção da comunidade médica e científica. Porém, as evidências sobre a COVID longa na população pediátrica ainda são limitadas.

Foi realizada, na PUBMED, uma busca de revisões sistemáticas e meta-análises sobre a COVID longa em crianças e adolescentes ( $\leq 18$  anos), utilizando a seguinte estratégia de busca: "Long COVID" OR "post-acute COVID" OR " post COVID syndrome" OR "Long-term COVID". Foram identificadas 4 revisões sistemáticas com meta-análise que abordaram a COVID longa na população pediátrica, das quais 3 investigaram a prevalência

dos sintomas da COVID longa e uma investigou a prevalência dos sintomas e os fatores associados à COVID longa (LOPEZ-LEON et al., 2022; PELLEGRINO et al., 2022; BEHNOOD et al., 2022; ZHENG et al., 2023). Todas as 4 revisões incluíram os pacientes comunitários e hospitalares, sem as análises estratificadas pelo estado de internação. A combinação de dados dos pacientes comunitários e hospitalares através da meta-análise pode resultar em grande variação na prevalência dos sintomas da COVID longa entre os estudos, que dificulta a interpretação dos resultados da meta-análise. Por ter maior gravidade da doença na fase aguda, atenção especial deve dada para os pacientes internados com a COVID-19 quando investigar a COVID longa.

Espera-se que esta revisão sistemática e meta-análise possa fornecer evidências robustas sobre a COVID longa em crianças ( $\leq 18$  anos) internadas com infecção por SARS Cov-2. Essas evidências também têm potencial relevância no planejamento de ações e estratégias globais e regionais no manejo de pacientes pediátricos que foram acometidos pela COVID-19.

## **4. OBJETIVOS**

### **4.1. Objetivo Geral**

Investigar a COVID longa em crianças (<18 anos) internados com infecções por SARS Cov-2 (COVID-19) através de uma revisão sistemática/meta-análise.

### **4.2. Objetivos Específicos**

- ✓ Investigar a prevalência das manifestações clínicas da COVID longa em crianças internadas com a COVID-19, de acordo com o sistema acometido:
  - Manifestações sistêmicas
  - Manifestações no sistema respiratório
  - Manifestações no sistema cardíaco
  - Manifestações no sistema neuropsicológico
  - Manifestações no sistema gastrointestinais

- Manifestações no sistema dermatológico
- Manifestações nos outros sistemas

## **5. MÉTODOS**

### **5.1. Delineamento da Pesquisa**

O presente trabalho foi realizado através de uma revisão sistemática/meta-análise.

### **5.2. Critérios de Inclusão e Exclusão do Estudo**

Foram incluídos nessa revisão estudos observacionais (série de casos com mais de 10 pacientes, estudo caso-controle, estudo transversal ou estudo de coorte) que investigam a prevalência das manifestações clínicas da COVID longa em crianças e adolescentes (< 18 anos) internados com infecções por SARS-Cov-2. Para esta revisão sistemática, a COVID longa foi definida como a permanência das manifestações clínicas da COVID-19 por 3 meses ou mais após o início da doença.

Foram excluídos o relato de caso único, os editoriais e comentários, os resumos em congressos, as revisões e os estudos que incluam tanto população adulta quanto pediátrica sem dados separados.

### **5.3. Processo de Busca dos Estudos**

#### **Fontes de busca dos estudos**

A busca eletrônica foi realizada nas bases de dados do PUBMED e EMBASE. Foram buscados os artigos publicados até o março de 2023. As referências bibliográficas dos artigos obtidos com texto íntegro foram revisadas para identificar os estudos adicionais relevantes.

#### **Estratégias de busca dos estudos**

A seguinte estratégia de busca foi utilizada, nas bases de dados do PUBMED e EMBASE, para identificar os estudos potencialmente relevantes: "Long COVID" OR "post-acute COVID" OR " post COVID syndrome" OR "Long-term COVID" OR " late COVID sequelae " OR "persistent COVID" OR "chronic COVID syndrome". Com limitação: "Child: birth-18 years". Sem restrição de data e de língua.

#### **5.4. Processo de Seleção e de Avaliação de Risco de Viés de Estudo**

A seleção dos estudos para a revisão foi realizada independentemente por 4 investigadores, seguindo pelas seguintes etapas: 1º) leitura dos títulos e resumos dos artigos identificados pela busca eletrônica nas bases de dados; 2º) seleção dos resumos considerados relevantes ou sem informações suficientes para tomar a decisão de inclusão; 3º) leitura dos artigos na íntegra; 4º) seleção definitiva dos estudos considerados relevantes. As discordâncias entre os investigadores foram resolvidas pelo consenso.

A qualidade de estudos foi avaliada independentemente por 2 investigadores, baseada nas recomendações de Study Quality Assessment Tools de NHI (National Heart, Lung and Blood Institute) <https://www.nhlbi.nih.gov/health-topics/study-quality-assessment-tools>. A qualidade do estudo foi classificada como boa, razoável e pobre. As discordâncias entre 2 investigadores foram resolvidas pelo terceiro investigador.

#### **5.5. Extração de Dados**

A extração de dados foi realizada por dois investigadores utilizando-se um formulário-padrão (Apendice). Os dados extraídos foram verificados por outros dois investigadores. Os seguintes dados dos estudos originais foram coletados: 1) Identificação do estudo: nome do primeiro autor, ano de publicação, local e país onde a pesquisa foi realizada; 2) Participantes: idade, gênero, critério de inclusão e exclusão, método diagnóstico da COVID-19, tamanho da amostra; 3) Métodos: delineamento de pesquisa, tempo de



acompanhamento após o início da doença (COVID-19); 4) Desfechos: manifestações clínicas e número de cada evento.

### 5.6. Análise Estatística e Síntese de Dados

Os dados extraídos dos estudos originais foram importados para um banco de dados no programa Microsoft Excel, sendo transferido posteriormente para o programa de estatística Stata 11 (Stata-Corp, CollegeStation, TX, EUA) para a meta-análise.

A estimativa somatória de prevalência das manifestações clínicas da COVID longa foi obtida através de meta-análise utilizando o modelo de efeitos aleatórios. A meta-análise da prevalência foi estratificada de acordo com o tempo de acompanhamento após o início da COVID-19: >3 meses e  $\geq 12$  meses.

A heterogeneidade foi avaliada pelo teste  $I^2$ . Os valores de 25%, 50% e 75% para  $I^2$  representam baixa, média e alta heterogeneidade, respectivamente.

## 6. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS:

1. Akobeng, A.K., Grafton-Clarke, C., Abdelgadir, I., Twum-Barimah, E., Gordon, M. (2020) Gastrointestinal manifestations of COVID-19 in children: a systematic review and meta-analysis *Frontline Gastroenterology* 2021;**12**:332–337.
2. Almeida, S. L. A. C., Chávare, J., Halfeld, J. C., dos Santos Costa, J. F., Parizzi, J. F., Primavera, J. M., ... & de Oliveira, L. F. (2021). Manifestações clínicas do COVID-19 na população pediátrica e neonatal. *Brazilian Journal of Health Review*, 4(2), 4582-4591.
3. Alvim, A. L. S., Volpato, A. T., de Sá Gomes, E. M., Cunha, E. T., Vilaça, H. M., Mayrink, L. B., ... & Mendes, R. L. C. (2020). Síndrome inflamatória multissistêmica em crianças e adolescentes com COVID-19: uma revisão de literatura. *Journal of Infection Control*, 9(3), 162-165.
4. Aronoff, S.C., Hall, A., Del Vecchio, M.T. (2020) The Natural History of Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2–Related Multisystem Inflammatory Syndrome in Children: A Systematic Review DOI: 10.1093/jpids/piaa112
5. Aski, B.H., Anari, A.M., Choobdar, F.A., Mahmoudabadi, R.Z., Sakhaei, M. (2021) Cardiac abnormalities due to multisystem inflammatory syndrome temporally associated with COVID-19 among

- children: A systematic review and meta-analysis  
<https://doi.org/10.1016/j.ijcha.2021.100764>
6. Behnood SA, Shafran R, Bennett SD, Zhang AXD, O'Mahoney LL, Stephenson TJ, Ladhani SN, De Stavola BL, Viner RM, Swann OV. Persistent symptoms following SARS-CoV-2 infection amongst children and young people: A meta-analysis of controlled and uncontrolled studies. *J Infect.* 2022 Feb;84(2):158-170. doi: 10.1016/j.jinf.2021.11.011. Epub 2021 Nov 20. PMID: 34813820; PMCID: PMC8604800.
  7. Bellan M, Apostolo D, Albè A, Crevola M, Errica N, Ratano G, Tonello S, Minisini R, D'Onghia D, Baricich A, Patrucco F, Zeppigno P, Gramaglia C, Balbo PE, Cappellano G, Casella S, Chiocchetti A, Clivati E, Giordano M, Manfredi M, Patti G, Pinato DJ, Puricelli C, Raineri D, Rolla R, Sainaghi PP, Pirisi M; No-More COVID study group. Determinants of long COVID among adults hospitalized for SARS-CoV-2 infection: A prospective cohort study. *Front Immunol.* 2022 Dec 19;13:1038227. doi: 10.3389/fimmu.2022.1038227. PMID: 36601115; PMCID: PMC9807078.
  8. BOLETIM EPIDEMIOLOGICO Nº 146- Boletim COE Coronavírus , acessado em 09/03/2023, disponível em: [https://www.gov.br/saude/pt-br/centrais-de-conteudo/publicacoes/boletins/epidemiologicos/COVID-19/2022/boletim-epidemiologico-no-146-boletim-coe-coronavirus/@@download/file/Boletim\\_COVID\\_146\\_6jan23\\_voc\\_v1b\(1\).pdf](https://www.gov.br/saude/pt-br/centrais-de-conteudo/publicacoes/boletins/epidemiologicos/COVID-19/2022/boletim-epidemiologico-no-146-boletim-coe-coronavirus/@@download/file/Boletim_COVID_146_6jan23_voc_v1b(1).pdf)
  9. BOMFIM, V. V. B. da S.; KREBS, V. A. .; ZANONI, R. D. .; SALES, F. de C. D. .; ALBRECHT, H. M. .; ARAÚJO, P. da C. .; MARQUES, D. B. S. .; SANTOS, J. A. R. dos .; SILVA, L. M. L. e .; MACEDO, H. A. de . Síndrome inflamatória multissistêmica pediátrica associada ao COVID-19. **Research, Society and Development**, [S. l.], v. 11, n. 11, p. e599111134218, 2022. DOI: 10.33448/rsd-v11i11.34218. Disponível em: <https://rsdjournal.org/index.php/rsd/article/view/34218>. Acesso em: 10 mar. 2023.
  10. Brackel CLH, Lap CR, Buddingh EP, van Houten MA, van der Sande LJTM, Langereis EJ, Bannier MAGE, Pijnenburg MWH, Hashimoto S, Terheggen-Lagro SWJ. Pediatric long-COVID: An overlooked phenomenon? *Pediatr Pulmonol.* 2021 Aug;56(8):2495-2502. doi: 10.1002/ppul.25521. Epub 2021 Jun 8. PMID: 34102037; PMCID: PMC8242715.
  11. Carfi A, Bernabei R, Landi F; Gemelli Against COVID-19 Post-Acute Care Study Group. Persistent Symptoms in Patients After Acute COVID-19. *JAMA.* 2020 Aug 11;324(6):603-605. doi: 10.1001/jama.2020.12603. PMID: 32644129; PMCID: PMC7349096.
  12. Choi, J.H., Choi, S.H., Yun, K.W. (2022) Risk Factors for Severe COVID-19 in Children: A Systematic Review and Meta-Analysis <https://jkms.org/DOIX.php?id=10.3346/jkms.2022.37.e35>
  13. Demirbuğa A, Hançerli Törün S, Kaba Ö, Dede E, Mete Atasever N, Eryılmaz CC ve ark. COVID-19 nedeniyle hastanede yatan çocuk

- hastalarda uzun dönem etkilerin ve uzamış COVID sıklığının değerlendirilmesi. *Mikrobiyol Bul* 2023;57(1):60-70.
14. Duarte, N. D. A. C., dos Santos, M. C. S., da Silva Soares, J. G., Kintschev, M. R., & Hoffmann-Santos, H. D. (2021). Fatores associados à Síndrome Respiratória Aguda Grave por COVID-19 na população pediátrica: Estudo de caso-controle. *COORTE-Revista Científica do Hospital Santa Rosa*, (12).
  15. Fainardi V, Meoli A, Chiopris G, Motta M, Skenderaj K, Grandinetti R, Bergomi A, Antodaro F, Zona S, Esposito S. Long COVID in Children and Adolescents. *Life (Basel)*. 2022 Feb 14;12(2):285. doi: 10.3390/life12020285. PMID: 35207572; PMCID: PMC8876679.
  16. Harwood, R., Yan, H., Da Camara, N.T., Smith, C., Ward, J., Tudur-Smith, C., Linney, M., Clark, M., Whittaker, E., Saatci, D., Davis, P.J., Luyt, K., Draper, E.S., Kenny, S.E., Fraser, L.K., Viner, R.M. (2022) Which children and young people are at higher risk of severe disease and death after hospitalisation with SARS-CoV-2 infection in children and young people: A systematic review and individual patient meta-analysis [www.thelancet.com](http://www.thelancet.com) Vol 44 Month February, 2022
  17. Hoste, L., Paemel, R.V., Haerynck, F. Multisystem inflammatory syndrome in children related to COVID-19: a systematic review *European Journal of Pediatrics* (2021) 180:2019–2034
  18. Huang C, Huang L, Wang Y, Li X, Ren L, Gu X, Kang L, Guo L, Liu M, Zhou X, Luo J, Huang Z, Tu S, Zhao Y, Chen L, Xu D, Li Y, Li C, Peng L, Li Y, Xie W, Cui D, Shang L, Fan G, Xu J, Wang G, Wang Y, Zhong J, Wang C, Wang J, Zhang D, Cao B. 6-month consequences of COVID-19 in patients discharged from hospital: a cohort study. *Lancet*. 2021 Jan 16;397(10270):220-232. doi: 10.1016/S0140-6736(20)32656-8. Epub 2021 Jan 8. PMID: 33428867; PMCID: PMC7833295.
  19. Joli J, Buck P, Zipfel S, Stengel A. Fadiga pós-COVID-19: Uma revisão sistemática. *Psiquiatria de Frente*. 2022 Ago 11;13:947973. DOI: 10.3389/fpsy.2022.947973. PMID: 36032234; PMCID: PMC9403611.
  20. Keshavarz, P., Yazdanpanah, F., Azhdari, A., Kavandi, H., Nikeghbal, P., Bazayr, A., Rafiee, F., Nejati, S.F., Sadabad, F.E., Rezaei, N. (2020) Coronavirus disease 2019 (COVID-19): A systematic review of 133 Children that presented with Kawasaki-like multisystem inflammatory syndrome DOI: 10.1002/jmv.27067
  21. Li, B., Zhang, S., Zhang, R., Chein, X., Wang, Y., Zhu, C. (2020) Epidemiological and Clinical Characteristics of COVID-19 in Children: A Systematic Review and Meta-Analysis doi: 10.3389/fped.2020.591132
  22. longitudinal study among non-hospitalized patients. *Clin Infect Dis*.2021; 73(11): e4058-e4063 . [**published online** ahead of print November 30, 2020].
  23. Lopes, M. A. R., Oliveira, G. B. L., Pardini, H. F., Silva, M. L., Seixas, J. M., Camargos, A. J. F., & Miranda, L. P. (2021). COVID-19, Doença de Kawasaki e Síndrome Inflamatória Multissistêmica: semelhanças e

- peculiaridades clínicas, uma Revisão de Literatura. *Brazilian Journal of Health Review*, 4(4), 16871-16884.
24. Lopez-Leon S, Wegman-Ostrosky T, Ayuzo Del Valle NC, Perelman C, Sepulveda R, Rebolledo PA, Cuapio A, Villapol S. Long-COVID in children and adolescents: a systematic review and meta-analyses. *Sci Rep*. 2022 Jun 23;12(1):9950. doi: 10.1038/s41598-022-13495-5. PMID: 35739136; PMCID: PMC9226045.
  25. Mansourian, M., Ghandi, Y., Habibi, D., Mehrabi, S. (2021) COVID-19 infection in children: A systematic review and meta-analysis of clinical features and laboratory findings <https://doi.org/10.1016/j.arcped.2020.12.008>
  26. March–June 2020. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2020;69. doi:10.15585/mmwr.mm6930e1
  27. Martins, L. A., Santos, D. V. D., Marques, P. F., Silva, E. A. L., Castro, C. T. D., Santos, D. B. D., & Camargo, C. L. D. (2021). Quadro clínico da população pediátrica com SARS-CoV-2 e cuidados: revisão. *Revista Gaúcha de Enfermagem*, 42.
  28. Mongkongsritragoon, W., Prueksapraoprong, C., Kewcharoen, J., Tokavanich, N., Prasitlumkum, N., Huang, J., Poowuttikul, P. (2022) Prevalence and risk associated with asthma in children hospitalized with SARS-CoV-2: a meta-analysis and systematic review *J ALLERGY CLIN IMMUNOL PRACT MONTH 2022*
  29. Morello, W., Vianello, F.A., Proverbio, E., Peruzzi, L., Pasini, A., Montini, G. (2021) COVID-19 and idiopathic nephrotic syndrome in children: systematic review of the literature and recommendations from a highly affected área <https://doi.org/10.1007/s00467-021-05330-2>
  30. Mourad Ouzzani, Hossam Hammady, Zbys Fedorowicz, and Ahmed Elmagarmid. Rayyan — a web and mobile app for systematic reviews. *Systematic Reviews* (2016) 5:210, DOI: 10.1186/s13643-016-0384-4.
  31. Munblit D, Bobkova P, Spiridonova E, Shikhaleva A, Gamirova A, Blyuss O, Nekliudov N, Bugaeva P, Andreeva M, DunnGalvin A, Comberiat P, Apfelbacher C, Genuneit J, Avdeev S, Kapustina V, Guekht A, Fomin V, Svistunov AA, Timashev P, Subbot VS, Royuk VV, Drake TM, Hanson SW, Merson L, Carson G, Horby P, Sigfrid L, Scott JT, Semple MG, Warner JO, Vos T, Olliaro P, Glybochko P, Butnaru D; Sechenov StopCOVID Research Team. Incidence and risk factors for persistent symptoms in adults previously hospitalized for COVID-19. *Clin Exp Allergy*. 2021 Sep;51(9):1107-1120. doi: 10.1111/cea.13997. Epub 2021 Aug 12. PMID: 34351016; PMCID: PMC8444748.
  32. Osmanov IM, Spiridonova E, Bobkova P, et al. Risk factors for post-COVID-19 condition in previously hospitalised children using the ISARIC Global follow-up protocol: a prospective cohort study. *Eur Respir J* 2022; 59: 2101341 [DOI: 10.1183/13993003.01341-2021].
  33. Outpatients with COVID-19 in a Multistate Health Care Systems Network — United States,
  34. Painel de casos de doença pelo coronavírus 2019 (COVID-19) no Brasil pelo Ministério da Saúde <https://COVID.saude.gov.br/>

35. Pellegrino R, Chiappini E, Licari A, Galli L, Marseglia GL. Prevalence and clinical presentation of long COVID in children: a systematic review. *Eur J Pediatr.* 2022 Dec;181(12):3995-4009. doi: 10.1007/s00431-022-04600-x. Epub 2022 Sep 15. PMID: 36107254; PMCID: PMC9476461
36. Perego E, Callard F. Patient-made Long COVID Changed COVID-19 (and the Production of Science, Too). *SocArXiv.* February 9. 2021 doi:10.31235/osf.io/n8yp6.
37. Pérez-González A, Araújo-Ameijeiras A, Fernández-Villar A, Crespo M, Poveda E; Cohort COVID-19 of the Galicia Sur Health Research Institute. Long COVID in hospitalized and non-hospitalized patients in a large cohort in Northwest Spain, a prospective cohort study. *Sci Rep.* 2022 Mar 1;12(1):3369. doi: 10.1038/s41598-022-07414-x. Erratum in: *Sci Rep.* 2022 Aug 16;12(1):13873. PMID: 35233035; PMCID: PMC8888560.
38. Petersen MS, Kristiansen MF, Hanusson KD, Danielsen ME, Á Steig B, Gaini S, Strøm M, Weihe P. Long COVID in the Faroe Islands: A Longitudinal Study Among Nonhospitalized Patients. *Clin Infect Dis.* 2021 Dec 6;73(11):e4058-e4063. doi: 10.1093/cid/ciaa1792. PMID: 33252665; PMCID: PMC7799340.
39. Pinzon RT, Wijaya VO, Jody AA, Nunsio PN, Buana RB. Manifestações neurológicas persistentes na síndrome COVID-19 longa: Uma revisão sistemática e meta-análise. *J Infectar Saúde Pública.* Agosto de 2022;15(8):856-869. DOI: 10.1016/j.jiph.2022.06.013. Epub 2022 jun 23. PMID: 35785594; PMCID: PMC9221935.
40. Prata-Barbosa A, Lima-Setta F, Santos GR, Lanziotti VS, Castro RE, Souza DC, et al. Pediatric patients with COVID-19 admitted to intensive care units in Brazil: a prospective multicenter study. *J Pediatr (Rio J).* 2020;96:570.
41. Radia, T., Williams, N., Agrawal, P., Harman, K., Weale, J., Cook, J., Gupta, A. (2020) Multi-system inflammatory syndrome in children & adolescents (MIS-C): A systematic review of clinical features and presentation <https://doi.org/10.1016/j.prrv.2020.08.001>
42. Raina, R., Chakraborty, R., Mawby, I., Agarwal, N., Sethi, S., Forbes, M. (2021) Critical analysis of acute kidney injury in pediatric COVID-19 patients in the intensive care unit <https://doi.org/10.1007/s00467-021-05084-x>
43. Ramos RT, Silva DCC, Araújo GBC, Riedi CA, Ibiapina CC, Bezerra PGM, et al. Aspectos respiratórios da COVID-19 na infância: o que o pediatra precisa saber?. *Resid Pediatr.* 2020;10(2):1-15 DOI: 10.25060/residpediatr-2020.v10n2-349
44. Rochmawati E, Iskandar AC, Kamilah F. Sintomas persistentes entre sobreviventes pós-COVID-19: Uma revisão sistemática e meta-análise. *J Clin Enfermagem.* 2022 de novembro de 25. DOI: 10.1111/jocn.16471. Epub antes da impressão. PMID: 36426658.
45. Savaş Şen Z, Polat M, Öz FN, Tanir G. Hair Loss as a Late Complication of Multisystem Inflammatory Syndrome in Children.

- Pediatr Infect Dis J. 2021 Jun 1;40(6):e251-e252. doi: 10.1097/INF.0000000000003115. PMID: 33633001.
46. Shi, Q., Wang, Z., Liu, J., Wang, X., Zhou, Q., Li, Q., Yu, Y., Luo, Z., Liu, E., Chen, Y. (2021) Risk factors for poor prognosis in children and adolescents with COVID-19: A systematic review and meta-analysis [https://www.thelancet.com/journals/eclinm/article/PIIS2589-5370\(21\)00435-1/fulltext](https://www.thelancet.com/journals/eclinm/article/PIIS2589-5370(21)00435-1/fulltext)
  47. Silva, J. R. A., Argentino, A. C. A., Dulaba, L. D., Bernardelli, R. R., & Campiolo, E. L. (2020). COVID-19 em Pediatria: um panorama entre incidência e mortalidade. *Rev Residência Pediátrica*. Sociedade Brasileira de Pediatria, 383.
  48. Siracusa, L., Cascio, A., Giordano, S., Medaglia, A.A., Restivo, G.A., Pirrone, I., Saia, G.F., Collura, F., Colomba, C. (2021) Neurological complications in pediatric patients with SARS-CoV-2 infection: a systematic review of the literature <https://doi.org/10.1186/s13052-021-01066-9>
  49. SOCIEDADE BRASILEIRA DE PEDIATRIA – Dados Epidemiológicos da COVID-19 em Pediatria. [https://www.sbp.com.br/fileadmin/user\\_upload/22972b-NT\\_-\\_Dados\\_Epidem\\_COVID-19\\_em\\_Pediatria.pdf](https://www.sbp.com.br/fileadmin/user_upload/22972b-NT_-_Dados_Epidem_COVID-19_em_Pediatria.pdf)
  50. Streng, A., Hartmann, K., Armann, J., Berner, R., Liese, J.G. (2020) COVID-19 bei hospitalisierten Kindern und Jugendlichen Ein systematischer Review zu publizierten Fallserien (Stand 31.03.2020) und erste Daten aus Deutschland <https://link.springer.com/article/10.1007/s00112-020-00919-7>
  51. Tenforde MW, Kim SS, Lindsell CJ, Billig Rose E, Shapiro NI, Files DC, Gibbs KW, Erickson HL, Steingrub JS, Smithline HA, Gong MN, Aboodi MS, Exline MC, Henning DJ, Wilson JG, Khan A, Qadir N, Brown SM, Peltan ID, Rice TW, Hager DN, Ginde AA, Stubblefield WB, Patel MM, Self WH, Feldstein LR; IVY Network Investigators; CDC COVID-19 Response Team; IVY Network Investigators. Symptom Duration and Risk Factors for Delayed Return to Usual Health Among Outpatients with COVID-19 in a Multistate Health Care Systems Network - United States, March-June 2020. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2020 Jul 31;69(30):993-998. doi: 10.15585/mmwr.mm6930e1. PMID: 32730238; PMCID: PMC7392393.
  52. Uchiya, E. H. (2020). Síndrome Inflamatória Pediátrica Multisistêmica (PIMS) e a associação com a SARS-CoV-2. *Temas em Educação e Saúde*, 9-20.
  53. Wang, J., Xiaofeng, Y. (2021) Digestive system symptoms and function in children with COVID-19 A meta-analysis <http://dx.doi.org/10.1097/MD.00000000000024897>
  54. Williams, N., Radia, T., Harman, K., Agrawal, P., Cook, J., Gupta, A. (2021) COVID-19 Severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2) infection in children and adolescents: a systematic review of critically unwell children and the association with underlying comorbidities <https://doi.org/10.1007/s00431-020-03801-6>

55. Williams, V., Dash, N., Suthar, R., Mohandoss, V., Jaiswal, N., Kavitha, T.K., Nallasamy, K., Angurana, S.K. (2022) Clinicolaboratory Profile, Treatment, Intensive Care Needs and Outcomes of Pediatric Inflammatory Multisystem Syndrome Temporally Associated with SARS-CoV-2: A Systematic Review and Meta-analysis *J Pediatr Intensive Care* 2022;11:1–12
56. Zaffanello, M., Piacentini, G., Nosetti, L., Ganzarolli, S., Franchini, M. (2021) Thrombotic risk in children with COVID-19 infection: A systematic review of the literature <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0049384821004047>
57. Zheng YB, Zeng N, Yuan K, Tian SS, Yang YB, Gao N, Chen X, Zhang AY, Kondratiuk AL, Shi PP, Zhang F, Sun J, Yue JL, Lin X, Shi L, Lalvani A, Shi J, Bao YP, Lu L. Prevalence and risk factor for long COVID in children and adolescents: A meta-analysis and systematic review. *J Infect Public Health*. 2023 May;16(5):660-672. doi: 10.1016/j.jiph.2023.03.005. Epub 2023 Mar 7. PMID: 36931142; PMCID: PMC9990879.
58. Zimmermann, P., & Curtis, N. (2020). COVID-19 in children, pregnancy and neonates: a review of epidemiologic and clinical features. *The Pediatric infectious disease journal*, 39(6), 469.
59. Zou, H., Lu, J., Liu, J., Wong, J.H., Cheng, S., Li, Q., Shen, Y., Li, C., Jia, X. (2021) Characteristics of pediatric multi-system inflammatory syndrome (PMIS) associated with COVID-19: a meta-analysis and insights into pathogenesis [https://www.ijidonline.com/article/S1201-9712\(20\)32460-7/fulltext](https://www.ijidonline.com/article/S1201-9712(20)32460-7/fulltext)

**ARTIGO A SER SUBMETIDO PARA A REVISTA PEDIATRIC PULMONOLOGY (FATOR DE IMPACTO: 4.09)**

**PÁGINA ROSTO**

**Título do artigo:** Prevalência das manifestações clínicas da COVID Longa em crianças hospitalizadas com infecção pelo SARS-COV2: UMA REVISÃO SISTEMÁTICA DE ESTUDOS OBSERVACIONAIS

**Título abreviado do artigo:** COVID LONGA EM CRIANÇAS HOSPITALIZADAS

**Autores:**

Maíra Machado da Silva, fisioterapeuta, pós-graduação em fisioterapia intensiva neonatal e pediátrica, intervenção em neuropediatria e terapia intensiva, mestranda em ciências da saúde, Faculdade de Medicina, Universidade Federal do Rio Grande; Possui lattes do CNPq; e-mail: mairadasi@gmail.com

Linjie Zhang, doutor em Medicina, professor adjunto, Faculdade de Medicina, Universidade Federal do Rio Grande; Possui Lattes do CNPq; e-mail: lzhang@furg.br

Yasmin Marques Castro, Mestra em Saúde Pública e doutoranda em Ciências da Saúde pela Universidade Federal do Rio Grande, Faculdade de Medicina, Universidade Federal do Rio Grande; Possui Lattes do CNPq; e-mail: yasmin.mcastro@gmail.com

Paulo Victor Moura, estudante de graduação do curso de medicina, Faculdade de Medicina, Universidade Federal do Rio Grande; Possui Lattes do CNPq; e-mail: paulovictor133@hotmail.com

**Contribuição de cada autor:**

Maíra Machado da Silva é responsável pela concepção do trabalho, busca na literatura, elaboração do projeto de pesquisa e redação do manuscrito.

Linjie Zhang contribuiu para a concepção do trabalho, elaboração do projeto de pesquisa, análise e interpretação de dados, sugestões e comentários críticos na elaboração e análise de dados, bem como aprovação final do manuscrito.



Yasmin Marques Castro, contribuiu para a concepção do trabalho, análise e interpretação de dados.

Paulo Victor Moura, contribuiu para a concepção do trabalho, análise e interpretação de dados.

Declaração de conflito de interesse: Não.

Instituição a qual o trabalho está vinculado:

Faculdade de Medicina, Universidade Federal do Rio Grande Nome e endereço do autor responsável pela correspondência: Maíra Machado da Silva

Rua Alameda Jandyr Garcia, 678- Rio Grande - RS CEP: 96206-400 Telefone: (51) 983188965 e-mail: mairadasi@gmail.com

**Contagem total de palavras do texto: 2018**

**Contagem total de palavras do resumo: 198**

**Número de tabelas e figuras: 4 tabelas e 5 figuras**

**Este artigo será submetido para revista “Pediatric Pneumology”.**

## RESUMO

**Objetivo:** investigar a prevalência das manifestações clínicas da COVID longa em crianças hospitalizadas com infecções por SARS Cov-2 (COVID-19). **Métodos:** Trata-se de uma revisão sistemática de estudos observacionais. A busca eletrônica foi realizada nas bases de dados do PUBMED e EMBASE. Foram incluídos os estudos observacionais (caso-controle, transversal, coorte ou série de casos) que investigaram as manifestações clínicas da COVID longa em crianças (<18 anos) internadas com a COVID-19. Foi realizada a meta-análise da prevalência utilizando o modelo de efeitos aleatórios. **Resultados:** Foram incluídos 11 estudos envolvendo 2279 pacientes. No período entre  $\geq 3$  meses e  $< 12$  meses após a COVID-19, o sintoma mais frequente foi intolerância ao exercício com prevalência somatória de 29% (IC 95%: 7-57%), seguida por sintomas respiratórios não específicos (12%, IC 95%: 0-48%) e sintomas gastrointestinais não específicos (10%, IC95%: 0-37%). No período  $\geq 12$  meses após a COVID-19, a prevalência dos sintomas da COVID longa foi menor, sendo 6% (IC 95%: 2-10%) para intolerância ao exercício e 3% (IC 95%: 0-8%) para fadiga. **Conclusões:** As manifestações da COVID longa em crianças internadas incluem sintomas de diversos sistemas, sendo mais prevalentes no período até 12 meses após a fase aguda da COVID-19.

**Palavras chaves:** COVID-19, crianças, hospitalização, COVID Longa, epidemiologia, revisão sistemática, meta-análise

## **ABSTRACT**

**Objective:** To investigate the prevalence of long COVID clinical manifestations in hospitalized children with SARS-CoV-2 (COVID-19) infections. **Methods:** This is a systematic review of observational studies. The electronic search was conducted in the PUBMED and EMBASE databases. Observational studies (case-control, cross-sectional, cohort, or case series) investigating the clinical manifestations of long COVID in children (<18 years) admitted with COVID-19 were included. Meta-analysis of prevalence was performed using a random-effects model. **Results:** Eleven studies involving 2279 patients were included. In the period between  $\geq 3$  months and <12 months after COVID-19, the most frequent symptom was exercise intolerance with a pooled prevalence of 29% (95% CI: 7-57%), followed by nonspecific respiratory symptoms (12%, 95% CI: 0-48%) and nonspecific gastrointestinal symptoms (10%, 95% CI: 0-37%). In the period  $\geq 12$  months after COVID-19, the prevalence of long COVID symptoms was lower, with 6% (95% CI: 2-10%) for exercise intolerance and 3% (95% CI: 0-8%) for fatigue. **Conclusions:** Long COVID manifestations in hospitalized children include symptoms from various systems, with higher prevalence in the period up to 12 months after the acute phase of COVID-19.

**Keywords:** COVID-19, children, hospitalization, long COVID, epidemiology, systematic review, meta-analysis.

## INTRODUÇÃO

A pandemia de COVID-19 teve um grande impacto na saúde mundial desde que foi declarada pela OMS em março de 2020<sup>(1)</sup>. Embora as crianças sejam tão propensas quanto os adultos a serem infectadas pelo vírus SARS Cov-2, geralmente apresentam sintomas mais leves e menos graves da doença <sup>(2-4)</sup>. A síndrome inflamatória multissistêmica pediátrica (SIM-P) é uma condição rara, mas grave, que pode ocorrer em crianças que foram infectadas pelo SARS Cov-2, caracterizada pela presença de febre associada a achados laboratoriais indicativos de inflamação e envolvimento multissistêmico <sup>(5-7)</sup>.

Embora a maioria dos estudos em pacientes pediátricos internados com COVID-19 se concentre nas fases agudas, alguns relatam a permanência de manifestações clínicas, radiológicas e laboratoriais por meses após a alta hospitalar, caracterizando a chamada "COVID longa" <sup>(8 - 10)</sup>. Em setembro de 2020, a OMS definiu o termo "condição pós-COVID" ou "COVID longa" como aquele que "ocorre em pessoas com histórico de infecção provável ou confirmada por SARS-CoV-2, geralmente 3 meses após o início da COVID-19, com sintomas que duram pelo menos 2 meses e não podem ser explicados com um diagnóstico alternativo. Este estudo visa fornecer evidências robustas sobre a COVID longa em crianças ( $\leq 18$  anos) internadas com infecção por SARS-CoV-2. Tais evidências têm potencial relevância no planejamento de ações e estratégias globais e regionais para o manejo de pacientes pediátricos que foram acometidos pela COVID-19.

Esta revisão sistemática com meta-análise teve como objetivo investigar a prevalência das manifestações clínicas da COVID longa em crianças (<18 anos) internadas com infecções por SARS Cov-2 (COVID-19).

## MÉTODOS

A condução da revisão e o relato dos resultados foram baseadas nas recomendações da PRISMA (17).

### Fontes de dados e estratégia de busca

A busca eletrônica foi realizada nas bases de dados do PUBMED e EMBASE para identificar os estudos potencialmente relevantes. A busca foi realizada em 15 de março de 2023 para artigos publicados até essa data. As referências bibliográficas dos artigos obtidos com texto íntegro foram revisadas para identificar os estudos adicionais relevantes.

Utilizamos a seguinte estratégia de busca para identificar os estudos potencialmente relevantes: "Long COVID" OR "post-acute COVID" OR " post COVID syndrome" OR "Long-term COVID" OR " late COVID sequelae " OR "persistent COVID" OR "chronic COVID syndrome". Com limitação: "Child: birth-18 years". Sem restrição de data e de língua.

### **Seleção dos estudos e avaliação da qualidade dos estudos**

Foram incluídos nessa revisão estudos observacionais (série de casos com mais de 10 pacientes, estudo caso-controle, estudo transversal ou estudo de coorte) que investigam prevalência das manifestações clínicas da COVID longa em crianças (< 18 anos) internadas com infecções por SARS-Cov-2. Para esta revisão sistemática, a COVID longa foi definida como a permanência das manifestações clínico da COVID-19 por 3 meses ou mais após o início da doença.

Foram excluídos o relato de caso único, os editoriais e comentários, os resumos em congressos. as revisões e os estudos que incluam tanto população adulta quanto pediátrica sem dados separados.

A seleção dos estudos para a revisão foi realizada independentemente por 4 investigadores, seguindo pelas seguintes etapas: 1º) leitura dos títulos e resumos dos artigos identificados pela busca eletrônica nas bases de dados; 2º) seleção dos resumos considerados relevantes ou sem informações suficientes para tomar a decisão de inclusão; 3º) leitura dos artigos na íntegra; 4º) seleção definitiva dos estudos considerados relevantes. As discordâncias entre os investigadores foram resolvidas pelo consenso.

A qualidade de estudos foi avaliada independentemente por 2 investigadores, baseada nas recomendações de Study Quality Assessment Tools de NHI. A qualidade dos estudo foi classificada como boa, razoável e

pobre, conforme as recomendações supracitadas. As discordâncias entre 2 investigadores foram resolvidas pelo terceiro investigador.

### **Extração dos dados**

A extração de dados foi realizada por dois investigadores utilizando-se um formulário-padrão. Os dados extraídos foram verificados por outros dois investigadores. Os seguintes dados dos estudos originais foram coletados: 1) Identificação do estudo: nome do primeiro autor, ano de publicação, local e país onde a pesquisa foi realizada; 2) Participantes: idade, sexo, critério de inclusão e exclusão, método diagnóstico da COVID-19, tamanho da amostra; 3) Métodos: delineamento de pesquisa, tempo de acompanhamento após o início da doença (COVID-19); 4) Desfechos: manifestações clínicas e número de cada evento.

Os dados extraídos dos estudos originais foram importados para um banco de dados no programa Microsoft Excel, sendo transferido posteriormente para o programa de estatística Stata 11 (Stata-Corp, CollegeStation, TX, EUA) para a meta-análise. A estimativa somatória de prevalência das manifestações clínicas da COVID longa foi obtida através de meta-análise utilizando o modelo de efeitos aleatórios. A meta-análise da prevalência foi estratificada de acordo com sistemas envolvidos, sendo realizada para dois períodos após a fase aguda da COVID-19:  $\geq 3$  meses e  $< 12$  meses e  $\geq 12$  meses. Se o estudo tiver relatado dados em múltiplos pontos do tempo nesses dois períodos, utilizamos os dados do último ponto de tempo. A heterogeneidade foi avaliada pelo teste I<sup>2</sup>. Os valores de 25%, 50% e 75% para I<sup>2</sup> representam baixa, média e alta heterogeneidade, respectivamente.

## **RESULTADOS**

Dos 951 registros identificados pela busca eletrônica, 130 destes foram selecionados para leitura na íntegra. Excluíram-se 122 estudos por apresentarem desfechos diferentes dos buscados nesta revisão; 15 deles eram estudos de revisão. Em 5 estudos, os participantes apresentavam idade não compatível com a faixa incluída neste estudo, ou não havia dados separados entre adultos e crianças. Além

disso, em 17 estudos, o tempo de COVID longa utilizado pelos autores não era compatível com o utilizado nesta revisão. Foram incluídos nesta revisão 11 estudos<sup>(9,10, 14-22)</sup> (Figura 1). As características gerais dos 11 estudos são demonstradas na Tabela 1. Sete estudos de coorte prospectiva, duas coortes retrospectivas e dois estudos transversais, com tamanho de amostra variando entre 32 e 518 participantes. Sete estudos acompanharam crianças até 12 meses de follow-up<sup>(9,14,16,18,20-22)</sup>. Quatro estudos realizaram sua última avaliação de acompanhamento em um intervalo igual ou superior a 12 meses, sendo o período mais longo de 13 meses após a admissão hospitalar.<sup>(10, 15, 17, 19)</sup> No total, os estudos relataram 21 sintomas afetando diferentes sistemas. Cerca de metade dos pacientes pediátricos (1193 de um total de 2279) apresentou pelo menos um sintoma de COVID longa, sendo a maior parte (1145 pacientes) no período entre 3 meses e menos de um ano após a COVID-19.

A Tabela suplementar 1 mostra os resultados da avaliação da qualidade dos 12 estudos incluídos na revisão. A qualidade foi classificada como boa ou razoável na maioria dos estudos.

No período entre  $\geq 3$  meses e  $< 12$  meses após a COVID-19, o sintoma sistêmico mais comum da COVID longa nesse período foi a intolerância ao exercício (29%, IC 95%: 7-57%), seguido por fadiga (9%, IC 95%: 4-14%) e distúrbios do sono (6%, IC 95%: 3-9%) (Tabela 2). O sintoma respiratório mais comum foi aquele não especificado (14%, IC 95%: 0-48%), seguido por tosse e dispnéia (5%, IC 95% 1-11%) (Figura 2).

Alterações cardiovasculares estiveram presentes em cinco estudos, sendo mais frequentes sintomas não específicos (8%, IC 95%: 0-33%) seguidos de palpitação (1%, IC 95%: 0-2%) (Tabela 3). O sintoma dermatológico mais comum da COVID longa foi sintomas não específicos (3%, IC 95%: 1-4%) seguido de erupções cutâneas (1%, IC 95% 0-3%).

O sintoma neuropsicológico mais comum da COVID longa foram distúrbios psicológicos (9%, IC 95% 1-25%), seguido por alterações neurocognitivas (6%, IC 95% 0-15%) e alterações de olfato e/ou paladar (1%, IC 95% 0-5%) (Figura 3).

O sintoma gastrointestinal mais comum foi sintomas não específicos (10%, IC 95% 0-37%) seguidos por dor abdominal e constipação (2%, IC 95% 0-4%; IC 95% 1-3%, respectivamente) e diarreia (1%, IC 95% 0-3%) (Figura 4).

Os sintomas da COVID longa 12 meses após a COVID-19 estão apresentados na Figura 5, sendo o sintoma sistêmico mais comum a intolerância ao exercício (6%, IC 95% 2-10%) seguido por fadiga (3%, IC 95% 0-8%) e dor no corpo (1%, IC 95% 0-2%). Os sintomas respiratórios presentes foram tosse (1%, IC 95% 0-3%) e dispneia (1%, IC 95% 0-4%). Além disso, alterações neuropsicológicas (1%, IC 95% 0-2%) também foram relatadas.

No período de até 12 meses, os distúrbios psicológicos mostraram baixa heterogeneidade, enquanto os distúrbios do sono, dor no corpo, erupções cutâneas e dor abdominal apresentaram média heterogeneidade. Por sua vez, os demais sintomas demonstraram alta heterogeneidade. Já no período de 12 meses ou mais de COVID longa, as alterações dermatológicas e os distúrbios gastrointestinais mostraram baixa heterogeneidade, enquanto as alterações dermatológicas e a tosse apresentaram média heterogeneidade. Os demais sintomas também revelaram alta heterogeneidade.

## **DISCUSSÃO**

Esta revisão sistemática sintetiza de forma abrangente as evidências atuais sobre as manifestações clínicas da COVID longa em pacientes pediátricos que foram hospitalizados após infecção por Sars-Cov-2. Foram incluídos 11 estudos, identificados 21 sintomas comuns nos sistemas: cardiovascular, dermatológico, respiratório, neuropsicológico e gastrointestinal, bem como sintomas sistêmicos. Os resultados sugerem que aproximadamente metade dos pacientes pediátricos apresentava pelo menos um sintoma de COVID longa no período  $\geq 3$  meses a  $<12$  meses após a COVID-19. Ao longo do tempo, foi observada uma redução na prevalência de sintomas de COVID longa. As manifestações clínicas mais prevalentes no período entre 3 até 12 meses após COVID-19 foram intolerância ao exercício (29%), sintomas respiratórios (14%), sintomas gastrointestinais (10%), fadiga, (9%), distúrbios psicológicos (9%), sintomas cardiovasculares (8%) e distúrbios do sono (8%). Os sintomas de COVID longa mais prevalentes 12 meses após a COVID-19 foram intolerância ao exercício (6%), fadiga (3%), distúrbios do sono (1%), tosse (1%), dispneia (1%), alterações neuropsicológicas (1%), sintomas cardiovasculares (1%) e dor no corpo/miartralgia (1%).



No estudo de Lopes-Leon com crianças e adolescentes com COVID longa, foram encontrados dados semelhantes aos desta revisão sistemática. As manifestações mais frequentes em comum foram a fadiga (com prevalência de 9,66%), seguida por distúrbios do sono (8,42%) e sintomas respiratórios (7,62%). No entanto, os autores consideraram como COVID longa o período a partir de 4 semanas após a COVID-19, o que difere da definição da OMS utilizada para esta revisão sistemática. Nesta, a COVID longa foi definida como a permanência das manifestações clínico-laboratoriais da COVID-19 por 3 meses ou mais após o início da doença.

Observou-se que os sintomas prolongados de COVID diminuíram com o tempo em todos os sistemas, embora alguns sintomas sistêmicos, respiratórios e neuropsicológicos ainda persistam.<sup>10,15,17,19</sup> Isso sugere que os sintomas longos de COVID são reversíveis e os pacientes se recuperam, embora a recuperação possa levar tempo. No entanto, é importante notar que alguns sintomas prolongados de COVID ainda podem estar presentes após um ano de acompanhamento<sup>10,15,17,19</sup>. Portanto, estudos de acompanhamento a longo prazo são necessários para compreender melhor a evolução dos sintomas em sobreviventes pediátricos, mesmo após um ano ou mais.

Esta revisão sistemática apresenta como ponto forte a qualidade da maioria dos estudos incluídos considerada como boa ou razoável, sendo de fundamental importância para garantir o nível elevado da evidência fornecida por esta revisão.

Porém, algumas limitações devem ser consideradas na interpretação dos resultados desta revisão. A maioria dos estudos foi realizada na Europa e Ásia, tendo o menor número de estudos na América. Isso pode prejudicar as comparações das taxas de prevalência de COVID longa entre os continentes geográficos. Além disso, grande parte dos estudos (75%) foi realizado em países de alta renda, limitando a generalização para países de baixa e média renda. A prevalência de COVID longa em pacientes pediátricos após hospitalização pode estar sujeita a viés devido ao número limitado de estudos incluídos. Além disso, a determinação da prevalência de sintomas foi principalmente baseada em autorrelatos e pesquisas online, o que requer a consideração de possíveis vieses de recordação e seleção. Devido às muitas incertezas ainda presentes sobre a COVID

longa em sobreviventes pediátricos do COVID-19, é recomendável realizar mais pesquisas relacionadas ao assunto.

## CONCLUSÕES

As manifestações da COVID longa em crianças internadas são variadas e abrangem sintomas que afetam diversos sistemas do corpo. Esses sintomas incluem intolerância ao exercício, sintomas respiratórios, sintomas gastrointestinais, fadiga, distúrbios psicológicos, sintomas cardiovasculares e distúrbios do sono. Além disso, eles são mais prevalentes durante o período que se estende até 12 meses após a fase aguda da COVID-19. É importante observar que as crianças podem experimentar uma série de sintomas persistentes, exigindo atenção especializada e cuidado contínuo para garantir sua recuperação completa.

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Silva, J. R. A., Argentino, A. C. A., Dulaba, L. D., Bernardelli, R. R., & Campiolo, E. L. (2020). COVID-19 em Pediatria: um panorama entre incidência e mortalidade. *Rev Residência Pediátrica*. Sociedade Brasileira de Pediatria, 383.
2. Almeida, S. L. A. C., Chávare, J., Halfeld, J. C., dos Santos Costa, J. F., Parizzi, J. F., Primavera, J. M., ... & de Oliveira, L. F. (2021). Manifestações clínicas do COVID-19 na população pediátrica e neonatal. *Brazilian Journal of Health Review*, 4(2), 4582-4591.
3. Martins, L. A., Santos, D. V. D., Marques, P. F., Silva, E. A. L., Castro, C. T. D., Santos, D. B. D., & Camargo, C. L. D. (2021). Quadro clínico da população pediátrica com SARS-CoV-2 e cuidados: revisão. *Revista Gaúcha de Enfermagem*, 42.
4. Zimmermann, P., & Curtis, N. (2020). COVID-19 in children, pregnancy and neonates: a review of epidemiologic and clinical features. *The Pediatric infectious disease journal*, 39(6), 469.
5. Ramos RT, Silva DCC, Araújo GBC, Riedi CA, Ibiapina CC, Bezerra PGM, et al. Aspectos respiratórios da COVID-19 na infância: o que o pediatra precisa saber?. *Resid Pediatr*. 2020;10(2):1-15 DOI: 10.25060/residpediatr-2020.v10n2-349
6. Lopes, M. A. R., Oliveira, G. B. L., Pardini, H. F., Silva, M. L., Seixas, J. M., Camargos, A. J. F., & Miranda, L. P. (2021). COVID-19, Doença de Kawasaki e Síndrome Inflamatória Multissistêmica: semelhanças e peculiaridades clínicas, uma Revisão de Literatura. *Brazilian Journal of Health Review*, 4(4), 16871-16884.

7. Uchiya, E. H. (2020). Síndrome Inflamatória Pediátrica Multisistêmica (PIMS) e a associação com a SARS-CoV-2. *Temas em Educação e Saúde*, 9-20.
8. Peregó E, Callard F. Patient-made Long COVID Changed COVID-19 (and the Production of Science, Too). *SocArXiv*. February 9, 2021 doi:10.31235/osf.io/n8yp6.
9. Osmanov IM, Spiridonova E, Bobkova P, et al. Risk factors for post-COVID-19 condition in previously hospitalised children using the ISARIC Global follow-up protocol: a prospective cohort study. *Eur Respir J* 2022; 59: 2101341 [DOI: 10.1183/13993003.01341-2021].
10. Demirbuğa A, Hançerli Törün S, Kaba Ö, Dede E, Mete Atasever N, Eryılmaz CC ve ark. COVID-19 nedeniyle hastanede yatan çocuk hastalarda uzun dönem etkilerin ve uzamış COVID sıklığının değerlendirilmesi. *Mikrobiyol Bul* 2023;57(1):60-70.
11. Carfi A, Bernabei R, Landi F; Gemelli Against COVID-19 Post-Acute Care Study Group. Persistent Symptoms in Patients After Acute COVID-19. *JAMA*. 2020 Aug 11;324(6):603-605. doi: 10.1001/jama.2020.12603. PMID: 32644129; PMCID: PMC7349096.
12. Petersen MS, Kristiansen MF, Hanusson KD, Danielsen ME, Á Steig B, Gaini S, Strøm M, Weihe P. Long COVID in the Faroe Islands: A Longitudinal Study Among Nonhospitalized Patients. *Clin Infect Dis*. 2021 Dec 6;73(11):e4058-e4063. doi: 10.1093/cid/ciaa1792. PMID: 33252665; PMCID: PMC7799340. Tenforde MW. Symptom Duration and Risk Factors for Delayed Return to Usual Health Among
13. Tenforde MW, Kim SS, Lindsell CJ, Billig Rose E, Shapiro NI, Files DC, Gibbs KW, Erickson HL, Steingrub JS, Smithline HA, Gong MN, Aboodi MS, Exline MC, Henning DJ, Wilson JG, Khan A, Qadir N, Brown SM, Peltan ID, Rice TW, Hager DN, Ginde AA, Stubblefield WB, Patel MM, Self WH, Feldstein LR; IVY Network Investigators; CDC COVID-19 Response Team; IVY Network Investigators. Symptom Duration and Risk Factors for Delayed Return to Usual Health Among Outpatients with COVID-19 in a Multistate Health Care Systems Network - United States, March-June 2020. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2020 Jul 31;69(30):993-998. doi: 10.15585/mmwr.mm6930e1. PMID: 32730238; PMCID: PMC7392393.
14. Funk AL, Kuppermann N, Florin TA, Tancredi DJ, Xie J, Kim K, Finkelstein Y, Neuman MI, Salvadori MI, Yock-Corrales A, Breslin KA, Ambroggio L, Chaudhari PP, Bergmann KR, Gardiner MA, Nebhrajani JR, Campos C, Ahmad FA, Sartori LF, Navanandan N, Kannikeswaran N, Caperell K, Morris CR, Mintegi S, Gangoiiti I, Sabhaney VJ, Plint AC, Klassen TP, Avva UR, Shah NP, Dixon AC, Lunoe MM, Becker SM, Rogers AJ, Pavlicich V, Dalziel SR, Payne DC, Malley R, Borland ML, Morrison AK, Bhatt M, Rino PB, Beneyto Ferre I, Eckerle M, Kam AJ, Chong SL, Palumbo L, Kwok MY, Cherry JC, Poonai N, Waseem M, Simon NJ, Freedman SB; Pediatric Emergency Research Network–COVID-19 Study Team. Post-COVID-19 Conditions Among Children 90 Days After SARS-CoV-2 Infection. *JAMA Netw Open*. 2022 Jul 1;5(7):e2223253. doi: 10.1001/jamanetworkopen.2022.23253. Erratum in: *JAMA Netw Open*. 2022 Aug 1;5(8):e2231131. PMID: 35867061; PMCID: PMC9308058.

15. Jamaica Balderas LMDC, Navarro Fernández A, Dragustinovis Garza SA, Orellana Jerves MI, Solís Figueroa WE, Koretzky SG, Márquez González H, Klünder Klünder M, Espinosa JG, Nieto Zermeño J, Villa Guillén M, Rosales Uribe RE, Olivar López V. Long COVID in children and adolescents: COVID-19 follow-up results in third-level pediatric hospital. *Front Pediatr.* 2023 Jan 30;11:1016394. doi: 10.3389/fped.2023.1016394. PMID: 36793333; PMCID: PMC9922986.
16. Asadi-Pooya AA, Nemati H, Shahisavandi M, Akbari A, Emami A, Lotfi M, Rostamihosseinkhani M, Barzegar Z, Kabiri M, Zeraatpisheh Z, Farjoud-Kouhanjani M, Jafari A, Sasannia F, Ashrafi S, Nazeri M, Nasiri S. Long COVID in children and adolescents. *World J Pediatr.* 2021 Oct;17(5):495-499. doi: 10.1007/s12519-021-00457-6. Epub 2021 Sep 3. Erratum in: *World J Pediatr.* 2022 Jul 3;: PMID: 34478045; PMCID: PMC8414448.
17. Asadi-Pooya AA, Nemati M, Nemati H. 'Long COVID': Symptom persistence in children hospitalised for COVID-19. *J Paediatr Child Health.* 2022 Oct;58(10):1836-1840. doi: 10.1111/jpc.16120. Epub 2022 Jul 19. PMID: 35851732; PMCID: PMC9349535.
18. Bogusławski S, Strzelak A, Gajko K, Peradzyńska J, Popielska J, Marczyńska M, Kulus M, Krenke K. The outcomes of COVID-19 pneumonia in children-clinical, radiographic, and pulmonary function assessment. *Pediatr Pulmonol.* 2023 Apr;58(4):1042-1050. doi: 10.1002/ppul.26291. Epub 2023 Jan 4. PMID: 36562653; PMCID: PMC9880754.
19. Pazukhina E, Andreeva M, Spiridonova E, Bobkova P, Shikhaleva A, El-Taravi Y, Rumyantsev M, Gamirova A, Bairashevskaya A, Petrova P, Baimukhambetova D, Pikuza M, Abdeeva E, Filippova Y, Deunezhewa S, Nekliudov N, Bugaeva P, Bulanov N, Avdeev S, Kapustina V, Guekht A, DunnGalvin A, Comberiat P, Peroni DG, Apfelbacher C, Genuneit J, Reyes LF, Brackel CLH, Fomin V, Svistunov AA, Timashev P, Mazankova L, Miroshina A, Samitova E, Borzakova S, Bondarenko E, Korsunskiy AA, Carson G, Sigfrid L, Scott JT, Greenhawt M, Buonsenso D, Semple MG, Warner JO, Olliaro P, Needham DM, Glybochko P, Butnaru D, Osmanov IM, Munblit D; Sechenov StopCOVID Research Team. Prevalence and risk factors of post-COVID-19 condition in adults and children at 6 and 12 months after hospital discharge: a prospective, cohort study in Moscow (StopCOVID). *BMC Med.* 2022 Jul 6;20(1):244. doi: 10.1186/s12916-022-02448-4. PMID: 35794549; PMCID: PMC9257572.
20. Doshi JA, Sheils NE, Buresh J, Quinicot E, Islam N, Chen Y, Asch DA, Werner RM, Swami S. SARS-CoV-2 Sequelae and Postdischarge Health Care Visits Over 5 Months Follow-up Among Children Hospitalized for COVID-19 or MIS-C. *Pediatr Infect Dis J.* 2022 Dec 1;41(12):e513-e516. doi: 10.1097/INF.0000000000003692. Epub 2022 Oct 3. PMID: 36201673; PMCID: PMC9645444.
21. Sterky E, Olsson-Åkefeldt S, Hertting O, Herlenius E, Alfven T, Ryd Rinder M, Rhedin S, Hildenwall H. Persistent symptoms in Swedish children after hospitalisation due to COVID-19. *Acta Paediatr.* 2021 Sep;110(9):2578-2580. doi: 10.1111/apa.15999. Epub 2021 Jul 3. PMID: 34157167; PMCID: PMC8444740.
22. Penner J, Abdel-Mannan O, Grant K, Maillard S, Kucera F, Hassell J, Eyre M, Berger Z, Hacohen Y, Moshal K; GOSH PIMS-TS MDT Group. 6-month

- multidisciplinary follow-up and outcomes of patients with paediatric inflammatory multisystem syndrome (PIMS-TS) at a UK tertiary paediatric hospital: a retrospective cohort study. *Lancet Child Adolesc Health*. 2021 Jul;5(7):473-482. doi: 10.1016/S2352-4642(21)00138-3. Epub 2021 May 25. PMID: 34043958.
23. Lopez-Leon S, Wegman-Ostrosky T, Ayuzo Del Valle NC, Perelman C, Sepulveda R, Rebolledo PA, Cuapio A, Villapol S. Long-COVID in children and adolescents: a systematic review and meta-analyses. *Sci Rep*. 2022 Jun 23;12(1):9950. doi: 10.1038/s41598-022-13495-5. PMID: 35739136; PMCID: PMC9226045.
24. Behnood SA, Shafran R, Bennett SD, Zhang AXD, O'Mahoney LL, Stephenson TJ, Ladhani SN, De Stavola BL, Viner RM, Swann OV. Persistent symptoms following SARS-CoV-2 infection amongst children and young people: A meta-analysis of controlled and uncontrolled studies. *J Infect*. 2022 Feb;84(2):158-170. doi: 10.1016/j.jinf.2021.11.011. Epub 2021 Nov 20. PMID: 34813820; PMCID: PMC8604800.
25. Zheng YB, Zeng N, Yuan K, Tian SS, Yang YB, Gao N, Chen X, Zhang AY, Kondratiuk AL, Shi PP, Zhang F, Sun J, Yue JL, Lin X, Shi L, Lalvani A, Shi J, Bao YP, Lu L. Prevalence and risk factor for long COVID in children and adolescents: A meta-analysis and systematic review. *J Infect Public Health*. 2023 May;16(5):660-672. doi: 10.1016/j.jiph.2023.03.005. Epub 2023 Mar 7. PMID: 36931142; PMCID: PMC9990879.
26. Pellegrino R, Chiappini E, Licari A, Galli L, Marseglia GL. Prevalence and clinical presentation of long COVID in children: a systematic review. *Eur J Pediatr*. 2022 Dec;181(12):3995-4009. doi: 10.1007/s00431-022-04600-x. Epub 2022 Sep 15. PMID: 36107254; PMCID: PMC9476461.

Tabela 1. Características dos estudos incluídos

ID estudo, país	Delineamento do estudo	Tamanho da amostra	Idade dos pacientes	Diagnóstico da COVID	Duração de follow-up	Desfechos clínicos da COVID Longa
<b>Funk 2022, Canadá</b>	Estudo de coorte prospectivo multicêntrico	447	4 (0-12)	RT-PCR	3 e 4 meses	Condições pós-COVID (cardiovasculares, dermatológicas, oftalmológicas ou otorrinolaringológicas, gastrointestinais, neurológicas, psicológicas, respiratórias, sistêmicas ou outras).
<b>Balderas 2023, México</b>	Estudo de coorte prospectivo	215	9,02 (IQR, 18)	RT-PCR e/ou teste de sorológico	2, 4, 6 e 12 meses	Sintomas persistentes (dispneia, coriza, tosse, fadiga);
<b>Osmanov 2022, Rússia</b>	Estudo de coorte prospectivo	518	10,4 (3–15,2)	RT-PCR	Dias após alta: 256 (223–271)	Sintomas persistentes (respiratórios, neurológicos, sensoriais, do sono, gastrointestinais, dermatológicos, cardiovasculares, fadiga e musculoesqueléticos); Doenças alérgicas (asma, rinite alérgica, eczema ou alergia alimentar); Escala de bem-estar (0 a 100).
<b>Demirbuga 2023, Turquia</b>	Estudo de coorte retrospectivo	116	0 – 9 (n= 62) 10 – 18 (n= 54)	Não consta no artigo	Admissão; após 1 mês; após 3 meses; 12 meses.	Questionário com 20 sintomas (Redução da capacidade de esforço, alteração na concentração, dor muscular, fadiga);
<b>Asadi-Pooya 2021, Irã</b>	Estudo transversal	58	12,3 anos (intervalo: 6-17 anos; DP: 3,3 anos)	RT-PCR.	3 meses após a alta	Sintomas persistentes (Fadiga, dispneia, intolerância ao exercício, fraqueza, intolerância à marcha, tosse, distúrbios do sono, dor muscular, cefaleia, dor nas articulações, excesso de escarro e outros sintomas);
<b>Asadi-Pooya 2021, Irã</b>	Estudo longitudinal	51	13,2 anos (intervalo interquartil : 6, desvio padrão: 3,3 anos)	RT-PCR	9 meses após o estudo inicial e mais de 13 meses após admissão hospitalar.	Sintomas persistentes (Fadiga, dispneia, intolerância ao exercício, fraqueza, tosse, dor muscular, excesso de escarro);

<b>Boguslawski 2022, Polônia</b>	Estudo de coorte observacional	41	3,75 (0,7–12,9)	Não consta no artigo	3 e 6 meses após a alta hospitalar	Sintomas Persistentes (intolerância ao exercício e falta de apetite)
<b>Pazukhina 2022, Rússia</b>	Estudo de coorte prospectivo	360	9,5 (2,4–14,8)	RT-PCR	6 e 12 meses após a alta	Sintomas Persistentes (Fadiga, alterações dermatológicas, alterações neurocognitivas e distúrbios do sono);
<b>Doshi 2022, EUA</b>	Estudo de coorte retrospectivo	372	11.10 (5.82)	Não consta no estudo	5 meses	Sintomas Persistentes (Cardiovasculares, Respiratórios, Gastrointestinais, Neurológicos, Saúde Mental, Doenças Infecciosas, Inflamatórias e Sistêmicas);
<b>Sterky 2021, Suécia</b>	Estudo de coorte prospectivo	55	Não consta (divido em grupos etários)	RT-PCR	> 4 meses	Sintomas persistentes (fadiga, sintomas gastrointestinais, dificuldades cognitivas, alteração de olfato/paladar, mialgia/cefaleia, depressão/disforia, respiratório, outros -Palpitações cardíacas intermitentes e aumento da temperatura corporal)
<b>Penner 2021, Reino Unido</b>	Estudo de coorte retrospectivo	46	10,2 anos (IQR 8,8–13,3)	RT-PCR, teste de sorológico, ligação epidemiológica clara a um contato infectado ou uma combinação dos itens acima.	6 meses	- Sintomas neuropsicológicos

**Tabela 2.** Sintomas sistêmicos da COVID longa ( $\geq 3$  meses e  $< 12$  meses após a COVID-19)

Sintoma	Estudo	Nº de eventos	Tamanho da amostra	Tempo de acompanhamento	Prevalência somatória (95% CI)	I <sup>2</sup>
<b>Anorexia</b>	Funk 2022	0	391	$\geq 3$ meses	3% (0-9%)	93.39%
	Bugoslawski 2022	6	41	$\geq 3$ meses		
	Osmanov 2022	12	500	$\geq 5$ meses		
<b>Distúrbios do sono</b>	Asadi-Pooya 2021	3	58	$\geq 3$ meses	6% (3-9%)	65.52%
	Osmanov 2022	41	501	$\geq 5$ meses		
	Pazukhina 2022	15	360	$\geq 6$ meses		
<b>Dor no corpo / articular/ muscular</b>	Asadi-Pooya 2021	6	58	$\geq 3$ meses	2% (0-3%)	74.73%
	Funk 2022	1	391	$\geq 3$ meses		
	Demirbuga 2023	2	116	$\geq 3$ meses		
	Balderas 2023	1	215	$\geq 4$ meses		
	Osmanov 2022	10	492	$\geq 5$ meses		
	Pazukhina 2022	6	260	$\geq 6$ meses		
<b>Fadiga</b>	Funk 2022	6	391	$\geq 3$ meses	9% (4-14%)	92.12%
	Boguslawski 2022	12	41	$\geq 3$ meses		
	Asadi-Pooya 2021	12	58	$\geq 3$ meses		
	Demirbuga 2023	2	116	$\geq 3$ meses		
	Sterky 2021	8	55	$\geq 4$ meses		
	Balderas 2023	5	215	$\geq 4$ meses		
	Osmanov 2022	53	496	$\geq 5$ meses		
	Pazukhina 2022	34	360	$\geq 6$ meses		
<b>Intolerância ao exercício</b>	Boguslawski 2022	23	41	$\geq 3$ meses	29% (7-57%)	95%
	Demirbuga 2023	6	116	$\geq 3$ meses		
	Asadi-Pooya 2021	12	58	$\geq 3$ meses		
	Penner 2021	18	40	$\geq 3$ meses		



**Tabela 3.** Sintomas cardiovasculares e dermatológicos da COVID longa ( $\geq 3$  meses e  $< 12$  meses após a COVID-19)

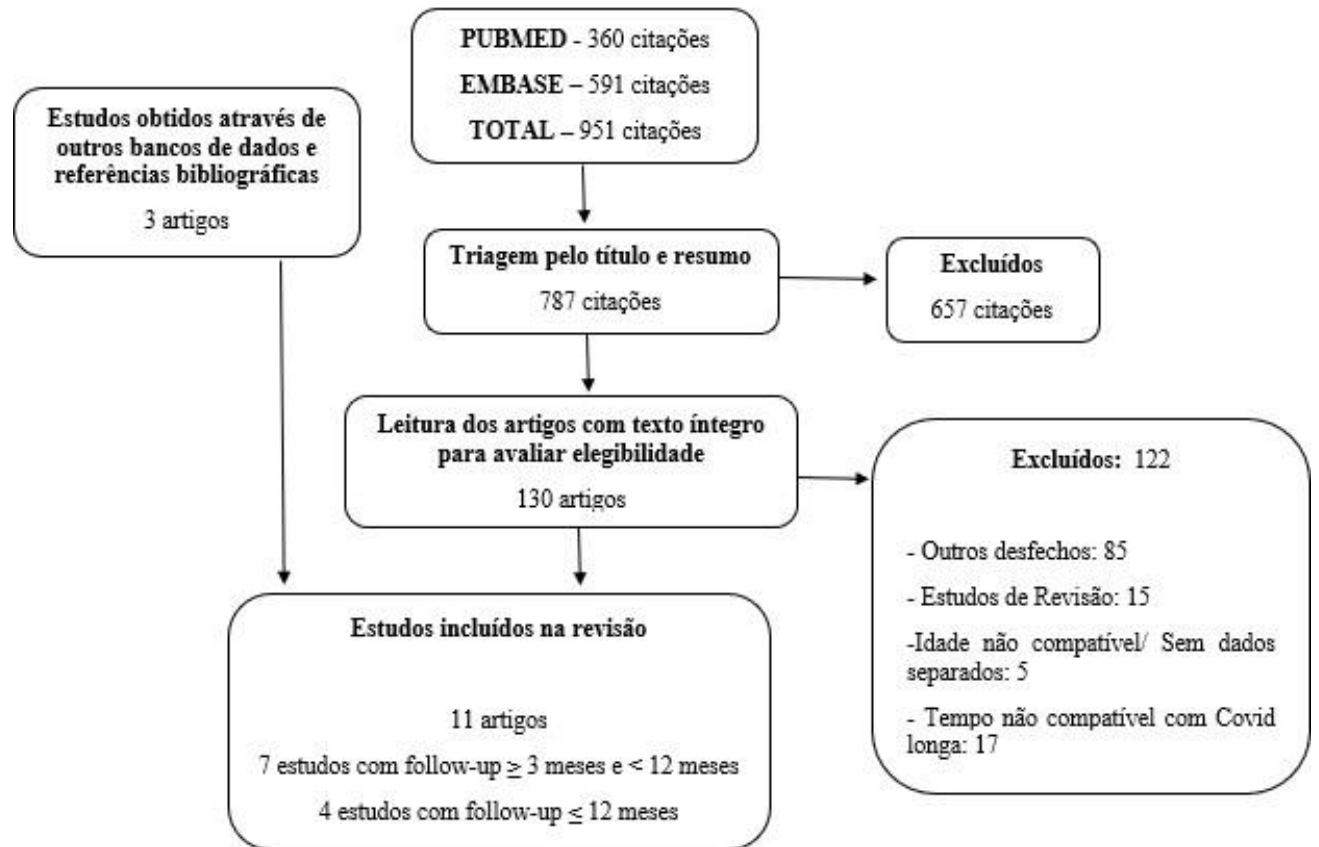
Sintoma	Estudo	Nº de eventos	Tamanho da amostra	Tempo de acompanhamento	Prevalência somatória (95% CI)	I <sup>2</sup>
<b>Palpitação</b>	Demiburga 2023	0	116	3 meses	1% (0-2%)	99.31%
	Osmanov 2022	5	471	5 meses		
<b>Alterações Cardiovasculares não específicas</b>	Funk 2022	6	391	3 meses	8% (0-33%)	99,31%
	Doshi 2022	175	555	5 meses		
	Pazukhina 2022	4	360	6 meses		
<b>Erupções cutâneas</b>	Demiburga 2023	2	116	3 meses	1% (0-3%)	68.41%
	Funk 2022	1	391	3 meses		
	Osmanov 2022	8	407	5 meses		
<b>Alterações dermatológicas não específicas</b>	Balderas 2023	1	215	4 meses	3% (1-4%)	84.20%
	Pazukhina 2022	17	360	6 meses		

**Tabela suplementar 1.** Avaliação de qualidade dos estudos incluídos baseado nos critérios de NHLBI/NIH

Estudo	Delineamento de pesquisa	Classificação de qualidade		
		Bom	Razoável	Pobre
Funk 2022	Coorte prospectiva	X		
Balderas 2023	Coorte prospectiva	X		
Osmanov 2022	Coorte prospectiva	X		
Demirbuga 2023	Coorte prospectiva		X	
Asadi-Pooya 2021	Transversal		X	
Asadi-Pooya 2021	Transversal		X	
Boguslawski 2022	Coorte prospectiva		X	
Pazukhina 2022	Coorte prospectiva		X	
Doshi 2022	Coorte retrospectiva			X
Sterky 2021	Coorte prospectiva			X
Penner 2021	Coorte retrospectiva	X		

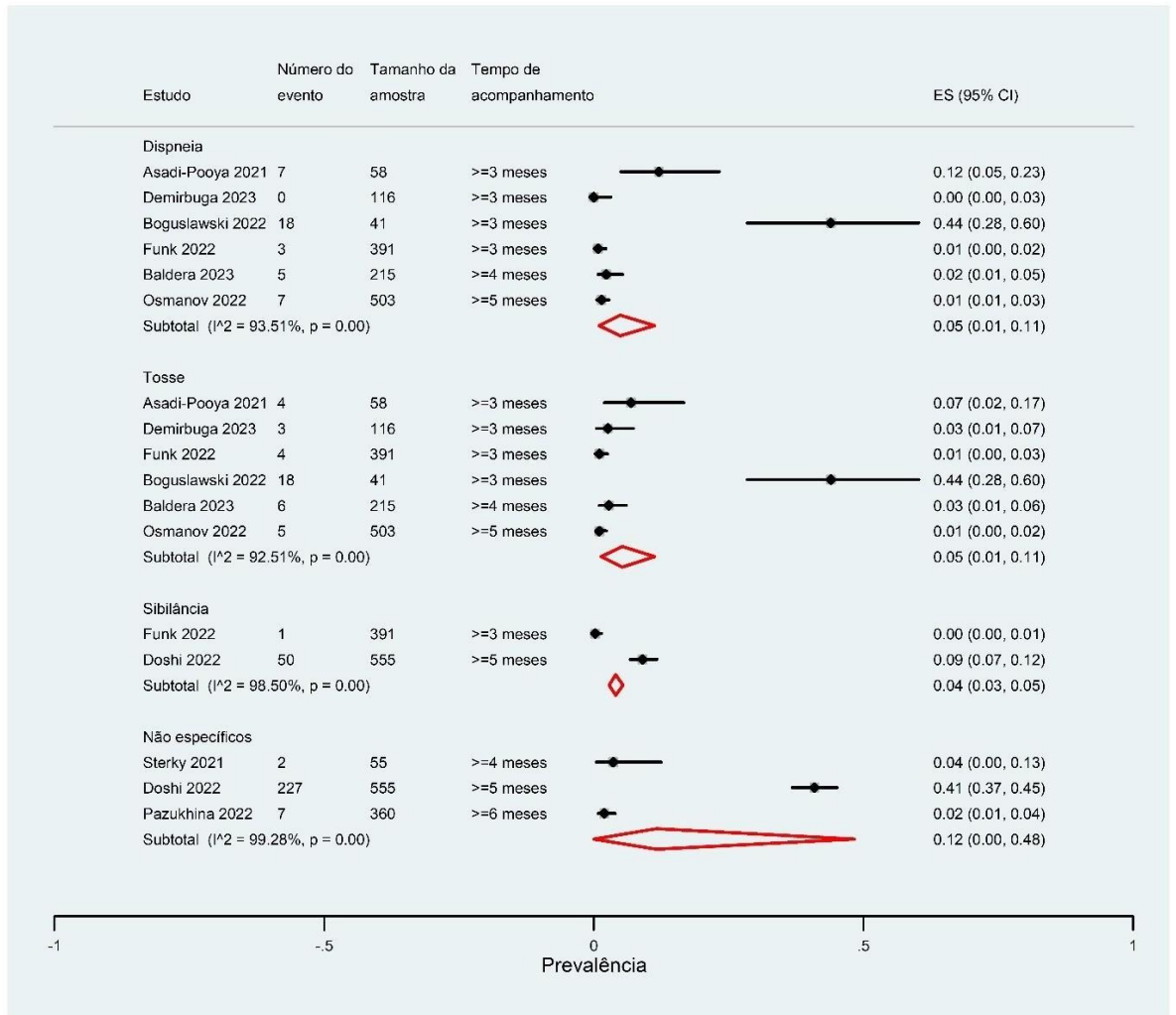
**Figura 1.** Fluxograma da seleção dos estudos incluídos na revisão

**Figura 1.** Fluxograma da seleção dos estudos incluídos na revisão

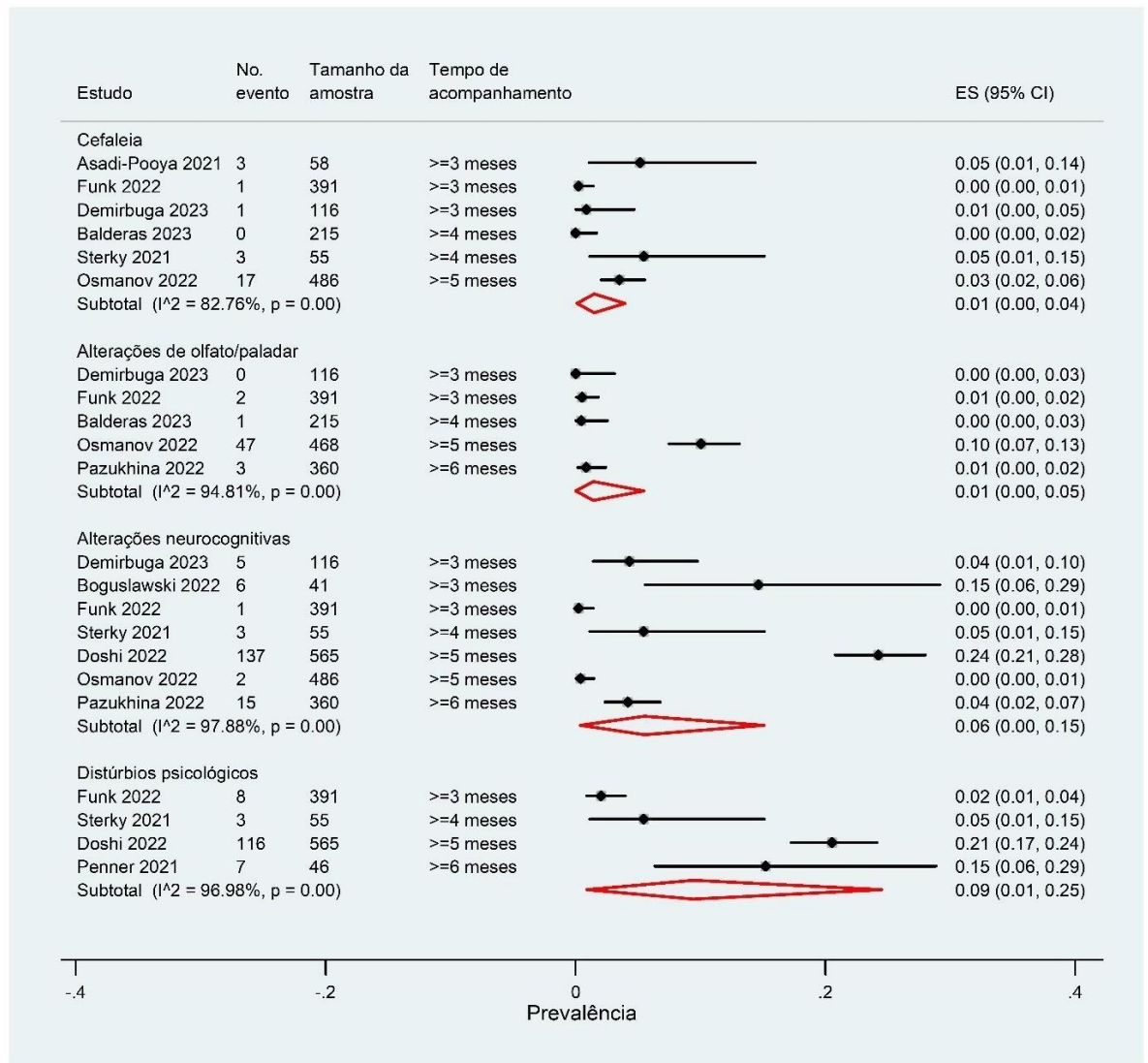


Fonte: Elaboração própria, 2023.

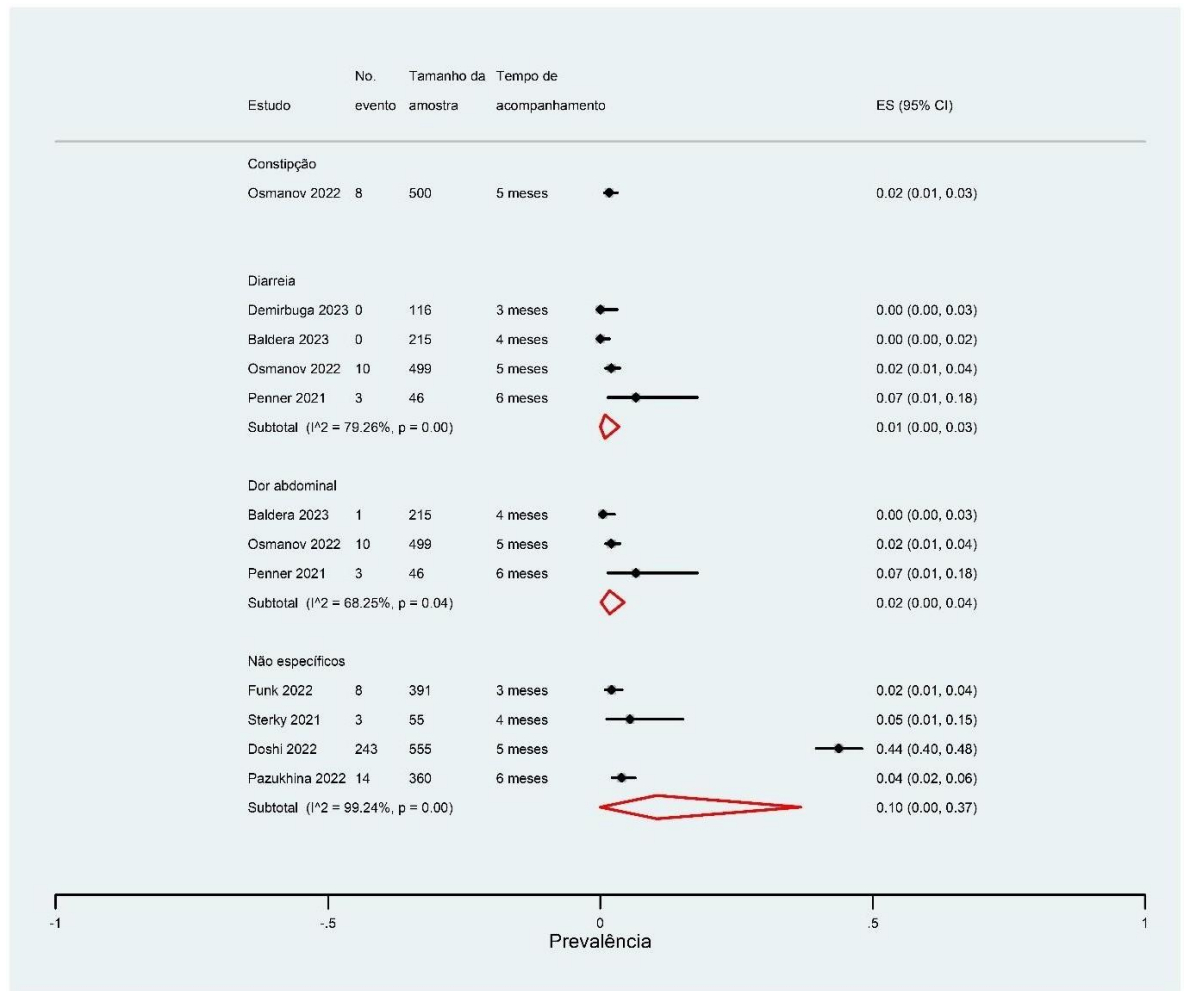
**Figura 2.** Sintomas Respiratórios da COVID longa ( $\geq 3$  meses e  $< 12$  meses após a COVID-19)



**Figura 3.** Sintomas Neuropsicológicos da COVID longa ( $\geq 3$  meses e  $< 12$  meses após a COVID-19)



**Figura 4.** Sintomas Gastrointestinais da COVID longa ( $\geq 3$  meses e  $< 12$  meses após a COVID-19)



**Figura 5.** Sintomas COVID longa 12 meses após a COVID-19