

UNIVERSIDADE TIRADENTES
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM SAÚDE E AMBIENTE

COVID-19 NO PERÍODO NEONATAL: UM ESTUDO HOSPITALAR
CASO-CONTROLE

ROSEANE LIMA SANTOS PORTO

Aracaju
2024

UNIVERSIDADE TIRADENTES
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM SAÚDE E AMBIENTE

COVID-19 NO PERÍODO NEONATAL: UM ESTUDO HOSPITALAR
CASO-CONTROLE

Tese apresentada como requisito para
obtenção do título de Doutora no Programa
de Pós-Graduação em Saúde e Ambiente,
na linha de pesquisa Enfermidades e
Agravos à Saúde de Impacto Regional.

ROSEANE LIMA SANTOS PORTO

Orientador
Francisco Prado Reis, Ph.D.

Coorientadora
Cristiane Costa da Cunha Oliveira, Ph.D.

Aracaju

2024

P839c Porto, Roseane Lima Santos
COVID-19 no período neonatal: um estudo hospitalar
caso-controle / Roseane Lima Santos Porto; orientação [de]
Prof. Dr. Francisco Prado Reis, Prof.^a Dr^a. Cristiane Costa da
Cunha Oliveira– Aracaju/ SE: UNIT, 2024.

94 f.il; 30 cm

Tese (Doutorado em Saúde e Ambiente) – Universidade
Tiradentes 2024

1.Neonatologia 2. Infecção por coronavírus 3. Recém-
nascido I. Porto, Roseane Lima Santos II. Reis, Francisco
Prado (orient.). III. Oliveira, Cristiane Costa da Cunha
(orient.). IV. Universidade Tiradentes. V. Título.

CDU: 616-

022.7:614.4

Gislene Maria S. Dias CRB-5/1410

COVID-19 NO PERÍODO NEONATAL: UM ESTUDO HOSPITALAR CASO-CONTROLE

Roseane Lima Santos Porto

Tese apresentada como requisito para obtenção do título de Doutora no Programa de Pós-Graduação em Saúde e Ambiente, na linha de pesquisa Enfermidades e Agravos à Saúde de Impacto Regional.

Aprovada por:



Francisco Prado Reis, Dr.

Orientador



Cristiane Costa da Cunha Oliveira, Dra.

Coorientad



Documento assinado digitalmente

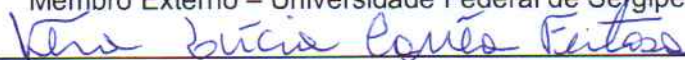
ANA JOVINA BARRETO BISPO

Data: 26/09/2024 21:54:14-0300

Verifique em <https://validar.itl.gov.br>

Ana Jovina Barreto

Membro Externo – Universidade Federal de Sergipe



Vera Lúcia Corrêa Feitosa, Dra.

Membro Externo – Universidade Federal de Sergipe



Documento assinado digitalmente

SONIA OLIVEIRA LIMA

Data: 30/09/2024 21:04:26-0300

Verifique em <https://validar.itl.gov.br>

Sônia Oliveira Lima, Dra.

Membro Interno – Universidade Tiradentes

Margarete Zanardo Gomes, Dra.

Documento assinado digitalmente

Membro Interno – 

MARGARETE ZANARDO GOMES

Data: 27/09/2024 08:34:30-0300

Verifique em <https://validar.itl.gov.br>

José Aderval Aragão, Dr.

Universidade Federal de Sergipe (Suplente)

Maria Nogueira Marques, Dra.

Universidade Tiradentes (Suplente)

A todos os recém-nascidos internados em unidades de cuidados intensivos que, tão precocemente, enfrentam uma grande batalha composta de desafios e superações diárias em que o amor dos profissionais de saúde e da família é fundamental para que a vitória seja alcançada.

À Maternidade Nossa Senhora de Lourdes, instituição que me acolheu como profissional e na qual consigo me realizar plenamente na especialidade escolhida por mim: a Pediatria.

AGRADECIMENTOS

A Deus, sempre presente em minha vida, seja nos momentos de alegria, pelos quais tenho gratidão, seja nos desafios, pois é meu amparo, concedendo-me força e perseverança. Rezo para que Ele esteja à minha frente para me conduzir e ao meu lado para me proteger. Foi só através dEle que consegui alcançar essa vitória.

À minha mãe, meu maior exemplo de força e determinação, que sempre me impulsiona e me estimula a encarar os desafios que a vida me impõe. É inspiradora fonte de fé em Deus, é aquela que me ensinou a confiar e rezar sempre ao Espírito Santo e que me traz a segurança e a calma necessárias para seguir em frente.

Ao meu pai, maior exemplo de amor, que tem um coração imenso, uma genialidade em tantos aspectos, que torna nossos dias mais leves e mais felizes. Obrigada por ser o pai e avô maravilhoso que é!

Ao meu esposo Alexandre e aos meus filhos Leonardo e Davi, pela compreensão das tantas horas privadas do convívio de vocês na coleta de dados, nas tardes de estudo, nas tantas horas de escrita em frente ao computador. Vocês são minha fortaleza e sempre me deram energia em cada beijo, cada abraço, cada palavra de estímulo. Amo vocês!

Ao meu orientador, professor Francisco Prado. Nossa história começou na graduação em Medicina, como meu professor de Neuroanatomia. E, tantos anos depois, nos encontramos no mestrado e, agora, no doutorado, sempre me conduzindo nessa jornada de maneira leve e sábia, trazendo sua experiência e seu conhecimento em cada frase corrigida. Obrigada por tanto!

À minha coorientadora, professora Cristiane Cunha, profissional que já admirava durante meu mestrado e que aceitou novamente o desafio de me conduzir no doutorado. Suas colocações, sempre tão serenas e assertivas, foram capazes de me proporcionar mais confiança na condução de toda a pesquisa.

À Maternidade Nossa Senhora de Lourdes, em especial à Coordenação Administrativa e toda a equipe do SAME, que não mediram esforços na busca incansável pelos prontuários médicos.

A todos aqueles que compuseram minhas bancas examinadoras, desde o primeiro seminário até o momento atual, por todas as contribuições que moldaram meu trabalho e permitiram que o resultado fosse como eu esperava.

Enfim, um agradecimento final a todos aqueles que puderam contribuir com a minha formação pessoal e profissional.

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO	1
2 OBJETIVOS	3
2.1 Objetivo Geral	3
2.2 Objetivos Específicos	3
3 REVISÃO DE LITERATURA	4
3.1 Epidemiologia da COVID-19	4
3.2 Etiologia e patogênese da COVID-19	8
3.3 Transmissibilidade da COVID-19	10
3.4.2 Em crianças e neonatos	17
3.5 Diagnóstico da COVID-19	20
3.5.1 Clínico	20
3.5.2 Clínico-Epidemiológico	21
3.5.3 Clínico-Imagem	21
3.5.4 Laboratorial	22
3.6 Tratamento da COVID-19	24
3.7 Prognóstico da COVID-19	26
3.8 Medidas de Prevenção e Controle da COVID-19	29
4 MATERIAL E MÉTODOS	31
4.1 Tipo do Estudo	31
4.2 Local da Pesquisa	31
4.3 População do Estudo	31
4.4 Amostra	32
4.4.1 Critérios de Inclusão	32
4.4.2 Critério de Exclusão	32
4.5 Idade Gestacional e Classificação dos RN	32
4.5.1 Idade Gestacional	32
4.5.2 Classificação do RN	33
4.6 Exames Laboratoriais	34
4.6.1 Sorologias	34
4.6.2 Padronização da Coleta do Teste Molecular para Detecção do SARS-CoV-2	34
4.7 Coleta de Dados	35
4.8 Procedimento da Coleta de Dados	35
4.9 Variáveis da Pesquisa	36
4.9.1. Variável Dependente	36
4.9.2 Variáveis Independentes	36

4.10 Análise e Estatística dos Dados	36
4.11 Aspectos Éticos da Pesquisa	37
5 RESULTADOS	38
6 DISCUSSÃO	48
7 CONCLUSÃO.....	61
8 CONSIDERAÇÕES GERAIS.....	62
REFERÊNCIAS	63
APÊNCICE A – FORMULÁRIO PARA COLETA DE DADOS DO PRONTUÁRIO MATERNO E DO RECÉM-NASCIDO DURANTE INTERNAÇÃO HOSPITALAR	79
ANEXO A – COMPROVANTE SUBMISSÃO E APROVAÇÃO PELO CEP/UNIT	81

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 - Distribuição das características Sociodemográficas e Obstétricas maternas de acordo com os grupos Caso e Controle (Aracaju/SE – mar. 2020-nov. 2020)	39
Tabela 2 - Comorbidades maternas presentes anteriormente à gestação atual de acordo com os grupos Caso e Controle (Aracaju/SE – mar. 2020-nov. 2020)	40
Tabela 3 - Comorbidades maternas presentes na gestação atual de acordo com os grupos Caso e Controle (Aracaju/SE – mar. 2020-nov. 2020)	40
Tabela 4 - Distribuição das variáveis relacionadas ao parto de acordo com os grupos Caso e Controle (Aracaju/SE – mar. 2020-nov. 2020)	41
Tabela 5 - Distribuição das variáveis relacionadas à COVID-19 nas gestantes de acordo com os grupos Caso e Controle (Aracaju/SE – mar. 2020-nov. 2020)	42
Tabela 6 - Distribuição dos dados clínicos dos recém-nascidos ao nascimento de acordo com os grupos Caso e Controle (Aracaju/SE – mar. 2020-nov. 2020)	44
Tabela 7 - Distribuição das variáveis de diagnóstico clínico-laboratorial dos recém-nascidos durante o internamento hospitalar de acordo com os grupos Caso e Controle (Aracaju/SE – mar. 2020-nov. 2020)	45
Tabela 8 - Sinais e Sintomas sugestivos de COVID-19 de acordo com os grupos Caso e Controle (Aracaju/SE – mar. 2020-nov. 2020)	46
Tabela 9 - Distribuição das variáveis de tratamentos ofertados aos recém-nascidos durante o internamento hospitalar de acordo com os grupos Caso e Controle (Aracaju/SE – mar. 2020-nov. 2020)	47
Tabela 10 - Desfechos clínicos dos recém-nascidos de acordo com os grupos Caso e Controle (Aracaju/SE – mar. 2020-nov. 2020)	47
Tabela 11 - Riscos Relativos brutos e ajustados para caso/controle e o desfecho do RN (óbito/vivo) (Aracaju/SE – mar. 2020-nov. 2020)	48

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 – Curvas do número diário de mortes atribuídas à COVID-19 nos Estados Unidos até 3 de março de 2022	6
Figura 2 – Curvas do número diário de mortes atribuídas à COVID-19 no Brasil até 3 de março de 2022	6
Figura 3 – Incidência do número de casos de COVID-19 por região geográfica do Brasil ...	7
Figura 4 – Taxa de mortalidade por COVID-19 por região geográfica do Brasil.	7
Figura 5 – Desfechos maternos de acordo com os grupos Caso e Controle – MNSL (Aracaju/SE – mar. 2020-nov. 2020)	43

LISTA DE ABREVIATURAS

ACE-II - *Angiotensin-converting enzyme 2*

AIG - Adequado para Idade Gestacional

ALCON - Alojamento Conjunto

CAAE - Certificado de Apresentação de Apreciação Ética

CDC - *Centers for Disease Control and Prevention*

CEP/UNIT - Comitê de Ética em Pesquisas com Seres Humanos da Universidade Tiradentes

CPAP - *Continuous Positive Airway Pressure*

COVID-19 - *Coronavirus disease 19*

DMG - Diabetes Mellitus Gestacional

DNV - Declaração de Nascido Vivo

DO - Declaração de Óbito

DPP - Descolamento Prematuro de Placenta

DUM - Data da última menstruação

ECMO - Oxigenação por Membrana Extracorpórea

ECN - Enterocolite Necrosante

EM/SFC - Encefalomielite Miálgica/Síndrome da Fadiga Crônica

GIG - Grande para Idade Gestacional

HBsAg - Antígeno de superfície do vírus da Hepatite B

HIV - Vírus da Imunodeficiência Humana

IG - Idade Gestacional

INTERGROWTH-21 - Consórcio Internacional de Crescimento Fetal e Neonatal para o Século XXI

ITU - Infecção do Trato Urinário

LACEN - Laboratório Central de Saúde Pública

MNSL - Maternidade Nossa Senhora de Lourdes

MS - Ministério da Saúde

NICE - *National Institute for Health and Care Excellence*

OOBr - Observatório Obstétrico Brasileiro

PCA - Persistência do Canal Arterial

PIG - Pequeno para Idade Gestacional

R0 - Razão Reprodutiva do Vírus (R zero)

RN - Recém-nascido

RNA - Ácido Ribonucleico

RT-LAMP - *Reverse Transcriptase Loop-mediated Isothermal Amplification*

RT-PCR - *Reverse Transcription Polymerase Chain Reaction*

SADT - Serviço de Apoio Diagnóstico e Terapêutico

SAME - Serviço de Arquivamento Médico e Estatístico

SARS - Síndrome Respiratória Aguda Grave

SARS-CoV-2 - Síndrome Respiratória Aguda Grave Coronavírus 2

SBP - Sociedade Brasileira de Pediatria

SCIH - Serviço de Controle de Infecção Hospitalar

SDR - Síndrome do Desconforto Respiratório

SG - Síndrome Gripal

SIM - Sistema de Informações sobre Mortalidade

SIM-N - Síndrome inflamatória multissistêmica em neonatos

SIM-P - Síndrome inflamatória multissistêmica em crianças

SINASC - Sistema de Informações sobre Nascidos Vivos

SNC - Sistema Nervoso Central

SNP - Sistema Nervoso Periférico

SRAG - Síndrome Respiratória Aguda Grave

SUS - Sistema Único de Saúde

UCE - Unidade de Cuidados Especiais

UCINCo - Unidade de Cuidados Intermediários Convencional

UTI - Unidade de Terapia Intensiva

UTIN - Unidade de Terapia Intensiva Neonatal

WHO - World Health Organization

RESUMO

A COVID-19 em recém-nascidos tem um espectro clínico multifacetado, com possibilidade de ocorrência de desfechos graves. O objetivo deste trabalho foi avaliar a evolução clínica e o desfecho hospitalar de neonatos com diagnóstico molecular de COVID-19. Realizou-se um estudo caso-controle em uma maternidade pública de referência para gestação de alto risco, sendo elegíveis 2 (dois) controles para cada caso, pareados por sexo e faixa de idade gestacional. Variáveis sociodemográficas, sintomáticas e evolutivas relacionadas ao binômio foram coletadas através da análise dos prontuários médicos e submetidas à análise estatística, com cálculo dos riscos relativos brutos, ajustados por meio da regressão de Poisson com erros padrões robustos. No período do estudo, 25 (0,64%) neonatos foram diagnosticados com COVID-19, com taxa de incidência de 64,2 por 10.000 nascidos vivos. A infecção pelo SARS-CoV-2 nas genitoras foi confirmada através do teste molecular em 13 destas (52% vs. 0%; $p < 0,001$; $h = 1,611$), sendo uma importante condição para indicação da via cirúrgica do parto. Duas mães tiveram o óbito como desfecho, ambas dentre os casos. Dados clínicos dos neonatos ao nascimento, tais como apresentação, peso, necessidade de reanimação neonatal, Apgar do quinto minuto, entre outros, foram homogêneos em ambos os grupos avaliados. A febre, o desconforto respiratório não relacionado a patologias próprias do recém-nascido e à infecção/sepse, o derrame pericárdico, a diarreia e o déficit de sucção foram os sinais/sintomas relacionados à COVID-19 que apresentaram diferenças estaticamente significativas entre os grupos estudados, o que pode ser compreendido como possíveis sintomas relacionados à infecção pelo SARS-CoV-2. No desfecho clínico-hospitalar dos neonatos, a COVID-19 foi responsável por um tempo de internamento mais prolongado e pelos casos de reinternamento hospitalar. O desfecho óbito/vivo não foi influenciado pela COVID-19 quando avaliada isoladamente, entretanto, considerando outras variáveis já reconhecidas como possíveis contribuintes para a mortalidade neonatal (Apgar do quinto minuto, idade gestacional, peso de nascimento, necessidade de reanimação neonatal e via de parto), o grupo caso elevou o risco de óbito neonatal em 2,41 vezes.

Palavras-chave: Neonatologia; Infecção por coronavírus; Recém-nascido.

ABSTRACT

COVID-19 in newborns has a multifaceted clinical spectrum, with the possibility of serious outcomes. The aim of this study was to evaluate the clinical evolution and hospital outcome of newborns with a molecular diagnosis of COVID-19. A case-control study was carried out in a public maternity hospital for high-risk pregnancies. Two (2) controls were eligible for each case, matched for sex and gestational age group. Sociodemographic, symptomatic and evolutionary variables related to the binomial were collected by analyzing medical records and submitted to statistical analysis, calculating crude relative risks, adjusted using Poisson regression with robust standard errors. During the study period, 25 (0.64%) newborns were diagnosed with COVID-19, with an incidence rate of 64.2 per 10,000 live births. SARS-CoV-2 infection in the mothers was confirmed by molecular testing in 13 of them (52% vs. 0%; $p < 0.001$; $h = 1.611$), making it an important condition for indicating the surgical route of delivery. Two mothers died, both among the cases. The neonates' clinical data at birth, such as presentation, weight, need for neonatal resuscitation, fifth minute Apgar score, among others, were homogeneous in both groups. Fever, respiratory discomfort not related to the newborn's own pathologies or to infection/sepsis, pericardial effusion, diarrhea and sucking deficit were the signs/symptoms related to COVID-19 that showed statistically significant differences between the groups studied, which can be understood as possible symptoms related to SARS-CoV-2 infection. In terms of the clinical-hospital outcome for neonates, COVID-19 was responsible for a longer length of stay and cases of hospital readmission. The death/live outcome was not influenced by COVID-19 when assessed in isolation, however, considering other variables already recognized as possible contributors to neonatal mortality (fifth minute Apgar, gestational age, birth weight, need for neonatal resuscitation and route of delivery), the case group increased the risk of neonatal death by 2.41 times.

Key Words: Neonatology; COVID-19 Infection; Newborn.

1 INTRODUÇÃO

Em dezembro de 2019, em Wuhan, na China, foi relatado um aumento no número de pacientes com febre, tosse seca, contagem normal ou reduzida de glóbulos brancos, que inicialmente foram diagnosticados com “Febre de origem desconhecida acompanhada de pneumonia”. O agente causador dessa pneumonia foi posteriormente identificado como síndrome respiratória aguda grave coronavírus 2 (SARS-Cov-2), um tipo de vírus que, além de ter uma alta transmissibilidade entre humanos, também causa pneumonia grave que pode levar à morte (WHO, 2023a; ZHU *et al.*, 2020).

Os primeiros casos semelhantes aos de Wuhan foram também relatados em dezembro de 2019 em outras regiões do mundo. A World Health Organization (WHO) declarou a *Coronavirus disease 19* (COVID-19) como uma Emergência em Saúde Pública de interesse internacional em janeiro de 2020 (WHO, 2020). Desde então, em virtude de sua alta transmissibilidade e letalidade, a comunidade científica mundial voltou-se para o estudo da doença, sua fisiopatologia, suas manifestações clínicas e seus possíveis tratamentos. Dados até agosto de 2024 demonstravam mais de 776 milhões de casos notificados, com mais de 07 milhões de óbitos em todo o mundo, considerando ainda que os casos relatados não representam com precisão os casos reais de infecção (WHO, 2024).

Na América Latina, o primeiro caso registrado foi no Brasil, na cidade de São Paulo, em 26 de fevereiro de 2020. Através do histórico de viagens e de análises genéticas, foi concluído que essa infecção foi adquirida através da importação do vírus do norte da Itália (CANDIDO *et al.*, 2020). Já no estado de Sergipe, o primeiro caso de COVID-19 foi notificado em 14 de março de 2020 (BRASIL, 2023).

Martins-Filho *et al.* (2021) relataram, entre abril e junho de 2020, a ocorrência de 605 óbitos por COVID-19 em Sergipe, confirmados por *Reverse Transcription Polymerase Chain Reaction* (RT-PCR), ocorrendo predominantemente em homens mais velhos com pelo menos uma condição clínica preexistente. Entre crianças e adolescentes menores de 12 anos, dados até setembro de 2020 contabilizavam uma taxa de óbito de 4,87/100.000 habitantes, com maior proporção entre os bebês menores de 12 meses – 44,1/100.000 habitantes –, taxas essas superiores a de outras regiões do país, bem como a de outros países, como Estados Unidos e Reino Unido, em especial na população abaixo de 12 meses (LOPES *et al.*, 2020).

Um estudo denominado INTERCOVID (VILLAR *et al.*, 2021), que envolveu 43 hospitais em 18 países, incluindo o Brasil, avaliou 2.130 gestantes, sendo 706 com diagnóstico de COVID-19 e 1.424 sem COVID-19, ambos os grupos com características

demográficas semelhantes. As mulheres com diagnóstico de COVID-19, em comparação com aquelas sem o diagnóstico, apresentavam risco substancialmente elevado de complicações graves na gravidez, tais como: pré-eclâmpsia, eclâmpsia, síndrome Hellp, admissão em Unidade de Terapia Intensiva (UTI), além de parto prematuro e baixo peso. O risco de mortalidade materna chegou a 1,6% e foi 22 vezes maior no grupo com diagnóstico de COVID-19. Nesse grupo foi ainda substancialmente maior o risco para complicações neonatais graves, como permanência por mais de sete dias na UTI neonatal.

Quando do surgimento da doença, a extensão exata dos riscos da COVID-19 na população pediátrica era incerta, mas os dados sugeriam que o curso clínico era mais leve do que em adultos (MEHTA *et al.*, 2020). Adicionalmente, havia a mesma limitação de dados sobre o impacto da COVID-19 em gestantes e sua potencial repercussão para o feto e o concepto. Com a ampliação do conhecimento científico, tem sido possível compreender de forma melhor os efeitos deletérios da COVID-19 nessas populações (WANG *et al.*, 2022).

A infecção por SARS-CoV-2 no período neonatal, principalmente em prematuros, não apresenta um quadro clínico característico. Entre os sintomas descritos estão incluídos instabilidade térmica, taquicardia, taquipneia, desconforto respiratório, tosse, apneia, distensão abdominal, dificuldade na progressão da dieta, letargia, vômitos, entre outros (HONG *et al.*, 2020). Não obstante, algumas condições específicas podem ser determinantes para apresentações clínicas mais graves da COVID-19 entre os neonatos. Graff *et al.* (2021), em um estudo de coorte retrospectivo, demonstraram que a idade de 0 a 3 meses foi um preditor demográfico significativo para necessidade de internação e suporte respiratório, e condições como imunossupressão, doença gastrointestinal, história de parto prematuro, asma e diabetes também estiveram associadas à necessidade de admissão hospitalar.

O SARS-CoV-2, até o momento, continua em circulação, representando ainda uma ameaça à população. Dessa maneira, o presente estudo torna-se fundamental para o estado do conhecimento atual da COVID-19 e suas repercussões nos diferentes grupos populacionais. Isso inclui o recém-nascido (RN), com sua reconhecida baixa imunidade. Uma adequada compreensão do comportamento da infecção pelo SARS-CoV-2 no neonato pode resultar em um direcionamento apropriado das práticas relacionadas à saúde materna e à assistência neonatal especializada, para que estas sejam seguras e sistematizadas, minimizando os desfechos negativos decorrentes da infecção pelo SARS-CoV-2, em especial no Nordeste do Brasil, uma vez que a doença pode se comportar com maior gravidade em populações com menor desenvolvimento socioeconômico e menor nível educacional e cultural.

2 OBJETIVOS

2.1 Objetivo Geral

Avaliar a evolução clínico-hospitalar de RNs com diagnóstico molecular de COVID-19 durante o período neonatal, em maternidade de alto risco do estado de Sergipe.

2.2 Objetivos Específicos

Analisar as características sociodemográficas, clínicas e obstétricas das genitoras dos RNs infectados pelo SARS-CoV-2 no período neonatal, bem como as dos seus respectivos controles; e

Caracterizar as condições de nascimento dos RNs com diagnóstico de COVID-19 no período neonatal e dos controles.

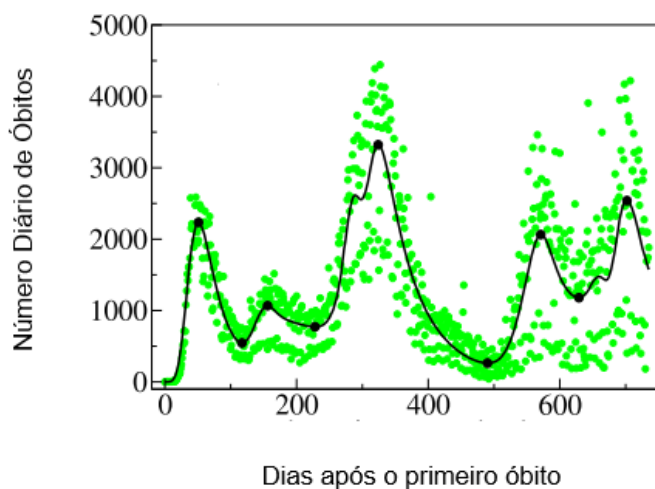
3 REVISÃO DE LITERATURA

3.1 Epidemiologia da COVID-19

Em fevereiro de 2020, após os primeiros casos em Wuhan, na China, já se desenhava a pandemia global frente ao rápido aumento de casos, indicando a eficiência da transmissão do SARS-CoV-2 entre humanos. A contenção de um patógeno emergente depende de alguns fatores, tais como a razão reprodutiva do vírus (R_0), a capacidade de se isolar indivíduos infectados, o potencial de transmissão do vírus na fase pré-sintomática ou a partir de indivíduos assintomáticos, entre outras variáveis (KOELLE *et al.*, 2022). O SARS-CoV-2 tem valor de R_0 de 2,3, podendo chegar a 5,7, podendo ser transmitido na fase pré-sintomática e por indivíduos infectados assintomáticos, corroborando sua rápida disseminação e seu comportamento global (BULUT; KATO, 2020; JOHANSSON *et al.*, 2021).

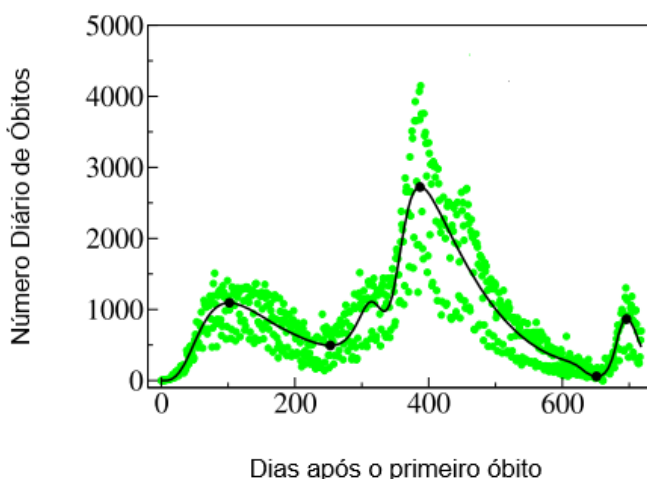
O padrão epidêmico da COVID-19 pode ser bastante distinto entre diferentes países e regiões, uma vez que a fase crescente da curva epidêmica é influenciada por diversos fatores, como a demografia do país, a distribuição etária, o tempo de reação à pandemia com medidas de adequação dos sistemas de saúde e implementação de medidas preventivas, entre outros (BULUT; KATO, 2020). Dessa forma, vários países atravessaram sucessivas ondas epidêmicas, a maior parte deles com três ou mais ondas. O estudo da dinâmica das múltiplas ondas de infecção pela COVID-19 através de dados de mortalidade atribuídos à infecção pelo SARS-CoV-2 em diferentes países permitiu observar que o Brasil apresentou três ondas até o momento, e os Estados Unidos, cinco ondas, ambos com o maior número absoluto de óbitos no mundo, conforme demonstrado nas figuras 1 e 2. O Brasil apresentou pico da primeira onda em junho de 2020, da segunda onda em abril de 2021 e da terceira onda em fevereiro de 2022 (VASCONCELOS *et al.*, 2023).

Figura 1 – Curvas do número diário de mortes atribuídas à COVID-19 nos Estados Unidos até 3 de março de 2022



Fonte: adaptado de VASCONCELOS *et al.*, 2023

Figura 2 – Curvas do número diário de mortes atribuídas à COVID-19 no Brasil até 3 de março de 2022



Fonte: adaptado de VASCONCELOS *et al.*, 2023

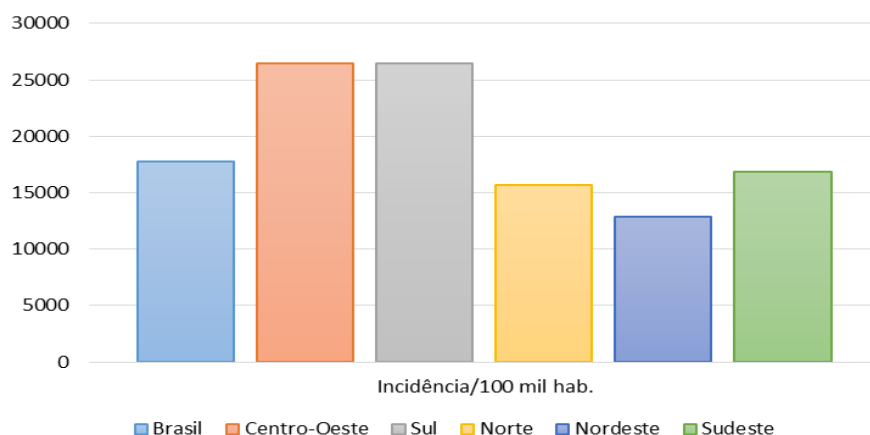
O estudo da evolução epidêmica nos diferentes países permite uma análise global da eficácia das intervenções, em especial as medidas não farmacológicas de prevenção e controle, podendo correlacionar possivelmente os picos ao relaxamento dessas medidas (VASCONCELOS *et al.*, 2023).

A COVID-19 é um agravo de comportamento global que atingiu todos os continentes e, dentro de um mesmo país, apresentou diferenças significativas na incidência e nas taxas de mortalidade entre as regiões demográficas, como, por exemplo, no Brasil, conforme demonstram os dados epidemiológicos das diferentes regiões (BRASIL, 2023). As diferenças na prevalência e nos óbitos entre as diferentes regiões do Brasil podem estar

ligadas à vulnerabilidade na cobertura de acesso à saúde e não apenas a fatores socioeconômicos de maneira isolada (LIMA *et al.*, 2021).

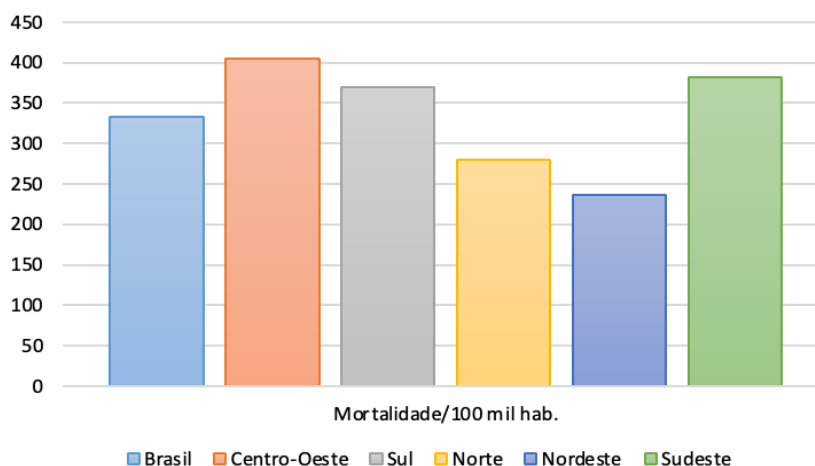
Nos dados recentes demonstrados nas figuras 3 e 4, nota-se uma possível relação entre a incidência e a mortalidade, com a região Nordeste apresentando o menor valor para ambas as variáveis.

Figura 3 – Incidência do número de casos de COVID-19 por região geográfica do Brasil



Fonte: Painel Coronavírus. Disponível em: <https://covid.saude.gov.br/>. Acesso em: 4 abr. 2023.

Figura 4 – Taxa de mortalidade por COVID-19 por região geográfica do Brasil



Fonte: Painel Coronavírus. Disponível em: <https://covid.saude.gov.br/>. Acesso em: 4 abr. 2023.

Dentro de uma mesma região, diferentes segmentos populacionais foram impactados pela pandemia da COVID-19 de forma desproporcional e mais profunda, representados especialmente por aquelas comunidades com barreiras econômicas, sociais e culturais. Nessas populações são explícitas as limitações no acesso aos bens e serviços

urbanos e também na execução de políticas públicas direcionadas à mitigação da doença, em decorrência do adensamento das moradias e do seu entorno, além da predominância do trabalho informal (BÓGUS; MAGALHÃES, 2022).

Em relação à população pediátrica, além dos efeitos diretos causados pela pandemia da COVID-19, tem-se os indiretos, em especial entre as crianças de países de baixa e média renda, como o Brasil. Esses efeitos podem ser exemplificados pela redução ou ausência no acesso aos serviços preventivos relacionados à saúde materno-infantil, impactando em programas de imunização e de pré-natal. Também deve-se considerar fatores de maior vulnerabilidade na população pediátrica desses países, que podem incluir a maior proporcionalidade de crianças na pirâmide demográfica, a presença de fatores de risco para infecções respiratórias, como desnutrição e baixa imunização, e a pouca estrutura dos sistemas de saúde (ZAR *et al.*, 2020).

Santos *et al.* (2022) realizaram um estudo ecológico, de base populacional, envolvendo os casos de óbitos por COVID-19 confirmados com teste molecular entre crianças e adolescentes de 0 a 19 anos em todos os municípios do Brasil, correlacionando os resultados adversos aos determinantes sociais de saúde. A incidência e as taxas de mortalidade para todas as populações pediátricas e todas as faixas etárias estudadas estiveram associadas à desigualdade de renda, ao desemprego e ao índice de vulnerabilidade social. Os casos de óbitos por COVID-19 distribuíram-se de maneira desigual nos diferentes municípios e regiões do país, sendo que os principais aglomerados de risco para mortalidade estiveram presentes nas regiões Norte e Nordeste, que apresentam os piores indicadores socioeconômicos e maiores disparidades em saúde no Brasil. Dessa forma, pode-se inferir a associação entre desigualdades e vulnerabilidades sociais com desfechos mais graves da COVID-19, ressaltando a importância do direcionamento de políticas públicas de contingência da pandemia nessas áreas geográficas.

A Síndrome Inflamatória Multissistêmica (SIM-P) é uma das formas mais graves de apresentação da COVID-19 em pediatria, podendo ocorrer em crianças saudáveis, mas também naquelas que apresentam alguma doença crônica como comorbidade, em especial as doenças imunossupressoras (SBP, 2020d). No Brasil, a incidência da SIM-P foi estimada aproximadamente em 70 casos para cada 100.000 casos de COVID-19 entre 0 e 19 anos. O maior acometimento da SIM-P e a maior taxa de mortalidade ocorreram na faixa etária entre 0 e 4 anos. Enquanto isso, o risco de morte por SIM-P foi 5,29 vezes maior em adolescentes de 15 a 19 anos quando comparados a crianças de 0 a 4 anos. Da mesma maneira, ser morador da região Norte foi um fator de risco para o óbito. É possível que esse achado

esteja relacionado à precariedade de acesso aos cuidados em saúde (BARROS *et al.*, 2023).

Em neonatologia, o espectro clínico é bastante variável, englobando RNs assintomáticos até aqueles com quadros graves (BARRERO-CASTILLERO *et al.*, 2021). Pereira *et al.* (2023) avaliaram os casos de Síndrome Respiratória Aguda Grave (SRAG) por COVID-19 em neonatos, ocorridos no Brasil nos anos de 2020 e 2021, através de dados do Ministério da Saúde (MS). Foram registrados 1.649 casos em RNs, com uma alta proporção de internamentos em Unidade de Terapia Intensiva (UTI) e de óbitos hospitalares. A cardiopatia congênita foi a comorbidade mais frequentemente associada, entretanto a prematuridade, reconhecido fator de risco para formas mais graves de COVID-19 nessa população, foi descrita apenas em 1,2% dos casos em 2020 e 5,6%, em 2021, podendo representar um viés, uma vez que o campo “prematuridade” não consta na Ficha de Registro Individual de Casos de SRAG Hospitalizado do Sistema de Informação da Vigilância Epidemiológica da Gripe, sistema oficial para o registro dos casos e óbitos por SRAG no país.

O futuro epidemiológico da COVID-19 permanece incerto, porém é provável que se torne endêmica. Ainda assim, o impacto do vírus na saúde populacional é um desafio devido às novas variantes que surgem, ao seu alto nível de transmissibilidade, mesmo em populações vacinadas e expostas a ondas anteriores, e à evolução da virulência, que impacta nas taxas de letalidade, exigindo, portanto, dos governos e das autoridades públicas de saúde, estratégias de combate ao vírus a longo prazo (KOELLE *et al.*, 2022).

3.2 Etiologia e patogênese da COVID-19

Os coronavírus são vírus de RNA (ácido ribonucleico) grandes, de fita simples e envelopados, que infectam seres humanos e animais. São conhecidas quatro subfamílias desse vírus: alfa, beta, gama e delta-coronavírus. O SARS-CoV-2 pertence à subfamília beta e tem como principal alvo o sistema respiratório humano (VELAVAN; MEYER, 2020; ROTHAN; BYRAREDDY, 2020). Em décadas anteriores, outros coronavírus já provocaram surtos, tais como o SARS-CoV e o MERS-CoV, que levaram à síndrome respiratória aguda grave (SARS) e à síndrome respiratória do Oriente Médio, respectivamente (ROTHAN; BYRAREDDY, 2020).

O genoma do SARS-CoV-2 codifica proteínas não estruturais, ligadas ao processo de replicação viral, e proteínas estruturais, tais como a proteína *spike*, a proteína do nucleocapsídeo, a proteína de membrana, entre outras (MOHAMADIAN *et al.*, 2021). A

proteína *spike*, também chamada de proteína S, é uma proteína de superfície viral que tem papel importante na ligação do vírus à célula hospedeira através dos receptores ACE-II (*angiotensin-converting enzyme 2*), expressos como uma proteína transmembrana na superfície de células de diversos tecidos corporais, como pulmões, rins, trato gastrointestinal, coração, entre outros (MOHAMADIAN *et al.*, 2021; SHARMA; FAROUK; LAL, 2021).

A expressão dos receptores ACE-II nas células do trato respiratório tem um papel muito importante na patogênese da doença, tendo sido demonstrado que, após a infecção pelo SARS-CoV-2, ocorre um aumento dessa expressão, indicando que, além da participação no processo de entrada do vírus na célula, esses receptores podem também desempenhar papel no aumento das respostas imunes inatas e adquiridas, na regulação dos linfócitos B e na secreção de citocinas, levando a uma disfunção do sistema imunológico causada pela resposta exagerada das citocinas pró-inflamatórias (LI *et al.*, 2020).

Variações nas expressões dos receptores de ACE-II envolvidos diretamente na patogênese da doença podem ser responsáveis pela menor taxa de infecção observada entre neonatos e crianças (BRODIN, 2020). Bunyavanich, Anh e Vicencio (2020) realizaram um estudo retrospectivo do epitélio nasal de pacientes de quatro a 60 anos de idade avaliando a expressão do gene ACE-II e demonstraram que essa expressão foi significativamente maior em crianças mais velhas, adultos jovens e adultos quando comparados com crianças mais novas.

Desde a identificação inicial do SARS-CoV-2 como agente viral responsável pela COVID-19, têm sido estudadas as sequências genômicas completas do vírus, bem como realizado o monitoramento da evolução viral. Tais ações tornaram possível identificar mudanças nos padrões epidemiológicos, alterações na virulência e a eficácia preventiva das vacinas, permitindo que fossem definidas novas estratégias de saúde pública frente à pandemia (OPAS, 2021).

A identificação e o estudo das variantes do SARS-CoV-2 são de grande importância, uma vez que as variantes acabam por limitar a eficácia tanto das vacinas, como também da imunidade inata do indivíduo (MISTRY *et al.*, 2022). Ao considerar os riscos à saúde pública, podem ser classificadas como variantes de preocupação, variantes de interesse e variantes sob monitoramento, sendo que as primeiras estão associadas a um aumento da transmissibilidade, ou da virulência, ou a uma diminuição da eficácia das medidas de saúde pública, como vacinas ou tratamentos (BRASIL, 2022a).

A variante Delta do SARS-CoV-2, B.1.617.2, detectada inicialmente na Índia no final de 2020, tem 23 mutações quando comparada à cepa alfa, a primeira identificada. Aquela variante tem maior infectividade, possivelmente em decorrência de mutações que dão à proteína *spike* uma maior afinidade para com os receptores ACE-II. Isso levaria a cargas virais mais altas nos indivíduos infectados, bem como a uma diminuição da eficácia das vacinas (HENDAUS; JOMHA, 2021; SHIEHZADEGAN *et al.*, 2021). A variante Gama (P.1) foi responsável pelo aumento dos casos de COVID-19 no Brasil no final do ano de 2020, uma vez que a mesma não era suscetível à imunidade adquirida naturalmente decorrente de infecções anteriores (MISTRY *et al.*, 2022). A variante B.1.1.529, denominada Omicron, foi relatada pela WHO em novembro de 2021 e possui mais de 30 mutações na proteína *spike* que podem influenciar na alta transmissibilidade encontrada nessa variante, bem como no potencial escape da imunidade humoral (ARAF *et al.*, 2022).

Dessa forma, a vigilância global das variantes, em especial daquelas de preocupação, é uma ferramenta estratégica importante para a constante atualização das vacinas e terapias atualmente disponíveis (MISTRY *et al.*, 2022).

3.3 Transmissibilidade da COVID-19

O período de incubação do SARS-CoV-2 é estimado entre um e 14 dias, com média de cinco dias. A transmissibilidade dos pacientes infectados pelo vírus ainda pode ocorrer no período de incubação, aproximadamente 48 horas antes do início dos sintomas, podendo ocorrer transmissão mesmo sem o aparecimento de sintomas (BRASIL, 2022; BULUT; KATO, 2020).

Dessa forma, os pacientes assintomáticos também são importantes fontes de infecção, o que pode ser bem demonstrado no trabalho de Johansson *et al.* (2021). Os pesquisadores estudaram o nível de transmissão do SARS-CoV-2 de indivíduos pré-sintomáticos, assintomáticos e sintomáticos através de modelos de análise utilizando dados de uma metanálise de oito estudos chineses e encontraram que 59% das transmissões da COVID-19 foram decorrentes de transmissão assintomática: 35% de indivíduos pré-sintomáticos e 25% de indivíduos que nunca evoluíram com sintomas (JOHANSSON *et al.*, 2021).

O trato respiratório superior e as mucosas da região facial são as principais vias de entrada do SARS-CoV-2 através dos receptores de ACE-II existentes nesses tecidos. A transmissão ocorre por meio da inalação de gotículas respiratórias contendo o vírus, compostas por gotículas e aerossóis que podem ser gerados pela tosse, pelo espirro ou

mesmo pela fala. Também há transmissão através de fômites e superfícies contaminadas (BRASIL, 2022; TRIGGLE *et al.*, 2021).

A transmissão vertical, que envolve a transmissão intrauterina, durante o parto e pela amamentação, parecia ser possível, porém pouco provável à luz dos conhecimentos iniciais da COVID-19 (SALVATORE *et al.*, 2020; ZAIGHAM; ANDERSSON, 2020). Shah *et al.* (2020) sugeriram adotar cinco categorias mutuamente exclusivas de probabilidade de infecção: confirmada, provável, possível, improvável e não infectado, sendo a primeira e a última categorias consideradas absolutas e confirmatórias. Para diagnóstico de uma infecção congênita neonatal em nascido vivo, os critérios confirmatórios incluíam: a detecção do vírus por PCR no sangue do cordão umbilical, ou no sangue neonatal coletado nas primeiras 12 horas após o nascimento, ou no líquido amniótico coletado antes da ruptura das membranas ovulares.

Posteriormente, a WHO (2021a) discorreu que a transmissão vertical intrauterina seria fisiopatologicamente possível, uma vez que, apesar de pouco frequente, pode ocorrer viremia pelo SARS-CoV-2, em especial nas pacientes com quadro de maior gravidade, com entrada do vírus nas células placentárias pelos receptores ACE-II presentes, ou, em razão dos danos vasculares causados pelo SARS-CoV-2, a lesão isquêmica placentária resultante permitiria atingir o feto, que tem receptores ACE-II no pulmão.

A transmissão intraparto poderia ocorrer durante a passagem do canal de parto com contaminação fecal, uma vez que há liberação do RNA do SARS-CoV-2 nas fezes de indivíduos infectados, ou também pela presença de gotículas e aerossóis de gestantes infectadas presentes no ambiente. Já no período pós-natal, a infecção do neonato pode ser decorrente da exposição à mãe infectada, a cuidadores ou ao próprio ambiente contaminado. Para o diagnóstico da COVID-19 intraparto e pós-natal, a infecção materna deve ser diagnosticada próximo ao momento do parto, 14 dias antes até 2 dias após o parto (WHO, 2021a).

Como critérios diagnósticos para infecção intrauterina, a WHO (2021a) requer três critérios não excludentes:

- Infecção materna, que pode ser suspeita, provável ou confirmada, em qualquer idade gestacional;
- Evidência de exposição fetal intrauterina, demonstrada por uma ou mais amostras positivas com idade < 24 horas. O RT-PCR pode ser colhido de amostras estéreis (exemplo: líquido amniótico por amniocentese ou coleta estéril na cesariana antes da ruptura da membrana amniótica, amostra do trato respiratório

inferior por lavado broncoalveolar), em amostras não estéreis (exemplo: swab orofaríngeo) ou em tecido placentário. Também se considera sorologia IgM e IgA; e

- Evidência de persistência viral e/ou resposta imune através de RT-PCR em amostra estéril com 24 a 48 horas de vida.

Apesar dos avanços no conhecimento sobre a COVID-19, a transmissão uterina é ainda algo bastante discutido na literatura. Na revisão sistemática realizada por Raschetti *et al.* (2020), foram avaliados 176 neonatos infectados pelo SARS-CoV-2, com diagnóstico molecular e/ou presença de IgM no sangue desses RNs. Os autores concluíram que a maior parte dessas foi provavelmente transmitida no pós-parto em decorrência da exposição ambiental, entretanto 30% foram supostamente decorrentes de transmissão vertical, seja intraparto ou congênita. Desses achados, 5,7% foram infecções congênitas confirmadas.

Em revisão sistemática realizada, Al-kuraishy *et al.* (2022) avaliaram diversos estudos, e entre eles alguns destacavam o baixo risco de transmissão vertical e outros, alto risco, em especial relacionados à transmissão intrauterina, demonstrando que o contato direto entre a mãe infectada e seu neonato seria a principal via de infecção, não havendo evidências robustas na literatura que confirmassem a transmissão vertical da COVID-19.

No que diz respeito à transmissão através da amamentação, apesar de o SARS-CoV-2 ser detectado em amostras de leite materno, os estudos tem demonstrado, até o presente, não haver evidências que apontem para esse mecanismo de transmissão (CENTENO-TABLANTE *et al.*, 2021; CARVALHO *et al.*, 2022). Dessa forma, a recomendação da Sociedade Brasileira de Pediatria (SBP) e do Ministério da Saúde (MS) é que se mantenha o aleitamento materno, que deve ser iniciado ainda na sala de parto (SBP, 2020b; BRASIL, 2020c) O aleitamento materno deverá ser realizado com a utilização de mecanismos de precaução, tais como uso de máscara e higienização das mãos. Por outro lado, a doação de leite materno é contraindicada em puérperas com sintomas gripais ou com diagnóstico confirmado de COVID-19, bem como em puérperas que sejam contactantes domiciliares de casos com síndrome gripal ou com COVID-19 (BRASIL, 2020b; SALVATORE *et al.*, 2020).

3.4 Manifestações clínicas da COVID-19

A conceituação de síndrome gripal (SG) e de síndrome respiratória aguda grave (SRAG) é fundamental para um melhor entendimento das apresentações clínicas da infecção pelo SARS-CoV-2. De acordo com o MS (BRASIL, 2018), a SG apresenta-se com

febre de início súbito, ainda que apenas referida, e pelo menos um dos seguintes sintomas: cefaleia, mialgia ou artralgia, na ausência de outro diagnóstico específico. Em crianças menores de 2 anos de idade, além da febre, deve-se considerar sintomas respiratórios, como tosse, coriza e obstrução nasal.

A SRAG é uma condição que se caracteriza quando, além dos sintomas da SG, o paciente também apresenta dispneia ou os seguintes sinais de gravidade: oximetria menor que 95% em ar ambiente; sinais de desconforto respiratório ou aumento da frequência respiratória a ser considerada de acordo com a idade; piora nas condições clínicas da doença de base; hipotensão arterial. Em crianças, a presença de aleteo nasal, cianose, tiragem intercostal, desidratação e inapetência são sinais/sintomas a serem considerados para o diagnóstico da SRAG (BRASIL, 2018).

As manifestações clínicas da infecção pelo SARS-CoV-2 variam de casos assintomáticos e leves até um quadro crítico, e estes são definidos pelo MS (BRASIL, 2022) conforme características clínicas abaixo descritas, como:

- Caso leve: caracterizado por sintomas não específicos, como tosse, dor de garganta ou coriza, seguidos ou não de anosmia, ageusia, diarreia, dor abdominal, febre, calafrios, mialgia, fadiga e/ou cefaleia;
- Caso moderado: envolve sinais leves da doença, como tosse e febre persistente, até sinais de piora progressiva de outros sintomas relacionados à COVID-19, como adinamia, prostração, hiporexia e diarreia, além de pneumonia sem sinais ou sintomas de gravidade;
- Caso grave: caracterizado pela presença de SRAG; em crianças, além dos sinais e sintomas de SRAG descritos acima, considerar também alteração da consciência, desidratação, lesão miocárdica, elevação de enzimas hepáticas, disfunção da coagulação, rabdomiólise, cianose central ou oximetria < 90-92% em repouso e em ar ambiente, letargia, convulsões e recusa alimentar; e
- Caso crítico: cursa com sepse, choque séptico, síndrome do desconforto respiratório agudo, insuficiência respiratória grave, disfunção de múltiplos órgãos, pneumonia grave, necessidade de suporte respiratório e de internação em unidades de terapia intensiva.

Dessa forma, é parte do conhecimento de que as manifestações clínicas da infecção por SARS-CoV-2 apresentam-se com características semelhantes à maior parte de outras doenças respiratórias. Mesquita *et al.* (2021), em uma revisão sistemática incluindo diferentes grupos populacionais, observaram que a febre, a tosse e a dispneia foram os

sintomas/sinais mais comumente encontrados em pacientes com diagnóstico de COVID-19. Outros sintomas/sinais relatados de forma usual foram: mal-estar, fadiga, expectoração, manifestações neurológicas, manifestações dermatológicas, anorexia, mialgia, espirros, dor de garganta, cefaleia, dor no peito, diarreia, entre outros.

Embora a febre e os sintomas respiratórios predominem no quadro clínico da infecção pelo SARS-CoV-2, é importante ressaltar as manifestações clínicas em outros sistemas orgânicos, que podem também estar presentes no espectro clínico multifacetado dessa infecção, tais como as manifestações neurológicas, dermatológicas, gastrointestinais, renais, cardíacas, entre outras, além de eventos tromboembólicos (GUPTA *et al.*, 2020; LUO *et al.*, 2022).

No que concerne às manifestações neurológicas, estas podem estar relacionadas ao sistema nervoso central (SNC), ao sistema nervoso periférico (SNP) e ao sistema musculoesquelético, podendo também variar desde sintomas mais inespecíficos, como cefaleia, confusão mental e tontura, a complicações neurológicas graves (HARAPAN; YOO, 2021). Distúrbios olfativos e gustativos, como a anosmia e a ageusia, são sintomas neurológicos do SNP comumente relatados, inclusive em casos considerados leves (BRASIL, 2022; HARAPAN; YOO, 2021; LECHIEN *et al.*, 2020).

Dentre as complicações neurológicas de maior gravidade, decorrentes da própria resposta inflamatória sistêmica causada pela doença, da invasão direta do vírus no SNC ou de complicações pós-infecciosas mediadas pelo sistema imunológico, são descritas: acidente vascular cerebral isquêmico ou hemorrágico, trombose venosa cerebral, meningoencefalite, mielite aguda, Síndrome de Guillain-Barré, Síndrome de Miller Fisher, entre outras (HARAPAN; YOO, 2021; MAGAR *et al.*, 2022).

As manifestações dermatológicas são reconhecidamente parte do espectro clínico da COVID-19, podendo inclusive ocorrer como sintoma isolado da infecção pelo SARS-CoV-2 ou mesmo antes do surgimento dos sintomas clássicos (VISCANTI *et al.*, 2021). Diferentes estudos demonstraram que as lesões cutâneas podem ser decorrentes de processos inflamatórios ou vasculares e se apresentam como erupções maculopapulares, lesões do tipo eritema pérmio símile, erupções urticariformes e, de forma mais rara, lesões vesico-bolhosas e espectro livedo/púrpura/necrose, entre outras (FREEMAN *et al.*, 2020; VISCANTI *et al.*, 2021).

As manifestações gastrointestinais podem estar presentes desde o início da doença ou surgirem no curso da infecção e, de forma geral, são caracterizadas por sintomas leves e autolimitados. Diarreia, anorexia, náuseas, vômitos são sintomas comumente relatados, enquanto a dor ou o desconforto abdominal, apesar de menos frequentemente descritos,

podem estar associados a causas importantes, tais como pancreatite aguda, apendicite aguda, obstrução intestinal, entre outras patologias (KARIYAWASAM *et al.*, 2021; OZKURT; TANRIVERDI, 2022). Lesão hepatobiliar também pode ser uma manifestação da infecção pelo SARS-CoV-2, sendo expressa por alterações das enzimas hepáticas, podendo também ocorrer alterações laboratoriais da função hepática (GUPTA *et al.*, 2020; OZKURT; TANRIVERDI, 2022).

A infecção pelo SARS-CoV-2 pode levar a manifestações cardiovasculares através de um mecanismo multifatorial, que pode incluir a alta expressão dos receptores ACE-II no tecido cardiovascular e a lesão miocárdica pela resposta inflamatória sistêmica, sendo que a elevação dos biomarcadores cardíacos, como a troponina, são indicativos dessa lesão (GUPTA *et al.*, 2020). O diagnóstico prévio de hipertensão arterial e de miocardiopatia de diferentes etiologias é um importante fator de risco para um pior prognóstico (BRASIL, 2022). Síndromes coronarianas agudas, síndrome de Takotsubo, cardiomiopatia, *cor pulmonale* agudo, arritmias e choque cardiogênico são possíveis manifestações cardiovasculares que podem ocorrer durante a COVID-19 (GUPTA *et al.*, 2020).

Os eventos tromboembólicos venosos e arteriais também são amplamente relatados em pacientes com COVID-19 e podem ser explicados por uma regulação negativa nos receptores ACE-II, levando a alterações no sistema renina-angiotensina-aldosterona, como também por uma resposta imune/inflamatória desregulada (ALI; SPINLER, 2021). Também há de se considerar outros fatores que conhecidamente são contribuintes para um estado pró-trombótico e que podem estar presentes nesses pacientes, tais como hipoxemia, imobilização, ventilação mecânica, uso de cateteres centrais, entre outros (TUDORAN *et al.*, 2022). Complicações hemorrágicas, incluindo coagulação intravascular disseminada, sangramentos graves e hematomas, também podem estar associadas à infecção pelo SARS-CoV-2 e serem agravadas pela profilaxia antitrombótica realizada em pacientes internados (TUDORAN *et al.*, 2022).

3.4.1 Em gestantes

A WHO, o CDC (*Centers for Disease Control and Prevention*) e o MS consideram a gestação como um dos fatores de risco para possíveis complicações da COVID-19 (BRASIL, 2022; CDC, 2023; WHO, 2023b).

As alterações fisiológicas e imunológicas inerentes à gravidez podem ser determinantes para o aumento da suscetibilidade e a ocorrência de complicações durante a infecção pelo SARS-CoV-2 (JAMIESON; RASMUSSEN, 2022). No sistema cardiovascular,

há diminuição da resistência vascular periférica, aumento do volume sanguíneo e da frequência cardíaca, com consequente aumento do débito cardíaco. No sistema respiratório, o diafragma é deslocado para cima, provocando alteração no volume e na capacidade pulmonar e, em virtude da vasodilatação, ocorrem também edema de mucosa e obstrução nasal. A dispneia é um dos sintomas comuns e pode ser decorrente do aumento da ventilação nesse período (O'DAY, 1997).

As manifestações clínicas apresentadas durante a gestação são semelhantes à da população geral. Sintomas como febre, tosse, dor de garganta, expectoração, dispneia, além de dor muscular, fadiga, entre outros, são comumente encontrados durante o curso clínico da infecção (DUARTE *et al.*, 2022; LUO *et al.*, 2022; SHMAKOV *et al.*, 2022). Entretanto, estudos têm demonstrado que os resultados adversos da gravidez são mais comuns entre as gestantes infectadas pelo SARS-CoV-2, em especial entre aquelas com doença grave, quando comparadas àquelas gestantes sem infecção. Entre esses resultados, estão o abortamento espontâneo, o parto prematuro, a pré-eclâmpsia/eclâmpsia, a ocorrência de natimorto e o baixo peso ao nascimento, entre outros (JAMIESON; RASMUSSEN, 2022; SHMAKOV *et al.*, 2022; VILLAR *et al.*, 2021).

O desfecho da gravidez também pode estar relacionado a alterações placentárias que ocorrem na gestante com COVID-19. Infecção pulmonar grave pode levar à hipóxia materna, como consequente lesão hipóxico-isquêmica da placenta, que pode se associar ao parto prematuro, à restrição de crescimento fetal e ao óbito fetal (WONG; KHONG; TAN, 2021).

Strid *et al.* (2022) avaliaram o risco de internação em UTI, a necessidade de ventilação invasiva ou de oxigenação por membrana extracorpórea (ECMO) e o óbito entre as mulheres em idade fértil (15 a 44 anos) com COVID-19 confirmada laboratorialmente nos Estados Unidos nos períodos pré-Delta (1º de janeiro de 2020 a 26 de junho de 2021) e Delta (27 de junho de 2021 a 25 de dezembro de 2021), período esse que correspondeu à predominância dessa variante naquele país. Os sintomas mais comumente relatados, em ambos os períodos, entre aquelas que estavam gestantes foram: tosse, cefaleia, dores musculares, odinofagia e febre. Contudo, o risco de admissão em UTI, de necessidade de ventilação invasiva ou ECMO e óbito foi maior tanto em gestantes como em não gestantes no período Delta quando comparado com o período pré-Delta. Além do mais, durante todo o período do estudo, as gestantes tiveram cinco vezes mais risco de serem admitidas em UTI e 76% maior risco de necessidade de ventilação invasiva ou ECMO em relação às mulheres não grávidas.

3.4.2 Em crianças e neonatos

Crianças com COVID-19 em geral apresentam quadros mais leves ou até mesmo assintomáticos, e os sintomas respiratórios presentes nessa população são semelhantes aos de outras infecções virais sazonais (HOWARD-JONES *et al.*, 2022). A apresentação clínica mais leve da COVID-19 em crianças pode estar relacionada a uma menor expressão dos receptores ACE-II, a diferenças na resposta imune ao vírus SARS-CoV-2, em relação aos adultos, ou ainda à presença simultânea de outros vírus na mucosa do trato respiratório, o que poderia limitar o crescimento desse vírus (BRODIN, 2020).

Em crianças, febre, tosse, congestão nasal, odinofagia, cefaleia, mal-estar, irritabilidade, dispneia são sintomas comumente encontrados (GARCÍA-VERA *et al.*, 2022). As manifestações extrapulmonares, apesar de raras, podem ocorrer e envolver manifestações gastrointestinais, dermatológicas, neurológicas, tais como encefalite, Síndrome de Guillain-Barré, síndromes desmielinizantes agudas, entre outras, além de manifestações cardíacas – lesão miocárdica aguda, miocardite, arritmias, cardiomiopatia (GARCÍA-VERA *et al.*, 2022; HOWARD-JONES *et al.*, 2022).

Cui *et al.* (2021), em um estudo de revisão sistemática e metanálise envolvendo crianças e adolescentes de 0 a 18 anos com diagnóstico molecular de COVID-19, identificaram que 17% dos casos ocorreram em crianças menores de 1 ano de idade. 60% dessas crianças foram assintomáticas ou apresentaram sintomas leves, entretanto um quadro clínico considerado crítico foi encontrado em 14% delas, enquanto na amostra total apenas 5% apresentaram a mesma gravidade. Febre e tosse foram os sintomas mais comumente encontrados nos pacientes de 0 a 18 anos, enquanto nos lactentes menores de 1 ano, além da febre, sintomas como congestão nasal, vômitos e taquipneia foram os achados mais frequentes.

O quadro clínico da COVID-19 em neonatos pode ser bastante amplo e inespecífico, perpassando desde casos assintomáticos até RN criticamente doentes (BARRERO-CASTILLERO *et al.*, 2020). A febre é um sintoma amplamente descrito na literatura (GARCÍA *et al.*, 2022; HOWARD-JONES *et al.*, 2022; RASCHETTI *et al.*, 2020). Sintomas respiratórios, tais como insuficiência respiratória, tosse, taquipneia e retrações torácicas, manifestações gastrointestinais, representadas principalmente por diarreia, vômitos e intolerância alimentar, manifestações neurológicas, como hipertonia, irritabilidade e letargia, cianose, manifestações semelhantes a um quadro de sepse, além de sintomas cardiovasculares inespecíficos, como hipotensão e taquicardia, e, menos frequentemente,

sintomas cutâneos, também são relatados (AKIN *et al.*, 2022; BARRERO-CASTILLERO *et al.*, 2020; GARCÍA *et al.*, 2022; RASCHETTI *et al.*, 2020; SCHWARTZ *et al.*, 2023).

Apesar de todos esses sinais e sintomas clínicos descritos na literatura, é importante ressaltar que muitos achados encontrados em bebês infectados pelo SARS-CoV-2 podem também ser explicados por outras condições associadas, tais como a prematuridade, que pode evoluir com sintomas respiratórios decorrentes da síndrome do desconforto respiratório neonatal (CDC, 2020).

Em um estudo de coorte populacional realizado no Reino Unido, Gale *et al.* (2021) avaliaram 66 RNs que apresentaram diagnóstico de COVID-19 até 28 dias de vida. A incidência neonatal encontrada foi de 5,6 casos para 10.000 nascimentos. A idade mediana do diagnóstico foi de 9,5 dias, com dois casos que tiveram o SARS-CoV-2 detectado em swab nasofaríngeo em até 12 horas de vida, decorrente de possível transmissão vertical. 73% dos bebês nasceram a termo, 26% nasceram de mães com infecção pelo SARS-CoV-2 sete dias antes ou após o parto. Os sintomas mais comumente encontrados foram hipertermia, dificuldade alimentar ou vômitos, além de coriza nos bebês diagnosticados com mais de sete dias de vida. A infecção no período neonatal foi considerada grave em 42% dos casos, com necessidade de cuidados intensivos em UTI em 36% dos bebês avaliados.

A SIM-P associada à COVID-19 é uma condição rara, mas de gravidade importante, podendo estar associada a uma alta morbimortalidade (MOLLOY *et al.*, 2022). A WHO definiu como critérios diagnósticos para a SIM-P: idade entre 0 (zero) e 19 anos; febre por um período maior ou igual a três dias; pelo menos dois sinais clínicos de comprometimento multissistêmico; marcadores inflamatórios elevados (proteína C reativa, velocidade de hemossedimentação ou procalcitonina); ausência de quaisquer outras causas infecciosas e inflamatórias, tais como sepse bacteriana, choque estafilocócico ou estreptocócico, e evidência de infecção por SARS-CoV-2 por biologia molecular, teste antigênico ou sorológico positivo ou história de contato com caso de COVID-19. Os critérios não são excludentes e todos têm de estar presentes para o diagnóstico da SIM-P (WHO, 2021b).

Devem ser considerados como sinais clínicos de comprometimento multissistêmico:

- Rash cutâneo, conjuntivite não purulenta bilateral ou sinais de inflamação mucocutânea;
- Hipotensão arterial ou choque;

- Disfunção miocárdica, pericardite, valvulite ou anormalidades em coronárias (incluindo achados no ecocardiograma ou elevação da troponina ou do peptídeo natriurético);
- Evidência de coagulopatia (tempo de protrombina, tempo de tromboplastina total prolongados ou D-dímero elevado); e
- Sintomas gastrointestinais agudos (diarreia, vômitos ou dor abdominal) (WHO, 2021b).

A SIM-P inicialmente tinha sido descrita apenas em crianças maiores, entretanto, mais recentemente, a literatura passou a reconhecer casos em neonatos (MORE *et al.*, 2022; PAWAR *et al.*, 2021). Na patogênese dessa condição em neonatos, estariam envolvidas imunoglobulinas e citocinas inflamatórias transferidas in útero por mães infectadas pelo SARS-CoV-2, bem como a resposta imunológica produzida pelo próprio RN que adquiriu a infecção no período perinatal (MORE *et al.*, 2022). O diagnóstico se torna um grande desafio, já que a maior parte dos RN é assintomática durante a infecção primária (GALDERISI *et al.*, 2023).

Molloy *et al.* (2022) propuseram que seja utilizado o termo Síndrome Inflamatória Multissêmica em Neonatos (SIM-N), bem como uma adaptação dos critérios diagnósticos já propostos pela WHO, com a inclusão dos seguintes critérios: neonato com menos de 28 dias incompletos no momento do início dos sintomas e evidência laboratorial ou epidemiológica de infecção pelo SARS-CoV-2 na mãe. Além disso, sugeriram a exclusão do critério “febre”, uma vez que este é um sintoma relativamente incomum em neonatos.

A SIM-P compartilha algumas características clínicas com a doença de Kawasaki, que é uma condição importante no diagnóstico diferencial (HOWARD-JONES *et al.*, 2022). O diagnóstico da doença de Kawasaki é essencialmente clínico e deve ser baseado nos critérios propostos pela *American Heart Association* e pela *European League Against Rheumatism/Pediatric Rheumatology European Society*, citados pela SBP (2019), que incluem febre persistente ao menos por cinco dias, associada a quatro dos seguintes critérios:

- Alteração de lábios e cavidade oral (eritema e fissuras labiais e/ou hiperemia difusa de mucosa orofaríngea e/ou “língua em framboesa ou morango”);
- Hiperemia conjuntival bilateral, bulbar, sem exsudato;
- Alteração de extremidades (edema de dorso de mãos e pés e/ou eritema palmar ou plantar na fase aguda e/ou descamação peri ungueal ou da área perineal na fase subaguda);

- Exantema polimorfo;
- Linfadenopatia cervical $\geq 1,5\text{cm}$, geralmente unilateral.

No diagnóstico diferencial, alguns aspectos distintos entre as duas patologias são elencados: a SIM-P acomete mais frequentemente crianças acima de 7 anos de idade, enquanto na Kawasaki a população mais comumente acometida tem menos de 5 anos; sintomas gastrointestinais, disfunção miocárdica e choque são mais comuns na SIM-P, leucocitose e trombocitose são mais comuns na doença de Kawasaki, enquanto na SIM-P a contagem absoluta de linfócitos e de plaquetas é baixa (GOTTLIEB *et al.*, 2021).

Na literatura científica, foi descrito que algumas condições podem elevar o risco dos quadros mais severos da COVID-19 na pediatria, com necessidade de internação e suporte respiratório, dentre as quais imunossupressão, comorbidades gastrointestinais, asma, diabetes, obesidade, doenças cardíacas, doença pulmonar crônica, distúrbios neurológicos, neonatos e lactentes prematuros menores de 1 (um) ano (GRAFF *et al.*, 2021; CHOI; CHOI; YUN, 2022; WOODRUFF *et al.*, 2022). O CDC também aponta outros fatores de risco para crianças, como condições genéticas, metabólicas e neurológicas, doença pulmonar crônica, doença falciforme (CDC, 2023). Lopes *et al.* (2020), avaliando os óbitos por COVID-19 entre crianças e adolescentes, observaram que havia história de comorbidades na maior parte dos casos, das quais a doença neurológica crônica, a prematuridade e a doença respiratória crônica foram as mais frequentemente encontradas.

3.5 Diagnóstico da COVID-19

O MS (BRASIL, 2022) preconiza para o diagnóstico da COVID-19 os seguintes critérios: clínico, clínico-epidemiológico, clínico-imagem e laboratorial.

3.5.1 Clínico

Este tipo de diagnóstico está pautado em caso de SG ou de SRAG, conceitos em regra descritos, em associação à anosmia ou ageusia agudas, sem que haja outra causa pregressa que venha justificar os sintomas (BRASIL, 2022).

3.5.2 Clínico-Epidemiológico

Considera-se este tipo de diagnóstico quando se tem um caso de SG ou de SRAG com histórico de contato, domiciliar ou próximo, com outro indivíduo com diagnóstico confirmado (BRASIL, 2022).

3.5.3 Clínico-Imagem

Para este diagnóstico, um indivíduo com SG ou SRAG deve apresentar pelo menos uma das alterações abaixo descritas na tomografia de tórax:

- Opacidade em vidro fosco, periférico, bilateral, podendo ou não apresentar consolidação ou linhas intralobulares visíveis;
- Opacidade em vidro fosco multifocal, de morfologia arredondada, com ou sem consolidação ou linhas intralobulares visíveis;
- Sinal de Halo Reverso ou outros achados compatíveis com pneumonia em organização (BRASIL, 2022).

A tomografia de tórax tem se tornado um exame de imagem de grande importância não apenas para o diagnóstico em casos com teste molecular negativo, mas também para o monitoramento da evolução da doença, sendo que diferentes achados são descritos na literatura. Além da opacidade em vidro fosco e das consolidações multifocal, irregular ou segmentar, pode-se encontrar broncogramas aéreos, bronquiectasias, alterações pleurais, como espessamento e derrame, fibrose, nódulos, entre outros achados (YE *et al.*, 2020).

Além da tomografia de tórax, a radiografia e a ultrassonografia também podem ser utilizadas para avaliar alterações pulmonares presentes em pacientes com COVID-19. Ebrahimzadeh *et al.* (2022) avaliaram a precisão diagnóstica da imagem de tórax presente nesses três tipos de métodos de imagem na avaliação de crianças e adultos suspeitos. No estudo, demonstrou-se que a tomografia de tórax e a ultrassonografia pulmonar são sensíveis e moderadamente específicos no diagnóstico – tomografia com sensibilidade de 86,9% e especificidade de 78,3%, enquanto a ultrassonografia, 88,9% e 72,2%, respectivamente. A radiografia de tórax apresentou sensibilidade e especificidades moderadas, com taxas de 73,1% e 73,3% para cada uma delas. Dessa forma, os dois primeiros métodos de imagem são mais úteis para descartar a COVID-19 do que para diferenciá-la de outras causas de doenças respiratórias.

A radiografia de tórax pode ser normal na maior parte dos pacientes neonatais, entretanto, quando alterada, os achados mais frequentemente descritos em literatura são imagens de consolidação ou infiltração, padrão intersticial-alveolar e opacidades em vidro fosco, que também podem ser visualizadas na tomografia de tórax (GARCÍA *et al.*, 2022; RASCHETTI *et al.*, 2020; SPOULOU *et al.*, 2021).

3.5.4 Laboratorial

O diagnóstico laboratorial da COVID-19 pode ser realizado através de exames que se baseiem na detecção do gene viral, de anticorpos humanos ou de antígenos virais. O diagnóstico através da detecção do gene viral pelo teste molecular RT-PCR tem se mostrado confiável e é atualmente considerado o padrão-ouro, uma vez que mede diretamente as partes genômicas do vírus, e não biomarcadores secundários, como antígenos e anticorpos (MOHAMADIAN *et al.*, 2021; YÜCE; FILIZTEKIN; ÖZKAYA, 2021).

Filchakova *et al.* (2022) avaliaram a literatura científica, analisando o teste molecular RT-PCR quanto a sua especificidade, sensibilidade e acurácia, concluindo que, nos estudos descritos, o método apresentou especificidade de 100%, valores de sensibilidade e acurácia considerados aceitáveis, além de baixo limite de detecção, apesar da desvantagem do custo e do tempo de resposta. A secreção da nasofaringe é considerada a amostra clínica preferencial, e a coleta deve ser realizada até o sétimo dia após o aparecimento dos sintomas (BRASIL, 2020a).

No Brasil, a rede de diagnóstico laboratorial do Sistema Único de Saúde (SUS), que inclui o LACEN (Laboratório Central de Saúde Pública) e os laboratórios parceiros, utiliza os kits Biomol OneStep/COVID-19 IBMP, Allplex 2019-nCoV assay Seegene kit molecular, SARS-CoV-2 (E/RP) Bio-Manguinhos, 2019-nCoV RUO Kit IDT, utilizando protocolos para detecção de alvos específicos do genoma do SARS-CoV-2 (BRASIL, 2022).

O RT-LAMP (*reverse transcriptase loop-mediated isothermal amplification*), assim como o RT-PCR, também é um exame de biologia molecular utilizado no diagnóstico da COVID-19 que, além da amplificação isotérmica mediada por loop, se serve, também, da transcrição reversa em uma etapa do processo, objetivando a detecção do RNA viral. Através de uma leitura colorimétrica realizada visualmente, quando se detecta uma mudança na coloração, há a confirmação diagnóstica. Há uma concordância dos resultados encontrados pelo RT-LAMP com aqueles do RT-PCR convencional e é uma técnica mais rápida (HUANG *et al.*, 2020).

Os testes sorológicos, que detectam anticorpos humanos das classes IgM, IgA e/ou IgG, podem ser realizados através de diferentes metodologias, o que resulta em valores de sensibilidade e especificidade dissemelhantes. A maior parte desses testes avalia anticorpos contra a proteína do nucleocapsídeo e a proteína *spike*, sendo utilizados para detecção de doença pregressa e inquéritos epidemiológicos, tais como estudos de soroprevalência de base populacional (BRASIL, 2022; WONG *et al.*, 2021). Os testes sorológicos podem apresentar reação cruzada, o que pode levar a resultados falso-positivos, como também podem apresentar resultados falso-negativos em pacientes que apresentam uma reação imunológica mais tardia (YÜCE; FILIZTEKIN; ÖZKAYA, 2021).

Os métodos que envolvem a detecção de antígenos virais são potencialmente baratos, rápidos, podendo ser utilizados para diagnosticar pacientes no estágio inicial da doença viral. Tais testes detectam proteínas estruturais do SARS-CoV-2, como por exemplo a proteína do nucleocapsídeo, a proteína *spike*, a proteína de membrana, entre outras, permitindo a detecção de infecção viral ativa (FILCHAKOVA *et al.*, 2022; YÜCE; FILIZTEKIN; ÖZKAYA, 2021).

Em relação à testagem de neonatos expostos à infecção por COVID-19 na fase perinatal ou pós-neonatal, não existe uma padronização internacional utilizada como estratégia de triagem neonatal. O diagnóstico precoce permite que se faça um gerenciamento adequado de ações para que sejam evitadas situações de surtos intra-hospitalares. Sivanandan *et al.* (2020) sugeriram que todos os RNs filhos de mães suspeitas ou confirmadas para COVID-19 deveriam ser testados.

Segundo o MS do Brasil, deve ser levado em consideração o status vacinal do indivíduo para a confirmação de COVID-19 pelo critério laboratorial. Aqueles não vacinados podem ter seu diagnóstico confirmado por testes imunológicos, por testes de biologia molecular (RT-PCR ou RT-LAMP) ou pela pesquisa de antígenos pelo método da imunocromatografia, enquanto nos indivíduos vacinados e/ou assintomáticos só serão considerados para o diagnóstico os dois últimos testes (BRASIL, 2022).

Exames laboratoriais de pacientes com infecção pelo SARS-CoV-2 podem apresentar alterações inespecíficas, dentre eles: hemograma, proteína C reativa, albumina, enzimas hepáticas, ureia, creatinina, desidrogenase láctica, ferritina, tempo de protrombina, tempo de tromboplastina parcial ativa, entre outros (LU *et al.*, 2022; PRASAD *et al.*, 2022). Apesar de inespecíficas, algumas alterações parecem estar relacionadas a um maior risco de óbito, tais como: linfopenia, plaquetopenia, hipoalbuminemia, níveis séricos elevados de proteína C reativa e disfunção renal (LU *et al.*, 2022).

O D-dímero, produto da degradação da fibrina, também é um importante biomarcador sérico que desempenha um papel na trombo-inflamação, sendo ferramenta de triagem, com boa sensibilidade, para tromboembolismo venoso relacionada à COVID-19 e também para prever desfechos graves e fatais, com sensibilidade e especificidade moderadas (ZHAN *et al.*, 2021). Dessa forma, o monitoramento seriado dos diferentes biomarcadores inflamatórios pode fornecer dados importantes sobre a progressão da gravidade da COVID-19 (PRASAD *et al.*, 2022).

Em crianças, alterações laboratoriais também são descritas, a exemplo da leucocitose, da linfopenia, da elevação das transaminases e do aumento da creatinoquinase MB, sendo que essa última alteração pode ocorrer em casos leves e sugerir a possibilidade de lesão cardíaca (CUI *et al.*, 2021; HENRY *et al.*, 2020). Alterações dos marcadores inflamatórios fazem parte dos critérios diagnósticos da SIM-P e incluem elevação da proteína C reativa, da velocidade de hemossedimentação, do fibrinogênio, da procalcitonina, da ferritina, do D-dímero, da desidrogenase láctica ou da interleucina 6, além da neutrofilia, linfopenia e hipoalbuminemia (MOLLOY *et al.*, 2022).

As alterações laboratoriais não são tão comuns em RNs e podem incluir linfopenia, aumento das enzimas hepáticas, elevação dos marcadores inflamatórios, tais como proteína C reativa, procalcitonina, entre outras (RASCHETTI *et al.*, 2020; ZAIGHAM; ANDERSSON, 2020).

3.6 Tratamento da COVID-19

O tratamento da COVID-19 está intrinsecamente relacionado ao perfil do paciente, bem como à gravidade do quadro clínico. Em pacientes com quadros leves, é recomendado o uso de sintomáticos, tais como os antipiréticos para dor e febre, além de manutenção de nutrição e hidratação adequadas, com orientações em relação à vigilância para os sinais e sintomas de gravidade (WHO, 2021b).

Pacientes com sinais de obstrução de vias aéreas, dificuldade respiratória, cianose central, sinais de choque, convulsões e/ou coma devem ser ventilados e receber imediatamente oxigenoterapia suplementar para manter oximetria de pulso com valores maiores ou iguais a 94%, podendo-se adotar a posição prona naqueles pacientes em uso de cânula nasal de alto fluxo ou ventilação não invasiva (WHO, 2021b). Pacientes em choque devem receber ressuscitação volêmica balanceada com cristaloides, e a norepinefrina é a droga vasoativa de primeira linha a ser utilizada nesses pacientes. Corticoide em baixa dose também pode ser utilizado em choque séptico refratário (NIH, 2023).

Para pacientes internados, o uso de anticoagulantes em dose profilática para tromboembolismo venoso e o uso de corticosteroides em pacientes em uso de oxigênio suplementar estão indicados (ALI; SPINLER, 2021; BRASIL, 2021). O uso de antimicrobianos deve ser considerado nos pacientes com suspeita de infecção bacteriana associada, e o tocilizumabe, anticorpo monoclonal humanizado que atua bloqueando os receptores de interleucina 6, pode ser utilizado em pacientes em uso recente de cânula nasal de alto fluxo ou ventilação não invasiva, em franca deterioração clínica (BRASIL, 2021).

Na fase neonatal, o manejo terapêutico está centrado nas medidas gerais de suporte (MOLLOY *et al.*, 2022). Em pacientes que também apresentam Síndrome do Desconforto Respiratório, deve-se considerar o uso de alta dose de surfactante, óxido nítrico e ventilação de alta frequência (HONG *et al.*, 2020). Outras medidas de suporte incluem oxigenoterapia, administração de fluidos e eletrólitos venosos e uso empírico de antibióticos caso haja suspeita de infecção bacteriana associada (BARRERO-CASTILLERO *et al.*, 2020). A literatura descreve que grande parte dos neonatos com infecção necessitou de cuidados em terapia intensiva, também sendo frequente o uso de ventilação mecânica invasiva e não invasiva – *Continuous Positive Airway Pressure* (CPAP) nasal (GARCÍA *et al.*, 2022).

O tratamento com medidas específicas direcionadas à COVID-19 deve ser considerado em neonatos criticamente doentes, em especial naqueles que apresentam choque, envolvimento miocárdico e coronário, considerando que outras causas neonatais, como asfixia neonatal e infecção bacteriana, também podem cursar com disfunção cardíaca e alterações laboratoriais semelhantes àsquelas encontradas na COVID-19 (MOLLOY *et al.*, 2022).

A imunoglobulina humana, que consiste numa combinação de anticorpos de doadores humanos, em especial anticorpos da classe IgG, possui efeitos imunomoduladores, anti-inflamatórios e imunoprotetores e já tem sido utilizada em algumas condições específicas na neonatologia, tais como doença hemolítica aloimune do RN, imunodeficiências primárias, doença neonatal de Kawasaki, púrpura trombocitopênica idiopática, entre outras (ALSALEEM, 2020). Entretanto, a indicação e o uso da imunoglobulina humana em neonatos devem ser bastante criteriosos, uma vez que efeitos colaterais importantes são relatados na literatura, em especial a enterocolite necrotizante (ALSALEEM, 2020; MOLLOY *et al.*, 2022). Em relação ao uso de corticosteroides nessa mesma população, mais estudos são necessários, uma vez que as altas doses dessa classe de anti-inflamatórios estão correlacionadas a comprometimento do neurodesenvolvimento, em especial naqueles prematuros (ONLAND *et al.*, 2017).

Na SIM-P, as abordagens terapêuticas são derivadas de estudos pediátricos, sendo semelhantes às utilizadas na doença de Kawasaki (GALDERISI *et al.*, 2023; HOWARD-JONES *et al.*, 2022). Além do suporte hemodinâmico, no qual pode haver necessidade de drogas inotrópicas e ressuscitação volêmica, faz-se uso de antibioticoterapia de amplo espectro devido à semelhança clínica com o choque séptico, como também podem ser utilizados a imunoglobulina venosa e os corticosteroides. A aspirina está indicada na presença de trombocitose ou nos casos com alterações no ecocardiograma semelhantes às encontradas na doença de Kawasaki e anticoagulação total com varfarina ou enoxaparina, se houver evidência de trombose (GOTTLIEB *et al.*, 2021).

3.7 Prognóstico da COVID-19

O termo “*long COVID*” ou COVID longa foi utilizado pela primeira vez em 2020, e, desde então, vários conceitos foram propostos para definir e descrever essa condição multissistêmica que envolve sintomas frequentemente graves que ocorrem após uma infecção pelo SARS-CoV-2 (DAVIS *et al.*, 2023; PEREGO, 2020).

A WHO definiu a condição pós-COVID-19 como aquela que ocorre em indivíduos com histórico de infecção, confirmada ou provável, pelo vírus SARS-CoV-2, geralmente três meses após o início da doença, com sintomas que duram pelo menos dois meses e não podem ser explicados por outro diagnóstico. Pode haver uma persistência da sintomatologia desde a doença inicial ou podem surgir novos sintomas após a recuperação inicial, bem como esses sintomas podem flutuar ou recidivar ao longo do tempo (SORIANO *et al.*, 2022). O *National Institute for Health and Care Excellence* (NICE), em sua diretriz, considera COVID longa aquela com sinais e sintomas entre quatro e 12 semanas, como também a síndrome pós-COVID-19, na qual os sintomas persistem por mais de 12 semanas, não sendo decorrentes de um diagnóstico alternativo (NICE, 2020).

A patogênese ainda não é claramente conhecida, mas parece ser de causa multifatorial, e algumas das hipóteses incluem desregulação da imunidade, reativação de alguns patógenos como o herpesvírus humano tipo 6 e o vírus Epstein Barr, disfunção do endotélio, entre outras (DAVIS *et al.*, 2023). Pode acometer indivíduos de qualquer faixa etária, bem como ocorrer independentemente da gravidade da clínica na fase inicial da COVID-19, apesar de ser mais frequentemente encontrada em pacientes que tiveram formas graves, como também naqueles indivíduos não vacinados (CDC, 2022).

Os sinais/sintomas que podem estar presentes na síndrome pós-COVID envolvem múltiplos sistemas orgânicos, tais como sintomas neurológicos e cognitivos, encefalomielite miálgica/síndrome da fadiga crônica (EM/SFC), disautonomias, como a síndrome da taquicardia ortostática postural, sintomas respiratórios, como tosse e falta de ar, sintomas gastrointestinais, como náuseas e dor abdominal, alterações no sistema reprodutivo, como alterações do ciclo menstrual, entre outros (DAVIS *et al.*, 2023; SORIANO *et al.*, 2022). Healey *et al.* (2022), em uma metanálise envolvendo apenas estudos de coorte longitudinais, descreveram fadiga, dispneia, disfunção olfativa, mialgia, tosse e disfunção gustativa como os sinais/sintomas mais comumente encontrados nas populações estudadas.

A EM/SFC é uma condição debilitante que apresenta uma gama de manifestações clínicas que incluem fadiga e mal-estar pós-esforço, distúrbios do sono, dor e disfunção neurológica e cognitiva, sendo que tais sintomas podem surgir subitamente ou de forma gradual e duram pelo menos 6 meses (TOKUMASU *et al.*, 2022).

Os sintomas neurológicos e cognitivos são frequentes, comprometendo sobremaneira a qualidade de vida dos indivíduos afetados, podendo piorar com o tempo, bem como persistir por mais tempo, quando comparado com outros sintomas. Os mecanismos envolvidos na patogênese podem incluir neuroinflamação, dano vascular por coagulopatia ou disfunção endotelial e se expressam clinicamente por sintomas sensório-motores, perda de memória, comprometimento na cognição, parestesia, tontura, sensibilidade à luz e/ou a ruídos, perda do olfato e/ou do paladar, disfunção autonômica e manifestações audiovestibulares, como zumbido, hipoacusia e vertigem (DAVIS *et al.*, 2023).

Em relação aos desfechos cardiovasculares a longo prazo após a infecção pelo SARS-CoV-2, foi observado um aumento no risco de complicações cardíacas entre aqueles indivíduos que sobreviveram aos primeiros 30 dias da COVID-19 quando comparados a grupo controle, conforme estudo de Xie *et al.* (2022). O estudo desses autores envolveu o seguimento de mais de 12 milhões de pessoas/ano, sendo aproximadamente 154.000 delas com COVID-19, e evidenciou que os indivíduos infectados pelo SARS-CoV-2 apresentaram riscos maiores para doenças cardiovasculares, dentre as quais acidente vascular cerebral, arritmias, doença cardíaca inflamatória e isquêmica, insuficiência cardíaca, entre outras. O risco independia de outros fatores, como idade, raça, sexo, e da presença de fatores de risco para doença cardiovascular, como obesidade, hipertensão e diabetes.

A literatura ainda não registrou exames de imagem ou biomarcadores específicos que possam ser utilizados no diagnóstico da síndrome pós-COVID, e o tratamento está mais

direcionado para as condições e/ou os sintomas apresentados pelo paciente, pontuando que alguns deles podem persistir por toda a vida do indivíduo (DAVIS *et al.*, 2023).

As crianças também podem ser acometidas pela COVID longa, e dentre os sinais/sintomas mais comumente relatados nessa população estão perda do olfato, perda do paladar, fadiga, fraqueza muscular, dor no peito, tontura, sintomas respiratórios, tais como dispneia persistente, tosse e coriza, sendo que os estudos relatam que há uma melhora clínica significativa dos sintomas apresentados em um período de cinco a seis meses, demonstrando a importância do seguimento das crianças com infecção pelo SARS-CoV-2 (BALDERAS *et al.*, 2023; BORCH *et al.*, 2022).

Um estudo de coorte italiano demonstrou que a incidência de COVID longa entre crianças que se recuperaram da COVID-19 sem necessidade de hospitalização foi de 24,3%, ao passo que, entre aquelas hospitalizadas, a incidência mais do que dobrou (58,3%). Os sintomas mais prevalentes também diferiram de acordo com a população estudada: fadiga, distúrbios neurológicos e respiratórios foram os mais frequentemente encontrados nas crianças não hospitalizadas, e sintomas psicológicos, distúrbios cardíacos e respiratórios, naquelas hospitalizadas. Além disso, a probabilidade de desenvolver COVID longa aumenta com a gravidade da infecção anterior pelo SARS-CoV-2 (TRAPANI *et al.*, 2022).

Quando se referenciam possíveis consequências tardias ao neonato, os resultados encontrados no estudo de Edlow *et al.* (2022) sugerem que a exposição materna durante a gestação pode estar associada a alterações no desenvolvimento neurológico dos recém-nascidos. O estudo de coorte retrospectivo incluiu 7.772 nascidos vivos, sendo que 222 foram filhos de mãe com RT-PCR positivo para o SARS-CoV-2 em qualquer trimestre da gestação. Os RNs filhos de mães que tiveram COVID-19 na gravidez, principalmente naquelas com diagnóstico no terceiro trimestre, tiveram maior probabilidade de receber um diagnóstico de distúrbio do neurodesenvolvimento durante o primeiro ano de vida, principalmente distúrbios da função motora e da fala e da linguagem, mesmo aplicando o modelo de regressão para o parto prematuro, achado mais comum entre essa população (EDLOW *et al.*, 2022).

A miocardite é uma complicação também relatada em neonatos com infecção pelo SARS-CoV-2. Akin *et al.* (2022), avaliando 176 RNs sintomáticos com diagnóstico de COVID-19 após cinco dias de nascimento, encontraram a miocardite como a complicação mais comum, diagnosticada com base em sinais clínicos (taquicardia), alteração de enzimas cardíacas e da função cardíaca demonstrada pelo ecocardiograma. Também há relato de caso de neonato com RT-PCR positivo que evoluiu com pericardite diagnosticada por

alterações compatíveis ao ecocardiograma, evoluindo com derrame pericárdico e necessidade de intervenção medicamentosa com corticosteroide (LAPA *et al.*, 2020).

O seguimento dos RNs que tiveram SARS-CoV-2 no período neonatal, bem como daqueles cujas genitoras tiveram infecção no período gravídico, é de suma importância para avaliação de complicações ou repercussões tardias relacionadas à infecção viral, como já descrito em literatura.

3.8 Medidas de Prevenção e Controle da COVID-19

Ao longo da pandemia, com a ampliação do conhecimento científico, foi possível estabelecer medidas sociais e de saúde pública com o objetivo de reduzir as taxas de transmissão da COVID-19, contribuindo também para diminuir o risco de novas variantes do vírus, as taxas de morbimortalidade e o impacto da COVID-19 nos sistemas de saúde (WHO, 2023b).

A WHO e o MS descrevem medidas de proteção individual, dentre as quais: distanciamento físico, higienização das mãos, uso de máscaras, adoção de medidas ambientais, como limpeza, ventilação e desinfecção, evitar ambientes com aglomeração e mal ventilados, adoção da etiqueta respiratória, como cobrir nariz e boca com um lenço de papel ou com o antebraço ao tossir ou espirrar, descartando adequadamente o lenço utilizado, entre outras (BRASIL, 2022; WHO, 2023b).

A higienização das mãos é a medida isolada mais efetiva na redução da transmissão de doenças respiratórias, incluindo a COVID-19, uma vez que o SARS-CoV-2 é transmitido por meio de gotículas respiratórias ou por contato, que ocorre através das mãos contaminadas em contato com as mucosas da boca, do nariz e dos olhos (BRASIL, 2022).

Em relação ao neonato, a SBP dispõe de algumas orientações para assistência em sala de parto do RN filho de mãe com COVID-19 suspeita ou confirmada. A assistência ao RN imediatamente após o parto deve ser feita idealmente em uma sala separada daquela em que a mãe se encontra, e, caso não seja possível, manter um distanciamento de 2 metros entre a mãe e o berço de reanimação neonatal. A equipe deve estar em uso dos equipamentos de proteção individual, não posicionar o RN no tórax e/ou abdômen da mãe durante o tempo oportuno para o clampeamento do cordão umbilical, pode-se utilizar o filtro viral/bacteriano acoplado nos dispositivos para ventilação, não se deve fazer o contato pele a pele logo após o nascimento, devendo este ocorrer apenas após a adoção das medidas

de higiene da parturiente, incluindo também o uso de máscara, e o RN estável poderá ser mantido em alojamento conjunto com sua genitora (SBP, 2020a).

Quando for possível o alojamento conjunto, o binômio deve idealmente ficar em quarto privativo, e o berço do RN ser mantido com distanciamento de 2 metros do leito materno. A genitora deve adotar medidas de precaução, como uso de máscaras e higienização das mãos durante a amamentação (BRASIL, 2020c).

Como não há evidências, até o momento, sobre a transmissão do SARS-CoV-2 através da amamentação, essa prática é estimulada tanto pela SBP quanto pelo MS (BRASIL, 2020c; SBP, 2020b). Atualmente, muitos estudos se voltam para um possível efeito protetor que a amamentação poderia exercer em filhos de mães que tiveram a infecção, bem como naquelas que receberam a vacina durante a gestação, demonstrando que anticorpos maternos específicos para o SARS-CoV-2 são transferidos através da placenta e do leite materno, conferindo concentrações elevadas desses anticorpos no sangue do cordão umbilical e, em menor concentração, no leite materno (JORGENSEN; BURRY; TABBARA, 2022).

A melhor compreensão sobre a patogênese do SARS-CoV-2 permitiu, através de diferentes técnicas, o desenvolvimento de vacinas contra a COVID-19. A ampla cobertura vacinal da população levou a uma queda na média geral de óbitos por COVID-19, além do número de internações hospitalares (BEE *et al.*, 2022).

Atualmente muitos países descontinuaram a notificação específica dos casos de COVID-19, integrando-a na vigilância das doenças respiratórias. A COVID-19 continua a ser uma grande ameaça e é imperativo manter o alerta precoce, a vigilância, o rastreamento das variantes, a cobertura vacinal, a prestação precoce de cuidados clínicos, entre outras medidas no intuito de manter a doença sob controle (WHO, 2024).

4 MATERIAL E MÉTODOS

4.1 Tipo do Estudo

Trata-se de um estudo observacional e analítico tipo caso-controle, epidemiológico, de caráter retrospectivo, com abordagem quantitativa e de base hospitalar.

4.2 Local da Pesquisa

A pesquisa foi realizada na Maternidade Nossa Senhora de Lourdes (MNSL), unidade de alta complexidade que atende gestantes de alto risco exclusivamente seguradas do Sistema Único de Saúde (SUS), localizada na cidade de Aracaju, Sergipe, estado do Nordeste do Brasil. A MNSL recebe pacientes dos 75 municípios do estado e também alguns procedentes da Bahia, de Alagoas e de Pernambuco.

Desde maio de 2020, como medida de enfrentamento à pandemia da COVID-19, aos 34 leitos de UTI Neonatal já existentes, foram instalados mais 6 leitos de alta complexidade numa unidade denominada Unidade de Cuidados Especiais (UCE), destinada exclusivamente a RN suspeitos ou confirmados para a COVID-19. Além disso, também havia um leito de isolamento destinado à puérpera e/ou aos binômios suspeitos ou confirmados.

Durante a pandemia, não foi determinada pelas autoridades de saúde pública do estado uma maternidade específica como referência para o atendimento de gestantes com COVID-19. Foram apenas estabelecidos protocolos clínicos de manejo à gestante infectada de acordo com sua gravidade.

4.3 População do Estudo

Todas as crianças nascidas vivas e admitidas na MNSL de março a novembro de 2020.

4.4 Amostra

A amostra foi constituída por todos os RNs que tiveram o RT-PCR positivado para o SARS-CoV-2 na fase neonatal. Fizeram parte também da amostra todos os prontuários maternos correspondentes a essas crianças. Os controles foram representados por RN do mesmo sexo e da mesma faixa de idade gestacional. Foram selecionados 2 (dois) controles nativos para cada caso identificado.

Como não havia protocolo clínico institucional de triagem universal, os RNs identificados com infecção pelo SARS-CoV-2 tiveram seus testes moleculares colhidos por indicação médica, cujos critérios incluíram presença de sinais e sintomas sugestivos da doença, ser filho de mãe suspeita ou confirmada para COVID-19 ou ser contactante de indivíduo sintomático ou com infecção confirmada.

4.4.1 Critérios de Inclusão

Ter RT-PCR para o SARS-CoV-2 detectável no período neonatal.

4.4.2 Critério de Exclusão

Não houve critérios de exclusão.

4.5 Idade Gestacional e Classificação dos RN

4.5.1 Idade Gestacional

Na referida pesquisa, foi considerada a idade gestacional registrada na Declaração de Nascido Vivo (DNV), independentemente do método utilizado para o cálculo, que inclui a data da última menstruação (DUM), os métodos ultrassonográficos e os cálculos baseados nas estimativas neonatais (Capurro Somático/New Ballard), todos apresentando precisão e limitações variáveis (HENRIQUES *et al.*, 2019).

4.5.2 Classificação do RN

a) Idade gestacional (IG): é o número de semanas contado entre o primeiro dia do último período menstrual normal e a data do parto (BRASIL, 2017).

- RN pré-termo: nascido com menos de 37 semanas de gestação;
- RN a termo: nascido entre 37 semanas e 41 semanas e 6 dias de gestação; e
- RN pós-termo: nascido com 42 semanas ou mais de gestação.

Os RN pré-termo ainda podem ser classificados em:

- Pré-termo tardio: nascidos entre 34 e 36 semanas e 6 dias;
- Pré-termo moderado: nascido entre 28 semanas e 33 semanas e 6 dias; e
- Pré-termo extremo: nascido abaixo de 28 semanas.

b) Peso de nascimento (BRASIL, 2017):

- Baixo peso ao nascer: menor que 2.500g;
- Muito baixo peso ao nascer: menor que 1.500g; e
- Extremo baixo peso ao nascer: menor que 1.000g.

c) Adequação do peso à IG (BRASIL, 2017):

- Adequado para a IG (AIG): quando o peso ao nascer está entre o percentil 10 e o percentil 90 da distribuição de pesos específicos por IG;
- Pequeno para a IG (PIG): quando o peso ao nascer está abaixo do percentil 10 da distribuição de pesos específicos por IG; e
- Grande para a IG (GIG): quando o peso ao nascer está acima do percentil 90 da distribuição de pesos específicos por IG.

Para distribuição dos pesos específicos por IG, foram adotadas as curvas do Consórcio Internacional de Crescimento Fetal e Neonatal para o Século XXI (INTERGROWTH-21). O projeto INTERGROWTH-21 desenvolveu uma curva de crescimento fetal padrão para uso internacional, de base populacional multiétnica e multicêntrica, cuja coorte teve participação de gestantes do Brasil (Pelotas) e de vários outros países, totalizando 8 (oito) populações urbanas diferentes. As curvas são apresentadas em percentis de acordo com a idade gestacional e o sexo (VILLAR *et al.*, 2014).

4.6 Exames Laboratoriais

4.6.1 Sorologias

A instituição estabelece como rotina na admissão das gestantes os seguintes testes sorológicos: teste rápido para o Vírus da Imunodeficiência Humana (HIV), teste rápido para Sífilis, teste rápido para Hepatite B.

Teste rápido para HIV – teste rápido para a detecção qualitativa de anticorpos contra o HIV 1 (IgG e IgM), incluindo o grupo M e o grupo O, e HIV 2, em sangue total, soro ou plasma, através de imunoensaio cromatográfico rápido de terceira geração, do laboratório Abon Biopharm.

Teste rápido para Sífilis – Kit Sífilis Bio®, que consiste num teste imunocromatográfico rápido para determinação qualitativa de anticorpos totais (IgG, IgM e IgA) anti-*Treponema pallidum* em amostras de soro, plasma ou sangue total, do laboratório Bioclin.

Teste rápido para Hepatite B – teste imunocromatográfico rápido para determinação qualitativa de antígeno de superfície do vírus da Hepatite B (HBsAg), subtipos ad e ay, em amostras de soro, plasma ou sangue total, do laboratório Bioclin.

4.6.2 Padronização da Coleta do Teste Molecular para Detecção do SARS-CoV-2

A coleta do RT-PCR fez-se por indicação da equipe médica, a qual preenchia o formulário próprio de notificação e solicitação. A amostra foi colhida pela equipe do laboratório através de 01 (uma) amostra de swab nasal (faz-se o esfregaço nas duas narinas utilizando um swab apenas), conforme orientação do protocolo institucional do Laboratório Central de Saúde Pública (LACEN) de Sergipe. As amostras foram armazenadas sob refrigeração, entre 2°C e 8°C, e posteriormente encaminhadas em até 24 horas ao LACEN para análise.

Os kits que foram utilizados para a realização do RT-PCR foram:

- Kit BIOMOL OneStep/COVID-19®
- Kit Protocolo Charité: SARS-CoV2 (E)® (Bio Manguinhos)

4.7 Coleta de Dados

Os dados foram coletados em prontuários médicos tendo como base as informações constantes no cartão pré-natal das gestantes e mais os dados presentes nas fichas de internação e acompanhamento dessas gestantes e também de seus respectivos neonatos internados na MNSL. A autora foi responsável pela avaliação dos mencionados documentos e pela coleta dos dados.

Os dados incluíam a identificação materna, com nome, idade, endereço, procedência, ocupação habitual, dados clínicos das gestações anteriores e atual, dados relacionados ao parto e complicações puerperais, bem como o desfecho hospitalar materno. Em relação aos RNs, foram coletados os dados antropométricos do nascimento, idade gestacional, boletim de Apgar, diagnósticos clínicos durante o internamento, exames laboratoriais e terapias administradas, além do desfecho hospitalar.

Os dados coletados foram reunidos em um instrumento elaborado pela autora (Apêndice A).

4.8 Procedimento da Coleta de Dados

- Levantamento dos RNs com teste diagnóstico molecular positivo no período selecionado da pesquisa através da base de dados do Serviço de Apoio Diagnóstico e Terapêutico (SADT) da instituição, bem como da base de dados do Serviço de Controle de Infecção Hospitalar (SCIH);
- Levantamento dos RNs controles, no mesmo período da pesquisa, através do livro de registro de sala de parto, que contém registrados dados como nome da genitora, data de nascimento, hora de nascimento, tipo de parto, IG, peso de nascimento e sexo;
- Recrutamento dos prontuários dos pacientes selecionados, bem como o de suas genitoras, no Serviço de Arquivamento Médico e Estatística (SAME);
- Análise dos prontuários físicos da mãe e do RN, com preenchimento do instrumento de coleta; na ausência do prontuário materno, o que ocorre nas situações em que o recém-nascido foi transferido de outro serviço, as informações referentes às

genitoras foram preenchidas com os dados constantes no relatório de transferência e no prontuário do RN; e

- Transferência dos dados coletados no instrumento de coleta para o banco de dados para posterior análise estatística.

4.9 Variáveis da Pesquisa

4.9.1. Variável Dependente

Evolução clínico-hospitalar dos RN infectados pelos SARS-CoV-2 no período neonatal e dos seus controles.

4.9.2 Variáveis Independentes

a) Relacionadas às mães: as características sociodemográficas, clínicas e obstétricas maternas;

b) Relacionadas aos RNs: os dados clínicos relacionados ao nascimento.

4.10 Análise e Estatística dos Dados

As variáveis quantitativas foram descritas por meio de frequências relativas e absolutas, quando categóricas, e medidas de tendência central (média e mediana) e medidas de dispersão (desvio padrão e intervalo interquartil), quando contínuas.

A hipótese de independência entre variáveis categóricas foi testada por meio dos testes Qui-Quadrado de Pearson e Exato de Fisher. O pressuposto de aderência das variáveis contínuas à distribuição normal foi testado pelo teste de Shapiro-Wilks. Como não foi confirmado, a hipótese de igualdade de medianas foi testada por meio do teste de Mann-Whitney para duas amostras independentes. Além destes, foram calculados tamanhos de efeito “h” de Cohen para proporções com interpretação: $|h| < 0,2$ negligenciável, $0,2 < |h| < 0,5$ pequeno, $0,5 < |h| < 0,8$ médio e $|h| > 0,8$ grande (COHEN, 2013).

Outrossim, foram calculados os tamanhos de efeito correlação rank bisserial, que avalia o nível de evidência em favor de uma determinada hipótese. Foram estimados riscos relativos brutos e ajustados para óbito neonatal por meio da regressão de Poisson com erros padrões robustos. O nível de significância adotado foi de 5%, e o software R Core Team 2022 (Versão 4.2.1) foi o utilizado.

4.11 Aspectos Éticos da Pesquisa

Em consonância com o disposto nas Resoluções 466/12 e 510/16 do Conselho Nacional de Saúde, a pesquisa foi iniciada após a aprovação pelo CEP/UNIT (Comitê de Ética em Pesquisa com Seres Humanos da Universidade Tiradentes). Este projeto foi submetido ao Comitê de Ética, sendo aprovado em 11 de outubro de 2021, com o Certificado de Apresentação de Apreciação Ética (CAAE) de número 48132520.6.0000.5371 (Anexo A).

5 RESULTADOS

Durante o período do estudo, ocorreram 3.894 nascimentos de crianças vivas na MNSL, dentre as quais 25 (0,64%) foram diagnosticadas com COVID-19 no período neonatal, resultando em uma taxa de incidência de 64,2/10.000 nascidos vivos (IC 95%: 43,5-94,6). Foram selecionados 50 controles, pareados por sexo e faixa de idade gestacional.

As características sociodemográficas e obstétricas maternas dos casos e dos controles estão apresentadas na Tabela 1. As variáveis analisadas tiveram distribuição homogênea nos dois grupos estudados. Em ambos os grupos, a maioria das gestantes era multigesta, com gestação atual de feto único, e nenhuma delas teve teste rápido positivo para Hepatite B.

Tabela 1 – Distribuição das características sociodemográficas e obstétricas maternas de acordo com os grupos Caso e Controle - MNSL (Aracaju/SE – mar. 2020-nov. 2020)

	Grupo		valor-p
	Caso	Controle	
Idade Materna, Mediana (IIQ)	32 (28-37)	30,5 (23-34)	0,100 ^M
Procedência, n (%)			
Capital	12 (48)	24 (48)	1,000 ^Q
Interior	12 (48)	24 (48)	
Demais estados	1 (4)	2 (4)	
Zona, n (%)			
Urbana	12 (48)	25 (50)	1,000 ^F
Rural	13 (52)	25 (50)	
Número de Consultas Pré-natais, Mediana (IIQ)	5,5 (3,5-8,5)	6,5 (4-8,5)	0,892 ^W
Número de Gestações, Mediana (IIQ)	2 (2-3)	2,5 (2-3)	0,972 ^W
G, n (%)			
Primigesta	4 (16)	12 (24)	0,555 ^F
Multigesta	21 (84)	38 (76)	
Gestação, n (%)			
Única	24 (96)	45 (90)	0,657 ^F
Gemelar	1 (4)	5 (10)	
Teste Rápido HIV, n (%)	1 (4)	1 (2)	0,402 ^Q
Teste Rápido Sífilis, n (%)	2 (8)	2 (4)	0,815 ^Q
Comorbidades anteriores à gestação, n (%)	11 (44)	28 (56)	0,341 ^F
Comorbidades durante a gestação, n (%)	22 (88)	44 (88)	1,000 ^F
Hábitos e Vícios Etílico/Tabagismo, n (%)	3 (12)	6 (12)	0,503 ^Q

Legenda: n – frequência absoluta. % – frequência relativa percentual. IIQ – Intervalo Interquartil. M – Teste de Mann-Whitney. F – Teste Exato de Fisher. Q – Teste Qui-Quadrado de Pearson.

A Tabela 2 mostra as comorbidades maternas anteriores à atual gestação. A comorbidade de maior prevalência em ambos os grupos foi a hipertensão arterial crônica. Resultados estaticamente significativos foram observados apenas para outras comorbidades

(63,6% vs. 14,3%; $p=0,004$; $h=1,072$), que incluíam HIV, anemia falciforme, rinite alérgica, febre reumática, hepatite B, tumor cerebral, entre outras, com prevalência maior entre as genitoras dos neonatos com COVID-19.

Tabela 2 – Comorbidades maternas presentes anteriormente à gestação atual de acordo com os grupos Caso e Controle - MNSL (Aracaju/SE – mar. 2020-nov. 2020)

	Grupo		valor-p
	Caso n (%)	Controle n (%)	
Hipertensão arterial crônica	5 (45,5)	16 (57,1)	0,723
Diabetes Mellitus	2 (18,2)	2 (7,1)	0,562
Cardiopatía	1 (9,1)	1 (3,6)	0,490
Asma	2 (18,2)	2 (7,1)	0,562
Obesidade	4 (36,4)	3 (10,7)	0,083
Tireoidopatia	0 (0)	3 (10,7)	0,545
Miomatose uterina	1 (9,1)	4 (14,3)	1,000
Doenças Neuropsiquiátricas	2 (18,2)	0 (0)	0,074
Outras comorbidades	7 (63,6)	4 (14,3)	0,004

Legenda: n – frequência absoluta. % – frequência relativa percentual.

Nota: Teste Exato de Fisher.

Na atual gestação, as comorbidades mais frequentes, em ambos os grupos, foram os transtornos hipertensivos gestacionais, seguidos da infecção do trato urinário. Contudo, nenhuma das comorbidades elencadas apresentou diferença estatisticamente significativa (Tabela 3).

Tabela 3 – Comorbidades maternas presentes na gestação atual de acordo com os grupos Caso e Controle - MNSL (Aracaju/SE – mar. 2020-nov. 2020)

	Grupo		valor-p
	Caso n (%)	Controle n (%)	
Transtornos Hipertensivos Gestacionais	13 (59,1)	24 (54,5)	0,796
ITU¹	8 (36,4)	14 (31,8)	0,785
DMG²	5 (22,7)	7 (15,9)	0,515
DPP³	2 (9,1)	1 (2,3)	0,256
Transtornos do líquido amniótico e membranas ovulares	6 (27,3)	12 (27,3)	1,000
Amniorrexe prematura	2 (9,1)	9 (20,5)	0,312
Outros	6 (27,3)	13 (29,5)	1,000

Legenda: n – frequência absoluta. % – frequência relativa percentual.

Nota: Teste Exato de Fisher.

O parto cirúrgico foi realizado em 18 (72%) gestantes dos casos, enquanto nos controles, em 26 (52%), sem diferenças estatisticamente significativas. A indicação mais frequentemente descrita em ficha do ato cirúrgico deveu-se aos transtornos hipertensivos

¹ Infecção do Trato Urinário

² Diabetes Mellitus Gestacional

³ Descolamento Prematuro de Placenta

gestacionais. A COVID-19, suspeita ou confirmada, esteve presente como indicação dessa via de parto (27,8% vs. 0%; $p=0,008$; $h=1,11$), com diferença estatisticamente significativa entre os grupos, e a infecção do sítio cirúrgico foi a principal complicação encontrada no pós-parto (Tabela 4).

Tabela 4 – Distribuição das variáveis relacionadas ao parto de acordo com os grupos Caso e Controle – MNSL (Aracaju/SE – mar. 2020-nov. 2020)

	Grupo		valor-p
	Caso <i>n</i> (%)	Controle <i>n</i> (%)	
Bolsa Amniótica, <i>n</i> (%)			
Íntegra	18 (72)	22 (44)	0,075 ^Q
Rota < 18 horas	4 (16)	16 (32)	
Rota ≥ 18 horas	3 (12)	12 (24)	
Via de Parto, <i>n</i> (%)			
Vaginal	7 (28)	24 (48)	0,136 ^F
Cesárea	18 (72)	26 (52)	
Indicação de Cesáreas, <i>n</i> (%)			
Síndromes Hipertensivas	7 (38,9)	16 (61,5)	0,220 ^F
Sofrimento Fetal Agudo	3 (16,7)	4 (15,4)	1,000 ^F
Iteratividade	1 (5,6)	3 (11,5)	0,634 ^F
Desproporção céfalo-pélvica	0 (0)	2 (7,7)	0,505 ^F
Síndromes Hemorrágicas	2 (11,1)	1 (3,8)	0,558 ^F
Apresentação Pélvica	0 (0)	2 (7,7)	0,505 ^F
Diabetes Gestacional	3 (16,7)	2 (7,7)	0,386 ^F
Oligodrâmnio/Anidrâmnio	1 (5,6)	1 (3,8)	1,000 ^F
Amniorrexe prematura	1 (5,6)	1 (3,8)	1,000 ^F
Gemelaridade	0 (0)	1 (3,8)	1,000 ^F
Cardiopatia	1 (5,6)	1 (3,8)	1,000 ^F
Cesárea anterior	1 (5,6)	4 (15,4)	0,634 ^F
Centralização fetal ao Doppler	2 (11,1)	2 (7,7)	1,000 ^F
COVID-19 suspeita/confirmada	5 (27,8)	0 (0)	0,008 ^F
Outros	3 (16,7)	5 (19,2)	1,000 ^F
Intercorrência ou Complicação Pós-parto, <i>n</i> (%)			
Sim	6 (24)	8 (16)	0,531 ^F
Não	19 (76)	42 (84)	

Legenda: *n* – frequência absoluta. % – frequência relativa percentual. F – Teste Exato de Fisher. Q – Teste Qui-Quadrado de Pearson.

Entre as genitoras de ambos os grupos, 18 (24%) apresentaram história de sinais e/ou sintomas sugestivos de COVID-19. A tosse foi o sintoma mais frequentemente relatado, estando presente em 13 (72,2%), seguida por rinorreia em 5 (27,8%) destas. Foram ainda encontrados febre, dor na garganta, dispneia, mialgia, hipoxemia e anosmia. Uma das pacientes foi admitida com quadro de insuficiência respiratória grave, em uso de ventilação mecânica, o que não permitiu detalhar os sintomas prévios.

A Tabela 5 mostra a distribuição do teste molecular RT-PCR das genitoras. O exame foi realizado em 17 pacientes sintomáticas e em uma paciente assintomática, apresentando uma taxa de positividade de 72,2%. Na análise estatística realizada com o

grupo controle, foram encontradas diferenças significativas acerca da presença de sinais e sintomas sugestivos de COVID-19 (68% vs. 2%; $p < 0,001$; $h = 1,065$) e dos resultados detectáveis do teste molecular (52% vs. 0%; $p < 0,001$; $h = 1,611$).

Tabela 5 – Distribuição das variáveis relacionadas à COVID-19 nas gestantes de acordo com os grupos Caso e Controle - MNSL (Aracaju/SE – mar. 2020-nov. 2020)

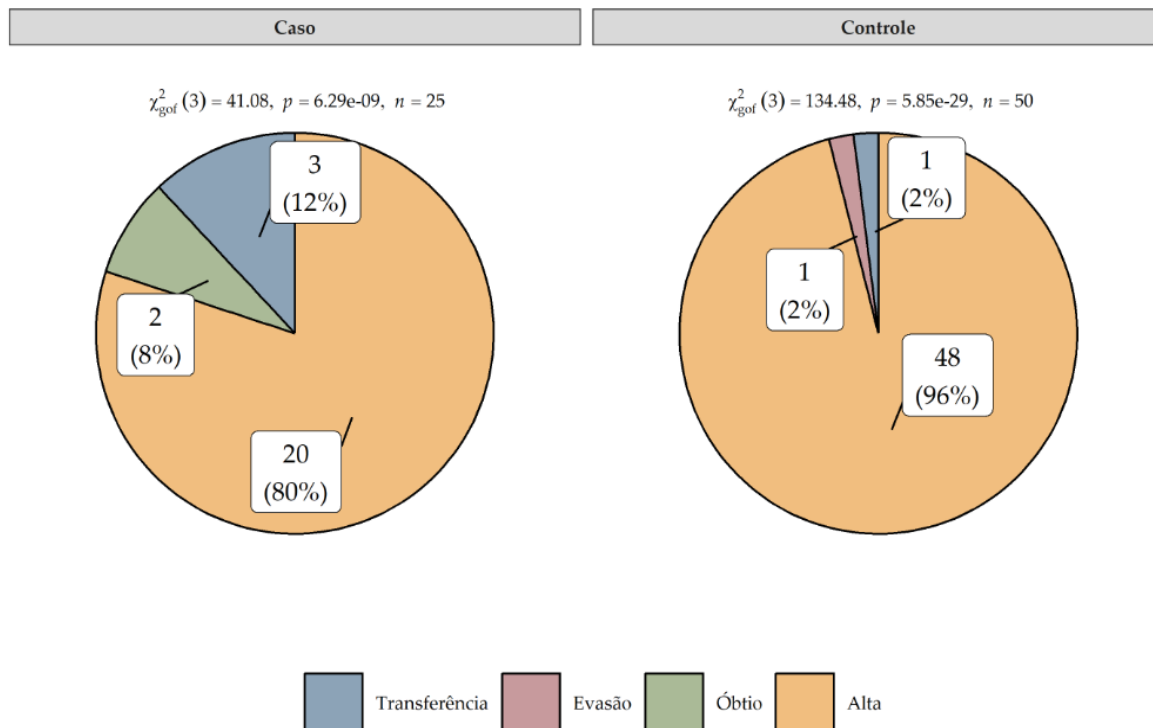
	Grupo		valor-p
	Caso <i>n</i> (%)	Controle <i>n</i> (%)	
Sinais e sintomas sugestivos de COVID-19, <i>n</i> (%)			
Sim	17 (68)	1 (2)	<0,001 ^F
Não	8 (32)	49 (98)	
RT-PCR materno, <i>n</i> (%)			
Detectável	13 (52)	0 (0)	<0,001 ^Q
Não detectável	4 (16)	1 (2)	
Não colhido	8 (32)	49 (98)	

Legenda: *n* – frequência absoluta. % – frequência relativa percentual. F – Teste Exato de Fisher. Q – Teste Qui-Quadrado de Pearson.

A Figura 5 representa a distribuição das frequências do desfecho entre as mães dos grupos. Pode ser notada a ocorrência de uma relação estatisticamente significativa ($p = 0,04$) entre os desfechos, em que a prevalência de alta hospitalar foi menor no grupo caso quando comparado ao controle (20 (80%) vs. 48 (96%); $p = 0,04$; $h = 0,52$), e, em relação ao óbito, a prevalência foi maior (2 (8%) vs. 0 (0%); $p = 0,04$; $h = 0,57$). Das quatro transferências hospitalares maternas, três genitoras (75%) foram encaminhadas à UTI, e a outra transferência foi realizada para leito de enfermagem específica para tratamento de COVID-19. Em relação aos dois óbitos maternos da amostra, as puérperas tinham diagnóstico de infecção pelo SARS-CoV-2 confirmado pelo teste molecular, entretanto em apenas um dos casos a paciente apresentava critérios para SRAG.

Figura 5 – Desfechos maternos de acordo com os grupos Caso e Controle – MNSL (Aracaju/SE – mar. 2020-nov. 2020)

$$\chi^2_{\text{Pearson}}(3) = 8.10, p = 0.04, \widehat{V}_{\text{Cramer}} = 0.26, \text{CI}_{95\%} [0.00, 1.00], n_{\text{obs}} = 75$$



Os dados clínicos dos RNs ao nascimento apontaram que a apresentação cefálica foi a mais frequente em ambos os grupos. Não houve nenhum RN pós-termo, porém o parto prematuro ocorreu em 68% de ambos os grupos, considerando que a faixa de idade gestacional foi um dos critérios de pareamento. Além disso, 20 (80%) dos casos e 29 (58%) dos controles necessitaram de assistência em UTI ou em unidade de cuidados intermediários ($p=0,147$) (Tabela 6).

Tabela 6 – Distribuição dos dados clínicos dos recém-nascidos ao nascimento de acordo com os grupos Caso e Controle – MNSL (Aracaju/SE – mar. 2020-nov. 2020)

	Grupo		valor-p
	Caso	Controle	
Apresentação, n (%)			
Cefálica	20 (80)	42 (84)	0,750 ^F
Pélvica	5 (20)	8 (16)	
Sexo, n (%)			
Feminino	12 (48)	24 (48)	1,000 ^F
Masculino	13 (52)	26 (52)	
Idade Gestacional, Mediana (IIQ)	35 (33,1-37,1)	35,8 (33-38,7)	0,309 ^M
Classificação do RN quanto à Idade Gestacional, n (%)			
Prematuro extremo (<28 semanas)	2 (8)	4 (8)	1,000 ^Q
Prematuro moderado (28 a 33 e 6 dias)	6 (24)	12 (24)	
Prematuro tardio (34 a 36 e 6 dias)	9 (36)	18 (36)	
Termo	8 (32)	16 (32)	
Peso de nascimento, Mediana (IIQ)	2224 (1520-2754)	2286,5 (1350-3039)	0,762 ^M
Classificação do RN quanto ao peso, n (%)			
Extremo baixo peso	1 (4)	8 (16)	0,323 ^Q
Muito baixo peso	5 (20)	5 (10)	
Baixo peso	10 (40)	17 (34)	
Peso adequado	9 (36)	20 (40)	
Classificação quanto à adequação do peso à Idade Gestacional, n (%)			
PIG	7 (28)	13 (26)	0,385 ^Q
AIG ⁴	14 (56)	34 (68)	
GIG ⁵	4 (16)	3 (6)	
Necessidade de Reanimação Neonatal, n (%)			
Sim	11 (44)	15 (30)	0,304 ^F
Não	14 (56)	35 (70)	
Apgar do quinto minuto, Mediana (IIQ)	9 (8-9)	9 (9-10)	0,137 ^T
Assistência imediata após o nascimento, n (%)			
UTIN/UCE	17 (68)	23 (46)	0,147 ^Q
UCINCo	3 (12)	6 (12)	
ALCON ⁶	5 (20)	21 (42)	

Legenda: n – frequência absoluta. % – frequência relativa percentual. IIQ – Intervalo Interquartil. M – Teste de Mann-Whitney. F – Teste Exato de Fisher. Q – Teste Qui-Quadrado de Pearson. T – Teste t para amostras independentes.

A Tabela 7 mostra os dados referentes aos diagnósticos clínico-laboratoriais descritos em prontuário durante o internamento dos RNs. Resultados estatisticamente significativos foram observados apenas para os distúrbios glicêmicos e hidroeletrólíticos que não incluíam a hipoglicemia (16% vs. 2%; p=0,040; h=0,539), bem como para o diagnóstico de déficit de sucção (20% vs. 2%; p=0,014; h=0,644), cuja prevalência foi maior entre os RN diagnosticados com COVID-19.

⁴ Adequado para Idade Gestacional

⁵ Grande para Idade Gestacional

⁶ Alojamento Conjunto

Tabela 7 – Distribuição das variáveis de diagnóstico clínico-laboratorial dos recém-nascidos durante o internamento hospitalar de acordo com os grupos Caso e Controle - MNSL (Aracaju/SE – mar. 2020-nov. 2020)

	Grupo		valor-p
	Caso	Controle	
Diagnósticos durante internamento, n (%)			
Distúrbios Respiratórios do RN			
SDR ⁷	7 (28)	14 (28,6)	1,000
Outros	12 (48)	15 (30,6)	0,136
Distúrbios Hematológicos do RN			
Anemia	8 (32)	9 (18)	0,242
Outros	3 (12)	2 (4)	0,326
Distúrbios Gastrointestinais do RN			
Enterocolite	2 (8)	1 (2)	0,256
Outros	5 (20)	5 (10)	0,286
Distúrbios glicêmicos e hidroeletrolíticos			
Hipoglicemia	11 (44)	12 (24)	0,111
Outros	4 (16)	1 (2)	0,040
Doenças Cardiovasculares			
PCA ⁸	2 (8)	4 (8)	1,000
Outras	4 (16)	0 (0)	0,016
Distúrbios Neurológicos			
Convulsões Neonatais	2 (8)	1 (2)	0,256
Hemorragias intracranianas	1 (4)	2 (4)	1,000
Asfixia Neonatal	4 (16)	4 (8)	0,429
Parada Cardiorrespiratória com reversão	2 (8)	1 (2)	0,256
Icterícia Neonatal	16 (64)	24 (48)	0,226
Insuficiência Renal Aguda	1 (4)	3 (6)	1,000
Déficit de Sucção	5 (20)	1 (2)	0,014
Tocotraumatismo	1 (4)	5 (10)	0,657
Infecção/Sepse neonatal	17 (68)	31 (62)	0,799
Infecção Fúngica Sistêmica	3 (12)	3 (6)	0,394
Malformações Congênitas	1 (4)	2 (4)	1,000
RN sem patologia	2 (8)	9 (18)	0,318
Outras patologias	10 (40)	16 (32)	0,608

Legenda: n – frequência absoluta. % – frequência relativa percentual.

Nota: Teste Exato de Fisher.

Quando foram listados os possíveis sinais e sintomas que poderiam fazer parte do espectro clínico da COVID-19 entre ambos os grupos estudados, foram observados resultados estatisticamente significativos para a presença de sintomas sugestivos da infecção pelo SARS-CoV-2, descritos em prontuário durante internamento e/ou reinternamento do RN (16 (64%) vs. 3 (6%), $p < 0,001$; $h = 1,36$). A Tabela 8 aponta que houve uma maior prevalência no grupo dos casos, que foi estatisticamente significativa ($p < 0,05$), para os seguintes sinais e sintomas: febre (20% vs. 0%; $p = 0,003$); desconforto respiratório não relacionado a patologias próprias do RN, à infecção ou à sepse (16% vs. 0%; $p = 0,01$); derrame pericárdico (12% vs. 0%; $p = 0,034$); diarreia (12% vs. 0%; $p = 0,034$) e déficit de sucção (20% vs. 2%; $p = 0,014$).

⁷ Síndrome do Desconforto Respiratório

⁸ Persistência do Canal Arterial

Tabela 8 – Sinais e Sintomas sugestivos de COVID-19 de acordo com os grupos Caso e Controle – MNSL (Aracaju/SE – mar. 2020-nov. 2020)

	caso n (%)	controle n (%)	valor-p
Sinal/sintoma sugestivo de COVID-19			
Febre	5 (20)	0 (0)	0,003
Manifestações respiratórias			
Sintomas nasais	1 (4)	0 (0)	0,333
Tosse	1 (4)	0 (0)	0,333
Desconforto respiratório não relacionado a patologias próprias do RN, à infecção ou à sepse	4 (16)	0 (0)	0,010
Derrame pleural	1 (4)	0 (0)	0,333
Manifestações cardíacas			
Pericardite	1 (4)	0 (0)	0,333
Derrame pericárdico	3 (12)	0 (0)	0,034
Manifestações gastrointestinais			
Diarreia	3 (12)	0 (0)	0,034
Hemorragia digestiva alta	1 (4)	1 (2)	1,000
Colestase	1 (4)	2 (4)	1,000
ECN	2 (8)	1 (2)	0,256
Déficit de sucção	5 (20)	1 (2)	0,014
Manifestação cutânea	1 (4)	0 (0)	0,333

Legenda: n – frequência absoluta. % – frequência relativa percentual.

Nota: Teste Exato de Fisher.

A presença de sinais e sintomas sugestivos de COVID-19 foi um dos critérios médicos para a indicação da coleta do RT-PCR para o SARS-CoV-2, todavia os casos assintomáticos tiveram o teste molecular realizado por outras indicações, tais como ser filho de mãe suspeita ou confirmada ou contactante de caso confirmado. Entre os casos, a mediana de idade dos RN quando coletado o RT-PCR foi de 6 dias (IIQ: 3-13), dos quais 14 (56%) swabs foram colhidos ainda na fase neonatal precoce (até 6 dias de vida), sendo dois casos colhidos ainda dentro das primeiras 24 horas de vida, e 11 (44%), na fase neonatal tardia (7 a 27 dias de vida).

A Tabela 9 aponta os tratamentos ofertados aos RNs durante o internamento hospitalar, demonstrando que a maior parte recebeu pelo menos uma intervenção terapêutica durante o internamento. A antibioticoterapia foi a mais comumente descrita em ambos os grupos, entretanto não houve diferença estatística significativa para nenhuma das modalidades terapêuticas especificadas na tabela. Não havia descrição em prontuário médico dos RNs infectados pelo SARS-CoV-2 de tratamentos específicos voltados para a COVID-19.

Tabela 9 – Distribuição das variáveis de tratamentos ofertados aos recém-nascidos durante o internamento hospitalar de acordo com os grupos Caso e Controle – MNSL (Aracaju/SE – mar. 2020-nov. 2020)

	Grupo		valor-p
	Caso n (%)	Controle n (%)	
Tratamentos ofertados durante internamento, n (%)			
Sim	22 (88)	39 (78)	0,361
Não	3 (12)	11 (22)	
Antibioticoterapia	19 (86,4)	32 (82,1)	0,735
Fototerapia	17 (77,3)	24 (61,5)	0,263
Oxigenioterapia	16 (72,7)	30 (76,9)	0,763
Nutrição Parenteral	7 (31,8)	11 (28,2)	0,778
Hipotermia Terapêutica	0 (0)	1 (2,6)	1,000
Surfactante	5 (22,7)	10 (25,6)	1,000
Outros	8 (36,4)	15 (38,5)	1,000

Legenda: n – frequência absoluta. % – frequência relativa percentual.

Nota: Teste Exato de Fisher.

A Tabela 10 mostra os desfechos clínicos dos RNs. Apenas RNs com diagnóstico de COVID-19 necessitaram de reinternação hospitalar, com mediana de idade de 13 (IIQ: 7,5-19,5) dias. Os quatro RNs reinternados apresentaram sintomas/sinais sugestivos de COVID-19 como causa da nova admissão hospitalar, incluindo febre, tosse e diarreia. Resultados significativos também foram observados para a idade do desfecho hospitalar (19 (9-27) vs. 8 (3-27); $p=0,047$; $R=0,283$), com maior mediana de idade entre os casos. Dos casos que evoluíram para óbito, 3 (75%) tiveram a COVID-19 como causa básica descrita na DO.

Tabela 10 – Desfechos clínicos dos recém-nascidos de acordo com os grupos Caso e Controle – MNSL (Aracaju/SE – mar. 2020-nov. 2020)

	Grupo		valor-p
	Caso	Controle	
Recém-nascido foi reinternado, n (%)			
Sim	4 (16)	0 (0)	0,010^F
Não	21 (84)	50 (100)	
Se reinternado, quantos dias de vida, Mediana (IIQ)	13 (7,5-19,5)		
Desfecho do RN, n (%)			
Alta	21 (84)	46 (92)	0,429 ^F
Óbito	4 (16)	4 (8)	
Idade no desfecho, Mediana (IIQ)			0,047^M
	19 (9-27)	8 (3-27)	
Peso da alta, Mediana (IIQ)	2624 (2220-3702)	2428 (1980-3091)	0,317 ^M

Legenda: n – frequência absoluta. % – frequência relativa percentual. IIQ – Intervalo Interquartil. M – Teste de Mann-Whitney. F – Teste Exato de Fisher.

Na Tabela 11, estão indicados os riscos relativos brutos e ajustados para o grupo caso/controle e o desfecho do RN (óbito/vivo). Isoladamente, não houve elevação de risco

para os pacientes com COVID-19 evoluírem para óbito (RR: 2; IC95: 0,54-7,34; p=0,296). Todavia, ao serem incluídas as variáveis de ajuste (Apgar 5 min, peso ao nascer classificado, idade gestacional classificada, necessidade de reanimação neonatal e via de parto), ocorreu uma elevação de risco significativa (RR: 2,52; IC95: 1,36-4,64; p=0,003). Quando incluídas todas as variáveis de ajuste, o grupo caso elevou o risco de óbito neonatal em 2,41 vezes (IC 95%: 1,24-4,67; p=0,009). Dessa maneira, os RNs com COVID-19, considerando-se Apgar 5 min, peso ao nascer classificado, idade gestacional classificada, necessidade de reanimação neonatal, via de parto, idade materna e rotura da bolsa, tiveram maior risco de evoluírem a óbito.

Tabela 11 – Riscos Relativos brutos e ajustados para caso/controle e o desfecho do RN (óbito/vivo) – MNSL (Aracaju/SE – mar. 2020-nov. 2020)

Grupo Caso/Controle	RR	(IC95%)	valor-p
Bruto	2,00	0,54-7,34	0,296
Ajustado para Apgar 5 min >7.	1,03	0,36-2,94	0,952
Ajustado para Apgar 5 min >7 e peso ao nascer classificado.	1,18	0,46-3,06	0,732
Ajustado para Apgar 5 min >7, peso ao nascer classificado e idade gestacional classificada.	1,34	0,52-3,41	0,541
Ajustado para Apgar 5 min >7, peso ao nascer classificado, idade gestacional classificada e necessidade de reanimação neonatal.	1,41	0,59-3,36	0,432
Ajustado para Apgar 5 min >7, peso ao nascer classificado, idade gestacional classificada, necessidade de reanimação neonatal e via de parto.	2,52	1,36-4,64	0,003
Ajustado para Apgar 5 min >7, peso ao nascer classificado, idade gestacional classificada, necessidade de reanimação neonatal, via de parto e idade materna.	2,38	1,28-4,40	0,006
Ajustado para Apgar 5 min >7, peso ao nascer classificado, idade gestacional classificada, necessidade de reanimação neonatal, via de parto, idade materna e rotura da bolsa.	2,41	1,24-4,67	0,009

Legenda: RR – Risco Relativo. IC95% – Intervalo com 95% de confiança.

Nota: Regressão de Poisson com erros padrões robustos.

6 DISCUSSÃO

A incidência de casos de COVID-19 entre os neonatos nascidos na MNSL (64,2/10.000 nascidos vivos), no decorrer do presente estudo, foi superior àquela relatada por alguns autores no Brasil e em outros países. Pereira *et al.* (2023), avaliando os casos registrados de Síndrome Aguda Respiratória Grave (SRAG) decorrentes da COVID-19, em 2020 e 2021, no Brasil, encontraram taxas de incidência entre a população neonatal de 11,13/10.000 e 7,2/10.000, respectivamente. Um estudo populacional de RNs infectados pelo SARS-CoV-2 no Reino Unido apontou uma incidência de 5,6/10.000 nascidos vivos entre bebês que receberam cuidados hospitalares (GALE *et al.*, 2021). Nos Estados Unidos, país com o maior número de casos de COVID-19 no mundo, Devin *et al.* (2022), avaliando dados de mais de um milhão de RNs com diagnóstico de COVID-19, relataram uma incidência de 9,11/10.000 nascidos vivos. Na Noruega, país menos afetado pela pandemia, apenas três bebês com infecção por SARS-CoV-2 foram internados em unidade neonatal, no primeiro ano da pandemia a incidência foi de 0,8/10.000 nascidos vivos (RYAN *et al.*, 2022).

Alguns fatores que podem ser pontuados para justificar a elevada incidência quando comparada com outros estudos compreendem: a instituição onde a pesquisa foi realizada é referência para gestantes de alto risco, tem o maior número de leitos de UTIN (Unidade de Terapia Intensiva Neonatal) e de UCINCo (Unidade de Cuidados Intermediários Convencional) do estado, e a maior parte dos neonatos testados estava internado em leitos dessa complexidade.

Apesar da alta incidência de casos de COVID-19 entre os neonatos do estudo, é admissível que ainda possa ter ocorrido uma subnotificação dos casos, possibilidade também admitida por Bulut e Kato (2020) e Vasconcelos *et al.* (2023) em estudos sobre as ondas e a epidemiologia da COVID-19. O período em que foi empreendido o presente estudo correspondeu à chamada primeira onda da pandemia. Nesse período, não havia na MNSL e nem definido pelos órgãos de saúde nenhum protocolo de rastreio neonatal para COVID-19, até mesmo para aqueles filhos de mães com sintomas gripais ou com diagnóstico confirmado de COVID-19.

Ainda assim, Souza, Alves e Santana (2022) destacaram, no âmbito estadual, a importância da MNSL no contexto da COVID-19 neonatal, com base na análise dos resultados de testes moleculares realizados em neonatos durante um período de aproximadamente um ano, que incluiu o mês de janeiro de 2021, quando o quadro epidemiológico nacional demonstrava uma elevada circulação do SARS-CoV-2. Nesse

período, dos 141 casos de recém-nascidos diagnosticados no estado com infecção pelo SARS-CoV-2, a MNSL, com 77 casos (54,6%), apresentou o maior número de casos de testes positivos com relação a outras unidades de saúde do estado de Sergipe.

Na análise das variáveis relacionadas às genitoras, a mediana de idade materna em ambos os grupos não foi um fator determinante para a caracterização como gestação de alto risco a despeito do perfil da instituição. Esses achados foram similares a um estudo envolvendo gestantes com perfil equivalente, realizado por Vivian, Silva e Marrone (2020). A idade materna é um dos fatores sociodemográficos considerado como de risco materno em uma gestação. A gravidez na adolescência, aquela entre 10 a 19 anos, bem como na mulher com idade avançada, considerada maior ou igual a 35 anos, eleva o risco de complicações gestacionais e conceptuais (BRASIL, 2022b). A idade materna, ao que parece, também pode impactar na gravidade da COVID-19 em gestantes, uma vez que a literatura aponta que gestantes adolescentes apresentam uma elevada taxa de internamento em UTI, principalmente se associada a outras comorbidades (DUARTE *et al.*, 2022).

O número de consultas durante o pré-natal, apesar da vigência da pandemia, apresentou uma mediana próxima à recomendada pelo MS, que são um mínimo de seis consultas, sendo o resultado homogêneo em ambos os grupos do estudo (BRASIL, 2012). Chisini *et al.* (2021) relataram que a pandemia da COVID-19 trouxe um impacto importante na assistência à saúde da gestante, com redução dos procedimentos relacionados ao pré-natal, tais como consultas pré-natais, consultas de puerpério, realização de testes rápidos para HIV e sífilis, entre outros.

Os achados maternos do presente estudo demonstraram uma alta incidência de comorbidades, tanto prévias quanto durante a gestação. Algumas comorbidades, como hipertensão arterial crônica, diabetes mellitus, tireoidopatias, cardiopatias, entre outras, estiveram presentes em ambos os grupos estudados, o que é esperado em virtude do perfil de atendimento da instituição na qual se deu o estudo.

No curso da gestação, os transtornos hipertensivos gestacionais foi a condição mais frequente em ambos os grupos. A prevalência dos transtornos hipertensivos gestacionais é estimada em 1116,4/100.000 mulheres em idade reprodutiva. Cerca de 14% das mortes maternas em todo o mundo são atribuídas a esse transtorno, que é considerado também uma das principais causas diretas de mortalidade materna. Uma maior incidência de morte por essa condição tem sido atribuída à população de gestantes de países com piores indicadores sociodemográficos e menores índices de desenvolvimento humano (JIANG *et al.*, 2022). Para Leal *et al.* (2022), os transtornos hipertensivos da gestação são responsáveis pelo maior percentual de causa de óbitos maternos no Brasil. Os autores

destacaram que as causas indiretas, como diabetes mellitus, infecções maternas, a exemplo da sífilis, doenças cardiovasculares, entre outras, despontam como um importante contribuinte nas taxas de mortalidade (LEAL *et al.*, 2022).

A COVID-19 esteve presente em mais da metade das genitoras do grupo caso e foi responsável pela indicação de parto cesárea em 27,8% desse mesmo grupo. A COVID-19 durante a gestação pode representar um maior risco de mortalidade materna (JERING *et al.*, 2021; JAMIESON; RASMUSSEN, 2022; VILLAR *et al.*, 2021). Para Jamieson e Rasmussen (2022), as alterações fisiológicas e imunológicas inerentes à gravidez por si sós podem ser determinantes para o aumento da suscetibilidade e a ocorrência de complicações durante a infecção pelo SARS-CoV-2. Uma dessas complicações tem sido representada pela pré-eclâmpsia/eclâmpsia (GUROL-URGANCİ *et al.*, 2021; JERING *et al.*, 2021; WEI *et al.*, 2021).

As taxas de cesárea encontradas entre os dois grupos do estudo não apresentaram diferenças estatisticamente significativas. A taxa encontrada no grupo dos casos (72%) foi maior do que a relatada no Brasil, que é de 57,27% (OOBr, 2022). Na América Latina e no Caribe, os índices de cesárea são até dez vezes maiores em relação àqueles encontrados em outras regiões do mundo. Dentro de um mesmo país, tem sido constatada uma maior incidência do parto cesárea em regiões com melhor renda, entre mulheres mais instruídas e nos estabelecimentos privados (BOERMA *et al.*, 2018; DIAS *et al.*, 2022). Taxas maiores que 10% não estão associadas com redução de mortalidade materna e neonatal, e as recomendações da WHO é de que as taxas de cesariana estejam entre 10% e 15% (WHO, 2015).

A diferença estatisticamente significativa encontrada entre os dois grupos do presente estudo com relação à COVID-19, suspeita ou confirmada, como uma das indicações de intervenção cirúrgica para o parto, mesmo não havendo diferença considerável na taxa global de cesariana, pode ser compreendida à luz do estudo de Gurol-Urganci *et al.* (2021) ao demonstrarem que pode haver um maior risco para parto por cesariana eletiva ou de emergência em gestantes com COVID-19. A literatura aponta que o parto cesárea pode estar associado a desfechos maternos graves, como necessidade de suporte avançado de oxigênio ou internação em UTI, e deterioração clínica, em comparação com o parto vaginal em mulheres com COVID-19 (MARTÍNEZ-PÉREZ *et al.*, 2020).

As manifestações clínicas sugestivas de COVID-19 apresentadas durante a gestação são semelhantes às da população geral. Sintomas como febre, tosse, dor de garganta, expectoração, dispneia, além de dor muscular, fadiga, entre outros, são comumente relatados durante o curso clínico da infecção (LUO *et al.*, 2022; SHMAKOV *et*

al., 2022). Apesar de ocorrerem variações em relação à frequência dos sinais e sintomas sugestivos de COVID-19 nas gestantes, os achados do presente trabalho concordam com muitos autores, destacando a tosse entre os três sintomas mais frequentemente relatados (FIGUEIRO-FILHO; YUDIN; FARINE, 2020; MAZA-ARNEDO *et al.*, 2022; WANG *et al.*, 2022).

Os desfechos maternos desfavoráveis na população estudada estiveram relacionados ao óbito materno e à transferência hospitalar, em especial para UTI, com diferença estatisticamente significativa entre os grupos estudados. De acordo com o Observatório Obstétrico Brasileiro (OOBr), no ano de 2022, ocorreram, no Brasil, 855 óbitos maternos de causa direta. Esse número aumentou para 1.200 óbitos quando também foram consideradas as causas maternas indiretas. Até maio de 2023, 24.366 casos de SRAG por COVID-19 foram registrados em gestantes ou puérperas no Brasil, correspondendo a 1% do total de casos (OOBr, 2021).

Maza-Arnedo *et al.* (2022), estudando 447 óbitos maternos ocorridos em oito países latino-americanos nos quais todas as gestantes ou puérperas apresentavam diagnóstico de COVID-19, independentemente da causa do óbito, observaram que o diagnóstico da COVID-19 em mais da metade dos casos ocorreu no terceiro trimestre gestacional e o óbito ocorreu durante o período puerperal em 99,7% dos casos, com mediana de 7 dias entre o parto e o óbito. A causa mais frequente de óbito foi falência respiratória associada à COVID-19 grave, correspondendo a 70,5% dos casos analisados.

Strid *et al.* (2022) avaliaram o risco de internação em UTI, a necessidade de ventilação invasiva ou de oxigenação por membrana extracorpórea (ECMO) e o óbito entre as mulheres em idade fértil (15 a 44 anos) com COVID-19. Os autores observaram que as gestantes tiveram cinco vezes mais risco de serem admitidas em UTI e 76% de maior necessidade de ventilação invasiva ou ECMO em relação às mulheres não grávidas. Para esses autores, a razão de risco ajustada para o desfecho óbito foi de 1,11, quando se comparou mulheres sintomáticas em idade reprodutiva gestantes e não gestantes.

Algumas características gerais encontradas nos RNs ao nascimento no presente estudo, tais como idade gestacional, sexo e valores de Apgar no quinto minuto, foram semelhantes àsquelas descritas por Raschetti *et al.* (2020). A mediana de peso foi acima da encontrada no presente trabalho, mas esteve dentro dos valores considerados como peso adequado para o nascimento. Em ambos os grupos de RNs do estudo, foram elevadas as taxas de reanimação em sala de parto, com necessidade de, pelo menos, ventilação com pressão positiva através de ventilador manual. Esse achado contrasta com os 10% descritos na literatura (ALMEIDA *et al.*, 2022). O dado encontrado em relação à reanimação pode ter

sido impactado pelo fato de que a testagem para COVID-19 ocorreu predominantemente em RNs que receberam cuidados intensivos, uma vez que não havia protocolo de testagem dos bebês de alojamento conjunto, exceto se sintomas/sinais sugestivos presentes.

Na análise da idade gestacional, um dos critérios de pareamento utilizados no estudo, observou-se que aproximadamente 70% dos RN apresentavam idade gestacional abaixo de 37 semanas, ou seja, considerados como prematuros. A taxa encontrada no estudo é discordante daquelas encontradas no Brasil e no mundo. Apesar de haver uma variação considerável nas taxas de incidência global de partos prematuros entre regiões e países, a taxa de prematuridade descrita no Brasil em 2021 foi de 11,49%, valor esse acima da média global encontrada pela WHO, que aponta uma taxa de 9,9% de nascimentos prematuros (CAO; LIU; LIU, 2022; OOB, 2023; WHO, 2023c).

Entretanto, quando se avalia a mediana de idade gestacional do presente estudo, que foi de aproximadamente 35 semanas em ambos os grupos, observa-se que os dados encontrados são semelhantes aos dados mundiais, os quais demonstram que 85% dos nascimentos prematuros ocorreram entre 32 e 37 semanas incompletas (WHO, 2023c).

Um dos fatores que pode ter contribuído para a alta taxa de prematuridade da amostra é o fato de a instituição ter um perfil para gestantes de alto risco. Outra condição a ser analisada é a prematuridade como uma das complicações relacionadas à infecção pelo SARS-CoV-2 durante a gestação, uma vez que mais da metade das gestantes dos casos apresentou infecção confirmada pelo SARS-CoV-2 (JERING *et al.*, 2021; MAZA-ARNEDO *et al.*, 2022; SPOULOLOU *et al.*, 2021; VILAR *et al.*, 2021; WEI *et al.*, 2021). A maioria dos partos prematuros relacionados à COVID-19 tem sido clinicamente induzido devido à presença da doença nas mães, embora ainda não se conheça a taxa de parto prematuro espontâneo (RYAN *et al.*, 2022).

Na avaliação da evolução clínica dos RN durante a internação hospitalar, foi observado que, em ambos os grupos, o diagnóstico mais frequentemente encontrado foi o de sepse neonatal. A sepse é um importante agravo que contribui para a morbimortalidade neonatal. Há uma grande variação na incidência e na mortalidade por sepse, sendo a incidência cerca de 40 vezes maior, e a mortalidade duas vezes maior em países de renda média quando comparados a países de renda alta (FLEISCHMANN-STRUZEK *et al.*, 2018). Um estudo envolvendo sete países da África e da Ásia apresentou dados da incidência de sepse neonatal por suspeita clínica de 166,0/1.000 nascidos vivos, demonstrando, portanto, uma proporção substancial de neonatos com esse diagnóstico (MILTON *et al.*, 2022).

Para Tatura (2023), durante a vigência da pandemia da COVID-19, o diagnóstico diferencial entre a sepse neonatal e a infecção pelo SARS-CoV-2 tornou-se um desafio em

virtude da semelhança da apresentação clínica dos dois agravos, o que exigia uma investigação minuciosa e alta suspeição clínica. A sepse pode cursar com sintomas como instabilidade térmica, dificuldade respiratória, manifestações do SNC (hipoatividade, hipotonia, convulsões, irritabilidade, letargia), manifestações gastrointestinais (dificuldade alimentar, distensão abdominal, diarreia), instabilidade hemodinâmica, entre outros, sinais/sintomas que também são descritos na COVID-19 neonatal (AKIN *et al.*, 2022; GALE *et al.*, 2021; GARCÍA *et al.*, 2022; HAYES *et al.*, 2023; RASCHETTI *et al.*, 2020; SBP, 2022).

O uso de antibióticos foi o tratamento mais frequentemente ofertado durante o internamento hospitalar aos RNs de ambos os grupos, com taxas superiores a 80%. O uso excessivo de antibióticos em UTI é uma preocupação mundial em virtude da consequente resistência antimicrobiana. Prusakov *et al.* (2021), em um estudo que envolveu 84 UTIs neonatais de países de alta e baixa a média renda de 29 países dos cinco continentes, incluindo o Brasil, demonstraram que o uso global de antibióticos em UTIN foi frequente e prolongado, independentemente dos resultados das culturas para microrganismos. Esses autores relataram que 26% dos bebês receberam um ou mais agentes antimicrobianos, sendo que mais da metade recebeu antibióticos como terapia empírica para uma possível infecção, e que o uso foi menor em países de alta renda. Quando se considera o contexto da COVID-19, observa-se que, apesar de a coinfeção bacteriana ou de a infecção bacteriana não ser frequente na COVID-19, o uso de antibióticos em pacientes com infecção pelo SARS-CoV-2 é elevado, em especial naqueles em ambiente hospitalar, com maior gravidade clínica e maior tempo de internação (MUSTAFA *et al.*, 2023).

O quadro clínico da COVID-19 em neonatos pode ser bastante amplo e inespecífico, perpassando desde casos assintomáticos até RNs criticamente doentes (BARRERO-CASTILLERO *et al.*, 2020). Diferentemente dos dados encontrados no presente estudo, em que 36% dos RNs com diagnóstico confirmado de COVID-19 não apresentaram sintomas ou sinais sugestivos de COVID-19, no estudo de Gale *et al.* (2021), que incluiu 66 bebês com diagnóstico de infecção pelo SARS-CoV-2 ainda nos primeiros 28 dias de vida, apenas 11% dos casos foram assintomáticos. Nesses pacientes o RT-PCR foi realizado apenas por suspeita de infecção materna. Como os achados clínicos da COVID-19 em bebês infectados podem ser explicados por outras condições associadas, tais como a prematuridade, condição essa que pode evoluir com sintomas respiratórios decorrentes da síndrome do desconforto respiratório, os dados em relação à sintomatologia clínica da COVID-19 podem ser subestimados (CDC, 2020).

Nos RNs sintomáticos, diferentes sinais e sintomas inespecíficos são descritos na literatura, tais como instabilidade térmica, taquicardia, taquipneia, desconforto respiratório, tosse, apneia, distensão abdominal, dificuldade na progressão da dieta, letargia, vômitos,

entre outros (HONG *et al.*, 2020; GALE *et al.*, 2021). Não obstante, algumas condições específicas podem ser determinantes para apresentações clínicas mais graves da COVID-19 entre os neonatos. Graff *et al.* (2021), em um estudo de coorte retrospectivo, demonstraram que a idade de 0 a 3 meses foi um preditor demográfico significativo para necessidade de internação e suporte respiratório, e condições como imunossupressão, doença gastrointestinal, história de parto prematuro, entre outras, também estiveram associadas à necessidade de admissão hospitalar.

A febre tem sido o sinal clínico mais amplamente descrito na literatura nos RNs sintomáticos (GARCÍA *et al.*, 2022; HOWARD-JONES *et al.*, 2022; RASCHETTI *et al.*, 2020). Esse achado também foi o mais comumente relatado nos prontuários examinados no presente estudo. Outros sinais e sintomas respiratórios, como insuficiência respiratória, tosse, taquipneia e retrações torácicas, manifestações gastrointestinais, representadas principalmente por diarreia, vômitos e intolerância alimentar, manifestações neurológicas, como hipertonia, irritabilidade e letargia, além de sintomas cardiovasculares inespecíficos, como hipotensão e taquicardia, e, menos frequentemente, sintomas cutâneos, também são relatados (AKIN *et al.*, 2022; BARRERO-CASTILLERO *et al.*, 2020; GARCÍA *et al.*, 2022; RASCHETTI *et al.*, 2020). Alguns desses sinais e sintomas foram encontrados e descritos no atual estudo.

O desconforto respiratório, expresso por taquipneia e retrações torácicas, foi a manifestação respiratória preponderante entre os RNs avaliados. Esse achado também foi relatado por autores como Raschetti *et al.* (2020) e Devin *et al.* (2022). Para Akin *et al.* (2022), avaliando 176 neonatos com COVID-19, e a tosse foi a manifestação respiratória mais prevalente, presente em 21,6% dos neonatos infectados, seguida pela taquipneia e pelas retrações torácicas.

Em relação aos exames radiológicos, os prontuários examinados da presente amostra não revelaram alterações radiológicas que fossem sugestivas ou justificadas pela COVID-19. A literatura descreve que a radiografia de tórax pode ser normal na maior parte dos pacientes neonatais com diagnóstico de COVID-19, entretanto, quando alterada, os achados mais frequentemente descritos em literatura são imagens de consolidação ou infiltração, padrão intersticial-alveolar e opacidades em vidro fosco, que também podem ser visualizadas na tomografia de tórax (GARCÍA *et al.*, 2022; SPOULOU *et al.*, 2021; RASCHETTI *et al.*, 2020).

O derrame pleural esteve presente no exame de imagem de um RN pertencente ao grupo dos casos. Na fase neonatal, o derrame pleural pode ter diversas etiologias, que envolvem desde causas congênitas, como a hidropsia fetal, como também causas

adquiridas, dentre as quais aquele secundário ao pós-operatório de cirurgia cardíaca, ao extravasamento de nutrição parenteral pelo cateter central, à pneumonia, entre outras (BARBOSA *et al.*, 2015). Armanpoor e Armanpoor (2022) descreveram o caso de um neonato de 31 semanas de idade gestacional que evoluiu no quinto dia de vida com piora do quadro respiratório em decorrência de um derrame pleural à direita, sendo realizado concomitantemente o teste molecular para COVID-19, confirmando o diagnóstico da infecção, sugerindo, dessa forma, que o derrame pleural fosse decorrente da infecção pelo SARS-CoV-2.

Dentre as manifestações gastrointestinais, a diarreia foi a mais frequente. Esse achado está de acordo com o descrito por autores como Gale *et al.* (2021), García *et al.* (2022) e Raschetti *et al.* (2020). Dos RNs avaliados no estudo, três evoluíram com quadro de enterocolite necrosante (ECN), dois deles com diagnóstico de COVID-19. Um dos RN nasceu com 34 semanas e 2 dias, pesando 1.100 gramas. O outro foi de 30 semanas e pesou 1.520 gramas.

Apesar de não ter havido diferença estatisticamente significava relacionada à ECN entre os grupos estudados, é importante destacar que há na literatura descrição de ECN associada à COVID-19. Mannix *et al.* (2021) reportaram o caso de um prematuro tardio de 34 semanas, peso de nascimento de 2.031 gramas, mãe com COVID-19 confirmada por exame realizado por triagem de rotina com RT-PCR, porém assintomática, que evoluiu com quadro de ECN – radiografia com sinais de pneumatose intestinal com 30 horas de vida –, além de infecção pelo SARS-CoV-2 detectada com 48 horas de vida. Os autores sugeriram que a infecção pelo SARS-CoV-2 provavelmente esteve associada a essa grave manifestação intestinal, uma vez que as características epidemiológicas de idade gestacional, peso de nascimento e início do quadro não foram compatíveis com aquelas mais frequentemente associadas à ECN relatadas na literatura.

Em relação aos casos descritos no presente estudo nos RNs infectados pelo SARS-CoV-2, pode-se observar que foram acometidos bebês prematuros moderado ou com muito baixo peso, entretanto o início do quadro clínico foi precoce, dentro da primeira semana de vida, sendo um deles com evolução fulminante, o que também pode sugerir a associação do quadro com a infecção pelo SARS-CoV-2

As manifestações cardiovasculares em neonatos com COVID-19 incluem taquicardia, hipotensão e bradicardia, sintomas esses bastante inespecíficos (GARCÍA *et al.*, 2022; RASCHETTI *et al.*, 2020). Entretanto, o quadro de SIM-P associada à COVID-19, condição rara que pode acometer crianças e adolescentes de 0 a 19 anos, tem gravidade importante e está associada a uma alta morbimortalidade. Como critérios diagnósticos de

SIM-P, estão presentes sinais clínicos de comprometimento multissistêmico que envolvem o sistema cardiovascular, a saber: disfunção miocárdica, pericardite, valvulite ou anormalidades em coronárias (incluindo achados no ecocardiograma ou elevação da troponina ou do peptídeo natriurético) (MOLLOY *et al.*, 2022; WHO, 2021b). Na amostra do atual estudo, um neonato evoluiu com quadro de taquidispneia e cianose no décimo segundo dia de vida, sendo então diagnosticada a COVID-19 pelo RT-PCR. Após 48 horas do diagnóstico, o bebê evoluiu com sopro, e o ecocardiograma realizado demonstrou espessamento pericárdico em parede posterior e lateral do ventrículo esquerdo, compatível com pericardite aguda, a qual foi atribuída à infecção pelo SARS-CoV-2. Apesar de a pericardite estar no espectro de manifestações sistêmicas da SIM-P, em virtude da ausência de outros critérios clínicos e laboratoriais necessários para o diagnóstico, não foi possível o reconhecimento desse agravo.

O derrame pericárdico foi a outra manifestação cardíaca encontrada em dois RNs infectados do estudo. No primeiro caso, RN prematuro extremo, 27 semanas, peso de nascimento 1.080 gramas, apresentou o diagnóstico de derrame pericárdico moderado no terceiro dia de vida, identificado no ecocardiograma de rotina realizado em prematuros extremos. Apresentou swab positivo para SARS-CoV-2 também no terceiro dia de vida. O segundo caso foi de um outro prematuro extremo, 27 semanas e 2 dias de idade gestacional, que nasceu pesando 588 gramas, diagnóstico de COVID-19 no quinto dia de vida e ecocardiograma do sexto dia de vida apresentando hipocontratilidade difusa biventricular leve, derrame pericárdico leve, persistência do canal arterial e refluxo tricúspide e mitral, evoluindo com óbito no décimo dia de vida, atribuído à COVID-19.

Em adultos, têm sido descritas diversas manifestações cardíacas potencialmente graves, tais como isquemia miocárdica, miocardite, arritmias, cardiomiopatia e choque cardiogênico (GUPTA *et al.*, 2020). O derrame pericárdico também é descrito em literatura como manifestação extrapulmonar da COVID-19 nessa população, entretanto não está claro se estaria relacionado à miocardite ou pericardite subjacente, sendo recomendado descartar outros fatores causais para o quadro (AL-TARBSHEH *et al.*, 2022). Apesar de as infecções serem uma causa comum de derrame pericárdico, um estudo epidemiológico envolvendo mais de seis mil crianças e adolescentes hospitalizados com derrame pericárdico apontou as doenças estruturais cardíacas e as cirurgias cardíacas como as causas mais comuns de derrame pericárdico na população neonatal (SASAKI *et al.*, 2022). Não foi encontrado na literatura descrição de derrame pericárdico como manifestação clínica da COVID-19 em neonatos, não sendo possível definir claramente se essa manifestação foi decorrente da infecção pelo SARS-CoV-2 ou um achado de uma pericardite e/ou miocardite subjacentes.

Nos RNs com SARS-CoV-2 do estudo, não foram encontradas as manifestações neurológicas habitualmente descritas na literatura, o que pode estar relacionado à inespecificidade de alguns dos sintomas, também presentes em outros quadros clínicos comuns ao RN, tais como a sepse neonatal, que pode cursar com letargia, irritabilidade, convulsões, hipotonia, entre outros (HAYES *et al.*, 2023). Não obstante, o déficit de sucção foi um dos sintomas com diferença estatisticamente significativa entre os grupos, com predominância entre os casos.

A deglutição é um processo fisiológico que envolve um sistema neural complexo, capaz de coordenar a sequência sugar-engolir-respirar, de forma voluntária, durante a ingestão de alimentos, e de forma involuntária, durante a deglutição da saliva (GARCIA; QUEIJA, 2017). O déficit de sucção no neonato tem sido associado a fatores como prematuridade, baixo peso ao nascer, intercorrências clínicas no período neonatal, distúrbios metabólicos, déficits neurológicos, defeitos congênitos (fissuras labiopalatinas, por exemplo), algumas práticas terapêuticas como intubação prolongada e uso de sondas oro ou nasogástricas, entre outros fatores (HORTON *et al.*, 2018; SANCHES, 2004). Dessa forma, em virtude da possibilidade de ser também uma manifestação neurológica inespecífica, pode ser compreendida dentro de uma das possíveis manifestações neonatais neurológicas da COVID-19.

Em revisão de literatura, Armas-Navarro *et al.* (2023), estudando pacientes adultos internados em UTI para identificar fatores de risco presentes em pacientes com disfagia, observaram que esse sintoma esteve presente em quase metade da amostra estudada, sendo maior entre pacientes internados por COVID-19. Valores significativos de *Odds Ratio* para o desenvolvimento de disfagia incluíram a COVID-19, a alta permanência em UTI, antecedentes neurológicos, entre outros. Essas disfunções orais, até o presente, não aparecem na literatura relacionada à COVID-19 em neonatos.

Entre os RNs com infecção pelo SARS-CoV-2 deste estudo, mais da metade teve o diagnóstico confirmado ainda no período neonatal precoce, com mediana de 6 (seis) dias de vida, com 2 (dois) casos apresentando o teste molecular positivo com menos de 24 horas de vida. Na amostra de Gale *et al.* (2021), a idade mediana foi de 9,5 dias, com dois casos diagnosticados por swab nasofaríngeo coletado em até 12 horas de vida, decorrente de possível transmissão vertical. Devin *et al.* (2022) relataram um tempo médio para o diagnóstico de 14,5 dias, com dois RNs diagnosticados com COVID-19 por swab orofaríngeo colhido dentro das primeiras 24 horas de vida, sugerindo possível transmissão vertical ou colonização perinatal.

Como critérios diagnósticos para infecção intrauterina, a WHO (2021a) requer três critérios não excludentes: infecção materna, que pode ser suspeita, provável ou confirmada, em qualquer idade gestacional; evidência de exposição fetal intrauterina, demonstrada por uma ou mais amostras positivas com idade < 24 horas; evidência de persistência viral e/ou resposta imune através de RT-PCR em amostra estéril com 24 a 48 horas de vida. Para evidência de exposição fetal intrauterina, o RT-PCR pode ser colhido de amostras estéreis (exemplo: líquido amniótico por amniocentese ou coleta estéril na cesariana antes da ruptura da membrana amniótica, amostra do trato respiratório inferior por lavado broncoalveolar), em amostras não estéreis (exemplo: swab orofaríngeo) ou em tecido placentário. Também se consideram sorologias IgM e IgA.

Quando se avaliaram os dois RNs que apresentaram amostras positivas dos swabs orofaríngeos colhidos antes das 24 horas de vida, tem-se que uma das genitoras apresentava sintomas sugestivos de COVID-19 (tosse, anosmia e ageusia), com teste molecular positivo para o SARS-CoV-2 cinco dias antes do parto. A outra genitora evoluiu com quadro de dispneia, necessidade de oxigenoterapia inalatória, aproximadamente três horas após o parto, sem causa específica aparente. O RT-PCR dessa puérpera foi coletado no dia seguinte ao início do quadro clínico, porém o resultado foi negativo, o que poderia ser justificado pelo tempo precoce de coleta do exame frente ao tempo da sintomatologia.

Entretanto, apesar de preencher dois dos critérios propostos pela WHO (2021a) para o diagnóstico de infecção intrauterina, não houve registro da evidência de persistência viral e/ou resposta imune, através de RT-PCR em amostra estéril, com 24 a 48 horas de vida, não sendo possível o diagnóstico confirmatório dessa via de infecção.

A infecção materna pelo SARS-CoV-2, suspeita ou confirmada, foi a indicação mais comumente encontrada para a coleta do RT-PCR na amostra estudada, presente em 12 (48%) dos neonatos. Entretanto, outras indicações também nortearam a coleta de amostras em bebês, tais como a presença de sinais e sintomas sugestivos de COVID-19 e o fato de o RN ser contactante de indivíduo sintomático ou com diagnóstico confirmado de COVID-19 que não fosse a genitora. Os resultados do presente estudo foram compatíveis com a literatura, que aponta a transmissão pós-natal por exposição ambiental como a via de transmissão mais frequente em neonatos (AKIN *et al.*, 2022; GALDERISI *et al.*, 2023; RASCHETTI *et al.*, 2020).

Apesar do grande impacto da COVID-19 na saúde global e nas taxas de morbimortalidade, os dados referentes à mortalidade infantil não tiveram alterações significativas quando se compara o período pré-pandemia (2019) com 2020 e 2021. As taxas de mortalidade infantil foram de 12,4%, 11,5% e 11,5% para os respectivos anos e um

percentual de aproximadamente 66% de óbitos por causas claramente evitáveis para os três anos avaliados (OBSERVATÓRIO DA CRIANÇA E DO ADOLESCENTE, 2023).

No presente estudo, entre os RNs infectados pelo SARS-CoV-2, a COVID-19 foi causa básica de 3 (três) (12%) óbitos ocorridos. Os dados de óbitos por infecção pelo SARS-CoV-2 na população neonatal são variáveis. Akin *et al.* (2022) encontraram uma taxa de mortalidade de 0,6% – na amostra avaliada ocorreu apenas um óbito de um RN com trissomia do 21 e cardiopatia, mas tendo como causa do óbito a síndrome respiratória aguda grave (SARS) juntamente com sepse. Entre os pacientes avaliados por Devin *et al.* (2022) também ocorreu um óbito (0,1%) relacionado provavelmente a um quadro de SIM-N. Em outros estudos não houve óbitos relacionados à COVID-19 (GALE *et al.*, 2021; MULLINS *et al.*, 2021; RASCHETTI *et al.*, 2020; SPOULOU *et al.*, 2021).

Outrossim, dados do Brasil demonstram taxas de óbitos entre crianças e neonatos bem superiores à de outros países (LOPES *et al.*, 2020). Pereira *et al.* (2023) avaliaram os dados de neonatos brasileiros com síndrome respiratória aguda grave (SARS) em decorrência da COVID-19 através dos registros do Sistema de Informação de Vigilância Epidemiológica da Gripe, que contabilizou 793 casos em 2020 e 856 em 2021. A proporção de neonatos que foram internados em UTI e que tiveram o óbito hospitalar como desfecho foi semelhante nos dois períodos, com taxas de 55,6% e 55,9% para a admissão em UTI e de 16,8% e 16,4% para o óbito hospitalar.

Na presente pesquisa, a infecção pelo SARS-CoV-2, quando avaliada isoladamente, não pôde ser considerada um fator de risco para o desfecho do RN (óbito/vivo), apesar de três RNs apresentarem em seu atestado de óbito a COVID-19 como causa básica. Estudos já citados anteriormente apontam para reduzidas taxas de mortalidade em neonatos decorrentes da COVID-19 (AKIN *et al.*, 2022; DEVIN *et al.*, 2022; GALE *et al.*, 2021). Entretanto, os dados da pesquisa denotam que o risco relativo se torna significativo quando outras condições clínicas do RN somam-se como contribuintes para o desfecho. A literatura descreve diversos fatores que podem estar associados à mortalidade neonatal, tais como idade gestacional, peso ao nascimento, índice de Apgar no quinto minuto, Síndrome do Desconforto Respiratório, presença de malformações congênitas, infecção, entre outras (GARCIA; FERNANDES; TRAEBERT, 2019; LANSKY *et al.*, 2014; REYES *et al.*, 2018).

Dentre os fatores avaliados nesta pesquisa como relacionados aos riscos relativos para o desfecho dos RNs (óbito/vivo), estiveram elencados o Apgar do quinto minuto, a idade gestacional, o peso ao nascer, a necessidade de reanimação neonatal, a via de parto, a idade materna e a rotura da bolsa amniótica. Desse modo, fica patente a necessidade de

avaliação do paciente de uma forma global e completa, uma vez que apenas um RT-PCR para COVID-19 não será definidor de desfechos clínicos durante a evolução hospitalar desses neonatos.

Como limitações do estudo, podem ser considerados: os dados foram coletados retrospectivamente por meio do registro médico e multidisciplinar em prontuário clínico, o que poderia incorrer em dados incompletos; como o estudo foi realizado em uma instituição de referência para gestação de alto risco, não apresentava dados epidemiológicos, e, dessa forma, não foi possível inferir os resultados para a população geral; a subnotificação de casos por ausência de protocolo de rastreio universal e por limitação da disponibilidade dos testes diagnósticos moleculares no primeiro ano da pandemia, que direcionou o recurso diagnóstico para pacientes mais graves.

Além disso, o conhecimento da COVID-19 no período neonatal era limitado no primeiro ano da pandemia. É possível que esse fato possa ter impactado na suspeição diagnóstica da COVID-19, em especial diante de manifestações similares às aquelas presentes em outras doenças que acometem a população neonatal, além do que manifestações respiratórias decorrentes de outros vírus comumente encontrados na população pediátrica também se assemelham às encontradas na COVID-19.

7 CONCLUSÃO

No presente estudo caso-controle, não ocorreu diferença estatística entre as características sociodemográficas, clínicas e obstétricas das genitoras dos grupos avaliados. O diagnóstico da COVID-19 ocorreu apenas entre as gestantes dos casos e foi uma importante condição para a indicação do parto cesárea.

A COVID-19 materna no período perinatal não impactou as condições de nascimento das crianças de ambos os grupos. Na evolução clínico-hospitalar dos RNs estudados, alguns dos sinais e sintomas decorrentes da COVID-19 estiveram presentes em ambos os grupos, mas com diferença estatística significativa para alguns deles: febre, desconforto respiratório, derrame pericárdico, diarreia e déficit de sucção, sendo mais frequentes no grupo dos casos, o que pode ser compreendido como sintomas relacionados à presença da COVID-19.

No desfecho clínico-hospitalar dos RNs, a COVID-19 foi responsável por um tempo de internação mais prolongado, bem como por reinternamento hospitalar. Não foi possível inferir que a COVID-19 isoladamente possa ter contribuído para o aumento do tempo de internação dos RNs infectados.

O desfecho óbito/vivo não foi influenciado pela COVID-19 quando avaliada isoladamente, entretanto, considerando outras variáveis já reconhecidas como possíveis contribuintes para a mortalidade neonatal, a saber, o Apgar do quinto minuto, a idade gestacional, o peso ao nascer, a necessidade de reanimação neonatal, a via de parto, a idade materna e a rotura da bolsa amniótica, o grupo caso elevou o risco de óbito neonatal em 2,41 vezes.

8 CONSIDERAÇÕES GERAIS

A COVID-19, pela sua grande disseminação, pode ser considerada uma das maiores pandemias ocorridas em toda a história da humanidade. Provocou um colapso no sistema de saúde na maior parte dos países e levou a milhares de óbitos. Pelas características intrínsecas do vírus SARS-CoV-2, mantém-se latente a possibilidade de surgimento de novas cepas com diferentes potenciais de transmissibilidade e infectividade.

Dessa maneira, as perspectivas futuras entrelaçam-se entre a possibilidade de novos surtos e o conhecimento das sequelas a longo prazo a que a infecção pode levar. Isso conduz à consideração sobre a importância do conhecimento da COVID-19 na fase neonatal, quando ainda há uma imaturidade do organismo e um processo de plasticidade neuronal. Torna-se, então, necessário enfatizar o papel do seguimento ambulatorial dessas crianças, com uma periódica e rigorosa avaliação neuropsicomotora. Com essa perspectiva, será possível ampliar a janela de conhecimento sobre as repercussões a que essa infecção pode levar a longo prazo.

Embora este estudo tenha sido realizado no primeiro ano da pandemia, fica demonstrado que, mesmo com a decretação do fim dela, existe a necessidade de um maior aprimoramento das condições para o diagnóstico, a intervenção e o seguimento de RNs acometidos pela COVID-19.

Hoje já temos um caráter endêmico da COVID-19 e, na população pediátrica, soma-se a outros tantos vírus que causam comumente sintomas respiratórios nessa população, muitas vezes em caráter de surtos. Entretanto, negligenciar o diagnóstico pode custar um risco maior de transmissibilidade para outros indivíduos, em especial naqueles com morbidades consideradas como fatores de risco para desfechos desfavoráveis da COVID-19, como também o retardo de instituição de terapêutica mais direcionada.

Dessa forma, é imperativo implementar estudos como o atualmente realizado para conhecer o comportamento clínico, epidemiológico, comorbidades e desfechos da doença nos diferentes segmentos populacionais, em especial naquelas populações que, por fatores biológicos, sociodemográficos e ambientais, possam ser mais vulneráveis à COVID-19.

REFERÊNCIAS

- AKIN, I. M.; KANBUROGLU, M. K.; TAYMAN, C. *et al.* Epidemiologic and clinical characteristics of neonates with late-onset COVID-19: 1-year data of Turkish Neonatal Society. *Eur J Pediatr.*, [s. l.], v. 181, n. 5, p. 1933-1942, 2022. DOI: 10.1007/s00431-021-04358-8. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35061093/>. Acesso em: 18 mar. 2023.
- AL-KURASHY, H. M.; AL-GAREEB, A. I.; ALBEZRAH, N. K. A.; BAHAA, H. A.; EL-BOUSEARY, M. M.; ALEXIOU, A. *et al.* Pregnancy and COVID-19: high or low risk of vertical transmission. *Clinical and experimental medicine*, [s. l.], p. 1-11, out. 2022. DOI: 10.1007/s10238-022-00907-z. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36251144/>. Acesso em: 18 mar. 2023.
- AL-TARBSHEH, A. H.; LEAMON, A.; CHONG, W. H.; CHUNG, J. K. *et al.* Pericardial effusion in COVID-19 patients. *Am J Med Sci.*, [s. l.], v. 364, n. 1, p. 129-130, 2022. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35276074/>. Acesso em: 9 jun. 2023.
- ALI, M. A. M.; SPINLER, S. A. COVID-19 and thrombosis: From bench to bedside. *Trends Cardiovasc Med.*, [s. l.], v. 31, n. 3, p. 143-160, 2021. DOI: 10.1016/j.tcm.2020.12.004. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33338635/>. Acesso em: 18 mar. 2023.
- ALMEIDA, M. F. B.; GUINSBURG, R.; WEINER, G. M.; PENIDO, M. G. *et al.* Translating Neonatal Resuscitation Guidelines Into Practice in Brazil. *Pediatrics*, v. 149, n. 6, e2021055469, jun. 2022. DOI: 10.1542/peds.2021-055469. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35510495/>. Acesso em: 9 set. 2023.
- ALSALEEM M. Intravenous Immune Globulin Uses in the Fetus and Neonate: A Review. *Antibodies (Basel, Switzerland)*, [s. l.], v. 9, n. 4, p. 1-19, 2020. DOI: 10.3390/antib9040060. Disponível em: <https://www.mdpi.com/2073-4468/9/4/60>. Acesso em: 18 mar. 2023.
- ARAF, Y.; AKTER, F.; TANG, Y. D.; FATEMI, R.; PARVEZ, M. S. A.; ZHENG, C.; HOSSAIN, M. G. Omicron variant of SARS-CoV-2: Genomics, transmissibility, and responses to current COVID-19 vaccines. *Journal of medical virology*, [s. l.], v. 94, n. 5, p. 1825-1832, 2022. DOI: 10.1002/jmv.27588. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35023191/>. Acesso em: 18 mar. 2023.
- ARMANPOOR, P.; ARMANPOOR, P. Neonatal pleural effusion due to COVID-19 pneumonia. *Pediatr Neonatol*, v. 63, n. 3, p. 322-323, maio 2022. DOI: 10.1016/j.pedneo.2021.12.006. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35185004/>. Acesso em: 9 set. 2023.
- ARMAS-NAVARRO, L. P. *et al.* Dysphagia in intensive care, a real problem: analysis of risk factors. *Enferm Intensiva*, v. 34, n. 3, p. 115-125, 2023. DOI: 10.1016/j.enfie.2022.08.001. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36935305/>. Acesso em: 10 abr. 2024.
- BALDERAS, L. M. D. C. J.; FERNÁNDEZ, A. N.; GARZA, S. A. D. *et al.* Long COVID in children and adolescents: COVID-19 follow-up results in third-level pediatric hospital. *Front Pediatr.*, [s. l.], v. 11, p. 1-9, Jan. 2023. DOI: 10.3389/fped.2023.1016394. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC9922986/>. Acesso em: 18 mar. 2023.
- BARBOSA, M.; ROCHA, G.; FLÔR-DE-LIMA, F.; GUIMARÃES, H. Neonatal pleural effusions in a level III neonatal intensive care unit. *J Pediatr Neonatal Individualized Med*

(JPNIM), v. 4, n. 1, 2015. Disponível em: <https://jpnim.com/index.php/jpnim/article/view/040123>. Acesso em: 9 set. 2023.

BARRERO-CASTILLERO, A.; BEAM, K. S, BERNARDINI, L. B. *et al.* COVID-19: neonatal-perinatal perspectives. *J Perinatol.*, [s. l.], v. 41, n. 5, p. 940-951, 2021. DOI: 10.1038/s41372-020-00874-x. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33293665/>. Acesso em: 18 mar. 2023.

BARROS, L. A. F.; OLIVEIRA, V. D. S.; MORAIS, W. J. D. *et al.* Pediatric inflammatory multisystemic syndrome in Brazil: sociodemographic characteristics and risk factors to death. *Jornal de Pediatria*, Rio de Janeiro, v. 99, n. 1, p. 31-37, 2023. DOI: 10.1016/j.jped.2022.04.003. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35679884/>. Acesso em: 18 mar. 2023.

BEE, G. R.; PINTO, D. D.; SILVA, A. C. C. A. *et al.* Vaccines against COVID-19 available in Brazil. *Brazilian Journal of Development*, Curitiba, v. 8, n. 1, p. 6246-6263, jan. 2022. Disponível em: <https://ojs.brazilianjournals.com.br/ojs/index.php/BRJD/article/view/43157>. Acesso em: 18 mar. 2023.

BOERMA, T.; RONSMANS, C.; MELESSE, D. Y.; BARROS, A. J. D. *et al.* Global epidemiology of use of and disparities in caesarean sections. *Lancet*, [s. l.], v. 392, n. 10155, p. 1341-1348, out. 2018. DOI: 10.1016/S0140-6736(18)31928-7. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30322584/>. Acesso em: 9 jun. 2023.

BÓGUS, L. M. M.; MAGALHÃES, L. F. A. Desigualdades sociais e espacialidades da COVID-19 em regiões metropolitanas. *Cadernos CRH*, [s. l.], v. 35, e022033, 2022. DOI: <https://doi.org/10.9771/ccrh.v35i0.50271>. Disponível em: <https://periodicos.ufba.br/index.php/crh/article/view/50271>. Acesso em: 14 abr. 2023.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. Departamento de Atenção Básica. *Atenção ao pré-natal de baixo risco*. Brasília: Ministério da Saúde, 2012. 318 p. Disponível em: https://bvsmms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/cadernos_atencao_basica_32_prenatal.pdf. Acesso em: 20 mar. 2023.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. Departamento de Ações Programáticas Estratégicas. *Guia de orientações para o Método Canguru na Atenção Básica: cuidado compartilhado*. 1. ed. Brasília: Ministério da Saúde, 2017. Disponível em: https://bvsmms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/guia_orientacoes_metodo_canguru.pdf. Acesso em: 20 mar. 2023.

BRASIL. Ministério da Saúde Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Vigilância das Doenças Transmissíveis. *Protocolo de tratamento de Influenza*: 2017. Brasília: Ministério da Saúde, 2018. Disponível em: https://bvsmms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/protocolo_tratamento_influenza_2017.pdf. Acesso em: 20 fev. 2023.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência, Tecnologia, Inovação e Insumos Estratégicos em Saúde. Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias e Inovações em Saúde. Coordenação-Geral de Gestão de Tecnologias em Saúde. Coordenação de Gestão de Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas. *Diretrizes e Tratamento da COVID-19*. Brasília, DF: Ministério da Saúde, 2020a. Disponível em: <https://saude.rs.gov.br/upload/arquivos/202004/14140600-2-ms-diretrizes-covid-v2-9-4.pdf>. Acesso em: 20 mar. 2023.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção Primária à Saúde. *Nota Técnica Nº 8/2020-CONCAN/CGCAM/CGCIVI/DAPES/SAPS/MS*: Condutas para a doação de leite materno aos bancos de leite humano e postos de coleta de leite humano no contexto da infecção COVID-19 causada pelo novo coronavírus (SARS-CoV-2). Brasília, DF: Ministério da Saúde, 2020b. Disponível em: <https://www.unasus.gov.br/especial/covid19/pdf/96>. Acesso em: 11 fev. 2023.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção Primária à Saúde. *Nota Técnica Nº 10/2020-CONCAN/CGCAM/CGCIVI/DAPES/SAPS/MS*: Atenção ao recém-nascido no contexto da infecção pelo novo coronavírus (SARS-CoV-2). Brasília, DF: Ministério da Saúde, 2020c. Disponível em: https://rblh.fiocruz.br/sites/rblh.fiocruz.br/files/usuario/80/notatecnica102020cocamcgcividape_ssapsms_003.pdf. Acesso em: 11 fev. 2023.

BRASIL. Ministério da Saúde. *Orientações sobre o tratamento farmacológico do paciente adulto hospitalizado com COVID-19*. Brasília: Ministério da Saúde, 2021. Disponível em: https://www.gov.br/saude/pt-br/coronavirus/publicacoes-tecnicas/recomendacoes/tto_farmacologico_pacienteadultohospitalizado_covid19_18052021.pdf/view. Acesso em: 19 fev. 2023.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. *Guia de vigilância epidemiológica: emergência de saúde pública de importância nacional pela doença pelo coronavírus 2019 – COVID-19*. Brasília: Ministério da Saúde, 2022a. Disponível em: <https://www.gov.br/saude/pt-br/coronavirus/publicacoes-tecnicas/guias-e-planos/guia-de-vigilancia-epidemiologica-covid-19/view>. Acesso em: 20 mar. 2023.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção Primária à Saúde. Departamento de Ações Programáticas. *Manual de gestão de alto risco*. Brasília: Ministério da Saúde, 2022b. Disponível em: https://portaldeboaspraticas.iff.fiocruz.br/wp-content/uploads/2022/03/manual_gestacao_alto_risco.pdf. Acesso em: 20 maio 2023.

BRASIL. Ministério da Saúde. *Painel Coronavírus*. Disponível em: <https://covid.saude.gov.br/>. Acesso em: 19 jan. 2023.

BRODIN, P. Why is COVID-19 so mild in children? *Acta Paediatr.*, [s. l.], v. 109, n. 6, p. 1082-1083, 2020. DOI: 10.1111/apa.15271. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32212348/>. Acesso em: 18 mar. 2023.

BULUT, C.; KATO, Y. Epidemiology of COVID-19. *Turk J Med Sci.*, [s. l.], v. 50, p. 563-570, 2020. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32299206/>. Acesso em: 20 maio 2023.

BUNYAVANICH, S.; DO, A.; VICENCIO, A. Nasal Gene Expression of Angiotensin-Converting Enzyme 2 in Children and Adults. *JAMA*, [s. l.], v. 323, n. 23, p. 2427-2429, 2020. DOI: 10.1001/jama.2020.8707. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32432657/>. Acesso em: 18 mar. 2023.

CANDIDO, D. da S.; WATTS, A.; ABADE, L.; KRAEMER, U. G.; PYBUS, O. G.; CRODA, J. *et al.* Routes for COVID-19 importation in Brazil. *Journal of Travel Medicine*, [s. l.], v. 23, n. 3, p. 1-3, 2020. DOI: 10.1093/jtm/taaa042. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32211799/>. Acesso em: 3 abr. 2021.

CAO, G.; LIU, J.; LIU, M. Global, Regional, and National Incidence and Mortality of Neonatal Preterm Birth, 1990-2019. *JAMA Pediatr.*, [s. l.], v. 176, n. 8, p. 787-796, 2022. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35639401/>. Acesso em: 9 jun. 2023.

CARVALHO, A. C. A.; REIS, G. C. C.; OLIVEIRA, J. G. de M.; BORGES, R. F. Risks and Benefits of Breastfeeding in COVID-19: Integrative Literature Review CC BY 4.0. *Rev Bras Ginecol Obstet*, [s. l.], v. 44, n. 5, p. 532-539, 2022. DOI: 10.1055/s-0041-1741031. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35139576/>. Acesso em: 18 mar. 2023.

CENTENO-TABLANTE, E.; MEDINA-RIVERA, M.; FINKELSTEIN, J. L.; RAYCO-SOLON, P.; GARCIA-CASAL, M. N.; ROGERS, L. *et al.* Transmission of SARS-CoV-2 through breast milk and breastfeeding: a living systematic review. *Annals of the New York Academy of Sciences*, [s. l.], v. 1484, n. 1, p. 32-54, 2021. DOI: 10.1111/nyas.14477. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32860259/>. Acesso em: 18 mar. 2023.

CENTERS FOR DISEASE CONTROL AND PREVENTION (CDC). *Evaluation and Management Considerations for Neonates at Risk for COVID-19*. 2020. Disponível em: <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/hcp/caring-for-newborns.html>. Acesso em: 4 mar. 2023.

CENTERS FOR DISEASE CONTROL AND PREVENTION (CDC). *Long COVID or Post-COVID Conditions*. 2022. Disponível em: <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/long-term-effects/index.html>. Acesso em: 11 mar. 2023.

CENTERS FOR DISEASE CONTROL AND PREVENTION (CDC). *Science Brief: Evidence Used to Update the List of Underlying Medical Conditions Associated with Higher Risk for Severe COVID-19*. 2023a. Disponível em: <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/need-extra-precautions/people-with-medical-conditions.html>. Acesso em: 22 fev. 2023.

CHISINI, L. A.; CASTILHOS, E. D. de; COSTA, F. dos S.; D'AVILA, O. P. Impact of the COVID-19 pandemic on prenatal, diabetes and medical appointments in the Brazil National Healthy System. Special Article. *Rev bras. Epidemiol.*, [s. l.], v. 24, 2021. Disponível em: <https://doi.org/10.1590/1980-549720210013>. Acesso em: 9 jun. 2023.

CHOI, J. H.; CHOI, S. H.; YUN, K. W. Risk Factors for Severe COVID-19 in Children: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Journal of Korean medical science*, [s. l.], v. 37, n. 5, e35, 2022. DOI: 10.3346/jkms.2022.37. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35132841/>. Acesso em: 18 mar. 2023.

COHEN, Jacob. *Statistical power analysis for the behavioral sciences*. Academic press, 2013. (E-Book)

CUI, X.; ZHAO, Z.; ZHANG, T.; GUO, W.; GUO, W.; ZHENG, J. *et al.* A systematic review and meta-analysis of children with coronavirus disease 2019 (COVID-19). *Journal of medical virology*, [s. l.], v. 93, n. 2, p. 1057-1069, 2021. DOI: 10.1002/jmv.26398. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32761898/>. Acesso em: 19 mar. 2023.

DAVIS, H. E.; MCCORKELL, L.; VOGEL, J. M.; TOPOL, E. J. Long COVID: major findings, mechanisms and recommendations. *Nat ver Microbiol*, [s. l.], v. 21, n. 3, p. 133-146, 2023. DOI: 10.1038/s41579-022-00846-2. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36639608/>. Acesso em: 19 mar. 2023.

DEVIN, J.; MARANO, R.; MIKHAEL, M.; FEASTER, W. *et al.* Epidemiology of Neonatal COVID-19 in the United States. *Pediatrics*, [s. l.], v. 150, n. 4, 2022. DOI: 10.1542/peds.2022-056297. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35996224/>. Acesso em: 9 jun. 2023.

DIAS, B. A. S.; LEAL, M. do C.; ESTEVES-PEREIRA, A. P.; NAKAMURA-PEREIRA, M. Variações das taxas de cesariana e cesariana recorrente no Brasil segundo idade

gestacional ao nascer e tipo de hospital. *Cad. de Saúde Pública*, [s. l.], v. 38, n. 96, 15 jul. 2022. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35857919/>. Acesso em: 9 jun. 2023.

DUARTE, B. K.; PARENTI, A. B. H.; JAMAS, M. T.; NUNES, H. R. C.; PARADA, C. M. G. L. Factors associated with COVID-19 severity among Brazilian pregnant adolescents: a population-based study. *Rev Lat Am Enfermagem*, v. 30, e3655, out. 2022. DOI: 10.1590/1518-8345.6162.3655. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36197387/>. Acesso em: 9 set. 2023.

EBRAHIMZADEH, S.; ISLAM, N.; DAWIT, H.; SALAMEH, J.P. *et al.* Thoracic imaging tests for the diagnosis of COVID-19. *Cochrane Database Syst Rev.*, v. 5, n. 5, maio 2022. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35575286/>. Acesso em: 17 ago. 2023.

EDLOW, A. G.; CASTRO, V. M.; SHOOK, L. L.; KAIMAL, A. J.; PERLIS, R. H. Neurodevelopmental Outcomes at 1 Year in Infants of Mothers Who Tested Positive for SARS-CoV-2 During Pregnancy. *JAMA Netw Open*, [s. l.], v. 5, n. 6, p. e2215787, jun. 2022. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35679048/>. Acesso em: 19 mar. 2023.

FIGUEIRO-FILHO, E. A.; YUDIN, M.; FARINE, D. COVID-19 during pregnancy: an overview of maternal characteristics, clinical symptoms, maternal and neonatal outcomes of 10,996 cases described in 15 countries. *J Perinat Med.*, [s. l.], v. 48, n. 9, p. 900-911, 2020. DOI: 10.1515/jpm-2020-0364. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33001856/>. Acesso em: 9 jun. 2023.

FILCHAKOVA, O.; DOSSYM, D.; ILYAS, A.; KUANYISHEVA, T.; ABDIZHAMIL, A.; BUKASOV, R. Review of COVID-19 testing and diagnostic methods. *Talanta*, [s. l.], v. 244, p. 1-32, 2022. DOI: 10.1016/j.talanta.2022.123409. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35390680/>. Acesso em: 19 mar. 2023.

FLEISCHMANN-STRUZEK, C.; GOLDFARB, D.M.; SCHLATTMANN, P.; SCHLAPBACH, L. J.; REINHART, K.; KISSOON, N. The global burden of pediatric and neonatal sepsis: a systematic review. *Lancet Respir Med.*, v. 6, n.3, p. 223-230, 2018. DOI: 10.1016/S2213-2600(18)30063-8. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29508706/>. Acesso em: 15 ago. 2023.

FREEMAN, E. E.; MCMAHON, D. E.; LIPOFF, J. B. *et al.* The spectrum of COVID-19-associated dermatologic manifestations: An international registry of 716 patients from 31 countries. *J Am Acad Dermatol*, [s. l.], v. 83, n. 4, p. 1118-1129, 2020. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32622888/>. Acesso em: 19 mar. 2023.

GALDERISI, A.; LISTA, G.; CAVIGIOLI, F.; TREVISANUTO, D. Clinical features of neonatal COVID-19. *Semin Fetal Neonatal Med.*, v. 28, n. 2, abr. 2023. DOI: 10.1016/j.siny.2023.101430. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37005209/>. Acesso em: 15 ago. 2023.

GALE, C.; QUIGLEY, M. A.; PLACZEK, A. *et al.* Characteristics and outcomes of neonatal SARS-CoV-2 infection in the UK: a prospective national cohort study using active surveillance. *Lancet Child Adolesc Health*, [s. l.], v. 5, n. 2, p. 113-121, 2021. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33181124/>. Acesso em: 19 mar. 2023.

GARCÍA, H.; ALLENDE-LÓPEZ, A.; MORALES-RUÍZ, P.; MIRANDA-NOVALES, G.; VILLASIS-KEEVER, M. Á. COVID-19 in Neonates with Positive RT-PCR Test. Systematic Review. *Arch Med Res*, [s. l.], v. 53, n. 3, p. 252-262, 2022. DOI: 10.1016/j.arcmed.2022.03.001. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35321802/>. Acesso em: 19 mar. 2023.

GARCIA, L. P.; FERNANDES, C. M.; TRAEBERT, J. Risk factors for neonatal death in the capital city with the lowest infant mortality rate in Brazil. *J Pediatr (Rio J)*, v. 95, n. 2, p. 194-200, mar. 2019. DOI: 10.1016/j.jpmed.2017.12.007. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29444451/>. Acesso em: 9 set. 2023.

GARCIA, R. I. D.; QUEIJA, D. S. Anatomia e Fisiologia da Deglutição. In: DEDIVITIS, R. A.; SANTORO, P. P. *Manual prático de disfagia: diagnóstico e tratamento*. Lica Arakawa-Sugueno. Rio de Janeiro: Revinter, 2017. p. 5-21.

GARCÍA-VERA, C.; CASTEJÓN-RAMÍREZ, S.; MIRANDA, E. L. *et al.* COVID-19 in children: clinical and epidemiological spectrum in the Community. *Eur J Pediatr*, [s. l.], v. 181, n. 3, p. 1235-1242, 2022. DOI: 10.1007/s00431-021-04235-4. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34406504/>. Acesso em: 19 mar. 2023.

GOTTLIEB, M.; BRIDWELL, R.; RAVERA, J.; LONG, B. Multisystem inflammatory syndrome in children with COVID-19. *The American journal of emergency medicine*, [s. l.], v. 49, p. 148-152, 2021. DOI: 10.1016/j.ajem.2021.05.076. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34116467/>. Acesso em: 19 mar. 2023.

GRAFF, K.; SMITH, C.; SILVEIRA, L. *et al.* Risk Factors for Severe COVID-19 in Children. *Pediatr Infect Dis J*, [s. l.], v. 40, n. 4, p. 137-145, abr. 2021. DOI: 10.1097/INF.0000000000003043. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33538539/>. Acesso em: 3 abr. 2022.

GUPTA, A.; MADHAVAN, M. V.; SEHGAL, K.; *et al.* Extrapulmonary manifestations of COVID-19. *Nat Med*, [s. l.], v. 26, n. 7, p. 1017-1032, 2020. DOI: 10.1038/s41591-020-0968-3. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32651579/>. Acesso em: 19 mar. 2023.

GUROL-URGANCI, I.; JARDINE, J. E.; CARROLL, F.; DRAYCOTT, T. *et al.* Maternal and perinatal outcomes of pregnant women with SARS-CoV-2 infection at the time of birth in England: national cohort study. *Am J Obstet Gynecol*, [s. l.], v. 225, n. 5, 2021, DOI:10.1016/j.ajog.2021.05.016. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34023315/>. Acesso em: 9 jun. 2023.

HARAPAN, B. N.; YOO, H. J. Neurological symptoms, manifestations, and complications associated with severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2) and coronavirus disease 19 (COVID-19). *Journal of neurology*, [s. l.], v. 268, n. 9, p. 3059-3071, 2021. DOI: 10.1007/s00415-021-10406-y. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33486564/>. Acesso em: 19 mar. 2023.

HAYES, R.; HARTNETT, J.; SEMOVA, G.; MURRAY, C. *et al.* Neonatal sepsis definitions from randomized clinical trials. *Pediatr Res*, [s. l.], v. 93, n. 5, p. 1141-1148, 2023. DOI: 10.1038/s41390-021-01749-3. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34743180/>. Acesso em: 9 jun. 2023.

HEALEY, Q.; SHEIKH, A.; DAINES, L.; VASILEIOU, E. Symptoms and signs of long COVID: A rapid review and meta-analysis. *J Glob Health*, [s. l.], v. 12, maio 2022. DOI: 10.7189/jogh.12.05014. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35596571/>. Acesso em: 19 mar. 2023.

HENDAUS, M. A.; JOMHA, F. A. Delta variant of COVID-19: a simple explanation. *Qatar Med J*, [s. l.], v. 2021, n. 3, p. 49, out. 2021. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34660217/>. Acesso em: 3 abr. 2022.

HENRIQUES, L. B.; ALVES, E. B.; VIEIRA, F. M. dos S. B. *et al.* Acurácia da determinação da idade gestacional no Sistema de Informações sobre Nascidos Vivos (SINASC): um estudo de base populacional. *Cad. Saúde Pública*, [s. l.], v. 35, n. 3, 2019. Disponível em: <https://www.scielo.br/j/csp/a/r97wdXdrjfQFQyDvx3PVKYm/>. Acesso em: 12 jul. 2021.

HENRY, B. M.; BENOIT, S. W.; OLIVEIRA, M. H. S. de. *et al.* Laboratory abnormalities in children with mild and severe coronavirus disease 2019 (COVID-19): A pooled analysis and review. *Clin Biochem.*, [s. l.], v. 81, p. 01-08, 2020. DOI: 10.1016/j.clinbiochem.2020.05.012. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32473151/>. Acesso em: 20 maio 2023.

HONG, H.; YUAN, W.; CHUNG, H.-T.; CHEN, C.-J. Clinical characteristics of novel coronavirus disease 2019 (COVID-19) in newborns, infants and children. *Pediatrics and Neonatology*, [s. l.], v. 61, p. 131-132, 2020. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32199864/>. Acesso em: 12 mar. 2021.

HORTON, J.; ATWOOD, C.; GNAGI, S.; TEUFEL, R.; CLEMMENS, C. Temporal Trends of Pediatric Dysphagia in Hospitalized Patients. *Dysphagia*, v. 33, n. 5, p. 655-661, 2018. DOI: 10.1007/s00455-018-9884-9. PMID: 29464395.

HOWARD-JONES, A. R.; BURGNER, D. P.; CRAWFORD, N. W. *et al.* COVID-19 in children. II: Pathogenesis, disease spectrum and management. *J Paediatr Child Health*, [s. l.], v. 58, n. 1, p. 46-53, 2022. DOI: 10.1111/jpc.15811. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34694037/>. Acesso em: 19 mar. 2023.

HUANG, W. E.; LIM, B.; HSU, C. C. *et al.* RT-LAMP for rapid diagnosis of coronavirus SARS-CoV-2. *Microb Biotechnol*, [s. l.], v. 13, n. 4, p. 950-961, 2020. DOI: 10.1111/1751-7915.13586. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32333644/>. Acesso em: 19 mar. 2023.

JAMIESON, D. J.; RASMUSSEN, S. A. An update on COVID-19 and pregnancy. *Am J Obstet Gynecol*, [s. l.], v. 226, n. 2, p. 177-186, 2022. DOI: 10.1016/j.ajog.2021.08.054. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34534497/>. Acesso em: 19 mar. 2023.

JERING, K. S.; CLAGGETT, B. L.; CUNNINGHAM, J. W.; ROSENTHAL, Ning *et al.* Clinical Characteristics and Outcomes of Hospitalized Women Giving Birth with and Without COVID-19. *JAMA Intern Med.*, [s. l.], v. 181, n. 5, p. 714-717, 2021. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33449067/>. Acesso em: 9 jun. 2023.

JIANG, L.; TANG, K.; MAGEE, L. A. *et al.* A global view of hypertensive disorders and diabetes mellitus during pregnancy. *Nat. Rev. Endocrinol.*, [s. l.], v. 18, n. 12, p. 760-775, 2022. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36109676/>. Acesso em: 20 maio 2023.

JOHANSSON, M. A.; QUANDELACY, T. M.; KADA, S. *et al.* SARS-CoV-2 Transmission From People Without COVID-19 Symptoms. *JAMA Netw Open.*, [s. l.], v. 4, n. 1, p. e2035057, 2021. DOI: 10.1001/jamanetworkopen.2020.35057. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33410879/>. Acesso em: 20 maio 2023.

JORGENSEN, S. C. J.; BURRY, L.; TABBARA, N. Role of maternal COVID-19 vaccination in providing immunological protection to the newborn. *Pharmacotherapy*, v. 42, n. 1, p. 58-70, jan. 2022. DOI: 10.1002/phar.2649. Disponível em: Acesso em: 9 set. 2023.

KARIYAWASAM, J. C.; JAYARAJAH, U.; RIZA, R.; ABEYSURIYA, V.; SENEVIRATNE, S. L. Gastrointestinal manifestations in COVID-19. *Trans R Soc Trop Med Hyg*, [s. l.], v. 115, n. 12, p. 1362-1388, 2021. DOI: 10.1093/trstmh/trab042. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33728439/>. Acesso em: 19 mar. 2023.

KOELLE, K.; MARTIN, M. A.; ANTIA, R.; LOPMAN, B., DEAN, N. E. The changing epidemiology of SARS-CoV-2. *Science*, [s. l.], v. 375, n. 6585, p. 1116-1121, 2022. DOI: 10.1126/science.abm4915. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35271324/>. Acesso em: 20 maio 2023.

LANSKY, S.; FRICHE, A. A. L.; SILVA, A. A.; CAMPOS, D. *et al.* Birth in Brazil survey: neonatal mortality, pregnancy and childbirth quality of care. *Cad Saude Publica*, v. 30 (Suppl 1), S1-15, ago. 2014. DOI: 10.1590/0102-311x00133213. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25167179/>. Acesso em: 9 set. 2023.

LAPA, H. F.; ALENCAR, C. G.; LAPA FILHO, C. T.; MENEZES, P. M. J.; SANTANA, A. S.; SOTERO, A. L. M. *et al.* Pericardite aguda secundária à COVID-19 em recém-nascido: relato de caso. *Resid Pediatr*, [s. l.], v. 10, n. 3, p. 1-4, 2020. DOI: 10.25060/residpediatr-2020.v10n3-387. Disponível em: <https://cdn.publisher.gn1.link/residenciapediatrica.com.br/pdf/rp121120a06.pdf>. Acesso em: 19 mar. 2023.

LEAL, L. F.; MALTA, D. C.; SOUZA, M. de F. M.; VASCONCELOS, A. M. N. *et al.* Maternal Mortality in Brazil, 1990 to 2019: a systematic analysis of the Global Burden of Disease Study 2019. *Rev Soc Bras Med Trop.*, [s. l.], v. 55, n. 1, 2022. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35107531/>. Acesso em: 9 jun. 2023.

LECHIEN, J. R.; CHIESA-ESTOMBA, C. M.; DE SIATI, D. R. *et al.* Olfactory and gustatory dysfunctions as a clinical presentation of mild-to-moderate forms of the coronavirus disease (COVID-19): a multicenter European study. *Eur Arch Otorhinolaryngol*, [s. l.], v. 277, n. 8, p. 2251-2261, 2020. DOI: 10.1007/s00405-020-05965-1. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32253535/>. Acesso em: 19 mar. 2023.

LI, G.; HE, X.; ZHANG, L. *et al.* Assessing ACE2 expression patterns in lung tissues in the pathogenesis of COVID-19. *J Autoimmun*, [s. l.], v. 112, p. 102463, 2020. DOI: 10.1016/j.jaut.2020.102463. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32303424/>. Acesso em: 19 mar. 2023.

LIMA, A. K. R.; NEVES, L. F. B.; GONÇALVES, H. S.; DE ANDRADE, R. L. B.; SANTOS, L. A.; DE JESUS, C. V. F.; LIMA, S. O. A influência da cobertura dos serviços de saúde e do IDHM no índice de mortalidade por COVID-19 das regiões brasileiras / The influence of health service coverage and the IDHM on the mortality rate due to COVID-19 in Brazilian regions. **Brazilian Journal of Health Review**, [S. l.], v. 4, n. 6, p. 24524–24539, 2021. DOI: 10.34119/bjhrv4n6-075. Disponível em: <https://ojs.brazilianjournals.com.br/ojs/index.php/BJHR/article/view/39394>. Acesso em: 26 sep. 2024.

LOPES, A. de S. A.; VIEIRA, S. C. F.; PORTO, R. L. S. *et al.* Coronavirus disease-19 deaths among children and adolescents in area of Northeast, Brazil: why so many? *Tropical Medicine and International Health*, [s. l.], v. 26, n. 1, p. 115-119, 2020. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33217116/>. Acesso em: 12 mar. 2021.

LU, W.; YU, S.; LIU, H. *et al.* Survival Analysis and Risk Factors in COVID-19 Patients. *Disaster Med Public Health Prep.*, [s. l.], v. 16, n. 5, p. 1916-1921, 2022. DOI: 10.1017/dmp.2021.82. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33762058/>. Acesso em: 2 abr. 2022.

LUO, X.; LV, M.; ZHANG, X. *et al.* Clinical manifestations of COVID-19: An overview of 102 systematic reviews with evidence mapping. *J Evid Based Med*, [s. l.], v. 15, n. 3, p. 201-215,

set. 2022. DOI: 10.1111/jebm.12483. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35909298/>. Acesso em: 19 mar. 2023

MAGAR, S. T.; LOKHANDWALA, H. I.; BATOOL, S. *et al.* A Systematic Review of Neurological Manifestations of COVID-19. *Cureus*, [s. l.], v. 14, n. 8), ago. 2022. DOI: 10.7759/cureus.28309. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36168382/>. Acesso em: 19 mar. 2023.

MANNIX, M. K.; BLOOD, D.; GOMEZ-DUARTE, O. G.; DAVIDSON, L. Necrotizing Enterocolitis in a 34-Week Premature Infant with COVID-19. *Case Rep Infect Dis.*, [s. l.], 2021. DOI: 10.1155/2021/1442447. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34956682/>. Acesso em: 9 jun. 2023.

MARTÍNEZ-PEREZ, O.; VOUGA, M.; CRUZ MELGUIZO, S.; FORCEN ACEBAL, L.; PANCHAUD, A.; MUÑOZ-CHÁPULI, M.; BAUD, D. Association Between Mode of Delivery Among Pregnant Women With COVID-19 and Maternal and Neonatal Outcomes in Spain. *JAMA*, v. 324, n. 3, p. 296-299, 2020 Jul 21. DOI: 10.1001/jama.2020.10125. Erratum in: *JAMA*. 2020 Jul 21;324(3):305. PMID: 32511673; PMCID: PMC7281380. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7281380/>. Acesso em: 7 dez. 2023.

MARTINS-FILHO, P. R.; ARAÚJO, A. A. S.; GÓES, M. A. O. *et al.* COVID-19 Mortality and Case-Fatality Rates in Sergipe State, Northeast Brazil, From April to June 2020. *Frontiers in Public Health*, [s. l.], v. 9, mar. 2021. DOI: 10.3389/fpubh.2021.581618. Disponível em: <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fpubh.2021.581618/full>. Acesso em: 19 jan. 2023.

MAZA-ARNEDO, F.; PATERNINA-CAICEDO, A.; SOSA, C. G.; MUCIO, B. de *et al.* Maternal mortality linked to COVID-19 in Latin America: Results from a multi-country collaborative database of 447 deaths. *Lancet Regional Health – Americas*, [s. l.], v. 12, 2022. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.lana.2022.100269>. Acesso em: 9 jun. 2023.

MEHTA N. S, *et al.* SARS-CoV-2 (COVID-19): What Do We Know About Children? A Systematic Review. *Clin Infect Dis*, [s. l.], v. 71, n. 9, p. 2469-2479, 2020. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32392337/>. Acesso em: 12 mar. 2021.

MESQUITA, R. da R.; SILVA JUNIOR, L. C. F.; SANTANA, F. M. S.; OLIVEIRA, T. F. de; ALCÂNTARA, R. C.; ARNOZO, G. M. *et al.* Clinical manifestations of COVID-19 in the general population: systematic review. *Wiener klinische Wochenschrift*, [s. l.], v. 133, n. 7-8, p. 377-382, 2021. Disponível em: <https://doi.org/10.1007/s00508-020-01760-4>. Acesso em: 19 mar. 2023.

MILTON, R.; GILLESPIE, D.; DYER, C; TAIYARI, K.; CARVALHO, M. J.; THOMSON, K. *et al.* Neonatal sepsis and mortality in low-income and middle-income countries from a facility-based birth cohort: an international multisite prospective observational study. *Lancet Glob Health*, v. 10, n.5, e661-e672, maio 2022. DOI: 10.1016/S2214-109X(22)00043-2. Disponível em: [https://www.thelancet.com/journals/langlo/article/PIIS2214-109X\(22\)00043-2/fulltext](https://www.thelancet.com/journals/langlo/article/PIIS2214-109X(22)00043-2/fulltext). Acesso em: 15 ago. 2023.

MISTRY, P.; BARMANIA, F.; MELLET, J. *et al.* SARS-CoV-2 Variants, Vaccines, and Host Immunity. *Front Immunol.*, [s. l.], v. 12, p. 809244, 2022. DOI: 10.3389/fimmu.2021.809244. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35046961/>. Acesso em: 22 mar. 2023.

MOHAMADIAN, M.; CHITI, H.; SHOGHLI, A.; BIGLARI, S.; PARSAMANESH, N.; ESMAEILZADEH, A. COVID-19: Virology, biology and novel laboratory diagnosis. *The journal of gene medicine*, [s. l.], v. 23, n. 2, 2021. Disponível em: <https://doi.org/10.1002/jgm.3303>. Acesso em: 19 mar. 2023.

MOLLOY, E. J.; NAKRA, N.; GALE, C.; DIMITRIADES, V. R.; LAKSHMINRUSIMHA, S. Multisystem inflammatory syndrome in children (MIS-C) and neonates (MIS-N) associated with COVID-19: optimizing definition and management. *Pediatric research*, [s. l.], p. 1-10, 2022. Disponível em: <https://doi.org/10.1038/s41390-022-02263-w>. Acesso em: 19 mar. 2023.

MORE, K.; AIYER, S.; GOTI, A.; PARIKH, M.; SHEIKH, S.; PATEL, G. *et al.* Multisystem inflammatory syndrome in neonates (MIS-N) associated with SARS-CoV2 infection: a case series. *European journal of pediatrics*, [s. l.], v. 181, n. 5, p. 1883-1898, 2022. DOI: 10.1007/s00431-022-04377-z. Disponível em: <https://link.springer.com/article/10.1007/s00431-022-04377-z>. Acesso em: 19 mar. 2023.

MULLINS, E.; HUDAK, M. L.; BANERJEE, J.; GETZLAFF, T.; TOWNSON, J.; BARNETTE, K. *et al.*, Pregnancy and neonatal outcomes of COVID-19: coreporting of common outcomes from PAN-COVID and AAP-SONPM registries. *Ultrasound Obstet Gynecol.*, v. 57, n. 4, p. 573-581, abr. 2021. DOI: 10.1002/uog.23619. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33620113/>. Acesso em: 15 ago. 2023.

MUSTAFA, Z. U.; KHAN, A. H.; HARUN, S. N.; SALMAN, M.; GODMAN, B. Antibiotic Overprescribing among Neonates and Children Hospitalized with COVID-19 in Pakistan and the Implications. *Antibiotics (Basel)*, v. 12, n. 4, mar. 2023. DOI: 10.3390/antibiotics12040646. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37107008/>. Acesso em: 15 ago. 2023.

NATIONAL INSTITUTE FOR HEALTH AND CARE EXCELLENCE (NICE). *COVID-19 rapid guideline: managing the long-term effects of COVID-19*. Londres: National Institute for Health and Care Excellence, dez. 2020. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33555768/>. Acesso em: 20 mar. 2023.

NATIONAL INSTITUTES OF HEALTH (NIH). *COVID-19 Treatment Guidelines Panel. Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Treatment Guidelines*. Estados Unidos, 2023. Disponível em: <https://www.covid19treatmentguidelines.nih.gov/>. Acesso em: 19 mar. 2023.

OBSERVATÓRIO DA CRIANÇA E DO ADOLESCENTE. *Cenário da Infância e da Adolescência no Brasil*. 1 ed. São Paulo: Fundação Abrinq, 2023. Disponível em: https://observatoriocrianca.org.br/system/library_items/files/000/000/035/original/cenario-da-infancia-e-adolescencia-no-brasil-2023.pdf?1678125969. Acesso em: 26 jun. 2023.

OBSERVATÓRIO OBSTÉTRICO BRASILEIRO (OObR). *SRAG: Síndrome respiratória aguda em gestante e puérperas*, 2021. Disponível em: https://observatorioobstetrico.shinnyapps.io/covid_gesta_puerp_br. Acesso em: 9 jun. 2023.

OBSERVATÓRIO OBSTÉTRICO BRASILEIRO (OObR). *Óbitos de Gestantes e Puérperas*, 2022. Disponível em: <https://observatorioobstetrico.shinnyapps.io/obitos-grav-puerp>. Acesso em: 9 jun. 2023.

OBSERVATÓRIO OBSTÉTRICO BRASILEIRO (OObR). *Indicadores Obstétricos*, 2023. Disponível em: <https://observatorioobstetrico.shinnyapps.io/indicadores-obstetricos/>. Acesso em: 9 jun. 2023.

O'DAY, M. P. Cardio-respiratory physiological adaptation of pregnancy. *Semin Perinatol*, [s. l.], v. 21, n. 4, p. 268-275, ago. 1997. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9298715/>. Acesso em: 19 mar. 2023.

ONLAND, W.; DE JAEGERE, A. P.; OFFRINGA, M.; VAN KAAM, A. Systemic corticosteroid regimens for prevention of bronchopulmonary dysplasia in preterm infants. *Cochrane Database Syst ver*, [s. l.], v. 1, n. 1, jan. 2017. DOI: 10.1002/14651858.CD010941.pub2. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28141913/>. Acesso em: 19 mar. 2023.

ORGANIZAÇÃO PAN-AMERICANA DA SAÚDE (OPAS). Organização Mundial da Saúde. *Atualização epidemiológica: Incremento da variante Delta e seu potencial impacto na região das Américas*. Washington, EUA: OPAS, 2021. Disponível em: <https://iris.paho.org/handle/10665.2/54714>. Acesso em: 28 out. 2021.

OZKURT, Z.; TANRIVERDI, E. Ç. COVID-19: Gastrointestinal manifestations, liver injury and recommendations. *World J Clin Cases*, [s. l.], v. 10, n. 4, p. 1140-1163, 2022. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35211548/>. Acesso em: 19 mar. 2023.

PAWAR, R.; GAVADE, V.; PATIL, N.; MALI, V.; GIRWALKAR, A.; TARKASBAND, V. *et al.* Neonatal Multisystem Inflammatory Syndrome (MIS-N) Associated with Prenatal Maternal SARS-CoV-2: A Case Series. *Children (Basel, Switzerland)*, [s. l.], v. 8, n. 7, 2021. Disponível em: <https://doi.org/10.3390/children8070572>. Acesso em: 19 mar. 2023.

PEREGO, E. *et al.* Why we need to keep using the patient made term “Long Covid”. *The BMJ Opinion*, [s. l.], 1º out. 2020. Disponível em: <https://blogs.bmj.com/bmj/2020/10/01/why-we-need-to-keep-using-the-patient-made-term-long-covid/>. Acesso em: 19 mar. 2023.

PEREIRA, A. R.; BRANCO, M. dos R. F. C.; COSTA, S. da S. B. *et al.* Síndrome Respiratória Aguda Grave por COVID-19 em recém-nascidos no Brasil em 2020-2021. *Revista Brasileira de Epidemiologia* [online], [s. l.], v. 26, e230012, 2023. Disponível em: <https://doi.org/10.1590/1980-549720230012.2>. Acesso em: 15 abr. 2023.

PRASAD, S.; PATEL, S.; BEHERA, A. K.; SAHU, D. *et al.* Influence of laboratory biomarkers on inflammatory indices for assessing severity progression in COVID-19 cases. *J Family Med Prim Care*, v. 11, n. 5, p. 2056-2072, 2022. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35800567/>. Acesso em: 17 ago. 2023.

PRUSAKOV, P.; GOFF, D. A.; WOZNIK, P. S.; CASSIM, A., SCIPION, C. E. A. *et al.* A global point prevalence survey of antimicrobial use in neonatal intensive care units: The no-more-antibiotics and resistance (NO-MAS-R) study. *EClinicalMedicine*, v. 32, jan. 2021. DOI: 10.1016/j.eclinm.2021.100727. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33554094/>. Acesso em: 15 ago. 2023.

RASCHETTI, R.; VIVANTI, A. J.; VAULOUPE-FELLOUS, C.; BENACHI, A., DE LUCA, D. Synthesis and systematic review of reported neonatal SARS-CoV-2 infections. *Nat Commun*, [s. l.], v. 11, n. 1, 2020. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33060565/>. Acesso em: 15 mar. 2021.

REYES, J. C. L.; RAMÍREZ, R. O. P.; RAMOS, L. L.; RUIZ, L. M. G. *et al.* Neonatal mortality and associated factors in newborn infants admitted to a Neonatal Care Unit. *Arch Argent Pediatr*, v. 116, n. 1, p. 42-48, fev. 2018. DOI: 10.5546/aap.2018.eng.42. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29333811/>. Acesso em: 9 set. 2023.

ROTHAN, H. A.; BYRAREDDY, S. N. The epidemiology and pathogenesis of coronavirus disease (COVID-19) outbreak. *J Autoimmun*, [s. l.], v. 109, maio 2020. DOI: 10.1016/j.jaut.2020.102433. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7127067/>. Acesso em: 12 mar. 2021.

RYAN, L.; PLÖTZ, F. B.; VAN DEN HOOGEN, A. *et al.* Neonates and COVID-19: state of the art: Neonatal Sepsis series. *Pediatr Res.*, v. 91, n. 2, p. 432-439, 2022. DOI: 10.1038/s41390-021-01875-y. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34961785/>. Acesso em: 15 ago. 2023

SALVATORE, C. M. *et al.* Neonatal management and outcomes during the COVID-19 pandemic: an observation cohort study. *Lancet Child Adolesc Health*, [s. l.], v. 4, n. 10, p. 721-727, 2020. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7377726/>. Acesso em: 12 mar. 2021.

SANCHES, M. T. Manejo clínico das disfunções orais na amamentação [Clinical management of oral disorders in breastfeeding]. *J Pediatr.*, Rio de Janeiro, v. 80, n. 5, S155-62, nov. 2004. DOI: 10.2223/1249. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15583766/>. Acesso em: 06 abr. 2024.

SANTOS, V. S.; SIQUEIRA, T. S.; ATIENZAR, A. I. C. *et al.* Spatial clusters, social determinants of health and risk of COVID-19 mortality in Brazilian children and adolescents: A nationwide population-based ecological study. *Lancet Reg Health Am.*, [s. l.], v. 13, 2022. DOI: 10.1016/j.lana.2022.100311. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35789692/>. Acesso em: 15 abr. 2023.

SASAKI, J.; SENDI, P.; HEY, M. T.; EVANS, C. J. *et al.* The Epidemiology and Outcome of Pericardial Effusion in Hospitalized Children: A National Database Analysis. *J Pediatr.*, [s. l.], v. 249, p. 29-34, 2022. DOI: 10.1016/j.jpeds.2022.07.005. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35835227/>. Acesso em: 9 jun. 2023.

SCHWARTZ, D. A.; MOHAGHEGHI, P.; MOSHFEGH, F.; ZAFARANLOO, N. *et al.* Epidemiology and Clinical Features of COVID-19 among 4,015 Neonates in Iran: Results of the National Study from the Iranian Maternal and Neonatal Network. *Am J Perinatol.*, maio 2023. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36990455/>. Acesso em: 9 set. 2023.

SHAH, P. S.; DIAMBOMBA, Y.; AXHARYA, G.; MORRIS, S. K; BITNUN, A. Classification system and case definition for SARS-CoV-2 infection in pregnant women, fetuses, and neonates. *Acta Obstet Gynecol Scand*, [s. l.], v. 99, n. 5, p. 565-568, 2020. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32277845/>. Acesso em: 12 mar. 2021.

SHARMA, A.; FAROUK, I. A.; LAL, S. K. COVID-19: A Review on the Novel Coronavirus Disease Evolution, Transmission, Detection, Control and Prevention. *Viruses*, [s. l.], v. 13, n. 2, p. 202, 2021. Disponível em: <https://doi.org/10.3390/v13020202>. Acesso em: 19 mar. 2023.

SHIEHZADEGAN, S.; ALAGHEMAND, N; FOX, M; VENKETARAMAN, V. Analysis of the Delta Variant B.1.617.2 COVID-19. *Clin Pract*, [s. l.], v. 11, n. 4, p. 778-784, out. 2021. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34698149/>. Acesso em: 12 maio 2021.

SHMAKOV, R. G.; PRIKHODKO, A.; POLUSHKINA, E. *et al.* Clinical course of novel COVID-19 infection in pregnant women. *J Matern Fetal Neonatal Med*, [s. l.], v. 35, n. 23, p. 4431-4437, 2022. DOI: 10.1080/14767058.2020.1850683. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33249969/>. Acesso em: 18 mar. 2023.

SIVANANDAN, S.; CHAWLA, D.; KUMAR, P.; DEORARI, A. K. National Neonatology Forum, India. COVID-19 in Neonates: A Call for Standardized Testing. *Indian Pediatr*, [s. l.], v. 57, n. 12, p. 1166-1171, 2020. Disponível em: <https://link.springer.com/article/10.1007/s13312-020-2073-6>. Acesso em: 12 maio 2021.

SOCIEDADE BRASILEIRA DE PEDIATRIA (SBP). Departamento Científico de Reumatologia. *Doença de Kawasaki*, n. 06, nov. 2019. Disponível em: https://www.sbp.com.br/fileadmin/user_upload/22196c-DocCient_-_Doenca_de_Kawasaki.pdf. Acesso em: 19 mar. 2023.

SOCIEDADE BRASILEIRA DE PEDIATRIA (SBP). Programa de Reanimação Neonatal. *Nota de Alerta*. Recomendações para Assistência ao Recém-nascido na sala de parto de mãe com COVID-19 suspeita ou confirmada – Atualização 2, 7 maio 2020. 2020a. Disponível em: https://www.sbp.com.br/fileadmin/user_upload/22499c-NA-Assist_RN_SalaParto_de_mae_com_COVID-19.pdf. Acesso em: 2 abr. 2023.

SOCIEDADE BRASILEIRA DE PEDIATRIA (SBP). Departamento Científico de Aleitamento Materno. *Nota de Alerta*. *Aleitamento Materno em tempos de COVID-19 – recomendações na maternidade e após a alta*, n. 9, 22 maio 2020. 2020b. Disponível em: <https://www.sbp.com.br/imprensa/detalhe/nid/aleitamento-materno-em-tempos-de-covid-19-recomendacoes-na-maternidade-e-apos-a-alta/>. Acesso em: 10 fev. 2023.

SOCIEDADE BRASILEIRA DE PEDIATRIA (SBP). *Hipotermia Terapêutica*. Departamento Científico de Neonatologia. 4 de junho de 2020. 2020c. Disponível em: https://www.sbp.com.br/fileadmin/user_upload/22568c-DocCient_-_Hipotermia_Terapeutica.pdf. Acesso em: 9 set. 2023.

SOCIEDADE BRASILEIRA DE PEDIATRIA (SBP). *Nota de Alerta*. Notificação obrigatória no Ministério da Saúde dos casos de síndrome inflamatória multissistêmica pediátrica (SIM-P) potencialmente associada à COVID-19. *Nota de Alerta*. Departamento Científico de Infectologia. 07 de agosto de 2020. 2020d. Disponível em: https://www.sbp.com.br/fileadmin/user_upload/22682b-NA_-_NotificacaoObrigatoria_no_MS_dos_SIM-Covid19.pdf. Acesso em: 15 abr. 2023.

SOCIEDADE BRASILEIRA DE PEDIATRIA (SBP). *Sepse neonatal precoce e a abordagem do recém-nascido de risco: o que há de novo?* Departamento Científico de Neonatologia. Junho de 2022. Disponível em: <https://www.sbp.com.br/imprensa/detalhe/nid/sepse-neonatal-precoce-e-a-abordagem-do-recem-nascido-de-risco-o-que-ha-de-novo/>. Acesso em: 9 set. 2023.

SORIANO, J. B.; MURTHY, S.; MARSHALL, J. C.; RELAN, P.; DIAZ, J. V. WHO Clinical Case Definition Working Group on Post-COVID-19 Condition. A clinical case definition of post-COVID-19 condition by a Delphi consensus. *Lancet Infect Dis*, [s. l.], v. 22, n. 4, p. e102-e107, 2022. DOI: 10.1016/S1473-3099(21)00703-9. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34951953/>. Acesso em: 19 mar. 2023.

SOUZA, C. R. R. M. de; ALVES, L. L.; SANTANA, V. H. da S. Incidência de infecção por Sars-CoV-2 em recém-nascidos em Sergipe do segundo semestre de 2020 ao primeiro semestre de 2021. *Research, Society and Development*, v. 11, n. 3, e28411326387, 2022. DOI: <http://dx.doi.org/10.33448/rsd-v11i3.26387>.

SPOULO, V.; NONI, M.; KOUKOU, D.; KOSSYVAKIS, A.; MICHOS, A. Clinical characteristics of COVID-19 in neonates and young infants. *Eur J Pediatr*, v. 180, n. 9, p. 3041-3045, set. 2021. DOI: 10.1007/s00431-021-04042-x. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33620113/>. Acesso em: 15 ago. 2023.

STRID, P.; ZAPATA, L. B.; TONG, V. T.; ZAMBRANO, L. D. *et al.* Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Severity Among Women of Reproductive Age With Symptomatic Laboratory-Confirmed Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 (SARS-CoV-2) Infection by Pregnancy Status — United States, 1 January 2020 - 25 December 2021. *Clinical Infectious*

Diseases, [s. l.], v. 75, n. 2, p. S317-S325, out. 2022. Disponível em: <https://doi.org/10.1093/cid/ciac479>. Acesso em: 19 mar. 2023.

TATURA, S. N. N. Case Report: Severe COVID-19 with Late-Onset Sepsis-like Illness in a Neonate. *Am J Perinatol.*, fev. 2023. DOI: 10.4269/ajtmh.21-0743. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35168194/>. Acesso em: 10 set. 2023.

TOKUMASU, K.; HONDA, H.; SUNADA, N. *et al.* Clinical Characteristics of Myalgic Encephalomyelitis/Chronic Fatigue Syndrome (ME/CFS) Diagnosed in Patients with Long COVID. *Medicina (Kaunas)*, [s. l.], v. 58, n. 7, p. 850, jun. 2022. DOI: 10.3390/medicina58070850. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35888568/>. Acesso em: 19 mar. 2023.

TRAPANI, G.; VERLATO, G.; BERTINO, E. *et al.* Long COVID-19 in children: an Italian cohort study. *Ital J Pediatr*, [s. l.], v. 48, n. 1, p. 83, jun. 2022. DOI: 10.1186/s13052-022-01282-x. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35659358/>. Acesso em: 19 mar. 2023.

TRAPANI, L.; HOLM, M.; KNUDSEN, M.; ELLERMANN-ERIKSEN, S.; HAGSTROEM, S. Long COVID symptoms and duration in SARS-CoV-2 positive children - a nationwide cohort study. *Eur J Pediatr.*, [s. l.], v. 181, n. 4, p. 1597-1607, 2022. DOI: 10.1007/s00431-021-04345-z. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35000003/>. Acesso em: 18 mar. 2023.

TRAPANI JÚNIOR, A.; VANHONI, L.R.; MARCOLIN, A. C.; SILVEIRA, S.K. S. *Protocolo de atendimento no parto, puerpério e abortamento durante a pandemia*. Elaborado pela Comissão Nacional Especializada (CNE) de Assistência ao Parto, Puerpério e Aborto da Federação Brasileira das Associações de Ginecologia e Obstetrícia (FEBRASGO). 27 de abril de 2020. Disponível em: <https://portaldeboaspraticas.iff.fiocruz.br/atencao-mulher/covid-19-orientacoes-da-febrasgo-para-avaliacao-e-tratamento-ambulatorial-de-gestantes/> Acesso em: 6 dez. 2023.

TRIGGLE, C. R.; BANSAL, D.; DING, H.; ISLAM, M. M.; FARAG, E. A. B. A. *et al.* A Comprehensive Review of Viral Characteristics, Transmission, Pathophysiology, Immune Response, and Management of SARS-CoV-2 and COVID-19 as a Basis for Controlling the Pandemic. *Frontiers in immunology*, [s. l.], v. 12, 2021. Disponível em: <https://doi.org/10.3389/fimmu.2021.631139>. Acesso em: 19 mar. 2023.

TUDORAN, C.; VELIMIROVICI, D. E.; BERCEANU-VADUVA, D. M.; RADA, M.; VOIȚĂ-MEKERES, F.; Tudoran M. Increased Susceptibility for Thromboembolic Events versus High Bleeding Risk Associated with COVID-19. *Microorganisms*, [s. l.], v. 10, n. 9, ago. 2022. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36144340/>. Acesso em: 19 mar. 2023.

VASCONCELOS, G. L.; PESSOA, N. L.; SILVA, N. B. *et al.* Multiple waves of COVID-19: a pathway model approach. *Nonlinear Dyn.*, [s. l.], v. 111, n. 7, p. 6855-6872, 2023. DOI: 10.1007/s11071-022-08179-8. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36588986/>. Acesso em: 6 abr. 2023.

VELAVAN, T. P.; MEYER, C. G. The COVID-19 epidemic. *Trop Med Int Health*, [s. l.], v. 25, n. 3, p. 278-280, mar. 2020. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32052514/>. Acesso em: 22 maio 2020.

VILLAR, J.; ISMAIL, L. C.; VICTORA, C. G.; OHUMA, E. O.; BERTINO, E.; ALTMAN, D. G. *et al.* International standards for newborn weight, length, and head circumference by gestational age and sex; the Newborn Cross-Sectional Study for the INTERGROWTH-21st

Project. *Lancet*, [s. l.], v. 384, n. 9946, p. 857-68, 2014. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25209487/>. Acesso em: 22 maio 2020.

VILLAR, J.; ARIFF, S, GUNIER, R. B. *et al.* Maternal and Neonatal Morbidity and Mortality Among Pregnant Women With and Without COVID-19 Infection: The INTERCOVID Multinational Cohort Study. *JAMA pediatrics*, [s. l.], v. 175, n. 8, p. 817-826, ago. 2021. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33885740/>. Acesso em: 23 fev. 2023.

VISCONTI, A.; BATAILLE, V.; ROSSI, N. *et al.* Diagnostic value of cutaneous manifestation of SARS-CoV-2 infection. *Br J Dermatol*, [s. l.], v. 184, n. 5, p. 880-887, 2021. DOI: 10.1111/bjd.19807. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33448030/>. Acesso em: 19 mar. 2023.

VIVIAN, A. G.; SILVA, A. S.; MARRONE, L. C. P. Sociodemographic Profile of High-Risk Pregnant Women Participants in an Interdisciplinary Group. *Braz. J. of Develop.*, Curitiba, v. 6, n. 9, p. 71372-71379, 2020. DOI:10.34117/bjdv6n9-544. Disponível em: https://www.researchgate.net/publication/345179599_Perfil_Sociodemografico_de_Gestantes_de_Alto_Risco_Participantes_de_Grupo_Interdisciplinar. Acesso em: 9 jun. 2023

WANG, H.; LI, N.; SUN, C.; GUO, X.; SU, W.; SONG, Q.; *et al.* The association between pregnancy and COVID-19: A systematic review and meta-analysis. *The American journal of emergency medicine*, [s. l.], v. 56, p. 188-195, 2022. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.ajem.2022.03.060>. Acesso em: 19 mar. 2023.

WEI, S. Q.; BILODEAU-BERTRAND, M.; LIU, S.; AUGER, N. The impact of COVID-19 on pregnancy outcomes: a systematic review and meta-analysis. *CMAJ*, [s. l.], v. 193, n. 16, p. E540-E548, 2021. DOI: 10.1503/cmaj.202604. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33741725/>. Acesso em: 9 jun. 2023.

WONG, Y. P.; KHONG, T. Y.; TAN, G. C. The Effects of COVID-19 on Placenta and Pregnancy: What Do We Know So Far?. *Diagnostics (Basel)*, [s. l.], v. 11, n. 1, jan. 2021. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33435547/>. Acesso em: 19 mar. 2023.

WOODRUFF, R. C.; CAMPBELL, A. P.; TAYLOR, C. A. *et al.* Risk Factors for Severe COVID-19 in Children. *Pediatrics*, [s. l.], v. 149, n. 1, e2021053418, 2022. DOI: 10.1542/peds.2021-053418. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34935038/>. Acesso em: 15 abr. 2023.

WORLD HEALTH ORGANIZATION (WHO). *IHR procedures concerning public health emergencies of international concern (PHEIC)*. Disponível em: <http://www.who.int/ihr/procedures/pheic/en/>. Acesso em: 29 jan. 2020.

WORLD HEALTH ORGANIZATION (WHO). *Declaração da OMS sobre taxa de cesáreas*. Genebra: WHO, 2015. Disponível em: https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/161442/WHO_RHR_15.02_por.pdf;jsessionid=D41BEB8EB8B50892D0952F533D47EC61?sequence=3. Acesso em: 10 maio 2023.

WORLD HEALTH ORGANIZATION (WHO). *Definition and categorisation of the timing of mother-to-child transmission of SARS-CoV-2*. Genebra: WHO, fev. 2021a. Disponível em: <https://www.who.int/publications/i/item/WHO-2019-nCoV-mother-to-child-transmission-2021.1>. Acesso em: 9 jun. 2023.

WORLD HEALTH ORGANIZATION (WHO). *Living guidance for clinical management of COVID-19: Living guidance*. Genebra: WHO, nov. 2021b. Disponível em:

<https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/349321/WHO-2019-nCoV-clinical-2021.2-eng.pdf>. Acesso em: 12 fev. 2023.

WORLD HEALTH ORGANIZATION (WHO). *Pandemia da doença de coronavírus (COVID-19)*. Genebra: WHO, 2023a. Disponível em: <https://www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019>. Acesso em: 19 jan. 2023.

WORLD HEALTH ORGANIZATION (WHO). *Considerations for implementing and adjusting public health and social measures in the context of COVID-19*. Interim guidance. 30 March 2023. Genebra: WHO, 2023b. Disponível em: <https://www.who.int/publications/i/item/who-2019-ncov-adjusting-ph-measures-2023.1>. Acesso em: 2 fev. 2023.

WORLD HEALTH ORGANIZATION (WHO). Maternal, Newborn and Child Health, United Nations Children's Fund (UNICEF), United Nations Population Fund. (2023). *Born too soon: decade of action on preterm birth*. World Health Organization: Genebra: WHO, 2023c. Disponível em: <https://apps.who.int/iris/handle/10665/367620>. Acesso em: 9 jun. 2023.

WORLD HEALTH ORGANIZATION (WHO). *Coronavirus disease (COVID-19) outbreak*. Genebra: WHO, 2024. Disponível em: <https://www.who.int/westernpacific/emergencies/covid-19>. Acesso em: 21 set. 2024.

XIE, Y.; XU, E.; BOWE, B.; AL-ALY, Z. Long-term cardiovascular outcomes of COVID-19. *Nat Med*, [s. l.], v. 28, n. 3, p. 583-590, 2022. DOI: 10.1038/s41591-022-01689-3. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35132265/>. Acesso em: 19 mar. 2023.

YE, Z.; ZHANG, Y.; WANG, Y.; HUANG, Z.; SONG, B. Chest CT manifestations of new coronavirus disease 2019 (COVID-19): a pictorial review. *Eur Radiol.*, [s. l.], v. 30, n. 8, p. 4381-4389, 2020. DOI: 10.1007/s00330-020-06801-0. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32193638/>. Acesso em: 26 mar. 2023.

YÜCE, M.; FILIZTEKIN, E.; ÖZKAYA, K. G. COVID-19 diagnosis -A review of current methods. *Biosens Bioelectron*, [s. l.], v. 172, jan. 2021. Disponível em: https://brain.unboundmedicine.com/medline/citation/33126180/COVID_19_diagnosis_A_review_of_current_methods. Acesso em: 22 set. 2021.

ZAIGHAM, M.; ANDERSSON, O. Maternal and perinatal outcomes with COVID-19: A systematic review of 108 pregnancies. *Acta Obstet Gynecol Scand*, [s. l.], v. 99, n. 7, p. 823-829, 2020. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32259279/>. Acesso em: 22 set. 2021.

ZAR, H. J.; DAWA, J.; FISCHER, G. B.; CASTRO-RODRIGUEZ, J. A. Challenges of COVID-19 in children in low- and middle-income countries. *Paediatr Respir Rev.*, [s. l.], v. 35, p. 70-74, 2020. DOI: 10.1016/j.prrv.2020.06.016. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32654854/>. Acesso em: 15 abr. 2023.

ZHAN, H.; CHEN, H.; LIU, C. *et al.* Diagnostic Value of D-Dimer in COVID-19: A Meta-Analysis and Meta-Regression. *Clin Appl Thromb Hemost.*, [s. l.], v. 27. DOI: 10.1177/10760296211010976. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33926262/>. Acesso em: 2 abr. 2023.

ZHU, N.; ZHANG, D.; WANG, W.; LI, X.; YANG, B.; SONG J, *et al.* China Novel Coronavirus Investigating and Research Team. A novel coronavirus from patients with pneumonia in China, 2019. *N Engl J Med*, [s. l.], v. 382, n. 8, p. 727-733, 2020. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31978945/>. Acesso em: 19 mar. 2020.

**APÊNCICE A – FORMULÁRIO PARA COLETA DE DADOS DO PRONTUÁRIO MATERNO
E DO RECÉM-NASCIDO DURANTE INTERNAÇÃO HOSPITALAR**

**Universidade Tiradentes
Doutorado em Saúde e Ambiente
FORMULÁRIO PARA COLETA DE DADOS**

Formulário nº _____ () Caso () Controle de _____

QUADRO I – IDENTIFICAÇÃO E EVOLUÇÃO MATERNAS

Iniciais da mãe:	Idade materna:	Data da coleta: ____/____/____
Procedência: () domicílio () transferência Transferida de: _____		Data da admissão: ____/____/____ G ____ P ____ A ____
Endereço: Cidade:		Telefone para contato:
Nº consultas pré-natais:		Sorologias:
Comorbidades anteriores à gestação: () não () sim _____		Comorbidades durante a gestação: () não () sim _____
Hábitos e vícios: () etilismo () tabagismo () uso de drogas ilícitas () outro _____		
Sintomas de COVID-19 à admissão: () não () sim durante internamento: () não () sim Descrever sintomas: _____		
RT-PCR materno colhido: () não () sim Resultado: () detectável () não detectável		
Desfecho materno: () alta () transferência () óbito na maternidade () óbito em outra instituição		

QUADRO II – DADOS DO PARTO

Data do parto: ____/____/____	Hora: ____h____min	Via de parto: () normal () cesárea
Bolsa: () íntegra () rota tempo _____		Necessidade de reanimação neonatal: () não () sim _____
Apresentação: () cefálica () pélvica () outra		

Boletim de Apgar: 1° min ____ 5° min ____ 10° min ____	Sexo: () masc () fem () indefinido
Dados antropométricos de nascimento: peso: _____ g estatura: _____ cm PC: _____ cm	
Idade Gestacional (Capurro Somático): _____	Filho de mãe COVID-19: () suspeita () confirmada
Diagnósticos em sala de parto: () RNT () RN pós-termo () RNPT tardio () RNPT mod () RNPT ext () AIG () PIG () GIG () BP () MBP () EBP Outros diagnósticos:	
Encaminhado à: () UTIN () UCE () UCINCo () ALCON () Óbito em sala de parto	
QUADRO III – QUESTIONÁRIO CLÍNICO DO RECÉM-NASCIDO DURANTE INTERNAMENTO	
RN procedente da sala de parto: () não () sim domicílio: () não () sim Quanto tempo de vida: _____	
Diagnósticos apresentados durante internamento:	
Sinais e sintomas de COVID-19: () não () sim _____	
RT-PCR para SARS-Cov-2: data da coleta: ____/____/____ Tempo de vida na coleta: _____ Motivo da coleta: () FM Suspeita () FM Confirmada () Contactante de sintomático () Sintomas/sinais + RN em ventilação mecânica quando coletado: () não () sim	
Desfecho: Alta: () não () sim Peso: _____ g Data da alta: ____/____/____ Óbito: () não () sim Data do óbito: ____/____/____ Causas na DO original: Parte I: Parte II: Causas na DO corrigida: Parte I: Parte II:	

ANEXO A – COMPROVANTE SUBMISSÃO E APROVAÇÃO PELO CEP/UNIT

DADOS DA VERSÃO DO PROJETO DE PESQUISA	
Título da Pesquisa: ASPECTOS CLÍNICOS E SEGUIMENTO PÓS-NATAL DA COVID-19 EM UMA POPULAÇÃO NEONATAL Pesquisador Responsável: Francisco Prado Reis Área Temática: Versão: 1 CAAE: 48132520.6.0000.5371 Submetido em: 27/05/2021 Instituição Proponente: INSTITUTO DE TECNOLOGIA E PESQUISA Situação da Versão do Projeto: Aprovado Localização atual da Versão do Projeto: Pesquisador Responsável Patrocinador Principal: Financiamento Próprio	 Comprovante de Recepção:  PB_COMPROVANTE_RECEPCAO_1633649