

MINISTÉRIO DA SAÚDE
FUNDAÇÃO OSWALDO CRUZ
INSTITUTO OSWALDO CRUZ

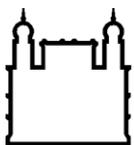
Mestrado do Programa de Pós-Graduação *Stricto sensu* em Medicina Tropical

DINÂMICA DA INFECÇÃO PELO SARS-COV-2 EM UMA POPULAÇÃO DE CRIANÇAS
E SEUS CONTACTANTES DOMICILIARES EM UMA FAVELA DO RIO DE JANEIRO

PÂMELLA NOWASKI LUGON

Rio de Janeiro

Julho de 2021



Ministério da Saúde

FIOCRUZ

Fundação Oswaldo Cruz

INSTITUTO OSWALDO CRUZ
Programa de Pós-Graduação em Medicina Tropical

NOME DO AUTOR: PÂMELLA NOWASKI LUGON

DINÂMICA DA INFECÇÃO PELO SARS-COV-2 EM UMA POPULAÇÃO DE CRIANÇAS E SEUS CONTACTANTES DOMICILIARES EM UMA FAVELA DO RIO DE JANEIRO.

Dissertação apresentada ao Instituto Oswaldo Cruz como parte dos requisitos para obtenção do título de Mestre em Medicina Tropical

Orientadora: Prof. Dra. Patricia Brasil

RIO DE JANEIRO

Julho de 2021

Lugon, Pâmella Nowaski.

Dinâmica da infecção pelo *SARS-COV-2* em uma população de crianças e seus contactantes domiciliares em uma favela do Rio de Janeiro. / Pâmella Nowaski Lugon. - Rio de Janeiro, 2021.

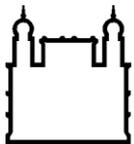
91 f.; il.

Dissertação (Mestrado) - Instituto Oswaldo Cruz, Pós-Graduação em Medicina Tropical, 2021.

Orientadora: Patrícia Brasil .

Bibliografia: Inclui Bibliografias.

1. SARS-COV-2. 2. CRIANÇAS. 3. TRANSMISSÃO. 4. MANGUINHOS. I. Título.



Ministério da Saúde

FIOCRUZ

Fundação Oswaldo Cruz

INSTITUTO OSWALDO CRUZ
Programa de Pós-Graduação em Medicina Tropical

AUTOR: PÂMELLA NOWASKI LUGON

DINÂMICA DA INFECÇÃO PELO SARS-COV-2 EM UMA POPULAÇÃO DE CRIANÇAS E SEUS CONTACTANTES DOMICILIARES EM UMA FAVELA DO RIO DE JANEIRO

ORIENTADOR: Prof. Dr. Patrícia Brasil

Aprovada em: 16/07/2021

EXAMINADORES:

Prof. Dr. Fernando Motta – Presidente (Instituto Oswaldo Cruz)

Prof. Dr. Cristiana Garcia (Instituto Oswaldo Cruz)

Prof. Dr. Francisco Bastos (Escola Nacional de Saúde Pública)

Rio de Janeiro, 16 de julho de 2021.

Aos meus pais e marido que, mesmo sem entender, aceitam a minha inquietude. Este trabalho é dedicado a vocês.

AGRADECIMENTOS

À população de Manguinhos por nos permitirem entrar em suas casas e vidas.

Ao Centro de Saúde Germano Sinval Faria pela ajuda com o recrutamento dos participantes e pelo espaço físico que nos foi cedido.

À minha orientadora, Dra. Patrícia Brasil, pela oportunidade de fazer diferença num momento crítico de pandemia como este.

À Luana, coordenadora da pesquisa, pela amizade que proporcionou a realização de um trabalho árduo em um clima de cooperação único!

Ao Trevon pela paciência constante em ensinar desde edições no word e excel até análise estatística.

Às enfermeiras e técnicas Carla, Dayana, Rayane, Renata e Priscila. Sem vocês, nenhum destes dados existiriam.

À Dra Marilda Siqueira, chefe do Laboratório de Referência de Viroses Respiratórias e Sarampo do Instituto Oswaldo Cruz pela realização do diagnóstico de infecção pelo SARS-CoV-2.

Ao meu marido por entender a relevância deste trabalho a ponto de se expor, mesmo que indiretamente, a um vírus cujo potencial de morbi/mortalidade já conhecíamos quando iniciei esse trabalho. Sem este apoio, seria muito mais difícil estar na linha de frente.

INSTITUTO OSWALDO CRUZ

DINÂMICA DA INFECÇÃO PELO SARS-COV-2 EM UMA POPULAÇÃO DE CRIANÇAS E SEUS CONTACTANTES DOMICILIARES EM UMA FAVELA DO RIO DE JANEIRO.

RESUMO

DISSERTAÇÃO DE MESTRADO EM MEDICINA TROPICAL

Pâmella Nowaski Lugon

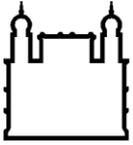
Introdução: Até julho de 2021, mais de 180 milhões de casos de doença pelo novo coronavírus de 2019 (COVID-19) foram notificados no mundo. O Brasil responde por 10% destes casos e o Rio de Janeiro ocupa a segunda posição em número total de óbitos. Quando infectadas pelo novo coronavírus de 2019 (SARS-CoV-2), crianças, na maioria dos casos, são assintomáticas ou apresentam sintomas leves. Somando-se isto à tendência de crianças aderirem menos às práticas de higiene pessoal e distanciamento social, elas poderiam representar uma fonte subestimada de transmissão do SARS-CoV-2. Compreender o papel de crianças na dinâmica de transmissão do SARS-COV-2 é de suma importância para estabelecer diretrizes de reabertura segura de escolas e outros espaços públicos para crianças.

Objetivo: Investigar a dinâmica da infecção pelo SARS-CoV-2 em uma população de menores de 14 anos e seus contactantes domiciliares moradores de uma favela urbana no Rio de Janeiro.

Métodos: Foi realizado o recrutamento de crianças e adolescentes menores de 14 anos durante visita a uma clínica de atenção primária. Após consentimento, foram realizados ensaios de RT-PCR e sorologia (dosagem de IgG por CLIA) para SARS-CoV-2 nos menores de 14 anos e em seus contactantes domiciliares. Os participantes foram acompanhados prospectivamente, através de visitas domiciliares realizadas na Comunidade de Manguinhos, com coleta de material após 1, 2 e 4 semanas após o recrutamento. Após este período, foram agendadas coletas trimestrais.

Resultados: Foram recrutados, de maio a setembro de 2020, 667 participantes agrupados em 259 domicílios. Destes participantes, 323 eram crianças (0 - 13 anos), 54 adolescentes (14 - 19 anos) e 290 adultos. Quarenta e cinco (13,9%) crianças foram RT-PCR positivo para SARS-CoV-2. A infecção por SARS-CoV-2 foi mais frequente em crianças <1 ano (25%) e em adolescentes com 11-13 anos (21%). Nenhuma criança apresentou sintomas graves de COVID-19. A infecção assintomática foi mais prevalente em crianças com <14 anos de idade do que naquelas com > 14 anos (74,3% e 51,1%, respectivamente). Nos menores de 14 anos, foi encontrada uma prevalência de 32,5% de infecção prévia (IgG+ em 79/243 amostras). Todas as crianças (N = 45) com diagnóstico de infecção por SARS-CoV-2 tiveram pelo menos um contactante adulto com evidência de infecção recente.

Conclusões: No cenário estudado, as crianças não pareceram ser a fonte de infecção por SARS-CoV-2 e mais frequentemente adquiriram o vírus através de adultos. Estas descobertas sugerem que em locais como esse, no período estudado, escolas e creches poderiam ser reabertas com segurança se medidas de mitigação de COVID-19 adequadas estiverem em vigor e a equipe devidamente imunizada.



Ministério da Saúde

FIOCRUZ

Fundação Oswaldo Cruz

INSTITUTO OSWALDO CRUZ

SARS-COV-2 INFECTION DYNAMICS IN CHILDREN AND HOUSEHOLD CONTACTS IN A SLUM IN RIO DE JANEIRO

ABSTRACT

MASTER DISSERTATION THESIS IN MEDICINA TROPICAL

Pâmella Nowaski Lugon

Introduction: As of July 2021, more than 180 million new coronaviruses 2019 disease (COVID-19) have been reported worldwide. Brazil accounts for 10% of these cases, and Rio de Janeiro ranks second in the total number of deaths. When infected with the new 2019 coronavirus (SARS-CoV-2), children, for the most part, are asymptomatic or have mild symptoms. Adding this to the tendency of children to adhere less to personal hygiene practices and social distancing, they could represent an underestimated source of SARS-CoV-2 transmission. Therefore, understanding the role of children in the dynamics of SARS-COV-2 transmission is of paramount importance in establishing guidelines for the safe reopening of schools and other public spaces for children.

Objective: To investigate the dynamics of SARS-CoV-2 infection in a vulnerable population of children and their household contacts, residents of an urban slum in Rio de Janeiro.

Methods: SARS-CoV-2 RT-PCR assays and COVID IgG serologies were performed in children and their household contacts following enrollment during primary healthcare clinic visits. Participants were followed prospectively with subsequent specimens collected through household visits in Manguinhos, an impoverished urban slum (*favela*) in Rio de Janeiro at 1, 2, 4 weeks and quarterly post study enrollment. .

Results: 667 participants from 259 households were enrolled from May to September 2020. This included 323 children (0 - 13 years), 54 adolescents (14 - 19 years) and 290 adults. Forty-five (13.9%) children were SARS-CoV-2 PCR+. SARS-CoV-2 infection was most frequent in children < 1 year (25%) and 11-13 year old children (21%). No child had severe COVID-19 symptoms. Asymptomatic infection was more prevalent in children < 14 years of age than in those ≥ 14 years (74.3% and 51.1%. respectively). In children under 14 years of age, a prevalence of 32.5% of the previous infection was found (IgG+ in 79/243 samples). All children (N=45) diagnosed with SARS-CoV-2 infection had an adult contact with evidence of recent infection.

Conclusions: In our setting, children do not seem to be the source of SARS CoV-2 infection and most frequently acquire the virus from adults. Our findings suggest that in settings such as ours, schools and childcare potentially may be reopened safely if adequate COVID-19 mitigation measures are in place and staff are appropriately immunized.

ÍNDICE

1. INTRODUÇÃO	1
1.1. HISTÓRICO	1
1.2.1. EPIDEMIOLOGIA	2
1.2.2. GENÉTICA e PATOGÊNESE	5
1.2.2. MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS	9
1.2.3. DIAGNÓSTICO LABORATORIAL	11
1.2.3.1. Teste molecular	11
1.2.3.2. Teste molecular	12
1.3. TRANSMISSÃO	13
2. JUSTIFICATIVA	16
3. OBJETIVOS	17
3.1. Objetivo geral	17
3.2. Objetivos específicos	17
3.2.1. Estimar a proporção de sintomáticos e não sintomáticos entre as crianças infectadas.	17
3.2.2. Estimar a frequência de infecção entre os contactantes domiciliares maiores de 14 anos	17
3.2.3. Estimar a sequência temporal de infecção entre os menores de 14 anos e os contactantes maiores que 14 anos	17
3.2.4. Analisar a correlação entre aspectos sociodemográficos e infecção por SARS-CoV-2	17
4. METODOLOGIA	17
5. RESULTADOS	22
5.1. Resultado de RT-PCR dos participantes menores de 14 anos	22
5.2. Resultados do IgG através do CLIA das crianças e adolescentes	25
5.3. Resultados do IgG e RT-PCR dos menores de 14 anos e seus contactantes domiciliares	26
5.4. Correlação entre aglomeração domiciliar e infecção por SARS-CoV-2	27
5.5. Correlação entre CT e presença ou ausência de sintomas, tipo de amostra e idade	27
5.6. Correlação entre infecção por SARS-CoV-2 e localidade do domicílio	29
6. DISCUSSÃO	31
7. PERSPECTIVAS	35
8. CONCLUSÕES	36
9. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	37
10. ANEXOS	49
9.1. ANEXO 1: Questionário para avaliação de participantes menores de 20 anos	49
10.2. ANEXO 2: Questionário de contactantes	53
11. TERMOS DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO	62

11.1. TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO DE RESPONSÁVEIS POR MENORES DE 18 ANOS.....	62
11.2. TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO PARA CONTACTANTES DOMICILIARES.....	66
11.3. TERMO DE ASSENTIMENTO PARA PARTICIPANTES DE 06 A 11 ANOS	70
11.4. TERMO DE ASSENTIMENTO PARA PARTICIPANTES DE 12 A 17 ANOS	73
12. APROVAÇÃO NA COMISSÃO NACIONAL DE ÉTICA EM PESQUISA (CONEP).....	76

ÍNDICE DE FIGURAS

FIGURA 1 – MODELO ESQUEMÁTICO REPRESENTATIVO DA ESTRUTURA DO SARS-COV-2. ADAPTADO DE MADIGAN ET AL. BROCK BIOLOGY OF MICROORGANISMS. 15º ED. 2019.....	5
FIGURA 2 - MODELO ESQUEMÁTICO DA INVASÃO PELO SARS-COV-2 NA CÉLULA HOSPEDEIRA. ADAPTADO DE UDDIN ET AL., 2020.	6
FIGURA 3 - TERRITÓRIO DE MANGUINHOS E FIOCRUZ. FERNANDES & COSTA, 2013.	18
FIGURA 4 - DISTRIBUIÇÃO DOS PACIENTES RECRUTADOS DE ACORDO COM RESULTADO DE PCR PARA SARS-COV-2 E PRESENÇA OU AUSÊNCIA DE SINTOMAS.....	22
FIGURA 5 - NÚMERO DE PARTICIPANTES COM PCR POSITIVO POR FAIXA ETÁRIA DE ACORDO COM PRESENÇA OU AUSÊNCIA DE SINTOMAS.	23
FIGURA 6 - INCIDÊNCIA DE SARS-COV-2 NOS PARTICIPANTES DO ESTUDO (MENORES E MAIORES DE 14 ANOS) AO LONGO DO TEMPO DO ESTUDO. A INCIDÊNCIA FOI COMPARADA ENTRE INTERVALOS DE TEMPOS DE 3 SEMANAS.	24
FIGURA 7 - INCIDÊNCIA DIÁRIA DE CASOS CONFIRMADOS DE COVID-19 NA CIDADE DO RIO DE JANEIRO.....	25
FIGURA 8 - NÚMERO DE PARTICIPANTES COM IGG POSITIVO POR FAIXA ETÁRIA.....	25
FIGURA 9 - SOROPREVALÊNCIA (IGG) DE SARS-COV-2 NOS PARTICIPANTES DO ESTUDO (MENORES E MAIORES DE 14 ANOS) AO LONGO DO TEMPO DO ESTUDO. A PREVALÊNCIA FOI COMPARADA ENTRE INTERVALOS DE TEMPOS DE 3 SEMANAS.	26
FIGURA 10 - VALOR DE CT DE ACORDO COM NÚMERO DE MORADORES POR CÔMODO.	27
FIGURA 11 - VALORES DE CT EM CRIANÇAS E ADOLESCENTES < 14 ANOS COM PCR POSITIVO PARA SARS-COV-2 EM RELAÇÃO A PRESENÇA OU AUSÊNCIA DE SINTOMAS.....	28
FIGURA 12 - VALORES DE CT EM CRIANÇAS E ADOLESCENTES < 14 ANOS COM PCR POSITIVO EM RELAÇÃO AO TIPO DE AMOSTRA. AS MEDIANAS DOS VALORES DE CT EM AMOSTRAS DE NASOOROFARINGE, SALIVA E SWAB RETAL NÃO FORAM ESTATISTICAMENTE DIFERENTES (P= 0,53).	28
FIGURA 13 - VALORES DE CT EM CRIANÇAS E ADOLESCENTES < 14 ANOS COM PCR POSITIVO EM RELAÇÃO A IDADE. AS MEDIANA DOS VALORES DE CT NAS IDADES < 5 ANOS E ≥ 5 ANOS NÃO FORAM ESTATISTICAMENTE DIFERENTES (P= 0,53).	29
FIGURA 14 - CRIANÇAS E ADOLESCENTES < 14 ANOS COM PCR POSITIVO E NEGATIVO DISTRIBUIDAS POR BAIRROS DE MANGUINHOS.....	30
FIGURA 15 – INTERVENÇÕES NÃO FARMACOLÓGICAS PARA CONTROLE DA PANDEMIA DE SARS-COV-2 NA CIDADE DO RIO DE JANEIRO, DE MARÇO A SETEMBRO DE 2020.	33

LISTA DE SIGLAS E ABREVIATURAS

Coronavírus	CoV _s
Síndrome Respiratória Aguda Grave	SARS
Síndrome Respiratória do Oriente Médio	MERS
Síndrome da Diarreia Aguda Suína	SADS
Síndrome do Desconforto Respiratório Agudo	SDRA
Centro Chinês de Controle e Prevenção de Doenças	CDC – China
Organização Mundial de Saúde	OMS
Novo coronavírus de 2019	SARS-CoV-2
Doença do coronavírus de 2019	COVID-19
Ácido ribonucleico	RNA
Receptor da enzima conversora de angiotensina-2	ACE2
Interleucina1B	IL-1B
Interferon gama	IFN γ
Proteína 10 induzida pelo interferon gama	IP10
Proteína 1 quimioatraente de monócitos	MCP1
Unidade Terapia Intensiva	UTI
Fator estimulador de colônias granulocitárias	GCSF
Proteína inflamatória 1 dos macrófagos alfa	MIP1A
Fator de necrose tumoral alfa	TNF α
Reação em cadeia de polimerase	PCR
“Reverse transcription polymerase chain reaction quantitative real time”	RT-PCR
Organização Pan-Americana de Saúde	OPAS
Ensaio de imunoabsorção enzimática	ELISA

Imunoensaio quimioluminescente	CLIA
Imunoglobulina M	IgM
Imunoglobulina G	IgG
Imunoglobulina A	IgA
Centro de Controle e Prevenção de Doenças	CDC
Estados Unidos	EUA
“Multisystem inflammatory syndrome in children”	MIS-C
Centro de Saúde Escola Germano Sinval Faria	CSEGSF
Escola Nacional de Saúde Pública	ENSP
Fundação Oswaldo Cruz	FIOCRUZ
Agência Nacional de Vigilância Sanitária	ANVISA

1. INTRODUÇÃO

1.1. HISTÓRICO

Os coronavírus (CoVs) são importantes patógenos para humanos e animais vertebrados como bovinos, aves, morcegos, baleia e ratos. Até 2019, seis coronavírus capazes de infectar humanos e causar quadros respiratórios haviam sido identificados. Quatro deles, os coronavírus HCoV-229E, HCoV-OC43, HCoV-NL63 e HKU1, estão envolvidos com quadros leves de infecção de vias aéreas superiores e, em casos raros, com doença grave em populações especiais, como neonatos, crianças pequenas e idosos. Os SARS-CoV e MERS-CoV, por sua vez, podem acometer o trato respiratório inferior e cursar com patologia respiratória grave em humanos. Estes coronavírus foram responsáveis, respectivamente, pela síndrome respiratória aguda grave (SARS) em 2002 e 2003 e síndrome respiratória do oriente médio (MERS) em 2012 (CHEN *et al.*, 2020).

O primeiro caso de SARS foi relatado em novembro de 2002, no sul da República Popular da China, na Província de Guangdong. O quadro clínico consistiu em febre, tosse, mialgia, dispneia e diarreia. Dos pacientes internados, 90,8% evoluíram para insuficiência respiratória. De novembro de 2002 até julho de 2003, a SARS acometeu 33 países em 5 continentes, resultando em mais de 8000 infectados e 700 mortes (XU, et al., 2020).

Embora não haja estudos conclusivos sobre a origem do SARS-CoV, evidências sugerem o morcego como fonte de infecção humana. Esses animais apresentaram elevada soropositividade para a proteína N do SARS-CoV, enquanto análises retrospectivas demonstraram que os humanos não apresentavam anticorpos para o vírus previamente à pandemia. Em concordância com tais fatos, o sequenciamento genético dos SARS-like-CoVs isolados de morcegos se mostrou muito similar ao dos SARS-CoVs isolados em humanos, com homologia de 88 a 92% (WANG *et al.*, 2006).

O primeiro caso da MERS ocorreu na Jordânia, em 2012. Até setembro de 2015, a infecção foi confirmada em 26 países, totalizando 1493 casos da doença. Um terço dos infectados evoluíram a óbito. Dois a três anos após o surgimento do primeiro caso, o vírus foi identificado em cerca de 90% dos dromedários (*Camelus dromedarius*) presentes na Arábia Saudita. Além de ser amplamente distribuído nestes mamíferos, foi identificado que o vírus apresenta potencial de infectar outros animais, como o morcego. Em termos de transmissão, foi constatado que, ocasionalmente, a mesma pode ocorrer diretamente a partir de dromedários para humanos. Entre seres humanos, a sua ocorrência depende de exposição íntima e prolongada. Em humanos, a doença foi frequentemente associada a surtos hospitalares, com cerca de 20% do total de casos envolvendo profissionais de saúde. A resposta pró-inflamatória da MERS-CoV é mais acentuada em relação a SARS-CoV, assim como sua mortalidade (20-40% versus 9%). A doença cursa com maior gravidade em adultos mais velhos, sobretudo homens com comorbidades (MACKAY&ARDEN, 2015).

Ambos SARS-CoV e MERS-CoV foram raramente reportados em crianças. Quando estas foram acometidas, cursaram com doença leve (ANDERSON *et al.*, 2004).

Após as epidemias das SARS e MERS, o impacto de epidemias de origem zoonóticas na saúde pública, se tornou evidente, assim como a importância de evitar eventos futuros. Neste sentido, os morcegos recebem particular destaque, uma vez que diferentes espécies de morcegos carregam diferentes cepas de coronavírus com ampla variabilidade genética (WANG *et al.*, 2006). Esta evidência, aliada aos aprendizados das epidemias anteriores, já seriam suficientes para embasar a necessidade de explorar a diversidade e distribuição dos coronavírus em morcegos com o objetivo de mitigar futuros surtos.

Em dezembro de 2019, uma nova infecção por coronavírus foi identificada na China e, desta vez, com disseminação mundial rápida e catastrófica. Os primeiros casos de uma pneumonia de etiologia desconhecida foram reportados em Wuhan, província de Hubei (LU *et al.*, 2020).

De dezembro até dois de janeiro de 2020, foram admitidos no Hospital Jin Yintan, em Wuhan, 41 pacientes com pneumonia diagnosticada sobretudo pela tomografia de tórax. A maioria destes pacientes eram homens, com idade média de 49 anos e com pelo menos uma comorbidade como diabetes, hipertensão ou outras doenças cardiovasculares. Nos estágios iniciais da doença, alguns evoluíram com sintomas graves de infecção respiratória aguda, com necessidade de internação em unidade de cuidados intensivos (13 pacientes – 32%). Foram observadas complicações como síndrome do desconforto respiratório agudo (SDRA), anemia, insuficiência cardíaca e infecção bacteriana secundária. Seis pacientes evoluíram a óbito. Destes casos, 27 (66%) frequentaram o Mercado Atacadista de Frutos do Mar Huanan, local onde são comercializados frutos do mar e animais selvagens vivos como morcegos, marmotas e cobras (LU *et al.*, 2020; HUANG *et al.*, 2020).

Utilizando amostras de lavado broncoalveolar de três destes pacientes foi identificado um novo membro da família coronavírus, denominado 2019-nCoV (ZHU *et al.*, 2020). O novo coronavírus foi, então, reconhecido pelo Centro Chinês de Controle e Prevenção de Doenças (CDC – China) como agente etiológico dos quadros respiratórios observados em Wuhan. A Organização Mundial da Saúde (OMS) o nomeou como o novo coronavírus de 2019 (nCoV-2) e a doença associada ao SARS-CoV-2 como a doença do coronavírus de 2019 (COVID-19) (WHO, 2020).

1.2. DOENÇA PELO SARS-COV-2 (COVID-19)

1.2.1. EPIDEMIOLOGIA

A partir de dezembro de 2019, o SARS-CoV-2 se disseminou rapidamente pelo mundo. Na China, somente entre dezembro e janeiro de 2020, 7711 casos e 170 óbitos haviam sido notificados. Além disso, o vírus já havia sido notificado em 18 países, dos quais três com transmissão autóctone (WHO, 2020). No Brasil, o

primeiro caso de COVID-19 foi reportado em 26 de fevereiro de 2020, e em 11 de março a OMS classificou a Doença pelo Coronavírus 2019 como uma pandemia (WHO, 2020).

Até 26 de julho de 2021, foram notificados mais de 190 milhões de casos de COVID-19 no mundo. O Brasil ocupa a 3ª posição entre os países com maior número de casos e 10º quando considerando número de óbitos por 1 milhão de habitantes. Em relação ao número absoluto de casos, o Brasil ocupa a terceira posição (197.490.73 casos), atrás somente dos Estados Unidos da América (EUA) e Índia com, respectivamente, 35.353.923 e 31.484.605 casos acumulados (COVID LIVE UPTODATE, 2021).

Indivíduos de todas as faixas etárias são susceptíveis ao SARS-CoV-2 (DONG, *et al.*, 2020; GUAN *et al.*, 2020; WU & MCGOOGAN, 2020). No entanto, quanto à distribuição etária, indivíduos acima de 30 anos parecem ser mais acometidos. WU & MCGOOGAN (2020) observaram que na China 87% dos pacientes infectados possuíam entre 30 e 79 anos. Em concordância com estes achados, HUANG *et al* (2020), GUAN *et al* (2020) e Li *et al* (2020) encontraram médias de idade entre os infectados de 49, 47 e 59 anos, respectivamente. Um ano após estes achados, mesmo após a participação de outras variáveis como início de vacinação, isolamento seletivo de determinadas faixas etárias e fechamento de escolas, nos EUA e no Brasil, os indivíduos menores de 18 anos continuam sendo a minoria acometida durante todos os meses da pandemia (CDC, 2021; DASA, 2021).

A maioria dos pacientes acometidos na China foram do sexo masculino e apresentaram quadros leves (HUANG *et al* (2020); GUAN *et al.* (2020); Li *et al* (2020). No trabalho de HUANG *et al* (2020), a partir da análise de 44672 casos confirmados, os quadros graves representaram 14% e os pacientes que evoluíram com falência respiratória, choque séptico e disfunção múltipla de órgãos constituíram 5% dessa casuística.

Embora a letalidade por SARS-COV-2 seja menor quando comparada ao SARS e MERS (XU, *et al.*, 2020; WANG *et al.*, 2006; MACKAY & ARDEN, 2015), a mesma pode se tornar expressiva diante de fatores de risco como idade avançada, sexo masculino e comorbidades. HUANG e colaboradores encontraram uma taxa de letalidade de 14,8% no grupo de pacientes maiores de 79 anos, fato que contrasta com os 2,3% observados quando são consideradas todas as faixas etárias (HUANG *et al.*, 2020). Além disso, WANG e colaboradores observaram que a média de duração dos sintomas até o óbito foi menor em maiores de 70 anos (11,5 dias *versus* 20 dias), o que pode sugerir que a doença progride mais rapidamente em pacientes mais velhos. Estes autores também encontraram letalidade 3,25 vezes maior em homens em relação a mulheres. Na Inglaterra, foram descritos achados semelhantes: em pacientes internados por COVID-19 o risco de morte entre os maiores de 79 anos foi 12 vezes maior quando comparado aos pacientes com idade entre 50 e 59 anos. Nesta casuística foi visto também, em concordância com achados na literatura, que o risco de morte foi duas vezes maior em pacientes do sexo masculino. O estudo mostrou ainda que grupamentos étnicos, como negros e asiáticos, quando comparados a caucasianos, apresentaram letalidade maior, o que não foi totalmente explicado por condições socioeconômicas potencialmente inferiores. (WILLIAMSON *et al.*, 2020).

Tabagismo e comorbidades como doença cardiovascular, diabetes, doença respiratória crônica, hipertensão, obesidade, história de malignidade hematológica ou outra neoplasia, patologias renais, hepáticas, neurológicas e autoimunes também foram associadas com maior risco de morte (HUANG *et al.*, 2020; WANG *et al.*, 2020, WILLIAMSON *et al.*, 2020). Em relação à asma os dados são conflitantes. Embora WILLIAMSON e colaboradores tenham evidenciado asma, sobretudo com história recente de uso de corticosteroides, como fator de risco para evolução clínica desfavorável, DOCHERTY e colaboradores encontraram esta doença como fator protetor.

Quanto à gestação, aparentemente grávidas infectadas pelo SARS-CoV-2 possuem risco maior de evoluírem com necessidade de internação hospitalar e ventilação mecânica invasiva, quando comparadas com mulheres não grávidas (ALLOTEY *et al.*, 2020). Quanto aos efeitos da infecção no prognóstico da gestação, RAJEWSKA e colaboradores (2020) consideram que infecções por SARS-CoV-2 podem cursar com ruptura prematura de membranas ovulares, parto prematuro e sofrimento fetal, porém não encontraram evidências que demonstrassem piores desfechos quando as infecções ocorreram no primeiro trimestre. Além disso, a análise de placentas provenientes de gestantes infectadas revelou histologia indicativa de má perfusão vascular fetal, caracterizada por vilosidades avasculares focais e trombos em vasos fetais maiores (MULVEY *et al.*, 2020).

Na infância, a infecção pelo SARS-CoV-2 tem se comportado de maneira distinta daquela observada em adultos. O número de crianças acometidas é menor quando comparado aos adultos. Além disso, a maioria das crianças acometidas permanece assintomática ou desenvolve sintomas leves a moderados, sem indicação de internação hospitalar. Na faixa etária pediátrica ambos os sexos aparentam ser igualmente suscetíveis ao SARS-CoV-2 (DONG, *et al.*, 2020; WU & MCGOOGAN, 2020; MEHTA *et al.*, 2020).

BAILEY e colaboradores (2020) encontraram em seu estudo multicêntrico que de um total de 135.794 pacientes menores de 25 anos testados, somente 4% apresentaram resultado positivo para SARS-CoV-2. Neste trabalho, foram associados com maior chance de serem positivos: faixas etárias maiores, ser paciente da rede pública, raça ou etnia e ainda comorbidades como malignidade, anormalidades cardiovasculares, endócrinas, gastrointestinais, genéticas, hematológicas, psíquicas e metabólicas. Condições respiratórias não foram associadas a aumento do risco de estar infectado pelo SARS-CoV-2 e asma, inclusive, possuiu associação negativa, como será melhor elucidado adiante.

De acordo com dados do Centro de Controle de Doenças Europeu (ECDC), de agosto até novembro de 2020, somente 5,5% de um total de 1.808.459 casos de infecção por SARS-CoV-2 ocorreram em menores de 12 anos. Quanto a hospitalização, menores de 19 anos responderam por 1,7% do total de hospitalizados e 0,6% dos pacientes gravemente comprometidos (ECDC, 2021).

Quanto aos diferentes grupos etários dentro da faixa etária pediátrica, DONG e colaboradores encontraram que a proporção de casos graves (com hipoxemia) e críticos (com alguma disfunção orgânica) foi inversamente

proporcional à faixa etária, variando de 3% em maiores de 17 anos até 10,6% em menores de 1 ano. Em contrapartida, BHUIYAN e colaboradores (2020) em sua casuística de menores de 5 anos demonstraram que a maioria dos pacientes eram assintomáticas ou evoluíram com sintomas leves. Desta casuística, metade dos pacientes com infecção confirmada por SARS-CoV-2 eram menores de 2 anos.

1.2.2 GENÉTICA e PATOGÊNESE

Os CoVs são vírus envelopados, de ácido ribonucleico (RNA) cadeia simples e sentido positivo. Pertencem à família *Coronaviridae*, subfamília *Coronavirinae*. Esta subfamília inclui os *Alphacoronavírus*, *Betacoronavírus*, *Gammacoronavírus* e *Deltacoronavírus* (CHEN *et al.*, 2020).

O SARS-CoV-2 pertence à subfamília dos *Betacoronavírus*. Também são exemplos de membros desta subfamília: SARS-CoV, MERS-CoV, morcego-SARS-like-CoV ZC45 e ZXC2, dentre outros (WANG *et al.*, 2020). De acordo com sua árvore filogenética, o SARS-CoV-2 está mais intimamente relacionado aos morcego-SARS-like-CoVs e menos intimamente ao SARS-CoV (CHEN *et al.*, 2020). Apesar de não tão próximos na cadeia evolutiva, o SARS-CoV-2 e o SARS-CoV compartilham semelhanças genéticas em suas proteínas S, o que possui importantes implicações na sua patogênese. Em relação ao MERS-CoV encontra-se ainda mais distante e menos relacionado (WANG *et al.*, 2020).

Os CoVs são compostos por quatro proteínas estruturais (espículas (S), de membrana (M), do nucleocapsídeo (N) e do envelope (E)) e 16 não estruturais (nsp1 até nsp16), além de proteínas acessórias (Figura 1). A maioria das proteínas não estruturais desempenham papéis específicos na replicação viral. Por sua vez, as proteínas estruturais são essenciais para a formação da partícula viral completa (vírion) e permitem a infectividade. As proteínas S compõem as espículas da superfície viral, gerando um aspecto de “coroa”, origem do nome “coronavírus”. São os responsáveis pela penetração viral na célula hospedeira. A proteína M possui três domínios transmembranares, liga-se ao nucleocapsídeo e molda os vírions. A proteína E atua na montagem e liberação do vírus. A proteína N auxilia no empacotamento do genoma dentro dos vírions e pode favorecer a replicação viral (CHEN *et al.*, 2020; SU *et al.*, 2016).

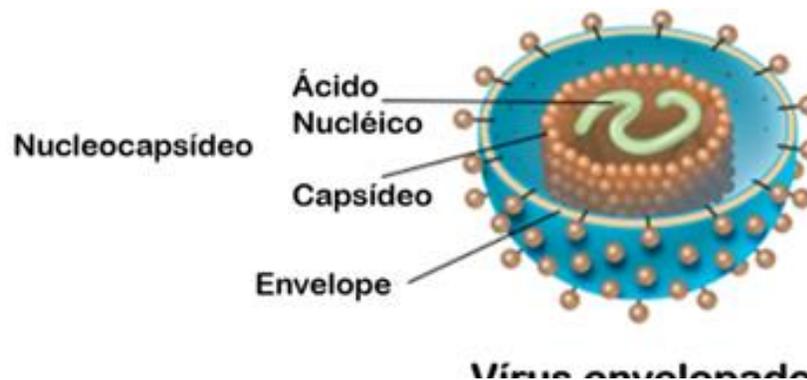


FIGURA 1 – MODELO ESQUEMÁTICO REPRESENTATIVO DA ESTRUTURA DO SARS-COV-2. ADAPTADO DE MADIGAN ET AL. BROCK BIOLOGY OF MICROORGANISMS. 15º ED. 2019.

Ao interagir com a célula hospedeira, a proteína S, inicialmente sintetizada como proteína única, é clivada por proteólises da célula hospedeira (TMPRSS2), originando duas subunidades: S1 e S2. A porção S1 abriga o domínio de ligação ao receptor (RBD), previamente inativo. Ele se torna ativo ao entrar em contato com seu receptor na célula hospedeira, o receptor da enzima conversora de angiotensina-2 (ACE2). O domínio S2, por sua vez, facilita a fusão das membranas permitindo a penetração na célula alvo (Figura 2) (UDDIN *et al.*, 2020).

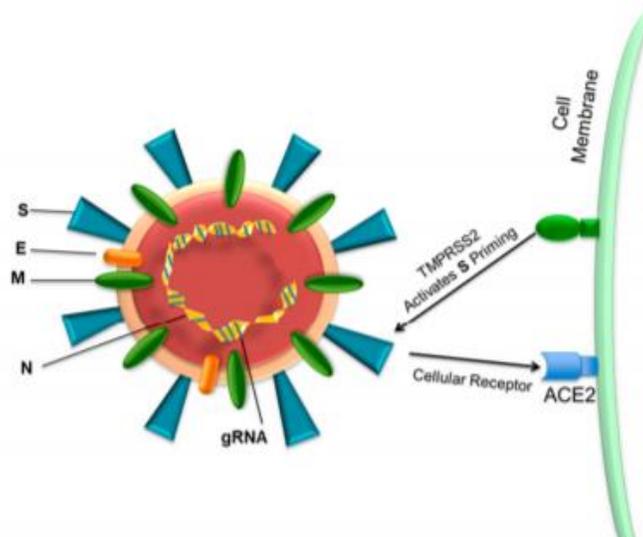


FIGURA 2 - MODELO ESQUEMÁTICO DA INVASÃO PELO SARS-COV-2 NA CÉLULA HOSPEDEIRA. ADAPTADO DE UDDIN ET AL., 2020.

O SARS-CoV-2 apresenta a região da proteína S1 e do RBD bastante semelhante ao encontrado no SARS-CoV. Além disso, eles também compartilham semelhanças nos seus receptores ACE2. Tais características em comum explicam a capacidade de transmissão entre humanos exibida pelo SARS-CoV-2, à luz do que havia sido descrito anteriormente para SARS-CoV (UDDIN *et al.*, 2020). Foi observado, entretanto, que a ligação entre a proteína S do SARS-CoV-2 e seu receptor ACE2 ocorre com 10-20 vezes mais afinidade quando comparada ao SARS-CoV. Esta evidência justifica a maior transmissibilidade da COVID-19 entre humanos quando comparada ao SARS (UDDIN *et al.*, 2020).

Nos humanos, os receptores ACE2 são encontrados nos pneumócitos do tipo I e II como também no endotélio e miócitos de vasos sanguíneos pulmonares. Quando ocorre a ligação do SARS-CoV-2 neste receptor, a expressão do ACE2 aumenta, amplificando a lesão celular. Indivíduos do sexo masculino e asiáticos apresentam maior expressão desses receptores. Já foi identificada a presença do ACE2 em diversos tecidos corporais, como epitélio nasal, oral e nos enterócitos do intestino delgado e cólon (UDDIN *et al.*, 2020; SUN *et al.*, 2020; WU & ZHENG, 2020).

Várias hipóteses tentam explicar a razão de determinados indivíduos serem mais suscetíveis à infecção e evoluírem com maior gravidade clínica. No estudo de CAO e colaboradores (2020) foram observados diversos polimorfismos nos receptores ACE2 em diferentes populações, porém, não houve evidência de que isto alterasse a sua capacidade de ligação com a proteína S do SARS-CoV-2. No entanto, foi sugerido que uma maior expressão destes receptores por determinados grupos, como asiáticos e negros, poderia explicar uma maior susceptibilidade ou resposta mais grave à infecção. Achados *in vitro* corroboram esta hipótese (JIA *et al.*, 2020).

De acordo com BRAKE e colaboradores (2020), o tabagismo, considerado um dos fatores de risco para mau prognóstico na COVID-19, aumenta a expressão dos ACE2. Por outro lado, atopia parece estar relacionada a menor expressão do ACE2, tanto em crianças quanto em adultos. Este achado poderia explicar o motivo pelo qual pacientes asmáticos e atópicos não estão sob maior risco de evolução para as formas graves nessa enfermidade (JACKSON *et al.*, 2020).

A expressão dos receptores ACE2 parece variar com a idade. De acordo com o trabalho de BUNYAVANICH e colaboradores (2020), o número de receptores ACE2 no epitélio nasal é menor em crianças pequenas, aumentando proporcionalmente com a idade. Tal achado poderia explicar por que crianças são menos acometidas e com menor gravidade pela COVID-19. Esta evidência, entretanto, não foi replicada em modelos animais. Quando foram analisados pulmões de ratos, observou-se que, por outro lado, a expressão do ACE2 diminuiu com a idade (XIE *et al.*, 2006).

Outro fator que também podem ser estar implicado em manifestações mais ou menos graves da COVID-19 é a presença de diferentes variantes e linhagens criadas a partir de mutações. Por exemplo, o grupo genético L, responsável por aproximadamente 70% dos casos registrados em dezembro de 2020 em Wuhan, foi correlacionado com maior agressividade e contagiosidade quando comparado com o subtipo original S (UDDIN *et al.*, 2020).

No Brasil, onde circula predominantemente o grupo genético GR, a presença de mutações específicas também foram implicadas em mudanças na transmissibilidade e resposta imune do hospedeiro ao vírus. Desde os primeiros casos de infecção por SARS-CoV-2 no Brasil, uma linhagem variante B.1.1.28 já havia sido identificada circulando em território brasileiro. A partir desta linhagem, mutações originaram a variante P.1, identificada no estado do Amazonas pela primeira vez em 12 de janeiro de 2021 (OPAS, 2021). Esta variante está implicada à maior transmissibilidade e no que diz respeito à gravidade, aventou-se a possibilidade desta variante cursar com maior impacto na faixa etária pediátrica. O aumento do número de casos em Manaus observado no início de 2021 coincidiu com o surgimento da variante de preocupação P.1 e dados de monitoramento revelaram um aumento da letalidade em crianças menores de 9 anos a partir de novembro de 2020 (ATLAS ODS AMAZONAS, 2021). Possivelmente este aumento pode ser explicado pelo aumento global do número de casos em menores de 50 anos nesta região neste período. Porém, os menores de 19 anos seguiram representando a

minoria, tanto de óbitos quanto de casos registrados nesta região. Dado o exposto, embora muito tenha sido discutido sobre a variante P.1 cursar com doença mais grave em crianças, esta impressão não foi confirmada por dados oficiais (PREFEITURA DE MANAUS, 2021; NAVECA *et al.*, 2021).

Além disso, outras determinantes podem estar relacionadas a gravidade da infecção pelo SARS-CoV-2. Estudos recentes têm demonstrado que o aumento das concentrações plasmáticas de citocinas pró e anti-inflamatórias, a chamada “tempestade de citocinas”, e a linfopenia de células T estão correlacionadas com doença mais grave. No trabalho de HUANG e colaboradores (2020) foi demonstrado que pacientes adultos infectados pelo SARS-CoV-2 apresentaram altos níveis de interleucina 1B (IL-1B), interferon gama (IFN γ), proteína 10 induzida pelo interferon gama (IP10), e proteína 1 quimioatraente de monócitos (MCP1). Além disso, os pacientes que necessitaram de internação em unidade de terapia intensiva (UTI) apresentaram maiores concentrações de fator estimulador de colônias granulocitárias (GCSF), IP10, MCP1, proteína inflamatória 1 dos macrófagos alfa (MIP1A) e fator de necrose tumoral alfa (TNF α), quando comparados com aqueles que não necessitaram de UTI, sugerindo que a “tempestade de citocinas” se correlaciona com a gravidade da doença. Diferentemente do que foi observado na SARS, o SARS-CoV-2 também aumenta a liberação de citocinas anti-inflamatórias (WONG *et al.*, 2020). Na faixa etária pediátrica, SUN e colaboradores (2020) encontraram achados semelhantes: os níveis de interleucina 6 (IL-6) e interleucina 10 foram expressivamente maiores nos dois pacientes criticamente doentes que permaneceram na UTI com doença grave e duração superior a 20 dias. Estes autores também observaram que as crianças infectadas apresentaram queda nos linfócitos CD16+ e CD56+ e aumento nas IL-6, IL-10 e IFN- γ .

LANZIOTTI e colaboradores (2020) também descreveram uma explicação possível para evolução mais grave da doença: a “facilitação dependente de anticorpos” (do inglês “antibody-dependent enhancement”, sigla ADE). Neste tipo de resposta imune os anticorpos fazem um complexo com o vírus, intensificando sua entrada na célula e perpetuando a inflamação, “tempestade de citocinas” e linfopenia. Este mecanismo imunopatogênico é bem descrito em outras doenças como a dengue, mas ainda não há evidências sobre a relevância desse mecanismo na COVID.

Curiosamente, de acordo com SETTE e CROTTY (2020), pessoas com um alto nível de memória pré-existente via linfócitos T CD4 positivo podem montar uma resposta imune mais rápida e expressiva e com isso limitar a gravidade da doença. Esta compreensão difere da hipótese de LANZIOTTI e colaboradores (2020) e se baseia no fato de que células T pré-existentes são capazes de reconhecer o SARS-CoV-2 em uma parcela significativa de pessoas que não foram infectadas previamente, o que foi observado com indivíduos em diferentes localizações do globo. No que tange a faixa etária pediátrica, a infecção recente e constante por outros coronavírus, além de uma melhor resposta imune inata da criança, poderia explicar a apresentação mais branda das crianças com limite de gravidade da doença.

Em relação a resposta mediada por anticorpos, um estudo recente realizado em núcleos familiares de indivíduos positivos para a infecção por SARS-CoV-2 demonstrou que a exposição ao vírus é capaz de induzir uma resposta específica mediada por células T, sem necessariamente cursar com soroconversão. Neste trabalho foi observado que, embora alguns participantes fossem sintomáticos, não desenvolveram anticorpos anti-SARS-CoV-2, mas apresentaram resposta específica mediada por células T. Este trabalho reforça a importância da imunidade celular na resposta imune ao COVID-19 (GALLAIS *et al.*, 2020).

Após um ano de pandemia, muito se avançou no conhecimento da fisiopatologia do SARS-CoV-2, porém o surgimento de “variantes de interesse” (VOC) demandam um estudo contínuo das suas características e impacto na infecção.

1.2.2. MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS

Os sintomas da COVID-19 podem variar desde infecção assintomática até pneumonia grave com SDRA e óbito. Na grande maioria dos casos a doença cursa com quadro leve. De acordo com dados obtidos a partir do CDC – China, de um total de 44415 pacientes, 81% evoluíam com doença leve e a taxa de letalidade, considerando 44672 casos confirmados, foi de 2,3% (WU & MCGOOGAN, 2020). Nos EUA, somente 14% dos pacientes infectados necessitaram de internação hospitalar, com uma taxa de letalidade de 5,4%. Entretanto, quando considerados os pacientes com comorbidades como doença cardiovascular, pulmonar crônica, renal, diabetes, doença hepática, neurológica e imunodepressão, a letalidade aumentou para 19,5%. (STOKES, 2020).

Ainda que a doença seja leve na maioria dos casos, qualquer indivíduo pode cursar com formas graves da doença. Alguns sinais ou sintomas são mais sugestivos de infecção pelo SARS-CoV-2, dentre eles: febre ou calafrios, tosse, taquipneia, fadiga, mialgia, cefaleia, perda de olfato ou paladar, odinofagia, congestão nasal ou rinorreia, náuseas ou vômitos, diarreia. Dor torácica persistente, confusão mental, sonolência excessiva, dispneia e cianose central também são enumerados e representam sinais de alarme para atendimento médico imediato (CDC, 2020).

De acordo com um estudo que analisou 41 pacientes internados em Wuhan, os sintomas mais comumente apresentados por pacientes infectados pela COVID-19 foram: febre (presente em 98% dos pacientes, sendo 78% com temperatura superior a 38 graus celsius (°C), tosse (76%), dispneia (55%), fadiga e dor muscular (44%). Uma menor proporção de pacientes também apresentou expectoração (28%), cefaleia (85%), hemoptise (5%) e diarreia (3%). Os exames laboratoriais destes pacientes evidenciaram: leucopenia (25%), linfocitopenia (63%) e aumento de enzimas hepáticas (37%). O diagnóstico de miocardite foi realizado em 12% destes pacientes. Anormalidades na tomografia de tórax foram encontradas em todos os pacientes, sendo que 98% apresentaram áreas de consolidação e infiltrados em vidro fosco em ambos os pulmões (HUANG *et al.*, 2020). GUAN e colaboradores, ao analisarem pacientes internados, também encontraram febre e tosse como os sintomas mais

comuns (87,9% e 67,7%, respectivamente). Diarreia (3,7%) e vômitos (5%) também foram pouco comuns. Anormalidades na tomografia de tórax foram encontradas em 96% dos pacientes e linfopenia observada em 82,1%.

Quanto a duração dos sintomas, os dados são variáveis. Em um estudo multicêntrico retrospectivo envolvendo pacientes hospitalizados maiores de 18 anos, a dispneia teve duração média de 13 dias, enquanto a febre esteve presente por uma média de 12 dias e tosse por 19 dias. Evolução para sepse ocorreu dentro de uma média de 9 dias, insuficiência respiratória aguda em 12 dias, insuficiência cardíaca e renal aguda em 15 dias e infecção secundária em 17 dias a contar pela data do início de sintomas (ZHOU *et al.*, 2020).

Embora sintomas relacionados ao sistema respiratório sejam mais comuns, a COVID-19 também tem se manifestado pela presença de fenômenos tromboembólicos. No trabalho de OXLEY e colaboradores (2020), cinco pacientes com acidente vascular encefálico de grandes vasos admitidos em Nova Iorque, Estados Unidos (EUA), foram diagnosticados com infecção atual pelo SARS-CoV-2. De acordo com DI MINNO *et al.* (2020), infecção pelo SARS-CoV-2 foi correlacionada a maior risco de tromboembolismo pulmonar e trombose de veia profunda. Manifestações dermatológicas também tem sido relatadas (GALVÁN CASAS *et al.*, 2020).

A COVID-19 na infância apresenta algumas particularidades. De acordo com a série de casos de Lu e colaboradores (2020), os sintomas mais frequentes em crianças hospitalizadas no Hospital Pediátrico de Wuhan (do inglês, “Wuhan Children’s Hospital”) foram “tosse” (48,5%) e “febre” (41,5%), o que é semelhante ao observado em adultos. Na faixa etária de 1 a 24 meses, sintomas gastrointestinais foram mais comuns quando comparados com faixas etárias maiores. Numa coorte multicêntrica e multinacional europeia, envolvendo pacientes internados menores de 18 anos com diagnóstico confirmado de infecção pelo SARS-CoV-2, 22% dos pacientes apresentaram sintomas gastrointestinais. Além disso, 7% apresentaram quadro abdominal isoladamente, sem sintomas respiratórios associados. Neste trabalho, as principais manifestações clínicas observadas foram: febre (65%), seguida de sinais e sintomas de vias aéreas superiores (50%) e inferiores (25%) (GÖTZINGER *et al.*, 2020). HOANG e colaboradores (2020) também encontraram, em sua revisão sistemática, febre e tosse como achados mais comuns (59,1% e 55,9%, respectivamente), e ainda dor abdominal e diarreia em 6,5%, vômitos e náuseas em 5,4% e exantema em 0,25% dos seus 7780 pacientes menores de 21 anos com infecção comprovada.

Embora tosse e febre sejam os sintomas mais comuns, podem estar ausentes na infância. De acordo com dados do CDC, enquanto 93% dos pacientes entre 18 e 64 anos com infecção confirmada pelo SARS-CoV-2 apresentaram febre, tosse e taquipneia, esta proporção caiu para 73% quando avaliada a faixa etária pediátrica no mesmo período (Estados Unidos, CDCMMWR v.69, 2020).

Além disso, crianças parecem estar relativamente protegidas de doença grave. No trabalho de DONG e colaboradores (2020), onde foram analisados 2143 casos suspeitos e confirmados de COVID-19 em menores de 18 anos, 94,1% das crianças foram assintomáticas (4,4%) ou apresentaram sintomas leves (50,9%) ou moderados

(38,8%), enquanto 5,9% foram considerados graves (com hipoxemia) ou críticos (com alguma disfunção orgânica). Esses dados contrastam com o que vem sendo observado nos adultos. Por exemplo, WU & MCGOOGAN (2020) em uma casuística de pacientes majoritariamente entre 30 e 79 anos de idade (87% do total), verificaram que casos graves e críticos corresponderam a 19% do total.

Por sua vez, Lu e colaboradores ao avaliarem menores de 16 anos com infecção confirmada pelo SARS-CoV-2 encontraram uma proporção de assintomáticos de 15,8%, além de 19,3% que evoluíram exclusivamente com sintomas de trato respiratório superior. A meta-análise de MONTOVANI e colaboradores corrobora esses achados: 79% das 2855 crianças analisadas apresentaram sintomas leves. Além disso, de acordo com dados do CDC, enquanto 10% dos pacientes adultos entre 18 e 64 anos infectados pelo SARS-CoV-2 necessitaram de internação, somente 5,7% das crianças foram hospitalizadas quando observado o mesmo período.

Ainda que incomum, a COVID-19 na infância pode cursar com insuficiência respiratória aguda com ou sem disfunção orgânica e, aparentemente, crianças menores de um ano estão sob maior risco (DONG *et al.*, 2020). Outras condições como leucemia em uso de quimioterapia, hidronefrose e intussuscepção intestinal também foram relacionadas aos piores desfechos (Lu *et al.*, 2020).

Estudos recentes sugerem que a infecção pelo SARS-CoV-2 na infância pode estar associada a uma síndrome inflamatória multissistêmica (do inglês, “multisystem inflammatory syndrome in children”, sigla MIS-C), que surge cerca de 42 dias (média 18-72 dias) após a infecção aguda (TOUBIANA *et al.*, 2020). Embora seja uma entidade clínica rara, as crianças acometidas por essa síndrome podem apresentar febre persistente, marcadores inflamatórios elevados, necessidade de hospitalização e disfunção orgânica (cardíaca, gastrointestinal, renal, hematológica, dermatológica e neurológica). Alguns pacientes podem preencher critérios para doença de Kawasaki, uma vasculite que acomete sobretudo lactentes e pré-escolares e pode cursar com miocardite e aneurismas coronarianos. Curiosamente, as crianças com doença de Kawasaki associada a infecção pelo SARS-CoV-2 são mais velhas que o descrito previamente (NIH, 2020). Os fatores de risco para evolução para MIS-C permanecem desconhecidos. Uma revisão sistemática envolvendo 26 países e 7780 pacientes menores de 21 anos encontrou 0,14% de pacientes evoluindo com MIS-C. Nestas crianças, a presença de dispneia, vômitos, diarreia e linfopenia foi mais comum que na população pediátrica geral, sugerindo que estes seriam achados relacionados com um pior desfecho (HOANG *et al.*, 2020).

1.2.3. DIAGNÓSTICO LABORATORIAL

1.2.3.1. Teste molecular

A reação em cadeia de polimerase (PCR) é uma técnica de laboratório amplamente utilizada para o diagnóstico de infecções respiratórias agudas. No caso do SARS-CoV-2, o RNA é usado como material genético inicial, que será transcrito em seu complemento de ácido desoxiribonucleico (DNA) pela enzima transcriptase

reversa, possibilitando a amplificação do material genético (do inglês “reverse transcription polymerase chain reaction quantitative”, sigla RT-PCR). Até o momento, o RT-PCR em tempo real é o método laboratorial de escolha a identificação do SARS-CoV-2, devendo ser realizado preferencialmente entre o terceiro e o sétimo dia de sintomas, durante a fase aguda (Ministério da Saúde, 2020).

O RT-PCR pode ser realizado em diferentes amostras biológicas, como sangue, urina, fezes, saliva. Atualmente, o Ministério da Saúde do Brasil recomenda a coleta de uma das amostras: aspirado nasofaríngeo, swab combinado de nasofaringe e orofaringe ou amostra de secreção respiratória inferior como escarro, lavado traqueal ou lavado broncoalveolar (Ministério da Saúde, 2020).

Para o diagnóstico molecular da COVID-19 podem ser utilizados alguns genes virais “alvos”, como as proteínas virais N, E, S e RdRP. O protocolo que tem sido amplamente adotado para a detecção desses genes foi desenvolvido pelo Instituto Charité/Berlim, conforme descrito por CORMAN e colaboradores (2020). Este protocolo se baseia na detecção de três marcadores diferentes: genes N, E e RdRp. Os ensaios para os genes E e N se destinam a protocolos de triagem para detectar qualquer beta-coronavírus associado ao morcego, não sendo capazes de detectar o coronavírus humano comum. Em contrapartida, o gene RdRp é específico para os coronavírus SARS, o que inclui o SARS-CoV-2. A Organização Pan-Americana de Saúde (OPAS) sugere que inicialmente seja executado o primeiro ensaio do gene N ou E como ferramenta de triagem, seguido de testes confirmatórios com o ensaio do gene RdRp. Até o momento, o protocolo Charité/Berlim é considerado o método de referência no Brasil para confirmar a COVID-19 (OPAS, 2020; Ministério da Saúde, 2020).

1.2.3.2. Teste sorológico

Os exames imunológicos se baseiam na detecção de anticorpos direcionados contra o SARS-CoV-2 e, por este motivo, devem ser colhidos preferencialmente após o oitavo dia do início de sintomas (Ministério da Saúde, 2020).

Algumas técnicas estão disponíveis para o diagnóstico imunológico da infecção pelo SARS-CoV-2: ensaio de imunoabsorção enzimática (do inglês Enzyme-Linked Immunosorbent Assay, sigla ELISA), imunoensaio quimioluminescente (do inglês Chemiluminescence Enzyme Immunoassays, sigla CLIA) e imunocromatografia, sendo o último popularmente conhecido como “teste rápido”. Os ensaios sorológicos utilizam determinados antígenos do SARS-CoV-2 como “alvos”, como por exemplo a fração RBD, a proteína S, a subunidade S1 e/ou a proteína N. Por divergirem quanto ao gene alvo, os testes apresentam diferentes sensibilidade e especificidades. Testes que utilizam o domínio S1 como alvo são mais específicos, enquanto aqueles que usam a proteína N mais sensíveis. De forma geral, os testes de ELISA são mais sensíveis (85-100%) do que específicos (SIDIQ *et al.*, 2020). Quando comparado ao ELISA, o CLIA apresenta sensibilidade geral para IgG equivalente. Quanto a sensibilidade para detecção de IgG após 14 dias do início dos sintomas, ambos CLIA

e ELISA apresentam sensibilidade de 100%. No entanto, quanto a especificidade do IgG, o CLIA é superior (mais de 98%) em comparação com ELISA (95,8%) (NICOL *et al.*, 2020). Por sua vez, o “teste rápido” apresenta sensibilidade de cerca de 86,4% e especificidade de 99,6%. Neste teste, quando ocorre a reação entre o antígeno e anticorpos da classe IgM e IgG, há geração de cor, caracterizando o resultado como positivo, sendo o teste no entanto, incapaz de diferenciar anticorpos IgM e IgG. É importante ressaltar que a sensibilidade e a especificidade de todo teste diagnóstico também variam de acordo com as condições operacionais, com as condições da amostra, e com o contexto da aplicação do mesmo.

Embora o IgM e IgG possam ser detectáveis, através da técnica de ELISA, desde o quarto dia a partir do início dos sintomas, quando dosados isoladamente alcançam níveis elevados somente por volta da segunda ou terceira semana de sintomas. Curiosamente, na COVID-19, a produção de IgG pode preceder ou ocorrer concomitantemente com a produção de IgM e persistir por além de 7 semanas do início dos sintomas, enquanto a IgM começa a decair por volta da quinta semana (SETHURAMAN *et al.*, 2020).

O diagnóstico sorológico da COVID-19 possui, ainda, outras limitações como a possibilidade de reação cruzada com outros CoVs. Importante ressaltar também que a presença de anticorpos anti-SARS-CoV-2 não necessariamente indica capacidade de neutralização do vírus, o que somente pode ser demonstrado através do teste de neutralização por redução de placas, ou seja, dosagem de anticorpos neutralizantes.

Independentemente do momento em que ocorreu a infecção do paciente, o poder de detecção destes anticorpos depende de algumas propriedades do teste utilizado, como por exemplo a sensibilidade analítica (limite de detecção) e a especificidade analítica (menor interferência de outras substâncias ou antígenos) (SBPC, 2020).

1.3. TRANSMISSÃO

A transmissão do SARS-CoV-2 é interpessoal e ocorre quando uma pessoa infectada expira gotículas pequenas e aerossóis que contêm o vírus. Existem três maneiras principais do vírus ser contraído: respirar no mesmo ambiente (até uma distância de dois metros) de uma pessoa infectada que exala pequenas gotículas e partículas que contêm o vírus, ter contato com gotículas pequenas e aerossóis infectados que chegam aos olhos, nariz ou boca (especialmente através de tosse e espirro) ou tocar nos olhos, nariz ou boca com as mãos infectadas pelo vírus (CDC, 2021). O SARS-CoV-2 em aerossóis pode permanecer viável em suspensão por pelo menos 3 horas e contaminar as superfícies (UDDIN *et al.*, 2020; ONG *et al.*, 2020; CDC, 2021).

O período de incubação do SARS-CoV-2 varia na literatura entre 2 a 14 dias após a exposição, com médias entre 4 - 5,2 dias. Durante este período, embora assintomáticos, os portadores são capazes de transmitir o vírus (GUAN *et al.*, 2020; Li *et al.*, 2020; LAUER *et al.*, 2020). Embora tenha sido demonstrado que o material genético do SARS-CoV-2 possa ser detectado em amostras de trato respiratório superior de indivíduos pré-sintomáticos

(PAN *et al.*, 2020), mais estudos são necessários para caracterizar melhor a duração da eliminação viral, assim como sua capacidade de infectar novos hospedeiros.

Aparentemente pacientes mais graves são capazes de transmitir o vírus por períodos mais prolongados. No estudo de ZHOU e colaboradores (2020) foi observado que pacientes adultos hospitalizados eliminaram o vírus por uma média de 20 dias a contar do início dos sintomas, com variação de 8 a 37 dias. Nos pacientes considerados críticos, essa média aumentou para 24 dias, com variação de 22 a 30 dias.

Fezes e urina também são potenciais fontes de transmissão da COVID-19 (UDDIN *et al.*, 2020). Além disso, o material genético do SARS-CoV-2 pode ser identificado em fezes de crianças por até 30 dias, inclusive após a negatificação de amostras de vias aéreas superiores, o que pode representar uma fonte sustentada de transmissão (QUI *et al.*, 2020; Xu *et al.*, 2020).

Embora o material genético do SARS-CoV-2 possa ser encontrado no sangue, não existem trabalhos evidenciando a transmissão por transfusão sanguínea até o momento. Também não existem evidências que corroborem a possibilidade da transmissão sexual do SARS-CoV-2. No trabalho de ZENG e colaboradores (2020) foram analisadas secreções vaginais de 10 gestantes infectadas e em nenhuma destas amostras foi possível isolar o vírus, diferente de VIVANTI e colaboradores (2020) que detectaram o vírus em amostra de secreção vaginal de uma gestante infectada. Entretanto, não foi possível confirmar a via sexual como fonte de transmissão.

Como já foi evidenciado que o vírus é capaz de permanecer viável em superfícies, há possibilidade de adquirir a doença a partir do contato com fômites. O vírus permanece viável no ambiente por períodos prolongados: até 72 horas em plásticos e objetos de aço, até 24 horas em cartolina e em cobre por pelo menos 8 horas (ONG *et al.*, 2020).

A taxa de transmissão entre adultos variou em diferentes estudos: de 0,3 a 2,2% (WU & MCGOOGAN, 2020; Li *et al.*, 2020). Tal fenômeno pode ser explicado pelos diferentes tamanhos e composições das amostras.

Embora seja raro, o SARS-CoV-2 pode ser transmitido por via transplacentária, provavelmente em condições de elevada viremia materna (EGLOFF *et al.*, 2020). VIVANTI e colaboradores (2020) demonstraram a presença do vírus no sangue, swab nasofaríngeo e swab vaginal de gestante com infecção periparto e sintomática. O vírus também foi isolado no líquido amniótico antes da ruptura de membranas ovulares. Após o nascimento por via cesariana, foi confirmada a presença do SARS-CoV-2 na placenta em grande quantidade; no sangue e no lavado broncoalveolar do recém-nascido. O swab nasofaríngeo e retal do neonato foram coletados com 1 hora, 3 e 18 dias de vida e todos foram positivos para SARS-CoV-2. Tais achados configuram forte evidência de transmissão vertical. Por outro lado, de acordo com a meta-análise e revisão sistemática de BHUIYAN e colaboradores (2020), de um total de 151 bebês nascidos de mães infectadas periparto pelo SARS-CoV-2, somente cinco (3,3%) apresentaram RT-PCR positivo para SARS-CoV-2 em swabs colhidos entre 30

horas e 17 dias de vida. Destes recém-nascidos, 16,5% nasceram prematuros e 10% com baixo peso, embora não seja possível afirmar que isto esteja relacionado à infecção materna pelo SARS-CoV-2.

O SARS-CoV-2 também foi detectado no leite humano, porém a transmissão por essa via ainda não foi claramente demonstrada (GROSS *et al.*, 2020).

O papel da criança na dinâmica de transmissão da SARS-CoV-2 permanece obscuro. Assim como na população adulta, a transmissão do SARS-CoV-2 entre crianças irá depender de diversos fatores, como a exposição ao vírus, a probabilidade de infecção pelo vírus (susceptibilidade), a chance dos infectados desenvolverem carga viral suficientemente alta para gerar transmissão, e o risco de estabelecer contatos potencialmente infecciosos com outras pessoas. Por apresentarem, na maioria dos casos, sintomas leves, crianças dispersariam menos gotículas e aerossóis no ambiente e com isso transmitiriam menos o vírus (DONG, *et al.*, 2020; WU & MCGOOGAN, 2020; MEHTA *et al.*, 2020). Corroborando esta hipótese, a Organização Mundial de Saúde considera que a transmissão da infecção por crianças e adultos assintomáticos, embora seja possível, é menos provável. Além de transmitirem menos, crianças também seriam menos susceptíveis à infecção: quando submetidas a uma exposição ao vírus semelhante, menores de 12 a 14 anos apresentam menos da metade do risco de se infectar do que adultos (Viner *et al.*, 2020). Tais achados corroboram a menor contribuição da faixa etária pediátrica na disseminação do SARS-CoV-2.

Em contrapartida, outros trabalhos sugerem que as crianças, ao terem menor percepção sobre higiene pessoal e práticas de distanciamento social, quando acometidas, poderiam ser fontes significativas de transmissão da SARS-CoV-2 (FAUST & MUNRO, 2020). Além disso, um estudo incluindo 145 pacientes infectados por SARS-CoV-2 e com doença leve a moderada comparou cargas virais em amostras de nasofaringe de 3 grupos: crianças menores de 5 anos, crianças/adolescentes de 5 a 17 anos e adultos de 18 a 65 anos. A carga viral observada nos menores de 5 anos foi 10 a 100 vezes maior quando comparadas a adultos (HEALD-SARGENT *et al.*, 2020).

Embora de difícil solução, o esclarecimento dessa questão é de suma importância para uma decisão segura de reabertura de escolas, parques públicos, entre outros.

2. JUSTIFICATIVA

Além de serem menos acometidas, crianças e adolescentes são majoritariamente assintomáticos ou apresentam sintomas leves quando infectadas pelo SARS-CoV-2.

A maioria dos estudos conduzidos ao redor do mundo com a população pediátrica utilizou dados provenientes de crianças que se encontravam em ambiente hospitalar, seja pelas complicações da doença ou por infecção acidental a partir de profissionais de saúde. Poucos trabalhos descreveram crianças infectadas e acompanhadas em atenção primária. Além disso, não temos conhecimento de outro estudo que participe da vivência comunitária em um local vulnerável, acompanhando clinicamente e laboratorialmente os participantes.

A compreensão da dinâmica de transmissão da COVID-19 na infância e na adolescência pode auxiliar na tomada de decisões de medidas de mitigação da transmissão como isolamento social, abertura ou fechamento de escolas, parques, atividades de lazer e outras atividades infantis.

Investigar se as crianças e os seus contactantes estão sendo infectados, em uma população de elevada densidade populacional, ajudará na orientação das políticas públicas de saúde para contenção da pandemia.

3. OBJETIVOS

3.1. Objetivo geral

Investigar a dinâmica da infecção pelo SARS-CoV-2 em uma população vulnerável de crianças e adolescentes menores de 14 anos que frequentaram o Centro de Saúde Escola Germano Sinval Faria durante o período de estudo.

3.2. Objetivos específicos

3.2.1. Estimar a proporção de sintomáticos e não sintomáticos entre as crianças infectadas.

3.2.2. Estimar a frequência de infecção entre os contactantes domiciliares maiores de 14 anos.

3.2.3. Estimar a sequência temporal de infecção entre os menores de 14 anos e os contactantes maiores que 14 anos

3.2.4. Analisar a correlação entre aspectos sociodemográficos e infecção por SARS-CoV-2

4. METODOLOGIA

Desenho: estudo observacional, descritivo e analítico, transversal aninhado em uma coorte prospectiva de menores de 14 anos de idade que frequentaram o CSE Germano Sinval Faria e seus contactantes domiciliares, no período de 18/05/2020 a 24/09/2020. Tal coorte está em andamento, embora o presente estudo traga resultados obtidos somente durante o período supracitado.

Local e população de estudo: o estudo foi conduzido no Centro de Saúde Escola Germano Sinval Faria (CSEGSF), unidade de atenção primária em saúde, localizada na Escola Nacional de Saúde Pública (ENSP), dentro da Fundação Oswaldo Cruz (FIOCRUZ), Rio de Janeiro. Mensalmente, o CSEGSF atende cerca de 21.000 crianças e adultos adscritos ao Programa de Saúde da Família, moradores do território de Manguinhos. O território de Manguinhos é um conjunto de comunidades localizadas na Zona Norte do Rio de Janeiro, a maioria delas com características do que se descreve, em geral, como “favelas”: sem legalização, fora dos padrões formais estabelecidos de moradia e com serviços públicos ausentes ou precários. O conjunto de comunidades é atravessado por três canais: Rio Jacaré, Canal do Cunha e Canal Farinha –Timbó. As famílias de menor renda da comunidade moram ao longo destes aquedutos, que são poluídos com lixo e esgoto. O território é composto por 9 bairros, abrangendo em conjunto uma área de aproximadamente 261,84 hectares, segundo dados de 2003, onde residem aproximadamente 60.000 habitantes, de acordo com dados de 2010.

Vigilância clínico-laboratorial: foram realizados contatos telefônicos regulares para verificar o surgimento ou resolução dos sintomas dentro do período de 30 dias após o recrutamento. Os participantes sintomáticos, independentemente do resultado do RT-PCR, são seguidos por via remota até a resolução dos sintomas. Os participantes com RT-PCR positivo, mesmo que assintomáticos, são seguidos por 30 dias ou até negatização do teste molecular.

Obtenção de material biológico e Ensaios laboratoriais: a coleta e processamento das amostras seguiram as recomendações do Ministério da Saúde, conforme “Guia de Vigilância Epidemiológica: Emergência de Saúde Pública de Importância Nacional pela Doença pelo Coronavírus 2019” (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2020).

Para a realização das coletas, os profissionais de saúde utilizaram gorro descartável, óculos de proteção ou protetor facial, máscaras com 95% de eficiência de filtração de partículas maiores que 0,3 micrômetros (modelo N95 ou equivalente PFF2), avental de mangas longas do tipo impermeável e luvas de procedimento. Foram utilizados cotonetes secos com haste de plástico flexível e obtidas amostras combinadas de nasofaringe e orofaringe (introdução de um cotonete em ambas as narinas e um em orofaringe, com posterior acondicionamento do material acondicionado em meio único). Também foram obtidas amostras de fezes através da introdução de 0,5cm do cotonete no orifício anal ou através da passagem dos mesmos em fezes presentes em fraldas. As amostras retais foram obtidas através de auto coleta em participantes adultos, coletadas pela pediatra em menores de 2 anos e pela mãe em maiores de 2 anos. Para a coleta de saliva, os pacientes foram orientados a cuspir em frasco estéril, usualmente destinado para a coleta de urina. Após a coleta, as amostras foram mantidas congeladas (-70°C) e processadas num período inferior a 72 horas.

As amostras de trato respiratório foram analisadas pelo Laboratório de Vírus Respiratórios e Sarampo do Instituto Oswaldo Cruz (FIOCRUZ). Para a identificação molecular dos genes do SARS-CoV-2, as amostras de saliva e secreção naso-orofaríngea foram submetidas a RT-PCR para amplificação do nucleotídeo E e região RdRp do gene Orf1ab (Protocolo Charité/Berlim, Alemanha). Um valor limiar de ciclo, do inglês *cycle thresholds*, sigla CT, menor que 40 foi considerado positivo. As amostras de fezes foram testadas por RT-PCR através de dois conjuntos de sondas direcionados ao gene N do nucleocapsídeo do vírus (região N1 e N2).

Para a investigação sorológica, foram obtidos 2 mililitros de sangue em tubo seco de cada participante. A sorologia SARS-CoV-2 (IgG) foi realizada através de um imunoensaio de quimiluminescência (CLIA) direcionado ao gene N, produzido pela empresa ABBOTT LABORATÓRIOS DO BRASIL LTDA. Este teste, de acordo com especificações do fabricante, possui 99,9% de especificidade e 100% de sensibilidade para detectar anticorpos anti-nucleocapsídeo a partir de 17 dias do início dos sintomas.

Todos os ensaios foram realizados de acordo com as instruções do fabricante.

Variáveis de Interesse/Instrumento de coleta de dados: as características epidemiológicas e clínicas dos participantes, assim como os resultados laboratoriais foram registradas através da plataforma digital “*Research Electronic Data Capture tool*”, sigla em inglês “*REDCap*”, desenvolvida pela Universidade Vanderbilt, localizada em Nashville, Tennessee, Estados Unidos da América.

Dados de georreferenciamento: um sistema de informações geográficas (SIG) foi criado atribuindo os núcleos familiares a um dos nove bairros de Manguinhos com base no endereço residencial do participante. Para cada bairro foram calculados diferentes indicadores. Um deles foi o comprimento total das ruas, como forma de estimar o acesso ao transporte público e circulação de pessoas. O segundo indicador foi o comprimento dos canais que percorrem cada um destes bairros, como forma de estimar o acesso ao saneamento básico. Também foi calculado a distância de cada casa ao CSGSF, como forma de estimar o acesso ao serviço de saúde. Todos os cálculos foram realizados no ArcGIS Desktop 10.6.1.

Cálculo de Amostra: a partir do trabalho de ARYA e colaboradores (2012), estimou-se o tamanho da amostra necessária para avaliar a prevalência do SARS-CoV-2 nesta população. Foi utilizada a seguinte fórmula:

$$n = \frac{NZ^2p(1-p)}{d^2(N-1) + Z^2p(1-p)}$$

Onde n representa o número de menores de 14 anos que deveriam ser recrutados para que se pudesse analisar a prevalência de SARS-CoV-2 nesta população com um intervalo de confiança de 95%, Z é o fator crítico para distribuição normal correspondente a este intervalo de confiança, d é a margem de erro, definida neste trabalho por 5%. N é o número de menores de 14 anos atendidos no CSGSV. Para definir este valor, foi realizada a média do número de menores de 14 anos atendidos em janeiro, fevereiro e março de 2020. Através desta estimativa, encontramos $N = 4040$ indivíduos. p representa uma estimativa da prevalência do SARS-CoV-2 em estudos anteriores. Na cidade de Nova Iorque, cuja densidade populacional é cerca de 10.000 habitantes/km², ANAND e colaboradores encontraram uma soroprevalência de 30%. Como o território de Manguinhos apresenta densidade populacional semelhante, p foi definido como 30%. A partir destas definições, para estimar a prevalência de SARS-CoV-2 nesta população com 95% de intervalo de confiança e assumindo perda de seguimento de 5%, foi estimado um tamanho amostral mínimo de 314 participantes menores de 14 anos.

Plano de análise estatística: Os desfechos de interesse para esse estudo são:

1. A proporção de participantes com infecção atual pelo SARS-CoV-2. Foi calculada a prevalência crua $d = x/N$ onde x é o número de testes de RT-PCR positivos e N o número total de testes.

2. A proporção de participantes com evidência de infecção prévia e recente pelo SARS-CoV-2. Foi calculada a prevalência crua $d = x/N$ onde x é o número de testes de CLIA que são positivos para SARS-CoV-2 e N o número total de testes.

3. A presença dos seguintes sinais e sintomas: hipoatividade, sonolência, choro fácil ou irritação, recusa alimentar, dor de garganta, dor de cabeça, conjuntivite não purulenta, conjuntivite purulenta, artralgia, calafrios, diarreia, dificuldade para respirar, espirros, febre (temperatura acima ou igual a 37,5°C) ou hipotermia, fezes com sangue, fraqueza ou prostração, manchas ou lesões no corpo (exantema), rinorreia, tosse, espirros e sangramento. Com o objetivo de avaliar se a proporção dos participantes com RT-PCR positivo e com sintomas foi significativamente maior do que a proporção que testou negativo, foi realizado o teste de Fisher através do programa “R®” (R Development Core Team, 2019).

Para análise da correlação entre as variáveis de georreferenciamento (comprimento de ruas e canais e distância do domicílio ao CSGSV) e a porcentagem de crianças da vizinhança com teste positivo para SARS-CoV-2 por RT-PCR foi utilizada a correlação de Spearman.

Aspectos Éticos: de acordo com as normas da Resolução 466/2012 do Conselho Nacional de Saúde, Ministério da Saúde (MS), foram aplicados termos de consentimento livre e esclarecido para os responsáveis legais e contactantes. Para os maiores de 6 anos foram aplicados termos de assentimento estratificados pelas faixas etárias de 6 a 11 anos e 12 a 17 anos. Este trabalho está vinculado ao projeto “História Natural da Infecção por SARS-CoV-2 em uma população de adultos, gestantes, recém-natos, lactentes e crianças”, aprovado pela Comissão Nacional de Ética em Pesquisa (CONEP), sob número de registro 30639420.0.0000.5262.

Definições: quanto à faixa etária, foram consideradas crianças os participantes com idade menor que 14 anos (0 - 13 anos), adolescentes com idades entre 14 e 19 anos e adultos os participantes com 20 anos ou mais.

Foram considerados indivíduos infectados pelo SARS-CoV-2 aqueles que apresentaram pelo menos um resultado de RT-PCR positivo em qualquer amostra (saliva, secreção nasofaríngea, orofaríngea ou fezes) ou resultado de sorologia positiva. Soroprevalência foi definida como um resultado sorológico positivo, contabilizado uma única vez para cada participante na data do seu primeiro resultado positivo.

Quanto aos sintomas, foram definidos como assintomáticos os participantes que não apresentaram sintomas 7 dias antes, até 14 dias após a coleta.

5. RESULTADOS

Os participantes foram recrutados no período de 18/05/2020 até 24/09/2020. Aproximadamente 78,6% dos indivíduos abordados concordaram em participar da pesquisa. Dentro da população pediátrica, houve cerca de 20,5% de recusa. Foram recrutados e acompanhados 323 menores de 14 anos, 54 adolescentes entre 14 e 19 anos e 290 adultos (maiores de 19 anos). Foram estudados 259 domicílios. A mediana de residentes por domicílio foi 4 (IQR: 3-5).

5.1. Resultado de RT-PCR dos participantes menores de 14 anos

Do total de 323 menores de 14 anos, 41 foram positivos para SARS-CoV-2 em sua primeira visita e 4 na segunda visita, totalizando 45 menores de 14 anos positivos durante o período do estudo (13,93%) (Figura 4). A taxa de infecção foi maior em crianças menores de 1 ano (25%) e adolescentes entre 11-13 anos (21%) (Figura 5).

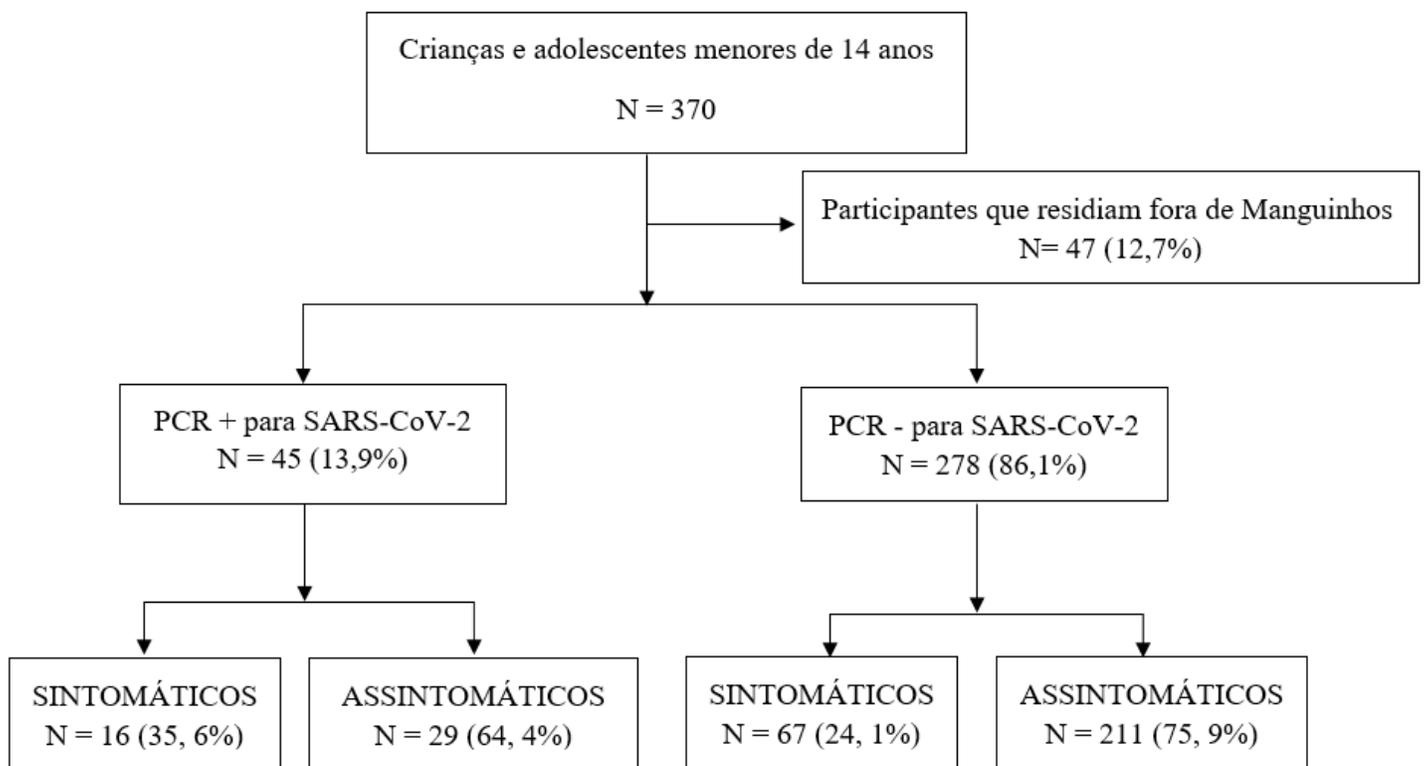


FIGURA 4 - DISTRIBUIÇÃO DOS PACIENTES RECRUTADOS DE ACORDO COM RESULTADO DE RT-PCR PARA SARS-COV-2 E PRESENÇA OU AUSÊNCIA DE SINTOMAS

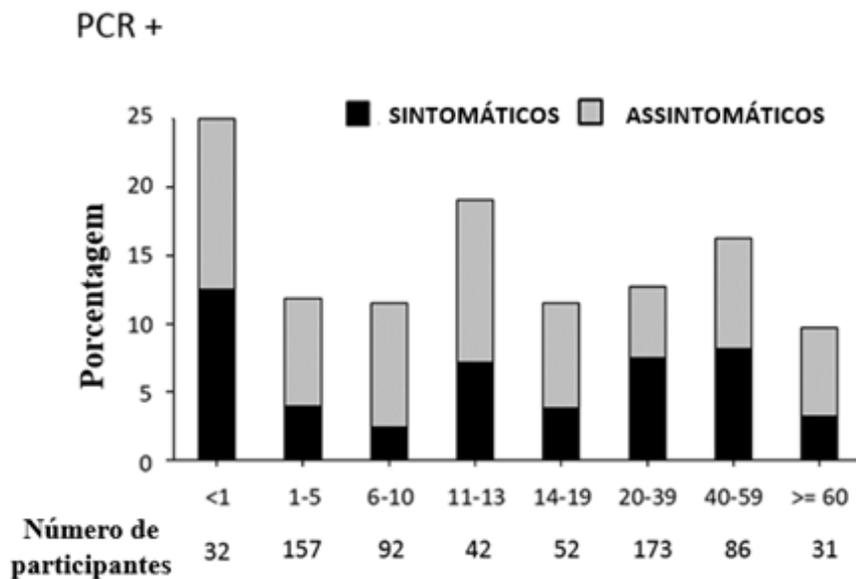


FIGURA 5 - NÚMERO DE PARTICIPANTES COM PCR POSITIVO POR FAIXA ETÁRIA DE ACORDO COM PRESENÇA OU AUSÊNCIA DE SINTOMAS.

Oito participantes apresentaram resultados de RT-PCR persistentemente positivos (positivos por mais de 14 dias): quatro sintomáticos adultos e quatro menores de 14 anos, dos quais três foram assintomáticos. Três pacientes persistentemente positivos apresentaram RNA do SARS-CoV-2 tanto em amostras respiratórias quanto gastrointestinais, enquanto o outro apresentou material genético do vírus presente somente em espécime do trato gastrointestinal.

Dentro da faixa etária pediátrica, a incidência de SARS-CoV-2 foi maior em maio quando comparado a julho ($p=0,022$) e voltou a aumentar de julho a setembro (Figura 5), embora este aumento não tenha sido estatisticamente significativo ($p=0,13$). Para esta análise foram consideradas amostras de naso-orofaringe, saliva e retal .

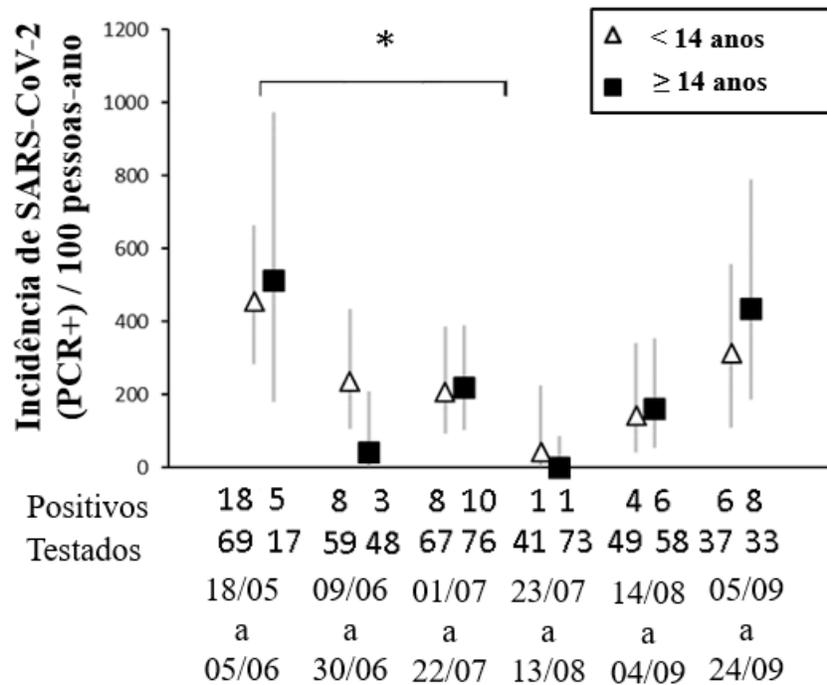


FIGURA 6 - INCIDÊNCIA DE SARS-COV-2 NOS PARTICIPANTES DO ESTUDO (MENORES E MAIORES DE 14 ANOS) AO LONGO DO TEMPO DO ESTUDO. A INCIDÊNCIA FOI COMPARADA ENTRE INTERVALOS DE TEMPOS DE 3 SEMANAS.

* = DIFERENÇA ESTATISTICAMENTE SIGNIFICATIVA ($P<0,05$).

Esta tendência foi semelhante à incidência de SARS-CoV-2 na cidade do Rio de Janeiro (Figura 6).

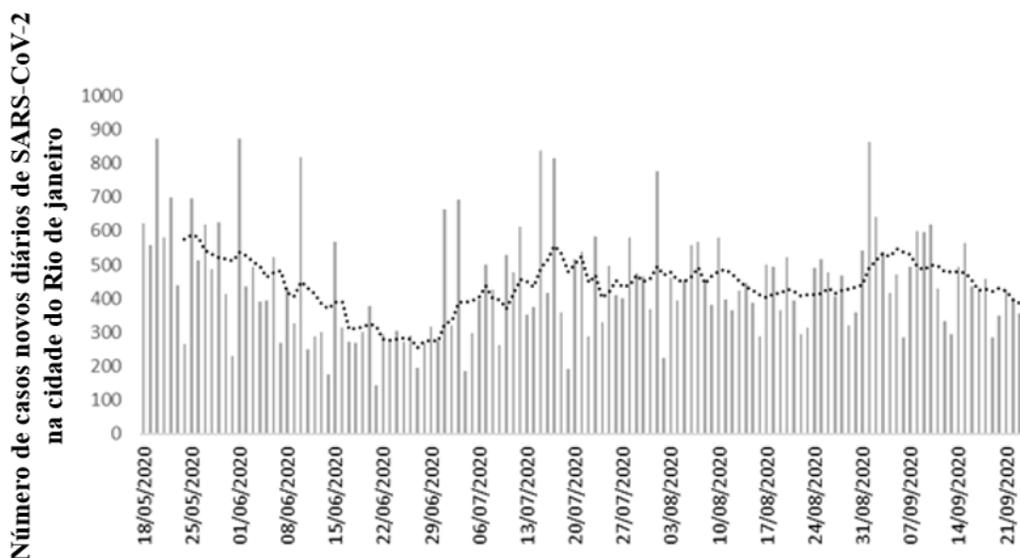


FIGURA 7 - INCIDÊNCIA DIÁRIA DE CASOS CONFIRMADOS DE COVID-19 NA CIDADE DO RIO DE JANEIRO.

5.2. Resultados do IgG através do CLIA das crianças e adolescentes

De um total de 243 amostras de soro obtida dos menores de 14 anos, 79 foram IgG positivas (prevalência de 32,5%). A frequência de SARS-CoV-2, de acordo com os resultados de sorologia, foi mais alta em crianças menores de 1 ano e adolescentes entre 11-13 anos (Figura 7). Estes grupos etários também foram os mais acometidos quando considerados os resultados de RT-PCR.

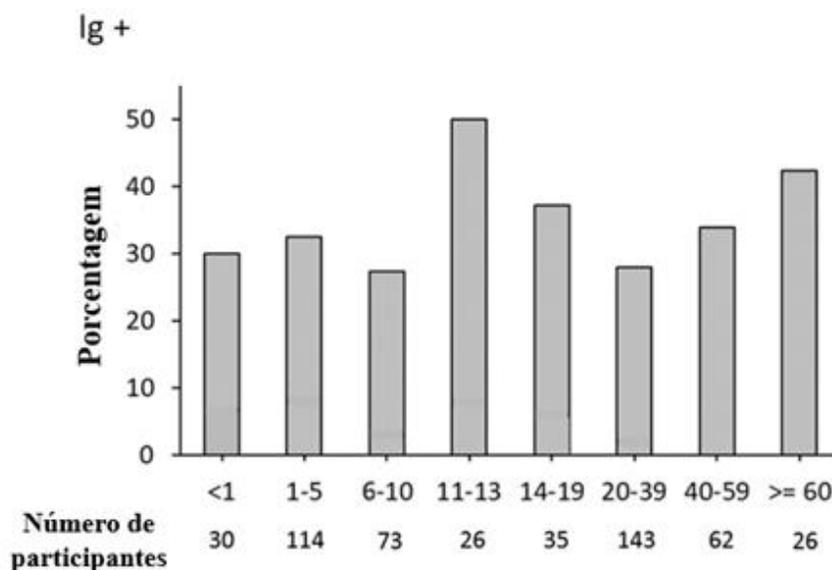


FIGURA 8 - NÚMERO DE PARTICIPANTES COM IGG POSITIVO POR FAIXA ETÁRIA.

5.3. Resultados do IgG e RT-PCR dos menores de 14 anos e seus contactantes domiciliares

Em relação a soroprevalência de SARS-CoV-2, analisada transversalmente na população do estudo, houve um declínio de julho a setembro em crianças e adultos (Figura 9).

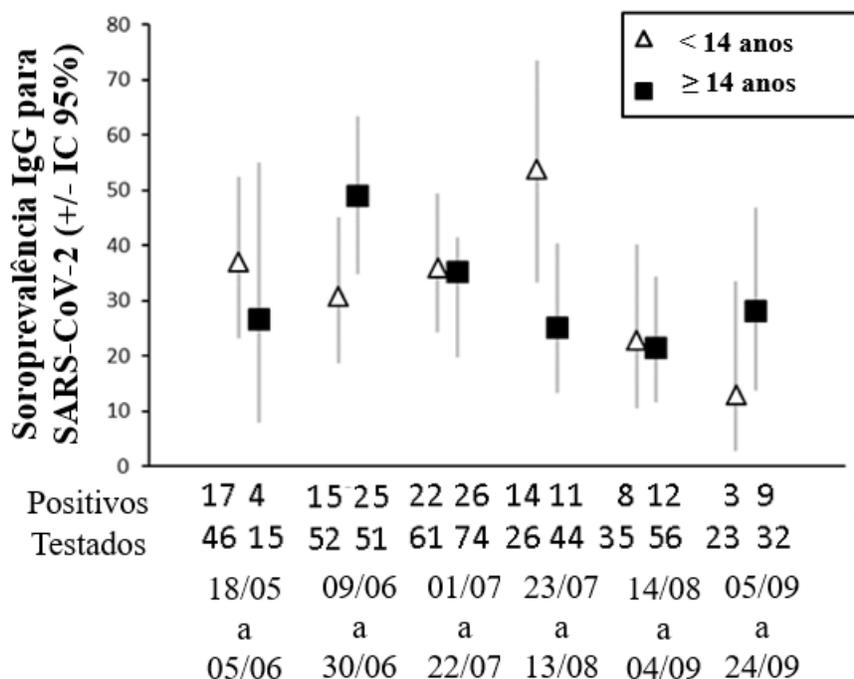


FIGURA 9 - SOROPREVALÊNCIA (IGG) DE SARS-COV-2 NOS PARTICIPANTES DO ESTUDO (MENORES E MAIORES DE 14 ANOS) AO LONGO DO TEMPO DO ESTUDO. A PREVALÊNCIA FOI COMPARADA ENTRE INTERVALOS DE TEMPOS DE 3 SEMANAS.

Um total de 32,5% (79/243) de menores de 14 anos e 31,9% (87/273) de contactantes domiciliares apresentaram IgG positivo para o SARS-CoV-2, indicando exposição prévia ao SARS-CoV-2 antes de setembro de 2020 (Figura 9). Dos 45 menores de 14 anos com RT-PCR positivo para SARS-CoV-2, 26 eram contactantes de adultos que forneceram material para pesquisa do vírus no momento do recrutamento. Todas estas 26 amostras foram analisadas e foram positivas pelo método de RT-PCR ou CLIA. Os outros 19 contactantes não forneceram material para pesquisa, porém todos reportaram sintomas prévios característicos com COVID-19 (pelo menos um dos sintomas de febre, anosmia ou disgeusia).

5.4. Correlação entre aglomeração domiciliar e infecção por SARS-CoV-2

O número de pessoas por cômodo não foi significativamente correlacionado com a porcentagem de membros da família positivos para SARS-CoV-2 por RT-PCR ou sorologia ($r = 0,06$, $p > 0,05$). Os valores de CT dos pacientes menores de 14 anos com RT-PCR positivo não apresentaram correlação com o grau de aglomeração domiciliar, definido pelo número de pessoas por cômodo ($r = 0,14$, $p = 0,39$) (Figura 10).

A proporção de crianças que viviam com os avós (ou seja, famílias com várias gerações) não foi significativamente diferente entre as infectadas pelo SARS-CoV-2 (RT-PCR positivo) e as não infectadas negativas ($p = 0,13$). Além disso, a proporção de crianças que viviam sem irmãos em comparação com aquelas com um ou mais irmãos não diferiu significativamente entre as crianças com RT-PCR positivo ou negativo ($p = 0,15$). Nenhum caso grave de COVID-19 foi observado entre essas crianças e seus contatos domiciliares, incluindo irmãos.

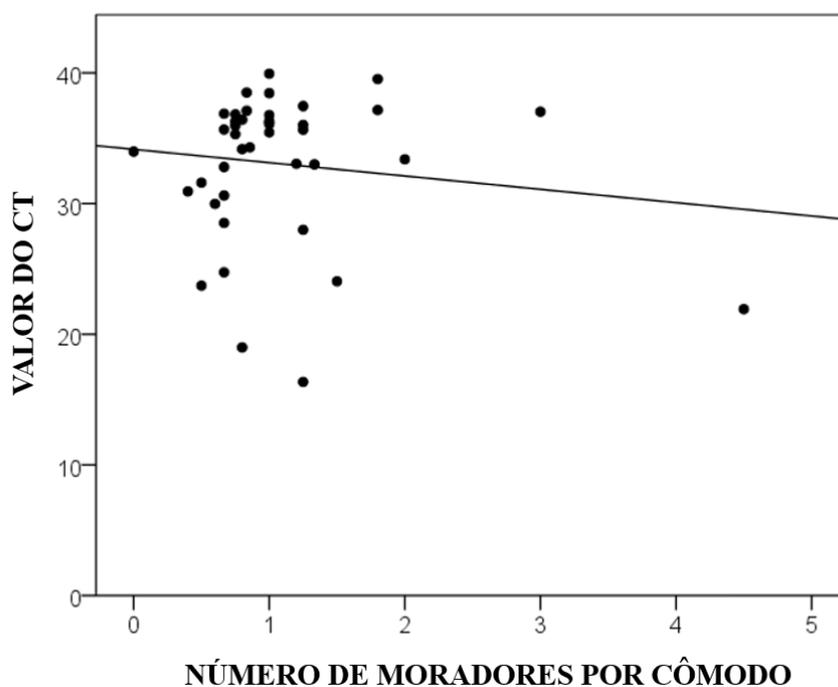


FIGURA 10 - VALOR DE CT DE ACORDO COM NÚMERO DE MORADORES POR CÔMODO.

5.5. Correlação entre CT e presença ou ausência de sintomas, tipo de amostra e idade

Os valores de CT não foram significativamente diferentes entre as crianças infectadas com ou sem sintomas. Embora a mediana dos valores de CT em menores de 14 anos sintomáticos seja maior quando comparada com os assintomáticos, não houve diferença estatisticamente significativa ($p=0,28$) (Figura 11)

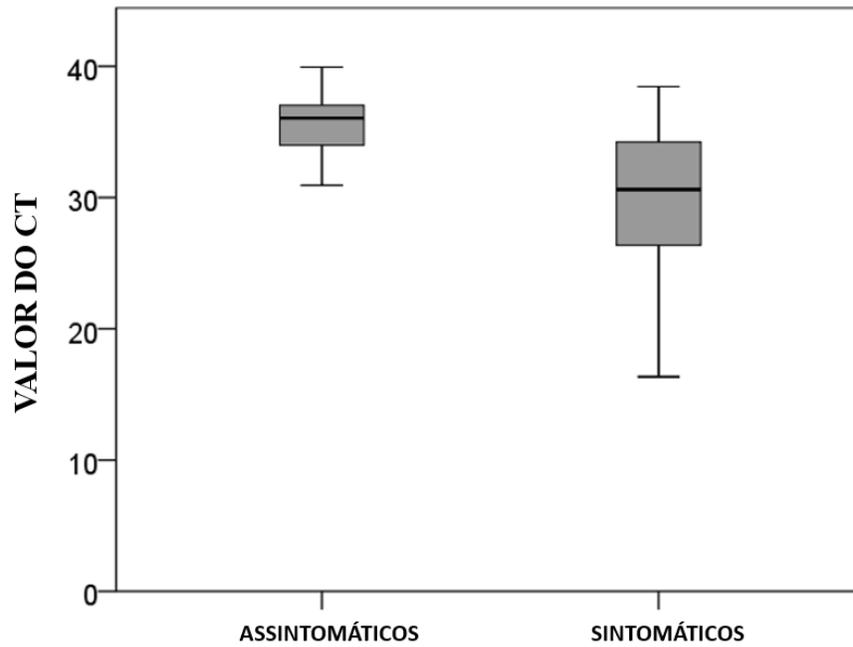


FIGURA 11 - VALORES DE CT EM CRIANÇAS E ADOLESCENTES < 14 ANOS COM RT-PCR POSITIVO PARA SARS-COV-2 EM RELAÇÃO A PRESENÇA OU AUSÊNCIA DE SINTOMAS.

Também não houve diferença estatística entre os CT por tipo de amostra (Figura 12) ou idade (figura 13).

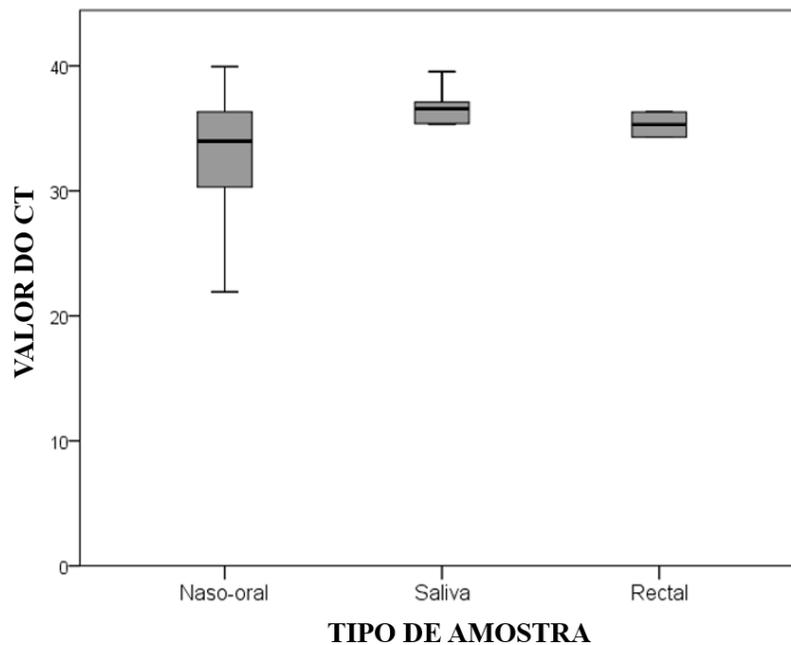


FIGURA 12 - VALORES DE CT EM CRIANÇAS E ADOLESCENTES < 14 ANOS COM PCR POSITIVO EM RELAÇÃO AO TIPO DE AMOSTRA. AS MEDIANAS DOS VALORES DE CT EM AMOSTRAS

DE NASO-OROFARINJE, SALIVA E SWAB RETAL NÃO FORAM ESTATISTICAMENTE DIFERENTES (P= 0,53).

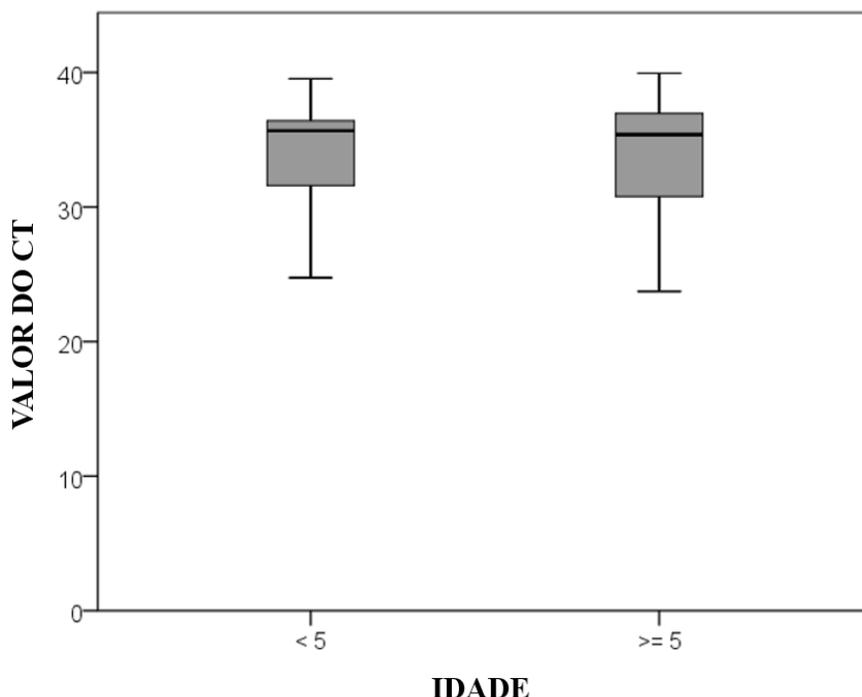


FIGURA 13 - VALORES DE CT EM CRIANÇAS E ADOLESCENTES < 14 ANOS COM PCR POSITIVO EM RELAÇÃO A IDADE. AS MEDIANA DOS VALORES DE CT NAS IDADES < 5 ANOS E ≥ 5 ANOS NÃO FORAM ESTATISTICAMENTE DIFERENTES (P= 0,53).

5.6. Correlação entre infecção por SARS-CoV-2 e localidade do domicílio

Um total de 39 em 45 crianças RT-PCR positivas (87%) e 286 de 323 (89%) crianças positivas e negativas foram relacionadas a um bairro de acordo com os endereços residenciais. A porcentagem de crianças com teste RT-PCR positivo para SARS-CoV-2 por bairro variou de 0 a 33%. A prevalência de SARS CoV-2 foi maior nos bairros de Higienópolis e Vila Turismo, no noroeste de Manguinhos e também no bairro de Mandela, no sudeste de Manguinhos (Figura 16). Não houve correlação significativa entre a positividade percentual e o comprimento da estrada ($p = 0,64$) ou comprimento do canal ($p = 0,59$), ou proximidade com o posto de saúde ($p = 0,74$).

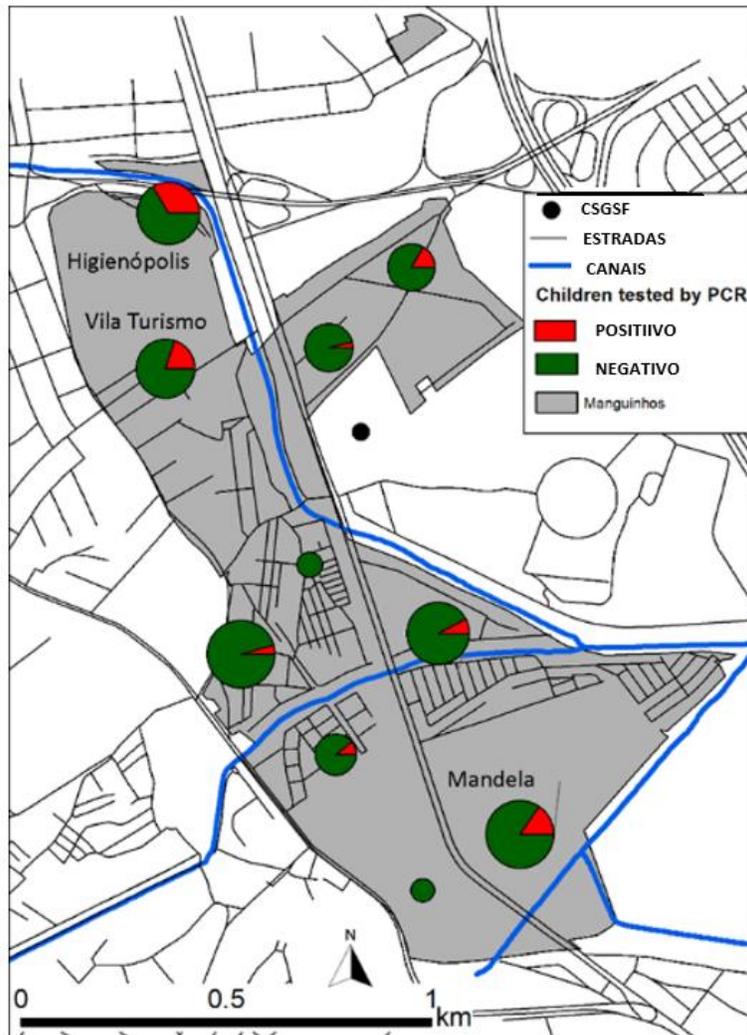


FIGURA 14 - CRIANÇAS E ADOLESCENTES < 14 ANOS COM RT-PCR POSITIVO E NEGATIVO DISTIBUIDAS POR BAIROS DE MANGUINHOS.

6. DISCUSSÃO

Pelo menos 35% de um total de 323 menores de 14 anos estavam infectados (RT-PCR) ou tinham sido infectados pelo SARS-CoV-2 (IgG). Entre os contactantes domiciliares maiores de 14 anos, essa proporção foi de 34,9%. Outros estudos em diferentes populações encontraram um acometimento menor de crianças quando comparadas aos adultos. BUNYAVANICH e colaboradores (2020) observaram em sua casuística que crianças e adolescentes responderam por menos de 2% dos casos de infecção. Na Itália, os casos entre 0 e 18 anos representaram 1,2% do total de casos (LIVINGSTON & BUCHER, 2020). Na Coreia do Sul, menores de 19 anos corresponderam a 4,8% do total de casos (JKMS, 2020). Além disso, um estudo israelense que investigou a dinâmica de transmissão do SARS-CoV-2 em 13 núcleos familiares encontrou que menores de 20 anos apresentam uma probabilidade menor de apresentarem RT-PCR positivo quando comparados aos adultos (SOMEKH et al., 2020). Uma possível hipótese para o número semelhante de infectados entre os grupos etários de crianças/adolescentes e adultos poderia ser o fato dos mais velhos terem se infectado logo no início da pandemia no Rio de Janeiro (março de 2020). Com isso, ao recrutamento, os maiores de 19 anos não apresentaram evidência laboratorial da infecção prévia. De acordo com LONG e colaboradores (2020), após o diagnóstico de infecção assintomática de pacientes imunocompetentes é o possível que os anticorpos sejam totalmente depurados em 2 semanas, o que corrobora a hipótese anterior.

Além disso, é importante pontuar que todas os menores de 14 anos com RT-PCR positivo para SARS-CoV-2 foram contactantes domiciliares de adolescente ou adulto (maior de 14 anos) com suspeita ou confirmação de SARS-CoV-2 previamente ao diagnóstico da criança. Portanto, a menos que essas crianças sejam eliminadoras tardias do vírus, esses resultados são compatíveis com a hipótese de que as crianças foram infectadas após ou simultaneamente aos contatos domiciliares, principalmente seus pais.

Esses resultados sugerem que as crianças não pareceram ser a fonte de infecção e mais frequentemente adquiriram o SARS-CoV-2 de adultos, ao invés de transmitir o vírus a eles. Este achado é diferente do que foi observado em estudos anteriores que identificaram jovens como potenciais fontes de surtos (LOPEZ, 2020; SZABLEWSKI, 2020). Uma possível explicação para estes achados seria o fato de que crianças são assintomáticas ou apresentam sintomas leves na maioria dos casos, dispersando menos gotículas e aerossóis no ambiente. Além disso, os estudos anteriormente citados envolvem adolescentes e não menores de 14 anos, como em nosso estudo.

Em relação a outros vírus respiratórios, como influenza, adenovírus e rinovírus, MACINTYRE e colaboradores (2012) encontraram o oposto do observado em nosso estudo: crianças foram responsáveis pela transmissão intradomiciliar destes patógenos. Uma vez que crianças respondem pela faixa etária de maior prevalência de infecção sintomática por estes vírus, quando comparadas aos adultos, é razoável que elas ocupem

papel fundamental nesta dinâmica da transmissão. Permanece sob forte discussão o porquê da infecção pelo SARS-CoV-2 na infância não seguir a mesmo padrão do observado anteriormente com outros vírus respiratórios.

O risco de crianças infectarem outras pessoas depende de fatores como a carga viral nas secreções nasais e nas fezes, o que pode variar com a idade. No entanto, os estudos comparando as cargas virais entre crianças mais novas e mais velhas são conflitantes. Enquanto HEALD-SARGENT e colaboradores (2020) encontraram cargas virais mais altas em crianças menores de 5 anos quando comparadas às mais velhas, MALTEZOU e colaboradores (2020) e YONKER e colaboradores (2020) não encontraram nenhum efeito da idade na carga viral. Na nossa população do estudo, foi observado que crianças menores de um ano de idade e adolescentes tendem a ter as taxas mais altas de infecção e de doença sintomática. O primeiro pode ser devido ao contato próximo dessas crianças com os adultos no colo, sobretudo das mães e o último devido à menor adesão ao distanciamento social por parte dos adolescentes.

Aparentemente, adultos podem ser os propagadores mais importantes porque continuaram a trabalhar fora de casa, enquanto as escolas foram fechadas no início do curso da pandemia e permaneceram fechadas durante o estudo. Embora as escolas tenham permanecido fechadas, em meados de agosto de 2020, outras regras de distanciamento social foram amenizadas no Rio de Janeiro, a maioria das lojas foi reaberta e o transporte público sobrecarregado foi retomado (Figura 15). Essa reabertura aumentou a exposição entre os adultos e contribuiu para que eles pudessem ter sido os verdadeiros “vetores” da infecção por SARS-CoV-2, conforme mostrado na segunda onda de infecções (Figuras 6 e 7).

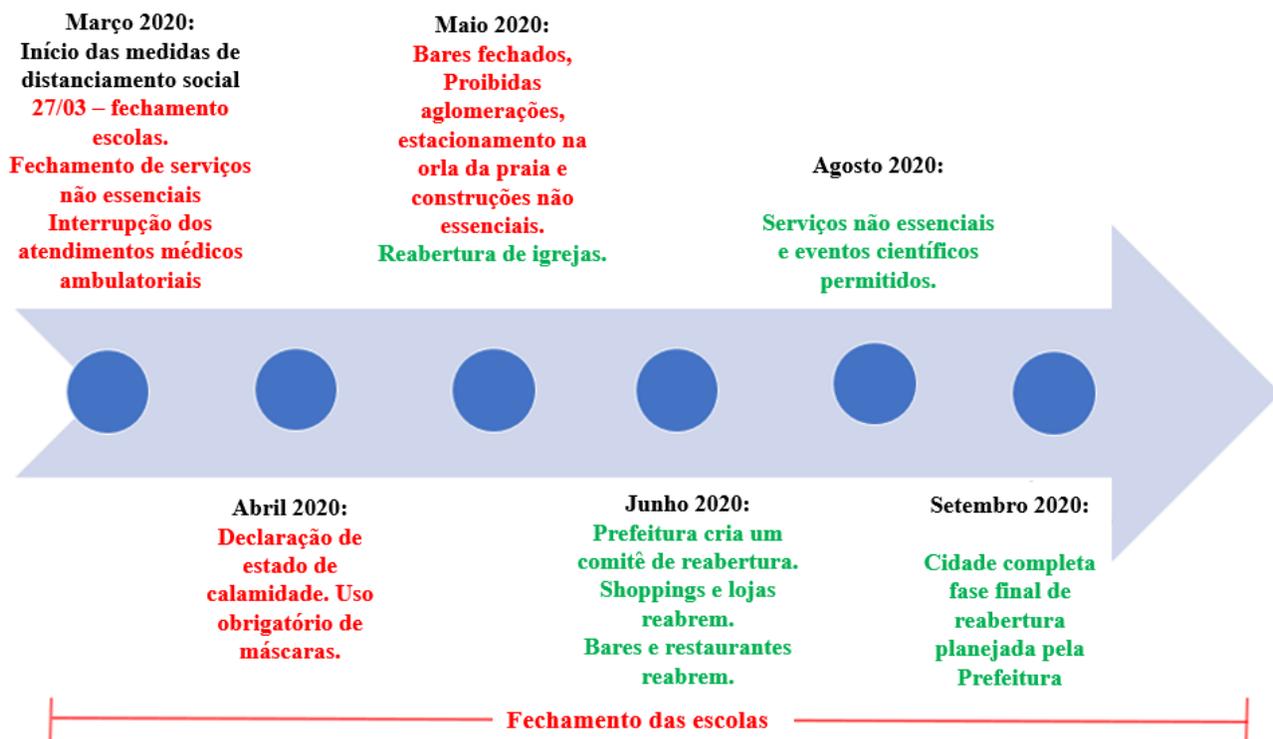


FIGURA 15 – INTERVENÇÕES NÃO FARMACOLÓGICAS PARA CONTROLE DA PANDEMIA DE SARS-COV-2 NA CIDADE DO RIO DE JANEIRO, DE MARÇO A SETEMBRO DE 2020.

O estudo de DONG e colaboradores (2020) revelou uma prevalência de infecção por SARS-CoV-2 de 17% em crianças com menos de um ano de idade na China, enquanto em nosso estudo a prevalência foi de aproximadamente 30%. O presente trabalho é um dos poucos estudos realizados até o momento que investigou a infecção por SARS-CoV-2 em crianças não hospitalizadas, todas residentes na mesma comunidade. Devido a fatores como o risco de violência urbana em Mangueiras, as crianças não brincam sozinhas fora de casa até atingirem, geralmente, mais de 5 anos de idade. Por outro lado, existe uma variação considerável entre as crianças de 5 a 12 anos no que diz respeito ao tempo que passam fora de casa. Crianças de 13 anos ou mais geralmente passam uma proporção substancial do tempo fora de casa.

Aproximadamente um terço dos contactantes domiciliares em nosso estudo foram IgG positivos, indicando que já haviam sido expostos ao SARS-CoV-2 até agosto de 2020, uma prevalência de infecção maior do que a relatada para a população geral do Rio de Janeiro naquele período do estudo, segundo o inquérito de HALLAL e colaboradores (2020). Embora a duração da proteção após a infecção permaneça sob discussão, os indivíduos soropositivos são elegíveis para a vacinação tanto quanto os soronegativos, uma vez que a vacinação é a principal forma de reduzir as formas graves da COVID-19. Embora não confirmado, também se espera que a imunização reduza a transmissão. Esses resultados contribuem para o planejamento da reabertura de escolas e creches, que estavam fechadas durante o período do estudo e também para o desenvolvimento de estratégias de imunização do COVID-19, como a priorização da vacinação de professores, profissionais da puericultura e demais funcionários desses locais.

Os achados deste trabalho ressaltam a importância de incluir crianças na estratégia de vacinação contra o SARS-CoV-2. Isso se deve ao fato de que é possível, caso os adultos sejam imunizados e as crianças não, que estas continuem perpetuando a pandemia. Em países de alta incidência de SARS-CoV-2, considera-se que, pelo menos, 85% dos indivíduos estejam imunizados para que a dita “imunidade de rebanho” seja alcançada (KWOK *et al.*, 2020). No Brasil, país de alta incidência de SARS-CoV-2 e 25% de população com menos de 18 anos (IBGE, 2019), o alcance deste nível de proteção somente será possível com a inclusão das crianças nas estratégias de vacinação.

Neste estudo, nenhum dos participantes menores de 14 anos necessitou de internação hospitalar, além de serem em sua maioria, assintomáticos (66,7%). Este achado é superior ao encontrado na literatura, que reporta taxa de assintomáticos entre 4,4 e 15,8% (DONG *et al.*, 2020; Lu *et al.*, 2020). Uma possível explicação para este achado é o fato deste trabalho ter sido realizado em uma unidade de atenção primária, enquanto os estudos

anteriormente citados foram desenvolvidos com dados secundários de pacientes notificados ao CDC-China e pacientes hospitalizados, respectivamente.

Embora neste estudo os participantes com resultado com RT-PCR positivo tenham sido classificados com infecção atual e os com IgG positivo com infecção prévia pelo SARS-CoV-2, curiosamente 11 dos 45 participantes menores de 14 anos com RT-PCR positivo também apresentaram IgG positivo ao recrutamento. Permanece o questionamento se estes indivíduos são eliminadores tardios ou se os títulos de IgG ascenderam rapidamente após a infecção. Trabalhos recentes têm observado que fragmentos de partículas virais não viáveis e/ou não infectantes podem permanecer no organismo humano por períodos longos (aproximadamente 6 semanas) (KANG *et al.*, 2020). Em crianças, de acordo com XU e colaboradores (2020), a eliminação de partículas virais nas fezes pode ocorrer por até 30 dias. Por outro lado, ZHAO e colaboradores (2020) encontraram em sua casuística um paciente com IgG positivo já ao recrutamento, além da presença destes anticorpos já a partir do quinto dia de seguimento após início de sintomas ou resultado de RT-PCR positivo (assintomáticos).

Quando este trabalho foi iniciado, em maio de 2020, existia a preocupação de que a faixa etária pediátrica respondesse por um número robusto de casos e apresentasse importância fundamental na cadeia de transmissão do SARS-CoV-2, à luz do que foi observado até então com as demais infecções respiratórias na infância. Felizmente ao que parece, até o momento, não é o que acontece na favela de Manginhos.

7. PERSPECTIVAS

O recrutamento e o seguimento destes pacientes se encontram em andamento. Nossa expectativa é analisar a dinâmica de transmissão em um cenário diferente, com novas variantes virais circulando e usando um número maior de participantes. Também temos a expectativa de realizar a análise genômica dos vírus, sobretudo com a chegada das novas variantes. Além disso, com um maior número de participantes poderemos fazer uma análise clínica mais completa, destacando os sintomas observados entre as crianças com COVID-19 e os infectados por outros vírus respiratórios, associados ou não ao SARS-COV-2.

8. CONCLUSÕES

De acordo com os achados deste trabalho, crianças não parecem ser a principal fonte de infecção por SARS-CoV-2 em nosso meio. Nossos achados demonstram que mais frequentemente as crianças adquirem a infecção de adultos, ao invés de transmiti-la a eles.

Em ambientes com poucos recursos como o nosso, essa compreensão é importante, pois o acesso às aulas remotas é extremamente limitado. Nossos resultados contribuem para a discussão sobre a reabertura segura de creches e escolas, desde que seguidas as estratégias de mitigação da transmissão do SARS-CoV-2. Também é importante para orientar as estratégias de imunização da equipe envolvida com a educação das crianças, que devem ser imunizadas com o objetivo de diminuir o risco de transmissão entre os adultos e dos adultos para a criança.

Este estudo possui algumas limitações como os desafios logísticos de realização de visitas domiciliares nesta comunidade, devido ao risco de violência. Com isto, houve adesão variável aos procedimentos do estudo, com algumas visitas perdidas e atrasos no recrutamento das famílias. O relaxamento das medidas de distanciamento social também dificultou o recrutamento de adultos, especialmente do sexo masculino, que voltaram ao trabalho e, portanto, ficaram indisponíveis. Podemos ter subestimado o número de infecções atuais, pois não conseguimos padronizar coleta entre 72 horas e 7 dias após início dos sintomas. Isso foi difícil de determinar porque a data da infecção era amplamente desconhecida em crianças e contatos domiciliares, a maioria dos quais eram assintomáticos. Também podemos ter subestimado as infecções prévias, ao colher material muito tempo após a infecção. Além disso, a ausência de anticorpos IgG pode ser explicada por uma imunidade inata eficaz, levando a respostas imunes celulares robustas após a exposição ao SARS-CoV-2, sem respostas imunes de anticorpos subsequentes (LE BERT *et al.*, 2020).

É interessante que este estudo seja replicado nos meses posteriores a dezembro, quando novas variantes começaram a circular em território nacional e também no contexto após retorno às aulas.

9. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICA

ALLOTEY, J. et al. Clinical manifestations, risk factors, and maternal and perinatal outcomes of coronavirus disease 2019 in pregnancy: living systematic review and meta-analysis. *BMJ (Clinical research ed.)*, v. 370, p. m3320, 1 set. 2020.

ANDERSON, R. M. et al. Epidemiology, transmission dynamics and control of SARS: the 2002-2003 epidemic. *Philosophical Transactions of the Royal Society of London. Series B, Biological Sciences*, v. 359, n. 1447, p. 1091–1105, 29 jul. 2004.

ARMITAGE, P. *Statistical Methods in Medical Research*. 4. ed. Malden, Massachusetts: Blackwell Science, 2002.

ARYA, Ravindra; ANTONISAMY, Belavendra; KUMAR, Sushil. Sample size estimation in prevalence studies. *Indian Journal of Pediatrics*, v. 79, n. 11, p. 1482–1488, 2012.

ATLAS ODS AMAZONAS - Letalidade por faixa etária e imunização local são novos temas estudados. Disponível em: <<https://ufam.edu.br/noticias-coronavirus/2115-atlas-ods-amazonas-letalidade-por-faixa-etaria-e-imunizacao-local-sao-novos-temas-estudados.html>>. Acesso em: 1 maio. 2021.

BAILEY, L. Charles; RAZZAGHI, Hanieh; BURROWS, Evanette K.; et al. Assessment of 135 794 Pediatric Patients Tested for Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 Across the United States. *JAMA pediatrics*, 2020.

BHUIYAN, M. U. et al. Epidemiology of COVID-19 infection in young children under five years: A systematic review and meta-analysis. *Vaccine*, v. 39, n. 4, p. 667–677, 22 jan. 2021.

BRAKE, Samuel James; BARNSLEY, Kathryn; LU, Wenying; et al. Smoking Upregulates Angiotensin-Converting Enzyme-2 Receptor: A Potential Adhesion Site for Novel Coronavirus SARS-CoV-2 (Covid-19). *Journal of Clinical Medicine*, v. 9, n. 3, 2020.

Brazilian Institute of Geography and Statistics. *National Household Sampling Study [Pesquisa Nacional por Amostra de Domicílios]*. Brasília, Brazil: IBGE; 2019.

BUNYAVANICH, Supinda; DO, Anh; VICENCIO, Alfin. Nasal Gene Expression of Angiotensin-Converting Enzyme 2 in Children and Adults. *JAMA*, 2020.

CAO, Yanan; LI, Lin; FENG, Zhimin; et al. Comparative genetic analysis of the novel coronavirus (2019-nCoV/SARS-CoV-2) receptor ACE2 in different populations. *Cell Discovery*, v. 6, 2020. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7040011/>>. Acesso em: 14 maio 2020.

Casos de coronavírus no Brasil e no Mundo atualizados | Dasa. Disponível em: <<https://dadoscoronavirus.dasa.com.br/>>. Acesso em: 26 abr. 2021.

CDC - COMMUNICABLE DISEASE THREATS REPORT, 18-24 April 2021, week 16. Disponível em: <<https://www.ecdc.europa.eu/en/publications-data/communicable-disease-threats-report-18-24-april-2021-week-16>>. Acesso em: 26 abr. 2021.

CDC. Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) – Symptoms. Centers for Disease Control and Prevention. Disponível em: <<https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/symptoms-testing/symptoms.html>>. Acesso em: 29 jul. 2020.

CDC. COVID Data Tracker. Disponível em: <<https://covid.cdc.gov/covid-data-tracker>>. Acesso em: 26 abr. 2021.

CDC. COVID-19 and Your Health. Disponível em: <<https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/prevent-getting-sick/how-covid-spreads.html>>. Acesso em: 8 jun. 2021.

CDCMMWR. Coronavirus Disease 2019 in Children — United States, February 12–April 2, 2020. *MMWR. Morbidity and Mortality Weekly Report*, v. 69, 2020. Disponível em: <<https://www.cdc.gov/mmwr/volumes/69/wr/mm6914e4.htm>>. Acesso em: 7 abr. 2020.

CERAOLO, Carmine; GIORGI, Federico M. Genomic variance of the 2019-nCoV coronavirus. *Journal of Medical Virology*, v. 92, n. 5, p. 522–528, 2020.

CHEN, Yu; LIU, Qianyun; GUO, Deyin. Emerging coronaviruses: Genome structure, replication, and pathogenesis. *Journal of Medical Virology*, v. 92, n. 4, p. 418–423, 2020.

CORMAN, Victor M; LANDT, Olfert; KAISER, Marco; et al. Detection of 2019 novel coronavirus (2019-nCoV) by real-time RT-PCR. *Eurosurveillance*, v. 25, n. 3, 2020. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6988269/>>. Acesso em: 29 jul. 2020.

COVID Live Update: 148,399,311 Cases and 3,131,077 Deaths from the Coronavirus - Worldometer. Disponível em: <<https://www.worldometers.info/coronavirus/#countries>>. Acesso em: 26 abr. 2021.

COVID-19 Treatment Guidelines Panel. Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Treatment Guidelines. National Institutes of Health. Disponível em: <https://www.covid19treatmentguidelines.nih.gov/>. Acesso em 29/07/2020.

DI MINNO, A. et al. COVID-19 and Venous Thromboembolism: A Meta-analysis of Literature Studies. *Seminars in Thrombosis and Hemostasis*, v. 46, n. 7, p. 763–771, out. 2020.

DOCHERTY, Annemarie; HARRISON, Ewen.; et al. Features of 16,749 hospitalised UK patients with COVID-19 using the ISARIC WHO Clinical Characterisation Protocol | medRxiv. Disponível em: <https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2020.04.23.20076042v1>. Acesso em: 18 maio 2020.

DONG, Yuanyuan; MO, Xi; HU, Yabin; et al. Epidemiology of COVID-19 Among Children in China. *Pediatrics*, 2020.

EGLOFF, Charles; VAULOUP-FELLOUS, Christelle; PICONE, Olivier; et al. Evidence and possible mechanisms of rare maternal-fetal transmission of SARS-CoV-2. *Journal of Clinical Virology*, 2020. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7233246/>. Acesso em: 27 maio 2020.

FAUST, Saul N.; MUNRO, Alasdair P. S. It's Time to Put Children and Young People First During the Global COVID-19 Pandemic. *JAMA Pediatrics*, 2020. Disponível em: <https://jamanetwork.com/journals/jamapediatrics/fullarticle/2771180>. Acesso em: 7 out. 2020.

FERNANDES, Tania Maria; COSTA, Renato Gama-Rosa. As comunidades de Manguinhos na história das favelas no Rio de Janeiro. *Tempo*, v. 19, n. 34, p. 117–133, 2013

FUNDAÇÃO OSWALDO CRUZ, Boletim Socioepidemiológico da COVID-19 nas favelas. Análise de frequência, incidência, mortalidade e letalidade por COVID-19 em favelas cariocas. Número 01/2020.

GALLAIS, Floriane; VELAY, Aurelie; WENDLING, Marie-Josee; et al. Intrafamilial Exposure to SARS-CoV-2 Induces Cellular Immune Response without Seroconversion. *medRxiv*, p. 2020.06.21.20132449, 2020.

GALVÁN CASAS, C.; CATALÀ, A.; CARRETERO HERNÁNDEZ, G.; et al. Classification of the cutaneous manifestations of COVID-19: a rapid prospective nationwide consensus study in Spain with 375 cases. *The British Journal of Dermatology*, v. 183, n. 1, p. 71–77, 2020.

GARSON, G David (ed.). *Hierarchical Linear Modeling: guide and applications*. Thousand Oaks, California: Sage, 2013.

GÖTZINGER, Florian; SANTIAGO-GARCÍA, Begoña; NOGUERA-JULIÁN, Antoni; et al. COVID-19 in children and adolescents in Europe: a multinational, multicentre cohort study. *The Lancet Child & Adolescent Health*, v. 0, n. 0, 2020. Disponível em: <[https://www.thelancet.com/journals/lanchi/article/PIIS2352-4642\(20\)30177-2/abstract](https://www.thelancet.com/journals/lanchi/article/PIIS2352-4642(20)30177-2/abstract)>. Acesso em: 29 jul. 2020.

GROSS, Rüdiger; CONZELMANN, Carina; MÜLLER, Janis A.; et al. Detection of SARS-CoV-2 in human breastmilk. *Lancet (London, England)*, 2020.

GUAN, Wei-jie; NI, Zheng-yi; HU, Yu; et al. Clinical Characteristics of Coronavirus Disease 2019 in China. *New England Journal of Medicine*, v. 382, n. 18, p. 1708–1720, 2020.

HALLAL, P. C. et al. SARS-CoV-2 antibody prevalence in Brazil: results from two successive nationwide serological household surveys. *The Lancet. Global Health*, v. 8, n. 11, p. e1390–e1398, nov. 2020.

HEALD-SARGENT, T. et al. Age-Related Differences in Nasopharyngeal Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 (SARS-CoV-2) Levels in Patients With Mild to Moderate Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). *JAMA Pediatrics*, v. 174, n. 9, p. 902, 1 set. 2020.

HEALD-SARGENT, T. et al. Age-Related Differences in Nasopharyngeal Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 (SARS-CoV-2) Levels in Patients With Mild to Moderate Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). *JAMA pediatrics*, v. 174, n. 9, p. 902–903, 1 set. 2020.

HOANG, Ansel; CHORATH, Kevin; MOREIRA, Axel; et al. COVID-19 in 7780 pediatric patients: A systematic review. *EClinicalMedicine*, v. 24, 2020. Disponível em: <[https://www.thelancet.com/journals/eclinm/article/PIIS2589-5370\(20\)30177-2/abstract](https://www.thelancet.com/journals/eclinm/article/PIIS2589-5370(20)30177-2/abstract)>. Acesso em: 29 jul. 2020.

HUANG, Chaolin; WANG, Yeming; LI, Xingwang; et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *The Lancet*, v. 395, n. 10223, p. 497–506, 2020.

JACKSON, Daniel J.; BUSSE, William W.; BACHARIER, Leonard B.; et al. Association of respiratory allergy, asthma, and expression of the SARS-CoV-2 receptor ACE2. *The Journal of Allergy and Clinical Immunology*, 2020.

JIA, Hong Peng; LOOK, Dwight C.; SHI, Lei; et al. ACE2 receptor expression and severe acute respiratory syndrome coronavirus infection depend on differentiation of human airway epithelia. *Journal of Virology*, v. 79, n. 23, p. 14614–14621, 2005.

KANG, Hanyujie; WANG, Yishan; TONG, Zhaohui; et al. Retest positive for SARS-CoV-2 RNA of “recovered” patients with COVID-19: Persistence, sampling issues, or re-infection? *Journal of Medical Virology*, 2020. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7300489/>>. Acesso em: 7 ago. 2020.

KWOK, K. O. et al. Herd immunity – estimating the level required to halt the COVID-19 epidemics in affected countries. *The Journal of Infection*, v. 80, n. 6, p. e32–e33, jun. 2020.

LANZIOTTI, Vanessa Soares; DE SOUZA, Daniela Carla; MARQUES, Ernesto T. A. Coronavirus Disease 2019: Understanding Immunopathogenesis Is the “Holy Grail” to Explain Why Children Have Less Severe Acute Disease. *Pediatric Critical Care Medicine: A Journal of the Society of Critical Care Medicine and the World Federation of Pediatric Intensive and Critical Care Societies*, 2020.

LAUER, Stephen A.; GRANTZ, Kyra H.; BI, Qifang; et al. The Incubation Period of Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) From Publicly Reported Confirmed Cases: Estimation and Application. *Annals of Internal Medicine*, v. 172, n. 9, p. 577–582, 2020.

LE BERT, N. et al. SARS-CoV-2-specific T cell immunity in cases of COVID-19 and SARS, and uninfected controls. *Nature*, v. 584, n. 7821, p. 457–462, ago. 2020.

LI, Qun; GUAN, Xuhua; WU, Peng; et al. Early Transmission Dynamics in Wuhan, China, of Novel Coronavirus–Infected Pneumonia. *New England Journal of Medicine*, 2020. Disponível em: <<https://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMoa2001316>>. Acesso em: 15 maio 2020.

LIU, Ping; CHEN, Wu; CHEN, Jin-Ping. Viral Metagenomics Revealed Sendai Virus and Coronavirus Infection of Malayan Pangolins (*Manis javanica*). *Viruses*, v. 11, n. 11, 2019. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6893680/>>. Acesso em: 14 maio 2020.

LIVINGSTON, Edward; BUCHER, Karen. Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) in Italy. *JAMA*, 2020.

LONG, Q.-X. et al. Clinical and immunological assessment of asymptomatic SARS-CoV-2 infections. *Nature Medicine*, v. 26, n. 8, p. 1200–1204, ago. 2020.

- LOPEZ, A. S. Transmission Dynamics of COVID-19 Outbreaks Associated with Child Care Facilities — Salt Lake City, Utah, April–July 2020. *MMWR. Morbidity and Mortality Weekly Report*, v. 69, 2020.
- LU, Hongzhou; STRATTON, Charles W.; TANG, Yi-Wei. Outbreak of pneumonia of unknown etiology in Wuhan, China: The mystery and the miracle. *Journal of Medical Virology*, v. 92, n. 4, p. 401–402, 2020.
- LU, Xiaoxia; ZHANG, Liqiong; DU, Hui; et al. SARS-CoV-2 Infection in Children. *New England Journal of medicine*, v. 382, n. 17, p. 1663–1665, 2020.
- MACINTYRE, C. R. et al. Respiratory viruses transmission from children to adults within a household. *Vaccine*, v. 30, n. 19, p. 3009–3014, 19 abr. 2012.
- MACKAY, Ian M.; ARDEN, Katherine E. MERS coronavirus: diagnostics, epidemiology, and transmission. *Virology Journal*, v. 12, p. 222, 2015.
- MALTEZOU, H. C. et al. Children and Adolescents with SARS-CoV-2 Infection: Epidemiology, Clinical Course and Viral Loads. *The Pediatric Infectious Disease Journal*, v. 39, n. 12, p. e388–e392, dez. 2020.
- MANTOVANI, Alessandro; RINALDI, Elisabetta; ZUSI, Chiara; et al. Coronavirus disease 2019 (COVID-19) in children and/or adolescents: a meta-analysis. *Pediatric Research*, p. 1–5, 2020.
- MEHTA, Nisha S.; MYTTON, Oliver T.; MULLINS, Edward W. S.; et al. SARS-CoV-2 (COVID-19): What do we know about children? A systematic review. *Clinical Infectious Diseases: An Official Publication of the Infectious Diseases Society of America*, 2020.
- MINISTÉRIO DA SAÚDE. Boletim Epidemiológico Coronavírus N21. Disponível em: <https://saude.gov.br/images/pdf/2020/July/08/Boletim-epidemiologico-COVID-21-corrigido-13h35--002-.pdf>
- Ministério da Saúde. Guia de Vigilância Epidemiológica Emergência de Saúde Pública de Importância Nacional pela Doença pelo Coronavírus 2019. Vigilância Integrada de Síndromes Respiratórias Agudas. Doença pelo Coronavírus 2019, Influenza e outros vírus respiratórios. Abril 2020.
- MINISTÉRIO DA SAÚDE. Secretaria de Vigilância em Saúde. Guia de Vigilância Epidemiológica: Emergência de Saúde Pública de Importância Nacional pela Doença pelo Coronavírus 2019. 2020[internet]. Disponível em: <https://portalarquivos.saude.gov.br/images/pdf/2020/April/07/GuiaDeVigiEpidemC19-v2.pdf>

MULVEY, J. Justin; MAGRO, Cynthia M.; MA, Lucy X.; et al. Analysis of complement deposition and viral RNA in placentas of COVID-19 patients. *Annals of Diagnostic Pathology*, v. 46, p. 151530, 2020.

NAVECA, F. et al. COVID-19 epidemic in the Brazilian state of Amazonas was driven by long-term persistence of endemic SARS-CoV-2 lineages and the recent emergence of the new Variant of Concern P.1. Disponível em: <<https://www.researchsquare.com>>. Acesso em: 1 maio. 2021.

NICOL, T. et al. Assessment of SARS-CoV-2 serological tests for the diagnosis of COVID-19 through the evaluation of three immunoassays: Two automated immunoassays (Euroimmun and Abbott) and one rapid lateral flow immunoassay (NG Biotech). *Journal of Clinical Virology: The Official Publication of the Pan American Society for Clinical Virology*, v. 129, p. 104511, ago. 2020.

ONG, Sean Wei Xiang; TAN, Yian Kim; CHIA, Po Ying; et al. Air, Surface Environmental, and Personal Protective Equipment Contamination by Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 (SARS-CoV-2) From a Symptomatic Patient. *JAMA*, 2020.

ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DA SAÚDE – AMÉRICAS. ORGANIZAÇÃO PAN-AMERICANA DA SAÚDE. Diretrizes Laboratoriais para o Diagnóstico e Detecção de Infecção pelo Novo Coronavírus (2019-nCoV). Disponível em: https://iris.paho.org/bitstream/handle/10665.2/51865/OPASBRANCOV20009_por.pdf?sequence=5&isAllowed=y. Acesso em 29/07/2020.

ORGANIZAÇÃO PAN-AMERICANA DE SAÚDE (OPAS) - Atualização epidemiológica: Ocorrência de variantes de SARS-CoV-2 nas Américas 20 de janeiro de 2021. Disponível em: <https://www.paho.org/pt/file/80853/download?token=FPTfm0D_>. Acesso em: 1 maio. 2021.

OXLEY, Thomas J.; MOCCO, J.; MAJIDI, Shahram; et al. Large Vessel Stroke as a Presenting Feature of Covid-19 in the Young. *New England Journal of medicine*, v. 0, n. 0, p. e60, 2020.

PAN, Yang; ZHANG, Daitao; YANG, Peng; et al. Viral load of SARS-CoV-2 in clinical samples. *The Lancet. Infectious Diseases*, v. 20, n. 4, p. 411–412, 2020.

PREFEITURA DE MANUAS - Monitoramento - Todos contra o novo coronavírus. , [s.d.]. Disponível em: <<https://covid19.manuas.am.gov.br/monitoramento/>>. Acesso em: 1 maio. 2021

Prevalence of SARS-CoV-2 antibodies in a large nationwide sample of patients on dialysis in the USA: a cross-sectional study - The Lancet. Disponível em: <[https://www.thelancet.com/article/S0140-6736\(20\)32009-2/fulltext](https://www.thelancet.com/article/S0140-6736(20)32009-2/fulltext)>. Acesso em: 20 abr. 2021.

QIU, Haiyan; WU, Junhua; HONG, Liang; et al. Clinical and epidemiological features of 36 children with coronavirus disease 2019 (COVID-19) in Zhejiang, China: an observational cohort study. *The Lancet Infectious Diseases*, v. 0, n. 0, 2020. Disponível em: <[https://www.thelancet.com/journals/laninf/article/PIIS1473-3099\(20\)30198-5/abstract](https://www.thelancet.com/journals/laninf/article/PIIS1473-3099(20)30198-5/abstract)>. Acesso em: 30 mar. 2020.

R DEVELOPMENT CORE TEAM (2009). R: A language and environment for statistical computing. R Foundation for Statistical Computing, Vienna, Austria. ISBN 3-900051-07-0, URL <http://www.R-project.org>.

RAJEWSKA, Aleksandra; MIKOŁAJEK-BEDNER, Wioletta; LEBDOWICZ-KNUL, Joanna; et al. COVID-19 and pregnancy - where are we now? A review. *Journal of Perinatal Medicine*, v. 48, n. 5, p. 428–434, 2020.

REPORT ON THE EPIDEMIOLOGICAL FEATURES OF CORONAVIRUS DISEASE 2019 (COVID-19). Outbreak in the Republic of Korea from January 19 to March 2, 2020. *Journal of Korean Medical Science*, v. 35, n. 10, 2020. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7073313/>>. Acesso em: 30 jul. 2020.

SECRETARIA MUNICIPAL DE SAÚDE DO RIO DE JANEIRO. Portal COVID-19. <https://experience.arcgis.com/experience/38efc69787a346959c931568bd9e2cc4>. Published 2021. Accessed March 2, 2021.

SETHURAMAN, Nandini; JEREMIAH, Sundararaj Stanleyraj; RYO, Akihide. Interpreting Diagnostic Tests for SARS-CoV-2. *JAMA*, v. 323, n. 22, p. 2249–2251, 2020.

SETTE, Alessandro; CROTTY, Shane. Pre-existing immunity to SARS-CoV-2: the knowns and unknowns. *Nature Reviews. Immunology*, 2020.

SIDIQ, Z. et al. Benefits and limitations of serological assays in COVID-19 infection. *Indian Journal of Tuberculosis, Special Issue on Tuberculosis and COVID-19*. v. 67, n. 4, Supplement, p. S163–S166, 1 dez. 2020.

- SILVEIRA, Mariângela F.; BARROS, Aluísio J. D.; HORTA, Bernardo L.; et al. Population-based surveys of antibodies against SARS-CoV-2 in Southern Brazil. *Nature Medicine*, 2020.
- SOCIEDADE BRASILEIRA DE PATOLOGIA CLÍNICA/MEDICINA LABORATORIAL. Métodos Laboratoriais para Diagnóstico da Infecção pelo SARS-CoV-2. Disponível em <http://www.sbpc.org.br/wp-content/uploads/2020/04/MetodosLaboratoriaisDiagnosticoSARS-CoV-2.pdf>. Acesso em 29/07/2020.
- SOMEKH, Eli; GLEYZER, Alexadra; HELLER, Eli; et al. The Role of Children in the Dynamics of Intra Family Coronavirus 2019 Spread in Densely Populated Area. *The Pediatric Infectious Disease Journal*, v. 39, n. 8, p. e202–e204, 2020.
- STOKES, Erin K. Coronavirus Disease 2019 Case Surveillance — United States, January 22–May 30, 2020. *MMWR. Morbidity and Mortality Weekly Report*, v. 69, 2020. Disponível em: <https://www.cdc.gov/mmwr/volumes/69/wr/mm6924e2.htm>. Acesso em: 20 jul. 2020.
- SU, Shuo; WONG, Gary; SHI, Weifeng; et al. Epidemiology, Genetic Recombination, and Pathogenesis of Coronaviruses. *Trends in Microbiology*, v. 24, n. 6, p. 490–502, 2016.
- SUN, Dan; LI, Hui; LU, Xiao-Xia; et al. Clinical features of severe pediatric patients with coronavirus disease 2019 in Wuhan: a single center’s observational study. *World Journal of Pediatrics*, p. 1–9, 2020.
- SUN, Pengfei; LU, Xiaosheng; XU, Chao; et al. Understanding of COVID-19 based on current evidence. *Journal of Medical Virology*, v. 92, n. 6, p. 548–551, 2020.
- SZABLEWSKI, C. M. SARS-CoV-2 Transmission and Infection Among Attendees of an Overnight Camp — Georgia, June 2020. *MMWR. Morbidity and Mortality Weekly Report*, v. 69, 2020.
- TOUBIANA, J. et al. Outbreak of Kawasaki disease in children during COVID-19 pandemic: a prospective observational study in Paris, France. *medRxiv*, p. 2020.05.10.20097394, 14 maio 2020.
- UDDIN, Mohammed; MUSTAFA, Farah; RIZVI, Tahir A.; et al. SARS-CoV-2/COVID-19: Viral Genomics, Epidemiology, Vaccines, and Therapeutic Interventions. *Viruses*, v. 12, n. 5, p. 526, 2020.
- Viner RM, Mytton OT, Bonell C, et al. Susceptibility to SARS-CoV-2 infection among children and adolescents compared with adults: a systematic review and meta-analysis. *JAMA Pediatr*. Published online September 25, 2020. doi:10.1001/jamapediatrics.2020.4573

- VIVANTI, Alexandre J.; VAULOUP-FELLOUS, Christelle; PREVOT, Sophie; et al. Transplacental transmission of SARS-CoV-2 infection. *Nature Communications*, v. 11, n. 1, p. 3572, 2020.
- WANG, Huihui; LI, Xuemei; LI, Tao; et al. The genetic sequence, origin, and diagnosis of SARS-CoV-2. *European Journal of Clinical Microbiology & Infectious Diseases*, p. 1–7, 2020.
- WANG, Lin-Fa; SHI, Zhengli; ZHANG, Shuyi; et al. Review of Bats and SARS. *Emerging Infectious Diseases*, v. 12, n. 12, p. 1834–1840, 2006.
- WANG, Weier; TANG, Jianming; WEI, Fangqiang. Updated understanding of the outbreak of 2019 novel coronavirus (2019-nCoV) in Wuhan, China. *Journal of Medical Virology*, v. 92, n. 4, p. 441–447, 2020.
- WILLIAMSON, Elizabeth; WALKER, Alex J.; et al. COLLABORATIVE, The OpenSAFELY. OpenSAFELY: factors associated with COVID-19-related hospital death in the linked electronic health records of 17 million adult NHS patients. *medRxiv*, p. 2020.05.06.20092999, 2020.
- WONG, C. K.; LAM, C. W. K.; WU, A. K. L.; et al. Plasma inflammatory cytokines and chemokines in severe acute respiratory syndrome. *Clinical and Experimental Immunology*, v. 136, n. 1, p. 95–103, 2004.
- WORLD HEALTH ORGANIZATION. Coronavirus Disease (COVID-19) - events as they happen. Disponível em: <<https://www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019/events-as-they-happen>>. Acesso em: 12 maio 2020.
- WORLD HEALTH ORGANIZATION. Statement on the second meeting of the International Health Regulations (2005) Emergency Committee regarding the outbreak of novel coronavirus (2019-nCoV). Disponível em: <[https://www.who.int/news-room/detail/30-01-2020-statement-on-the-second-meeting-of-the-international-health-regulations-\(2005\)-emergency-committee-regarding-the-outbreak-of-novel-coronavirus-\(2019-ncov\)](https://www.who.int/news-room/detail/30-01-2020-statement-on-the-second-meeting-of-the-international-health-regulations-(2005)-emergency-committee-regarding-the-outbreak-of-novel-coronavirus-(2019-ncov))>. Acesso em 12 maio 2020.
- WORLD HEALTH ORGANIZATION. WHO Director-General’s opening remarks at the media briefing on COVID-19 - 11 March 2020. Disponível em: <<https://www.who.int/dg/speeches/detail/who-director-general-s-opening-remarks-at-the-media-briefing-on-covid-19---11-march-2020>>. Acesso em: 12 maio 2020.
- WU, Chao; ZHENG, Min. Single-Cell RNA Expression Profiling Shows that ACE2, the Putative Receptor of Wuhan 2019-nCoV, Has Significant Expression in the Nasal, Mouth, Lung and Colon Tissues, and Tends to

be Co-Expressed with HLA-DRB1 in the Four Tissues. 2020. Disponível em: <<https://www.preprints.org/manuscript/202002.0247/v1>>. Acesso em: 15 maio 2020.

WU, Zunyou; MCGOOGAN, Jennifer M. Characteristics of and Important Lessons from the Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Outbreak in China: Summary of a Report of 72 314 Cases from the Chinese Center for Disease Control and Prevention. *JAMA*, 2020.

XIE, Xudong; XUDONG, Xie; CHEN, Junzhu; et al. Age- and gender-related difference of ACE2 expression in rat lung. *Life Sciences*, v. 78, n. 19, p. 2166–2171, 2006.

XU, Jiabao; ZHAO, Shizhe; TENG, Tieshan; et al. Systematic Comparison of Two Animal-to-Human Transmitted Human Coronaviruses: SARS-CoV-2 and SARS-CoV. *Viruses*, v. 12, n. 2, 2020. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7077191/>>. Acesso em: 12 maio 2020.

XU, Yi; LI, Xufang; ZHU, Bing; et al. Characteristics of pediatric SARS-CoV-2 infection and potential evidence for persistent fecal viral shedding. *Nature Medicine*, v. 26, n. 4, p. 502–505, 2020.

YONKER, L. M. et al. Pediatric Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 (SARS-CoV-2): Clinical Presentation, Infectivity, and Immune Responses. *The Journal of Pediatrics*, v. 227, p. 45- 52.e5, dez. 2020.

ZENG, Lingkong; XIA, Shiwen; YUAN, Wenhao; et al. Neonatal Early-Onset Infection With SARS-CoV-2 in 33 Neonates Born to Mothers With COVID-19 in Wuhan, China. *JAMA Pediatrics*, v. 174, n. 7, p. 722–725, 2020.

ZHANG, Chi; CHEN, Cai; SHEN, Wei; et al. Impact of population movement on the spread of 2019-nCoV in China. *Emerging Microbes & Infections*, p. 1–28, 2020.

ZHAO, J. et al. Antibody Responses to SARS-CoV-2 in Patients With Novel Coronavirus Disease 2019. *Clinical Infectious Diseases: An Official Publication of the Infectious Diseases Society of America*, v. 71, n. 16, p. 2027–2034, 19 nov. 2020.

ZHOU, Fei; YU, Ting; DU, Ronghui; et al. Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. *The Lancet*, v. 395, n. 10229, p. 1054–1062, 2020.

ZHU, Na; ZHANG, Dingyu; WANG, Wenling; et al. A Novel Coronavirus from Patients with Pneumonia in China, 2019. *The New England Journal of medicine*, v. 382, n. 8, p. 727–733, 2020.

10. ANEXOS

9.1. ANEXO 1: Questionário para avaliação de participantes menores de 20 anos

Data de atendimento:

1. Dados de identificação:

Nome:

Nome da mãe:

Data de nascimento:

Telefone:

Endereço:

Sexo:

- Masculino
- Feminino

2. História epidemiológica/social

Núcleo domiciliar:

- Moradores no domicílio – quantificar
 - Número de cômodos –
 - Número de banheiros -
 - Estimativa M²
 - Tabagismo passivo – sim/não/ignorado
 - Membros confirmados - sim/não/ignorado
 - Membros suspeitos - sim/não/ignorado- quantos? quem?
-
- Contato com outros casos suspeitos- sim/não/ignorado
 - Contato com outros casos confirmados - sim/não/ignorado

3. Avaliação dos contactantes

- Nomes dos contactantes (especificar se suspeito ou confirmado, grau de parentesco):

4. História patológica pregressa

- Prematuridade – descreva idade gestacional
- Internação prévia – sim/não/ignorado. Descreva:
- Seio materno

Exclusivo – SIM / NÃO. Se sim até que idade

Complementado – SIM / NÃO. Se sim até que idade

- Vacinação completa segundo PNI - sim/não/ignorado
- Se maior que 6 meses: última dose de vacinação anti-sarampo
- Se maior que 6 meses: última dose de vacinação para influenza
- Uso de medicações crônicas? sim/não/ignorado. Descreva

5. Comorbidades:

- Imunossupressão adquirida ou congênita
- Atoalias (rinite alérgica, dermatite atópica, prurigo estrófulo)
- Doença pulmonar crônica, incluindo broncodisplasia pulmonar, síndrome do lactente chiador e asma
- Doença cardiovascular (inclui hipertensão)
- Doença renal
- Neoplasias sem uso de quimioterápico
- Diabetes
- Doença neurológica
- Doença hepática
- Exposição ou Infecção congênita assintomática (HIV, Toxoplasmose, HTLV, Rubéola, Citomegalovírus, Sífilis)

6. Anamnese

Sintomas

- SIM
- NÃO

SE SINTOMAS:

Data de início dos sintomas:

Duração de sintomas

- 1 dia

- 2 dias
- 3 dias
- 4 dias
- 5 dias
- 6 dias
- 7 dias

Sinais / Sintomas: SIM/ Não ou ignorado para todos os itens

- Hipoatividade
- Sonolência
- Choro fácil/irritação
- Recusa alimentar
- Convulsões – sim/não. Se sim descreva:
 - Febril x afebril
 - Tônico-clônica x atônicas
 - Simétrica x parcial
 - Generalizada x focal
- Dor de garganta
- Dor de cabeça
- Conjuntivite não purulenta
- Conjuntivite purulenta
- Sangramento. Localizar _____
- Fraqueza/ prostração
- Dificuldade para respirar
- Rinorreia
- Congestão nasal
- Espirros
- Tosse
- Dor abdominal
- Diarreia
- Fezes com sangue
- Vômitos
- Náuseas

- Artralgia
- Pé de Covid
- Manchas no corpo (exantema)
- Calafrios
- Febre (temperatura acima ou igual a **37,5°C**)

Se febre - duração da febre

- 1 dia
- 2 dias
- 3 dias
- 4 dias
- 5 dias
- 6 dias
- 7 dias

Se febre - temperatura máxima

- 37,5-38°C
- 38,1-39,0°C
- >39,0°C

Uso de medicações para o quadro atual? sim/não/ignorado

- Oseltamivir data de início ___/___/___ data de término ___/___/___ Dose/dia:
- Dipirona
- Paracetamol
- Ibuprofeno data de início ___/___/___ data de término ___/___/___ Dose/dia:
- Azitromicina data de início ___/___/___ data de término ___/___/___ Dose/dia:
- Ivermectina data de início ___/___/___ data de término ___/___/___ Dose/dia:
- Nitazoxanida data de início ___/___/___ data de término ___/___/___ Dose/dia:
- Hidroxicloroquina data de início ___/___/___ data de término ___/___/___ Dose/dia:´
- Outros:

10.2. ANEXO 2: Questionário de contactantes

Data de preenchimento da ficha:

Outra pessoa respondeu pelo paciente?

- Sim
- Não

Classificação atual do participante:

- Caso confirmado
- Caso suspeito
- Contactante
- Contactante que virou caso secundário

Esse participante já foi comunicante de um outro caso incluído no estudo?

- Sim
- Não

Se Sim, qual nome e ID do caso original?

Grau de parentesco com caso:

Status do caso:

- Suspeito
- Confirmado

Foi atendido no DFA/INI?

- Sim
- Não

DADOS GERAIS:

Nome completo:

Gênero do paciente:

- masculino
- feminino

Etnia

- Branco
- Negro
- Pardo
- Amarelo

Indígena

Naturalidade:

Data de nascimento:

Paciente é maior de idade?

Sim

Não

Nome da mãe:

CPF:

Celular:

E-mail:

Reside no mesmo domicílio do caso índice?

Sim

Não

Endereço:

Bairro de residência:

Cidade:

DADOS SOCIODEMOGRÁFICOS:

Qual o tamanho de sua residência em metros quadrados?

Quarto separado?

Sim

Não

Número de banheiros:

Escolaridade:

Analfabeto

1º grau/ensino fundamental incompleto

1º grau/ensino fundamental completo

2º grau/ensino médio incompleto

2º grau/ensino médio completo

3º grau/ ensino superior incompleto

3º grau/ ensino superior completo

Não especificado

Qual a sua profissão?

Profissional de saúde?

Sim

Não

Trabalhador de saúde?

Sim

Não

Bairro de trabalho:

Grupo sanguíneo:

O+

A+

B+

AB+

O-

A-

B-

AB-

Não sabe

COMORBIDADES:

Obesidade

Câncer

Diabetes

HIV/outra deficiência imune

Doença cardiovascular

Asma exigindo remédios

Doença pulmonar (a não ser asma)

Doença hepática crônica

Doença hematológica crônica

Doença renal crônica

Doença neurológica crônica

Recebeu transplante

Já foi fumante?

Pressão arterial alta

Rinite crônica

- Alterações de tireoide
- Outras condições preexistentes

Especifique outras doenças preexistentes:

Listar medicamentos de uso contínuo:

Você tomou a vacina de influenza esse ano?

- Sim
- Não

Você teve dengue?

- Sim
- Não

Gestante?

- Sim
- Não

Usou itens compartilhados (por exemplo, computadores ou talheres)?

Atualmente fuma?

- Sim
- Não

DISTANCIAMENTO SOCIAL

Aderiu as medidas de distanciamento social?

- Sim
- Não
- Não se aplica

Saía para ir à farmácia?

- Sim
- Não

Recebeu serviço de delivery (entrega em domicílio)?

- Sim
- Não

Tinha contato direto com animais de famílias com diagnóstico de COVID-19?

- Sim
- Não

Frequentou alguma aglomeração como um churrasco?

Sim

Não

Continuou a trabalhar fora de casa?

Sim

Não

Possui funcionários no domicílio?

Sim

Não

Frequentou culto religioso?

Sim

Não

Usou transporte público?

Sim

Não

Utilizou máscara?

Sim

Não

Saía de casa para ir ao médico? saía de casa para ir ao mercado?

Sim

Não

Foi ao médico em que data?

Outras informações sobre o distanciamento social:

DADOS CLÍNICOS

Tem sintomas?

Sim

Não

Já teve sintomas?

Sim

Não

Data do primeiro sintoma desconhecida?

Sim

Não

Se sim, especifique:

Data do primeiro sintoma:

Sintomas:

- Perda do paladar?
- Perda do olfato?
- Perda de apetite?
- Afta
- Xerostomia
- Dor de cabeça
- Conjuntivite
- Atualmente tem febre ($\geq 37,5^{\circ}\text{C}$), ou com história de febre
- Calafrios
- Dor da garganta?
- Coriza
- Sensação de ressecamento nasal
- Tosse
- Falta de ar
- Vômitos
- Náuseas
- Diarreia
- Constipação Intestinal
- Dedo de COVID?
- Eritema ou exantema
- Cansaço
- Dor articular
- Sangramento local
- Prostração intensa
- Mialgia
- Crises convulsivas
- Alterações de consciência
- Outros sintomas neurológicos
- Outros sintomas

Se outros sintomas, especifique:

Necessitou de atendimento:

- Sim
- Não

Se sim, qual unidade de saúde onde foi atendido ou internado?

Número de telefone da unidade:

Nome do médico:

Data de coleta de amostra:

Tipo de amostra

- swab nasofaríngeo
- swab orofaringe
- saliva
- swab retal
- sangue

Foi informado sobre resultados? Se sim:

Positivo

- Negativo

Em que amostras?

Estava em contato com alguém com o diagnóstico suspeito ou confirmado de COVID-19?

- Sim
- Não
- Desconhecido

Visitou uma unidade de saúde onde outras pessoas estavam internadas?

- Sim
- Não
- Desconhecido

Visitou uma unidade de saúde onde pacientes recebem atendimento ambulatorial, sem serem internados?

- Sim
- Não
- Desconhecido

Visitou um curandeiro?

- Sim
- Não

Desconhecido

Local de exposição nos últimos 15 dias:

Lar

Hospital

Trabalho

Desconhecido

Outros. Especifique: _____

Depois do início dos sintomas você se isolou?

Sim

Não

Paciente confirmado mora na mesma residência?

Sim

Não

Membros do núcleo domiciliar testaram positivos para COVID-19?

Sim

Não

Desconhecido

Membros do núcleo domiciliar estão suspeitos de ter COVID-19?

Sim

Não

Desconhecido

Outro fator de risco relevante?

Sim

Não

Desconhecido

Especifique outro fator de risco relevante: _____

11. TERMOS DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

11.1. TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO DE RESPONSÁVEIS POR MENORES DE 18 ANOS

História Natural da Infecção por SARS-CoV-2 em uma população de adultos, gestantes, recém-natos, lactentes e crianças.

Estamos convidando o seu filho (a) ou menor sob sua responsabilidade a participar de um estudo que irá investigar a presença do coronavírus (**SARS-CoV-2**), entre pessoas com e sem sintomas, porque ele (a) é considerado suspeito ou porque o exame feito nele (a) para detecção do vírus foi **POSITIVO**.

Desde dezembro de 2019, o **SARS-CoV-2** tem se alastrado rapidamente na China e ao redor do mundo, somando mais de 332 mil casos em 189 países até março de 2020. No Brasil, foram registrados 904 casos confirmados neste mesmo período, e transmissão local foi observada no Rio de Janeiro, São Paulo e Bahia.

Este estudo visa investigar o número de pessoas infectadas (adultos, gestantes, recém-natos, lactentes e crianças) pelo **SARS-CoV-2**, com e sem sintomas; e verificar a frequência de infecção entre os contactantes domiciliares (pessoas que residem no mesmo local) de casos confirmados no Rio de Janeiro.

Para a participação do seu filho (a) ou menor sob sua responsabilidade lhe faremos algumas perguntas sobre o nascimento dele (a), amamentação, sintomas, doenças, medicamentos usados e um exame clínico. Mediante sua autorização serão coletadas: de 0,5 mL (recém-nato) a 02 mL do **sangue** dele (a), mais ou menos uma colher de café, por punção (agulha descartável) venosa por técnico especializado do laboratório ou enfermeiro, para a realização de exames buscando a identificação de anticorpos e de marcadores inflamatórios relacionados a infecção pelo **SARS-CoV-2**; **secreção de garganta e nariz**, onde utilizaremos 3 cotonetes estéreis, finos e longos que serão introduzidos um na boca indo até as amígdalas e um em cada narina até a nasofaringe (cerca de 6 a 8cm), **amostra de saliva** que será coletado com um cotonete estéril na gengiva e **fezes** com 1 cotonete passado no seu orifício anal (cerca de 1cm) nas quais buscaremos identificar e caracterizar o vírus (**SARS-CoV-2**). A coleta das fezes pode ser feita por você mesmo, com orientações que receberá. Estes exames servem para saber se seu filho (a) ou menor sob sua responsabilidade possui o vírus mesmo que não tenha sintomas.

Se o exame do seu filho (a) ou menor sob sua responsabilidade for **NEGATIVO** para a detecção do coronavírus manteremos contato para acompanhamento da evolução clínica dele (a). Se o exame do seu filho (a) ou menor sob sua responsabilidade for **POSITIVO** e não precisar de hospitalização acompanharemos ele (a) por

cerca de 6 semanas, com a realização dos exames acima descritos a cada semana aproximadamente (total de 3-4 coletas), e em seguida uma coleta de sangue a cada 3 meses, até 24 meses para ver por quanto tempo ele ainda terá vírus e para monitorar o aparecimento dos anticorpos. Se ele (a) precisar ser hospitalizado a realização desses exames será a cada 48 horas, na alta e após a alta hospitalar até completar 6 semanas.

O sangue do seu filho (a) ou menor sob sua responsabilidade será processado e guardado no Laboratório de Pesquisa Clínica em Doenças Febris Agudas, e as amostras de secreção do nariz, da garganta, saliva e fezes no Laboratório de Vírus Respiratórios e Sarampo, ambos localizados na Av. Brasil 4365, no Campus Maguinhos na Fiocruz – Rio de Janeiro, sob a responsabilidade dos pesquisadores do estudo. Você poderá retirar o seu consentimento para a guarda das amostras biológicas armazenadas de seu filho (a) ou menor sob sua responsabilidade a qualquer momento. Você deverá realizar esta solicitação por escrito, datar e assinar. Estas amostras serão então destruídas, sem nenhum prejuízo ao acompanhamento do seu estado clínico.

Para este estudo estamos pedindo seu consentimento para armazenamento de amostras seu filho (a) ou menor sob sua responsabilidade por um período de até dez anos. Pesquisas futuras com o material coletado serão importantes para desenvolvimento de novas tecnologias diagnósticas, terapêuticas ou de vacinas. Elas só serão realizadas após aprovação pelo Comitê de Ética em Pesquisa do Instituto Nacional de Infectologia da Fiocruz e/ou pela Comissão Nacional de Ética em Pesquisa (CONEP) e poderá ser necessária a assinatura de um novo Termo de Consentimento Livre e Esclarecido por você. Caso você não concorde, após o período do estudo, suas amostras serão descartadas.

Os principais riscos no decorrer da sua participação são aqueles relacionados com: - a retirada de sangue que pode causar dor ou vermelhidão no local da punção; - a coleta da secreção da garganta e do nariz que geralmente não causa dor, mas pode causar leve desconforto, tosse, vontade de vomitar, lacrimejamento, vontade de espirrar e um pequeno sangramento. Estes riscos serão minimizados porque esses procedimentos serão feitos por profissionais devidamente treinados.

Outro risco da pesquisa seria a perda de confidencialidade, porém, durante a análise dos dados, o nome do seu filho (a) ou menor sob sua responsabilidade será substituído por um código e as informações confidenciais dos dados, não serão transmitidas pela internet. A privacidade do seu filho (a) ou menor sob sua responsabilidade será garantida pela não identificação dos dados pessoais e os resultados serão apresentados de forma agregada em meios de divulgação científica.

Os benefícios deste estudo são as informações e orientações que podem melhorar a detecção de **SARS-CoV-2** ao identificar as faixas etárias mais atingidas pelo do vírus, contribuindo para a implementação de intervenções de saúde pública e produção de conhecimento científico.

A participação do seu filho (a) ou menor sob sua responsabilidade neste estudo é totalmente voluntária e você pode recusar a participação dele (a) ou parar a qualquer momento, sem indicar qualquer motivo. A saída do

seu filho (a) ou menor sob sua responsabilidade não afetará o acesso a outros cuidados médicos. Se você decidir pela não participação do seu filho (a) ou menor sob sua responsabilidade, será oferecido a você o padrão atual de cuidados locais, incluindo referência para instituições públicas de cuidados de saúde para posterior acompanhamento, se necessário.

Se o exame para detecção do **SARS-CoV-2** do seu filho (a) ou menor sob sua responsabilidade for positivo você e ele (a) receberão todas as orientações e assistência de saúde necessárias. Será garantido o direito a assistência integral e gratuita, devido a danos decorrentes da participação na pesquisa e pelo tempo que for necessário.

De acordo com as leis brasileiras você tem direito de requerer indenização em caso de danos decorrentes da pesquisa.

A qualquer momento, durante a pesquisa, ou posteriormente, você poderá solicitar do pesquisador informações sobre participação do seu filho (a) ou menor sob sua responsabilidade e/ou sobre a pesquisa, o que poderá ser feito através dos meios de contato presentes neste Termo. E, sempre que solicitado pelo participante ou seu representante legal, está garantido o acesso ao resultado dos exames realizados no decorrer do estudo, assim como dos resultados gerais obtidos ao final do projeto.

Você não será pago pela participação do seu do seu filho (a) ou menor sob sua responsabilidade neste estudo. Todas as despesas da pesquisa serão de responsabilidade do pesquisador, isto é, você não arcará nenhum custo referente a procedimentos e exames.

Este termo é redigido em duas vias, sendo uma fornecida ao responsável e outra permanecerá com o pesquisador. Todas as páginas deverão ser rubricadas pelo responsável do participante de pesquisa e pelo pesquisador responsável (ou pessoa por ele delegada e sob sua responsabilidade).

Para mais informações, por favor contate o coordenador do estudo: **Dra. Patrícia Brasil**

Av. Brasil 4365, Instituto Nacional de Infectologia Evandro Chagas – Fiocruz, sala 109, subsolo do hospital. Telefones de contato: 3865-9115 ou 3965-9110

Em caso de dúvida quanto à condução ética do estudo, entre em contato com o Comitê de Ética em Pesquisa do Instituto Nacional de Infectologia da Fundação Oswaldo Cruz. O Comitê de Ética é a instância que tem por objetivo defender os interesses dos participantes da pesquisa em sua integridade e dignidade e para contribuir no desenvolvimento da pesquisa dentro de padrões éticos. Dessa forma o comitê tem o papel de avaliar e monitorar o andamento do projeto de modo que a pesquisa respeite os princípios éticos de proteção aos direitos humanos, da dignidade, da autonomia, da não maleficência, da confidencialidade e da privacidade.

Comitê de Ética em Pesquisa Instituto Nacional de Infectologia Evandro Chagas (INI) Manguinhos - Rio de Janeiro - RJ Tel: 3865-9595 (Horário de atendimento ao público – segunda a sexta de 09 as 17hs)

Se desejar, consulte ainda a Comissão Nacional de Ética em Pesquisa (Conep): Tel: (61) 3315-5878 / (61) 3315-5879. E-Mail: conep@saude.gov.br

Eu entendi tudo e autorizo, portanto, os profissionais da FIOCRUZ a utilizar amostras do sangue e secreção de garganta, nariz, saliva e fezes do meu filho (a) ou menor sob minha responsabilidade, garantindo a privacidade dos resultados os quais serão fornecidos a mim individualmente, notificados somente às instituições de saúde pública (secretarias municipal e estadual de saúde, e Ministério da Saúde) e podendo ser utilizado de para divulgação científica.

() Autorizo também o armazenamento e a utilização do material biológico do meu filho (a) ou menor sob minha responsabilidade coletado para estudos futuros.

() Não autorizo o armazenamento de amostra do meu filho (a) ou menor sob minha responsabilidade para estudos futuros.

Data: ____/____/____

Nome do pai/mãe/ representante legal: _____

Assinatura do pai/mãe/ representante legal: _____

Assinatura do pesquisador responsável: _____

11.2. TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO PARA CONTACTANTES DOMICILIARES

História Natural da Infecção por SARS-CoV-2 em uma população de adultos, gestantes, recém-natos, lactentes e crianças.

Você está sendo convidado (a) a participar de um estudo que irá investigar a presença do coronavírus (**SARS-CoV-2**), entre pessoas com e sem sintomas, porque alguma pessoa que mora com você teve o resultado **POSITIVO** para o **SARS-CoV-2**.

Desde dezembro de 2019, o **SARS-CoV-2** tem se alastrado rapidamente na China e ao redor do mundo, somando mais de 332 mil casos em 189 países até março de 2020. No Brasil, foram registrados 904 casos confirmados neste mesmo período, e transmissão local foi observada no Rio de Janeiro, São Paulo e Bahia.

Este estudo visa investigar o número de pessoas infectadas (adultos, gestantes, recém-natos, lactentes e crianças) pelo **SARS-CoV-2**, com e sem sintomas; e verificar a frequência de infecção entre os contactantes domiciliares (pessoas que residem no mesmo local) de casos confirmados no Rio de Janeiro.

Se você aceitar participar do estudo preencheremos uma ficha com informações sobre os seus sintomas, outras doenças e medicamentos usados. Mediante sua autorização serão coletados: 04 mL do seu **sangue**, mais ou menos uma colher de sopa, por punção (agulha descartável) venosa por técnico especializado do laboratório ou enfermeiro, para a realização de exames buscando a identificação de anticorpos e de marcadores inflamatórios relacionados a infecção pelo **SARS-CoV-2**, **secreção de garganta e nariz**, onde utilizaremos 3 cotonetes estéreis, finos e longos que serão introduzidos um na boca indo até as amígdalas e um em cada narina até a nasofaringe (cerca de 6 a 8cm), **saliva** que será coletado com um cotonete estéril na sua gengiva e **fezes**, com 1 cotonete passado no seu orifício anal (cerca de 1cm), nas quais buscaremos identificar e caracterizar o vírus (**SARS-CoV-2**). A coleta das fezes pode ser feita por você mesmo, com orientações que receberá.

Se o seu exame for **NEGATIVO** para a detecção do coronavírus manteremos contato para acompanhamento da sua evolução clínica. Se o seu exame for **POSITIVO** acompanharemos você por cerca de 6 semanas, com a realização dos exames acima descritos a cada semana aproximadamente (total de 3-4 coletas), e em seguida uma coleta de sangue a cada 3 meses, até 24 meses para ver por quanto tempo você ainda terá vírus e para monitorar o aparecimento dos seus anticorpos. Se você precisar ser hospitalizado a realização desses exames será a cada 48 horas, no dia da sua alta e após a sua alta até completar 6 semanas.

O seu acompanhamento poderá ser feito por telefone/whatsapp, rede social (facebook), chamada de vídeo ou visita domiciliar.

A sua amostra de sangue será processada e guardada no Laboratório de Pesquisa Clínica em Doenças Febris Agudas, e as de secreção do nariz, garganta, saliva e fezes no Laboratório de Vírus Respiratórios e Sarampo, localizados na Av. Brasil 4365, no Campus Maguinhos na Fiocruz – Rio de Janeiro, sob a responsabilidade dos pesquisadores do estudo. Você poderá retirar o seu consentimento para a guarda das amostras biológicas armazenadas a qualquer momento. Você deverá realizar esta solicitação por escrito, datar e assinar. Estas amostras serão então destruídas, sem nenhum prejuízo ao acompanhamento do seu estado clínico.

Para este estudo estamos pedindo seu consentimento para armazenamento de suas amostras por um período de até dez anos. Pesquisas futuras com o material coletado serão importantes para desenvolvimento de novas tecnologias diagnósticas, terapêuticas ou de vacinas. Elas só serão realizadas após aprovação pelo Comitê de Ética em Pesquisa do Instituto Nacional de Infectologia da Fiocruz e/ou pela Comissão Nacional de Ética em Pesquisa (CONEP) e poderá ser necessária a assinatura de um novo Termo de Consentimento Livre e Esclarecido por você. Caso você não concorde, após o período do estudo, suas amostras serão descartadas.

Os principais riscos no decorrer da sua participação são aqueles relacionados com: - a retirada de sangue que pode causar dor ou vermelhidão no local da punção; - a coleta da secreção da garganta e do nariz que geralmente não causa dor, mas pode causar leve desconforto, tosse, vontade de vomitar, lacrimejamento, vontade de espirrar e um pequeno sangramento. Estes riscos serão minimizados porque esses procedimentos serão feitos por profissionais devidamente treinados. Para que não se sinta constrangido para a coleta das fezes, um enfermeiro irá te orientar individualmente.

Outro risco da pesquisa seria a perda de confidencialidade, porém, durante a análise dos dados, o seu nome será substituído por um código e as informações confidenciais dos dados, não serão transmitidas pela internet. A sua privacidade será garantida pela não identificação de seus dados pessoais e os resultados serão apresentados de forma agregada em meios de divulgação científica.

Os benefícios deste estudo são as informações e orientações que podem melhorar a detecção de **SARS-CoV-2** ao identificar as faixas etárias mais atingidas pelo vírus, contribuindo para a implementação de medidas de saúde pública e produção de conhecimento científico.

A sua participação neste estudo é totalmente voluntária e você pode recusar-se a participar ou parar a qualquer momento, sem indicar qualquer motivo. A sua saída não afetará o seu acesso a outros cuidados médicos. Se você decidir não participar deste estudo, será oferecido a você o padrão atual de cuidados locais, incluindo referência para instituições públicas de cuidados de saúde para posterior acompanhamento, se necessário.

Se o seu exame para detecção do **SARS-CoV-2** for positivo você receberá todas as orientações e assistência de saúde necessárias. Será garantido o direito a assistência integral e gratuita, devido a danos decorrentes da participação na pesquisa e pelo tempo que for necessário.

De acordo com as leis brasileiras você tem direito de requerer indenização em caso de danos decorrentes da pesquisa.

A qualquer momento, durante a pesquisa, ou posteriormente, você poderá solicitar do pesquisador informações sobre sua participação e/ou sobre a pesquisa, o que poderá ser feito através dos meios de contato presentes neste Termo. E, sempre que solicitado pelo participante ou seu representante legal, está garantido o acesso ao resultado dos exames realizados no decorrer do estudo, assim como dos resultados gerais obtidos ao final do projeto.

Você não será pago para participar deste estudo. Todas as despesas da pesquisa serão de responsabilidade do pesquisador, isto é, você não arcará nenhum custo referente a procedimentos e exames.

Este termo é redigido em duas vias, sendo uma fornecida ao participante e outra permanecerá com o pesquisador. Todas as páginas deverão ser rubricadas pelo participante de pesquisa e pelo pesquisador responsável (ou pessoa por ele delegada e sob sua responsabilidade).

Para mais informações, por favor contate o coordenador do estudo: **Dra. Patrícia Brasil**

Av. Brasil 4365, Instituto Nacional de Infectologia Evandro Chagas – Fiocruz, sala 109, subsolo do hospital. Telefones de contato: 3865-9115 ou 3965-9110

Em caso de dúvida quanto à condução ética do estudo, entre em contato com o Comitê de Ética em Pesquisa do Instituto Nacional de Infectologia da Fundação Oswaldo Cruz. O Comitê de Ética é a instância que tem por objetivo defender os interesses dos participantes da pesquisa em sua integridade e dignidade e para contribuir no desenvolvimento da pesquisa dentro de padrões éticos. Dessa forma o comitê tem o papel de avaliar e monitorar o andamento do projeto de modo que a pesquisa respeite os princípios éticos de proteção aos direitos humanos, da dignidade, da autonomia, da não maleficência, da confidencialidade e da privacidade.

Comitê de Ética em Pesquisa Instituto Nacional de Infectologia Evandro Chagas (INI) Manguinhos - Rio de Janeiro - RJ Tel: 3865-9595 (Horário de atendimento ao público – segunda a sexta de 09 as 17hs)

Se desejar, consulte ainda a Comissão Nacional de Ética em Pesquisa (Conep): Tel: (61) 3315-5878 / (61) 3315-5879. E-Mail: conep@saude.gov.br

Eu entendi tudo e autorizo, portanto, os profissionais da FIOCRUZ a utilizar amostras do meu sangue, secreção de garganta, nariz, saliva e fezes, garantindo a privacidade dos resultados os quais serão fornecidos a mim individualmente, notificados somente às instituições de saúde pública (secretarias municipal e estadual de saúde, e Ministério da Saúde) e podendo ser utilizado de para divulgação científica.

() Autorizo também o armazenamento e a utilização do material biológico coletado para estudos futuros.

() Não autorizo o armazenamento da minha amostra para estudos futuros.

Data: ____/____/_____

Nome do participante:

Assinatura do participante:

Assinatura do pesquisador responsável:

11.3. TERMO DE ASSENTIMENTO PARA PARTICIPANTES DE 06 A 11 ANOS

História Natural da Infecção por SARS-CoV-2 em uma população de adultos, gestantes, recém-natos, lactentes e crianças.



Você já ouviu falar no novo coronavírus?

Ele é um novo vírus que surgiu na China no fim do ano passado.

É transmitido pelo espirro ou saliva das pessoas e pode causar febre, tosse e dificuldade de respirar.

Vamos ajudar a encontrar a melhor forma de cuidar das pessoas com coronavírus.

Estamos convidando você e todas as crianças e adolescentes entre 6 e 11 anos que têm o coronavírus ou que morem com alguém que tenha, para esta pesquisa.

Você quer?

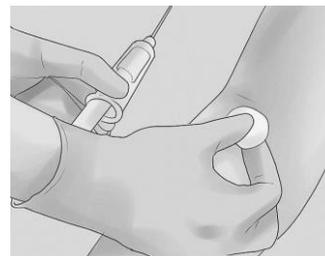


Seu responsável sabe que estamos te convidando a participar. Se você aceitar faremos algumas perguntas para você e para o seu responsável sobre a sua vida e como você se sentiu nos últimos dias.

Se você não quiser participar não tem problema.

Na pesquisa, você deverá fazer os seguintes exames:

1. Será retirada uma pequena quantidade de sangue do seu
menos uma colher de café, com uma agulha fina para que alguns
feitos. Pode doer um pouquinho quando você levar a picadinha.



braço, mais ou
exames sejam

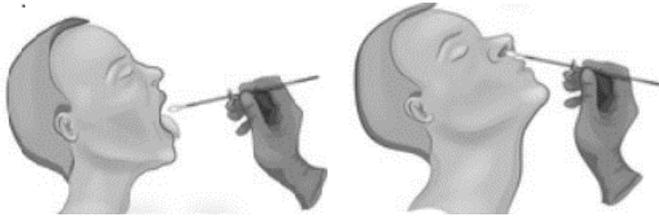
2. Passaremos 4 cotonetes, finos e longos na sua garganta,
sua gengiva. Estes exames servem para confirmar se você está com o coronavírus. Na hora do exame pode dar
vontade e tossir e espirrar.

no seu nariz e na

3. Também pediremos a sua mãe, pai ou responsável para passar um cotonete no seu bumbum.

Uma enfermeira acostumada a fazer esses exames vai fazer de forma rápida para acabar logo.

Se acharmos o coronavírus nos seus exames precisaremos repetir tudo mais algumas vezes até você ficar curado.



Só quem trabalha na pesquisa vai saber das suas informações. Você terá um número ao invés de seu nome.

~~Maria~~ → 1
~~João~~ → 2



Só nós, os pesquisadores, saberemos qual é o seu número e manteremos em segredo.



No final da pesquisa, vamos contar para você e seus responsáveis o que aprendemos com a pesquisa e como ela lhe ajudou ou pode ajudar outras pessoas. Depois, nós vamos dizer para outros médicos tudo o que aprendemos, escrevendo em revistas para médicos e em reuniões de médicos.

Você tem dúvidas? Pode perguntar que eu respondo!



Se quiser conversar com outras pessoas antes de assinar este documento, OK!

Você não precisa assinar agora!

Depois, se tiver outras dúvidas, você pode pedir para seus pais ou responsáveis para ligar para:

Pesquisadora: Dra. Patrícia Brasil

Av. Brasil 4365, Instituto Nacional de Infectologia Evandro Chagas – Fiocruz, sala 109, subsolo do hospital. Telefones de contato: 3865-9115 ou 3965-9110.

Eu entendi que a pesquisa é sobre coronavírus e concordo em participar.

SIM () NÃO ()

Eu entendi que farei coleta de sangue e secreção do nariz e da boca e bumbum.

SIM () NÃO ()

Data: ____/____/____

Nome da criança: _____

Assinatura da criança: _____

Assinatura do Pesquisador: _____

11.4. TERMO DE ASSENTIMENTO PARA PARTICIPANTES DE 12 A 17 ANOS

História Natural da Infecção por SARS-CoV-2 em uma população de adultos, gestantes, recém-natos, lactentes e crianças.

Você está sendo convidado (a) a participar de uma pesquisa sobre o novo coronavírus. Ele é um novo vírus que surgiu na China no final do ano passado. É transmitido pelo espirro ou saliva das pessoas e pode causar febre, tosse e dificuldade de respirar. Algumas pessoas têm o vírus, mas não estão doentes. Queremos saber o que as pessoas com esse vírus sentem e se as pessoas que moram com ela também estão doentes. Você está sendo convidado porque você é suspeito ter o vírus ou porque o resultado do seu exame foi **POSITIVO** para o coronavírus.

Já conversamos com seus pais ou responsáveis e eles concordaram em convidarmos você a participar desta pesquisa com a gente. Vou te explicar tudo o que precisará fazer. Você deve ouvir atentamente e depois que ler estas explicações você poderá dizer se quer participar ou se não quer.

Se você aceitar faremos algumas perguntas para você sobre a sua vida e como você se sentiu nos últimos dias. Será retirada uma pequena quantidade de sangue do seu braço, mais ou menos uma colher de sopa, com uma agulha fina para que alguns exames sejam feitos. Você sentirá uma picadinha da agulha. Poderá doer um pouco, mas a enfermeira está acostumada a tirar sangue e tentará fazer isso de forma rápida para passar logo. Pode ser que seu braço fique vermelho e um pouco dolorido no lugar da retirada de sangue.

Passaremos 4 cotonetes, finos e longos na sua garganta, no seu nariz e na sua gengiva. Também precisaremos de um pouquinho das suas fezes que pode ser coletada com 1 cotonete passado no seu orifício anal. A coleta das fezes pode ser feita por você mesmo, com orientações que receberá. Estes exames servem para confirmar se você possui o vírus mesmo que não esteja sentindo nada.

Quando estivermos passando o cotonete na garganta e no nariz você pode sentir um leve incomodo, tosse, vontade de vomitar e de espirrar, lágrimas e as vezes pode sair um pouquinho de sangue. Uma pessoa bem treinada irá fazer esses exames em você para que seja bem rápido. Para que você não fique com vergonha para a coleta das fezes, um enfermeiro irá te orientar individualmente.

Se o seu exame for **NEGATIVO** para o coronavírus manteremos contato para saber como você está se sentindo. Se o seu exame for **POSITIVO** acompanharemos você por 6 semanas para realizar esses exames a cada 2 semanas, e depois uma coleta de sangue a cada 3 meses, até 24 meses. Se você precisar ser levado para o hospital faremos esses exames a cada 2 dias até você ter alta e quando você estiver em casa novamente.

O pesquisador responsável irá guardar em segredo seu nome e o resultado dos seus exames. Você ou seu responsável podem perguntar sobre os resultados da pesquisa a qualquer momento. No final da pesquisa os resultados serão publicados, mas sem identificar as pessoas que participaram.

As suas amostras de sangue serão guardadas no Laboratório de Pesquisa Clínica em Doenças Febris Agudas e as de secreção do nariz, garganta, saliva, fezes, no Laboratório de Vírus Respiratórios e Sarampo, ambos localizados na Av. Brasil 4365, no Campus Maguinhas na Fiocruz – Rio de Janeiro, por até 10 anos, sob a responsabilidade dos pesquisadores do estudo. Elas poderão ser utilizadas para pesquisas futuras mediante aprovação de um comitê de ética em pesquisa, mas se não concordar após o período do estudo, suas amostras serão descartadas. Você ou seu responsável, poderão a qualquer momento interromper a sua participação e pedir que as amostras sejam jogadas fora. Todas as despesas da pesquisa serão de responsabilidade do pesquisador, você e seu responsável não pagarão nenhum exame. Você não será pago para participar deste estudo.

A pesquisa pode não ajudar você e a sua família diretamente, mas nós esperamos aprender coisas a partir desta pesquisa que possam ajudar outras pessoas. Se você estiver preocupado com qualquer coisa da pesquisa poderá pedir ao seu responsável para entrar em contato com os pesquisadores que eles responderão suas perguntas da melhor maneira possível.

A sua participação neste estudo é totalmente voluntária e você pode recusar-se a participar ou parar a qualquer momento, sem indicar qualquer motivo. A sua saída não afetará o seu acesso a outros cuidados médicos.

Seu responsável tem direito de requerer indenização em caso de danos decorrentes da pesquisa.

Este termo é redigido em duas vias, sendo uma fornecida a você e outra permanecerá com o pesquisador. Todas as páginas deverão ser rubricadas por você e pelo pesquisador responsável (ou pessoa por ele delegada e sob sua responsabilidade).

Você ficou com alguma dúvida? Se sim, pode perguntar que te respondo. Se quiser conversar com seus pais ou com outra pessoa tudo bem! Você não precisa responder agora se quer participar.

Para mais informações, você ou seus responsáveis podem entre em contato com o coordenador do estudo:

Dra. Patrícia Brasil

Av. Brasil 4365, Instituto Nacional de Infectologia Evandro Chagas – Fiocruz, sala 109, subsolo do hospital. Telefones de contato: 3865-9115 ou 3965-9110

Ou vocês podem entrar em contato com o Comitê de Ética em Pesquisa. O Comitê de ética é formado por um grupo de pessoas que trabalham para defender os interesses dos participantes das pesquisas.

Comitê de Ética em Pesquisa Instituto Nacional de Infectologia Evandro Chagas (INI) Manguinhos - Rio de Janeiro - RJ Tel: 3865-9595 (Horário de atendimento ao público – segunda a sexta de 09 as 17hs)

Se desejar, consulte ainda a Comissão Nacional de Ética em Pesquisa (Conep): Tel: (61) 3315-5878 / (61) 3315-5879. E-Mail: conep@saude.gov.br

Eu entendi tudo e concordo em participar. Ficarei com uma via deste termo assinada pelo pesquisador que conversou comigo e me explicou sobre minha participação.

() Autorizo também o armazenamento e a utilização do sangue coletado para estudos futuros.

() Não autorizo o armazenamento da minha amostra para estudos futuros.

Data: ____/____/____

Nome do participante: _____

Assinatura do participante: _____

Assinatura do pesquisador responsável: _____

12. APROVAÇÃO NA COMISSÃO NACIONAL DE ÉTICA EM PESQUISA (CONEP)

Continuação do Parecer: 4.091.713

Situação: Emenda aprovada.

Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Auto r	Situaçã o
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BASICAS_156383_0_E1.pdf	28/05/2020 20:26:16		Aceito
Outros	Apendice_3.docx	28/05/2020 20:21:17	Patricia Brasil	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	BrochuraProjetoCOVID28_05.docx	28/05/2020 20:20:04	Patricia Brasil	Aceito
Outros	CartaCEP28maio20FINAL20h.docx	28/05/2020 20:06:32	Patricia Brasil	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TCLE_responsavel_contato_2505_FINAL.docx	28/05/2020 19:20:54	Patricia Brasil	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TCLE_responsavel_caso_suspeito_2505FINAL.docx	28/05/2020 19:18:08	Patricia Brasil	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TCLE_gestantes_2805.docx	28/05/2020 19:17:44	Patricia Brasil	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TCLE_contato_2505FINAL.docx	28/05/2020 18:45:15	Patricia Brasil	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TCLE_caso_suspeito_2505FINAL.docx	28/05/2020 18:44:41	Patricia Brasil	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de	TALE_de06al1anos_2505.docx	28/05/2020 18:43:20	Patricia Brasil	Aceito

Assentimento / Justificativa de Ausência	TALE_caso_suspeito_2805.docx	18:42:39	Patricia Brasil	Aceito
Declaração de Manuseio Material Biológico / Biorepositório / Biobanco	Biorrepositorio_25_04pdf.pdf	28/04/2020 12:27:28	Patricia Brasil	Aceito
Outros	Justificativa_Usos_Futuros_Mat_Bio logi co.doc	27/04/2020 16:48:52	Patricia Brasil	Aceito
Declaração de concordância	AnuenciasCOVID.pdf	09/04/2020 16:21:47	Patricia Brasil	Aceito
Orçamento	OrcamentoCOVID.pdf	09/04/2020 16:15:08	Patricia Brasil	Aceito
Declaração de Manuseio Material Biológico / Biorepositório / Biobanco	Biorrepositorio.pdf	08/04/2020 16:48:29	Patricia Brasil	Aceito
Folha de Rosto	FolhadeRosto.pdf	08/04/2020 16:48:00	Patricia Brasil	Aceito
Cronograma	Cronograma.pdf	03/04/2020 16:28:10	Patricia Brasil	Aceito
Outros	Apendicedois.pdf	03/04/2020 16:27:30	Patricia Brasil	Aceito
Outros	Apendiceum.pdf	03/04/2020 16:27:04	Patricia Brasil	Aceito

Situação do Parecer:

Aprovado

BRASILIA, 17 de Junho de
2020

Assinado por:
Jorge Alves de Almeida
Venancio (Coordenador(a))