

INSTITUTO DE MEDICINA INTEGRAL
PROF. FERNANDO FIGUEIRA – IMIP
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO *STRICTO SENSU*
MESTRADO EM SAÚDE INTEGRAL

CARACTERÍSTICAS EPIDEMIOLÓGICAS, CLÍNICAS E
FREQUÊNCIA DE ÓBITOS EM CRIANÇAS COM
CÂNCER E COVID-19: ESTUDO DE COORTE

ANA LUIZA MAGALHÃES DE ANDRADE LIMA

RECIFE, DEZEMBRO DE 2020

INSTITUTO DE MEDICINA INTEGRAL
PROF. FERNANDO FIGUEIRA – IMIP
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO *STRICTO SENSU*
MESTRADO EM SAÚDE INTEGRAL

**CARACTERÍSTICAS EPIDEMIOLÓGICAS, CLÍNICAS E
FREQUÊNCIA DE ÓBITOS EM CRIANÇAS COM
CÂNCER E COVID-19: ESTUDO DE COORTE**

Dissertação apresentada no
Instituto de Medicina Integral Prof.
Fernando Figueira como pré-
requisito para obtenção do grau de
mestre no programa de Mestrado
em Saúde Integral

Mestranda: Ana Luiza Magalhães de Andrade Lima

Orientadoras: Prof. Dra. Maria Júlia Gonçalves de Mello

Prof. Dra. Mecneide Mendes Lins

**Linha de Pesquisa: Estudos epidemiológicos, clínicos e cirúrgicos dos
agravos prevalentes na infância e adolescência**

FICHA CATALOGRÁFICA

Instituto de Medicina Integral Professor Fernando Figueira – IMIP
Ficha Catalográfica BAB-004/2021
Elaborada por Ediane Santos CRB-4/1893

L732c Lima, Ana Luiza Magalhães de Andrade

Características epidemiológicas, clínicas e frequência de óbitos em crianças com câncer e covid-19: estudo de coorte / Ana Luiza Magalhães de Andrade Lima; orientadoras Maria Júlia Gonçalves de Mello, Mecneide Mendes Lins. – Recife: Do Autor, 2020.

63 f.

Dissertação (Mestrado em Saúde Integral) – Instituto de Medicina Integral Prof. Fernando Figueira, 2020.

1. Epidemiologia. 2. Infecção por coronavírus - Criança. 3. Neoplasias – Criança. 4. Criança – Mortalidade. I. Mello, Maria Júlia Gonçalves de, orientadora. II. Lins, Mecneide Mendes, orientadora. III. Título.

CDD 614.4

FOLHA DE APROVAÇÃO

Dissertação de Mestrado em Saúde Integral do Instituto de Medicina Integral Prof.

Fernando Figueira (IMIP), submetida à defesa pública e aprovada pela banca

examinadora em 21 de dezembro de 2020.

Anke Bergmann

Jurema Telles de Oliveira Lima

Mecneide Mendes Lins

Maria Júlia Gonçalves de Mello

21 de dezembro de 2020

DEDICATÓRIA

Dedico esta dissertação a Vicente.

*A partir de Vicente, dedico a todos os que
padeceram da COVID- 19 e a todos que
contribuem para amenizar este fardo,
todos Vicente(s) de alguém.*

AGRADECIMENTOS

Agradeço imensamente à Dra Júlia, sem a qual, esta dissertação seria impossível. Agradeço a gentileza, o cuidado, a orientação, o exemplo. A você, toda minha admiração.

Agradeço à Dra Mecneide, que me incluiu e acolheu nesta pesquisa da oncologia pediátrica, assim como agradeço à Dra Kaline, Maria do Céu e Ana Paula, nossa troca foi enriquecedora, o esforço de vocês foi notável. Agradeço ao serviço de oncologia pediátrica, a toda equipe profissional, assim como aos pacientes e familiares.

Agradeço a minha família, em especial aos meus pais, Roberto e Vera, pelo apoio e incentivo sempre; vocês são minhas raízes e me deram o tempo necessário à elaboração desta dissertação. Agradeço aos meus irmãos, Daniel e Marina, vocês são meus eternos companheiros nessa jornada.

Agradeço a Rodrigo, companheiro de vida, pelo estímulo constante e compreensão da ausência necessária. Assim como agradeço a Vicente, força motriz em tudo que faço. Me ensinou a complexidade do gestar, essencial para a finalização deste trabalho.

RESUMO

Introdução: as neoplasias são a segunda maior causa de mortes no Brasil e no mundo. A condução dos pacientes oncológicos, incluindo os pediátricos, tem sido motivo de grande preocupação e debate no ano de 2020, em virtude da pandemia do novo coronavírus, o *Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 (SARS-CoV-2)*, sendo sua infecção a doença do novo coronavírus 2019 (COVID-19). O Brasil é o terceiro país do mundo mais afetado e até dezembro de 2020, não existe terapêutica comprovadamente eficaz contra a doença. A detecção do SARS-CoV-2 por meio da reação em cadeia da polimerase com transcrição reversa em tempo real (RT-PCR) é considerada como padrão-ouro no diagnóstico da infecção. Na faixa etária pediátrica predominam os casos leves ou assintomáticos e baixa letalidade, no entanto crianças abaixo de seis anos ou com comorbidades, como o câncer, estão mais propensas às formas graves da doença. A maioria dos cânceres em crianças apresenta comportamento agressivo, curto período de latência, necessitando de tratamento imediato e podendo requerer períodos longos de quimioterapia intensiva. Em contrapartida, quando comparados aos adultos, os pacientes pediátricos com câncer apresentam melhor resposta ao tratamento e melhor prognóstico. Foram observados desfechos clínicos mais graves em adultos com câncer e COVID 19 sobretudo aqueles com cânceres hematológico, de pulmão e em estágio metastático, mas na faixa etária pediátrica, os dados ainda são escassos. **Objetivos:** descrever características epidemiológicas, clínicas e exames complementares, retardo no tratamento oncológico e a frequência de óbitos em crianças com câncer e COVID-19, em hospital de referência do nordeste brasileiro, durante pandemia de infecção do SARS-CoV-2. **Métodos:** coorte envolvendo menores de 19 anos de idade em tratamento de câncer, durante abril a julho de 2020. Foram incluídos aqueles com diagnóstico confirmado por meio de detecção de RT-PCR para SARS-CoV-2, em *swab* naso/orofaríngeo nos

pacientes sintomáticos ou antes de procedimentos invasivos e hospitalização. Os desfechos foram atraso no tratamento oncológico e óbito. Realizada análise descritiva e apresentado os resultados preliminares. Este estudo faz parte de um projeto âncora aprovado pelo comitê de ética em pesquisa (CEP) do IMIP. Os autores declaram ausência de conflitos de interesse. **Resultados:** foram acompanhadas 48 crianças, maioria com neoplasia hematológica (66,6%), sexo masculino (69%) e mediana de idade 5,5 anos. Do total, 16,6% foram assintomáticas; quando presentes, os sintomas mais observados foram febre (58,3%) e tosse (27,7%); 72,9% necessitou internamento hospitalar, 20% suporte em unidade de terapia intensiva e 10,5% assistência ventilatória invasiva e droga vasoativa. O tratamento oncológico foi adiado em 66,6% dos pacientes (média de 15 dias nas leucemias e de 22 dias nos tumores sólidos) e, 16,6% faleceram em até 60 dias após confirmação da infecção pelo SARS-CoV-2. **Conclusões:** a COVID-19 determinou atraso no tratamento oncológico das crianças com câncer e maior frequência de óbitos quando comparada à série histórica do serviço. Será importante analisar os fatores de risco para determinar o impacto na sobrevida.

Palavras-chave: COVID-19; crianças; mortalidade; neoplasias; coronavirus infecção/epidemiologia.

ABSTRACT

Introduction: Malignant tumors are the second leading cause of death in Brazil and worldwide. Cancer patients, including pediatric populations, have been a cause for great concern and debate in 2020, due to the pandemic of the severe acute respiratory syndrome Coronavirus 2 (SARS-CoV-2) etiological agent of the coronavirus disease 2019 (COVID-19). Globally, Brazil is the third most affected country by COVID-19. Until December 2020, there is no proven effective therapy against the disease. Molecular diagnosis is performed by real-time reverse transcription polymerase chain reaction (RT-PCR) for SARS-CoV-2. Current data shows that there is a predominance of mild or asymptomatic cases with low mortality in children and adolescents. However, children under six years of age or with comorbidities, such as cancer, are more prone to severe forms of the disease. Most cancers in children present aggressive behavior, short latency period, requiring immediate treatment and may require long periods of intensive chemotherapy with multiple antineoplastic agents. On the other hand, pediatric patients with cancer have a better response to treatment and a better prognosis when compared to adults. More severe clinical outcomes were observed in adults with cancer, especially hematological, lung and metastatic cancers, but in the pediatric group, data are still scarce. **Objectives:** to describe epidemiological and clinical characteristics, routine laboratory tests, as well as the frequency of deaths of children undergoing cancer treatment diagnosed with COVID-19, in a reference hospital in northeastern Brazil, during the SARS-CoV-2 pandemic. **Methods:** a cohort involving children under 19 years of age under cancer treatment during April to July 2020. Those with confirmed diagnosis were included by detection of RT-PCR for SARS-CoV-2, naso/oropharyngeal swab in symptomatic patients or before invasive procedures and hospitalization. The outcomes were delay in cancer treatment and death. Descriptive analysis was performed and preliminary results

are presented. This study is part of a larger project approved by the Research Ethics Committee (CEP) of IMIP. The authors declare no conflicts of interest. **Results:** 48 children (median age 5.5 years) were followed, mostly males (69%) with hematological cancers (66.6%). 16.6% were asymptomatic; when present, the most common symptoms were fever (58.3%) and cough (27.7%); 72.9% required hospitalization, 20% support in intensive care units and 10.5% invasive ventilatory care and vasoactive drugs. Cancer treatment was postponed in 66.6% of patients (mean of 15 days in leukemias and 22 days in solid tumors) and 16.6% died within 60 days after confirmation of SARS-CoV-2 infection. **Conclusions:** COVID-19 determined delay in cancer treatment of children with cancer and higher frequency of deaths when compared to the historical series of the service. It will be important to analyze risk factors to determine the impact on survival.

Keywords: COVID-19; children; mortality; neoplasms; coronavirus infection/epidemiology.

SUMÁRIO

	Página
I. INTRODUÇÃO	01
II. MODELO TEÓRICO	09
III. OBJETIVOS	10
IV. MÉTODO	11
4.1 Desenho do estudo	11
4.2 Local do estudo	11
4.3 Período do estudo	12
4.4 População do estudo	12
4.5 Amostra/Tamanho amostral	12
4.6 Critérios e Procedimentos para seleção dos participantes	12
4.6.1 Critérios de elegibilidade	12
4.6.2 Procedimentos para captação e acompanhamento dos participantes	13
4.6.3 Fluxograma de captação e acompanhamento dos participantes	14
4.7 Variáveis de análise	14
4.8 Coleta de dados	20
4.9 Processamento e análise dos dados	20

4.10 Aspectos éticos	21
V. RESULTADOS	22
VI. CONCLUSÕES	35
VII. ORIENTAÇÕES E RECOMENDAÇÕES	36
VIII. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	37
IX. APÊNDICES	44
APENDICE 1- Formulário para coleta de dados	44
APÊNDICE 2- Termo de consentimento livre e esclarecido	49
APÊNDICE 3 - Termo de assentimento livre e esclarecido	56
X. ANEXO – parecer do CEP	59

LISTA DE ABREVIATURAS

BAN	Batimento de asas de nariz
BCG	Bacilo <i>Calmette–Guérin</i>
CEP	Comitê de ética em pesquisa
COVID - 19	Doença do novo coronavírus 2019
ECA 2	Enzima conversora de angiotensina 2
EUA	Estados Unidos da América
IMC	Índice de massa corporal
LMA	Leucemia mielóide aguda
MERS	<i>Middle East Respiratory Syndrome</i>
NHS	<i>National Health Service</i>
OMS	Organização Mundial de Saúde
QT	Quimioterapia
RBSMI	Revista Brasileira de Saúde Materno Infantil
RFE	Retração de fúrcula esternal
RMR	Região metropolitana do Recife
RR	Razão de riscos
RS	Revisão sistemática
RT-PCR	Reação em cadeia da polimerase com transcrição reversa em tempo real
SARS	<i>Severe Acute Respiratory Syndrome</i>
SARS-CoV-2	<i>Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2</i>
SBP	Sociedade Brasileira de Pediatria
SCR	Vacina tríplice viral – sarampo, caxumba e rubéola

SCRV	Vacina tetraviral — sarampo, caxumba, rubéola e catapora
SIM	Síndrome inflamatória multisistêmica
SNC	Sistema nervoso central
SRAG	Síndrome de insuficiência respiratória aguda
SUS	Sistema Único de Saúde
TAC	Tomografia axial computadorizada
TALE	Termo de assentimento livre e esclarecido
TCLE	Termo de consentimento livre e esclarecido
TIC	Tiragem intercostal
TMPRSS2	Tipo 2 de protease transmembrana
TSC	Tiragem subcostal
UTI	Unidade de terapia intensiva
VMA	Ventilação mecânica assistida
VNI	Ventilação não invasiva
VSR	Vírus sincicial respiratório
VV	Vacina varicela

LISTA DE FIGURAS

	Página
Figura 1. Modelo teórico	09
Figura 2. Fluxograma de acompanhamento dos participantes	13
Figura 3. Submissão do artigo na RBSMI	22
Figura 4. Parecer substanciado do CEP	59

LISTA DE QUADROS

	Página.
Quadro 1. Classificação da COVID-19 na faixa etária pediátrica, segundo dados clínicos e de exames complementares	04
Quadro 2. Definição, operacionalização e categorização das variáveis do estudo de coorte de pacientes pediátricos com câncer e COVID-19	14

LISTA DE TABELAS

	Página
Tabela 1. Distribuição das características biológicas, tipo de tumor e fase do tratamento, sintomas clínicos possivelmente associados a COVID 19 e evolução clínica da coorte dos 48 pacientes pediátricos com câncer e RT-PCR SARS-CoV-2 detectável, acompanhados na Oncologia Pediátrica do IMIP, abril a julho 2020	33
Tabela 2. Atraso no tratamento e óbito por qualquer causa da coorte de 48 pacientes pediátricos com câncer e RT-PCR SARS-CoV-2 detectável, acompanhados no serviço de Oncologia Pediátrica do IMIP, no período de abril a julho de 2020	34

I. INTRODUÇÃO

As neoplasias são a segunda maior causa de mortes no Brasil e no mundo, precedidas apenas das doenças cardiovasculares.¹ A condução dos pacientes oncológicos, incluindo os pediátricos, tem sido motivo de preocupação e debate no ano de 2020, em virtude da pandemia^{2,3} causada pelo coronavírus da síndrome respiratória aguda grave 2 - do inglês *Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2* (SARS-CoV-2). A doença determinada pelo SARS-CoV-2 é chamada doença do novo coronavírus 2019 (COVID-19).^{4,5}

O SARS-CoV-2 é um vírus de ácido ribonucleico (RNA), pertencente à família dos coronavírus, assim como o coronavírus da síndrome respiratória aguda grave (SARS) e o vírus da síndrome respiratória do oriente médio - do inglês, *Middle East Respiratory Syndrome* (MERS), responsáveis por surtos epidêmicos em 2002 e 2012.⁶ Caracterizam-se pela capacidade de infectar diferentes hospedeiros, produzindo sintomas que variam do resfriado comum a doenças graves e fatais, a exemplo das citadas acima e, atualmente, da COVID-19. Devido à gravidade desse surto e ao potencial de disseminação em escala global, a Organização Mundial de Saúde (OMS) declarou a COVID -19 uma pandemia, no dia 11 de março de 2020.⁷

Até o início de dezembro, o número total de casos confirmados de COVID-19 no mundo ultrapassava 65 milhões, com mais de 1,5 milhões de óbitos. O Brasil é o terceiro país mais afetado – antecedido apenas dos Estados Unidos da América (EUA) e da Índia - com mais de seis milhões de casos e mais de 175 mil mortes oficiais.⁸ No estado de Pernambuco, foram registrados mais de 195 mil casos, sendo mais de 28 mil de síndrome respiratória aguda grave (SRAG) e mais de 9 mil mortes pela doença.^{9,10}

Na faixa etária pediátrica, os dados são escassos^{11,12,13} com frequências de COVID-19 em menores de 20 anos que variam de 1 a 1,7% do total de casos registrados.¹¹ Em Pernambuco, até 12 de dezembro foram registrados 913 casos de SRAG e 78 óbitos em menores de 19 anos, representando aproximadamente 3% e menos de 1% do total de casos de SRAG e de óbitos no estado, respectivamente.¹⁰

A COVID-19 impôs uma série de provações globais, culminando em crises nos sistemas de saúde, no âmbito econômico e social de quase todos os países afetados.¹⁴ Dentre os desafios impostos na saúde, por se tratar de uma doença nova e, conseqüentemente pouco esclarecida, destacam-se a grande diversidade de apresentações e evoluções clínicas, assim como de fatores de risco associados aos diferentes desfechos.¹⁵

Ademais, até o presente momento, dezembro de 2020, não existem medicações antivirais específicas para o tratamento das infecções pelos coronavírus humanos.⁶ Apesar do desenvolvimento das vacinas fazer parte de um processo longo, foram realizados esforços conjuntos de setores público e privado a nível mundial. Diferentes vacinas estão sendo testadas, algumas em fase III de ensaios clínicos,¹⁶ com evidências crescentes de segurança e efetividade e já liberadas para uso humano.¹⁷ Entretanto, a produção das vacinas e a vacinação em ampla escala é um desafio para os cientistas, fabricantes e para os gestores da saúde pública.^{16,18}

O diagnóstico molecular, por meio de transcrição reversa seguida de reação em cadeia da polimerase em tempo real (RT-PCR), é considerado o padrão-ouro para confirmar a presença do SARS-CoV-2 e infecção vigente.⁷ Testes sorológicos são uma alternativa para ampliar sensibilidade no diagnóstico da COVID-19. Têm resultados positivos de uma a três semanas após início dos

sintomas, entretanto, não há consenso quanto a quais anticorpos devem ser testados (IgM, IgG e anticorpos totais), ao método mais adequado e ao tempo em que permanecem detectáveis.¹⁹

Desde o início da pandemia, em adultos foi observada maior incidência e casos mais graves da doença. Sobretudo em idosos, em pacientes com comorbidades cardiovasculares, diabetes e obesidade, sendo estes mais propensos às complicações - internamento em unidade de terapia intensiva (UTI) e suporte ventilatório invasivo - e com maior risco de óbito.²⁰

Na faixa etária pediátrica há o predomínio de casos leves ou assintomáticos e baixa letalidade.^{12,21,22} Quando presentes, os sintomas mais comuns da fase aguda são febre e tosse.^{21,23}

A fim de explicar a menor incidência e gravidade observada nas crianças, algumas teorias foram postuladas, considerando menor suscetibilidade das crianças à infecção e fatores intrínsecos dos adultos associados à maior gravidade.^{11,24} Exemplos da primeira possibilidade são: (1) imunidade cruzada, decorrente de outras infecções por coronavírus humanos e vacinação contra outros agentes virais;²⁵ (2) relacionadas à entrada do vírus nas células do hospedeiro, uma vez que depende da ligação de proteína viral a receptores da enzima conversora de angiotensina 2 (ECA 2) e à incorporação desse complexo pelo tipo 2 de protease transmembrana (do inglês, type 2 transmembrane serine protease (TMPRSS2)); em crianças, alguns estudos evidenciaram menor expressão de receptores ECA 2 e TMPRSS2.²⁴

Quanto à maior gravidade nos adultos, destaca-se maior frequência de outras doenças associadas, além de resposta imune e inflamatória mais exacerbada, em especial através do sistema endotelial, ativação da cascata de coagulação e ativação de citocinas e proteínas inflamatórias, denominada de “tempestade

inflamatória”.¹¹ Entretanto, mais evidências são necessárias para confirmar estas teorias.^{11,24}

Com base nos sinais, sintomas e exames complementares, a COVID-19 foi classificada em março,²¹ nas formas clínicas pediátricas descritas no quadro abaixo.

Quadro 1. Classificação da COVID-19 na faixa etária pediátrica, segundo dados clínicos e de exames complementares²¹

Classificação	Sinais/sintomas clínicos e exames
Infecção assintomática	sem quaisquer sintomas ou sinais clínicos, exames de imagem normais e RT-PCR detectável para o SARS-CoV-2
Infecção leve	sintomas de infecção do trato respiratório, incluindo febre, fadiga, mialgia, tosse, odinofagia, coriza e espirros, exame físico com congestão de faringe, porém ausculta pulmonar normal
Infecção moderada	pneumonia, febre frequente, e tosse (principalmente tosse seca, seguida de produtiva); sibilos podem estar presentes na ausculta, mas sem hipoxemia. Alguns casos podem ser assintomáticos, mas na tomografia axial computadorizada (TAC) de tórax observam-se lesões pulmonares
Infecção grave	sintomas respiratórios precoces, especialmente febre e tosse, podendo ser acompanhado por sintomas gastrointestinais, como diarreia. A doença geralmente progride em uma semana, aparecendo sinais de hipoxemia: dispneia e/ou saturação de oxigênio menor ou igual a 92%;
Infecção crítica	pode progredir rapidamente para síndrome de SRAG, choque, encefalopatia, lesão miocárdica com insuficiência cardíaca, alterações na cascata de coagulação e renal. Relacionada a maior letalidade

À medida que a doença se expandiu globalmente, em crianças foi relatado um quadro clínico pouco frequente em adultos, com acometimento isolado do trato gastrointestinal, náuseas, vômitos, diarreia e dor abdominal e,

ocasionalmente, fazendo-se necessário diagnóstico diferencial de abdômen agudo.^{26,27}

No final do mês de abril, uma nova apresentação clínica grave em crianças e adolescentes foi notificada pelo *National Health Service* (NHS) britânico. Foram identificados casos na Europa (Reino Unido, Itália, Espanha e França), nos EUA e, posteriormente, no Brasil.^{28,29} Este quadro grave envolveu crianças previamente hípidas, com infecção pelo SARS-CoV-2. Laboratorialmente, ocorre elevação importante das provas inflamatórias e maior necessidade de internamento em UTI pediátrica e de suporte ventilatório. É uma manifestação tardia, denominada síndrome inflamatória multisistêmica (SIM) também denominada síndrome inflamatória multisistêmica pediátrica associada ao SARS-CoV-2 (MIS-C). Apresenta características clínicas e laboratoriais semelhantes à outras doenças da faixa etária pediátrica, o que torna necessário diagnóstico diferencial com as diversas formas da doença de Kawasaki, com a síndrome do choque tóxico estafilocócico ou estreptocócico, com sepse bacteriana e com síndrome de ativação macrofágica.²⁸⁻³¹ A frequência de óbitos observada na MIS-C^{28,29,32} é maior do que entre crianças com a forma aguda da COVID-19.^{15,33,34}

Além disto, crianças abaixo de seis anos,²¹ aquelas com manifestações atípicas da COVID-19, com comorbidades e os pacientes imunocomprometidos estão mais propensos a desenvolverem formas mais graves.^{21,35} Neste contexto, encontram-se as crianças com câncer, imunossuprimidas pela doença de base e/ou pelo tratamento antineoplásico, estando frequentemente em hospitais e serviços de saúde e, portanto, mais predispostas às infecções respiratórias virais, inclusive ao vírus SARS-CoV-2.^{36,37}

A maioria dos cânceres em crianças apresenta comportamento agressivo, curto período de latência, necessita de tratamento imediato e pode requerer períodos longos de quimioterapia intensiva com múltiplos agentes antineoplásicos.^{3,38} Em contrapartida, pacientes pediátricos com câncer respondem melhor ao tratamento e tem bom prognóstico quando comparados aos adultos. Os tipos mais frequentes são as leucemias, com predomínio em crianças abaixo de cinco anos, seguidas dos linfomas (nos países em desenvolvimento) e dos tumores do sistema nervoso central (SNC) – nos países desenvolvidos.³⁹

Pacientes adultos com câncer e COVID-19 apresentaram desfechos clínicos mais graves quando comparados a pacientes não oncológicos, destacando-se os cânceres hematológico, de pulmão e em estágio metastático. Em pacientes submetidos à cirurgia para tratamento do câncer foram observadas maiores taxas de mortalidade e maior chance de apresentação clínica grave da COVID-19.⁴⁰

Em crianças com câncer, os dados sobre a COVID 19 são escassos.⁴¹ Estudo de coorte desenvolvido em Nova York (EUA),⁴² coletou RT-PCR para SARS-CoV-2 em três grupos de indivíduos: crianças com câncer assintomáticas (n=120), crianças com câncer com sintomas sugestivos de infecção pelos SARS-CoV-2 (n=58) e em seus cuidadores (n=74). De um total de 204 testes realizados em 178 pacientes pediátricos, apenas 20 (11,2%) apresentou RT-PCR para SARS-CoV-2 detectável. Neste grupo, não foi observada maior mortalidade ou gravidade e 5% necessitaram de internamento hospitalar por sintomas da COVID-19. Foi constatada também baixa prevalência de pacientes pediátricos assintomáticos e, os pesquisadores ressaltaram o provável papel de transmissão de cuidadores assintomáticos. Entretanto, este estudo teve a coleta de dados retrospectiva e não adentrou em maiores informações clínicas sobre características da doença de base, tratamento oncológico e sobre apresentação clínica da COVID-19.⁴²

Mais três séries de casos foram realizadas em crianças com câncer e COVID-19, duas na Itália e uma na Espanha. A série italiana⁴³ com maior número de casos incluiu 29 pacientes, todos em tratamento oncológico e destes, apenas 38% apresentaram sintomas relacionados a COVID-19, sendo a maioria sintomas leves. Um paciente necessitou de oxigênio suplementar e nenhum teve internamento em UTI.⁴³ Na outra série de casos, também italiana,⁴⁴ 21 crianças com câncer foram diagnosticadas com COVID-19 por meio da coleta de RT-PCR. A maioria dos pacientes apresentou sintomas leves, dois (10%) desenvolveram complicações respiratórias e nenhum necessitou de suporte em UTI. Ressalta-se, entretanto, o período curto deste estudo, 8 semanas, e a ausência de seguimento dos participantes.⁴⁴

Na série de casos espanhola, realizada em Madrid,⁴⁵ foram incluídos 15 participantes menores de 18 anos. Sete (47%) foram hospitalizados por infecção pelo SARS-CoV-2, sendo os sintomas mais frequentes febre e tosse, com dois (13,3%) pacientes assintomáticos. Um dado preocupante deste estudo foi a alta incidência de infecções da COVID-19 adquiridas durante internamento hospitalar, em 27% dos pacientes.⁴⁵

Sobre os estudos na população pediátrica com câncer, é importante ressaltar que todos foram publicados no formato de *short article ou carta ao editor*, sendo seus resultados descritos de forma sucinta, além de realizados em uma amostra relativamente pequena.⁴²⁻⁴⁵ Alguns fatores aventados como proteção ou risco para infecção pelo SARS-CoV-2 também carecem de maiores estudos na população pediátrica.^{34,46}

O tabaco, por exemplo, é considerado a maior causa evitável isolada de adoecimento e mortes precoces em todo o mundo, responsável por 8 milhões de mortes por ano. Em cerca de 1,2 milhão é o resultado de não-fumantes expostos

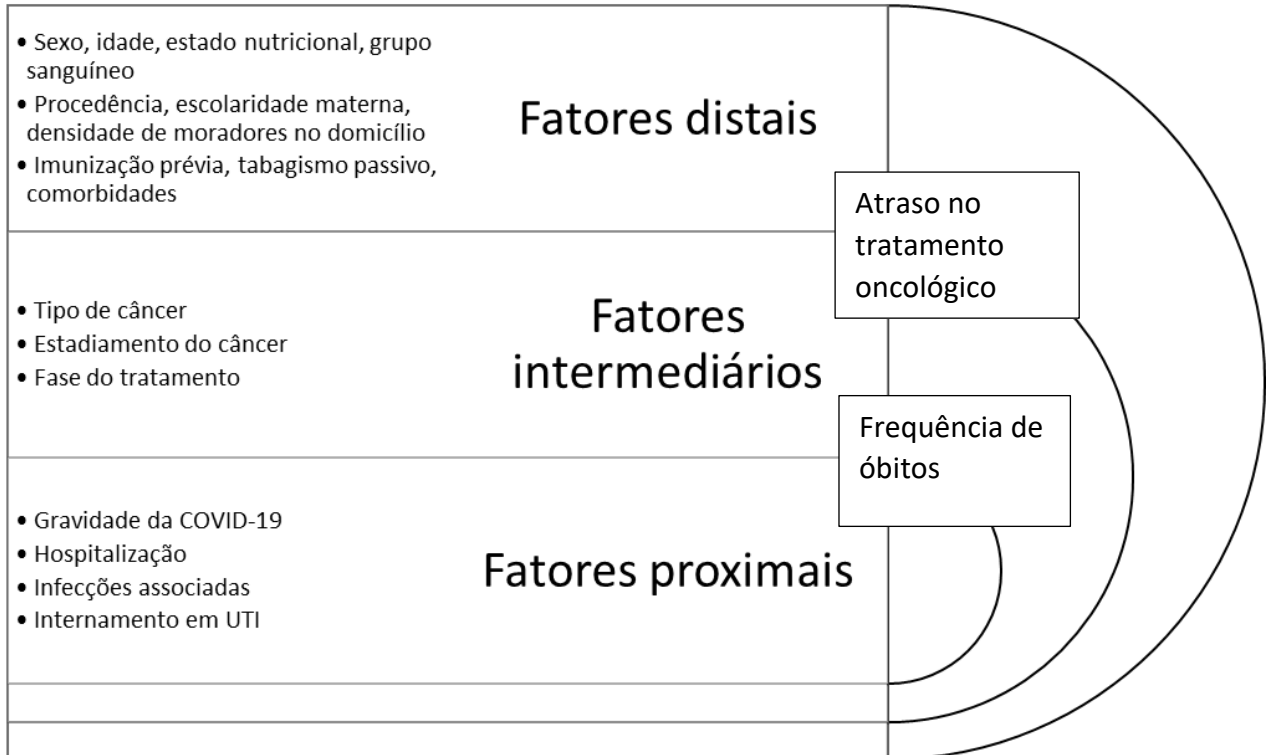
ao fumo passivo. Constitui fator de risco para o desenvolvimento de diversos cânceres e de doenças contagiosas, como tuberculose e infecções respiratórias⁴⁷ além de aumentar a expressão dos genes da ECA 2.²⁴

Por outro lado, a vacina do bacilo Calmette–Guérin (BCG), além de fornecer proteção contra formas graves de infecção pelo *Mycobacterium tuberculosis* é relacionada à diminuição na ocorrência de algumas infecções respiratórias virais, a exemplo do vírus sincicial respiratório (VSR) e do vírus influenza A.²⁵

Ademais, é importante salientar que pacientes com câncer são um grupo extremamente diverso de indivíduos, com diferentes patologias, manejo clínico e tratamento.⁴ Estudos de coorte nesta população são importantes para uma compreensão mais clara da infecção pelo SARS-CoV-2, tendo como referência a doença de base, seu estágio, fase e tipo de tratamento.³⁷

Em RS publicada em setembro 2020, reforça-se que os dados da COVID-19 em crianças ainda são limitados²² É urgente definir as características clínicas e a gravidade da doença, especialmente nos países que não possuem dados de pacientes pediátricos.⁽³⁶⁾⁽³⁵⁾³⁵ Neste contexto, encontra-se o Brasil, onde não há estudos em crianças com câncer e COVID-19, apesar do país ter sido o terceiro mais afetado pela pandemia. Ressalta-se ainda que diferenças geográficas, culturais, nutricionais, econômicas e de políticas públicas podem interferir no número de casos, padrão de transmissão, momento de infecção, carga viral, progressão da doença, marcadores de gravidade, morbidade e na letalidade das crianças com COVID-19. Essa coorte se propõe a acompanhar crianças e adolescentes com câncer que vivem no nordeste brasileiro, onde existem bolsões de miséria com aglomerados urbanos desprovidos de água e de saneamento básico.

II. MODELO TEÓRICO



III. OBJETIVOS

Objetivo principal

Descrever características epidemiológicas, clínicas, laboratoriais e os diferentes desfechos de pacientes pediátricos em tratamento oncológico com infecção confirmada pelo SARS-CoV-2 (COVID-19).

Objetivo Específicos

Em pacientes pediátricos com câncer:

1. Descrever características biológicas (sexo, idade, índice de massa corporal – IMC, classificação sanguínea) e sociodemográficas (procedência, escolaridade materna, características de moradia e situação vacinal) no momento do diagnóstico da COVID-19;
2. Relatar a doença oncológica e a fase do tratamento (indução, manutenção/consolidação, reindução, cuidados paliativos e pós-operatório) no momento do diagnóstico da COVID-19;
3. Identificar aspectos clínicos da COVID-19 (história de contágio, sintomatologia, gravidade), laboratoriais (valores de linfócitos, neutrófilos e plaquetas), e de métodos de imagens (radiografia de tórax e tomografia axial computadorizada de tórax);
4. Caracterizar a evolução da COVID-19, necessidade e duração de internamento hospitalar, internamento e tempo de permanência em unidade de terapia intensiva, tratamentos empregados, suporte respiratório, suporte hemodinâmico e ocorrência de outras infecções
5. Determinar o percentual de pacientes e o tempo de atraso no tratamento oncológico e a evolução para óbito de acordo com a doença e fase do tratamento oncológico.

IV. MÉTODO

4.1 Desenho do estudo

Estudo tipo coorte envolvendo pacientes pediátricos em tratamento de câncer, atendidos no IMIP durante o período de pandemia do vírus SARS-CoV-2

4.2 Local do estudo

O estudo foi realizado no serviço de Oncologia Pediátrica do IMIP, hospital quaternário de referência para atendimento do SUS. A unidade de internação pediátrica possui 216 leitos, incluindo 16 de UTI Pediátrica, quatro dos quais foram reservados para pacientes com COVID-19. A emergência ou serviço de pronto atendimento possui 30 leitos de observação e realiza em média 2500 atendimentos/mês.

O serviço de Oncologia Pediátrica possui 37 leitos, sendo seis de UTI. Em funcionamento desde 1994, atende aproximadamente 60% das crianças com câncer em Pernambuco, além de ser referência no nordeste brasileiro.(48) Presta assistência em média a 250 pacientes/mês em tratamento quimioterápico e atende cerca de 60 pacientes/dia em consulta ambulatorial. Dependendo da fase do tratamento oncológico, estas crianças retornam ao serviço para consulta e/ou procedimentos duas a três vezes por semana ou até diariamente. Pacientes que não residem na Região Metropolitana de Recife permanecem hospedados em casa de apoio durante o tratamento oncológico.

Nos últimos cinco anos, a mortalidade das leucemias na fase de indução do tratamento oncológico foi menor do que 2%, neste serviço de oncologia pediátrica.^{49,50}

4.3 Período do estudo

Pacientes foram incluídos neste estudo entre 1 de abril e 31 de julho de 2020, que correspondeu ao período de grande circulação do vírus SARS-CoV-2 no Brasil e no estado de Pernambuco, durante o primeiro semestre de 2020.

4.4 População do estudo

Pacientes pediátricos em tratamento de câncer atendidos no IMIP

4.5 Amostra /Tamanho amostral

Não existem dados na literatura sobre a incidência de COVID-19 em pacientes oncológicos pediátricos para que fosse estabelecido um cálculo amostral. Será considerada a população total elegível.

4.6 Critérios e Procedimentos para seleção dos participantes

Lista de checagem no apêndice 1

4.6.1 Critérios de elegibilidade

Critérios de inclusão:

- Idade menor de 19 anos
- Em vigência ou até 3 meses do término do tratamento oncológico
- COVID-19 confirmada pela detecção do SARS CoV-2 por meio de RT-PCR

Critérios de exclusão

Sem critérios de exclusão

4.6.2 Procedimentos para captação e acompanhamento dos participantes

Em virtude do momento epidêmico, foi estabelecido na oncologia pediátrica protocolo de coleta de *swab* de nasofaringe e orofaringe para realização da RT-PCR para pesquisa do SARS-CoV-2, em todos os pacientes sintomáticos ou para admissão hospitalar e/ou realização de procedimentos invasivos. Os pacientes com síndrome gripal ficaram internados em quarto privativo até o resultado da RT-PCR. Pacientes em tratamento de câncer que tiveram resultado detectável foram incluídos nesta pesquisa.

A captação foi feita de forma consecutiva e não houve modificação do protocolo de atendimento e dos exames de rotina nos setores de atendimento durante a captação e seguimento da coorte.

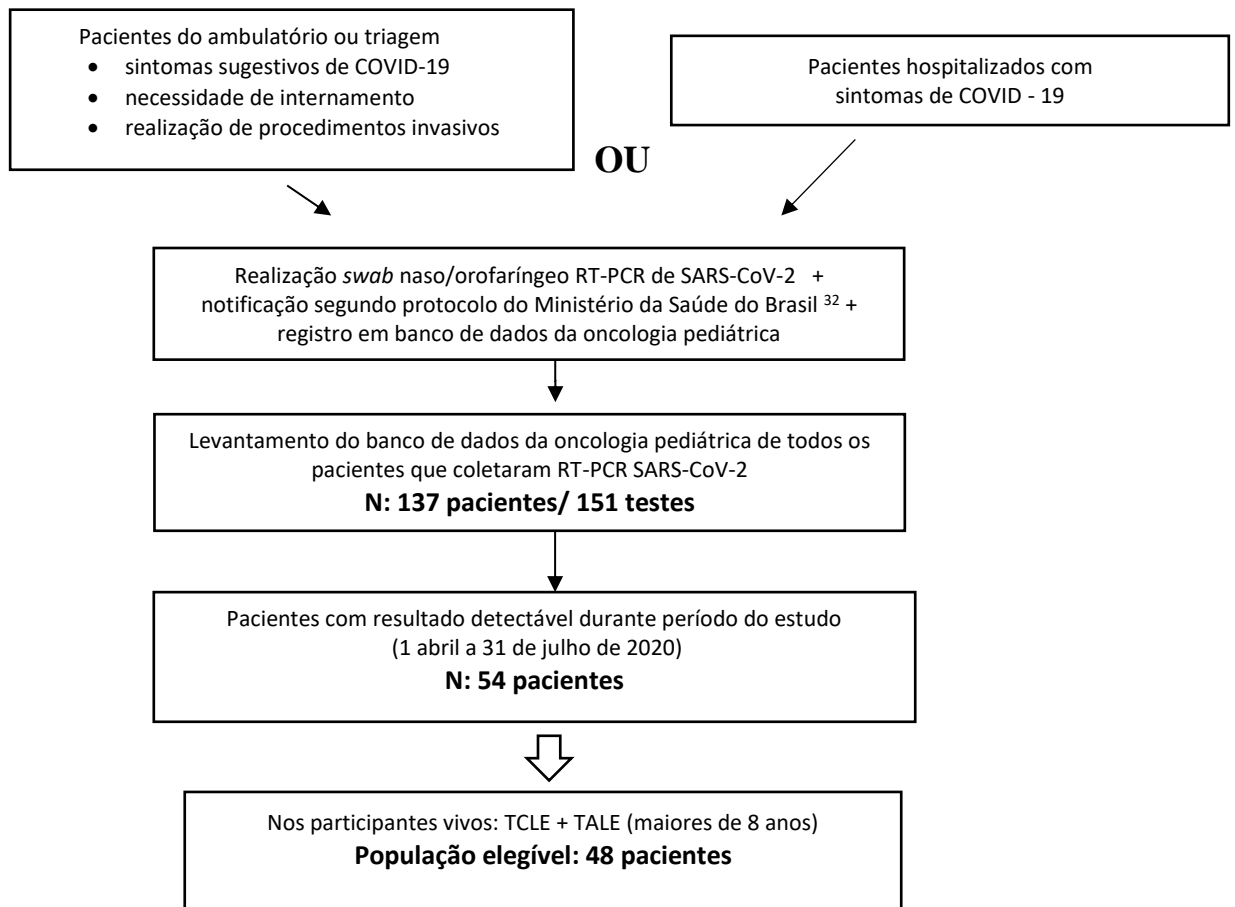
Os pais/responsáveis assim como, quando aplicável, as crianças e adolescentes que preencheram os critérios de elegibilidade, foram informados e convidados a participar do estudo. Aqueles que assinaram o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE - Apêndice 1) e/ou que assinarem o Termo de Assentimento Livre e Esclarecido (TALE - Apêndice 2), a partir dos 8 anos, foram arrolados na coorte.

Crianças neutropênicas sintomáticas, porém, sem critérios de internamento foram reavaliadas presencialmente pelo oncologista a cada 48 horas até recuperação do quadro e orientadas a retornar se apresentassem sinais de alerta/gravidade; crianças hospitalizadas foram avaliadas diariamente até a alta/óbito pela equipe assistente.

4.6.3 Fluxograma de captação e acompanhamento dos participantes

O fluxograma deste estudo está apresentado abaixo e estruturado segundo a orientação do STROBE(51)

Fluxograma de captação e acompanhamento dos participantes



4.7 Variáveis de análise

As variáveis estudadas estão descritas no quadro abaixo e foram agrupadas como:

Variáveis preditoras

- Variáveis sociodemográficas
- Variáveis clínicas e laboratoriais da doença oncológica na admissão na corte
- Variáveis clínicas e laboratoriais da COVID-19
- Variáveis clínicas e laboratoriais da evolução clínica

Foram considerados como desfechos o retardo no tratamento oncológico e o óbito

Quadro 2 - Definição, operacionalização e categorização das variáveis dependentes e dos desfechos do estudo de coorte de pacientes pediátricos com câncer e COVID-19

DESFECHO	DEFINIÇÃO OPERACIONAL	CATEGORIZAÇÃO
ATRASO NO TRATAMENTO ONCOLÓGICO	Atraso no ciclo do tratamento do câncer, de acordo com programação previamente estabelecida por equipe assistente, em virtude de internamento ou resultado de RT – PCR detectável para SARS-CoV-2.	NOMINAL – dicotômica 1. Sim 2. Não
TEMPO DE ATRASO NO TRATAMENTO ONCOLÓGICO	Tempo, expresso em dias, de atraso no tratamento do câncer conforme informado por equipe médica assistente	NUMÉRICA - discreta
ÓBITO	Considerado óbito de qualquer causa durante realização do estudo	NOMINAL – dicotômica 1. Sim 2. Não

VARIÁVEIS	DEFINIÇÃO OPERACIONAL	CATEGORIZAÇÃO
IDADE	Calculada a partir da data de nascimento até o dia do RT- PCR positivo para SARS-CoV-2. Coletada como uma variável numérica contínua em anos de vida no momento do atendimento, conforme consta no prontuário.	NUMÉRICA contínua
SEXO	Variável categórica conforme consta no prontuário	NOMINAL- dicotômica 1. masculino 2. feminino
PROCEDÊNCIA	Município de residência da criança ou adolescente como registrado no prontuário ou no sistema do IMIP de acordo com a classificação do FIBGE. A Região Metropolitana do Recife (RMR) é composta de 13 municípios além do Recife: Abreu e Lima, Araçoiaba, Cabo de Santo Agostinho, Camaragibe, Igarassu, Ipojuca, Itamaracá, Itapissuma, Jaboatão dos Guararapes, Moreno, Olinda, Paulista e São Lourenço da Mata. Para fins de análise, serão subdivididas nas categoriais listadas ao lado.	NOMINAL – seis categoriais 1. Recife/ RMR 2. Zona da Mata 3. Agreste 4. Sertão 5. São Francisco 6. Outros estados
ESCOLARIDADE MATERNA	De acordo com o número de anos de estudo completados, segundo relato da genitora	ORDINAL - duas categoriais 1. ≤ 8 anos 2. > 8 anos
NÚMERO DE MORADORES NO DOMÍLIO	A população residente é composta pelos moradores, ou seja, pelas pessoas que tem a unidade familiar como local de residência habitual. (adaptado PNAD – FIBGE 2015).	NUMÉRICA – discreta
FUMANTE NO DOMICÍLIO	Dividida em duas categoriais (listadas ao lado), conforme informado em entrevista.	NOMINAL – dicotômica 1. sim 2. não
VACINAÇÃO BCG	Conforme consta no calendário vacinal recomendado pela Sociedade Brasileira de Pediatria (SBP) e pelo Sistema único de saúde (SUS), a BCG deve ser aplicada em dose única o mais precocemente possível.(52) Informação obtida conforme observado em cartão vacinal ou referido por responsável.	NOMINAL – duas categoriais 1. sim 2. não

VARIÁVEIS	DEFINIÇÃO OPERACIONAL	CATEGORIZAÇÃO
VACINAÇÃO GRIPE	Conforme consta no calendário vacinal recomendado SBP está indicada para todas as crianças e adolescentes a partir dos 6 meses de idade. A primovacinação de crianças com idade inferior a 9 anos deve ser feita com duas doses, com intervalo de 1 mês entre elas. Foi considerada resposta positiva para vacinação aquelas realizadas nos últimos dois anos.(52) Informação obtida conforme observado em cartão vacinal ou referido por responsável.	NOMINAL – duas categoriais 1. sim 2. não
VACINAÇÃO PNEUMOCOCCO	Conforme recomendado pela SBP e pelo SUS está indicada para todas as crianças até 5 anos de idade. Duas doses, administradas aos 2 e 4 meses, seguidas de um reforço aos 12 meses, podendo ser aplicada até os 4 anos e 11 meses de idade.(52) Informação obtida conforme observado em cartão vacinal ou referido por responsável.	NOMINAL – duas categoriais 1. vacinação completa 2. vacinação incompleta
VACINAÇÃO TRIPLICE VIRAL	Conforme consta no calendário vacinal recomendado pela SBP e pelo SUS, aos 12 meses de idade: devem ser feitas, na mesma visita, as primeiras doses das vacinas tríplice viral (SCR) e varicela (V), em administrações separadas, ou a vacina tetraviral (SCRV). Aos 15 meses de idade deverá ser feita uma segunda dose, preferencialmente com a vacina SCR, com intervalo mínimo de três meses da última dose de varicela e SCR ou SCR.(52) Informação obtida conforme observado em cartão vacinal ou referido por responsável.	NOMINAL – duas categoriais 1. vacinação completa 2. vacinação incompleta
PESO AO NASCIMENTO	De acordo com o relatado pelos cuidadores e para classificação do peso ao nascer utilizou-se o critério da OMS: baixo peso (crianças com menos de 2500 g), peso insuficiente (2500 a 2999 g), peso adequado (3000 a 3999 g) e excesso de peso (4000 ou mais). Para fins de análise, foram criadas três categorias conforme listado ao lado.	NOMINAL – duas categorias 1. Menor 2,5 kg 2. Igual ou maior 2,5 Kg
TEMPO DE AMAMENTAÇÃO	A OMS recomenda aleitamento exclusivo até os seis meses de vida e de forma complementar até, pelo menos, dois anos. Para fins de análise, foram criadas três categorias independente se amamentação exclusiva ou não	NOMINAL – três categorias 1. Não amamentadas 2. Até seis meses Mais de seis meses
CONTATO INTRADOMICILIAR COM COVID - 19	Contato intradomiciliar com indivíduo suspeito ou confirmado de infecção pelo SARS-CoV-2, conforme relatado por paciente ou responsável. Foi considerado contato intradomiciliar os pacientes que estavam residindo nas casas de apoio.	NOMINAL – duas categorias 1. Sim 2. Não

VARIÁVEIS	DEFINIÇÃO OPERACIONAL	CATEGORIZAÇÃO
ESTADO NUTRICIONAL: IMC/ idade	Para maiores de 5 anos será avaliado o índice de massa corporal para idade (IMC/I) considerando como padrão de referência a curva de crescimento da OMS 2007. Será utilizado o escore z de acordo com as tabelas OMS estabelecendo-se em $-2DP$ (desvio-padrão) como o ponto de corte (OMS,2007). IMC/I é a relação entre o peso da criança e o quadrado da estatura.(53)	NOMINAL – quatro categorias 1. Baixo IMC para idade 2. Eutrófico 3. Sobrepeso 4. Obesidade
TIPO SANGUÍNEO	Conforme consta em prontuário ou relatado por responsável.	NOMINAL – quatro categorias 1. A 2. B 3. AB 4. O
TIPO DE CÂNCER	Tendo como base outros estudos em pacientes oncológicos e COVID-19, agrupamos os diferentes tipos oncológicos nas categorias listadas ao lado.(41)	NOMINAL – três categorias 1. Tumores sólidos 2. Leucemias 3. Linfomas
TRATAMENTO COM QUIMIOTERÁPICOS	Conforme consta em prontuário, considerado até 90 dias da data da última sessão quimioterapia (QT)	NOMINAL – dicotômica 1. sim 2. não
TRATAMENTO COM RADIOTERAPIA	Conforme consta em prontuário, considerado até 90 dias da data da última sessão de radioterapia	NOMINAL – dicotômica 1. sim 2. não
TRATAMENTO CIRÚRGICO	Conforme consta em prontuário, considerado tratamento cirúrgico como parte da terapêutica oncológica até 30 dias após a realização da cirurgia.	NOMINAL – dicotômica 1. sim 2. não
FASE DO TRATAMENTO DO CÂNCER	Conforme consta em prontuário ou segundo informação obtida com médico assistente	NOMINAL – cinco categorias 1. Indução 2. Manutenção / Reindução 3. Consolidação 4. Cuidados paliativos 5. Pós - operatório
FEBRE	Temperatura axilar aferida maior ou igual a $37,8^{\circ}C$ ou relatada pelos cuidadores, durante coleta de história da doença atual (HDA) ou conforme registrado em prontuário durante evolução.	NOMINAL – dicotômica 1. sim 2. não
FEBRE NOVO EPISÓDIO	Temperatura aferida maior ou igual a $37,8^{\circ}C$ após resolução de quadro inicial, com período maior do que 24h.	NOMINAL – dicotômica 1. sim 2. não
MIALGIA	Dor muscular conforme referida pelo paciente	NOMINAL – dicotômica 1. sim 2. não
CORIZA	Obstrução ou corrimento nasal, conforme referido por paciente e/ou acompanhante ou registrado em prontuário.	NOMINAL – dicotômica 1. sim 2. não
ODINOFAGIA	Dor de garganta, conforme referido por paciente	NOMINAL – dicotômica 1. sim 2. não

VARIÁVEIS	DEFINIÇÃO OPERACIONAL	CATEGORIZAÇÃO
TOSSE	Considerado novo episódio ou exacerbação de sintoma, quando crônico. Conforme referido por paciente e/ou acompanhante, ou registrado no prontuário.	NOMINAL – dicotômica 1. sim 2. não
DISPNEIA	Dificuldade de respirar, conforme referido por paciente e/ou acompanhante; ou desconforto respiratório conforme registrado em prontuário evidenciado por presença de batimento de asa de nariz (BAN), tiragem subcostal (TSC) e intercostal (TIC) ou retração de fúrcula esternal (RFE).	NOMINAL – dicotômica 1. sim 2. não
NÁUSEA E/OU VÔMITOS	Enjoo ou mal-estar, conforme referido por paciente e/ou acompanhante ou episódios eméticos, conforme referido ou observado em prontuário	NOMINAL – dicotômica 1. sim 2. não
DOR ABDOMINAL	Conforme referido por paciente e/ou acompanhante ou registrado em prontuário	NOMINAL – dicotômica 1. sim 2. não
DIARREIA	Conforme referida por paciente e/ou acompanhante ou registrada em prontuário	NOMINAL – dicotômica 1. sim 2. não
CEFALEIA	Dor de cabeça conforme referida por paciente e/ou acompanhante ou registrada em prontuário	NOMINAL – dicotômica 1. sim 2. não
ADENOMEGALIA	Aumento de linfonodos, conforme referida por paciente e/ou acompanhante ou registrada em prontuário	NOMINAL – dicotômica 1. sim 2. não
ANOSMIA/ HIPOSMIA	Ausência ou diminuição do olfato, conforme referida por paciente e/ou acompanhante ou registrada em prontuário	NOMINAL – dicotômica 1. sim 2. não
AUGESIA	Ausência do paladar, conforme referida por paciente e/ou acompanhante ou registrada em prontuário	NOMINAL – dicotômica 1. sim 2. não
DURAÇÃO DOS SINTOMAS	Considerado tempo total de sintomas relacionados a infecção pelo SARS-CoV-2, expresso em dias.	NUMÉRICA - contínua
CONTAGEM TOTAL DE LINFÓCITOS (INICIAL)	Número de linfócitos totais (células/mm ³) no dia do diagnóstico da COVID – 19, de acordo com o resultado do Coulter método automatizado realizado no Laboratório de Análises Clínicas do IMIP	NUMÉRICA discreta –
MENOR CONTAGEM DE LINFÓCITOS	Menor número de linfócitos totais (células/mm ³) observado durante internamento hospitalar de acordo com o resultado de Coulter, método automatizado realizado no Laboratório de Análises Clínicas do IMIP	NUMÉRICA discreta –

VARIÁVEIS	DEFINIÇÃO OPERACIONAL	CATEGORIZAÇÃO
CONTAGEM TOTAL DE NEUTRÓFILOS (INICIAL)	Número de neutrófilos totais (células/mm ³) no dia do diagnóstico da COVID – 19, de acordo com o resultado do Coulter, método automatizado realizado no Laboratório de Análises Clínicas do IMIP	NUMERICA discreta –
MENOR CONTAGEM DE NEUTRÓFILOS	Menor número de neutrófilos totais (células/mm ³) observado durante internamento hospitalar de acordo com o resultado do Coulter, método automatizado realizado no Laboratório de Análises Clínicas do IMIP	NUMERICA discreta –
CONTAGEM TOTAL DE PLAQUETAS (INICIAL)	Número de plaquetas totais no dia do diagnóstico da COVID – 19 de acordo com o resultado do Coulter, método automatizado realizado no Laboratório de Análises Clínicas do IMIP.	NUMÉRICA discreta
MENOR CONTAGEM DE PLAQUETAS	Menor número de plaquetas registrado em prontuário, durante internamento em vigência da COVID - 19, de acordo com o resultado do Coulter, método automatizado realizado no Laboratório de Análises Clínicas do IMIP.	NUMERICA discreta
ALTERAÇÕES NA AUSCULTA PULMONAR	Ausculta pulmonar, conforme consta em prontuário, no momento do diagnóstico da COVID – 19. Para fins de análise, divididas nas categorias ao lado.	ORDINAL – três categorias 1. normal 2. roncos/sibilos 3. estertores
ACHADAS NA RADIOGRAFIA DE TÓRAX	Descrição da radiografia de tórax, conforme consta em prontuário, no momento do diagnóstico da COVID – 19. Para fins de análise, divididas nas categorias ao lado. (54)	ORDINAL – três categorias 1. normal 2. aumento de trama peribronquica bilateral 3. condensação unilateral ou bilateral
ACHADOS NA TOMOGRAFIA AXIAL COMPUTORIZADA (TAC) DE TÓRAX	Descrição da TAC de tórax, conforme consta em prontuário, no momento do diagnóstico da COVID – 19. Para fins de análise, divididas nas categorias ao lado. (54)	ORDINAL – três categorias 1. normal 2. alteração em vidro fosco 3. condensação unilateral ou bilateral
INTERNAMENTO EM UTI PED	Internamento em UTI PED	NOMINAL – dicotômica 1. Sim 2. não
DURAÇÃO DO INTERNAMENTO EM UTI PED	Tempo decorrido expresso em dias de permanência na UTI calculado a partir da data de admissão e da data da alta	NUMÉRICA - discreta
SUORTE DE OXIGÊNIO SUPLEMENTAR	Considerado qualquer dispositivo que forneça oxigênio suplementar. Caso paciente tenha necessitado de mais de um dispositivo ao longo do internamento, considerado o mais invasivo. Para fins de análise, divididos nas categorias ao lado.	ORDINAL – cinco categorias 1. cateter oxigênio 2. Máscara de Venturi 3. CPAAP/ ventilação não invasiva (VNI) 4. Ventilação mecânica assistida (VMA)
TEMPO DE OXIGÊNIO SUPLEMENTAR	Tempo, expresso em dias, de suporte de oxigênio suplementar. Considerado o tempo total, mesmo que suportes de diferentes categorias	NUMÉRICA – discreta

VARIÁVEIS	DEFINIÇÃO OPERACIONAL	CATEGORIZAÇÃO
NECESSIDADE DE DROGAS VASOATIVAS	Necessidade de substâncias com efeito de vasopressor, vasodilatação ou inotrópico para otimização da pressão arterial, o débito cardíaco e a perfusão tecidual, conforme registrado em prontuário.	NOMINAL – dicotômica 1. Sim 2. Não
INFECÇÃO RELACIONADA À ASSISTÊNCIA À SAÚDE	Considerada infecção após 72h do internamento hospitalar, com resultado de cultura positiva, conforme informado em prontuário.	NOMINAL – dicotômica 1. Sim 2. Não
USO DE ANTIBIÓTICOS	Conforme descrito em prontuário	NOMINAL – dicotômica 1. Sim 2. Não
USO DE HEMODERIVADOS	Conforme descrito em prontuário	NOMINAL – dicotômica 1. Sim 2. Não
USO DE GRANULOCYTE-COLONY STIMULATING FACTOR (G-CSF)	Conforme descrito em prontuário	NOMINAL – dicotômica 1. Sim 2. Não
USO DE CORTICOESTERÓIDES	Conforme descrito em prontuário	NOMINAL – dicotômica 1. Sim 2. Não
SIM	Presença de SIM relacionada a COVID-19 conforme registrado em prontuário ou critérios para diagnóstico da síndrome presentes na evolução clínica do paciente.	NOMINAL – dicotômica 1. Sim 2. Não
DURAÇÃO DE INTERNAMENTO HOSPITALAR	Tempo decorrido expresso em dias de permanência hospitalar calculado a partir da data de admissão e da data da alta	NUMÉRICA - discreta

4.8 Coleta de dados

Os dados foram coletados pela equipe de oncologia pediátrica, em formulário específico (Apêndice 3), através de informações disponíveis nos prontuários dos pacientes e/ou entrevista com responsável.

4.9 Processamento e análise dos dados

A partir dos formulários foi construído um banco de dados no programa Microsoft Office Excel versão 2008, através das informações contidas. Ao término da entrada de

todos os formulários no banco de dados, a mestranda revisou a plataforma e foi realizada a limpeza do banco e correção das eventuais inconsistências.

A análise descritiva foi efetuada no Stata13.1, (StataCorp, CollegeStation, Estados Unidos) estabelecendo medidas de tendência central e de dispersão assim como a distribuição de frequências de acordo com as características das variáveis.

Foram calculadas as prevalências de infecção pelo SARS-Cov2, e seus respectivos intervalos de confiança de 95% (IC de 95%).

4.10 Aspectos éticos

Esta pesquisa atende aos princípios da Declaração de Helsinque para pesquisa em seres humanos e resolução 466/2012 do Conselho Nacional de Saúde, interferindo minimamente na rotina do hospital. Faz parte de um projeto que foi submetido e aprovado pelo comitê de ética em pesquisa (CEP) do IMIP, CAAE: 31578520.8.0000.5201. Os autores declaram ausência de conflitos de interesse.

V. RESULTADOS

Os resultados preliminares deste estudo estão sendo apresentados em artigo científico, formato de nota de pesquisa, intitulado: **COVID – 19 coorte de crianças com câncer: atraso no tratamento e aumento da frequência de óbitos**, Lima ALMA, Borborema MCD, Matos APR, Oliveira KM, Mello MJG, Lins MM, aceito para publicação na Revista Brasileira de Saúde Materno Infantil – RBSMI

Revista Brasileira de Saúde Materno Infantil



COVID – 19 em coorte de crianças com câncer: atraso no tratamento e aumento da letalidade

Journal:	Revista Brasileira de Saúde Materno Infantil
Manuscript ID:	Draft
Manuscript Type:	Research Notes
Keywords - Please find your keywords from http://decs.bvs.br/ target="_blank">DeCS.:	COVID-19, crianças, mortalidade, neoplasias, Coronavirus

SCHOLARONE™
Manuscripts

<https://mc04.manuscriptcentral.com/rbsmi-scielo>

COVID – 19 COORTE DE CRIANÇAS COM CÂNCER: ATRASO NO TRATAMENTO E AUMENTO DA FREQUÊNCIA DE ÓBITOS

Objetivos: descrever características epidemiológicas e óbitos em crianças com câncer e a doença do novo coronavírus 2019 (COVID-19), em hospital de referência do nordeste brasileiro. **Métodos:** coorte envolvendo menores de 19 anos em tratamento de câncer, durante abril a julho de 2020. Pacientes sintomáticos ou antes de hospitalização foram submetidos a pesquisa do vírus severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2), por meio de reação em cadeia da polimerase com transcrição reversa em tempo real (RT-PCR), em *swab* naso/orofaríngeo. Foram incluídos aqueles com resultado detectável. Os desfechos foram atraso no tratamento oncológico e óbito. Realizada análise descritiva e apresentado os resultados preliminares. **Resultados:** 48 crianças, maioria com neoplasia hematológica (66,6%), sexo masculino (69%), mediana de idade 5,5 anos. Os sintomas mais observados foram febre (58,3%) e tosse (27,7%); 72,9% necessitou internamento hospitalar, 20% suporte em unidade de terapia intensiva (UTI) e 10,5 % assistência ventilatória invasiva. O tratamento oncológico foi adiado em 66,6% dos pacientes, 16,6 % evoluiu para óbito até 60 dias após confirmação da infecção pelo SARS-CoV-2. **Conclusões:** COVID-19 determinou atraso no tratamento oncológico das crianças com câncer e aumento da frequência de óbitos quando comparada à série histórica do serviço. Será importante analisar os fatores de risco para determinar o impacto na sobrevida.

Palavras-chave: COVID-19; crianças; mortalidade; neoplasias; coronavirus
infecção/epidemiologia;

Abstract

Objectives: to describe epidemiological characteristics and death in children with cancer and COVID-19, at a reference hospital in Recife, Brazil. **Methods:** cohort involving children under 19 in cancer treatment during April to July 2020. During the pandemic, real-time reverse transcriptase polymerase chain reaction assay (RT-PCR) for severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS – CoV-2) in naso / oropharyngeal swab was collected in symptomatic patients or before procedures. Those with detectable results were included in this cohort study. The outcomes were delayed cancer treatment and death. Those are descriptive analysis of preliminary results. **Results:** 48 children participated in the cohort, 69% male, median age 5,5 years and 66,6% with hematological neoplasms. Of the total, 16,6% were asymptomatic, when present most frequent symptoms were fever (58,3%) and cough (27,7%); 72,9% required hospitalization, 20% support in the ICU and 10,5% invasive ventilatory assistance. Oncological treatment was postponed in 66,6% of patients, with an average of 15 days for leukemia and 22 days for solid tumors; 16,6 % died within 60 days after confirmation of SARS-CoV-2 infection. **Conclusions:** COVID-19 led to the delay in oncologic treatment of children with cancer and it was observed higher mortality when compared to the historical series of the service. The analysis of risk factors will be important to determine their impact on survival.

Keywords: COVID-19; neoplasms, coronavirus infection/epidemiology, children, mortality;

Introdução

Pacientes adultos com câncer infectados pelo vírus *Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2* (SARS-CoV-2) tendem a ter desfechos clínicos mais graves quando comparados a pacientes não oncológicos, destacando-se os cânceres hematológico, de pulmão e em estágio metastático.¹ Apesar da escassez de dados, artigos recentes sugerem que a morbidade da doença do novo coronavírus 2019 (COVID-19) em pacientes pediátricos com câncer é baixa, e que estes pacientes não são mais vulneráveis à infecção pelo SARS-CoV-2, quando comparados a outras crianças.^{2,3}

De forma geral, crianças adoecem menos (menor susceptibilidade) e quando se infectam, há predomínio de assintomáticos ou casos leves (menor gravidade).⁴⁻⁶ Os sintomas mais comuns na fase aguda são tosse e febre, minoria necessita hospitalização e suporte em unidade de terapia intensiva (UTI), com taxa de complicações da doença inferior a 2%. No entanto, casos de maior gravidade denominados como síndrome inflamatória multissistêmica associada à COVID -19 (SIM-C) vêm sendo descritos e são considerados complicação tardia na faixa etária pediátrica.⁷

A maioria dos cânceres pediátricos tem comportamento agressivo, necessita tratamento imediato e pode requerer longos períodos de quimioterapia intensiva com múltiplos agentes antineoplásicos.⁸ Em contrapartida, respondem melhor ao tratamento e são considerados de bom prognóstico quando comparados aos adultos. Portanto, além da preocupação decorrente da infecção pelo SARS-CoV-2 em crianças com câncer, existe receio no atraso do diagnóstico e tratamento destes pacientes em virtude da pandemia.⁹

Neste contexto, é importante estabelecer uma coorte dos pacientes pediátricos com câncer em diversas fases do tratamento, a fim de determinar a carga da doença nesta população e sua evolução clínica.^{10,11} Dados preliminares desta coorte avaliando as repercussões no retardo do tratamento e a frequência de óbitos por qualquer causa estão

sendo apresentados neste artigo.

Método

Estudo tipo coorte, envolvendo pacientes pediátricos em tratamento de câncer no Instituto de Medicina Integral Prof. Fernando Figueira - IMIP, durante o período de 1 de abril a 31 de julho de 2020, momento de grande circulação do vírus SARS-CoV-2 no estado de Pernambuco, Brasil.

O IMIP é um hospital quaternário, referência para o tratamento oncológico de pacientes do Sistema Único de Saúde (SUS). O serviço de Oncologia Pediátrica, em funcionamento desde 1994, tem em média 250 pacientes/mês em tratamento quimioterápico e atende cerca de 60 pacientes/dia em consulta ambulatorial. Dependendo da fase do tratamento oncológico, estas crianças retornam ao serviço para consulta e/ou procedimentos 2-3 vezes por semana ou até diariamente. Pacientes que não residem na região metropolitana de Recife permanecem hospedados em casa de apoio durante o tratamento oncológico.

Em virtude do momento pandêmico, um protocolo de coleta de *swab* de naso/orofaringe, para a pesquisa do SARS-CoV-2 por meio de reação em cadeia da polimerase com transcrição reversa em tempo real (RT-PCR), foi estabelecido em todos os pacientes sintomáticos ou durante a admissão hospitalar e/ou realização de procedimentos invasivos.

Foram incluídos pacientes menores de 19 anos; em vigência ou até três meses do término do tratamento oncológico com resultado detectável para SARS-CoV-2 por RT – PCR.

Os dados foram coletados pela equipe da oncologia pediátrica, em formulário específico, através de informações dos prontuários e entrevista com responsável. Foram

avaliadas as variáveis sociodemográficas (idade, sexo, peso ao nascimento, comorbidades); clínicas da linha de base (sinais e sintomas que pudessem estar associados à COVID-19, tipo de câncer e fase do tratamento oncológico, classificação de gravidade) e evolução. Os desfechos estudados foram atraso no tratamento oncológico e óbito.

A captação foi feita de forma consecutiva no setor de atendimento ou de hospitalização. Foi construído um banco de dados no programa Excel, realizada limpeza e correção de eventuais inconsistências. A análise descritiva foi efetuada no Stata13.1, (StataCorp, CollegeStation, Estados Unidos) estabelecendo medidas de tendência central e distribuição de frequências de acordo com as características das variáveis referentes a amostra descrita.

Esta pesquisa faz parte de um projeto maior intitulado “COVID-19 em coorte de recém-nascidos, crianças e adolescentes: características epidemiológicas, clínico laboratoriais, genoma do SARS COV-2 e dinâmica da carga viral e dos marcadores imunológicos associados ao prognóstico” aprovado pelo CEP do IMIP, CAAE: 31578520.8.0000.5201. Os autores declaram ausência de conflitos de interesse.

Resultados

Durante o período do estudo foram realizados 151 exames de RT-PCR para pesquisa do SARS-CoV-2 em 137 pacientes com câncer pediátrico; destes 54 tiveram resultado detectável. Seis não preenchiam critérios de inclusão, sendo arrolados 48 pacientes na coorte.

A maioria dos participantes (69%) era do sexo masculino com mediana de idade 5,5 anos (Tabela 1). Dos tipos de cânceres, 66,6% eram neoplasias hematológicas com predomínio das leucemias (64,5%) e um (2%) paciente com linfoma de Burkitt. Dos

tumores sólidos, o neuroblastoma foi o mais prevalente, presente em quatro (8,4%) pacientes.

Não foram evidenciadas comorbidades como doenças neurológicas ou diabetes melitus. Entretanto dois pacientes tinham asma (4%), um síndrome de Fanconi e seis (12,5%) obesidade (escore $z > 3,0$ do IMC para idade). Foi relatado antecedente de baixo peso ao nascimento ($< 2,5$ kg) para dois pacientes (4%) da amostra, apesar deste dado não estar presente em cinco formulários.

Contato com COVID 19 no domicílio ou na casa de apoio onde os pacientes estavam hospedados foi relatado em oito (16,6%) dos casos. Dos 48 pacientes, oito (16,6%) estavam assintomáticos. Entretanto, a maior parte da amostra (68%) apresentou até três sintomas, principalmente febre (58,3%), tosse (27,7%) e coriza (23,4%). Oito participantes (16,6%) apresentaram novos episódios de febre após mais de 24 horas afebril.

Aproximadamente 3/4 dos pacientes (72,9%) necessitou de hospitalização, 10 (20,1%) de internamento em UTI e suplementação de oxigênio - cinco (10%) de suporte respiratório invasivo associado ao suporte hemodinâmico com drogas vasoativas.

Mais da metade (66,6%) dos pacientes teve retardo no ciclo do tratamento oncológico em vigência da infecção pela SARS-CoV-2, sendo a mediana de 15 dias nas leucemias e de 22,5 dias nos tumores sólidos. (Tabela 2) O único paciente com linfoma de Burkitt não teve atraso no seu tratamento oncológico.

Cinco (10,5%) participantes do estudo evoluíram para óbito até 30 dias após coleta de RT-PCR SARS-CoV-2, enquanto oito (16,6%) faleceram até 60 dias após diagnóstico de COVID-19. Seis (12,5%) pacientes que evoluíram para óbito estavam na fase de indução do tratamento oncológico e sete (14,6%) eram do sexo masculino.

Discussão

O presente estudo evidenciou atraso no tratamento oncológico, além de maior necessidade de internamento em UTI pediátrica e de óbitos, quando comparado à literatura atual de crianças com COVID-19 com^{2,3,9,12} ou sem câncer.^{4,5,6} Por apresentarmos os dados descritivos preliminares não foi possível fazer análise de fatores de risco.

Foi realizada coleta de *swab* naso/orofaríngeo para RT-PCR SARS-CoV-2 em mais da metade da população pediátrica em tratamento oncológico do serviço e infecção detectada em 1/3 dos pacientes. Este dado reforça o valor do estudo e o tamanho da amostra: maior do que as séries de casos realizadas na Itália e na Espanha (Madrid) e da coorte americana (Nova York); o maior, incluiu 29 pacientes pediátricos com câncer e COVID-19.^{2,3,9,12}

Os tipos de cânceres encontrados condizem com os relatos da literatura referentes a oncologia pediátrica, onde ocorre o predomínio de leucemias^{2,3,9,12} e difere do observado em adultos, com maior frequência dos tumores sólidos.^{1,11,13} Isso pode ser justificado, por ser a leucemia a neoplasia mais incidente na faixa etária pediátrica.¹⁴

Houve um predomínio de indivíduos do sexo masculino, observado em outros estudos envolvendo pacientes adultos oncológicos^{1,11} e pediátricos com câncer.^{2,12} Embora alguns estudos evidenciem maior incidência de COVID-19 no sexo feminino,^{3,9} em crianças e adolescentes do sexo masculino foram documentadas formas mais graves da doença.¹⁰

Apesar do relato da literatura de que a COVID-19 apresenta-se de forma assintomática ou com sintomas leves na maioria das crianças, 20% necessitando hospitalização^{4,5} e baixa letalidade,^{4,15} inclusive naquelas com câncer,^{2,3,9,12} este estudo evidenciou um predomínio de pacientes com sintomatologia e necessidade de internamento hospitalar, suporte ventilatório em UTI. Seria uma explicação o perfil

clínico de maior gravidade dos pacientes da amostra, todos em tratamento oncológico, maioria na fase de indução, caracterizando maior necessidade de idas e vindas ao ambiente hospitalar. Difere da série de casos de Madrid,²⁽⁴⁶⁾⁽⁴⁵⁾ no qual foram incluídos pacientes com câncer, independente de tratamento. Outra explicação seria realização de RT-PCR em pacientes com sintomas de COVID-19 ou que necessitariam de internamentos por outros motivos.

É importante ressaltar que, nos últimos cinco anos, a mortalidade precoce -na fase de indução do tratamento oncológico- foi menor que 2% neste serviço de oncologia pediátrica.¹⁶⁽⁴⁹⁾ Entretanto, no corrente ano, a infecção pelo SARS-CoV-2 elevou a frequência de óbitos em mais de dez vezes.

Ademais, a maior parte dos pacientes teve o tratamento do câncer adiado o que, somado às complicações da COVID-19 e do internamento hospitalar, podem ter contribuído para maior frequência de óbitos da amostra. Ressaltamos que a interrupção do tratamento oncológico é motivo de grande preocupação para os oncologistas pediátricos, podendo contribuir negativamente nas chances de cura dos pacientes.

Esta publicação é a parte descritiva da coorte, o que reforça a importância da análise dos fatores de risco associados a estes desfechos e a análise da sobrevivência das crianças em tratamento oncológico com COVID-19.

Referências Bibliográficas

1. Dai M, Liu D, Liu M, Zhou F, Li G, Chen Z, et al. Patients with cancer appear more vulnerable to SARS-CoV-2: A multicenter study during the COVID-19 outbreak. *Cancer Discov.* 2020;10(6):783.
2. de Rojas T, Pérez-Martínez A, Cela E, Baragaño M, Galán V, Mata C, et al. COVID-19 infection in children and adolescents with cancer in Madrid. *Pediatr Blood Cancer.* 2020;67(7):19–21.
3. Terenziani M, Massimino M, Biassoni V, Casanova M, Chiaravalli S, Ferrari A, et al. SARS-CoV-2 disease and children under treatment for cancer. *Pediatr Blood Cancer.* 2020;67(9):1–2.
4. Yoon S, Li H, Lee KH, Hong SH, Kim D, Im H, et al. Clinical characteristics of asymptomatic and symptomatic pediatric coronavirus disease 2019 (Covid-19): A systematic review. *Med.* 2020;56(9):1–14.
5. Lu X, Zhang L, Du H, Zhang J, Li YY, Qu J, et al. SARS-CoV-2 infection in children. *N Engl J Med.* 2020;382(17):1663–5.
6. Dong Y, Dong Y, Mo X, Hu Y, Qi X, Jiang F, et al. Epidemiology of COVID-19 among children in China. *Pediatrics.* 2020;145(6).
7. Xu S, Chen M, Weng J. COVID-19 and Kawasaki disease in children. *Pharmacol Res.* 2020;159:104951.
8. Kotecha RS. Challenges posed by COVID-19 to children with cancer. *Lancet Oncol* [Internet]. 2020;21(5):e235.
9. Bisogno G, Provenzi M, Zama D, Tondo A, Meazza C, Colombini A, et al. Clinical Characteristics and Outcome of Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus

- 2 Infection in Italian Pediatric Oncology Patients: A Study From the Infectious Diseases Working Group of the Associazione Italiana di Oncologia e Ematologia Pediatrica. *J Pediatric Infect Dis Soc* [Internet]. 2020 Jul 11;
10. Chao JY, Derespina KR, Herold BC, Goldman DL, Aldrich M, Weingarten J, et al. Clinical Characteristics and Outcomes of Hospitalized and Critically Ill Children and Adolescents with Coronavirus Disease 2019 at a Tertiary Care Medical Center in New York City. *J Pediatr* [Internet]. 2020;223:14-19.e2.
 11. Weinkove R, McQuilten ZK, Adler J, Agar MR, Blyth E, Cheng AC, et al. Managing haematology and oncology patients during the COVID-19 pandemic: interim consensus guidance. *Med J Aust*. 2020;212(10):481–9.
 12. Ferrari A, Zecca M, Rizzari C, Porta F, Provenzi M, Marinoni M, et al. Children with cancer in the time of COVID-19: An 8-week report from the six pediatric onco-hematology centers in Lombardia, Italy. *Pediatr Blood Cancer*. 2020;67(8):3–5.
 13. ElGohary GM, Hashmi S, Styczynski J, Kharfan-Dabaja MA, Alblooshi RM, de la Cámara R, et al. The risk and prognosis of COVID-19 infection in cancer patients: A systematic review and meta-analysis. *Hematol Oncol Stem Cell Ther* [Internet]. 2020;
 14. Lins MM, Santos M de O, de Albuquerque M de FPM, de Castro CCL, Mello MJG, de Camargo B. Incidence and survival of childhood leukemia in Recife, Brazil: A population-based analysis. *Pediatr Blood Cancer* [Internet]. 2017 Aug;64(8):e26391.
 15. Patel NA. Pediatric COVID-19: Systematic review of the literature. *Am J Otolaryngol - Head Neck Med Surg* [Internet]. 2020;41(5):102573.

Tabela 1 – Distribuição das características biológicas, tipo de tumor e fase do tratamento, sintomas clínicos possivelmente associados a COVID 19 e evolução clínica da coorte dos 48 pacientes pediátricos com câncer e RT-PCR SARS-CoV-2 detectável, acompanhados na Oncologia Pediátrica do IMIP, abril a julho 2020

Variáveis biológicas e relacionadas à neoplasia		Variáveis clínicas e evolução	
		n	(%)
Idade (anos)		Sintomas /sinais	
• Extremos	0,6 – 18,6	• Assintomático	8 (16,6)
• Média ± DP	6,2 ± 4,5	• Febre	28 (58,3)
• Mediana (intervalo interquartil)	5,5 (3 – 8)	• Mialgia	2 (4,3)
		• Cefaleia	4 (8,5)
		• Coriza	11 (23,4)
		• Odinofagia	3 (6,4)
		• Tosse	13 (27,7)
Sexo	n (%)	• Desconforto respiratório	10 (20,8)
• Masculino	33 (69)	• Diarreia	10 (20,8)
• feminino	15 (31)	• Náusea, vômitos	2 (4,3)
		• Dor abdominal	2 (4,3)
Neoplasia	n (%)	• Anosmia	4 (8,5)
• Leucemia	31 (64,5)	• Ageusia	1 (2,1)
• Tumores sólidos	16 (33,5)	• Lesão mucosa oral	3 (6,4)
• Linfoma	1 (2)	• Lesão cutânea	3 (6,4)
		• Petéquias	2 (4,3)
		• Equimose	2 (4,3)
		Atendimento durante seguimento	
Fase do tratamento	n (%)	• Internamento	35 (72,9)
• Indução	23 (48,0)	• Ambulatorial	13 (27,1)
• Manutenção / reindução	18 (37,6)		
• Consolidação	4 (8,3)	Suporte ventilatório	
• Cuidados paliativos	2 (4,1)	• Não	38 (80,9)
• Pós - operatório	1 (2,0)	• Sim	10 (19,1)
		❖ Não invasivo	5 (10,2)
		❖ Invasivo	5 (10,2)

Tabela 2 – Atraso no tratamento e óbito por qualquer causa da coorte de 48 pacientes pediátricos com câncer e RT-PCR SARS CoV2 detectável, acompanhados no serviço de Oncologia Pediátrica do IMIP, no período de abril a julho de 2020.

ATRASSO NO TRATAMENTO ONCOLÓGICO		ÓBITO		n	(%)
Atraso no tratamento		n	(%)	8	(16,6)
• Sim		32	(66,6)	• < 30 dias	5 (10,4)
• Não		16	(33,4)	• 30 a 60 dias	3 (6,4)
Pacientes com leucemias (dias de atraso)		Óbito pacientes com leucemia			
• Média ± DP	15 ± 8,8	• sim		4	(12,9)
• Mediana (intervalo interquartil)	15 (9 – 21)	• não		27	(87,1)
Pacientes com tumores sólidos (dias de atraso)		Óbito pacientes com tumores sólidos			
• Média ± DP	18,3 ± 20	• sim		4	(25,0)
• Mediana (intervalo interquartil)	22,5 (14 – 44)	• não		12	(75,0)

VI. CONCLUSÕES

1. Crianças em tratamento de câncer que se infectaram com COVID -19 tinham mediana de idade de 5,5 anos, três quartos tinham entre 3 e 8 anos e eram predominantemente do sexo masculino. A faixa etária e sexo foram aquelas com maior frequência das formas agudas graves da COVID-19 e o sexo foi aquele com maior incidência das neoplasias.
2. Foram mais acometidas crianças com leucemia, na fase de indução (início do tratamento), visto que esta é a neoplasia mais frequente na faixa etária pediátrica. Nesta fase, se faz necessário maior frequência hospitalar, o que poderia implicar maior chance de contágio e potencial de gravidade para os pacientes.
3. Febre foi o sintoma mais frequente, observado em 80% dos pacientes hospitalizados e em todos os óbitos, o que pode sugerir associação com quadros mais graves da COVID-19. Anosmia e augeusia foram sintomas presentes apenas em crianças que não necessitaram hospitalização, sugerindo possível associação a quadros mais leves da doença;
4. Os testes foram realizados em pacientes que apresentaram sintomas e/ou que necessitaram de internamento, o que pode ter selecionado pacientes mais sintomáticos e mais graves. O tratamento oncológico foi adiado em mais da metade dos pacientes. Além disto, pacientes em tratamento oncológico são imunossuprimidos e mais predispostos às infecções, o que pode ter contribuído para prolongar internamento hospitalar, gravidade e óbito. Quase 20% dos pacientes da amostra morreu em até 60 dias após confirmação da infecção pelo SARS-CoV-2. A frequência destes óbitos foi aproximadamente 10 vezes maior que a série histórica do serviço.

VII. RECOMENDAÇÕES

7.1 Para prática clínica

- Recomendamos a ampliação dos testes diagnósticos para COVID-19, em especial em pacientes com comorbidades, a exemplo dos oncológicos, e em seus acompanhantes, a fim de termos um controle mais rigoroso da doença e de sua disseminação. Para os pacientes hospedados nas casas de apoio, os exames deveriam ser repetidos em determinados intervalos, visto o relato de contágio neste ambiente.
- Os pacientes com câncer e COVID-19 devem ser continuamente reavaliados, principalmente quando apresentarem febre ou sintomas pouco frequentes da COVID-19, a fim de suporte adequado caso a doença evolua com maior gravidade

7.2 Para futuras pesquisas

- Análise dos fatores de risco para atraso no tratamento oncológico e frequência de óbitos é fundamental na população pediátrica com câncer e COVID-19.
- São importantes outros estudos em populações semelhantes à nossa: crianças com câncer, de países em desenvolvimento e nos setores públicos de saúde.

VIII. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Vos T, Lim SS, Abbafati C, Abbas KM, Abbasi M, Abbasifard M, et al. Global burden of 369 diseases and injuries in 204 countries and territories, 1990–2019: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2019. *Lancet* [Internet]. 2020;396(10258):1204–22. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0140673620309259>
2. Amicucci M, Mastronuzzi A, Ciaralli I, Piccioni F, Schioppa AC, Tiozzo E, et al. The Management of Children with Cancer during the COVID-19 Pandemic: A Rapid Review. *J Clin Med*. 2020;9(11).
3. Kotecha RS. Challenges posed by COVID-19 to children with cancer. *Lancet Oncol* [Internet]. 2020;21(5):e235. Available from: [http://dx.doi.org/10.1016/S1470-2045\(20\)30205-9](http://dx.doi.org/10.1016/S1470-2045(20)30205-9)
4. Weinkove R, McQuilten ZK, Adler J, Agar MR, Blyth E, Cheng AC, et al. Managing haematology and oncology patients during the COVID-19 pandemic: interim consensus guidance. *Med J Aust*. 2020;212(10):481–9.
5. Gorbalenya AE, Baker SC, Baric RS, de Groot RJ, Drosten C, Gulyaeva AA, et al. The species Severe acute respiratory syndrome-related coronavirus: classifying 2019-nCoV and naming it SARS-CoV-2. *Nat Microbiol*. 2020;5(4):536–44.
6. Machhi J, Herskovitz J, Senan AM, Dutta D, Nath B, Oleynikov MD, et al. The Natural History, Pathobiology, and Clinical Manifestations of SARS-CoV-2 Infections. *J Neuroimmune Pharmacol*. 2020;15(3):359–86.
7. Dhama K, Khan S, Tiwari R, Sircar S, Bhat S, Malik YS, et al. Coronavirus Disease 2019–COVID-19. *Clin Microbiol Rev* [Internet]. 2020 Jun 24;33(4):1–

48. Available from: <https://cmr.asm.org/content/33/4/e00028-20>
8. WHO. COVID-19 Weekly epidemiological update. 2020;September(October).
 9. Brasil. Ministério da Saúde. HIST_PAINEL_COVIDBR_10dez2020. 2020.
 10. Epidemiol I. Informe Epidemiológico N° 286/2020. 2020;
 11. Tsabouri S, Makis A, Kosmeri C, Siomou E. Special Article: Risk Factors for Severity in Children with Coronavirus Disease 2019: A Comprehensive Literature Review. *Pediatr Clin North Am.* 2020;68(1):321–38.
 12. Zimmermann P, Curtis N. Why is COVID-19 less severe in children? A review of the proposed mechanisms underlying the age-related difference in severity of SARS-CoV-2 infections. *Arch Dis Child.* 2020;1–11.
 13. Li B, Zhang S, Zhang R, Chen X, Wang Y, Zhu C. Epidemiological and Clinical Characteristics of COVID-19 in Children: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Front Pediatr.* 2020;8(November):1–12.
 14. Poder360. Covid-19: death toll by age groups in Brazil, Italy, Spain and the US. *Poder360Com.* 2020;
 15. Nurchis MC, Pascucci D, Sapienza M, Villani L, D’ambrosio F, Castrini F, et al. Impact of the burden of COVID-19 in Italy: Results of disability-adjusted life years (DALYs) and productivity loss. *Int J Environ Res Public Health.* 2020;17(12):1–12.
 16. Chao JY, Derespina KR, Herold BC, Goldman DL, Aldrich M, Weingarten J, et al. Clinical Characteristics and Outcomes of Hospitalized and Critically Ill Children and Adolescents with Coronavirus Disease 2019 at a Tertiary Care Medical Center in New York City. *J Pediatr [Internet].* 2020;223:14-19.e2. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.jpeds.2020.05.006>

17. Rubin EJ, Longo DL. SARS-CoV-2 Vaccination — An Ounce (Actually, Much Less) of Prevention. *N Engl J Med*. 2020 Dec;NEJMe2034717.
18. Rostami A, Sepidarkish M, Leeflang M, Riahi SM, Shiadeh MN, Esfandyari S, et al. SARS-CoV-2 seroprevalence worldwide: a systematic review and meta-analysis. *Clin Microbiol Infect*. 2020;(xxxx).
19. Chauhan N, Soni S, Gupta A, Aslam M, Jain U. Interpretative immune targets and contemporary position for vaccine development against SARS-CoV-2: A systematic review. *J Med Virol*. 2020;0–3.
20. CDC diagnóstico Covid-19.pdf. 2020.
21. Du Y, Tu L, Zhu P, Mu M, Wang R, Yang P, et al. Clinical features of 85 fatal cases of COVID-19 from Wuhan: A retrospective observational study. *Vol. 201, American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*. 2020. 1372–1379 p.
22. Dong Y, Dong Y, Mo X, Hu Y, Qi X, Jiang F, et al. Epidemiology of COVID-19 among children in China. *Pediatrics*. 2020;145(6).
23. HK K, R A, L S, L C, GD S. Review of clinical characteristics and laboratory findings of COVID-19 in children-Systematic review and Meta-analysis. *medRxiv Prepr Serv Heal Sci [Internet]*. 2020;(612). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32995815/>
24. Lu X, Zhang L, Du H, Zhang J, Li YY, Qu J, et al. SARS-CoV-2 infection in children. *N Engl J Med*. 2020;382(17):1663–5.
25. Rabi FA, Al Zoubi MS, Al-Iede MM, Kasasbeh G, Badran EF. Coronaviruses in Children: A Review of Potential Mechanisms of Childhood Protection. *Acta Paediatr*. 2020;0–2.
26. Malik YS, Ansari MI, Ganesh B, Sircar S, Bhat S, Pande T, et al. BCG vaccine: a

- hope to control COVID-19 pandemic amid crisis. *Hum Vaccin Immunother* [Internet]. 2020;00(00):1–9. Available from: <https://doi.org/10.1080/21645515.2020.1818522>
27. Rohani P, Badi SA, Moshiri A, Siadat SD. Coronavirus disease 2019 (COVID-19) and pediatric gastroenterology. *Gastroenterol Hepatol from Bed to Bench*. 2020;13(4):351–4.
 28. Silva FAF da, Brito BB de, Santos MLC, Marques HS, Silva Júnior RT da, Carvalho LS de, et al. COVID-19 gastrointestinal manifestations: a systematic review. *Rev Soc Bras Med Trop*. 2020;53:e20200714.
 29. Panupattanapong S, Brooks EB. New spectrum of COVID-19 manifestations in children: Kawasaki-like syndrome and hyperinflammatory response. *Cleve Clin J Med*. 2020;1–4.
 30. Xu S, Chen M, Weng J. COVID-19 and Kawasaki disease in children. Vol. 159, *Pharmacological Research*. 2020.
 31. Kabeerdoss J, Pilia RK, Karkhele R, Kumar TS, Danda D, Singh S. Severe COVID-19, multisystem inflammatory syndrome in children, and Kawasaki disease: immunological mechanisms, clinical manifestations and management. *Rheumatol Int*. 2020;(0123456789).
 32. Yang CA, Chiang BL. Inflammasomes and Childhood Autoimmune Diseases: A Review of Current Knowledge. *Clin Rev Allergy Immunol*. 2020;(0123456789).
 33. Panigrahy N, Policarpio J, Ramanathan R. Multisystem inflammatory syndrome in children and SARS-CoV-2: A scoping review. *J Pediatr Rehabil Med*. 2020;13(3):301–16.
 34. Zhou M-Y, Xie X-L, Peng Y-G, Wu M-J, Deng X-Z, Wu Y, et al. From SARS to

- COVID-19: What we have learned about children infected with COVID-19. *Int J Infect Dis.* 2020 Jul;96:710–4.
35. Patel NA. Pediatric COVID-19: Systematic review of the literature. *Am J Otolaryngol - Head Neck Med Surg* [Internet]. 2020;41(5):102573. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.amjoto.2020.102573>
36. Yoon S, Li H, Lee KH, Hong SH, Kim D, Im H, et al. Clinical characteristics of asymptomatic and symptomatic pediatric coronavirus disease 2019 (Covid-19): A systematic review. *Med.* 2020;56(9):1–14.
37. Hirsch HH, Martino R, Ward KN, Boeckh M, Einsele H, Ljungman P. Fourth European conference on infections in leukaemia (ECIL-4): Guidelines for diagnosis and treatment of human respiratory syncytial virus, parainfluenza virus, metapneumovirus, rhinovirus, and coronavirus. *Clin Infect Dis.* 2013;56(2):258–66.
38. Williams J, Stebbing J. COVID -19 and the risk to cancer patients in China . *Int J Cancer.* 2020;
39. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. Departamento de Atenção Especializada e T. Protocolo de diagnóstico precoce para oncologia pediátrica [recurso eletrônico]. 2017;30. Available from: <http://www1.inca.gov.br/inca/Arquivos/protocolo-de-diagnostico-precoce-do-cancer-pediatico.pdf> <http://docs.bvsalud.org/biblioref/colecionasus/2017/35752/35752-1262.pdf> http://bvsmms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/protocolo_diagnostico_precoce_cance
40. Brasil N, Grande C, Horizonte B. Câncer pediátrico. *Dados.* 2001;2000–1.
41. Dai M, Liu D, Liu M, Zhou F, Li G, Chen Z, et al. Patients with cancer appear more vulnerable to SARS-CoV-2: A multicenter study during the COVID-19

- outbreak. *Cancer Discov.* 2020;10(6):783.
42. Dayal D. We urgently need guidelines for managing COVID-19 in children with comorbidities. *Acta Paediatr Int J Paediatr.* 2020;109(7):1497–8.
 43. Boulad F, Kamboj M, Bouvier N, Mauguen A, Kung AL. COVID-19 in Children With Cancer in New York City. *JAMA Oncol.* 2020 Sep;6(9):1459.
 44. Bisogno G, Provenzi M, Zama D, Tondo A, Meazza C, Colombini A, et al. Clinical Characteristics and Outcome of Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 Infection in Italian Pediatric Oncology Patients: A Study From the Infectious Diseases Working Group of the Associazione Italiana di Oncologia e Ematologia Pediatrica. *J Pediatric Infect Dis Soc [Internet].* 2020 Jul 11; Available from: <https://academic.oup.com/jpids/advance-article/doi/10.1093/jpids/piaa088/5870367>
 45. Ferrari A, Zecca M, Rizzari C, Porta F, Provenzi M, Marinoni M, et al. Children with cancer in the time of COVID-19: An 8-week report from the six pediatric onco-hematology centers in Lombardia, Italy. *Pediatr Blood Cancer.* 2020;67(8):3–5.
 46. de Rojas T, Pérez-Martínez A, Cela E, Baragaño M, Galán V, Mata C, et al. COVID-19 infection in children and adolescents with cancer in Madrid. *Pediatr Blood Cancer.* 2020;67(7):19–21.
 47. Brasil. Ministério da Saúde. Instituto Nacional do Câncer (INCA). Incidência , Mortalidade E Morbidade Hospitalar Por Câncer Em Crianças , Adolescentes E Adultos Jovens No Brasil : 2016. 1–414 p.
 48. IMIP É REFERÊNCIA NO TRATAMENTO DE CÂNCER INFANTIL [Internet]. 2018. p. 1. Available from: <http://www1.imip.org.br/imip/noticias/imip-e-referencia-no-tratamento-de->

cancer-infantil.html

49. Pedrosa F, Coustan-Smith E, Zhou Y, Cheng C, Pedrosa A, Lins MM, et al. Reduced-dose intensity therapy for pediatric lymphoblastic leukemia: long-term results of the Recife RELLA05 pilot study. *Blood*. 2020;135(17):1458–66.
50. Lins MM, Mello MJG, Ribeiro RC, De Camargo B, de Fátima Pessoa Militão de Albuquerque M, Thuler LCS. Survival and risk factors for mortality in pediatric patients with acute myeloid leukemia in a single reference center in low-middle-income country. *Ann Hematol*. 2019;1403–11.
51. Malta M, Cardoso LO, Bastos FI, Magnanini MMF, Silva CMFP da. Iniciativa STROBE: subsídios para a comunicação de estudos observacionais. *Rev Saude Publica*. 2010;44(3):559–65.
52. Departamento de Imunizações e Departamento de Infectologia SBP. Calendário de Vacinação da SBP 2020. *Doc Científico SBP*. 2020;9(Abril):1–5.
53. de Onis M. Development of a WHO growth reference for school-aged children and adolescents. *Bull World Health Organ* [Internet]. 2007 Sep 1;85(09):660–7. Available from: <http://www.who.int/bulletin/volumes/85/9/07-043497.pdf>
54. Jahangir M, Nawaz M, Nanjiani D, Siddiqui MS. Clinical manifestations and outcomes of COVID-19 in the paediatric population: a systematic review. *Hong Kong Med J*. 2020;1–11.

APÊNDICES

APENDICE 1 - FORMULÁRIO PARA COLETA DE DADOS

Nome paciente _____
Data de nascimento / / Idade ____ Sexo Masculino Feminino

Responsável Mãe Pai outro (especificar) _____ nome: _____
Telefones para contato: 1 _____ nome _____ 2 _____ nome _____ 3 _____ nome _____ 4 _____ nome _____
Local onde mora: cidade _____ bairro _____ Estado _____
Ponto de referência : _____

Escolaridade mãe (anos completados) ____	Nº cômodos na casa ____	Nº pessoas que habitam na casa incluindo criança ____
Nº pessoas que dormem no mesmo quarto incluindo criança ____	Nº fumantes em casa ____	
Peso Nascimento (gramas) ____	Tempo de amamentação (meses) ____	Internamento anterior SIM NÃO

VACINAS Visto cartão vacinal SIM NÃO	Sarampo/tríplice viral /tetra viral	Pneumo 1ª dose SIM NÃO N/A
BCG SIM NÃO	1ª dose SIM NÃO N/A	Pneumo 2ª dose SIM NÃO N/A
Gripe últimos 2 anos SIM NÃO N/A	2ª dose SIM NÃO N/A	Pneumo 3ª dose SIM NÃO N/A

COVID + intradomiciliar NÃO	SUSPEITO	CONFIRMADO
-----------------------------	----------	------------

SINAIS E SINTOMAS INICIAIS:	Dias início		
Febre aferida ou relatada ($\geq 37,8^{\circ}\text{C}$)	<input type="checkbox"/> SIM	Asma	<input type="checkbox"/> SIM
Calafrios	<input type="checkbox"/> SIM	Fibrose Cística	<input type="checkbox"/> SIM
Dores musculares (mialgia)	<input type="checkbox"/> SIM	Doença pulmonar (outra doença)	<input type="checkbox"/> SIM
Coriza (Rinorreia)	<input type="checkbox"/> SIM	Diabetes Mellitus	<input type="checkbox"/> SIM
Dor na garganta	<input type="checkbox"/> SIM	Cardiopatia congênita	<input type="checkbox"/> SIM
Tosse (novo episódio ou acentuação tosse crônica)	<input type="checkbox"/> SIM	Febre Reumática	<input type="checkbox"/> SIM
Respiração curta (dispneia)	<input type="checkbox"/> SIM	Doença Renal Crônica	<input type="checkbox"/> SIM
Nausea ou vômito	<input type="checkbox"/> SIM	Doença hepática	<input type="checkbox"/> SIM
Dor de cabeça	<input type="checkbox"/> SIM	Imunocomprometimento	<input type="checkbox"/> SIM
Dor abdominal	<input type="checkbox"/> SIM	Doença neurológica /retardo NPM	<input type="checkbox"/> SIM
Diarreia (≥ 3 evacuações /24hr)	<input type="checkbox"/> SIM	Erro inato do metabolismo	<input type="checkbox"/> SIM
Lesões cutâneas	<input type="checkbox"/> SIM	Outra doença - especificar	<input type="checkbox"/> SIM
Manchas arrocheada na pele (equimose)	<input type="checkbox"/> SIM		
Mancha como sangue pisado (petéquia)	<input type="checkbox"/> SIM		
Outros especificar	<input type="checkbox"/> SIM		

Tratamento direcionado ao câncer	Fase do tratamento
----------------------------------	--------------------

LLA	<input type="checkbox"/> SIM	Quimioterapia	<input type="checkbox"/> SIM	<input type="checkbox"/> NÃO	Indução	<input type="checkbox"/> SIM
LMA	<input type="checkbox"/> SIM				Manutenção	<input type="checkbox"/> SIM
Linfoma linfoblástico	<input type="checkbox"/> SIM				Reindução	<input type="checkbox"/> SIM
Linfoma de Hodgkin	<input type="checkbox"/> SIM				Terapia local	<input type="checkbox"/> SIM
Linfoma de Burkitt	<input type="checkbox"/> SIM					
Outros linfomas não Hodgkin Especificar	<input type="checkbox"/> SIM				Data última QT	
Tumores do SNC Especificar	<input type="checkbox"/> SIM	Radioterapia	<input type="checkbox"/> SIM	<input type="checkbox"/> NÃO	Data última sessão	
Neuroblastoma	<input type="checkbox"/> SIM	Cirurgia	<input type="checkbox"/> SIM	<input type="checkbox"/> NÃO	Data cirurgia	
Tumor de Wilms	<input type="checkbox"/> SIM					
Rabdomiosarcoma	<input type="checkbox"/> SIM					
Tumor de células germinativas	<input type="checkbox"/> SIM	Houve retardo na terapia oncológica em decorrência da COVID19	<input type="checkbox"/> SIM	<input type="checkbox"/> NÃO	Quanto tempo	
Outros especificar:	<input type="checkbox"/> SIM					
		CUIDADOS PALIATIVOS	SIM	NÃO	Quanto tempo	
EXAME FÍSICO	Largado SIM NÃO		Desidratado SIM NÃO			
Peso (Kg) _____	FR	ipm	FC	bpm		
Altura (cm) _____			Cianose	SIM NÃO		
DR SIM NÃO	Tiragem intercostal	SIM NÃO	Saturação Periférica /Oximetria pulso	_____		
LESÕES CUTÂNEAS SIM NÃO (se SIM descrever – topografia): Mácula Pápula Vesícula/Bolha Petéquias/Equimoses						

EXAMES REALIZADOS	Data	hora	Rx tórax (resgatar laudo e imagens)	HIPÓTESE DIAGNÓSTICA
Hb			Aumento da trama peribronquial vascular <input type="checkbox"/> NÃO <input type="checkbox"/> direita <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> esquerda <input type="checkbox"/> BILAT	Resfriado comum /IVAS Asma <input type="checkbox"/>
	%	N total		Amigdalite Otite Média Aguda
Leucócitos			Opacidade (condensação) <input type="checkbox"/> NÃO <input type="checkbox"/> direita <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> esquerda <input type="checkbox"/> BILAT	Bronquiolite Pneumonia
Formas jovens				SRAG
			Imagem em vidro fosco <input type="checkbox"/> NÃO <input type="checkbox"/> direita <input type="checkbox"/> esquerda <input type="checkbox"/> BILAT	OUTRO ESPECIFICAR
Neutrófilos				
Linfócitos				
Monócitos				
Plaquetas			TC tórax (resgatar laudo e imagens)	CONDUTA
Proteína C			Aumento da trama peribronquial vascular <input type="checkbox"/> NÃO <input type="checkbox"/> direita <input type="checkbox"/> esquerda <input type="checkbox"/> BILAT	Alta para domicílio / /
				Transferência / /
			Opacidade (condensação) <input type="checkbox"/> NÃO <input type="checkbox"/> direita <input type="checkbox"/> esquerda <input type="checkbox"/> BILAT	Enfermaria / /

APÊNDICE 2**TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO**

(Responsáveis legais de criança e adolescente (dos oito anos a menores dos 18 anos))

Título da pesquisa: COVID-19 em coorte de recém-nascidos, crianças e adolescentes: características epidemiológicas, clínico laboratoriais, genoma do SARS COV-2 e dinâmica da carga viral e dos marcadores imunológicos associados ao prognóstico

Seu filho(a) ou o menor sob sua responsabilidade

está sendo convidado(a) a participar de uma pesquisa sobre “COVID-19 em coorte de recém-nascidos, crianças e adolescentes: características epidemiológicas, clínico laboratoriais, genoma do SARS COV-2 e dinâmica da carga viral e dos marcadores imunológicos associados ao prognóstico”. Para que você possa decidir se ele (a) deva participar ou não, precisa conhecer os benefícios, os riscos e as consequências da sua participação.

Este documento é chamado de Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE) e tem esse nome porque você só deve aceitar a participação do menor na pesquisa depois de ter lido e entendido este documento. Leia as informações com atenção e converse com o pesquisador responsável e com a equipe da pesquisa sobre quaisquer dúvidas que você tenha. Caso haja alguma palavra ou frase que você não entenda, converse com a pessoa responsável por obter este consentimento, para mais esclarecimentos. Caso prefira, converse com os seus familiares, amigos e com a equipe médica antes de tomar uma decisão. Se você tiver dúvidas depois de ler estas informações, entre em contato com o pesquisador responsável.

Após receber todas as informações, e o esclarecimento de suas dúvidas, você poderá fornecer seu consentimento, rubricando e/ou assinando em todas as páginas deste Termo, em duas vias (uma do pesquisador responsável e outra do participante da pesquisa), caso queira participar.

OBJETIVOS DA PESQUISA

A pesquisa tem por objetivo conhecer o que o coronavírus provoca nos recém-nascidos filhos de mãe com COVID19, nas crianças e adolescentes, incluindo os que têm doença oncológica e que se contaminaram com vírus.

PROCEDIMENTOS DA PESQUISA. (Detalhar as principais etapas metodológicas do estudo em linguagem clara, objetiva e acessível).

A equipe vai captar os participantes em três setores do IMIP.

1. Maternidade - gestantes com COVID-19 suspeita ou confirmada serão solicitadas a autorizar o acompanhamento de seus recém-nascidos durante 42 dias de vida (período do puerpério) e a coleta de amostras de sangue, fezes e urina para exames dos bebês.
2. Emergência de pediatria - menores com sintomas respiratórios ou digestivos coletarão exames solicitados pelo médico (sangue, urina, fezes e radiografia, se necessário) e, se a mãe ou responsável autorizar a participação do menor na pesquisa, uma amostra de sangue será armazenada para serem examinada depois.
3. Oncologia- todas as crianças/adolescentes com ou sem sintomas que vierem para consulta poderão entrar na pesquisa, desde que sua mãe ou responsável autorizem sua participação na pesquisa.

Se o menor atendido na emergência ou na oncologia tiver 8 anos ou mais a pesquisa será explicada a ele e será solicitado a ele sua concordância em participar.

Será usado um formulário para entrevista com as mães/responsáveis com perguntas sobre o problema da criança e as informações fornecidas por elas serão anotadas.

A coleta de sangue será no mesmo momento dos exames solicitados pelos médicos dos setores, da qual será separada uma amostra de 5 ml para ser armazenada e fazer outros tipos testes unicamente para essa pesquisa.

As crianças que forem internadas serão acompanhadas no hospital e as que tiverem alta, serão acompanhadas em casa por telefone ou por aplicativo de mensagem durante 90 dias.

Para a criança que ficar hospitalizada solicitamos também autorização para consultar o prontuário. Se a senhora concordar, os pesquisadores responsáveis por esta pesquisa consultarão seus dados clínicos e laboratoriais que se encontram no seu prontuário. Os dados coletados no prontuário serão mantidos em sigilo e confidencialidade.

BENEFÍCIOS (Detalhar os possíveis benefícios e se haverá tratamento médico)

Sendo essa doença nova e com poucas informações sobre seus efeitos em recém-nascidos, crianças e adolescentes o benefício será o acompanhamento bem cuidadoso dos participantes da pesquisa, com contatos a cada três dias por telefone, disponibilidade da mãe/responsável se comunicar diretamente com um membro da pesquisa pelo telefone diante do aparecimento de qualquer alteração na criança e fazer exames mais complexos para entender os problemas que o vírus causou no organismo da criança. Trará também mais conhecimento para os profissionais de saúde acompanhar melhor as crianças que adoecerem depois do resultado da pesquisa.

RISCOS (Explicar os riscos previstos no estudo, por menores que sejam, e como minimizá-los. Isto também se aplica aos documentos)

Os riscos serão mínimos porque não será aplicado nenhum medicamento novo nem se fará nenhuma outra intervenção que não esteja programada pela equipe médica

assistente. Porém, algumas crianças podem se sentir desconfortável em ter que voltar depois da alta para consulta e retirada de novas amostras de sangue, que pode incluir:

- Dor e/ou hematoma (mancha roxa na pele) e até desmaio. Raramente pode haver um pequeno coágulo sanguíneo ou infecção no local da picada da agulha. Para evitar esses problemas oferecemos pessoal bem treinado em “pegar veia” e que conversará com criança, acalmando-a. Garantimos que todo material será descartável e dentro dos parâmetros de higiene exigidos para o procedimento;

-Constrangimento, para evitar garantimos a confidencialidade e o sigilo das informações e a coleta em sala reservada onde a criança ficará à vontade.

CUSTOS

Informamos que o participante não pagará por qualquer exame que será realizado como parte desta pesquisa.

CONFIDENCIALIDADE

Se você optar pela participação do menor nesta pesquisa, as informações sobre a sua saúde e seus dados pessoais serão mantidas de maneira confidencial e sigilosa. Os dados do menor somente serão utilizados sem sua identificação, quer dizer, anonimamente. Apenas os pesquisadores autorizados terão acesso aos dados individuais, resultados de exames e testes bem como às informações do registro médico. Mesmo que estes dados sejam utilizados para propósitos de divulgação e/ou publicação científica, a identidade do menor permanecerá em segredo.

PARTICIPAÇÃO VOLUNTÁRIA

A participação do menor é voluntária e sua recusa em autorizar a esta participação não acarretará quaisquer penalidades ou perda de benefícios aos quais o menor tem direito, ou mudança no seu tratamento e acompanhamento médico nesta instituição (se

aplicável). O menor ou o Sr./Sra poderão retirar seu consentimento a qualquer momento sem qualquer prejuízo. Em caso de vocês decidirem interromper a participação do menor na pesquisa, a equipe de pesquisadores deve ser comunicada e a coleta de dados relativos à pesquisa será imediatamente interrompida.

ACESSO AOS RESULTADOS DE EXAMES

Você e o menor poderão ter acesso a qualquer resultado relacionado a esta pesquisa. Estes resultados serão enviados ao médico do menor e ele conversará com vocês. Se vocês tiverem interesse, poderão receber uma cópia dos mesmos.

GARANTIA DE ESCLARECIMENTOS

A pessoa responsável pela obtenção deste Termo de Consentimento Livre e Esclarecido lhe explicou claramente o conteúdo destas informações e se coloca à disposição para responder às suas perguntas ou a do menor sempre que tiver novas dúvidas. Vocês terão garantia de acesso, em qualquer etapa da pesquisa, sobre qualquer esclarecimento de eventuais dúvidas, inclusive para tomar conhecimento dos resultados desta pesquisa. Neste caso, por favor, ligue para o(a) no telefone. Patrícia Gomes de Matos Bezerra (81-999715238/pmvbezerra@uol.com.br); Eduardo Jorge da Fonseca Lima (81-999624965/eduardojorge@imip.org.br); João Guilherme Bezerra Alves (81-99974-6351/joaoguilherme@imip.org.br); Jucille do Amaral Meneses Meira de Oliveira (81-999742402/jucille.meneses@gmail.com); Kaline Maria Maciel de Oliveira (81-98897-4543/kalinemmop@gmail.com); Leuridan Cavalcanti Torres (81-996596766/leuridan.torres@gmail.com); Lívia Barboza Andrade (81- 991548350/ftliviabandrade@gmail.com); Maria Cynthia Braga (81-987543776/ cynthiabraga27@gmail.com); Maria do Carmo Menezes Bezerra Duarte (81-987821193/ mcduarte2010@gmail.com); Maria Júlia Gonçalves de Mello (81-987393427/ mjuliagmello@gmail.com); Mecneide Mendes Lins (81-

988350444/mecneide.mendes@gmail.com); Murilo Carlos Amorim de Britto (81-988379852/ murilodebritto@gmail.com); Suely Arruda Vidal (81-988251279/suelyav@gmail.com); Suzana Vieira da Cunha Ferraz (81-981747315/suzanavcferraz2016@gmail.com) e Tereza Rebeca de Melo e Lima (81-99262-8299/terezarebeca@yahoo.com.br).

Esta pesquisa foi aprovada pelo Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) do IMIP. Se você tiver alguma consideração ou dúvida sobre esta pesquisa, entre em contato com o Comitê de Ética em Pesquisa Envolvendo Seres Humanos do IMIP (CEP-IMIP) que objetiva defender os interesses dos participantes, respeitando seus direitos e contribuir para o desenvolvimento da pesquisa desde que atenda às condutas éticas.

O CEP-IMIP está situado à Rua dos Coelhoos, nº 300, Boa Vista. Diretoria de Pesquisa do IMIP, Prédio Administrativo Orlando Onofre, 1º Andar tel: (81) 2122-4756 – Email: comitedeetica@imip.org.br O CEP/IMIP funciona de 2ª a 6ª feira, nos seguintes horários: 07h00 às 11h30 e 13h30 às 16h00.

Este termo está sendo elaborado em duas vias, sendo que uma via ficará com você e outra será arquivada com os pesquisadores responsáveis.

CONSENTIMENTO

Li as informações acima e entendi o objetivo do estudo. Ficaram claros para mim quais são os procedimentos a serem realizados, riscos, benefícios e a garantia de esclarecimentos permanentes.

Ficou claro também que a minha participação e a do menor é isenta de despesas e que teremos garantia do acesso aos dados e de esclarecimento de dúvidas a qualquer tempo.

Entendi que o nome do menor não será publicado e que será assegurado seu anonimato.

Concordo, voluntariamente, na participação do menor nesta pesquisa e poderemos retirar o consentimento a qualquer momento, antes ou durante o mesmo, sem penalidade ou prejuízo ou perda de qualquer benefício que o menor possa ter adquirido.

() Eu concordo em participar desta pesquisa e **CONCORDO** em ter minhas amostras armazenadas e utilizadas para uso da pesquisa **atual e futura** aprovadas pelo Comitê de Ética em Pesquisa do IMIP e para isto deverei assinar no futuro, um novo Termo de Consentimento Livre e Esclarecido, se eu concordar.

ou

() Eu concordo em participar desta pesquisa, mas **NÃO CONCORDO** em ter minhas amostras armazenadas para uso em pesquisas futuras. Eu, por intermédio deste, dou livremente meu consentimento para participar nesta pesquisa.

Eu, _____ por intermédio deste, dou livremente meu consentimento para participação do menor nesta pesquisa.

Assinatura dos responsáveis

Data

Assinatura da Testemunha Imparcial (quando aplicável)

Data

APENDICE 3

TERMO DE ASSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO (TALE)

Para criança e adolescente (dos oito anos a menores dos 18 anos)

Você está sendo convidado para participar da pesquisa: **COVID-19 em coorte de recém-nascidos, crianças e adolescentes: características epidemiológicas, clínico laboratoriais, genoma do SARS COV-2 e dinâmica da carga viral e dos marcadores imunológicos associados ao prognóstico.**

Seus pais permitiram que você participe. Queremos conhecer mais sobre os efeitos do coronavírus em crianças e adolescentes. As crianças que irão participar desta pesquisa são desde recém-nascidos até 18 anos de idade. Você não precisa participar da pesquisa se não quiser, é um direito seu e não terá nenhum problema se desistir.

A pesquisa será feita no/a IMIP, na maternidade, emergência e enfermarias e na unidade de oncologia pediátrica, onde as crianças serão examinadas pelo médico e coletar sangue e pode ser que alguns casos precisem fazer também Rx de tórax e abdome e coletar fezes e urina para exame. Para colher o sangue uma pessoa do laboratório vai tirar um pouco de sangue de sua veia, a quantidade de uma colher de sopa, para isso, será usada uma pequena seringa. Para as fezes e urina vamos lhe entregar dois potinhos, em um você fará cocô e no outro, xixi. Isso é seguro (a), mas é possível ocorrer um pouco de desconforto, poderá ficar uma manchinha roxa no local da coleta de sangue e você pode se sentir chateado em fazer as necessidades em um potinho, mas nada vai lhe prejudicar. Nós, os pesquisadores, iremos cuidar para que você fique à vontade, faça suas necessidades sozinho ou com ajuda de um dos seus

pais, vamos conversar responder a todas as perguntas e queremos que fique confiante e tranquilo. Garantimos que a pessoa do laboratório é bem treinada, todo material a ser usado é seguro e que fará a coleta rapidamente para que tudo se resolva o mais rápido possível. Caso aconteça algo errado, você, sua mãe ou responsável pode nos procurar pelos telefones Patrícia Gomes de Matos Bezerra (81-999715238/pmvezerra@uol.com.br); Eduardo Jorge da Fonseca Lima (81-999624965/eduardojorge@imip.org.br); João Guilherme Bezerra Alves (81-99974-6351/joaoguilherme@imip.org.br); Jucille do Amaral Meneses Meira de Oliveira (81-999742402/jucille.meneses@gmail.com); Kaline Maria Maciel de Oliveira (81-98897-4543/kalinemmop@gmail.com); Leuridan Cavalcanti Torres (81-996596766/leuridan.torres@gmail.com); Lívia Barboza Andrade (81-991548350/ftliviabandrade@gmail.com); Maria Cynthia Braga (81-987543776/cynthiabraga27@gmail.com); Maria do Carmo Menezes Bezerra Duarte (81-987821193/ mcduarte2010@gmail.com); Maria Júlia Gonçalves de Mello (81-987393427/ mjuliagmello@gmail.com); Mecneide Mendes Lins (81-988350444/mecneide.mendes@gmail.com); Murilo Carlos Amorim de Britto (81-988379852/ murilodebritto@gmail.com); Suely Arruda Vidal (81-988251279/suelyav@gmail.com); Suzana Vieira da Cunha Ferraz (81-981747315/suzanavcferraz2016@gmail.com) e Tereza Rebeca de Melo e Lima (81-99262-8299/terezarebeca@yahoo.com.br). Mas há coisas boas que podem acontecer como você ser bem cuidado, poder falar com uma pessoa da equipe que lhe acompanhará por telefone no período da doença, fará exames cujos resultados permitirão conhecer melhor a doença e melhorar o tratamento para todos que tiverem essa mesma doença.

Ninguém saberá que você está participando da pesquisa; não falaremos a outras pessoas, nem daremos a estranhos as informações que você nos der. Os resultados da pesquisa vão ser publicados, mas sem identificar as pessoas que participaram.

estudando como vencer essa epidemia, em reuniões, congressos de saúde e em revistas científicas.

Se você tiver alguma dúvida, você pode me perguntar. Eu escrevi os telefones na parte de cima deste texto.

CONSENTIMENTO PÓS INFORMADO

Eu _____ aceito participar da pesquisa: **“COVID-19 em coorte de recém-nascidos, crianças e adolescentes: características epidemiológicas, clínico laboratoriais, genoma do SARS CoV-2 e dinâmica da carga viral e dos marcadores imunológicos associados ao prognóstico”**

Entendi as coisas ruins e as coisas boas que podem acontecer.

Entendi que posso dizer “sim” e participar, mas que, a qualquer momento, posso dizer “não” e desistir e que ninguém vai ficar com raiva de mim. Os pesquisadores tiraram minhas dúvidas e conversaram com os meus responsáveis.

Recebi uma via deste termo de assentimento, li e concordo em participar da pesquisa.

Recife/PE, ___ de _____ de _____.

Assinatura do menor

Assinatura do pesquisador

ANEXOS – Parecer do CEP



INSTITUTO DE MEDICINA
INTEGRAL PROFESSOR
FERNANDO FIGUEIRA -
IMIP/PE



PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: COVID-19 EM COORTE DE RECÉM-NASCIDOS, CRIANÇAS E ADOLESCENTES: CARACTERÍSTICAS EPIDEMIOLÓGICAS, CLÍNICO LABORATORIAIS, GENOMA DO SARS-CoV-2 E DINÂMICA DA CARGA VIRAL E DOS MARCADORES IMUNOLÓGICOS ASSOCIADOS AO PROGNÓSTICO

Pesquisador: Patrícia Gomes de Matos Bezerra

Área Temática:

Versão: 1

CAAE: 31578520.8.0000.5201

Instituição Proponente: Instituto de Medicina Integral Professor Fernando Figueira - IMIP/PE

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 4.028.349

Apresentação do Projeto:

A pesquisa em questão é proposta considerando o seguinte cenário:

Dados sobre a infecção pelo SARS-CoV-2 (COVID-19) em adultos não podem ser extrapolados para crianças e adolescentes considerados elos importantes na cadeia de transmissão da doença. Nesta faixa etária, os sinais e sintomas são inespecíficos, o quadro clínico aparentemente de menor gravidade e melhor prognóstico, no entanto crianças menores de cinco anos, sobretudo os lactentes, apresentam quadro clínico mais grave. Há evidências

limitadas em relação à transmissão vertical de recém-nascidos de mães com COVID-19.

Pesquisas em crianças com comorbidade sobretudo aquelas com câncer são escassas, e não existem estudos em pacientes pediátricos em países em desenvolvimento.

Objetivo da Pesquisa:

Analisar características epidemiológicas, clínico-laboratoriais, genotipagem e dinâmica da carga viral e dos marcadores imunológicos associados aos diferentes desfechos da infecção pelo SARSCoV-2 (COVID 19) em neonatos, crianças e adolescentes assistidos em serviço de referência no nordeste brasileiro.

Endereço: Rua dos Coelhos, 300

Bairro: Boa Vista

CEP: 50.070-902

UF: PE

Município: RECIFE

Telefone: (81)2122-4756

Fax: (81)2122-4782

E-mail: comitedeetica@imip.org.br



INSTITUTO DE MEDICINA
INTEGRAL PROFESSOR
FERNANDO FIGUEIRA -
IMIP/PE



Continuação do Parecer: 4.028.349

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

Descritos e ponderados adequadamente.

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

A pesquisa é relevante e pertinente ao cenário atual, no entanto apresenta um custo alto de cerca de R\$1.297.937,44, o orçamento esta cuidadosamente descrito no protocolo de pesquisa, porém não menciona como estas despesas serão custeadas. Qual a fonte financiadora. De acordo com as informações básicas na PB no item financiamento consta como "financiamento próprio"

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

São apresentados, além da brochura do protocolo de pesquisa, o Termo de consentimento livre e esclarecido aos responsáveis pelos RNs, crianças e adolescentes participantes e o Termo de Assentimento Livre e Esclarecido para as crianças maiores de oito anos e adolescentes convidados a participar do estudo.

Recomendações:

Não há.

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

Aprovado.

Considerações Finais a critério do CEP:

Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Outros	recibo.pdf	14/05/2020 14:55:24	Lygia Carmen de Moraes Vanderlei	Aceito
Outros	carataanuencia.pdf	11/05/2020 08:20:51	Lygia Carmen de Moraes Vanderlei	Aceito
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_DO_PROJETO_1550057.pdf	08/05/2020 14:03:54		Aceito
Folha de Rosto	folhaderosto.pdf	08/05/2020 14:02:50	Patrícia Gomes de Matos Bezerra	Aceito
Outros	cartaanuencia.pdf	08/05/2020 14:02:04	Patrícia Gomes de Matos Bezerra	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	projeto.pdf	08/05/2020 14:01:45	Patrícia Gomes de Matos Bezerra	Aceito
Declaração de Pesquisadores	curriculopaulmnamara.pdf	06/05/2020 20:55:53	Patrícia Gomes de Matos Bezerra	Aceito

Endereço: Rua dos Coelho, 300
Bairro: Boa Vista **CEP:** 50.070-902
UF: PE **Município:** RECIFE
Telefone: (81)2122-4756 **Fax:** (81)2122-4782 **E-mail:** comitedeetica@imip.org.br



INSTITUTO DE MEDICINA
INTEGRAL PROFESSOR
FERNANDO FIGUEIRA -
IMIP/PE



Continuação do Parecer: 4.028.349

Outros	lattesuzana.pdf	06/05/2020 20:53:18	Patrícia Gomes de Matos Bezerra	Aceito
Outros	latteskalinemaciel.pdf	06/05/2020 20:52:48	Patrícia Gomes de Matos Bezerra	Aceito
Cronograma	cronograma.pdf	06/05/2020 20:48:26	Patrícia Gomes de Matos Bezerra	Aceito
Outros	lattesterezarebecca.pdf	05/05/2020 16:18:02	Patrícia Gomes de Matos Bezerra	Aceito
Outros	lattesuelyvidal.pdf	05/05/2020 16:17:15	Patrícia Gomes de Matos Bezerra	Aceito
Outros	lattesraulribeiro.pdf	05/05/2020 16:17:00	Patrícia Gomes de Matos Bezerra	Aceito
Outros	lattesmurilobritto.pdf	05/05/2020 16:16:43	Patrícia Gomes de Matos Bezerra	Aceito
Outros	lattesmecneide.pdf	05/05/2020 16:16:28	Patrícia Gomes de Matos Bezerra	Aceito
Outros	lattesmariajulia.pdf	05/05/2020 16:16:12	Patrícia Gomes de Matos Bezerra	Aceito
Outros	lattesmariadocarmo.pdf	05/05/2020 16:14:32	Patrícia Gomes de Matos Bezerra	Aceito
Outros	latteslivia.pdf	05/05/2020 16:13:08	Patrícia Gomes de Matos Bezerra	Aceito
Outros	lattesleuridan.pdf	05/05/2020 16:12:51	Patrícia Gomes de Matos Bezerra	Aceito
Outros	lattesjuclille.pdf	05/05/2020 16:12:19	Patrícia Gomes de Matos Bezerra	Aceito
Outros	lattesjoaoguilherme.pdf	05/05/2020 16:12:04	Patrícia Gomes de Matos Bezerra	Aceito
Outros	latteseduardo.pdf	05/05/2020 16:11:47	Patrícia Gomes de Matos Bezerra	Aceito
Outros	lattesynthia.pdf	05/05/2020 16:11:26	Patrícia Gomes de Matos Bezerra	Aceito
Outros	sigap.pdf	05/05/2020 15:21:41	Patrícia Gomes de Matos Bezerra	Aceito
Outros	lattespatricia.pdf	05/05/2020 15:20:11	Patrícia Gomes de Matos Bezerra	Aceito
Outros	tale.pdf	05/05/2020 15:19:20	Patrícia Gomes de Matos Bezerra	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	tcle.pdf	05/05/2020 15:19:03	Patrícia Gomes de Matos Bezerra	Aceito
Orçamento	orcamento.pdf	05/05/2020 15:18:43	Patrícia Gomes de Matos Bezerra	Aceito

Endereço: Rua dos Coelhos, 300
Bairro: Boa Vista **CEP:** 50.070-902
UF: PE **Município:** RECIFE
Telefone: (81)2122-4756 **Fax:** (81)2122-4782 **E-mail:** comitedeetica@imip.org.br



INSTITUTO DE MEDICINA
INTEGRAL PROFESSOR
FERNANDO FIGUEIRA -
IMIP/PE



Continuação do Parecer: 4.028.349

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

RECIFE, 14 de Maio de 2020

Assinado por:

Lygia Carmen de Moraes Vanderlei
(Coordenador(a))

Endereço: Rua dos Coelhos, 300

Bairro: Boa Vista

CEP: 50.070-902

UF: PE

Município: RECIFE

Telefone: (81)2122-4756

Fax: (81)2122-4782

E-mail: comitedeetica@imip.org.br