



UNIVERSIDADE FEDERAL DO CEARÁ
FACULDADE DE MEDICINA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS MÉDICAS

VÂNIA ANGÉLICA FEITOSA VIANA

**SÍNDROME RESPIRATÓRIA AGUDA GRAVE POR COVID-19 EM CRIANÇAS E
ADOLESCENTES NO BRASIL (2020 A 2024): ANÁLISE DAS CARACTERÍSTICAS
CLÍNICAS, EPIDEMIOLÓGICAS E VACINAIS**

FORTALEZA

2025

VÂNIA ANGÉLICA FEITOSA VIANA

SÍNDROME RESPIRATÓRIA AGUDA GRAVE POR COVID-19 EM CRIANÇAS E ADOLESCENTES NO BRASIL (2020 A 2024): ANÁLISE DAS CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS, EPIDEMIOLÓGICAS E VACINAIS

Tese apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Ciências Médicas da Universidade Federal do Ceará, como requisito parcial à obtenção do título de doutor em Ciências Médicas. Área de concentração: Biomedicina.

Orientador: Prof. Dr. Aldo Ângelo Moreira Lima.

FORTALEZA

2025

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação
Universidade Federal do Ceará
Sistema de Bibliotecas
Gerada automaticamente pelo módulo Catalog, mediante os dados fornecidos pelo(a) autor(a)

V668s Viana, Vânia Angélica Feitosa.
Síndrome Respiratória Aguda Grave por COVID-19 em crianças e adolescentes no Brasil (2020 a 2024) :
análise das características clínicas, epidemiológicas e vacinais / Vânia Angélica Feitosa Viana. – 2025.
120 f. : il. color.

Tese (doutorado) – Universidade Federal do Ceará, Faculdade de Medicina, Programa de Pós-Graduação
em Ciências Médicas, Fortaleza, 2025.
Orientação: Prof. Dr. Aldo Ângelo Moreira Lima.

1. Síndrome Respiratória Aguda Grave. 2. COVID-19. 3. Incidência. 4. Mortalidade. 5. Taxa de
Letalidade . I. Título.

CDD 610

VÂNIA ANGÉLICA FEITOSA VIANA

SÍNDROME RESPIRATÓRIA AGUDA GRAVE POR COVID-19 EM CRIANÇAS E ADOLESCENTES NO BRASIL (2020 A 2024): ANÁLISE DAS CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS, EPIDEMIOLÓGICAS E VACINAIS

Tese apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Ciências Médicas da Universidade Federal do Ceará, como requisito parcial à obtenção do título de doutor em Ciências Médicas. Área de concentração: Biomedicina.

Aprovada em: 26/09/2025.

BANCA EXAMINADORA

Prof. Dr. Aldo Ângelo Moreira Lima (Orientador)
Universidade Federal do Ceará (UFC)

Dra. Shirlene Telmos Silva de Lima
Universidade Estadual de Campinas (UNICAMP)

Dra. Fernanda Montenegro de Carvalho Araújo
Laboratório Central de Saúde Pública do Ceará (LACEN-CE)

Prof. Dr. Érico Antônio Gomes de Arruda
Universidade Estadual do Ceará (UECE)

Dra. Izabel Letícia Cavalcante Ramalho
Laboratório Central de Saúde Pública do Ceará (LACEN-CE)

Aos meus pais, Espedito e Ivânia, ao meu esposo, Fernando Sérgio e aos meus filhos, João Gabriel e Maria Fernanda.

AGRADECIMENTOS

Agradeço, primeiramente, a Deus, pela vida, pelas bênçãos derramadas ao longo da minha trajetória, pela sabedoria concedida nos momentos decisivos, pela fortaleza nos dias difíceis e por iluminar cada passo do meu caminho.

Ao meu orientador, Prof. Dr. Aldo Ângelo Moreira Lima, pela paciência, incentivo constante, apoio e, sobretudo, por acreditar em mim.

Aos colegas Sílvio Alencar Cândido Sobrinho, Francisco de Sousa Júnior e José Quirino da Silva Filho, que foram essenciais para a concretização deste trabalho. Expresso minha sincera gratidão pela colaboração, dedicação, apoio e parceria.

Às queridas amigas do LACEN-CE, Débora Bezerra Silva, Fernanda Montenegro de Carvalho Araújo, Karene Ferreira Cavalcante, Izabel Letícia Cavalcante Ramalho, Larissa Leão Férrer de Sousa, Larissa Maria Façanha Duarte, Leda Maria Simões Mello, Liana Perdigão Mello, Maria Elisabeth Lisboa de Melo, Shirlene Telmos Silva de Lima e Sônia Maria Santana Macêdo pelas palavras de motivação, pelo incentivo, apoio, carinho e toda contribuição nas diferentes fases do doutorado.

Ao Programa de Pós-Graduação em Ciências Médicas da Universidade Federal do Ceará, a todos os professores e servidores, pelos ensinamentos e orientações.

Aos meus pais, Espedito e Ivânia, pela presença constante, pelas palavras de encorajamento e pelos valores que me guiam.

Ao meu esposo, Fernando Sérgio, pelo amor, companheirismo e por estar ao meu lado em todas as etapas desta caminhada.

Aos meus filhos, João Gabriel e Maria Fernanda, minha maior inspiração e motivo de seguir sempre em frente.

Sou imensamente grata a cada pessoa que esteve presente, direta ou indiretamente, nesta trajetória. Muito obrigada!

“Consagre ao Senhor tudo o que você faz, e os seus planos serão bem-sucedidos.”
(PROVÉRBIOS, 16:3).

RESUMO

A pandemia de COVID-19 evidenciou a importância da vigilância epidemiológica da Síndrome Respiratória Aguda Grave (SRAG) em crianças e adolescentes, grupo que, embora menos suscetível a formas graves, não esteve isento de complicações, internações e óbitos. O Brasil apresentou uma das maiores mortalidades pediátricas por COVID-19 no mundo. Diante desse contexto, é pertinente elucidar os fatores determinantes da morbimortalidade em crianças e adolescentes (0 a 19 anos) entre 2020 e 2024, por meio de uma análise abrangente e detalhada dos casos de SRAG por COVID-19. Trata-se de um estudo de coorte retrospectivo conduzido com dados secundários de domínio público. Dos 34.369 casos analisados, foram observadas diferenças na taxa de letalidade (TL): regiões Norte (13,02%) e Nordeste (11,6%), populações indígenas (22,54%), residentes rurais (14,34%), municípios com baixo índice de desenvolvimento humano (IDH) (9,41%) e faixa de 15 a 19 anos apresentaram maiores TL. A circulação das variantes Gama e Delta (2021) associou-se a picos de incidência e mortalidade; já durante a circulação da Ômicron (2022–2024) houve redução da mortalidade, apesar dos períodos de alta incidência. Casos nosocomiais tiveram TL maior (14,6%) que os não nosocomiais (5,3%), especialmente em adolescentes entre 15 e 19 anos e nas regiões Norte e Nordeste. As taxas sustentadas de ocupação de UTIs pediátricas (25–32%) após 2022, juntamente com um aumento acentuado nas internações em UTI entre crianças de 0 a 4 anos (de ~52% em 2020–2021 para mais de 78% em 2024), destacam a demanda crítica por estratégias direcionadas focadas na população pediátrica. Comorbidades como imunodepressão (RC:4,44) e síndrome de Down (RC:3,13) foram preditores críticos de desfechos graves. A vacinação mostrou efeito protetor significativo, porém com uma marcante desigualdade na proporção de vacinados: crianças <5 anos (95,9% não vacinados) e regiões Norte/Nordeste apresentaram as menores taxas. Este estudo evidenciou que a SRAG por COVID-19 em crianças e adolescentes foi marcada por disparidades sociodemográficas, regionais, clínicas e vacinais. Portanto, os achados destacam a necessidade de políticas integradas para reduzir a morbimortalidade pediátrica em futuras emergências sanitárias, que incluam estratégias regionalizadas para populações vulneráveis, fortalecimento de UTIs pediátricas, controle de infecções hospitalares e expansão equitativa da vacinação.

Palavras-chave: SRAG; COVID-19; incidência; mortalidade; taxa de letalidade.

ABSTRACT

The COVID-19 pandemic underscored the critical importance of epidemiological surveillance of Severe Acute Respiratory Syndrome (SARS) in children and adolescents. Although this demographic is less susceptible to severe forms of the disease, it was not exempt from complications, hospitalizations, and fatalities. Brazil recorded one of the highest rates of pediatric mortality from COVID-19 globally. Within this context, this study aims to elucidate the determinants of morbidity and mortality in children and adolescents (0-19 years) between 2020 and 2024 through a comprehensive and detailed analysis of SARS cases due to COVID-19. This is a retrospective cohort study conducted using publicly available secondary data. Among the 34,369 cases analyzed, disparities in case fatality rates (CFR) were observed. Higher CFRs were identified in the North (13.02%) and Northeast (11.6%) regions, among Indigenous populations (22.54%), rural residents (14.34%), municipalities with a low Human Development Index (HDI) (9.41%), and the 15-19 age group. The circulation of the Gamma and Delta variants (2021) was associated with peaks in incidence and mortality, whereas during the Omicron variant period (2022–2024), mortality decreased despite periods of high incidence. Nosocomial cases had a significantly higher CFR (14.6%) than community-acquired cases (5.3%), particularly among adolescents (15-19 years) and in the North and Northeast regions. Sustained pediatric intensive care unit (ICU) occupancy rates (25–32%) after 2022, coupled with a sharp increase in ICU admissions among children aged 0-4 years (from approximately 52% in 2020–2021 to over 78% in 2024), highlight the critical demand for targeted strategies focused on the pediatric population. Comorbidities such as immunosuppression (OR: 4.44) and Down syndrome (OR: 3.13) were critical predictors of severe outcomes. Vaccination demonstrated a significant protective effect; however, a marked disparity in vaccination coverage was observed, with children under 5 years (95.9% unvaccinated) and the North/Northeast regions showing the lowest rates. This study demonstrated that SARS due to COVID-19 in children and adolescents in Brazil was characterized by significant sociodemographic, regional, clinical, and vaccination disparities. Consequently, the findings emphasize the necessity for integrated public health policies to reduce pediatric morbidity and mortality in future health emergencies. These should include regionalized strategies for vulnerable populations, the strengthening of pediatric ICU capacity, enhanced hospital infection control, and the equitable expansion of vaccination programs.

Keywords: SARS; COVID-19; incidence; mortality; case fatality rate.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 – Estrutura do vírus SARS-CoV-2.....	20
Figura 2 – Ligação entre a proteína estrutural Spike (S) do SARS-CoV-2 e a Enzima Conversora de Angiotensina 2 (ACE-2) presente em células humanas	21
Figura 3 – Organização do genoma do vírus SARS-CoV-2.....	22
Figura 4 – Principais variantes do SARS-CoV-2 circulantes no Brasil entre janeiro de 2020 e fevereiro de 2023.....	36
Figura 5 – Processo de seleção dos casos de Síndrome Respiratória Aguda Grave (SRAG) por COVID-19 em crianças e adolescentes no Brasil, 2020 a 2024.....	44

LISTA DE GRÁFICOS

Gráfico 1	– Evolução temporal da Taxa de Letalidade (TL) por Síndrome Respiratória Aguda Grave (SRAG) associada à COVID-19 em crianças e adolescentes, Brasil, 2020 a 2024	49
Gráfico 2	– Casos e óbitos de Síndrome Respiratória Aguda Grave (SRAG) por COVID-19 e Taxa de Letalidade (TL), em crianças e adolescentes, por ano de notificação, Brasil, 2020 a 2024.....	50
Gráfico 3	– Casos e óbitos de Síndrome Respiratória Aguda Grave (SRAG) por COVID-19 na região Norte, em crianças e adolescentes, por ano de notificação e Taxa de Letalidade (TL), Brasil, 2020 a 2024.....	51
Gráfico 4	– Casos e óbitos de Síndrome Respiratória Aguda Grave (SRAG) por COVID-19 na região Nordeste, em crianças e adolescentes, por ano de notificação e Taxa de Letalidade (TL), Brasil, 2020 a 2024.....	51
Gráfico 5	– Casos e óbitos de Síndrome Respiratória Aguda Grave (SRAG) por COVID-19 na região Sul, em crianças e adolescentes, por ano de notificação e Taxa de Letalidade (TL), Brasil, 2020 a 2024.....	52
Gráfico 6	– Casos e óbitos de Síndrome Respiratória Aguda Grave (SRAG) por COVID-19 na região Sudeste, em crianças e adolescentes, por ano de notificação e Taxa de Letalidade (TL), Brasil, 2020 a 2024.....	52
Gráfico 7	– Casos e óbitos de Síndrome Respiratória Aguda Grave (SRAG) por COVID-19 na região Centro-Oeste e Taxa de Letalidade (TL), em crianças e adolescentes, por ano de notificação, Brasil, 2020 a 2024.....	53
Gráfico 8	– Incidência e mortalidade dos casos de Síndrome Respiratória Aguda Grave (SRAG) por COVID-19 em crianças e adolescentes por ano de notificação, Brasil, 2020 a 2024.....	55
Gráfico 9A	– Análise multivariada de fatores associados ao óbito por COVID-19 em crianças e adolescentes com Síndrome Respiratória Aguda Grave (SRAG), Brasil, 2020 a 2024 A) Fatores sociodemográficos.....	59

Gráfico 9B – Análise multivariada de fatores associados ao óbito por COVID-19 em crianças e adolescentes com Síndrome Respiratória Aguda Grave (SRAG), Brasil, 2020 a 2024 B) Comorbidades, sinais e sintomas, intervenções hospitalares e vacinação.....	59
Gráfico 10 – Comparação da Taxa de Letalidade por COVID-19 nos casos nosocomiais e não nosocomiais de SRAG em crianças e adolescentes por região do Brasil.....	64
Gráfico 11 – Comparação da Taxa de Letalidade por COVID-19 nos casos nosocomiais e não nosocomiais de SRAG em crianças e adolescentes por faixa etária.....	64
Gráfico 12 – Proporção de crianças e adolescentes vacinados contra COVID-19 e adesão à dose de reforço, segundo região, Brasil (2020-2024).....	66
Gráfico 13 – Proporção de crianças e adolescentes vacinados contra COVID-19 e adesão à dose de reforço, segundo faixa etária, Brasil (2020-2024).....	67
Gráfico 14 – Taxas de incidência e mortalidade em crianças e adolescentes (0 a 19 anos) por semana epidemiológica, variantes do SARS-CoV-2 circulantes no Brasil e vacinação da COVID-19, 2020 a 2024.....	68
Gráfico 15 – Taxas de incidência e mortalidade por semana epidemiológica, variantes do SARS-CoV-2 circulantes no Brasil e vacinação da COVID-19 na faixa etária de 0 a 4 anos, 2020 a 2024.....	68
Gráfico 16 – Taxas de incidência e mortalidade por semana epidemiológica, variantes do SARS-CoV-2 circulantes no Brasil e vacinação da COVID-19 na faixa etária de 5 a 9 anos, 2020 a 2024.....	69
Gráfico 17 – Taxas de incidência e mortalidade por semana epidemiológica, variantes do SARS-CoV-2 circulantes no Brasil e vacinação da COVID-19 na faixa etária de 10 a 14 anos, 2020 a 2024.....	70
Gráfico 18 – Taxas de incidência e mortalidade por semana epidemiológica, variantes do SARS-CoV-2 circulantes no Brasil e vacinação da COVID-19 na faixa etária de 15 a 19 anos, 2020 a 2024.....	70

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 – Relação de casos, óbitos, incidência e mortalidade por COVID-19, de acordo com as regiões do Brasil, de 2020 até quatro de setembro de 2025.....	24
Tabela 2 – Definições das classificações de variantes do SARS-CoV-2 segundo a Organização Mundial da Saúde (OMS)	32
Tabela 3 – Nomenclatura e origem das principais Variantes de Preocupação (VOCs) do SARS-CoV-2.....	35
Tabela 4 – Características sociodemográficas e análise da Taxa de Letalidade (TL) dos casos de Síndrome Respiratória Aguda Grave (SRAG) por COVID-19 em crianças e adolescentes, Brasil, 2020 a 2024.....	48
Tabela 5 – Casos de Síndrome Respiratória Aguda Grave (SRAG) por COVID-19 em crianças e adolescentes por ano de notificação, desfecho e Taxa de Letalidade (TL), Brasil, 2020 a 2024.....	49
Tabela 6 – Distribuição dos casos, óbitos e Taxa de Letalidade (TL) de Síndrome Respiratória Aguda Grave (SRAG) por COVID-19 em crianças e adolescentes, segundo ano de notificação e faixa etária, Brasil, 2020 a 2024.....	54
Tabela 7 – Análise univariada por Modelo Linear Generalizado dos casos de Síndrome Respiratória Aguda Grave (SRAG) por COVID-19 em crianças e adolescentes no Brasil, 2020 a 2024 (Razão de Chances - RC >1 e p < 0,05).....	57
Tabela 8 – Distribuição de casos de Síndrome Respiratória Aguda Grave (SRAG) por COVID-19 e internações em UTI em crianças e adolescente, segundo faixa etária e ano de notificação, Brasil, 2020-2024.....	60
Tabela 9 – Características demográficas, clínicas e Taxa de Letalidade (TL) dos casos nosocomiais em crianças e adolescentes (2020-2024) com Síndrome Respiratória Aguda Grave (SRAG) por COVID-19 no Brasil.....	62

Tabela 10 – Características demográficas, clínicas e Taxa de Letalidade (LT) dos casos não nosocomiais em crianças e adolescentes (2020-2024) com Síndrome Respiratória Aguda Grave (SRAG) por COVID-19 no Brasil.....	63
Tabela 11 – Proporção de vacinados contra a COVID-19 e adesão à dose de reforço em crianças e adolescentes com Síndrome Respiratória Aguda Grave (SRAG), por região e faixa etária, Brasil, 2020-2024.....	66

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

ANVISA	Agência Nacional de Vigilância Sanitária
CCL2	Chemokine (C-C motif) ligand 2
CDC	<i>Centers for Disease Control and Prevention</i> (Centros de Controle e Prevenção de Doenças)
COVID-19	Doença do Coronavírus 2019
DAMPs	<i>Damage-Associated Molecular Patterns</i> (Padrão Molecular Associadas a Danos)
2019-nCoV	Novo Coronavírus de 2019
E	Envelope
ECA2	Enzima Conversora de Angiotensina 2
EPIs	Equipamentos de Proteção Individual
ESPII	Emergência de Saúde Pública de Importância Internacional
ESPIN	Emergência de Saúde Pública de Importância Nacional
GISAID	<i>Global Initiative on Sharing All Influenza Data</i> (Iniciativa Global para Compartilhamento de Dados sobre Influenza)
GLM	<i>Generalized Linear Mode</i> (Modelo Linear Generalizado)
HCoVs	Coronavírus Humanos
IBGE	Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística
IDH	Índice de Desenvolvimento Humano
IL-6	Interleucina-6
IFN	Interferon
kb	Quilobases
M	Membrana
MERS-CoV	Síndrome Respiratória do Oriente Médio
MS	Ministério da Saúde
N	Nucleocapsídeo
NRP1	Neuropilina-1
NSPs	<i>Non-Structural Proteins</i> (Proteínas Não Estruturais)
OMS	Organização Mundial da Saúde
ORFs	<i>Open Reading Frames</i> (Quadros de Leitura Abertos)
PAMPs	<i>Pathogen-Associated Molecular Patterns</i> (Padrões Moleculares

	Associados a Patógenos)
PANGO	<i>Phylogenetic Assignment of Named Global Outbreak Lineages</i> (Atribuição Filogenética de Linhagens Nomeadas de Surtos Globais)
PRRs	Receptores de Reconhecimento de Padrões
RC	Razão de Chance
RNP	Ribonucleoproteína
RSI	Regulamento Sanitário Internacional
RT-qPCR	Reverse Transcription quantitative Polymerase Chain Reaction (Reação em Cadeia da Polimerase com Transcrição Reversa em Tempo Real)
S	Spike
SARS-CoV	Síndrome Respiratória Aguda Grave - Coronavírus
SARS-CoV-2	Coronavirus 2 da Síndrome Respiratória Aguda Grave
SDRA	Síndrome do Desconforto Respiratório Agudo
SIDRA	Sistema IBGE de Recuperação Automática
SIM-P	Síndrome Inflamatória Multissistêmica Pediátrica
SG	Síndrome Gripal
SIVEP-Gripe	Sistema de Informação de Vigilância Epidemiológica da Gripe
SRAG	Síndrome Respiratória Aguda Grave
TAS2R38	<i>Taste 2 Receptor Member 38</i> (Receptor do Tipo 2 do Paladar)
T1	1º trimestre
T2	2º trimestre
T3	3º trimestre
T4	4º trimestre
TL	Taxa de Letalidade
TMPRSS2	Serina Protease Transmembrana 2
UFs	Unidades Federativas
UTI	Unidade de Terapia Intensiva
UTIP	Unidade de Terapia Intensiva Pediátrica
VOC	<i>Variant Of Concern</i> (Variantes de Preocupação)
VOI	<i>Variant Of Interest</i> (Variantes de Interesse)
VUM	<i>Variant Under Monitoring</i> (Variante sob Monitoramento)

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO	18
1.1	Coronavírus humanos e SARS-CoV 2	19
1.2	Epidemiologia da COVID-19 no mundo e no Brasil	22
1.3	Transmissão do SARS-CoV-2.....	24
1.3.1	<i>Transmissão do SARS-CoV-2 em crianças e adolescentes.....</i>	25
1.3.2	<i>Transmissão nosocomial.....</i>	26
1.4	Fisiopatologia e manifestações clínicas da COVID-19 em crianças e adolescentes.....	26
1.5	COVID-19 em crianças e adolescentes.....	29
1.6	Principais variantes do vírus SARS-CoV-2	31
1.7	Vacinação da COVID-19 em crianças e adolescentes	36
1.8	Justificativa	38
2	HIPÓTESES.....	40
3	OBJETIVO.....	41
3.1	Geral.....	41
3.2	Específicos.....	41
4	MÉTODOS.....	42
4.1	Aspectos éticos.....	42
4.2	Tipo de estudo.....	42
4.3	Fonte de dados.....	42
4.4	Critérios de seleção do estudo.....	43
4.5	Processamento dos dados e análise estatística.....	44
5	RESULTADOS.....	47
5.1	Características sociodemográficas e análise da Taxa de Letalidade (TL).....	47
5.2	Distribuição temporal, regional e análise das taxas de incidência, mortalidade e letalidade por SRAG associada à COVID-19 em crianças e adolescentes.....	48
5.3	Fatores associados ao óbito por COVID-19 em crianças e adolescentes com SRAG.....	55
5.4	Análise dos casos nosocomiais e não nosocomiais em crianças e adolescentes com SRAG por COVID-19.....	61
5.5	Proporção de vacinados contra a COVID-19 em crianças e adolescentes	

	com SRAG, segundo faixa etária e regiões do Brasil.....	65
5.6	Impacto das variantes do SARS-CoV-2 e da vacinação contra a COVID-19 na incidência e mortalidade por SRAG em crianças e adolescentes no Brasil	67
6	DISCUSSÃO.....	72
7	CONCLUSÃO.....	79
	REFERÊNCIAS.....	80
	APÊNDICE A – LISTA DE PUBLICAÇÕES NOS ÚLTIMOS 4 ANOS.....	93
	ANEXO A – FICHA DE REGISTRO INDIVIDUAL - CASOS DE SÍNDROME RESPIRATÓRIA AGUDA GRAVE HOSPITALIZADO.....	94
	ANEXO B – RESOLUÇÃO DO CONSELHO NACIONAL DE SAÚDE (CNS) Nº 510, DE 07 DE ABRIL DE 2016.....	96
	ANEXO C – ARTIGO SUBMETIDO AO REPOSITÓRIO DE PREPRINTS MEDRXIV.....	99

1 INTRODUÇÃO

As infecções respiratórias virais representam um dos maiores desafios em saúde pública, impulsionadas tanto pela sazonalidade do vírus influenza quanto pela elevada infectividade do SARS-CoV-2. Esses patógenos, em especial, destacam-se por seu impacto na morbimortalidade, notadamente entre grupos vulneráveis como crianças, idosos e indivíduos com comorbidades (Brasil, 2024a).

Tais infecções podem evoluir para Síndrome Respiratória Aguda Grave (SRAG) que é caracterizada como um quadro de Síndrome Gripal (SG) acompanhado de pelo menos um dos seguintes sinais de gravidade: dispneia/desconforto respiratório, pressão persistente no tórax, saturação de O₂ \leq 94% e/ou cianose (Brasil, 2024b).

Diante desse cenário, a vigilância epidemiológica é fundamental para monitorar e controlar a ocorrência desses vírus, possibilitando respostas rápidas e eficazes a surtos. A Organização Mundial da Saúde (OMS) coordena a vigilância dos vírus respiratórios desde 1952, inicialmente com ênfase na vigilância do vírus influenza, por meio de uma rede mundial, compreendendo a Vigilância Sentinela de SG, o monitoramento de SRAG e o rastreamento de novos subtipos (Brasil, 2024a).

No contexto brasileiro, essa vigilância foi institucionalizada em 2000 com a criação do Sistema de Vigilância de Síndromes Respiratórias Agudas. Inicialmente, monitorava o vírus influenza por meio da Vigilância Sentinela da SG, sendo ampliado em 2009 com a Vigilância Universal de SRAG após a pandemia de influenza A (H1N1)pdm09. Essa vigilância era inicialmente restrita à influenza, no entanto, a partir de 2012, o escopo foi ampliado para incluir outros vírus respiratórios. Em 2020, com a pandemia da COVID-19, o protocolo passou a incluir também o Coronavírus 2 da Síndrome Respiratória Aguda Grave (SARS-CoV-2) na rede de vigilância de influenza e outros vírus respiratórios com o objetivo de fortalecer a resposta à pandemia. Para isso, as notificações dos casos de SG, e dos casos e óbitos por SRAG são registradas no Sistema de Informação de Vigilância Epidemiológica da Gripe (SIVEP-Gripe) (Brasil, 2024a). Contudo, atendendo as recomendações da OMS, houve a necessidade de implantar uma vigilância para notificar todos os casos suspeitos de COVID-19 no Brasil, abrangendo os casos leves e moderados de síndrome gripal que foi nomeada por Vigilância Universal da SG suspeita de COVID-19.

Diante do exposto, a vigilância dos vírus respiratórios de importância em saúde pública no Brasil é conduzida por uma Rede de Vigilância Sentinela de SG, Vigilância Universal da SRAG e Vigilância Universal da SG suspeita de COVID-19, em colaboração

com os Laboratórios de Saúde Pública, tendo por finalidade: identificar, monitorar, compreender variações sazonais desses vírus, além de acompanhar a tendência da morbidade e da mortalidade, identificar grupos e fatores de risco e fornecer cepas virais para a produção de vacinas, contribuindo para a implementação de medidas eficazes de prevenção e controle (Brasil, 2024a).

1.1 Coronavírus humanos e SARS-CoV-2

Em 1937, os coronavírus humanos (HCoVs) foram isolados pela primeira vez, todavia, apenas em 1960 receberam essa nomenclatura, em função da sua morfologia, espículas com aspecto de coroa, sob microscopia eletrônica. Esses vírus pertencem à ordem Nidovirales, à família Coronaviridae e se dividem em duas subfamílias: Letovirinae e Orthocoronavirinae. Esta última é subdividida em quatro gêneros: Alphacoronavirus (α), Betacoronavirus (β), Gammacoronavirus (γ) e Deltacoronavirus (δ). Entre eles, o α e o β apresentam capacidade de cruzar barreiras entre animais e humanos, podendo causar infecções respiratórias que vão desde um resfriado comum até SRAG. Sete espécies de coronavírus são capazes de causar infecções em seres humanos, entre as quais se inclui o vírus Síndrome Respiratória Aguda Grave - Coronavírus (SARS-CoV), Síndrome Respiratória do Oriente Médio (MERS-CoV), HCoV-OC43, HCoV-HKU1 e o SARS-CoV-2 do gênero β ; e, HCoV-229E, HCoV-NL63 do gênero α . Apesar das espécies: HCoV-OC43, HCoV-HKU1, HCoV-229E e HCoV-NL63 causarem quadros respiratórios e gastrointestinais leves ou assintomáticos, eles contribuem com cerca de um terço dos casos de resfriado comum em seres humanos e podem causar quadros graves em indivíduos imunocomprometidos (Kirtipal et al., 2020; Zhu et al., 2020).

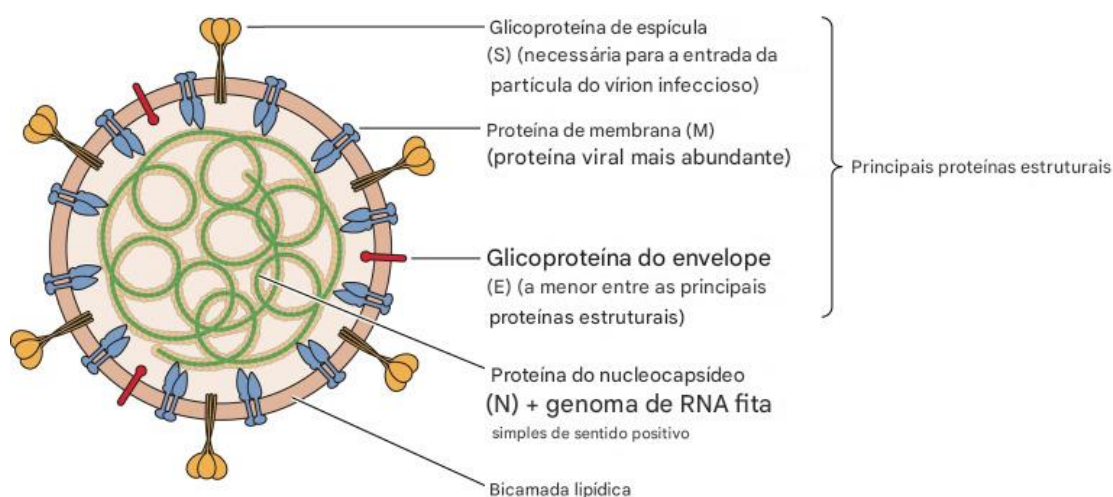
O surgimento de coronavírus com alto impacto na saúde pública ocorreu, primeiramente entre 2002 e 2003 com o vírus SARS-CoV na China e, após uma década, em 2012, com o MERS-CoV na Arábia Saudita (Kirtipal et al., 2020; Zhu et al., 2020).

Em dezembro de 2019, a OMS recebeu um alerta epidemiológico sobre casos de pneumonia com etiologia desconhecida na cidade de Wuhan, província de Hubei, China. A maioria dos casos estava relacionada com trabalhadores ou moradores próximos a um mercado de frutos do mar da cidade e apresentavam sintomas agudos associados à pneumonia, como febre, tosse seca, calafrios, falta de ar e dores musculares. À vista disso, centros locais de controle e prevenção de doenças coletaram amostras biológicas para a investigação do patógeno envolvido e no dia 7 de janeiro de 2020 as autoridades chinesas confirmaram um

novo tipo de coronavírus em amostras de lavado broncoalveolar. Inicialmente, foi denominado Novo Coronavírus de 2019 (2019-nCoV), e, posteriormente, 11 de fevereiro de 2020, SARS-CoV-2, por pertencer a mesma linhagem, semelhança filogenética, de coronavírus causadores da SARS, como o SARS-CoV. O agente etiológico foi considerado um novo coronavírus devido a sua diferença genômica, encontrada em dados sequenciais iniciais, em relação aos outros coronavírus já sequenciados. A doença causada pelo novo coronavírus foi nomeada em janeiro de 2020 como COVID-19 (doença do Coronavírus 2019), caracterizando-se com uma elevada transmissibilidade e distribuição global (Chen et al., 2020; Dhama et al., 2020; Guan et al., 2020; Zhu et al., 2020).

O SARS-CoV-2 é um vírus de RNA de fita simples, não segmentado, com polaridade positiva que apresenta o seu genoma encapsulado por proteínas nucleocapsídicas fosforiladas (N), formando um complexo da ribonucleoproteína (RNP). Esse complexo é revestido por um envelope viral constituído por bicamada fosfolipídica, derivado da membrana da célula hospedeira. Na superfície do vírus, encontram-se proteínas estruturais e não estruturais, sendo as quatro principais proteínas estruturais: spike (S), membrana (M), envelope (E) e o nucleocapsídeo (N) (Dhama et al., 2020; Rahimi et al., 2021; Katiyar et al., 2024; Alhamlan et al., 2025) (Figura 1).

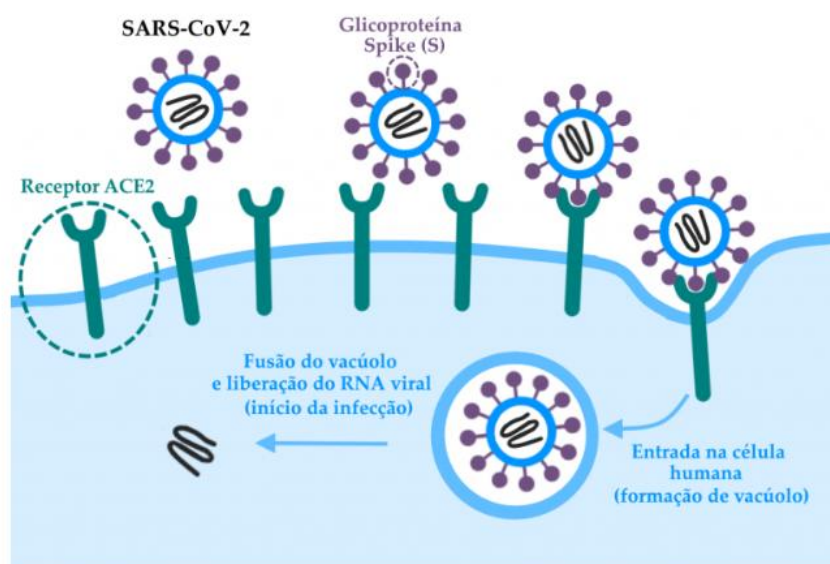
Figura 1 - Estrutura do vírus SARS-CoV-2.



Fonte: Adaptado de Dhama et al., 2020. Principais proteínas estruturais do SARS-CoV-2: as proteínas spike (S) cobrem o vírion, enquanto as proteínas de membrana (M) e envelope (E) estão localizadas entre as proteínas S no envelope viral. O RNA genômico é cercado por proteínas do nucleocapsídeo (N) dentro de bicamadas fosfolipídicas.

Essas proteínas desempenham papéis fundamentais na entrada do vírus nas células do hospedeiro, que se inicia por meio da ligação da proteína S ao receptor da enzima conversora de angiotensina 2 (ECA2) que está presente em diversas células de diferentes órgãos do hospedeiro, com destaque para as células do trato respiratório. A proteína S apresenta duas subunidades: S1 responsável pela ligação ao receptor e S2 pela fusão da membrana celular. Após a ligação, a célula internaliza a partícula viral formando um vacúolo, posteriormente ocorre a fusão ao envelope e a liberação do RNA viral constituindo o início da infecção (Rahimi et al., 2021; Alhamlan et al., 2025) (Figura 2).

Figura 2 - Ligação entre a proteína estrutural Spike (S) do SARS-CoV-2 e a Enzima Conversora de Angiotensina 2 (ACE-2) presente em células humanas.



Fonte: GENOMAHCOV – Fiocruz. Disponível em: <https://www.genomahcov.fiocruz.br/glossario/>. Acesso em: 10 de janeiro de 2025.

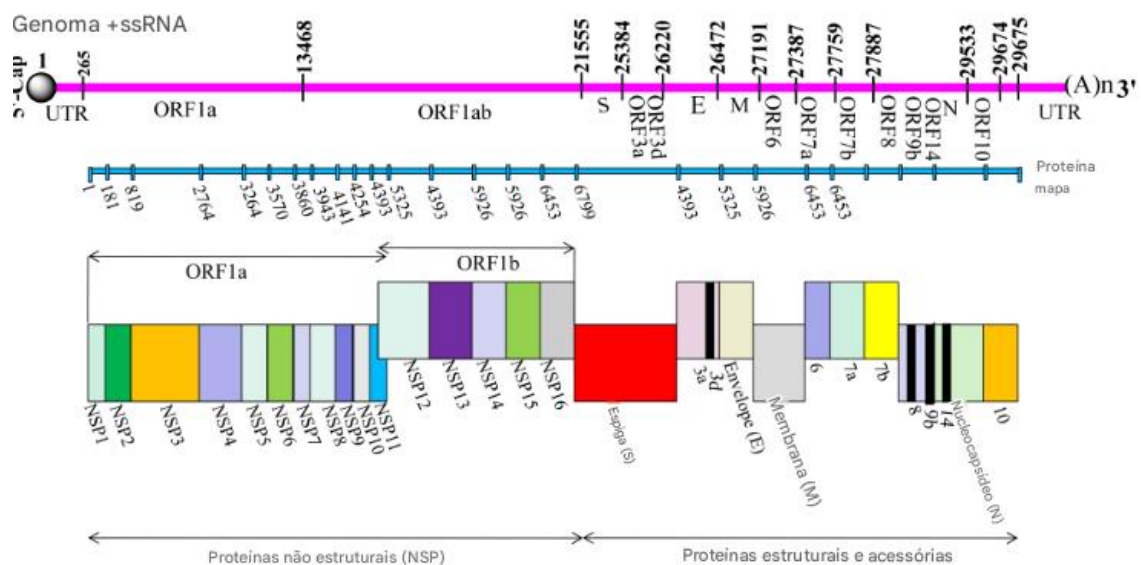
O genoma do SARS-CoV-2 possui aproximadamente 29,9 quilobases (kb), sendo o maior entre os vírus de RNA conhecidos. Ele é organizado em uma estrutura que inclui uma capa 5', uma sequência líder (ORF1a/b-S-ORF3a-E-M-ORF6-ORF7a-ORF7b-ORF8-N-ORF10-3') e um corpo com 12 quadros de leitura abertos (ORFs, do inglês *Open Reading Frames*) responsáveis por codificar as proteínas virais, seguidos por uma região 3' não traduzida (UTR) e uma cauda poli(A) (Wu et al., 2020) (Figura 3).

A região ORF1a/b abrange cerca de dois terços do RNA viral (cerca de 21kb), por isso é considerada a maior ORF do genoma. Esta região codifica 16 proteínas não estruturais (NSPs, do inglês Non-Structural Proteins), NSPs 1 a 16, essenciais para o ciclo viral. As NSPs são geradas por clivagem proteolítica de duas poliproteínas precursoras: pp1a, traduzida a

partir da ORF1a (que origina as nsp1 a nsp11), e pp1ab, resultante da tradução das ORFs 1a e 1b (que produz as nsp12 a nsp16). As NSPs são envolvidas em processos cruciais para a replicação e transcrição do vírus, ou seja, apresentam muitas funções na infecção, como fazer cópias do RNA viral dentro da célula hospedeira e redirecionar o metabolismo celular para a replicação. Já o terço restante, próximo ao terminal 3', contém ORFs que codificam proteínas estruturais e acessórias essenciais para a replicação e montagem do vírus (Dhama et al., 2020; Rahimi et al., 2021; Yadav et al, 2021; Alhamlan et al., 2025) (Figura 3).

Além das NSPs, o genoma viral codifica nove proteínas acessórias, expressas a partir dos genes ORF3a, ORF3d, ORF6, ORF7a, ORF7b, ORF8, ORF9b, ORF14 e ORF10 (Figura 3). Essas proteínas em conjunto com os NSPs, desempenham um papel crucial na replicação e patogênese do vírus (Choudhury, Mukherjee, 2020; Yadav et al., 2021).

Figura 3 - Organização do genoma do vírus SARS-CoV-2.



Fonte: Adaptado de Yadav et al., 2021. O genoma do SARS-CoV-2 compreende a capa 5', uma sequência líder (ORF1a/b-S-ORF3a-E-M-ORF6-ORF7a-ORF7b-ORF8-N-ORF10-3') e um corpo com 12 quadros de leitura abertos (ORFs) responsáveis por codificar as proteínas virais, seguidos por uma região 3' não traduzida (UTR) e uma cauda poli(A)5'.

1.2 Epidemiologia da COVID-19 no mundo e no Brasil

O primeiro caso de COVID-19 foi relatado em 17 de novembro de 2019 em Wuhan, China, em seguida o número de casos do 2019-nCoV aumentou exponencialmente em todo o mundo, e consequentemente a mortalidade e morbidade associadas aumentaram rapidamente. Portanto, em 30 de janeiro de 2020, a OMS declarou Emergência de Saúde

Pública de Importância Internacional (ESPII), o mais alto nível de alerta da Organização, considerando os critérios da avaliação de risco do Regulamento Sanitário Internacional (RSI). Em 11 de março de 2020, a OMS anunciou que a COVID-19 estava caracterizada como uma pandemia, devido à ampla distribuição geográfica no mundo (OMS, 2020a).

O Ministério da Saúde (MS) declarou Emergência de Saúde Pública de Importância Nacional (ESPIN), em 3 de fevereiro de 2020, mesmo sem ter nenhum caso confirmado de 2019-nCoV no Brasil, a finalidade era a repatriação dos brasileiros que se encontravam em Wuhan, na China, epicentro dos casos (Brasil, 2024b).

Em seguida, em 26 de fevereiro de 2020, foi identificado o primeiro caso de COVID-19 no Brasil, tratava-se de um homem com histórico de viagem para a Itália residente da cidade de São Paulo. Logo em seguida, vários casos suspeitos e confirmados foram notificados em todas as unidades federativas (UFs) (Brasil, 2024c). Em 12 de março de 2020, ocorreu o primeiro óbito por COVID-19 no Brasil, uma mulher residente da cidade de São Paulo que havia sido hospitalizada um dia antes (Brasil, 2024b).

O comportamento epidemiológico durante a pandemia foi em forma de ondas, demonstrando períodos com aumento acentuado de casos e óbitos e posteriormente a diminuição dos mesmos. Os picos são correlacionados principalmente pela presença de novas variantes do vírus (Moura et al., 2022).

De acordo com a OMS, até 24 de agosto de 2025, mais de 778,6 milhões de casos de COVID-19 foram confirmados globalmente, com mais de 7 milhões de óbitos. Os Estados Unidos lideraram o *ranking* global de países com o maior número de casos de COVID-19, com aproximadamente 103 milhões. Em segundo lugar, encontra-se a China, com 99,4 milhões, seguida pela Índia, com 45 milhões de casos. Esses três países, que também representam as nações mais populosas do planeta, são responsáveis por uma parte significativa da propagação do vírus em nível global. O Brasil, por sua vez, ocupa a sexta posição, com um total de 37,7 milhões de casos registrados (OMS, 2025).

Em nível nacional, segundo o Painel Coronavírus do MS, até quatro de setembro de 2025, o Brasil registrou um total de 39.318.227 casos confirmados de COVID-19 e 716.626 óbitos, resultando em uma letalidade de 1,8%. A região Sudeste apresentou os maiores números de infecções e óbitos, com 15.738.754 casos e 346.149 óbitos. Em contrapartida, a região Norte foi a que teve os menores números, com 3.014.402 casos e 52.244 óbitos. Contudo, a região Centro-Oeste com 4.617.538 casos e 67.347 óbitos, foi a região com as maiores taxas de mortalidade (413,2) e de incidência (28333,5) por 100 mil habitantes (Brasil, 2025d) (Tabela 1).

Tabela 1 - Relação de casos, óbitos, incidência e mortalidade por COVID-19, de acordo com as regiões do Brasil, de 2020 até quatro de setembro de 2025.

Região	Casos	Óbitos	Incidência/ 100 mil hab.	Mortalidade/ 100 mil hab.
Centro-Oeste	4.617.538	67.347	28333,5	413,2
Sudeste	15.738.754	346.149	17809,8	391,7
Sul	8.311.862	113.590	27720,4	378,9
Norte	3.014.402	52.244	16355,1	283,5
Nordeste	7.635.671	137.296	13379,1	240,6

Fonte: Painel Coronavírus, Ministério de Saúde, 2025.

Em 5 de maio de 2023, a OMS, informou aos países que fizessem o manejo da COVID-19 juntamente com as outras doenças infecciosas e não como uma emergência global, sendo um problema de saúde pública contínuo, ou seja, declarou fim da ESPII, devido ao cenário mundial com tendência decrescente dos óbitos, declínio nas hospitalizações e nas internações em Unidades de Terapia Intensiva (UTIs) relacionados a doença e aos altos níveis de imunidade populacional ao SARS-CoV-2. A propagação mundial da doença mantém suas características de pandemia, mas a emergência causada pelo vírus foi considerada encerrada (Brasil, 2024b).

1.3 Transmissão do SARS-CoV-2

O SARS-CoV-2 é transmitido principalmente por contato próximo com indivíduos infectados, especialmente em ambientes fechados e mal ventilados. A disseminação ocorre por meio de partículas respiratórias liberadas durante a fala, tosse, espirros ou respiração, que podem ser inaladas ou depositadas em mucosas (OMS, 2021b; Brasil, 2023a).

Essas partículas variam em tamanho: as gotículas ($>5 \mu\text{m}$) atingem principalmente as vias aéreas superiores e se depositam em superfícies próximas (até ~ 1 metro), enquanto os aerossóis ($<5 \mu\text{m}$) permanecem suspensos no ar por mais tempo, podendo alcançar distâncias maiores e penetrar profundamente no trato respiratório (OMS, 2023a).

O período de incubação do vírus, particularmente com a predominância da variante Ômicron, varia de 1 a 10 dias, com uma média de 3 a 4 dias entre a exposição e o início dos sintomas. A transmissibilidade ocorre tanto de forma direta, pelo contato com pessoas infectadas, quanto indiretamente, por meio de fômites (superfícies contaminadas), embora esta última seja menos frequente, mantém-se relevante em ambientes com alta carga viral (Brasil, 2024c).

É importante destacar que a disseminação pode ocorrer a partir de indivíduos sintomáticos, pré-sintomáticos (24 a 48 horas antes do início dos sintomas) e, em menor escala, assintomáticos (Brasil, 2024c).

1.3.1 Transmissão do SARS-CoV-2 em crianças e adolescentes

O papel das crianças e adolescentes na cadeia de transmissão é epidemiologicamente relevante, especialmente em ambientes domiciliares e escolares. Crianças frequentemente atuam como casos-índice na dinâmica de contágio do vírus intradomiciliares, introduzindo o vírus no ambiente familiar (Chen et al., 2022). A implementação da vacinação contra COVID-19 nessa faixa etária alterou o perfil de transmissão, reduzindo a carga viral e a transmissibilidade, embora a adesão vacinal heterogênea seja um desafio (Brasil, 2024b). A emergência da variante Ômicron, predominante desde 2022, aumentou a transmissibilidade nessa faixa etária, com período de incubação mais curto (3–4 dias) e pico de carga viral próximo ao início dos sintomas (Chen et al., 2022).

A transmissão pré-sintomática e assintomática contribuem para a disseminação silenciosa (OMS, 2023). Nesse contexto, estudos de modelagem matemática estimam que mais de 50% das transmissões são provenientes de indivíduos assintomáticos, sendo a contribuição de pré-sintomáticos aproximadamente três vezes superior à dos assintomáticos (Johansson et al., 2021). Esta característica, combinada com a alta transmissibilidade da variante Ômicron, torna o rastreamento e o isolamento um desafio para o controle de surtos.

Adicionalmente, os aspectos comportamentais da população pediátrica, especialmente das crianças menores, representam um elemento importante na dinâmica de disseminação do SARS-CoV-2. O contato físico próximo durante brincadeiras, compartilhamento de objetos e brinquedos (que podem atuar como fômites) e a maior dificuldade em aderir às medidas de proteção, como a higienização adequada das mãos, aumentam significativamente a propagação do vírus tanto em ambientes domiciliares quanto em escolas e creches, potencializando cadeias de transmissão (Ludvigsson, 2020).

Portanto, a dinâmica particular da transmissão do SARS-CoV-2 em crianças e adolescentes, cujo perfil é marcado pela alta frequência de casos assintomáticos, além de aspectos comportamentais e disparidades na cobertura vacinal, reforça a necessidade de estudos específicos que elucidem os fatores determinantes da morbimortalidade nesse grupo, a fim de orientar políticas públicas de saúde mais eficazes.

1.3.2 Transmissão nosocomial

A transmissão nosocomial do SARS-CoV-2 constitui um grave problema de saúde pública, uma vez que amplia o risco de complicações e óbitos em pacientes já debilitados pela condição que motivou a internação. Esse modo de transmissão ocorre quando a infecção é adquirida durante a internação hospitalar, seja por contato com profissionais de saúde, outros pacientes infectados ou por meio de ambientes e superfícies contaminadas (OMS, 2020b; Brasil, 2024c).

A transmissão por aerossóis assume particular gravidade em contextos hospitalares, especialmente durante procedimentos como intubação e aspiração, que geram partículas infecciosas e elevam o risco de transmissão nosocomial (OMS, 2020b; Brasil, 2024c). Adicionalmente, em espaços mal ventilados, a permanência prolongada (>15 minutos) de indivíduos infectados sem proteção respiratória pode resultar em acúmulo de aerossóis com carga viral suficiente para infectar (Brasil, 2024c). Essa dinâmica é especialmente preocupante em UTIs pediátricas, onde crianças com condições pré-existentes constituem um grupo de risco para complicações e óbitos por COVID-19, além da alta ocupação de leitos que potencializa surtos intra-hospitalares (Oliveira et al., 2021).

Nesse contexto, a implementação de estratégias multifatoriais de controle é imperativa. A testagem universal e rápida na admissão hospitalar, o isolamento precoce de casos suspeitos e confirmados, o uso rigoroso de equipamentos de proteção individual (EPIs) e a adequação dos sistemas de ventilação em unidades hospitalares emergem como pilares essenciais para a prevenção de surtos intra-hospitalares (CDC, 2024). Tais medidas são urgentes devido à vulnerabilidade da população doente e hospitalizada, em especial, crianças com comorbidades, e à elevada taxa de ocupação das UTIs pediátricas no Brasil, o que reforça a necessidade de vigilância contínua para proteção desse grupo (Oliveira et al., 2021).

1.4 Fisiopatologia e manifestações clínicas em crianças e adolescentes

A fisiopatologia da COVID-19 é caracterizada por um processo complexo e compreende aspectos distintos, envolvendo dano celular/tecidual, causado diretamente pela ação do vírus sobre as células hospedeiras, e uma resposta imune exacerbada (Huang et al., 2020). A compreensão da fisiopatologia é um ponto importante na elucidação dos mecanismos envolvidos na apresentação clínica da doença (Elrobaa; New, 2021).

Inicialmente caracterizada como uma doença respiratória, a COVID-19 revelou, com o avanço dos estudos, um envolvimento sistêmico multifatorial. Seus efeitos estendem-se além do trato respiratório, acometendo sistemas como o cardiovascular, neurológico, renal, gastrointestinal e hepático, além de provocar alterações em outros sistemas orgânicos, desencadeando uma multiplicidade de manifestações clínicas. Esse comprometimento sistêmico pode ser atribuído, em parte, à ampla distribuição de receptores ECA2 nos tecidos e órgãos, e é mediado, principalmente, por uma intensa resposta inflamatória (Zou et al., 2020; Ramos-Casals et al., 2021; Golzardi et al., 2024; Guarienti et al., 2024).

O receptor ECA2 apresenta alta expressão na superfície do epitélio alveolar pulmonar e enterócitos do intestino delgado, contudo, além desses locais, é amplamente expresso em vários tecidos humanos, incluindo o coração, rins e células endoteliais arteriais e venosas, contribuindo para manifestações extrapulmonares, como diarreia, lesão renal aguda, lesão cardíaca e dano endotelial vascular. Assim como, as disfunções gustativas e olfativas em pacientes com COVID-19, devido à expressão ECA2 na mucosa oral, especialmente nas células epiteliais da língua (Qi et al., 2021; Beyersstedt et al., 2021).

Além do receptor ECA2, outros receptores que contribuem para a entrada e propagação do SARS-CoV-2 nas células têm sido identificados, como a neuropilina-1 (NRP1) e a serina protease transmembrana 2 (TMPRSS2), e são, também, amplamente distribuídos nos tecidos e órgãos (Daly et al., 2020; Hoffmann et al., 2020). Logo, a expressão conjunta desses receptores amplia a capacidade do vírus de infectar múltiplos sistemas orgânicos, contribuindo para os efeitos sistêmicos da doença (Sungnak et al., 2020; Ziegler et al., 2020).

O processo de entrada, replicação, agrupamento e liberação do vírus SARS-CoV-2 nas células hospedeiras resulta em danos celulares e destruição de células parenquimatosas, como as epiteliais alveolares. Como consequência, moléculas de padrão molecular associadas a patógenos (PAMPs, do inglês Pathogen-Associated Molecular Patterns) e moléculas de padrão molecular associadas a danos (DAMPs, do inglês Damage-Associated Molecular Patterns) são liberadas em grande quantidade, desencadeando uma resposta imune antiviral inata que induz a infiltração de células inflamatórias e a liberação de citocinas pró-inflamatórias, como a interleucina-6 (IL-6), e quimiocinas, como a CCL2 (Chemokine (C-C motif) ligand 2) (Blanco-Melo et al., 2020; Chen et al., 2020; Hoffmann et al., 2020). A ligação entre a proteína S do SARS-CoV-2 e o receptor ECA2 em macrófagos pode desencadear uma liberação de citocinas pró-inflamatórias em excesso, tempestades de citocinas, com possibilidade de ocasionar danos em diferentes sistemas orgânicos, de evoluir

para quadros graves e falência de múltiplos órgãos (Del Valle et al., 2020; Merad; Martin, 2020).

O sistema orgânico mais vulnerável à tempestade de citocinas é o respiratório, sendo a Síndrome do Desconforto Respiratório Agudo (SDRA) uma condição comum e fatal que se apresenta após uma intensa resposta inflamatória no ambiente alveolar e na circulação sistêmica (Zhou et al., 2020). A inflamação no parênquima pulmonar se manifesta por meio da produção de muco, tosse e dispneia. No exame de imagem, é possível observar opacidade irregular na radiografia ou opacidade em vidro fosco em tomografia computadorizada (Yu et al., 2020; Viroit et al., 2021; Huang et al., 2023).

Estudos têm destacado diferenças significantes nas manifestações clínicas da COVID-19 entre adultos e crianças, o que pode ser justificado por variações na expressão do receptor ECA2, em diferentes tecidos e estágios de desenvolvimento, e na produção inflamatória/citocina basal e ativa (Huang et al., 2023).

Em crianças, observa-se uma menor expressão da ECA2, particularmente no epitélio nasal e nas células epiteliais dos brônquios, em comparação aos adultos. Essa expressão tende a aumentar gradualmente com o avanço da idade. Tal característica pode contribuir, ao menos em parte, para a apresentação clínica diferenciada da COVID-19 em crianças, incluindo manifestações menos intensas no trato respiratório e a predominância de sintomas extrapulmonares. Além disso, o receptor TAS2R38, relacionado à imunidade inata, demonstrou maior atividade em indivíduos pediátricos, sugerindo um possível mecanismo de proteção adicional por meio da indução de óxido nítrico e da ativação de defesas antivirais locais (Beyerstedt et al., 2021; Franks et al., 2024).

De acordo com Huang et al. (2023), o intestino delgado das crianças apresenta altos níveis de expressão do mRNA da ECA2, indicando a vulnerabilidade do trato digestivo das crianças ao vírus, já os níveis de expressão da enzima no coração, pulmões e timo foram menores. As células com maior expressão de ECA2 apresentam risco mais alto para infecção por SARS-CoV-2. Portanto, a variação da expressão dessa enzima em crianças pode influenciar a suscetibilidade à infecção e as manifestações clínicas.

A resposta imune inata intrínseca mediada por receptores de reconhecimento de padrões (PRRs) e pelo sistema de interferon tipo I e III (IFN) desempenha um papel crucial na contenção da infecção por SARS-CoV-2. A capacidade antiviral inata mais robusta no início do curso da infecção em crianças, em parte, pela expressão aumentada de IFN em células dendríticas e macrófagos alveolares, juntamente com a alta sensibilidade do SARS-CoV-2 ao IFN, pode contribuir para uma infecção mais controlada nesse grupo etário em comparação

com os adultos e, portanto, um risco mais baixo de desenvolver COVID-19 grave (Loske et al., 2021; Pierce et al., 2021).

As características do indivíduo infectado, a resposta imunológica do hospedeiro e a virulência da variante do vírus SARS-CoV-2 desempenham papéis cruciais na gravidade da infecção. A interação desses fatores influencia na evolução da doença e nos estágios clínicos observados em diferentes indivíduos. Portanto, a infecção pelo SARS-CoV-2 pode variar de casos assintomáticos e manifestações clínicas leves até quadros moderados, graves e críticos, incluindo a síndrome inflamatória grave e disfunção multiorgânica (Tay et al., 2020; Hernandez et al., 2022).

A proporção das infecções assintomáticas é geralmente maior em pessoas com imunidade preexistente, pacientes jovens e de meia idade (< 50 anos), além de indivíduos sem comorbidades (Hernandez et al., 2022). Com base no estudo de Sah et al. (2021), a proporção de infecções assintomáticas por SARS-CoV-2 é significativamente maior em indivíduos mais jovens, com 46,7% nas crianças (0–18 anos) em comparação com 19,7% em idosos (≥ 60 anos).

A maioria das infecções sintomáticas resulta em COVID-19 leve, apresentando sintomas como febre, tosse, dor de garganta, mialgia e/ou mal-estar, dor de cabeça, náusea, vômito, diarreia, anosmia, ageusia, mas sem apresentar dispneia ou imagem de tórax anormal que indique a presença de doença do trato respiratório inferior (Wölfel et al., 2020; Hernandez et al., 2022; Brasil, 2024c). Os casos moderados são caracterizados pela presença de evidência de doença no trato respiratório inferior durante o exame clínico ou imagem do tórax, mas mantêm uma saturação de oxigênio (SpO_2) $\geq 94\%$. Já os casos graves evoluem para SRAG, enquanto os casos críticos envolvem insuficiência respiratória, sepse, choque séptico, trombose aguda e/ou falência multiorgânica (Hernandez et al., 2022; Brasil, 2024c).

1.5 COVID-19 em crianças e adolescentes

As infecções do trato respiratório representam um dos principais desafios de saúde pública na população infantil, especialmente em contextos de vulnerabilidade socioeconômica (Safiri et al., 2022). Durante a pandemia de COVID-19, embora crianças e adolescentes tenham apresentado quadros clínicos geralmente mais leves ou assintomáticos em comparação com adultos, houve registros de complicações graves, como a SRAG e a Síndrome Inflamatória Multissistêmica Pediátrica (SIM-P) (Swann et al., 2020; CDC, 2023).

A SRAG destaca-se como uma das principais causas de morbimortalidade em crianças e adolescentes, com um número expressivo de casos evoluindo para quadros críticos que demandam internação em UTI. Essa realidade, documentada no estudo de Silva et al. (2023), a consolida como um grave problema de saúde pública em escala global.

A SIM-P, uma condição rara, mas potencialmente fatal, surge semanas após a infecção aguda por SARS-CoV-2, caracterizada por febre persistente, disfunção multissistêmica e marcadores inflamatórios elevados. Sua semelhança com a doença de Kawasaki e sua associação com uma resposta imune hiperinflamatória destacam a necessidade de diagnóstico precoce e manejo especializado (Sperotto et al., 2021).

A epidemiologia da COVID-19 na população pediátrica brasileira revela um cenário particularmente alarmante quando analisados os indicadores de mortalidade. Dados sistematizados referentes ao ano de 2020 demonstram que o Brasil registrou a maior taxa global de óbitos por COVID-19 na faixa etária de 0 a 19 anos, atingindo a marca de 23 mortes por milhão de crianças e adolescentes, valor onze vezes superior ao observado nos Estados Unidos (menos de 2 óbitos/milhão). A gravidade do quadro nacional torna-se ainda mais evidente em estudos que analisaram especificamente a população menor de 10 anos até maio de 2021, onde o Brasil apresentou 32 mortes/milhão, posicionando-se como o segundo país com maiores índices, apenas atrás do Peru (41 óbitos/milhão). Esses achados epidemiológicos não apenas destacam o impacto desproporcional da COVID-19 na pediatria brasileira, mas também sugerem a influência crítica de determinantes sociais e fragilidades do sistema de saúde no desfecho clínico desta população (Kitano et al., 2021; Sousa et al., 2022).

A gravidade da COVID-19 em crianças e adolescentes é multifatorial, envolvendo condições clínicas preexistentes, idade, características imunológicas e determinantes sociais. Evidências demonstram que hospitalizações pediátricas por COVID-19 estão fortemente associadas a comorbidades como doenças cardiopulmonares crônicas, imunossupressão, obesidade, diabetes e distúrbios neurológicos, que elevam o risco de desfechos graves (Guo et al., 2020; Williams et al., 2021). A influência da idade segue um padrão em "U", com neonatos (especialmente <1 mês) e adolescentes apresentando maior vulnerabilidade em comparação a crianças entre 2 e 10 anos (Kitano et al., 2021). Além disso, prematuridade, obesidade e elevação de marcadores inflamatórios correlacionam-se com maior necessidade de internação em UTI e suporte ventilatório (Sperotto et al., 2021), padrão observado no Brasil, onde lactentes jovens e crianças com comorbidades neurológicas múltiplas tiveram prognósticos mais desfavoráveis (Hendler et al., 2021).

Importante destacar que disparidades socioeconômicas exacerbam esses riscos. Os limitados acessos aos serviços de saúde, os diagnósticos tardios e as condições precárias de vida atuam como fatores agravantes, expondo as populações vulneráveis a desfechos clínicos piores (Bastos et al., 2020). Essa interação de fatores biológicos e sociais evidencia a necessidade de abordagens diferenciadas para a população pediátrica, especialmente em contextos de desigualdade estrutural.

1.6 Principais variantes do vírus SARS-CoV-2

Os vírus de RNA, como o SARS-CoV-2, estão sujeitos a um acúmulo natural, esperado e frequente de mutações devido à baixa fidelidade das enzimas responsáveis pela replicação do RNA, o que resulta em mutações durante o ciclo replicativo. A taxa de mutação do SARS-CoV-2 é mais lenta em comparação com outros vírus de RNA, como o vírus da influenza, devido à ação de correção codificada pelo gene NSP14, que possui atividade exonuclease 3'-5'. Essa atividade contribui para a redução de taxas de mutação, ao remover nucleotídeos incorretos durante a replicação. No entanto, a circulação global do vírus favorece o aumento da diversidade genética do patógeno, promovendo o surgimento de novas variantes (Peck e Luring, 2018; Minskaia et al., 2006; Duffy et al., 2018; Michelon, 2021; Malik et al., 2022).

As mutações consistem em alterações na sequência de nucleotídeos de seu genoma e fazem parte do processo evolutivo viral. Em sua maior parte não fornecem qualquer vantagem ou desvantagem para o vírus, sendo neutras. Entretanto, um pequeno número de mutações pode modificar propriedades estruturais ou funcionais de proteínas virais do SARS-CoV-2 que apresentam relevância biológica e imunológica, como a proteína S. Tais alterações são de particular importância, uma vez que essa proteína desempenha um papel crítico na evolução adaptativa do vírus e representa o principal alvo de anticorpos neutralizantes e das vacinas desenvolvidas, o que pode impactar na eficácia das respostas imunológicas e nas estratégias de controle e prevenção (Alhamlan et al., 2025).

Esse cenário favorece o surgimento de linhagens que são caracterizadas como um conjunto de variantes que se diferenciam entre si e organizam-se em ramos, a partir de um vírus ancestral comum e apresentam características evolutivas distintas. Quando isso ocorre, o vírus pode adquirir características biologicamente relevantes, tais como: maior transmissibilidade, escape imunológico ou resistência a terapias, permitindo que linhagens virais com essas características se tornem dominantes em determinadas populações. Esse

fenômeno exige uma vigilância genômica contínua para orientar estratégias de saúde pública (Michelon, 2021; Malik et al., 2022).

Desde a sua identificação em 2019, o SARS-CoV-2 apresentou diversas variantes, cada uma com um conjunto único de mutações. Diante disso, foi necessário estabelecer uma classificação do genoma viral em linhagens, grupos ou clados. A OMS propôs uma classificação utilizando letras do alfabeto grego para simplificar a identificação. Além desse método, outras plataformas, como GISAID (do inglês, Global Initiative on Sharing All Influenza Data), PANGO (do inglês, Phylogenetic Assignment of Named Global Outbreak Lineages) e Nextstrain, também desenvolveram seus próprios sistemas de nomenclatura (OMS, 2023).

Para identificar variantes que apresentam maior risco à saúde, com potencial aumento na transmissibilidade, virulência e/ou capacidade de evasão à resposta imune mediada por anticorpos neutralizantes, a OMS classifica as variantes do SARS-CoV-2 em três categorias principais: variantes de preocupação (VOC – do inglês, variant of concern), variantes de interesse (VOI – do inglês, variant of interest) e variantes sob monitoramento (VUM – do inglês, variant under monitoring) (OMS, 2023) (Tabela 2).

Tabela 2 - Definições das classificações de variantes do SARS-CoV-2 segundo a Organização Mundial da Saúde (OMS).

Classificação	Definição
Variante de Preocupação (VOC)	Variante classificada como VOI que após avaliação da OMS, atenda um ou mais dos seguintes critérios: aumento da gravidade clínica; impacto epidemiológico sobrecarregando sistemas de saúde e/ou redução significativa da eficácia vacinal contra casos graves.
Variante de Interesse (VOI)	Variante com mutações que podem afetar a transmissibilidade, gravidade da doença, escape imunológico, diagnóstico ou terapêutico mas ainda requer confirmação por evidências epidemiológicas.
Variante sob Monitoramento (VUM)	Variante com alterações genéticas suspeitas, mas sem evidência clara de impacto na saúde pública. Monitorada para possível reclassificação.

Fonte: OMS, 2023.

Essa classificação é dinâmica, podendo ser atualizada conforme o surgimento de novas informações genômicas e epidemiológicas, seja em nível regional ou global. Entre as VOCs já classificadas pela OMS, destacam-se Alfa (B.1.1.7), Beta (B.1.351), Gama (P.1), Delta (B.1.617.2) e Ômicron (B.1.1.529), cada uma com impactos específicos na dinâmica da pandemia (Alhamlan et al, 2025; Flores-Vega et al., 2022; OMS, 2023).

A primeira VOC descrita pela OMS foi a Alfa (B.1.1.7), identificada no Reino Unido em setembro de 2020 e detectada no Brasil em dezembro do mesmo ano (Tabela 3). Destacou-se por sua maior transmissibilidade, estimada em 43% a 90% superior às linhagens anteriores, e por estar associada a maior carga viral, período de incubação mais curto e risco de hospitalização, especialmente em idosos e indivíduos com comorbidades. Esta variante apresenta mutações críticas na proteína S, como N501Y, que aumenta a afinidade com o receptor ACE2, e D614G, que eleva a transmissibilidade (Brasil, 2021; Michelon, 2021).

Em seguida, surgiu a Beta (B.1.351), identificada na África do Sul em outubro de 2020, com o primeiro caso notificado no Brasil em abril de 2021 (Tabela 3). Caracteriza-se pelas mutações E484K, K417N e N501Y, que conferem maior escape imunológico e reduzem a eficácia de anticorpos neutralizantes. Apresenta afinidade 4,62 vezes maior pelo receptor ACE2 em comparação com a linhagem ancestral, aumentando sua transmissibilidade. Está associada também a maior risco de reinfeção e casos graves de COVID-19 (Brasil, 2021; Ramanathan et al., 2021).

A VOC Gama (P1) foi identificada no Japão, em janeiro de 2021, entre viajantes que estiveram em Manaus/AM. Em seguida, foi identificada em amostras brasileiras coletadas a partir de novembro de 2020 do Amazonas. Essa variante esteve associada à segunda onda (novembro de 2020 a dezembro de 2021) de mortalidade no Brasil, afetando principalmente adultos jovens (Tabela 3). Estudos sugerem que as mutações (E484K, K417T e N501Y) desta variante aumentam a transmissibilidade e o escape imunológico. Está associada a maior gravidade em jovens e adultos sem comorbidades, além de elevadas taxas de reinfeção (Brasil, 2021).

A variante Delta (B.1.617.2), inicialmente detectada na Índia no final de 2020, foi identificada no Brasil em junho de 2021, tornando-se dominante nos meses seguintes e sendo associada a maior gravidade da doença, alta transmissibilidade, com risco aumentado de hospitalização. No Brasil, sua introdução levou a um novo pico de casos, pressionando os sistemas de saúde, principalmente entre não vacinados. Suas mutações (L452R e T478K) facilitam o escape imunológico e reduzem a eficácia de vacinas (Brasil, 2021; Kumar et al., 2021) (Tabela 3).

Por fim, a variante Ômicron (B.1.1.529), identificada pela primeira vez na África do Sul em novembro de 2021 e em dezembro de 2021 no Brasil, rapidamente se tornou dominante globalmente devido à sua alta transmissibilidade e capacidade de escape imunológico (OMS, 2021a; Fiocruz, 2022; Moura et al., 2022) (Tabela 3). Evidências retrospectivas indicam que a ômicron já circulava em outros países, como Botsuana e Holanda, antes da notificação oficial (OMS, 2021a). Foi caracterizada por apresentar um grande número de mutações na proteína S, incluindo K417N, N440K, E484A e N501Y. Demonstrou maior afinidade pelo receptor ACE2 e redução na eficácia de anticorpos neutralizantes induzidos por infecção prévia ou vacinação (Moura et al., 2022).

A SRAG apresentou maior prevalência durante a circulação da variante Ômicron, em comparação com outras variantes. Como demonstrado por Wang et al. (2022), a combinação de alta transmissibilidade e capacidade de escape imune da Ômicron resultou em um grande volume de infecções, levando a um aumento de SRAG. Esse fenômeno foi particularmente evidente em populações vulneráveis, onde a infecção frequentemente exigiu hospitalização e, em situações críticas, suporte ventilatório. Contudo, sua letalidade foi significativamente menor (0,4% contra 4% em variantes anteriores), refletindo tanto a proteção vacinal quanto possivelmente uma menor virulência intrínseca (Fiocruz, 2022). Na Europa e no Brasil, as internações em UTIs não alcançaram os níveis críticos observados com as variantes Gamma e Delta, mas a pressão sobre os sistemas de saúde persistiu devido ao alto número absoluto de infecções. A Ômicron destacou a importância da vacinação em massa e da vigilância genômica. Embora menos letal individualmente, seu impacto coletivo expôs fragilidades dos sistemas de saúde, especialmente em populações não vacinadas. A variante também reforçou a necessidade de equidade na distribuição de vacinas para evitar o surgimento de novas variantes e reduzir a carga global da pandemia (Fiocruz, 2022). Desde então, diversas sublinhagens da Ômicron circularam no país, incluindo BA.2 (notificada em novembro de 2021), BA.4 e BA.5 (janeiro de 2022), XBB (outubro de 2022), XBB.1.5.70 e GK (janeiro de 2023) e JN.1 e BA.2.86 (outubro de 2023), refletindo uma dinâmica contínua de substituição viral. Essas sublinhagens mantiveram o alto poder de transmissão específico da Ômicron, embora sem evidências de aumento relevante na letalidade (Schmidt et al., 2021).

Tabela 3 - Nomenclatura e origem das principais Variantes de Preocupação (VOCs) do SARS-CoV-2.

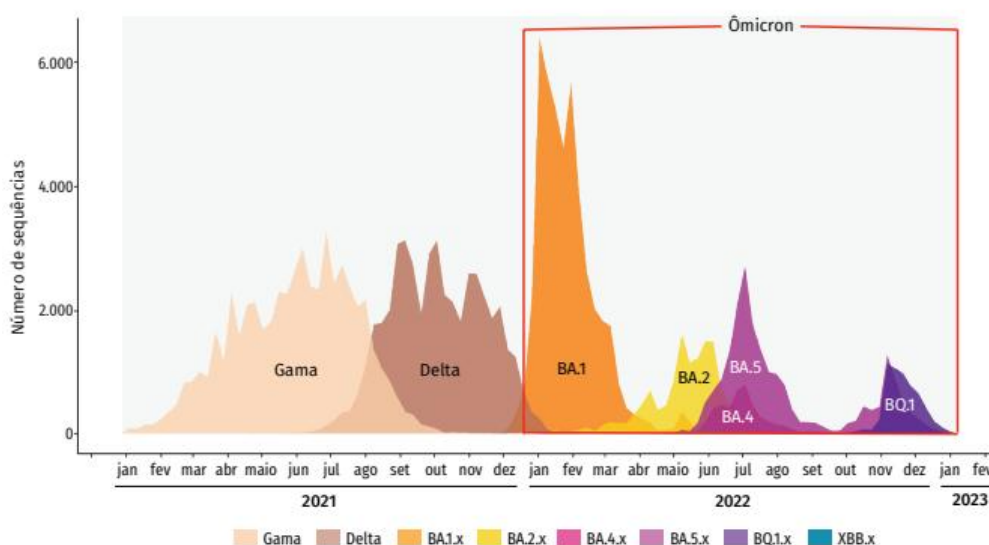
Variante (OMS)	Linhagem (Pango)	Origem	Mês/Ano	1º caso no Brasil	Estado do 1º caso no Brasil
Alfa	B.1.1.7	Reino Unido	set/20	dez/20	São Paulo
Beta	B.1.351	África do Sul	out/20	abr/21	São Paulo
Gama	P.1	Japão / Brasil	jan/21	jan/21	Amazonas
Delta	B.1.617.2	Índia	out/20	jun/21	Maranhão
Ômicron	B.1.1.529	África do Sul/Outros países	nov/21	dez/21	São Paulo

Fonte: Brasil, 2023b; Fiocruz, 2022; Michelon, 2021. Nota: Variante (OMS): nome dado pela Organização Mundial da Saúde para facilitar a comunicação pública. Linhagem (Pango): classificação genética segundo o sistema Pango (*Phylogenetic Assignment of Named Global Outbreak Lineages*).

A Figura 4 apresenta a trajetória evolutiva e o padrão de substituição das principais variantes do SARS-CoV-2 no Brasil, evidenciando a emergência e o predomínio sucessivo de distintas linhagens virais ao longo da pandemia. A dinâmica observada reflete o contínuo processo de diversificação genética do vírus, impulsionado, em grande medida, por mutações adaptativas na proteína S, principal alvo imunológico, que conferem vantagens seletivas em termos de transmissibilidade e escape da resposta imune (Brasil, 2025c).

Nos estágios iniciais da pandemia, até meados de 2020, predominavam linhagens ancestrais, como B.1.1 e B.1.1.28. Contudo, posteriormente, foi detectada a emergência abrupta da variante Gama (P.1). A partir de agosto de 2021, a variante Delta (B.1.617.2) assumiu a posição de predominância até o final do mesmo ano. Em dezembro de 2021, ocorreu a introdução da variante Ômicron (BA.1), que, em poucas semanas, tornou-se dominante, suplantando a circulação da variante Delta. Desde então, observou-se a emergência e a transição contínua entre múltiplas sublinhagens da Ômicron, incluindo BA.2, BA.4 e BA.5 (Brasil, 2025c).

Figura 4 - Principais variantes do SARS-CoV-2 circulantes no Brasil entre janeiro de 2020 e fevereiro de 2023.



Fonte: Brasil, 2023b.

A partir de 2023, nota-se uma intensificação da diversidade genética com a co-circulação de diferentes subvariantes, como KP.2, FE.1, JD.1 e JN.1, sem a consolidação de uma linhagem única como hegemônica. Esse padrão de substituição sequencial entre variantes evidencia a importância das mutações no domínio RBD da proteína S para a adaptação viral, com repercussões diretas sobre o controle epidemiológico e a efetividade vacinal. A dispersão genômica recente reforça a relevância estratégica da vigilância genômica contínua como ferramenta essencial para o monitoramento da evolução viral no país (Brasil, 2025c).

Diante da queda expressiva na detecção global das variantes Alfa, Beta, Gama e Delta, a OMS as definiu como "previamente circulantes". Já a variante Ômicron manteve-se classificada como "atualmente em circulação" (Brasil, 2023b).

A evolução das VOCs reflete a adaptação contínua do SARS-CoV-2, com implicações para políticas públicas, vigilância genômica e estratégias vacinais, especialmente para populações vulneráveis, como crianças e adolescentes (Brasil, 2021).

1.7 Vacinação da COVID-19 em crianças e adolescentes

A pandemia de COVID-19 impactou a saúde física, mental e social de crianças e adolescentes. Inicialmente considerados menos vulneráveis, estudos demonstraram que esse grupo, embora com menor risco absoluto de formas graves, sofreu consequências

significativas, incluindo quadros de ansiedade, depressão, e dificuldades no desenvolvimento socioemocional em decorrência do isolamento social e da ruptura da rotina escolar (De Figueiredo et al., 2021).

A vacinação emergiu como uma estratégia central de proteção direta contra a infecção pelo SARS-CoV-2 e de mitigação dos efeitos indiretos da pandemia, sendo fundamental na redução de casos graves, hospitalizações e óbitos, inclusive entre crianças e adolescentes. Dados dos CDC (do inglês, Centers for Disease Control and Prevention) confirmam a segurança e a eficácia das vacinas em populações pediátricas, contribuindo para a redução de hospitalizações e óbitos e viabilizando o retorno seguro às atividades escolares e sociais (CDC, 2022).

No Brasil, a vacinação pediátrica contra a COVID-19 foi conduzida de forma escalonada, em consonância com as aprovações regulatórias e a disponibilidade dos imunizantes. A primeira vacina aprovada pela Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) foi a CoronaVac, seguida pela vacina da Pfizer-BioNTech (BNT162b2). Com o avanço das pesquisas, ambas foram oficialmente autorizadas para uso em faixas pediátricas, ampliando o escopo da vacinação nacional. Em fevereiro de 2021, iniciou-se a vacinação para maiores de 16 anos, expandindo-se em junho do mesmo ano para a faixa de 12 a 16 anos e em janeiro de 2022 para a faixa de 5 a 11 anos. A partir de setembro, a vacinação foi estendida a crianças de 6 meses a menores de 5 anos. Em 22 de novembro de 2022, começou a aplicação da dose de reforço com a vacina bivalente para adolescentes imunossuprimidos. Essas ações refletem o esforço contínuo do Ministério da Saúde para garantir a cobertura vacinal e proteger esse grupo etário vulnerável (Anvisa, 2021; Brasil, 2022b; Brasil 2023a).

Contudo, os níveis de cobertura vacinal ainda são subótimos no Brasil. Segundo informações do Ministério da Saúde, até 10 de abril de 2025, do total estimado de 53.634.410 indivíduos de 0 a 19 anos, 65,43% receberam ao menos duas doses da vacina, o que corresponde a 35.092.872 crianças e adolescentes. No entanto, apenas 29,08% (15.597.379) receberam a terceira dose, o que demonstra uma queda expressiva na adesão às doses de reforço. Esses dados mostram que, embora uma parcela considerável desse grupo tenha recebido as primeiras doses, os índices permanecem insuficientes para assegurar uma proteção efetiva e duradoura, reforçando a necessidade de políticas públicas de vacinação contra COVID-19 nessa faixa etária (Brasil, 2025e).

Fatores como a hesitação vacinal por parte dos responsáveis, a circulação de desinformações e a falsa percepção de que a COVID-19 teria menor gravidade em crianças comprometeram a cobertura vacinal. Essa baixa adesão representa um desafio importante,

especialmente diante do cenário brasileiro, que apresentou uma das maiores taxas de mortalidade por COVID-19 na população pediátrica global, conforme evidenciado por estudos como os de Oliveira et al. (2021).

Neste contexto, a incorporação da vacina contra COVID-19 ao calendário nacional infantil em janeiro de 2024, para crianças de 6 meses a 5 anos, representa um avanço na proteção da infância e reforça o compromisso do sistema de saúde brasileiro com a equidade e a prevenção de agravos evitáveis (Brasil, 2023b).

1.8 Justificativa

A pandemia de COVID-19, causada pelo SARS-CoV-2, impactou globalmente a saúde pública, com diferentes padrões de morbimortalidade entre faixas etárias. Embora crianças e adolescentes tenham sido considerados menos suscetíveis às formas graves da doença, a evolução para SRAG também afetou significativamente essa população, com casos de hospitalização e óbitos (Swann et al., 2020; Brasil, 2024c; Kitano et al., 2021).

O Brasil possui profundas desigualdades regionais, raciais e socioeconômicas, portanto compreender como essas variáveis influenciam a dinâmica epidemiológica e os desfechos da SRAG por COVID-19 em crianças e adolescentes é essencial para subsidiar políticas públicas de saúde que sejam não apenas eficientes, mas também equitativas (Safiri et al., 2022).

Ademais, a trajetória da pandemia foi caracterizada por ondas epidêmicas relacionadas à emergência de variantes do SARS-CoV-2, notadamente Gama, Delta e Ômicron, o que levou a questionamentos sobre a incidência e mortalidade da COVID-19 nessa faixa etária. Alterações no perfil clínico e epidemiológico da doença no país representam um desafio dinâmico para o sistema de saúde (Moura et al., 2022).

Diante desse cenário, a introdução da vacinação contra a COVID-19 representou um marco crucial no controle da pandemia. Apesar das robustas evidências sobre a efetividade vacinal, mensurar o seu impacto específico nos casos graves e óbitos na população pediátrica brasileira e validar esse efeito em um contexto epidemiológico singular, marcado por desigualdades e pela circulação heterogênea de variantes, é fundamental para embasar decisões futuras de imunização.

Paralelamente, à medida que a vacinação modifica a epidemiologia da doença na comunidade, torna-se necessário direcionar a vigilância para capturar cenários de vulnerabilidade específicos. Nesse sentido, a análise dos casos nosocomiais por SARS-CoV-

2 emerge como um aspecto crítico e subexplorada na população pediátrica. Investigar esse fenômeno é fundamental para compreender os riscos adicionais à saúde desta população e preencher uma lacuna de conhecimento essencial para a melhoria das práticas de segurança do paciente e da qualidade da assistência hospitalar.

No Brasil, verifica-se uma escassez de publicações científicas sobre a COVID-19 grave na população pediátrica. Embora a atenção global tenha se concentrado predominantemente na transmissão adquirida na comunidade, a transmissão hospitalar (nosocomial) neste grupo permanece subinvestigada, particularmente no contexto brasileiro. Além disso, há uma carência de análises temporais robustas que capturem o impacto da emergência das variantes do SARS-CoV-2 e da vacinação contra a COVID-19 nessa faixa etária. Ao abranger um período de cinco anos (2020-2024), esta pesquisa fornece um panorama inédito e necessário, que contribui para a compreensão da dinâmica da SRAG por COVID-19 nessa população.

Diante do exposto, é pertinente elucidar os determinantes da morbimortalidade e letalidade por COVID-19 na faixa etária de 0 a 19 anos, por meio de uma análise abrangente, integrando dados clínicos, epidemiológicos e vacinais de todas as regiões do Brasil, incluindo um olhar crítico sobre o impacto dos casos nosocomiais, visando gerar evidências robustas para a proteção desta população vulnerável. Estudar os fatores associados ao óbito por SRAG permite direcionar estratégias de prevenção, diagnóstico precoce e manejo clínico direcionados a essa população.

2 HIPÓTESES

Postula-se que a letalidade e mortalidade por SRAG associada à COVID-19 em crianças e adolescentes no Brasil variaram em função:

- a) de fatores sociodemográficos, associando-se a desigualdades regionais, raciais e grupos de menor renda;
- b) das características clínicas, como a presença de comorbidades;
- c) do contexto de transmissão nosocomial;
- d) da introdução e circulação das variantes de preocupação;
- e) da imunização contra COVID-19.

3 OBJETIVO

3.1 Geral

Analisar as características clínicas, epidemiológicas e vacinais de crianças e adolescentes (0 a 19 anos) com Síndrome Respiratória Aguda Grave (SRAG) por COVID-19 no Brasil, entre 2020 e 2024.

3.2 Específicos

- ✓ Descrever as características sociodemográficas associadas às taxas de letalidade de SRAG por COVID-19 em crianças e adolescentes;
- ✓ Avaliar as taxas de incidência, letalidade e mortalidade por SRAG associada à COVID-19 em crianças e adolescentes;
- ✓ Identificar fatores associados à mortalidade decorrente da SRAG por COVID-19 em crianças e adolescentes;
- ✓ Descrever características demográficas e clínicas dos casos nosocomiais e não nosocomiais de SRAG por COVID-19 em crianças e adolescentes;
- ✓ Correlacionar as taxas de incidência e mortalidade por SRAG com as principais variantes do SARS-CoV-2 circulantes no Brasil (2020 a 2024);
- ✓ Avaliar a proporção de vacinados contra a COVID-19, em crianças e adolescentes, por região do Brasil e faixa etária;
- ✓ Avaliar o impacto da vacinação contra COVID-19 na incidência e mortalidade por SRAG em crianças e adolescentes.

4 MÉTODOS

4.1 Aspectos éticos

Os dados utilizados neste estudo são de domínio público, obtidos de fontes secundárias e anonimizadas, em conformidade com a Lei de Acesso à Informação (Lei nº 12.527/2011). De acordo com a Resolução CNS nº 510/2016, pesquisas com essas características dispensam avaliação por Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) e Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE) (Brasil, 2016).

4.2 Tipo de estudo

Trata-se de um estudo observacional do tipo coorte retrospectiva desenvolvido a partir da análise de dados secundários agregados sobre casos notificados de SRAG por COVID-19 em crianças e adolescentes (0 a 19 anos) no Brasil. O período analisado abrange o intervalo compreendido entre 1º de janeiro de 2020 a 31 de dezembro de 2024, correspondendo aos cinco primeiros anos de circulação do vírus SARS-CoV-2 no território nacional.

4.3 Fonte de dados

Os dados referentes aos casos de SRAG por COVID-19 em crianças e adolescentes foram obtidos a partir do sistema SIVEP-Gripe, por meio de acesso ao banco de dados de Síndrome Respiratória Aguda Grave - incluindo dados da COVID-19, disponibilizado na plataforma OpenDataSUS (Brasil, 2025b). Dessa fonte, foram coletadas variáveis sociodemográficas, epidemiológicas, clínicas e vacinais específicas da população pediátrica, constituindo a base primária desta pesquisa.

Complementarmente, os dados vacinais foram obtidos do banco da Campanha Nacional de Vacinação contra a COVID-19, também disponível na plataforma OpenDataSUS, para a análise do impacto vacinal na incidência e mortalidade por SRAG. Desse acervo, extraíram-se informações como o número de doses administradas, a cronologia de aplicação e o fabricante dos imunizantes.

A caracterização das linhagens do SARS-CoV-2 em circulação no país durante o período do estudo (2020 a 2024) foi feita com base no repositório da Rede Genômica Fiocruz (Brasil, 2025c).

Para representar o contexto socioeconômico dos municípios de residência das crianças e adolescentes, utilizou-se o Índice de Desenvolvimento Humano (IDH), conforme dados disponibilizados pelo Programa das Nações Unidas para o Desenvolvimento (UNDP, 2013). A estratificação dos municípios foi realizada segundo intervalos interquartis do IDH.

As estimativas demográficas de crianças e adolescentes por faixa etária e local de residência foram obtidas do Sistema IBGE de Recuperação Automática (SIDRA), fornecido pelo Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE). Esses parâmetros permitiram o cálculo de taxas de mortalidade e incidência ajustadas por idade.

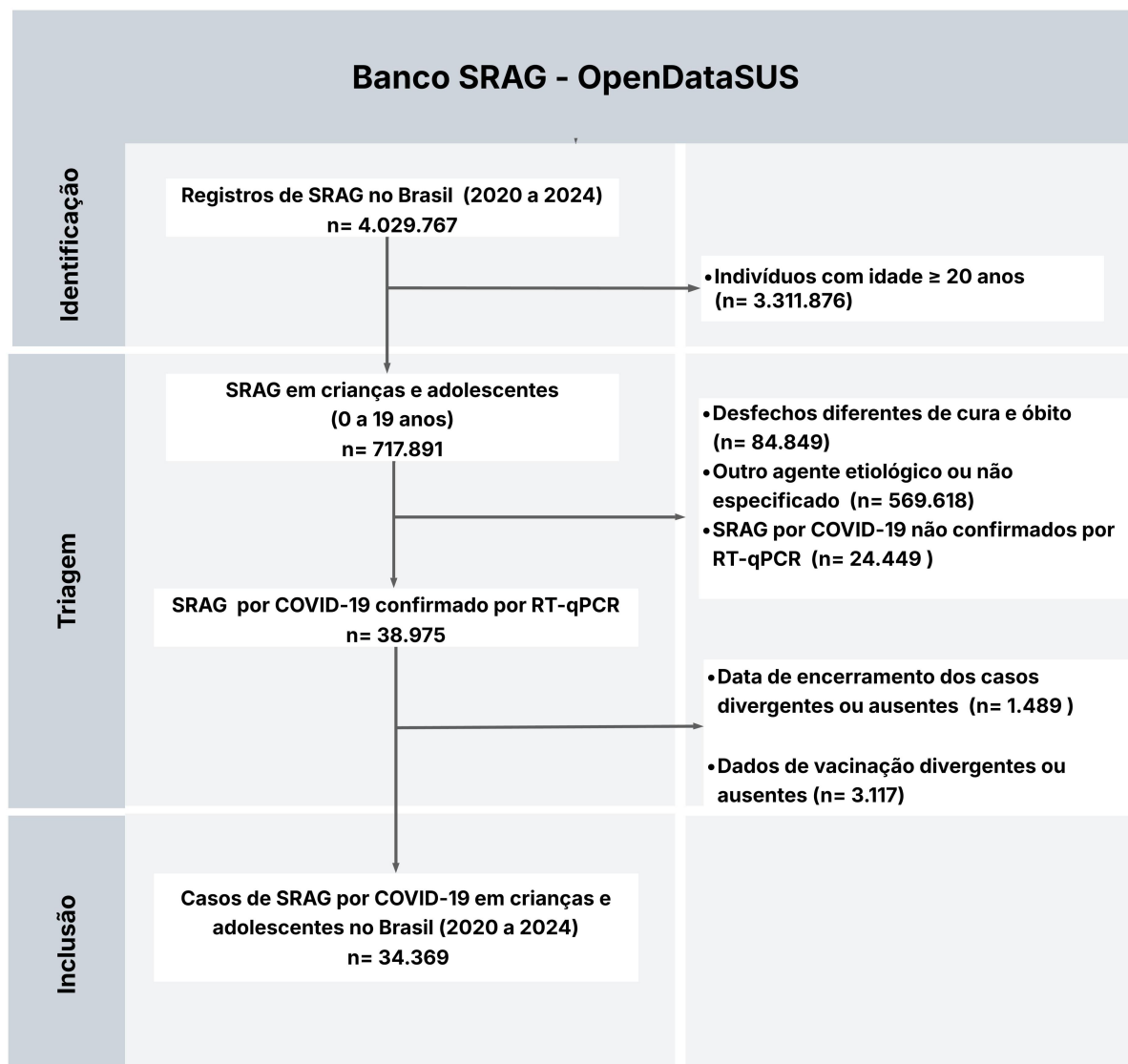
4.4 Critérios de seleção do estudo

Foram incluídos todos os casos de crianças e adolescentes com SRAG associada à COVID-19 registrados no Banco de SRAG - incluindo dados da COVID-19 (OpenDataSUS) que preencheram os seguintes critérios (Figura 5):

- Idade entre 0 e 19 anos, conforme a classificação etária estabelecida pelo IBGE;
- Classificação da evolução clínica do caso como "Cura" ou "Óbito";
- Diagnóstico confirmado para SARS-CoV-2 por meio de RT-qPCR, técnica considerada padrão ouro (Brasil, 2022a);
- Registros de vacinação com aplicações sequenciais: "Nenhuma", "1ª Dose", "2ª Dose", "1º Reforço" e "2º Reforço";
- Registros de vacinação contendo informações sobre o fabricante e data de aplicação das doses.

Foram excluídos do estudo os casos de SRAG que não preencheram os critérios de seleção estabelecidos, bem como aqueles com dados incompletos ou inconsistentes quanto ao histórico vacinal ou à data de encerramento.

Figura 5 - Processo de seleção dos casos de Síndrome Respiratória Aguda Grave (SRAG) por COVID-19 em crianças e adolescentes no Brasil, 2020 a 2024.



Fonte: Elaborado pela autora.

4.5 Processamento dos dados e análise estatística

O processamento inicial dos dados foi conduzido em ambiente Unix-like, utilizando as linguagens de programação bash e AWK. Essas ferramentas foram empregadas para a limpeza, filtragem e transformação preliminar dos dados brutos, possibilitando sua organização para as etapas subsequentes de análise.

Em seguida, a manipulação dos dados foi conduzida no ambiente R (R Core Team, 2025), utilizando bibliotecas do tidyverse (Wickham et al., 2019).

Para a visualização gráfica, foram utilizados pacotes da linguagem R, incluindo: ggplot2 (Wickham, 2019) e forestmodel, para representação de modelos de regressão

(Kennedy, 2020). Além disso, gráficos adicionais foram gerados utilizando bibliotecas da linguagem Python.

As comparações entre proporções foram realizadas por meio do teste do qui-quadrado (χ^2) e do teste Z para avaliação das diferenças entre Taxas de Letalidade (TL). Para isso, foram utilizados os pacotes rstatix (Kassambara, 2023) e rcompanion (Mangiafico, 2022) do R.

As taxas de incidência e mortalidade ajustadas por faixa etária foram calculadas com base nos dados populacionais do Censo Demográfico de 2022, utilizando o pacote sidrar (Prado Siqueira, 2022). A Taxa de Letalidade foi obtida por meio da razão entre o número de óbitos por SRAG associada à COVID-19 e o número total de casos de SRAG, multiplicada por 100 para expressão percentual (Brasil, 2024a).

A categorização entre caso nosocomial e não nosocomial foi realizada com base na variável NOSOCOMIAL do banco de Síndrome Respiratória Aguda Grave - incluindo dados da COVID-19. Os registros marcados como infecção adquirida em ambiente hospitalar (valor "1 – Sim") foram considerados como caso nosocomial, já os casos indicados como infecção ocorrida fora do hospital (valor "2 – Não") foram nomeados como não nosocomial. Os registros com marcação ausente e/ou "9 – Ignorado" foram descartados desta análise.

Para fins de análise, os indivíduos foram categorizados em três grupos conforme seu status vacinal para COVID-19:

1. Não vacinados: indivíduos que não receberam nenhuma dose da vacina;
2. 1ª dose: indivíduos que receberam até duas doses do esquema vacinal;
3. 1º reforço: indivíduos que receberam pelo menos uma dose de reforço após as duas doses do esquema vacinal.

Com base nessa categorização, foram estimadas duas medidas complementares: a proporção de vacinados e a adesão à dose de reforço. A proporção de vacinados foi definida como o percentual de crianças e adolescentes vacinados dentro da população com SRAG selecionada para o estudo, sendo calculada pela seguinte fórmula: $(1ª\ dose + 1º\ reforço) / \text{Total SRAG} \times 100$. A adesão ao reforço, por sua vez, foi definida como a proporção de indivíduos vacinados que receberam pelo menos uma dose adicional e foi calculada pela fórmula: $(1º\ reforço) / (1ª\ dose + 1º\ reforço) \times 100$. Considerou-se como vacinados o conjunto formado pelos indivíduos dos grupos 1ª dose e 1º reforço.

A Razão de Chance (RC) é uma medida de associação utilizada em estudos epidemiológicos que indica a chance de ocorrência de um desfecho em um grupo quando

comparado a outro. Para seu cálculo, utilizou-se Modelos Lineares Generalizados (GLM - Generalized Linear Models) por meio de regressão logística binominal. Os resultados são expressos no formato RC acompanhados de seu Intervalo de Confiança de 95% (IC95%) [limite inferior - limite superior] (Pereira, 2018). Um valor de $RC > 1,0$ indica maior chance do desfecho óbito, $RC < 1,0$ sugere efeito protetor ou menor chance de óbito e $RC = 1$ ausência de associação. Essas análises foram restritas aos casos com informações completas para as variáveis de interesse, resultando em uma amostra final de 21.817 indivíduos.

Foram ajustados GLM univariados, com variáveis sociodemográficas (região, idade, IDH 2010, sexo, raça/cor e zona geográfica); sinais e sintomas (febre, calafrio, mal-estar, sudorese, astenia, prostração, fadiga, inapetência, hiporexia, insônia, tosse, coriza, bronquite, espirro, odinofagia, sibilo, taquipneia, insuficiência respiratória, dor torácica, cianose, hemoptise, saturação $SpO_2 < 95\%$; cefaleia, confusão, convulsão, mialgia, artralgia, dorsalgia, náusea, vômito, dor abdominal, diarreia, taquicardia, edema, conjuntivite, perda de olfato e perda de paladar), comorbidades (asma, cardiopatia, pneumopatia, doença renal crônica, imunodepressão, doença hepática crônica, neuropatia, obesidade, síndrome de Down, diabetes, Alzheimer, pancreatite, etilismo, anemia, Doença Pulmonar Obstrutiva Crônica, Acidente Vascular Cerebral, hipertensão, enfisema, hipotireoidismo artrite, ascite, linfoma, lúpus e câncer), internação em UTI, uso de suporte ventilatório (invasivo e não invasivo) e vacinação (1^a dose e 1^o reforço).

Em seguida, foi realizada a modelagem multivariada, incluindo as variáveis com significância estatística ($p < 0,05$) e $RC > 1,0$ na análise univariada, além das variáveis de interesse sociodemográfico e vacinação. O modelo final foi construído por regressão stepwise (forward-backward), com uso do pacote MASS (Venables & Ripley, 2004).

5 RESULTADOS

No período de 1º de janeiro de 2020 a 31 de dezembro de 2024, foram registrados 717.891 casos de SRAG em crianças e adolescentes (0 a 19 anos) no Brasil. Após a aplicação dos critérios de seleção (descritos na seção 4.4), a amostragem final foi composta por 34.369 casos de SRAG confirmados por COVID-19 nessa faixa etária. Dentre esses, 2.031 (5,91%) evoluíram para óbito, correspondendo a aproximadamente 1 em cada 17 casos.

5.1 Características sociodemográficas e análise da Taxa de Letalidade (TL)

Foram analisadas as seguintes variáveis: região do Brasil (Centro-Oeste, Nordeste, Norte, Sudeste e Sul), idade (faixas etárias: 0 - 4, 5 - 9, 10 - 14 e 15 - 19), sexo (feminino e masculino), IDH (estratificado: 0.805-0.862, 0.784-0.804, 0.752-0.783 e 0.418-0.751), raça/cor (branca, parda, preta, amarela e indígena) e zona de residência (urbana, periurbana e rural). A TL geral deste estudo (2020 a 2024) foi de 5,9%, com variações significativas entre subgrupos sociodemográficos ($p < 0,05$) (Tabela 4).

Ao analisar as regiões do Brasil, observou-se uma variação significativa da TL ($p < 0.001$), onde as maiores taxas foram observadas na região Norte (13,02%) seguida da região Nordeste (11,6%) (Tabela 4).

Em relação à idade, houve uma tendência crescente na TL a partir de 10 anos, com diferenças estatisticamente significativas entre os grupos etários ($p < 0,001$). A TL mais elevada entre todos os grupos analisados (10,24%) foi na faixa etária de 15 a 19 anos, contrastando com uma letalidade de 4,91% entre crianças de 0 a 4 anos. Ao comparar o sexo a TL foi maior no feminino (6,24%; $p=0.015$) (Tabela 4).

Ao analisar o IDH, por município de residência, verificou-se que crianças e adolescentes residentes nas áreas com IDH mais alto (0.805-0.862) tiveram a menor TL (3,16%). Em contrapartida, a letalidade aumentou gradualmente à medida que o IDH diminuía, alcançando 9,41% entre os residentes de municípios com IDH mais baixo (0,418 a 0,751) (Tabela 4).

Quanto à raça/cor, as crianças e adolescentes indígenas apresentaram a maior TL (22,54%), e os brancos tiveram a menor TL (4,75%). Considerando a zona de residência, as crianças e adolescentes que vivem em áreas rurais apresentaram uma TL de 14,34%, bem maior que em áreas urbanas (5,54%) e periurbana (3,67%) (Tabela 4).

Tabela 4 - Características sociodemográficas e análise da Taxa de Letalidade (TL) dos casos de Síndrome Respiratória Aguda Grave (SRAG) por COVID-19 em crianças e adolescentes, Brasil, 2020 a 2024.

Categoria	Nível de fator	Cura n(%)	Óbito n(%)	TL (%)	χ^2
REGIAO (%)	Centro-Oeste	3710 (11.5)	178 (8.8)	4.58b	<0.001
	Nordeste	5169 (16.0)	678 (33.4)	11.6a	
	Norte	1516 (4.7)	227 (11.2)	13.02a	
	Sudeste	15785 (48.8)	691 (34.0)	4.19b	
	Sul	6158 (19.0)	257 (12.7)	4.01b	
IDADE_ANO (%)	0 - 4	20541 (63.5)	1061 (52.2)	4.91c	<0.001
	05/set	4092 (12.7)	212 (10.4)	4.93c	
	out/14	3048 (9.4)	227 (11.2)	6.93b	
	15 - 19	4657 (14.4)	531 (26.1)	10.24a	
IDH_2010 (%)	0.805 - 0.862	12245 (38.7)	399 (20.0)	3.16d	<0.001
	0.784 - 0.804	5283 (16.7)	292 (14.6)	5.24c	
	0.752 - 0.783	7754 (24.5)	643 (32.2)	7.66b	
	0.418 - 0.751	6353 (20.1)	660 (33.1)	9.41a	
SEXO (%)	Feminino	14863 (46.0)	990 (48.8)	6.24a	0.015
	Masculino	17459 (54.0)	1039 (51.2)	5.62b	
RACA (%)	Branca	12903 (50.3)	644 (37.0)	4.75c	<0.001
	Parda	11533 (45.0)	989 (56.8)	7.9b	
	Preta	895 (3.5)	59 (3.4)	6.18bc	
	Amarela	186 (0.7)	11 (0.6)	5.58bc	
	Indígena	134 (0.5)	39 (2.2)	22.54a	
ZONA (%)	Urbana	27449 (94.5)	1609 (88.4)	5.54b	<0.001
	Periurbana	446 (1.5)	17 (0.9)	3.67b	
	Rural	1159 (4.0)	194 (10.7)	14.34a	
TOTAL		32338	2031	5.9	

Fonte: Dados da pesquisa (2020-2024).

Nota: As análises de comparação entre as TL foram realizadas utilizando os testes qui-quadrado e teste-Z. As letras (a, b, c e d) indicam diferenças entre os grupos. Proporções com letras iguais não diferem entre si, enquanto letras distintas representam grupos estatisticamente diferentes ($p < 0,05$). Os valores estão ordenados de forma decrescente (da maior para a menor proporção). O total de casos por variável pode divergir do total da amostra (34.369) devido a dados faltosos (informação não registrada na ficha de notificação).

5.2 Distribuição temporal, regional e análise das taxas de incidência, mortalidade e letalidade por SRAG associada à COVID-19 em crianças e adolescentes

No período analisado, o ano com maior número de casos de SRAG por COVID-19 em crianças e adolescentes foi 2022 ($n=10.096$), seguido por 2021 ($n=9.335$) e 2020 ($n=7.286$). A partir de 2023, observou-se uma redução progressiva com 4.204 casos de SRAG e 3.448 em 2024, indicando uma tendência de declínio nas ocorrências de SRAG por COVID-19. Em relação aos óbitos ($n=2.031$), o maior número foi em 2021 ($n=733$), seguido de 2020

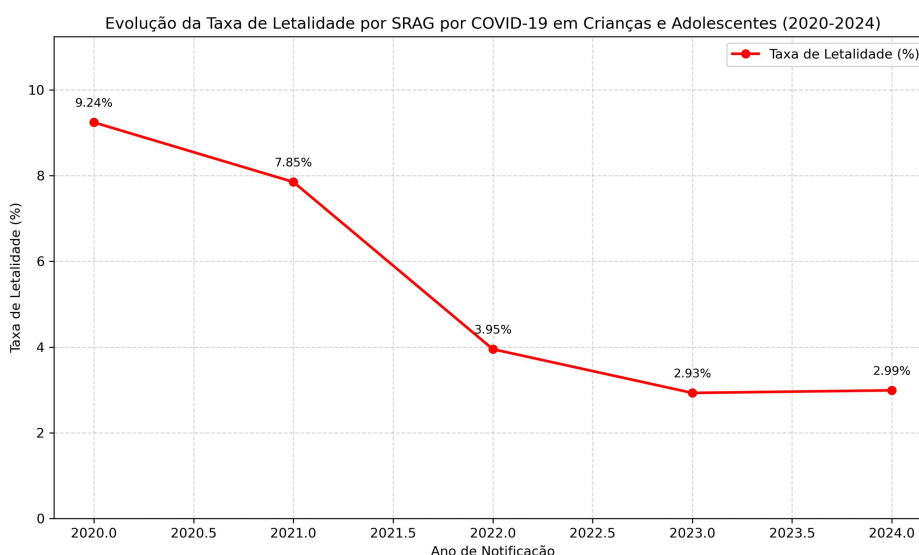
(n=673). A partir de 2022, houve queda expressiva nos óbitos. A TL também apresentou uma redução ao longo dos cinco anos, partindo de 9,24% em 2020 para 2,99% em 2024. A análise estatística revelou uma diferença significativa na TL no decorrer dos anos, com $p < 0,001$ (Tabela 5, Gráfico 1).

Tabela 5 - Casos de Síndrome Respiratória Aguda Grave (SRAG) por COVID-19 em crianças e adolescentes por ano de notificação, desfecho e Taxa de Letalidade (TL), Brasil, 2020 a 2024.

Ano de notificação	Casos de SRAG	Cura n(%)	Óbito n(%)	TL (%)	χ^2
2020	7.286	6.613(90,8)	673(9,2)	9.24a	p<0.001
2021	9.355	8.622(92,2)	733(7,8)	7.85b	
2022	10.096	9.697(96)	399(4,0)	3.95c	
2023	4.204	4.081(97,1)	123(2,9)	2.93d	
2024	3.448	3.345(97)	103(3,0)	2.99cd	
TOTAL	34.369	32.338	2.031	5.9	

Fonte: Dados da pesquisa (2020-2024). Nota: As letras (a, b, c e d) indicam diferenças estatisticamente significativas ($p < 0,05$) entre os grupos. Proporções com letras iguais não diferem entre si, enquanto letras distintas representam grupos estatisticamente diferentes. Os valores estão ordenados de forma decrescente (da maior para a menor proporção).

Gráfico 1 - Evolução temporal da Taxa de Letalidade (TL) por SRAG associada à COVID-19 em crianças e adolescentes, Brasil, 2020 a 2024.

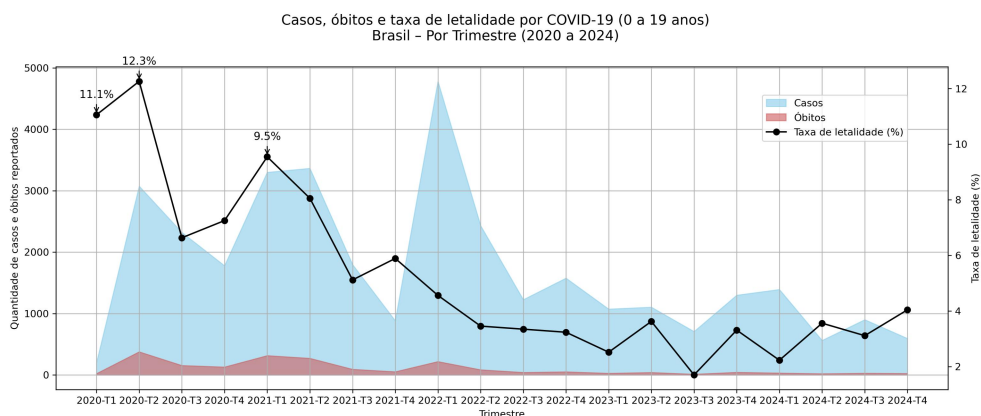


Fonte: Dados da pesquisa (2020-2024).

A análise temporal (2020 a 2024) dos casos, óbitos e da taxa de letalidade por SRAG associada à COVID-19, em crianças e adolescentes no Brasil, revela importantes tendências epidemiológicas ao longo dos trimestres.

O maior pico de letalidade foi observado no 2º trimestre de 2020 (2020-T2), com uma taxa de 12,3%, seguido do 1º trimestre de 2020 (2020-T1; TL de 11,1%) e 2021 (2021-T1; TL de 9,5%). No 4º trimestre de 2021 (2021-T4), houve outro pico de letalidade, em torno de 6%. Em termos absolutos, o maior número de casos foi registrado no 1º trimestre de 2022 (2022-T1), ultrapassando os 5.000 casos, acompanhado por um aumento discreto no número de óbitos, embora com taxa de letalidade menor em comparação aos trimestres anteriores. Ao longo do período analisado, observa-se tendência de queda sustentada nas taxas de letalidade, especialmente a partir de 2022, com valores estabilizados entre 2% e 4%. O número absoluto de óbitos também declina progressivamente após 2021-T2, mantendo-se abaixo de 500 por trimestre nos anos seguintes. Em 2024, a série apresenta estabilidade em patamares mais baixos (Gráfico 2).

Gráfico 2 - Casos e óbitos de Síndrome Respiratória Aguda Grave (SRAG) por COVID-19 e Taxa de Letalidade (TL), em crianças e adolescentes, por ano de notificação, Brasil, 2020 a 2024.



Fonte: Dados da pesquisa (2020-2024).

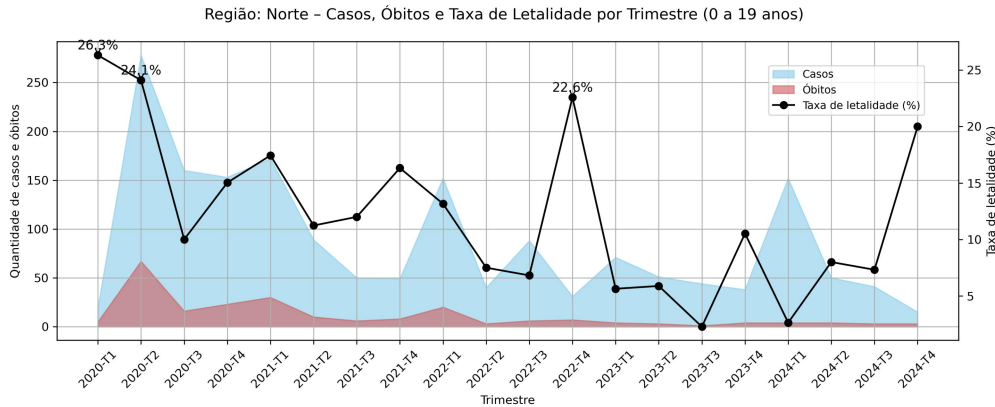
Nota: T1, T2, T3 e T4 - referem-se ao 1º, 2º, 3º e 4º trimestres, respectivamente.

Os dados investigados foram estratificados por macrorregião brasileira (Norte, Nordeste, Sul, Sudeste e Centro-Oeste), permitindo a análise comparativa da distribuição de casos, óbitos e letalidade por SRAG associada à COVID-19 em crianças e adolescentes.

A região Norte apresentou, de forma consistente, as maiores taxas de letalidade por SRAG associada à COVID-19 em crianças e adolescentes no Brasil durante o período analisado. Logo nos primeiros trimestres de 2020, os índices foram extremamente elevados, com letalidade de 26,3% em 2020-T1 e 24,1% no 2020-T2, configurando o pico nacional no início da pandemia. Embora tenha ocorrido uma redução no número absoluto de casos e óbitos a partir de 2021, a letalidade manteve um comportamento irregular, com novos aumentos expressivos, como os observados no 4º trimestre de 2022 (2022-T4), com 22,5%, e no 4º trimestre de 2024 (2024-T4), em torno de 20%. Esses dados evidenciam que a região

Norte apresentou as maiores oscilações nas taxas de letalidade ao longo de todo o período avaliado (Gráfico 3).

Gráfico 3 - Casos e óbitos de Síndrome Respiratória Aguda Grave (SRAG) por COVID-19 na região Norte, em crianças e adolescentes, por ano de notificação e Taxa de Letalidade (TL), Brasil, 2020 a 2024.

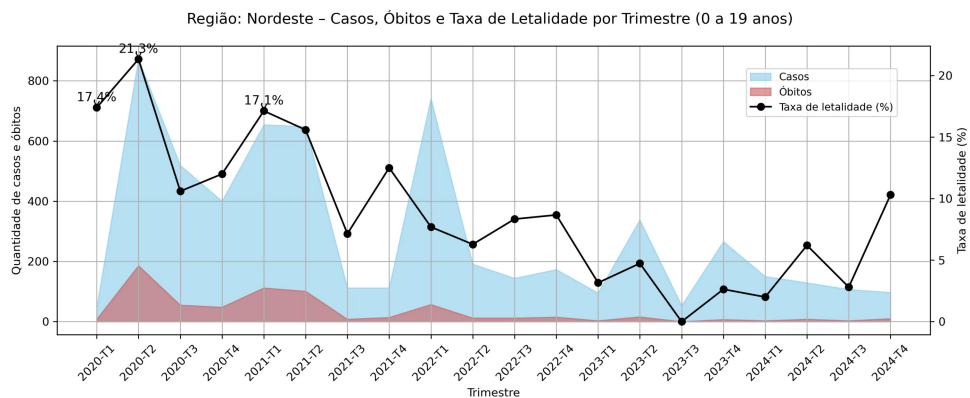


Fonte: Dados da pesquisa (2020-2024)

Nota: T1, T2, T3 e T4 - referem-se ao 1º, 2º, 3º e 4º trimestres, respectivamente.

A região Nordeste apresentou altas taxas de letalidade em diferentes trimestres, com destaque para o 2020-T2 (21,3%), 2020-T1 (17,4%) e 2021-T1 (17,1%), apesar do volume expressivo de casos. Houve persistência de taxas elevadas em trimestres subsequentes, inclusive após a introdução da vacinação. Mesmo com a queda de casos a partir de 2022, a taxa de letalidade oscilou, atingindo 10% no 4º trimestre de 2024 (2024-T4) (Gráfico 4).

Gráfico 4 - Casos e óbitos de Síndrome Respiratória Aguda Grave (SRAG) por COVID-19 na região Nordeste, em crianças e adolescentes, por ano de notificação e Taxa de Letalidade (TL), Brasil, 2020 a 2024.



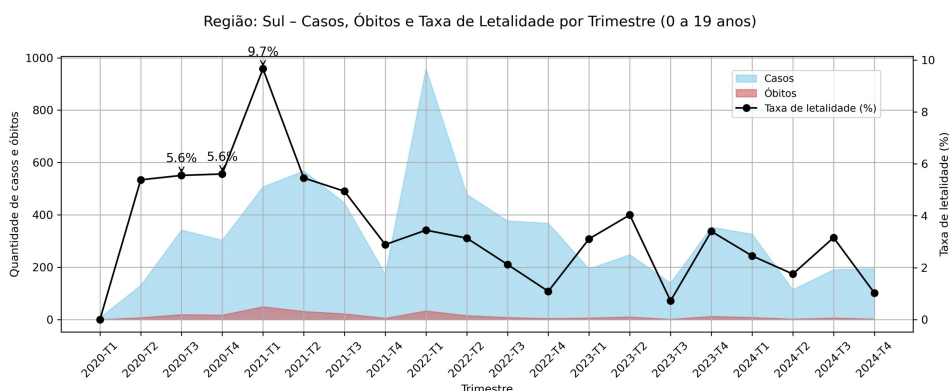
Fonte: Dados da pesquisa (2020-2024).

Nota: T1, T2, T3 e T4 - referem-se ao 1º, 2º, 3º e 4º trimestres, respectivamente.

A região Sul apresentou padrão semelhante ao Sudeste, com pico de letalidade em 2021-T1 (9,7%), após aumento de casos no quarto trimestre de 2020 (2020-T4). A taxa de

letalidade estabilizou-se em torno de 2% a 4% a partir de 2022, com quedas notáveis de óbitos. Vale destacar que o número de casos permaneceu relativamente elevado em 2022, mas sem correspondente aumento na letalidade (Gráfico 5).

Gráfico 5 - Casos e óbitos de Síndrome Respiratória Aguda Grave (SRAG) por COVID-19 na região Sul, em crianças e adolescentes, por ano de notificação e Taxa de Letalidade (TL), Brasil, 2020 a 2024.

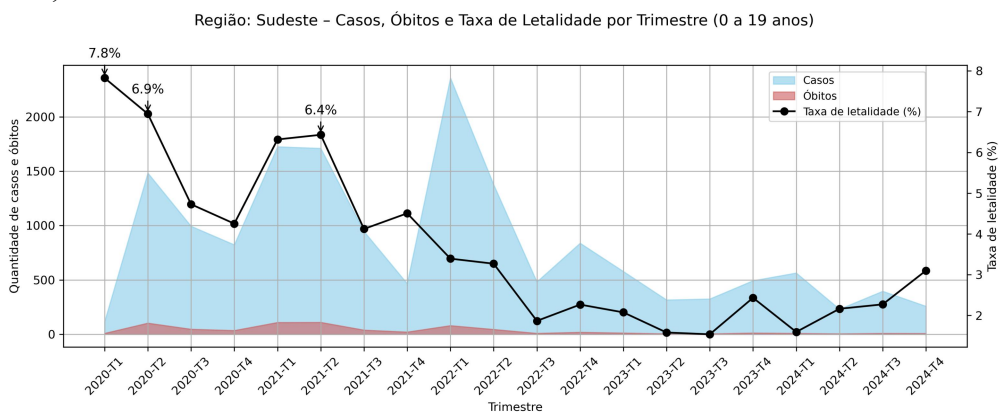


Fonte: Dados da pesquisa (2020-2024).

Nota: T1, T2, T3 e T4 - referem-se ao 1º, 2º, 3º e 4º trimestres, respectivamente.

A região Sudeste apresentou altos números absolutos de casos e óbitos em 2020 e 2021. As maiores taxas de letalidade ocorreram no início da pandemia, 2020-T1 (7,8%) e 2020-T2 (6,9%), com queda progressiva e estabilização entre 2% e 3% a partir de 2022. A taxa de letalidade, contudo, apresentou oscilações pontuais, mantendo-se mais controlada, quando comparada a regiões como Norte e Nordeste (Gráfico 6).

Gráfico 6 - Casos e óbitos de Síndrome Respiratória Aguda Grave (SRAG) por COVID-19 na região Sudeste, em crianças e adolescentes, por ano de notificação e Taxa de Letalidade (TL), Brasil, 2020 a 2024.

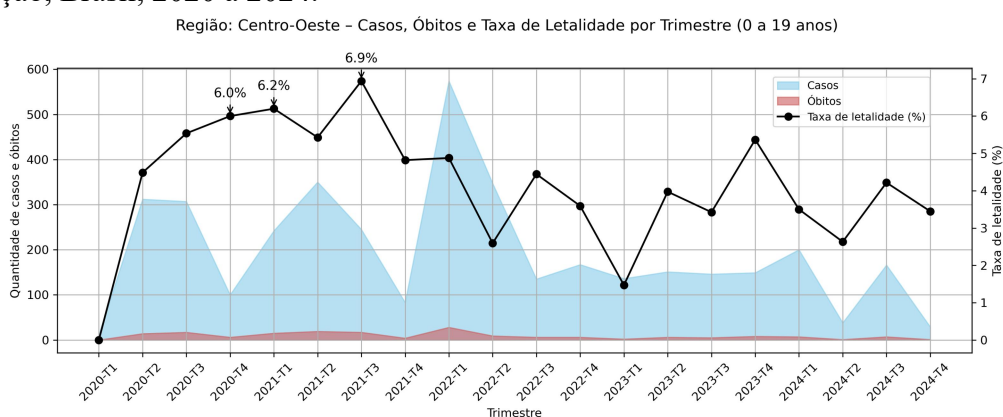


Fonte: Dados da pesquisa (2020-2024).

Nota: T1, T2, T3 e T4 - referem-se ao 1º, 2º, 3º e 4º trimestres, respectivamente.

A região Centro-Oeste apresentou taxas de letalidade estáveis, porém elevadas em certos momentos. Os maiores valores (6,9%) foram observados no terceiro trimestre de 2021 (2021-T3), 2021-T1 (6,2%) e 4º trimestre de 2020 (2020-T4; TL de 6,0%). O pico de casos foi registrado em 2022-T1, seguido por queda acentuada. Diferentemente de outras regiões, a letalidade manteve-se relativamente constante, não atingindo 7% mesmo nos anos iniciais (Gráfico 7).

Gráfico 7 - Casos e óbitos de Síndrome Respiratória Aguda Grave (SRAG) por COVID-19 na região Centro-Oeste e Taxa de Letalidade (TL), em crianças e adolescentes, por ano de notificação, Brasil, 2020 a 2024.



Fonte: Dados da pesquisa (2020-2024).

Nota: T1, T2, T3 e T4 - referem-se ao 1º, 2º, 3º e 4º trimestres, respectivamente.

Ao analisar a TL por ano e faixa etária, observou-se uma tendência geral de redução progressiva da letalidade ao longo dos anos, especialmente na faixa etária de 0 a 4 anos (Tabela 6).

Em 2020, o primeiro ano da pandemia, foram notificados 7.286 casos, com maior frequência na faixa etária de 0 a 4 anos (3.598 casos), seguida por adolescentes de 15 a 19 anos (1.694 casos). Observou-se um cenário crítico, com TL elevadas em todas as faixas ($p < 0,05$) (Tabela 6).

No ano de 2021, verificou-se um aumento no número total de casos (9.335), mantendo-se a predominância na faixa de 0 a 4 anos (4.739 casos). A letalidade permaneceu mais elevada no grupo de 15 a 19 anos (11,3%) (Tabela 6).

Em 2022, houve um pico de notificações (10.096 casos), com destaque para a faixa de 0 a 4 anos (7.157 casos). Apesar do aumento absoluto de casos, os óbitos diminuíram em comparação aos anos anteriores, com letalidade mais baixa em crianças de 0 a 4 anos (3,4%) diferindo significativamente dos adolescentes de 15 a 19 anos (6,6%). Ao longo dos anos seguintes, houve redução significativa dessas taxas, com destaque para a faixa de 0 a 4

anos, cuja TL caiu para 2,7% em 2024, e para a de 5 a 9 anos, com TL de 2,8% no mesmo ano (Tabela 6).

Em 2023, a diferença entre as faixas etárias não foi estatisticamente significativa ($p=0,114$), mas voltou a ser em 2024 ($p<0,05$). Apesar da tendência geral de redução, a faixa etária de 15 a 19 anos manteve TL maiores em todos os anos analisados, com destaque para 2020 (11,2%) e 2021 (11,3%).

Mesmo em 2024, essa faixa continuou apresentando TL elevada (7,5%), superior a de todos os outros grupos etários analisados naquele ano (Tabela 6).

Tabela 6 - Distribuição dos casos, óbitos e Taxa de Letalidade (TL) de Síndrome Respiratória Aguda Grave (SRAG) por COVID-19 em crianças e adolescentes, segundo ano de notificação e faixa etária, Brasil, 2020 a 2024.

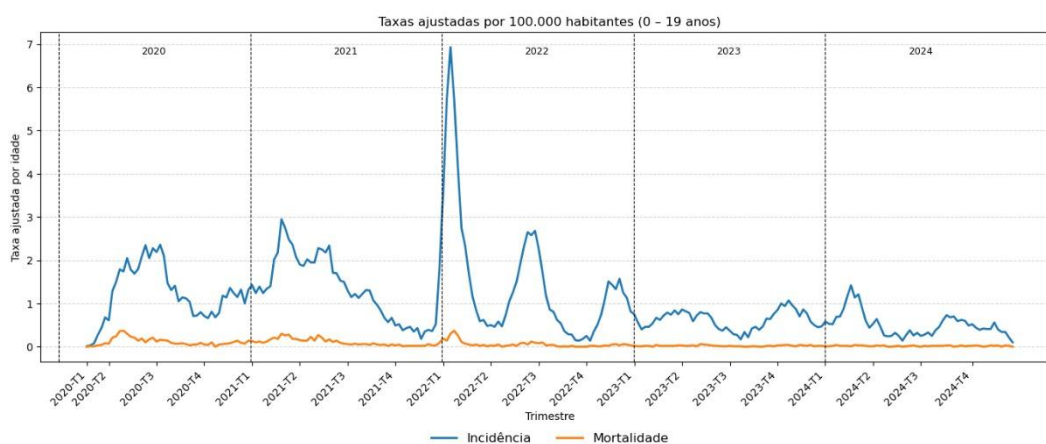
Ano de Notificação	Total de SRAG/ano	Faixa etária (anos)	Total de SRAG/ Faixa etária	Óbitos	Taxa de Letalidade (%)	χ^2
2020	7.286	0 a 4	3.598	326	9,1a	p<0.05
		5 a 9	1.052	65	6,2b	
		10 a 14	942	92	9,8a	
		15 a 19	1694	190	11,2a	
2021	9.335	0 a 4	4.739	321	6,8b	p<0.05
		5 a 9	1.101	62	5,6b	
		10 a 14	1.150	85	7,39b	
		15 a 19	2.345	265	11,3a	
2022	10.096	0 a 4	7.157	245	3,4b	p<0.05
		5 a 9	1.273	61	4,8ab	
		10 a 14	803	36	4,5ab	
		15 a 19	863	57	6,6a	
2023	4.204	0 a 4	3.358	94	2,8a	p=0.114
		5 a 9	454	12	2,6a	
		10 a 14	226	7	3,1a	
		15 a 19	166	10	6a	
2024	3.448	0 a 4	2.750	75	2,7b	p<0.05
		5 a 9	424	12	2,8ab	
		10 a 14	154	7	4,5ab	
		15 a 19	120	9	7,5a	

Fonte: Dados da pesquisa (2020-2024). Nota: As análises foram realizadas utilizando os testes qui-quadrado e teste-Z, com significância estabelecida em $p < 0,05$. As letras (a e b) indicam diferenças entre os grupos. Proporções com letras iguais não diferem entre si, enquanto letras distintas representam grupos estatisticamente diferentes ($p < 0,05$).

O gráfico 8 apresenta a evolução temporal das taxas ajustadas de incidência e mortalidade por SRAG causada por COVID-19 em crianças e adolescentes de 0 a 19 anos no Brasil, expressas por 100.000 habitantes, no período compreendido entre 2020 a 2024. A taxa

de incidência, exibe múltiplos picos ao longo do período. Observa-se um padrão oscilatório, com três momentos de maior destaque: o primeiro entre meados de 2020, o segundo durante o primeiro semestre de 2021, e o mais acentuado no início de 2022, quando a taxa ultrapassou 6 casos por 100.000 habitantes. A partir do segundo semestre de 2022, há uma tendência de declínio sustentado nas taxas de incidência, com pequenas elevações esporádicas até 2024. Em relação à mortalidade, os valores foram consistentemente inferiores aos de incidência, com taxas que raramente ultrapassaram 0,5 óbitos por 100.000 habitantes. Os picos de mortalidade acompanharam os períodos de maior incidência de casos, com destaque para os anos de 2020, 2021 e início de 2022. A partir do primeiro trimestre de 2022, observa-se redução mais acentuada e sustentada da mortalidade, com níveis próximos de zero ao longo de 2023 e 2024.

Gráfico 8 - Incidência e mortalidade dos casos de Síndrome Respiratória Aguda Grave (SRAG) por COVID-19 em crianças e adolescentes por ano de notificação, Brasil, 2020 a 2024.



Fonte: Dados da pesquisa (2020-2024).

5.3 Fatores associados ao óbito por COVID-19 em crianças e adolescentes com SRAG

Dos 2.031 óbitos por SRAG associada à COVID-19 em crianças e adolescentes, 1.261 (62,1%) apresentaram pelo menos uma comorbidade. As comorbidades mais frequentes foram: doença neurológica (n=309; 24,5%), cardiopatia (n=248; 19,7%), imunodeficiência (n=178; 14,1%), síndrome de Down (n=105; 8,3%), obesidade (n=97; 7,7%) e pneumopatia (n=96; 7,6%). A análise por faixa etária revelou um perfil distinto: condições como cardiopatia (n=183/248; 73,8%), síndrome de Down (n=77/105; 73,3%) e pneumopatia (n=73/96; 76,0%) predominaram de forma expressiva em crianças menores de 10 anos. Em contrapartida, a obesidade (88/97; 90,7%) e o diabetes (40/62; 64,5%) foram predominantes

entre os óbitos ocorridos na faixa de 10 a 19 anos. Outras comorbidades, como doença renal e hepática crônica, asma, imunodeficiência e doença neurológica foram distribuídas de maneira mais equilibrada entre as faixas etárias.

Os sinais e sintomas mais frequentes entre os óbitos foram de natureza respiratória, com predomínio de dispneia (n=1.446; 71,2%), desconforto respiratório (n=1.383; 68,1%), saturação SpO₂ < 95% (n=1.313; 64,6%), febre (n=1.311; 64,5%) e tosse (n=1.066; 52,5%). Em contraste, manifestações como diarreia (n=2), vômito (n=2), dor abdominal (n=14), fadiga (n=14), perda de paladar (n=33) e perda de olfato (n=41) foram registradas de forma menos frequente.

A análise univariada investigou os fatores associados ao desfecho óbito em crianças e adolescentes com SRAG por COVID-19 no Brasil, utilizando a Razão de Chances (RC) com intervalo de confiança de 95% (IC 95%) e significância estatística ($p < 0,05$) (Tabela 7).

Entre os fatores sociodemográficos analisados, as variáveis com maiores chances de ocorrer o desfecho óbito foram: regiões Norte (RC: 2,86; IC95%: 2,23–3,66) e Nordeste (RC: 2,61; IC95%: 2,10–3,22), zona rural (RC: 2,78; IC95%: 2,32–3,34), municípios com IDH baixo (RC: 2,89; IC95%: 2,48–3,37), indígenas (RC: 4,91; IC95%: 3,14–7,66) e faixa etária de 15 a 19 anos (RC: 2,25; IC95%: 1,97–2,57). Em relação aos fatores clínicos, condições preexistentes como doença hepática crônica (RC: 5,34; IC95%: 3,15–9,03), imunodepressão (RC: 4,69; IC95%: 1,34–1,74), síndrome de Down (RC: 4,56; IC95%: 3,53–5,90) e cardiopatias (RC: 4,39; IC95%: 3,67–5,26) apresentaram maiores chances do desfecho óbito. Em contrapartida, a asma não apresentou razão de chances significativa.

A presença de sinais de gravidade, como saturação de oxigênio <95% (RC: 3,06; IC95%: 2,72–3,45), desconforto respiratório (RC: 2,41; IC95%: 2,13–2,72) e necessidade de suporte ventilatório invasivo (RC: 41,86; IC95%: 35,04–50,01), também estiveram fortemente associada ao óbito (Tabela 7). A vacinação, por sua vez, apresentou $RC < 1$, portanto, sugestivo de efeito protetor significativo, especialmente com pelo menos uma dose de reforço (RC = 0,58; IC95%: 0,29–0,77).

Tabela 7 - Análise univariada por Modelo Linear Generalizado dos casos de Síndrome Respiratória Aguda Grave (SRAG) por COVID-19 em crianças e adolescentes no Brasil, 2020 a 2024 (Razão de Chances - RC >1 e p < 0,05).

Categoria	Nível do Fator	RC	IC 95% inferior	IC 95% superior	valor-p
Região	Nordeste	2,61	2,1	3,22	< 0,05
	Norte	2,86	2,23	3,66	< 0,05
Zona de residência	Rural	2,78	2,32	3,34	< 0,05
Faixa etária (anos)	out/14	1,7	1,42	2,02	< 0,05
	15 - 19	2,25	1,97	2,57	< 0,05
IDH (2010)	0.418 - 0.751	2,89	2,48	3,37	< 0,05
	0.752 - 0.783	2,12	1,81	2,48	< 0,05
	0.784 - 0.804	1,62	1,35	1,93	< 0,05
Raça/Cor	Parda	1,75	1,56	1,97	< 0,05
	Preta	1,49	1,11	2,01	< 0,05
	Indígena	4,91	3,14	7,66	< 0,05
Desconforto respiratório	Sim	2,41	2,13	2,72	< 0,05
Dispneia	Sim	2,18	1,92	2,47	< 0,05
Saturação SpO2 < 95%	Sim	3,06	2,72	3,45	< 0,05
Cardiopatia	Sim	4,39	3,67	5,26	< 0,05
Doença renal crônica	Sim	3,37	2,43	4,67	< 0,05
Doença hepática crônica	Sim	5,34	3,15	9,03	< 0,05
Imunodepressão	Sim	4,69	1,34	1,74	< 0,05
Pneumopatia	Sim	3,004	2,31	3,9	< 0,05
Doença neurológica	Sim	3,97	3,4	4,63	< 0,05
Síndrome de Down	Sim	4,56	3,53	5,9	< 0,05
Obesidade	Sim	3,39	2,63	4,37	< 0,05
Diabetes	Sim	1,6	1,11	2,32	< 0,05
Admissão em UTI	Sim	5,99	5,33	6,73	< 0,05
Suporte Ventilatório	Sim, não invasivo	2,02	1,67	2,44	< 0,05
	Sim, invasivo	41,86	35,04	50,01	< 0,05

Fonte: Dados da pesquisa (2020-2024).

Nota: A análise univariada via modelo GLM foi conduzida com base em 21.817 casos completos de SRAG (sem dados faltantes para as variáveis analisadas). RC = Razão de Chances; IC = Intervalo de Confiança.

Esses achados subsidiaram a seleção das variáveis para a análise multivariada que identificou fatores sociodemográficos, clínicos e assistenciais significativamente associados ao desfecho óbito por COVID-19 entre crianças e adolescentes com SRAG. Logo, as variáveis sociodemográficas que permaneceram significativamente associadas a maior chance de óbito foram: região Nordeste (RC: 2,28; IC95%: 1,70–3,08), residência em zona rural (RC: 1,62; IC95%: 1,26–2,08), faixa etária de 15 a 19 anos (RC: 2,55; IC95%: 2,13–3,04), municípios com baixo IDH (RC: 2,06; IC95%: 1,65–2,58) e raça indígena (RC: 2,80; IC95%: 1,52–4,98). Todos os resultados foram estatisticamente significativos (p<0,001) (Gráfico 9A).

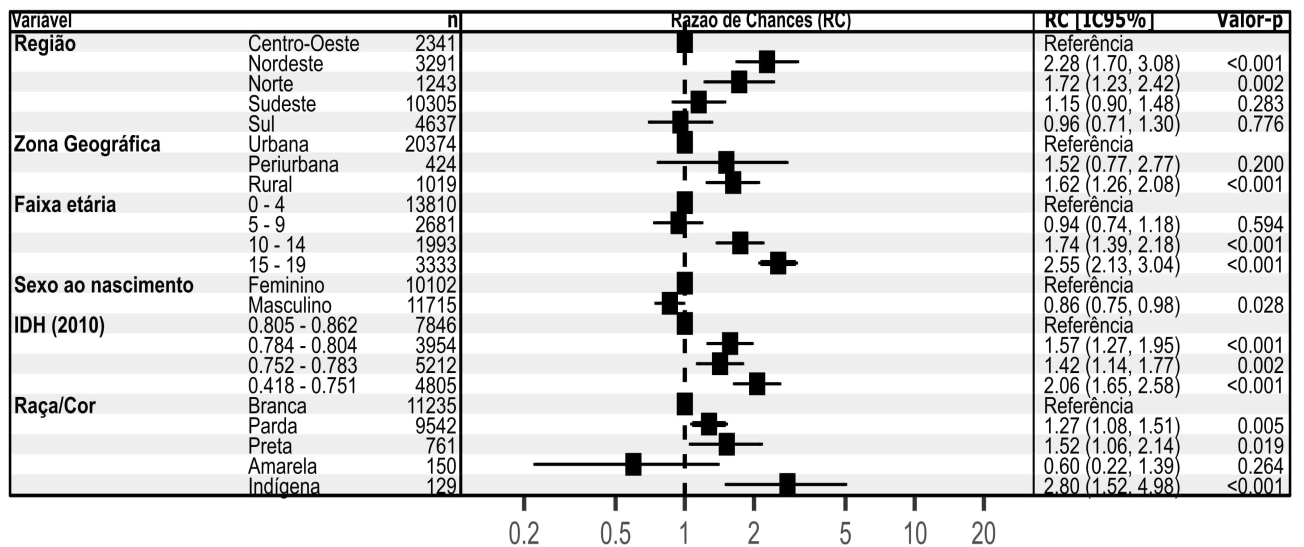
Em relação aos sinais e sintomas clínicos, a saturação de oxigênio (SpO_2) $< 95\%$ foi significativamente associada à mortalidade (RC: 1,37; IC95%: 1,16–1,61; $p < 0,001$), assim como a presença de desconforto respiratório (RC: 1,21; IC95%: 1,02–1,43; $p = 0,027$); dispneia, por sua vez, não demonstrou significância estatística (RC: 1,05; IC95%: 0,89–1,23; $p = 0,598$) (Gráfico 9B).

Crianças e adolescentes com imunodepressão apresentaram a maior RC, indicando uma chance de óbito aproximadamente 4,5 vezes maior (RC: 4,44; IC95%: 3,36–5,83; $p < 0,001$). Associação significativa também foi encontrada na síndrome de Down (RC: 3,00; IC95%: 2,07–4,28; $p < 0,001$) e doença hepática crônica (RC: 3,16; IC95%: 1,40–6,81; $p = 0,004$), implicando uma chance de ocorrer o óbito três vezes maior. Outras comorbidades associadas ao óbito incluíram cardiopatia (RC: 1,96; IC95%: 1,52–2,51; $p < 0,001$), doença neurológica (RC: 1,94; IC95%: 1,58–2,37; $p < 0,001$), obesidade (RC: 1,45; IC95%: 1,02–2,03; $p = 0,030$), pneumopatia (RC: 1,45; IC95%: 1,02–2,04; $p = 0,033$) e doença renal crônica (RC: 1,63; IC95%: 1,02–2,55; $p = 0,036$) (Gráfico 9B).

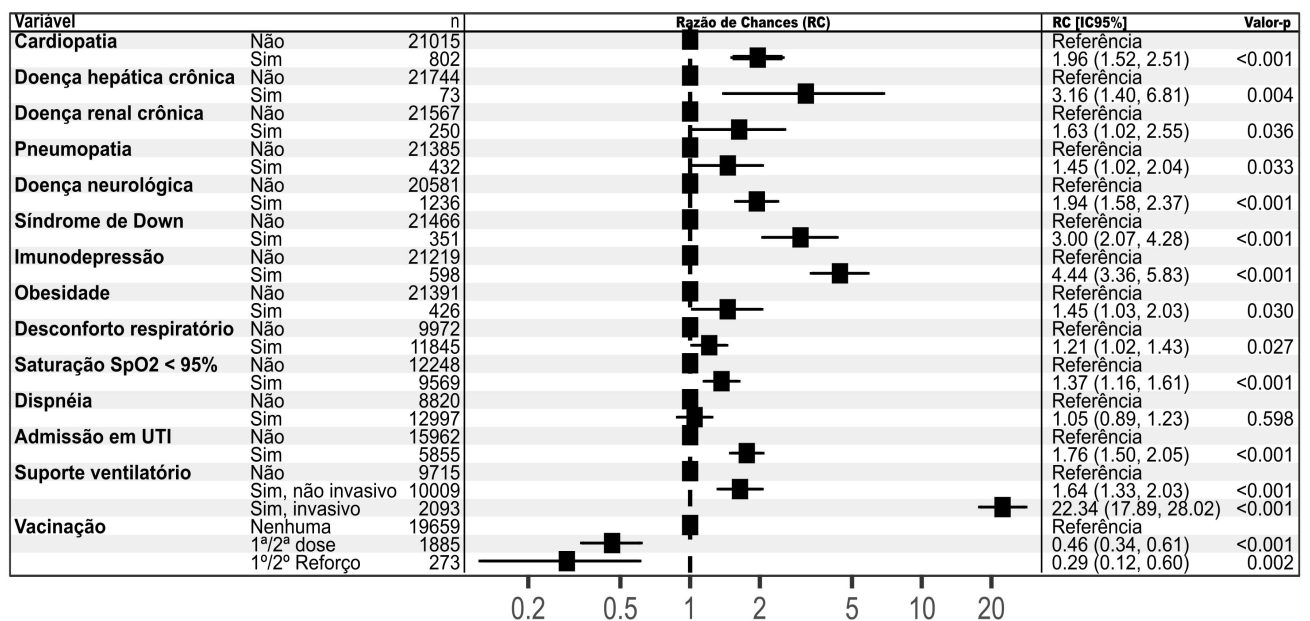
A internação em UTI teve associação significativa com o desfecho óbito (RC: 1,76; IC95%: 1,50–2,05; $p < 0,001$), assim como o uso de suporte ventilatório. O suporte ventilatório invasivo apresentou a maior RC entre todas as variáveis analisadas (RC: 22,34; IC95%: 17,89–26,02; $p < 0,001$). O suporte ventilatório não invasivo também foi significativamente associado (RC: 1,64; IC95%: 1,33–2,03; $p < 0,001$) (Gráfico 9B). Em relação a vacinação, verificou-se um papel protetor significativo contra o desfecho óbito, com uma maior redução da chance de óbito conforme o esquema de vacinação encontra-se completo, 1^a dose (RC: 0,46; IC95%: 0,34–0,61; $p < 0,001$) e 1^o reforço (RC: 0,29; IC95%: 0,12–0,60; $p = 0,002$) (Gráfico 9B).

Gráfico 9 – Análise multivariada de fatores associados ao óbito por COVID-19 em crianças e adolescentes com Síndrome Respiratória Aguda Grave (SRAG), Brasil, 2020 a 2024.

A) Fatores sociodemográficos



B) Comorbidades, sinais e sintomas, intervenções hospitalares e vacinação



Fonte: Dados da pesquisa (2020-2024).

Nota: Gráfico derivado de um Modelo Linear Generalizado (GLM) binomial, realizado apenas com dados completos (n=21.817). RC > 1 indicativo de maior chance de óbito; RC < 1 sugestivo de fator protetor e RC = 1 ausência de associação.

Adicionalmente, a análise das internações em UTI, por ano e faixa etária, evidenciou variações importantes ao longo do período. Entre 2020 e 2024, foram registradas 9.139 internações em UTI, correspondendo a 26,6% do total de casos de SRAG por COVID-19 em crianças e adolescentes. O ano de 2021 registrou o maior número de internações em UTI (n=2.595), valor apenas 1,5% superior ao de 2022 (n=2.557) (Tabela 8).

Observou-se um padrão crescente na proporção de internações em UTI em crianças de 0 a 4 anos. Enquanto no início da pandemia essa faixa etária representava cerca de metade das internações em UTI (aproximadamente 52% dos casos), observou-se um aumento expressivo a partir de 2022, culminando em quase 80% de todas as internações em UTI pediátricas em 2024 (Tabela 8).

Por outro lado, a proporção de casos de SRAG que evoluíram para UTI dentro de cada faixa etária, apresentou padrões distintos. Enquanto a faixa de 0 a 4 anos apresentou taxas relativamente estáveis (entre 25-29%), os grupos de 5-9 anos, 10-14 anos e 15-19 anos apresentaram aumento na gravidade dos casos a partir de 2023, com picos de 32,2%, 31,9% e 32,5% respectivamente (Tabela 8).

Tabela 8 - Distribuição de casos de Síndrome Respiratória Aguda Grave (SRAG) por COVID-19 e internações em UTI em crianças e adolescente, segundo faixa etária e ano de notificação, Brasil, 2020-2024.

Ano de Notificação	Faixa etária (anos)	Total SRAG n(%)	UTI/Faixa etária n(%)	UTI/Ano	%
2020	0 - 4	3.598 (49,4)	938 (26,1)	52,6	
	5 - 9	1.052 (14,4)	237 (22,5)	13,3	
	10 14	942 (12,9)	245 (26,0)	13,7	
	15-19	1.694 (23,3)	363 (21,4)	20,4	
	Total	7.286 (100)	1.783	100	
2021	0 - 4	4.739 (50,8)	1.342 (28,3)	51,7	
	5 - 9	1.101 (11,8)	275 (25,0)	10,6	
	10 14	1.150 (12,3)	339 (29,5)	13,1	
	15-19	2.345 (25,1)	639 (27,2)	24,6	
	Total	9.335 (100)	2.595	100	
2022	0 - 4	7.157 (70,9)	1.857 (25,9)	72,6	
	5 - 9	1.273 (12,6)	295 (23,2)	11,5	
	10 14	803 (8,0)	188 (23,4)	7,4	
	15-19	863 (8,5)	217 (25,1)	8,5	
	Total	10.096 (100)	2.557	100	
2023	0 - 4	3.358 (79,9)	961 (28,6)	77,9	
	5 - 9	454 (10,8)	146 (32,2)	11,8	
	10 14	226 (5,4)	72 (31,9)	5,8	
	15-19	166 (3,9)	54 (32,5)	4,4	
	Total	4.204 (100)	1.233	100	
2024	0 - 4	2.750 (79,7)	763 (27,7)	78,6	
	5 - 9	424 (12,3)	129 (30,4)	13,3	
	10 14	154 (4,5)	46 (29,9)	4,7	
	15-19	120 (3,5)	33 (27,5)	3,4	
	Total	3.448 (100)	971	100	

Fonte: Dados da pesquisa (2020-2024). Nota: UTI/Faixa etária - Percentual de internações na UTI por faixas etárias. UTI/Ano - Percentual de internações na UTI por ano de notificação.

5.4 Análise dos casos nosocomiais e não nosocomiais em crianças e adolescentes com SRAG por COVID-19

Dos 34.369 casos de SRAG por COVID-19 em crianças e adolescentes, 27.999 (81,5%) foram incluídos nesta análise, sendo 919 (2,7%) classificados como nosocomial, 27.080 (78,8%) como não nosocomial. Os demais 6.370 (18,5%) foram excluídos devido à ausência de preenchimento ou registro da variável (nosocomial) como "ignorado".

A análise revelou uma letalidade significativamente maior entre os casos de origem nosocomial. Nesse grupo, 134 óbitos foram registrados, correspondendo a 14,5% do total (aproximadamente 1 morte a cada 7 casos). Em contrapartida, entre os casos de transmissão não nosocomial, foram registrados 1.433 óbitos, representando 5,3% do total (equivalente a 1 morte a cada 19 casos).

A distribuição dos casos nosocomiais foi heterogênea entre as regiões brasileiras. A região Sudeste concentrou o maior número de casos (n=316; 34,4%), seguida pelo Nordeste (n=246; 26,8%), Sul (n=160; 17,4%), Centro-Oeste (n=115; 12,5%) e Norte (n=82; 8,9%). A análise por grupos etários revelou que crianças menores de 5 anos foram as mais acometidas, representando 60,5% do total de casos (n=556). Observou-se discreta predominância do sexo masculino nos casos analisados (n=501; 54,5%). Quanto à gravidade, 40% dos casos (n=368) necessitaram de internação em UTI. A necessidade de suporte ventilatório foi registrada em 56,58% dos casos, sendo 21,34% com ventilação invasiva e 35,24% com suporte não invasivo. A maioria dos casos ocorreu em pacientes não vacinados (n=814; 88,6%), enquanto apenas 10,2% (n=94) haviam recebido a primeira e/ou segunda dose do esquema vacinal, e 1,2% (n=11) possuíam pelo menos uma dose de reforço (Tabela 9).

Entre os 134 casos nosocomiais que evoluíram para óbito, 107 (79,8%) necessitaram de algum tipo de suporte ventilatório durante a internação. Além disso, 92 (68,7%) foram internados em UTI. A distribuição etária dos óbitos revelou maior concentração entre crianças menores de 5 anos (n=73; 54,5%). Quanto ao sexo, houve um predomínio do feminino (n=70; 52,2%). Geograficamente, a região Nordeste (n=50; 37,3%) foi a que concentrou o maior número de óbitos provenientes de infecções nosocomiais, e a região Centro-Oeste (n=10; 7,5%) a que apresentou a menor quantidade (Tabela 9).

Observou-se maior letalidade entre os indivíduos da faixa etária de 15 a 19 anos (23,4%). Quanto ao sexo, a TL foi mais elevada entre as crianças e adolescentes do sexo feminino (16,7%). Em relação à distribuição geográfica, as maiores taxas foram identificadas nas regiões Nordeste (20,3%) e Norte (19,5%), enquanto as menores foram observadas no

Centro-Oeste (8,7%) e no Sul (9,4%). No que se refere a internação em UTI, a TL foi 25,0% (Tabela 9). A necessidade de suporte ventilatório esteve fortemente associada a uma maior letalidade. Crianças e adolescentes submetidos à ventilação invasiva apresentaram TL de 46,3%, enquanto aqueles com suporte ventilatório não invasivo registraram 9,0%. No tocante ao status vacinal, indivíduos não vacinados apresentaram maior letalidade (15,2%), porém sem significância estatística (Tabela 9).

Tabela 9 - Características demográficas, clínicas e Taxa de Letalidade (TL) dos casos nosocomiais em crianças e adolescentes (2020-2024) com Síndrome Respiratória Aguda Grave (SRAG) por COVID-19 no Brasil.

Categoria	Nível do fator	Caso	Cura n(%)	Óbito	TL (%)	χ^2
		nosocomial n(%)		n(%)		
Região	Centro-Oeste	115 (12,5)	105 (13,4)	10 (7,5)	8,7a	<0.005
	Norte	82 (8,9)	66 (8,4)	16 (11,9)	19,5a	
	Nordeste	246 (26,8)	196 (24,9)	50 (37,3)	20,3a	
	Sudeste	316 (34,4)	273 (34,8)	43 (32,1)	13,6a	
	Sul	160 (17,4)	145 (18,5)	15 (11,2)	9,4a	
Faixa etária (anos)	0 - 4	556 (60,5)	483 (61,5)	73 (54,5)	13,1b	<0.005
	05/set out/14	98 (10,7)	90 (11,5)	8 (6,0)	8,2b	
	15 - 19	94 (10,2)	81 (10,3)	13 (9,7)	13,8ab	
		171 (18,6)	131 (16,7)	40 (29,8)	23,4a	
Sexo	Masculino	501 (54,5)	437 (55,7)	64 (47,8)	12,8a	0.1085
	Feminino	418 (45,5)	348 (44,3)	70 (52,2)	16,7a	
UTI (%)	Não	551 (60,0)	509 (64,8)	42 (31,3)	7,6b	<0.001
	Sim	368 (40,0)	276 (35,2)	92 (68,7)	25a	
Suporte ventilatório	Não	356 (43,42)	340 (48,8)	16 (13,0)	4,5b	<0.001
	Sim, invasivo	175 (21,34)	94 (13,5)	81 (65,9)	46,3a	
	Sim, não invasivo	289 (35,24)	263 (37,7)	26 (21,1)	9b	
Vacinação	Nenhuma	814 (88,6)	690 (87,9)	124 (92,6)	15,2a	0.2958
	1ª/2ª Dose	94 (10,2)	85 (10,8)	9 (6,7)	9,6a	
	1º2º Reforço	11 (1,2)	10 (1,3)	1 (0,7)	9,1a	
TOTAL		919	785	134	14,6	

Fonte: Dados da pesquisa (2020-2024).

NOTA: As análises de comparação entre TL foram realizadas utilizando os testes qui-quadrado e teste-Z. As letras (a e b) indicam diferenças entre os grupos. Proporções com letras iguais não diferem entre si, enquanto letras distintas representam grupos estatisticamente diferentes ($p < 0,05$).

Dentre os casos analisados, 46,4% (426/919) apresentavam comorbidades, sendo as mais frequentes a imunodepressão (100; 23,5%), cardiopatia (97; 22,8%) e doença neurológica (84; 19,7%). Do total de 134 óbitos registrados, 70,9% (95) ocorreram em pacientes com comorbidades.

Os casos não nosocomiais de SRAG por COVID-19 em crianças e adolescentes apresentaram uma TL 5,3% menor que a observada em infecções nosocomiais. A análise por região mostrou maiores taxas de letalidade no Norte (11,96%) e Nordeste (9,82%). Quanto à faixa etária, crianças de 0 a 4 anos representaram a maioria dos casos (63,8%), mas apresentaram a menor TL (4,34%). Em contraste, adolescentes de 15 a 19 anos tiveram a maior TL (9,16%). A necessidade de UTI foi um fator crítico para o desfecho óbito, com uma TL de 12,68% entre internados em terapia intensiva. O suporte ventilatório invasivo mostrou-se particularmente grave, com uma TL de 38,67%, enquanto pacientes sem ventilação mecânica tiveram mortalidade muito menor (1,4%). Em relação à vacinação, a maioria dos casos (89,6%) não havia recebido nenhuma dose, e esse grupo apresentou maior TL (5,55%) (Tabela 10).

Tabela 10 - Características demográficas, clínicas e Taxa de Letalidade (LT) dos casos não nosocomiais em crianças e adolescentes (2020-2024) com Síndrome Respiratória Aguda Grave (SRAG) por COVID-19 no Brasil.

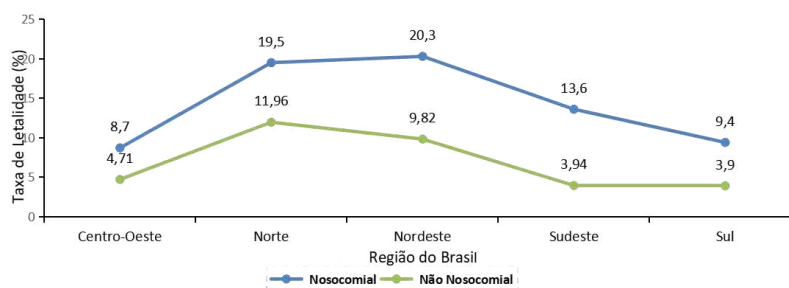
Categoria	Nível do fator	Casos não nosocomial n(%)	Cura n(%)	Óbito n(%)	TL (%)	χ^2
Região	Centro-Oeste	3.099 (11,4)	2.953 (11,5)	146 (10,2)	4,71b	p<0.001
	Norte	1.354 (5,0)	1.192 (4,6)	162 (11,3)	11,96a	
	Nordeste	4.226 (15,6)	3.811 (14,9)	415 (28,9)	9,82a	
	Sudeste	12.704 (46,9)	12.203 (47,6)	501 (35,0)	3,94b	
	Sul	5.697 (21,0)	5.488 (21,4)	209 (14,6)	3,90b	
Faixa etária (anos)	0 - 4	17.300 (63,8)	16.549 (64,5)	751 (52,4)	4,34c	p<0.001
	05/set out/14	3.339 (12,3)	3.183 (12,4)	156 (10,9)	4,67c	
	15 - 19	2.501 (9,2)	2.336 (9,1)	165 (11,5)	6,60b	
		3.940 (14,5)	3.579 (14,0)	361 (25,2)	9,16a	
Sexo	Masculino	14.570 (53,8)	13.836 (54,0)	734 (51,2)	5,04b	p=0.04566
	Feminino	12.503 (46,1)	11.804 (46,0)	699 (48,8)	5,59a	
UTI (%)	Não	19.819 (73,2)	19.307 (75,3)	512 (35,7)	2,58b	p<0.001
	Sim	7.261 (26,8)	6.340 (24,7)	921 (64,3)	12,68a	
Suporte ventilatório	Não	11.204 (41,3)	11.047 (47,2)	157 (12,0)	1,40c	p<0.001
	Sim, invasivo	2.224 (8,2)	1.364 (5,8)	860 (65,9)	38,67a	
	Sim, não invasivo	11.307 (41,7)	11.018 (47,0)	289 (22,1)	2,56b	
Vacinação	Nenhuma	24.281 (89,6)	22.932 (89,4)	1.348 (94,1)	5,55a	p<0.001
	1ª/2ª Dose	2.440 (9,0)	2.362 (9,2)	78 (5,4)	3,20b	
	1º/2º Reforço	359 (1,3)	352 (1,4)	7 (0,5)	1,95b	
TOTAL		27080 (%)	25.647 (%)	1.433 (%)	5,3	

Fonte: Dados da pesquisa (2020-2024).

NOTA: As análises de comparação entre TL foram realizadas utilizando os testes qui-quadrado e teste-Z. As letras (a, b e c) indicam diferenças entre os grupos. Proporções com letras iguais não diferem entre si, enquanto letras distintas representam grupos estatisticamente diferentes ($p < 0,05$).

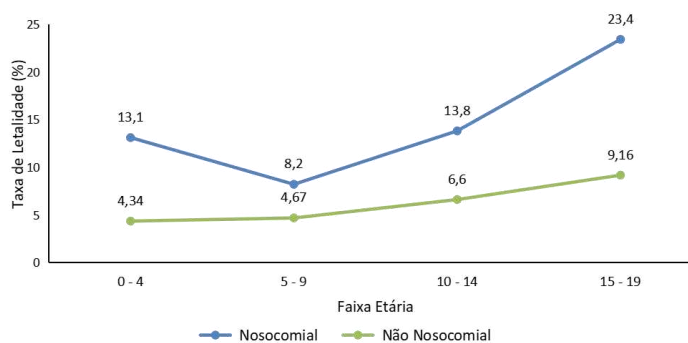
A análise comparativa entre os casos nosocomiais e os não nosocomiais revelou diferenças na evolução clínica e nos fatores associados ao óbito. A TL nosocomial (14,6%) foi quase três vezes maior que a dos casos não nosocomiais (5,3%). As Regiões Norte e Nordeste e a faixa etária de 15 a 19 anos apresentaram as maiores TLs em ambos os grupos, porém com valores mais elevados nos casos nosocomiais (Gráficos 10 e 11). O sexo feminino apresentou TL ligeiramente maior em ambos os grupos, porém apenas significativa nos não nosocomiais ($p=0.04566$).

Gráfico 10 - Comparação da Taxa de Letalidade por COVID-19 nos casos nosocomiais e não nosocomiais de SRAG em crianças e adolescentes, por região do Brasil.



Fonte: Dados da pesquisa (2020-2024).

Gráfico 11 - Comparação da Taxa de Letalidade por COVID-19 nos casos nosocomiais e não nosocomiais de SRAG em crianças e adolescentes, por faixa etária.



Fonte: Dados da pesquisa (2020-2024).

A proporção de óbitos na faixa de 15 a 19 anos foi 2,5 vezes maior nos casos nosocomiais. A TL entre os casos que necessitaram de internação em UTI foi de 25% para infecções nosocomiais e de 12,68% para não nosocomiais. Ventilação invasiva foi a variável que apresentou a maior TL nos dois grupos analisados: 46,3% (nosocomial) e 38,67% (não nosocomial).

Quanto à vacinação, a maioria dos casos em ambos os grupos não estava vacinada, porém a TL foi maior entre os casos não vacinados nosocomiais (15,2%) em comparação aos não nosocomiais (5,5%). Nos casos não nosocomiais houve uma redução significativa na TL entre vacinados (3,2% para 1^a/2^a dose) em comparação com não vacinados (5,55%).

5.5 Proporção de vacinados contra a COVID-19 em crianças e adolescentes com SRAG, segundo faixa etária e regiões do Brasil

Entre os 34.369 casos de crianças e adolescentes com SRAG por COVID-19 incluídos no estudo, 30.002 (90%) não receberam nenhuma dose da vacina contra a COVID-19, especialmente nas regiões Norte e Nordeste e na faixa etária de 0 a 4 anos. Apenas 3.002 (8,7%) casos de SRAG tomaram até duas doses, e 425 (1,2%) receberam pelo menos uma dose de reforço. Em relação aos óbitos (n=2.031), constatou-se que menos de 6% receberam vacinas contra a COVID-19, ou seja, um total de 1.912 (94,1%) não foram vacinados; apenas 109 (5,4%) receberam uma ou duas doses, e 10 (0,5%) receberam pelo menos um reforço.

A análise por faixa etária revelou que a faixa de 0 a 4 anos concentrou o maior número de casos de SRAG por COVID-19 (n=21.602) e a maior taxa de não vacinados (95,9%). Em contraste, os grupos de 10 a 14 anos (20,7%) e 15 a 19 anos (20,0%) apresentaram as maiores proporções de vacinação, sendo que os adolescentes de 15 a 19 anos registraram a maior adesão à dose de reforço (18,7%). Geograficamente, as regiões Norte (93,5%) e Nordeste (91,2%) tiveram um número maior de não vacinados, enquanto a região Sudeste destacou-se com as maiores proporções de vacinados (10,9%) e de adesão ao reforço (13,1%) (Tabela 11; Gráficos 12 e 13).

Tabela 11 - Proporção de vacinados contra a COVID-19 e adesão à dose de reforço em crianças e adolescentes com Síndrome Respiratória Aguda Grave (SRAG), por região e faixa etária, Brasil, 2020-2024.

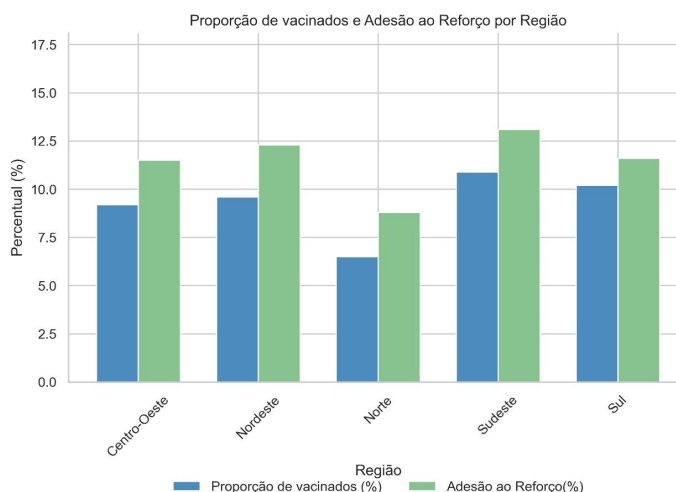
Categoria	Nível de fator	Total SRAG	Não Vacinados n(%)	1 ^a /2 ^a dose n(%)	1 ^o /2 ^o reforço n(%)	Proporção de vacinados* (%)	Adesão ao reforço** (%)
Região	Centro-Oeste	3.888	3.532 (90,8)	315 (8,1)	41 (1,0)	9,2	11,5
	Nordeste	5.847	5.334 (91,2)	450 (7,6)	63 (1,0)	9,6	12,3
	Norte	1.743	1.630 (93,5)	103 (5,9)	10 (0,5)	6,5	8,8
	Sudeste	16.476	14.687 (89,14)	1.554 (9,43)	235 (1,43)	10,9	13,1
	Sul	6.415	5.759 (89,7)	580 (9,0)	76 (1,1)	10,2	11,6
Faixa Etária	0-4 anos	21.602	20.733 (95,9)	752 (3,4)	117 (0,5)	4	13,5
	5-9 anos	4.304	3,461 (80,4)	805 (18,7)	38 (0,8)	19,6	4,5
	10-14 anos	3.275	2.596 (79,2)	603 (18,4)	76 (2,3)	20,7	11,2
	15-19 anos	5.188	4.152 (80,03)	842 (16,23)	194 (3,74)	20	18,7

Fonte: Dados da pesquisa (2020-2024).

Nota: *Proporção de vacinados = $(1^{a} \text{ dose} + 1^{o} \text{ reforço}) / \text{Total SRAG} \times 100$.

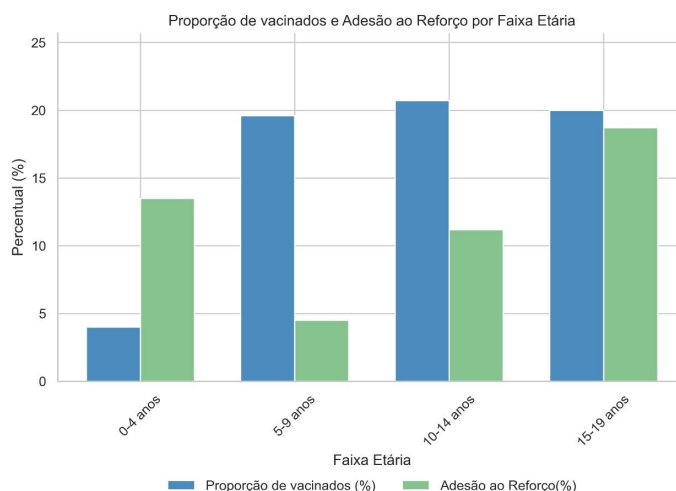
**Adesão ao reforço = $(1^{o} \text{ reforço}) / (1^{a} \text{ dose} + 1^{o} \text{ reforço}) \times 100$.

Gráfico 12 - Proporção de crianças e adolescentes vacinados e adesão à dose de reforço contra COVID-19, segundo região, Brasil (2020-2024).



Fonte: Dados da pesquisa (2020-2024).

Gráfico 13 - Proporção de crianças e adolescentes vacinados contra COVID-19 e adesão à dose de reforço, segundo faixa etária, Brasil (2020-2024).



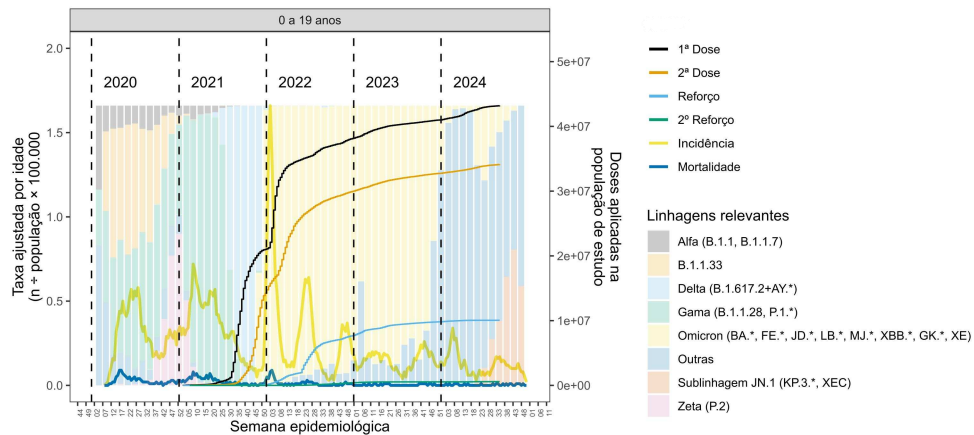
Fonte: Dados da pesquisa (2020-2024).

5.6 Impacto das variantes do SARS-CoV-2 e da vacinação contra a COVID-19 na incidência e mortalidade por SRAG em crianças e adolescentes no Brasil

Ao analisar o impacto das variantes do SARS-CoV-2 na incidência e mortalidade por SRAG em crianças e adolescentes no Brasil, observou-se que os primeiros picos ocorreram em 2020 e 2021, provavelmente associados à circulação das variantes de preocupação Gama e Delta. Esses períodos foram marcados por alta incidência da doença e maior mortalidade. Já em 2022, houve um novo pico, ainda mais expressivo, com o surgimento da variante Ômicron, que levou a um aumento significativo na incidência, porém com redução acentuada na mortalidade. Em 2023 e 2024, a incidência continua em níveis baixos e a mortalidade manteve-se praticamente estável em níveis muito baixos, mesmo com o surgimento de novas sublinhagens, como JN.1 (Gráfico 14).

A partir de 2021, a implementação da vacinação contra COVID-19 em crianças e adolescentes, conduzida de forma escalonada por faixas etárias, demonstrou impacto significativo na redução das taxas de incidência e mortalidade por SRAG associada à doença. A efetividade da estratégia vacinal foi evidenciada pela expressiva diminuição nos indicadores de incidência e mortalidade, mesmo diante da circulação de novas variantes do SARS-CoV-2 (Gráfico 14).

Gráfico 14 - Taxas de incidência e mortalidade em crianças e adolescentes (0 a 19 anos) por semana epidemiológica, variantes do SARS-CoV-2 circulantes no Brasil e vacinação da COVID-19, 2020 a 2024.

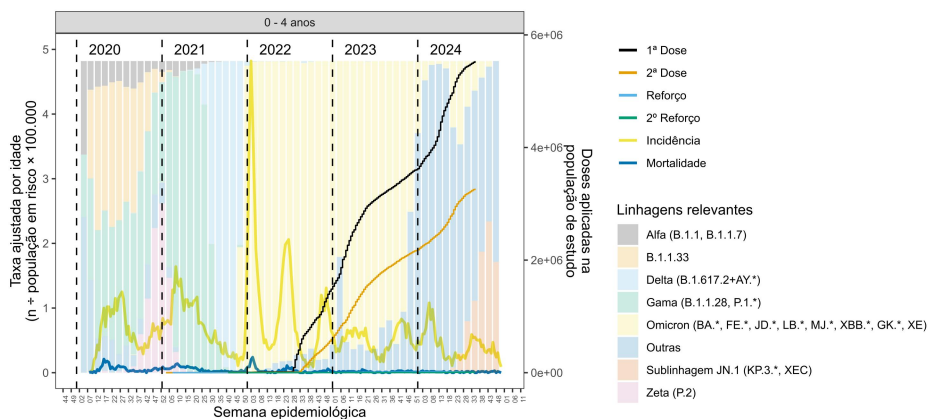


Fonte: Dados da pesquisa (2020-2024).

Nota: Os dados vacinais referem-se a população total dessa faixa etária no Brasil.

Ao analisar o impacto das principais variantes do SARS-CoV-2 e da vacinação contra a COVID-19 na incidência e mortalidade, por faixa etária, observou-se diferenças na intensidade desses indicadores entre 2020 a 2024. Na faixa de 0 - 4 anos, os picos de incidência mais intensos foram associados à circulação das variantes Delta, Gama e Ômicron, sendo mais pronunciado com a Ômicron. Este grupo apresentou taxas mensuráveis de mortalidade, com destaque para o período pré-vacinação (2020-2021). A vacinação nessa faixa teve início apenas em 2022, após as demais faixas etárias, com consequente diminuição das taxas de incidência e mortalidade (Gráfico 15).

Gráfico 15 - Taxas de incidência e mortalidade por semana epidemiológica, variantes do SARS-CoV-2 circulantes no Brasil e vacinação da COVID-19 na faixa etária de 0 a 4 anos, 2020 a 2024.

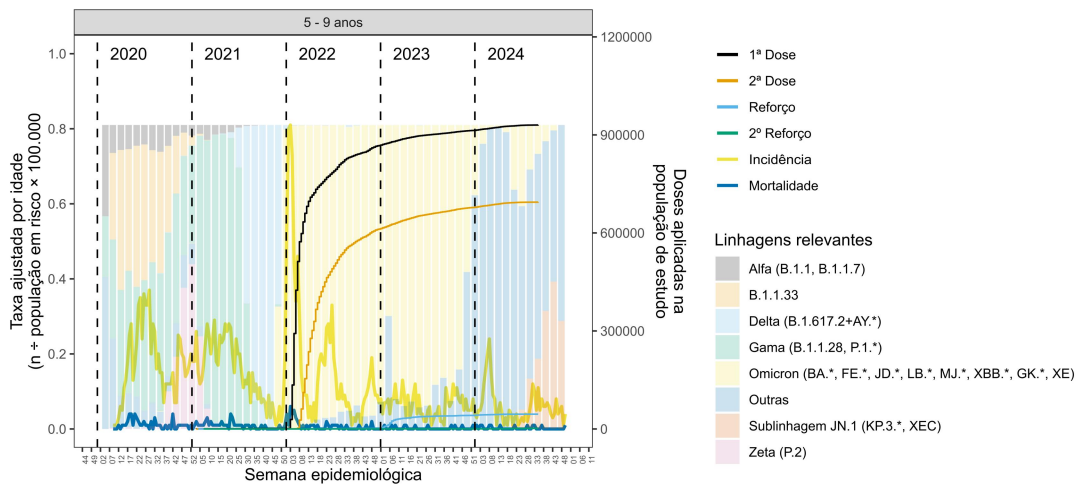


Fonte: Dados da pesquisa (2020-2024).

Nota: Os dados vacinais referem-se a população total dessa faixa etária no Brasil.

Entre as crianças de 5-9 anos, o perfil apresentado foi semelhante ao grupo de 0-4 anos, porém com taxa de incidência menor e com mortalidade muito baixa em todo o período, mesmo durante os picos da Delta (Gráfico 16).

Gráfico 16 - Taxas de incidência e mortalidade por semana epidemiológica, variantes do SARS-CoV-2 circulantes no Brasil e vacinação da COVID-19 na faixa etária de 5 a 9 anos, 2020 a 2024.



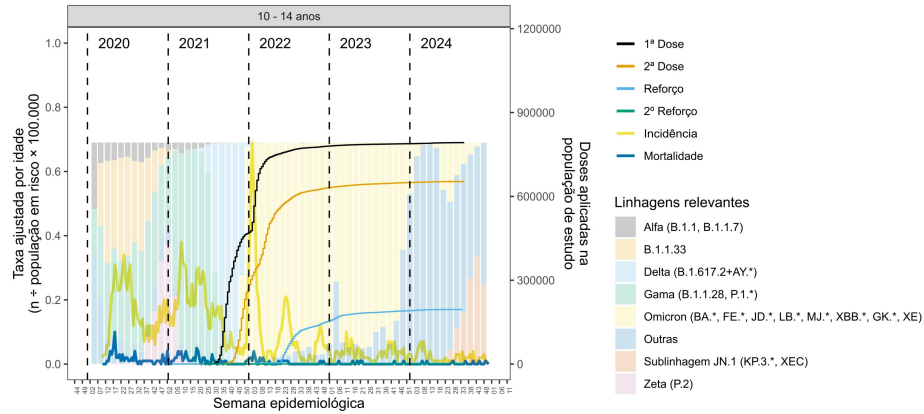
Fonte: Dados da pesquisa (2020-2024).

Nota: Os dados vacinais referem-se a população total dessa faixa etária no Brasil.

Na faixa etária 10-14 anos, embora a incidência tenha aumentado em momentos de circulação de novas variantes do SARS-CoV-2, a mortalidade não teve aumento expressivo. Em 2020, observou-se um aumento nas taxas de incidência, coincidente com a predominância da linhagem B.1.1.33, seguida pela introdução das variantes Alfa e Gama, esta última associada a um novo pico de casos e óbitos no primeiro semestre de 2021 (Gráfico 17).

A partir da introdução da vacinação nessa faixa etária, iniciada no segundo semestre de 2021, observa-se uma queda sustentada nas taxas de mortalidade, acompanhada de um declínio progressivo na incidência. A ampla circulação da variante Ômicron, a partir de 2022, não resultou em aumentos significativos de mortalidade, apesar de novos picos de casos (Gráfico 17).

Gráfico 17 - Taxas de incidência e mortalidade por semana epidemiológica, variantes do SARS-CoV-2 circulantes no Brasil e vacinação da COVID-19 na faixa etária de 10 a 14 anos, 2020 a 2024.

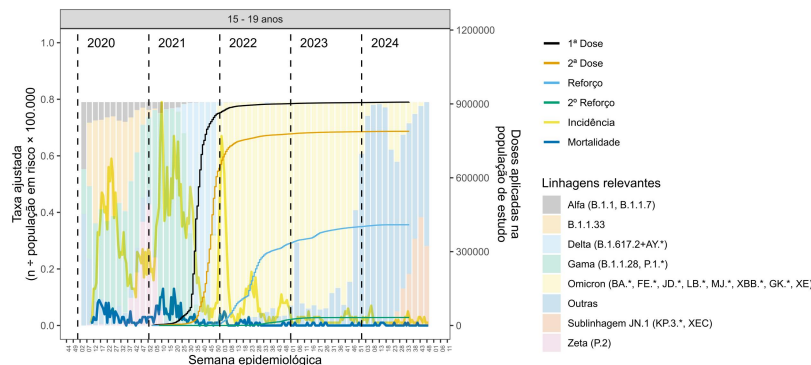


Fonte: Dados da pesquisa (2020-2024).

Nota: Os dados vacinais referem-se a população total dessa faixa etária no Brasil.

Contudo, na faixa etária de 15-19 anos, observou-se uma curva epidemiológica distinta em comparação com as outras faixas pediátricas. A taxa de mortalidade foi mais elevada entre 2020 e 2021, coincidindo com o predomínio das variantes Gama (P.1) em 2021 e Delta (B.1.617.2) em meados de 2021, associadas a picos de mortalidade. A partir de 2022, com a disseminação da Ômicron (BA., XBB) e suas sublinhagens (como JN.1), houve um aumento expressivo na incidência, porém com mortalidade reduzida, refletindo tanto a maior transmissibilidade quanto a proteção vacinal. A vacinação rápida desse grupo (2021-2022) reduziu a mortalidade, apesar da ocorrência de novos picos de incidência associados a variante Ômicron (Gráfico 18).

Gráfico 18 - Taxas de incidência e mortalidade por semana epidemiológica, variantes do SARS-CoV-2 circulantes no Brasil e vacinação da COVID-19 na faixa etária de 15 a 19 anos, 2020 a 2024.



Fonte: Dados da pesquisa (2020-2024).

Nota: Os dados vacinais referem-se a população total dessa faixa etária no Brasil.

A circulação das variantes do vírus SARS-CoV-2 impactou diretamente os períodos de alta transmissão e gravidade da doença. As ondas mais proeminentes foram aquelas onde a variante Delta predominava, evidenciando-a como a variante com maior impacto na incidência e mortalidade no período de 2021. As variantes Gama (P.1) e Delta (B.1.617.2) causaram os maiores picos de mortalidade. Com o surgimento da variante Ômicron no final de 2021 a incidência manteve-se alta, porém com letalidade menor. No final de 2024 ocorreu um aumento na incidência com a circulação da sublinhagem da variante Ômicron JN.1.

6 DISCUSSÃO

O panorama quinquenal realizado neste estudo evidenciou um padrão multifatorial nos desfechos de SRAG por COVID-19 em crianças e adolescentes no Brasil. Determinantes sociodemográficos, como regiões Norte e Nordeste, baixo IDH municipal, residência rural, etnia indígena e faixa etária de 15 a 19 anos, demonstraram maiores taxas de letalidade e razões de chances elevadas para óbito. Da mesma forma, a presença de comorbidades, alguns sinais e sintomas, a necessidade de internação em UTI e de suporte ventilatório invasivo, elevaram substancialmente a chance de óbito. Um achado crítico foi a letalidade superior nas infecções nosocomiais quando comparadas às de origem não nosocomial. A análise temporal demonstrou que a incidência e a mortalidade acompanharam a circulação das VOCs, com picos coincidentes durante a predominância das variantes Gama, Delta e Ômicron. Por fim, observou-se um efeito protetor gradativo e significativo da vacinação, com redução progressiva na razão de chances para óbito conforme número de doses administradas.

Enquanto sistemas de saúde de países de alta renda reportaram taxas de mortalidade mais baixas, no início de 2020, como 4,2% (2/48) em crianças ≤ 21 anos em UTIs dos EUA e Canadá (Shekerdemian et al., 2020), 1% (6/627) em menores de 19 anos no Reino Unido (Swann et al., 2020) e 0,69% (4/582) em uma coorte multicêntrica europeia com crianças e adolescentes de 0-18 anos (Göttinger et al., 2020), o panorama no Brasil foi marcadamente mais grave. Dados nacionais prévios (Silva et al., 2023) já haviam reportado uma mortalidade de 9,8% entre adolescentes (10 a 19 anos) no início da pandemia, valor que se alinha com os fatores de vulnerabilidade identificados no presente estudo e evidencia que as inequidades no acesso à saúde e a fragilidade do sistema público foram elementos cruciais para os desfechos desfavoráveis observados no país, ampliando o impacto da pandemia entre os mais vulneráveis.

Os resultados deste estudo mostraram maiores TL nas regiões Norte (13,02%) e Nordeste (11,6%), em indígenas (22,54%) e residentes de zona rural (14,34%), padrão robustamente documentado por Oliveira et al. (2021) em uma ampla coorte nacional de 11.613 crianças e adolescentes hospitalizados. Este padrão consolidado é atribuído às profundas desigualdades regionais no acesso a serviços de saúde. Os resultados convergem para a necessidade de estratégias específicas voltadas à proteção de populações pediátricas vulneráveis, com foco em equidade e justiça social.

Essas desigualdades foram relatadas por uma série de estudos anteriores. Já em 2020, Silva et al. alertavam para a gravidade extrema da COVID-19 entre populações indígenas no início da pandemia, ao reportar uma proporção de óbitos de 22,54% nesse grupo no estado de Pernambuco. Essa evidência foi consolidada em âmbito nacional por Hillesheim et al. (2020), que, analisando dados pediátricos, encontraram uma letalidade de 23,0% entre crianças e adolescentes indígenas, a mais alta entre todos os grupos raciais analisados. Paralelamente, o estudo de Baggio et al. (2021) demonstrou que as desigualdades regionais eram um fator crítico, onde a carga da SRAG por COVID-19 foi desproporcionalmente maior nas regiões Norte e Nordeste, áreas historicamente marcadas por piores indicadores socioeconômicos e de acesso à saúde.

Crianças e adolescentes residentes em municípios com IDH mais baixo (0,418–0,751) apresentaram uma TL de 9,41%, quase três vezes superior a registrada em regiões com IDH alto (3,16%). Essa correlação entre menor IDH e maior letalidade corrobora com os achados de Baggio et al. (2021), que associaram municípios de alta vulnerabilidade social a taxas elevadas de óbitos. Tais desigualdades socioeconômicas intensificam os riscos de desfechos graves, como a SRAG, devido a menor capacidade de resposta dos sistemas locais de saúde (Silva et al., 2020) e de diferenças estruturais refletidas no IDH, incluindo acesso limitado a serviços médicos, infraestrutura hospitalar precária, escassez de leitos de UTI pediátrica e barreiras ao diagnóstico e tratamento oportuno (Baggio et al., 2021). Em contrapartida, o estudo de Santos et al. (2022), realizado em Taubaté (SP), município com IDH elevado (0,800), ilustra precisamente o oposto desse cenário. Entre março e novembro de 2020, foram registrados apenas casos majoritariamente leves e nenhum óbito na faixa pediátrica (0–19 anos), refletindo diretamente os benefícios de um melhor acesso a serviços de saúde e infraestrutura em regiões mais desenvolvidas.

A análise multivariada confirmou os padrões identificados na etapa univariada, mantendo associações significativas entre o óbito e variáveis sociodemográficas como região (Norte e Nordeste), zona rural, baixo IDH municipal, etnia indígena e faixa etária de 15 a 19 anos. A consistência desses fatores reforça seu papel como preditores independentes de desfechos graves e evidencia a urgência de intervenções específicas nessas populações.

Portanto, o presente estudo avança significativamente nessa discussão ao demonstrar, utilizando uma amostragem mais abrangente e representativa do que as pesquisas anteriores, que este padrão de vulnerabilidade, caracterizado pela maior gravidade entre indígenas e nas regiões Norte e Nordeste, não foi um evento pontual, mas sim uma tendência que se manteve de forma consistente ao longo de todo o quinquênio. Os resultados deste

estudo corroboram e fortalecem essas evidências, confirmando que as iniquidades em saúde são um determinante fundamental dos desfechos da COVID-19 em crianças e adolescentes no Brasil.

A análise temporal revelou aumento de casos e óbitos por SRAG pediátrica associada à COVID-19 em 2021–2022, coincidindo com a maior circulação de VOCs e a limitada imunidade populacional no país, especialmente em crianças e adolescentes (Hillesheim et al., 2020; Baggio et al., 2021). Esse período reflete a fase aguda da pandemia, na qual a alta transmissibilidade e as vulnerabilidades pré-existentes do sistema de saúde intensificaram a gravidade dos desfechos. A TL de 9,24% em 2020 expôs as dificuldades iniciais de manejo clínico e a sobrecarga dos serviços, especialmente em regiões com infraestrutura sanitária fragilizada (Silva et al., 2020). A redução sustentada de casos, óbitos e TL, em 2023 e 2024, evidencia uma transição epidemiológica, a múltiplos fatores, incluindo a ampliação da vacinação pediátrica, o aprimoramento do manejo clínico e a possível mudança na virulência das variantes circulantes (Brasil, 2024d; Dagovetz et al., 2025). Essa atenuação da gravidade com a circulação da Ômicron foi documentada em contexto europeu no estudo de coorte de Tulling et al. (2023), realizado na Holanda, Curaçao e Suriname, que observou que as crianças hospitalizadas apresentaram doença mais branda durante esse período.

Os resultados deste estudo destacam a importância das comorbidades como preditores de COVID-19 grave em crianças e adolescentes. A imunodepressão emergiu como a razão de chances mais robusta para óbito (RC: 4,44), seguida por síndrome de Down (RC: 3,00) e doença hepática crônica (RC: 3,16). Outras comorbidades como cardiopatias (RC: 1,96) e doenças neurológicas (RC: 1,94) também foram associadas a maior chance de óbito, corroborando com Aparicio et al. (2024) e Tsai et al. (2025) que identificaram essas condições pré-existentes como preditores de COVID-19 grave. No entanto, diferentemente de Kompaniyets et al. (2021), que reportaram associação significativa entre diabetes e desfechos graves em < 19 anos, o presente estudo não confirmou essa relação. Curiosamente, Tsai et al. (2025) também não listaram distúrbios endócrinos como um preditor independente significativo em seu modelo final multivariado, apontando para a possibilidade de que, embora relevante, o diabetes possa ter um peso relativo menor quando comparado a outras comorbidades de alto risco em crianças e adolescentes.

Crianças e adolescentes com doença hepática crônica (RC:3,16) apresentaram maior chance de evoluir para óbito, um achado que complementa e amplia a literatura existente, sugerindo que esta comorbidade pode representar um fator de risco ainda mais crítico do que previamente reconhecido. A obesidade (RC: 1,45) mostrou impacto relevante,

em consonância com os achados de Kompaniyets et al. (2021), que, em uma ampla coorte norte-americana, identificaram a obesidade como um dos fatores de risco mais fortes para hospitalização e para doença grave entre hospitalizados. Da mesma forma, Choi et al. (2022) corroboraram o papel independente da obesidade no agravamento da COVID-19.

Quanto à asma, a ausência de significância estatística na análise univariada (não incluída na multivariada) contrasta com relatos iniciais da pandemia, mas é consistente com estudos recentes. Os achados de Farrar et al. (2022) destacaram que crianças com asma bem controlada não apresentaram maior risco de desfechos graves. Muñoz et al. (2021), Santos et al. (2022) e Woodruff et al. (2022) também observaram que a asma não foi um preditor de COVID-19 grave em crianças, reforçando a importância do manejo adequado da comorbidade. Essa noção é ampliada pelo estudo de Rao et al. (2022), que investigou especificamente o risco de infecção em uma grande coorte pediátrica, os autores demonstraram que crianças com asma tiveram um risco de infecção por SARS-CoV-2 semelhante ao de crianças sem a condição, e apenas uma única criança com asma necessitou de hospitalização. Dessa forma, as evidências sugerem que a asma, especialmente quando controlada, não constitui um fator de risco significativo para a evolução grave da COVID-19 na população pediátrica.

Saturação <95% (RC: 1,37) e desconforto respiratório (RC: 1,21) foram significativamente associados ao óbito, ressaltando a importância do diagnóstico e manejo clínico precoce. O suporte ventilatório invasivo (RC: 22,34) apresentou a associação mais robusta com o óbito, indicando a gravidade extrema dos casos que evoluem para necessidade de ventilação mecânica. Esses achados corroboram com os de Hillesheim et al. (2020), que associaram hipoxemia à maior mortalidade em crianças brasileiras hospitalizadas.

Observou-se neste estudo uma persistência de internações em UTI, mesmo com menor número de casos, reforçando a necessidade de estratégias direcionadas para grupos vulneráveis, como crianças menores de 5 anos, que representaram, especialmente a partir 2022, percentuais mais elevados de internação em UTI por ano, atingindo 78,6% em 2024. Esse padrão, também descrito por Forrest et al. (2022) durante a circulação da Ômicron, ressalta que, embora o SARS-CoV-2 não apresente sazonalidade marcante como outros vírus respiratórios, sua circulação persistente e endêmica mantém riscos significativos para a saúde pública, especialmente para desfechos graves que demandam hospitalização e podem evoluir para óbito (Brasil, 2024d). A associação significativa entre internação em UTI e óbito (RC: 1,76; IC95%: 1,50–2,05; $p < 0,001$) evidencia a elevada chance de morte entre os pacientes

pediátricos em estado grave, reforçando a importância do monitoramento contínuo alertada por Götzing et al. (2020).

A transmissão nosocomial por COVID-19 em crianças e adolescentes configura um importante desafio para a saúde pública, apresentando neste estudo características clínicas e desfechos significativamente mais graves em comparação com a não nosocomial. A taxa de letalidade geral nos casos nosocomiais alcançou 14,6%, aproximadamente três vezes maior que a observada nos casos não nosocomiais (5,3%). O estudo de Su et al. (2021) evidenciou que medidas como isolamento, higiene das mãos e uso de equipamentos de proteção reduziram infecções em neonatos, mas não na UTI, sugerindo que unidades críticas exigem estratégias adicionais. As disparidades regionais corroboram achados anteriores, como os de Paiva et al. (2021), que identificaram maior prevalência de SRAG por COVID-19 em UTIs das regiões Norte e Nordeste, associada a suporte ventilatório invasivo e pior prognóstico. Este estudo reforça essa tendência, com taxas de letalidade mais elevadas no Nordeste (20,3%) e Norte (19,5%), contrastando com Centro-Oeste (8,7%) e Sul (9,4%). Essas diferenças podem ser atribuídas a desigualdades estruturais no sistema de saúde, como menor disponibilidade de leitos de UTI pediátrica, insuficiência de recursos humanos qualificados e fragilidades nos protocolos de controle de transmissão hospitalar. A hospitalização, embora necessária, pode introduzir um risco adicional evitável para esta população vulnerável.

O estudo de Zhou et al. (2020) identificou que 41% dos casos confirmados de COVID-19 em adultos hospitalizados na China estavam associados à transmissão nosocomial, chamando atenção para a elevada transmissibilidade viral e falhas nos protocolos de controle de infecção, percentual bem mais alto do que o encontrado na faixa de 0 a 19 anos deste estudo (2,6%). Estudos realizados em hospitais de diversos países, incluindo China, Alemanha, Reino Unido, França, Canadá e Coreia do Sul, relataram que a taxa de transmissão nosocomial entre pacientes adultos com COVID-19 variou de 4% a 44% (Du et al., 2021; Ponsford et al., 2021). Dentre os casos nosocomiais do presente estudo, o uso de suporte ventilatório invasivo foi o fator com maior TL (46,3% nosocomial e 38,67% não nosocomial). Esses dados reforçam a gravidade dos casos nosocomiais, em especial entre pacientes críticos. Além disso, dois fatores evidenciam lacunas críticas na proteção de pacientes hospitalares: as marcantes desigualdades regionais nas taxas de letalidade nos casos nosocomiais e a baixa adesão à vacinação nesta população. Para enfrentar esse problema, é imperativo fortalecer os protocolos de controle de transmissão e implementar estratégias ativas para ampliar a cobertura vacinal no âmbito hospitalar (Du et al., 2021). Paiva et al. (2021), relataram que a

transmissão nosocomial foi significativamente associada aos casos de SRAG por COVID-19 em adultos e idosos, especialmente entre pacientes das regiões Norte e Nordeste, hospitalizados em UTI e com suporte ventilatório invasivo, o que reflete as desigualdades estruturais do sistema de saúde brasileiro, também evidenciadas na população pediátrica. A transmissão nosocomial da COVID-19 impacta diretamente a qualidade de vida dos pacientes, além de resultar em gastos extras para os hospitais (Du et al., 2021).

A correlação entre a circulação das variantes do SARS-CoV-2 e os indicadores epidemiológicos de SRAG em crianças e adolescentes no Brasil revelou um impacto diferenciado de cada VOCs sobre a incidência, letalidade e mortalidade. Durante a predominância das variantes Gama e Delta, observou-se um aumento nas taxas de incidência, letalidade e mortalidade por COVID-19, conforme descrito por Harvey et al. (2021), Silva et al. (2023) e Wiedenmann et al. (2023) que destacaram como as mutações podem afetar a transmissibilidade e a evasão imunológica. Por outro lado, a variante Ômicron, apesar da alta incidência, apresentou uma menor letalidade e mortalidade, resultado possivelmente influenciado pela expansão da vacinação alcançada até o final de 2022, bem como por características intrínsecas do vírus, como sua menor afinidade por células pulmonares (Harvey et al., 2021). Essa tendência foi observada em estudos como Gotzinger et al. (2020) e Harwood et al. (2022), que documentaram a redução da gravidade clínica durante o período da Ômicron, indicando possível controle da doença na faixa etária analisada, embora persistam casos e óbitos residuais que justificam atenção contínua. Portanto, é necessária uma vigilância genômica ativa e uma adaptação das estratégias de saúde pública, incluindo atualização dos imunizantes e medidas de prevenção específicas para as populações pediátricas. Esses padrões temporais são compatíveis com os dados reportados de Gotzinger et al. (2020), que observaram aumentos na hospitalização e gravidade associados à emergência de novas variantes.

Os achados deste estudo mostraram que a vacinação contra COVID-19 exerceu um papel crucial na redução da incidência e mortalidade por SRAG em crianças e adolescentes no Brasil, entre 2020 e 2024, corroborando com o estudo de Harwood et al., 2022, que demonstrou a eficácia da vacinação pediátrica na prevenção de casos graves e morte. A vacinação mostrou-se um fator protetor, especialmente com pelo menos uma dose de reforço (RC: 0,29; IC95%: 0,12–0,60). Esses achados alinham-se com o estudo de coorte retrospectivo de Vahidy et al. (2021) nos EUA, que demonstrou eficácia superior das duas doses de vacina na prevenção de hospitalizações e mortes por COVID-19.

O Ministério da Saúde destaca a vacinação como uma das medidas mais eficazes para prevenir a evolução de quadros de SRAG e reduzir o risco de óbito (Brasil, 2025a). Até 10 de abril de 2025, dentre os 53.634.410 indivíduos na faixa etária de 0 a 19 anos, 65,43% (35.092.872) foram imunizados com pelo menos duas doses. Contudo, apenas 29,08% (15.597.379) receberam a terceira dose, revelando uma preocupante redução na procura pelas doses de reforço, corroborando com a baixa proporção de vacinados e de adesão à dose de reforço encontrada neste estudo, destacando a importância de estratégias regionais e por faixa etária para ampliar a cobertura vacinal (Brasil, 2025e).

Em síntese, os resultados desta pesquisa revelam que a mortalidade por COVID-19 em crianças e adolescentes no Brasil não foi homogênea, sendo profundamente marcada por fatores epidemiológicos e clínicos. Tais evidências reforçam a necessidade de políticas públicas equitativas, com ênfase em estratégias de vacinação, acesso precoce ao cuidado, monitoramento de populações vulneráveis e fortalecimento das redes de atenção pediátrica.

Este estudo apresentou limitações inerentes à fonte de dados utilizada, tal como a subnotificação, devido os dados oficiais não capturar todos os casos de SRAG por COVID-19, pois sistemas como o SIVEP-Gripe refletem apenas casos notificados, que podem ser influenciados por diferenças regionais na capacidade de vigilância epidemiológica, no menor acesso a testes diagnósticos, levando a uma subestimação da real incidência e mortalidade. Outra limitação é a falta de preenchimento em variáveis críticas, como raça/cor, zona de residência, sintomas e comorbidades. Essa incompletude pode enviesar análises de subgrupos e gerar impactos na interpretação dos resultados, agravada pelo próprio desenho restritivo da ficha de notificação, que coleta um escopo limitado de informações.

Contudo, é importante destacar que os critérios metodológicos adotados neste estudo para a seleção dos casos de SRAG por COVID-19 foram bem definidos e aplicados para minimizar vieses. A amostra robusta, composta por 34.369 crianças e adolescentes, contribui para um maior poder estatístico nas análises e permite a comparabilidade dos dados ao longo do período analisado (2020 a 2024), que abrange desde os primeiros anos da pandemia até o início da circulação endêmica do SARS-CoV-2 na população pediátrica brasileira.

7 CONCLUSÃO

A taxa de letalidade apresentou distribuição heterogênea, significativamente mais elevadas nas regiões Norte e Nordeste, entre populações indígenas, residentes rurais, municípios com baixo IDH e adolescentes na faixa de 15 a 19 anos.

Em crianças e adolescentes, a incidência de SRAG por COVID-19 atingiu o pico em 2022, seguido por 2021 e 2020, com declínio sustentado em 2023 e 2024. Em relação à mortalidade, o maior número de óbitos ocorreu em 2020, seguido por 2021, com uma queda significativa a partir de 2022. A taxa de letalidade, por sua vez, foi mais alta em 2020 e diminuiu progressivamente até 2024.

A análise multivariada identificou como fatores associados ao óbito: região Nordeste; zona rural; indígenas; baixo IDH; faixa de 15 a 19 anos; imunodepressão, doenças hepáticas, síndrome de Down, cardiopatia, doença neurológica, doença renal crônica, obesidade, pneumopatia, saturação SpO₂ < 95%, desconforto respiratório, internação em UTI e uso de suporte ventilatório. Em contrapartida, a vacinação mostrou-se protetora, especialmente com pelo menos uma dose de reforço, destacando sua importância mesmo em faixas etárias com menor risco.

Os casos nosocomiais apresentaram uma taxa de letalidade aproximadamente três vezes superior à dos casos não nosocomiais. Essa disparidade foi mais acentuada nas regiões Norte e Nordeste e na faixa de 15 a 19 anos. Os fatores que se associaram a uma maior letalidade foram: necessidade de suporte ventilatório invasivo, internação em UTI e ausência de vacinação.

Durante a predominância das variantes Gama/Delta, houve um aumento na incidência e mortalidade da COVID-19. Com a emergência da variante Ômicron, observou-se aumento na incidência de COVID-19, contudo, com queda acentuada na mortalidade.

A vacinação contra a COVID-19 apresentou variações etárias e regionais, com menor proporção de indivíduos vacinados entre crianças de 0 a 4 anos e nas regiões Norte e Nordeste.

A partir de 2022, após a vacinação contra a COVID-19, houve um declínio nas taxas de incidência e mortalidade em todas as faixas etárias estudadas.

Portanto, os achados destacam a necessidade de políticas integradas para reduzir a morbimortalidade pediátrica em futuras emergências sanitárias, priorizando estratégias regionalizadas para populações vulneráveis, fortalecimento de UTIs pediátricas, controle de infecções hospitalares e expansão equitativa da vacinação.

REFERÊNCIAS

ALHAMLAN, F. S.; AL-QAHTANI, A. A. SARS-CoV-2 Variants: Genetic Insights, Epidemiological Tracking, and Implications for Vaccine Strategies. **International Journal of Molecular Sciences**, v. 26, n. 3, p. 1263, 2025. DOI: [10.3390/ijms26031263](https://doi.org/10.3390/ijms26031263).

AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA (ANVISA). **Anvisa autoriza vacina da Pfizer para crianças com mais de 12 anos**. Disponível em: <<https://www.gov.br/anvisa/pt-br/assuntos/noticias-anvisa/2021/anvisa-autoriza-vacina-da-pfizer-para-criancas-com-mais-de-12-anos>>. Acesso em 07 de set. de 2025.

APARICIO C, Willis ZI, Nakamura MM, Wolf J, Little C, Maron GM, Sue PK, Anosike BI, Miller C, Bio LL, Singh P, James SH, Oliveira CR. Risk Factors for Pediatric Critical COVID-19: A Systematic Review and Meta-Analysis. **J Pediatric Infect Dis Soc.** 2024 Jul 20;13(7):352-362. doi: 10.1093/jpids/piae052. PMID: 38780125; PMCID: PMC11519042.

BAGGIO, Jussara A. Oliveira; EXEL, Ana Luiza; CALLES, Ana Carolina do Nascimento; MINATEL, Vinicius. Síndrome Respiratória Aguda Grave (SRAG) Causada por COVID-19: Um Fator Regional. **Arq. Bras. Cardiol.**, v. 117, n. 5, p. 976-977, nov. 2021.

BASTOS, L.S; NIQUINI, R.P; LANA, R. M; VILLELA, D.A.M; CRUZ, O.G; COELHO, F.C; CODEÇO, C.T; GOMES, M.F.COVID-19 e desigualdade: a distribuição de fatores de risco no Brasil. **Revista Brasileira de Epidemiologia**, [s. l.], v. 23, p. e200095, 2020. Disponível em: <https://doi.org/10.1590/1980-549720200095>.

BEYERSTEDT, S.; CASARO, E. B.; RANGEL, É. B. COVID-19: angiotensin-converting enzyme 2 (ACE2) expression and tissue susceptibility to SARS-CoV-2 infection. **European Journal of Clinical Microbiology & Infectious Diseases**, v. 40, n. 5, p. 905-919, 2021. DOI: [10.1007/s10096-020-04138-6](https://doi.org/10.1007/s10096-020-04138-6).

BLANCO-MELO D, Nilsson-Payant BE, Liu WC, Uhl S, Hoagland D, Møller R, Jordan TX, Oishi K, Panis M, Sachs D, Wang TT, Schwartz RE, Lim JK, Albrecht RA, tenOever BR. Imbalanced Host Response to SARS-CoV-2 Drives Development of COVID-19. **Cell.** 2020 May 28;181(5):1036-1045.e9. doi: 10.1016/j.cell.2020.04.026. Epub 2020 May 15. PMID: 32416070; PMCID: PMC7227586.

BRASIL. **RESOLUÇÃO No 510, DE 07 DE ABRIL DE 2016**. Brasília Brazilian Ministry of Health, 2016. Disponível em: <<http://conselho.saude.gov.br/resolucoes/2016/Reso510.pdf>> Acesso em: 30 jan. 2025.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência, Tecnologia, Inovação e Insumos Estratégicos em Saúde (SCTIE). Departamento de Ciência e Tecnologia (DECIT). **Informe Semanal nº 37 de Evidências sobre Variantes de Atenção de SARS-CoV-2**. Brasília, DF: Ministério da Saúde, 2021. Disponível em: [https://www.gov.br/saude/pt-br/assuntos/saude-de-a-a-z/c/COVID-19/informes-tecnicos/informes-de-variantes/informe_s37.pdf]. Acesso em: 30 mai. 2025.

BRASIL. Ministério da Saúde. **Guia de Vigilância Epidemiológica: Emergência de Saúde Pública de Importância Nacional pela Doença pelo Coronavírus 2019 – COVID-19.**

Brasília: Ministério da Saúde, 2022a.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Imunização e Doenças Transmissíveis. Coordenação-Geral do Programa Nacional de Imunizações. **Nota Técnica nº 406/2022-CGPNI/DEIDT/SVS/MS: Recomendação de dose de reforço da vacina COVID-19 em crianças de 5 a 11 anos de idade.** Brasília, DF, 30 dez. 2022b. Disponível em: [<https://sbim.org.br/images/files/notas-tecnicas/nt406-2022-reforco-pfizer-5a11anos.pdf>]. Acesso em: 10 de jan. 2025.

BRASIL. Ministério da Saúde. **Estratégia de vacinação contra a COVID-19 - 2024.**

Brasília, DF, 2023a.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde e Ambiente. Guia de Vigilância Genômica do SARS-CoV-2: uma abordagem epidemiológica e laboratorial. 2. ed. Brasília, DF: Ministério da Saúde, 2023. 47 p. Disponível em: <https://www.gov.br/saude/pt-br/centrais-de-conteudo/publicacoes/svsa/vigilancia-laboratorial/guia-de-vigilancia-genomica-do-sars-cov-2-uma-abordagem-epidemiologica-e-laboratorial/@@download/file> 2023b.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde e Ambiente. **Doença pelo novo coronavírus – COVID-19: Boletim Epidemiológico Especial.** Brasília, DF, 2024a.

BRASIL. Ministério da Saúde. **Plano de enfrentamento das ações de vigilância em saúde da COVID-19 no período pós-emergência em saúde pública nacional e internacional.** Brasília, DF, 2024b.

BRASIL. Ministério da Saúde. **Guia de vigilância integrada da COVID-19, Influenza e outros vírus de importância em saúde pública.** Brasília, DF, 2024c.

BRASIL. Ministério da Saúde. **Boletim Epidemiológico Especial: Doença pelo Novo Coronavírus – COVID-19.** Secretaria de Vigilância em Saúde e Ambiente, n. 161, mar. 2024. Disponível em: [<https://www.gov.br/saude/pt-br/centrais-de-conteudo/publicacoes/boletins/epidemiologicos/COVID-19/2024/boletim-epidemiologico-no-161-coe-coronavirus-mar-2024.pdf>] 2024d.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde e Ambiente. **Boletim Epidemiológico: Cenário epidemiológico da COVID-19, influenza e outros vírus respiratórios no Brasil – Semana Epidemiológica 1 a 52 de 2024.** Brasília, DF: Ministério da Saúde, 2025. v. 56, n. 6.2025a.

BRASIL. Ministério da Saúde. **openDataSUS.** 2025. Disponível em: <https://opendatasus.saude.gov.br/>. Acesso em: 31 jan. 2025b.

BRASIL. Fundação Oswaldo Cruz. **Genomahcov - Fiocruz.** 2025. Disponível em: <https://www.genomahcov.fiocruz.br/>. Acesso em: 31 jan. 2025c.

BRASIL. Ministério da Saúde. **Painel Coronavírus.** Brasília, DF, 2025. Disponível em: <https://covid.saude.gov.br/>. Acesso em: 6 set. 2025d.

BRASIL. Ministério da Saúde. **Painel de Vacinação COVID-19**. 2025. Disponível em: https://infoms.saude.gov.br/extensions/SEIDIGI_DEMAS_Vacina_C19/SEIDIGI_DEMAS_Vacina_C19.html. Acesso em: 10 abr. 2025e.

CENTERS FOR DISEASE CONTROL AND PREVENTION (CDC). **Relatório Semanal. Departamento de Saúde e Serviços Humanos dos EUA**, v. 71, n. 11, p. 427, 2022.

CENTERS FOR DISEASE CONTROL AND PREVENTION. Infection Control in Healthcare Personnel: Epidemiology and Control of Selected Infections Transmitted Among Healthcare Personnel and Patients. Atlanta, GA: **National Center for Emerging and Zoonotic Infectious Diseases (NCEZID)**, Division of Healthcare Quality Promotion (DHQP), 2024. Disponível em: <https://www.cdc.gov/infection-control/index.html>.

CHEN N, Zhou M, Dong X, Qu J, Gong F, Han Y, Qiu Y, Wang J, Liu Y, Wei Y, Xia J, Yu T, Zhang X, Zhang L. Epidemiological and clinical characteristics of 99 cases of 2019 novel coronavirus pneumonia in Wuhan, China: a descriptive study. **Lancet**. 2020 Feb 15;395(10223):507-513. doi: 10.1016/S0140-6736(20)30211-7. Epub 2020 Jan 30. PMID: 32007143; PMCID: PMC7135076.

CHEN Z, Deng X, Fang L, Sun K, Wu Y, Che T, Zou J, Cai J, Liu H, Wang Y, Wang T, Tian Y, Zheng N, Yan X, Sun R, Xu X, Zhou X, Ge S, Liang Y, Yi L, Yang J, Zhang J, Ajelli M, Yu H. Epidemiological characteristics and transmission dynamics of the outbreak caused by the SARS-CoV-2 Omicron variant in Shanghai, China: A descriptive study. **Lancet Reg Health West Pac**. 2022 Dec;29:100592. doi: 10.1016/j.lanwpc.2022.100592. Epub 2022 Sep 7. PMID: 36090701; PMCID: PMC9448412.

CHOI, J. H.; CHOI, S. H.; YUN, K. W. Risk Factors for Severe COVID-19 in Children: A Systematic Review and Meta-Analysis. **Journal of Korean Medical Science**, v. 37, n. 5, p. e35, 2022. DOI: [10.3346/jkms.2022.37.e35](https://doi.org/10.3346/jkms.2022.37.e35).

CHOUDRURY, A.; MUKHERJEE, S. In silico studies on the comparative characterization of the interactions of SARS-CoV-2 spike glycoprotein with ACE-2 receptor homologs and human TLRs. **Journal of Medical Virology**, v. 92, n. 10, p. 2105-2113, 2020. DOI: [10.1002/jmv.25987](https://doi.org/10.1002/jmv.25987).

DAGOVETZ, Michael; MOMCHILOV, Kaloyan; BLANK, Liahm; KHORSANDI, Joshua; RIZZO, Amélia; KHABBACHE, Hicham; SITIBONDO, Aldo; SALGADO, Juan Gómez; CHIRICO, Francesco; BATRA, Kavita. Desafios globais da vacinação contra a COVID-19: desigualdade no acesso e hesitação em relação à vacina. **Revista de Medicina, Cirurgia e Saúde Pública**, v. 6, p. 100197, ago. 2025. Disponível em: [https://doi.org/10.1016/j.glmedi.2025.100197].

DALY, James L.; SIMONETTI, Boris; KLEIN, Katja; CHEN, Kai-En; WILLIAMSON, Maia Kavanagh; ANTÓN-PLÁGARO, Carlos; SHOEMARK, Deborah K.; SIMÓN-GRACIA, Lorena; BAUER, Michael; YAMAUCHI, Yohei; HOLLANDI, Reka; GREBER, Urs F.; HORVATH, Pedro; SESSIONS, Richard B.; HELENIUS, Ari; HISCOX, Julian A.; TEESALU, Tambet; MATTHEWS, David A.; DAVIDSON, Andrew D.; COLLINS, Brett M.; CULLEN, Peter J. A neuropilina-1 é um fator hospedeiro para a infecção por SARS-CoV-

2. Science, v. 370, p. 861-865, 2020. DOI:
[10.1126/science.abd3072](https://doi.org/10.1126/science.abd3072).

DE FIGUEIREDO CS, Sandre PC, Portugal LCL, Mázala-de-Oliveira T, da Silva Chagas L, Raony Í, Ferreira ES, Giestal-de-Araujo E, Dos Santos AA, Bomfim PO. COVID-19 pandemic impact on children and adolescents' mental health: Biological, environmental, and social factors. **Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry**. 2021 Mar 2;106:110171. doi: 10.1016/j.pnpbp.2020.110171. Epub 2020 Nov 11. PMID: 33186638; PMCID: PMC7657035.

DEL VALLE, DM, Kim-Schulze, S., Huang, HH, Beckmann, ND, Nirenberg, S., Wang, B., Gnjatic, S. (2020). Uma assinatura de citocina inflamatória prevê a gravidade e a sobrevivência da COVID-19. **Nature Medicine**, 26 (10), 1636–1643. <https://doi.org/10.1038/s41591-020-1051-9> 26 , 1636–1643 (2020).

DHAMA K, Khan S, Tiwari R, Sircar S, Bhat S, Malik YS, Singh KP, Chaicumpa W, Bonilla-Aldana DK, Rodriguez-Morales AJ. Coronavirus Disease 2019-COVID-19. **Clin Microbiol Rev**. 2020 Jun 24;33(4):e00028-20. doi: 10.1128/CMR.00028-20. PMID: 32580969; PMCID: PMC7405836.

DU Q, Zhang D, Hu W, Li X, Xia Q, Wen T, Jia H. Nosocomial infection of COVID-19: A new challenge for healthcare professionals (Review). **Int J Mol Med**. 2021 Apr;47(4):31. doi: 10.3892/ijmm.2021.4864. Epub 2021 Feb 4. PMID: 33537803; PMCID: PMC7891837.

DUFFY S, Shackelton LA, Holmes EC. Rates of evolutionary change in viruses: patterns and determinants. **Nat Rev Genet**. 2008 Apr;9(4):267-76. doi: 10.1038/nrg2323. Epub 2008 Mar 4. PMID: 18319742.

ELROBAA, I. H.; NEW, K. J. COVID-19: Manifestações Pulmonares e Extrapulmonares. **Frontiers in Public Health**, v. 9, p. 711616, 2021. DOI: [10.3389/fpubh.2021.711616](https://doi.org/10.3389/fpubh.2021.711616).

FARRAR DS, Drouin O, Moore Hepburn C, Baerg K, Chan K, Cyr C, Donner EJ, Embree JE, Farrell C, Forgie S, Giroux R, Kang KT, King M, Laffin Thibodeau M, Orkin J, Ouldali N, Papanburg J, Pound CM, Price VE, Proulx-Gauthier JP, Purewal R, Ricci C, Sadarangani M, Salvadori MI, Thibeault R, Top KA, Viel-Thériault I, Kakkar F, Morris SK. Risk factors for severe COVID-19 in hospitalized children in Canada: A national prospective study from March 2020-May 2021. **Lancet Reg Health Am**. 2022 Nov;15:100337. doi: 10.1016/j.lana.2022.100337. Epub 2022 Aug 1. PMID: 35936225; PMCID: PMC9342862.

FIOCRUZ. Instituto de Comunicação e Informação Científica e Tecnológica em Saúde (ICICT). Monitora COVID-19: O avanço da variante Ômicron, a resposta das vacinas e o risco de desassistência. **Nota Técnica 24**, 2022. Disponível em: [https://fiocruz.br/sites/fiocruz.br/files/documentos_2/nota_tecnica_24_monitoracovid.pdf]. Acesso em: 4 mai. 2025.

FLORES-VEGA VR, Monroy-Molina JV, Jiménez-Hernández LE, Torres AG, Santos-Preciado JI, Rosales-Reyes R. SARS-CoV-2: Evolution and Emergence of New Viral Variants. **Viruses**. 2022 Mar 22;14(4):653. doi: 10.3390/v14040653. PMID: 35458383; PMCID: PMC9025907.

FORREST CB, Burrows EK, Mejias A, Razzaghi H, Christakis D, Jhaveri R, Lee GM, Pajor NM, Rao S, Thacker D, Bailey LC. Severity of Acute COVID-19 in Children <18 Years Old March 2020 to December 2021. **Pediatrics**. 2022 Apr 1;149(4):e2021055765. doi: 10.1542/peds.2021-055765. PMID: 35322270.

FRANKS ZG, Nandakumar K, Santhanam L, Lester L, Walsh JM, Dalesio NM. ACE2 and TAS2R38 receptor expression in pediatric and adult patients in the nasal and oral cavity. *Laryngoscope Investig Otolaryngol*. 2024 Jan 18;9(1):e1207. doi: 10.1002/lio2.1207. PMID: 38362187; PMCID: PMC10866583.

GÖTZINGER F, Santiago-García B, Noguera-Julián A, Lanaspa M, Lancella L, Calò Carducci FI, Gabrovská N, Velizarova S, Prunk P, Osterman V, Krivec U, Lo Vecchio A, Shingadia D, Soriano-Arandes A, Melendo S, Lanari M, Pierantoni L, Wagner N, L'Huillier AG, Heininger U, Ritz N, Bandi S, Krajcar N, Roglić S, Santos M, Christiaens C, Creuven M, Buonsenso D, Welch SB, Bogyi M, Brinkmann F, Tebruegge M; ptbnet COVID-19 Study Group. COVID-19 in children and adolescents in Europe: a multinational, multicentre cohort study. **Lancet Child Adolesc Health**. 2020 Sep;4(9):653-661. doi: 10.1016/S2352-4642(20)30177-2. Epub 2020 Jun 25. PMID: 32593339; PMCID: PMC7316447.

GUAN WJ, Ni ZY, Hu Y, Liang WH, Ou CQ, He JX, Liu L, Shan H, Lei CL, Hui DSC, Du B, Li LJ, Zeng G, Yuen KY, Chen RC, Tang CL, Wang T, Chen PY, Xiang J, Li SY, Wang JL, Liang ZJ, Peng YX, Wei L, Liu Y, Hu YH, Peng P, Wang JM, Liu JY, Chen Z, Li G, Zheng ZJ, Qiu SQ, Luo J, Ye CJ, Zhu SY, Zhong NS; China Medical Treatment Expert Group for Covid-19. Clinical Characteristics of Coronavirus Disease 2019 in China. **N Engl J Med**. 2020 Apr 30;382(18):1708-1720. doi: 10.1056/NEJMoa2002032. Epub 2020 Feb 28. PMID: 32109013; PMCID: PMC7092819.

GUARIENTI FA, Gonçalves JIB, Gonçalves JB, Antônio Costa Xavier F, Marinowic D, Machado DC. COVID-19: a multi-organ perspective. **Front Cell Infect Microbiol**. 2024 Oct 18;14:1425547. doi: 10.3389/fcimb.2024.1425547. PMID: 39492990; PMCID: PMC11527788.

GUO, F. R. Ligações entre tabagismo e a gravidade da COVID-19: uma atualização de uma meta-análise. **Journal of Medical Virology**, v. 92, n. 10, p. 2304–2305, 2020. DOI: [10.1002/jmv.25992](https://doi.org/10.1002/jmv.25992).

HARVEY WT, Carabelli AM, Jackson B, Gupta RK, Thomson EC, Harrison EM, Ludden C, Reeve R, Rambaut A; COVID-19 Genomics UK (COG-UK) Consortium; Peacock SJ, Robertson DL. SARS-CoV-2 variants, spike mutations and immune escape. **Nat Rev Microbiol**. 2021 Jul;19(7):409-424. doi: 10.1038/s41579-021-00573-0. Epub 2021 Jun 1. PMID: 34075212; PMCID: PMC8167834.

HARWOOD R, Yan H, Talawila Da Camara N, Smith C, Ward J, Tudur-Smith C, Linney M, Clark M, Whittaker E, Saatci D, Davis PJ, Luyt K, Draper ES, Kenny SE, Fraser LK, Viner RM. Which children and young people are at higher risk of severe disease and death after hospitalisation with SARS-CoV-2 infection in children and young people: A systematic review and individual patient meta-analysis. **EClinicalMedicine**. 2022 Feb;44:101287. doi: 10.1016/j.eclinm.2022.101287. Epub 2022 Feb 11. PMID: 35169689; PMCID: PMC8832134.

HENDLER JV, Miranda do Lago P, Müller GC, Santana JC, Piva JP, Daudt LE. Risk factors

for severe COVID-19 infection in Brazilian children. **Braz J Infect Dis.** 2021 Nov-Dec;25(6):101650. doi: 10.1016/j.bjid.2021.101650. Epub 2021 Nov 10. PMID: 34774486; PMCID: PMC8578000.

HERNANDEZ Acosta RA, Esquer Garrigos Z, Marcelin JR, Vijayvargiya P. COVID-19 Pathogenesis and Clinical Manifestations. **Infect Dis Clin North Am.** 2022 Jun;36(2):231-249. doi: 10.1016/j.idc.2022.01.003. Epub 2022 Feb 1. PMID: 35636898; PMCID: PMC8806149.

HILLESHEIM D, Tomasi YT, Figueiró TH, Paiva KM. Severe Acute Respiratory Syndrome due to COVID-19 among children and adolescents in Brazil: profile of deaths and hospital lethality as at Epidemiological Week 38, 2020. **Epidemiol Serv Saude.** 2020 Nov 6;29(5):e2020644. English, Portuguese. doi: 10.1590/S1679-49742020000500021. PMID: 33175011.

HOFFMANN M, Kleine-Weber H, Schroeder S, Krüger N, Herrler T, Erichsen S, Schiergens TS, Herrler G, Wu NH, Nitsche A, Müller MA, Drosten C, Pöhlmann S. SARS-CoV-2 Cell Entry Depends on ACE2 and TMPRSS2 and Is Blocked by a Clinically Proven Protease Inhibitor. **Cell.** 2020 Apr 16;181(2):271-280.e8. doi: 10.1016/j.cell.2020.02.052. Epub 2020 Mar 5. PMID: 32142651; PMCID: PMC7102627.

HUANG C, Wang Y, Li X, Ren L, Zhao J, Hu Y, Zhang L, Fan G, Xu J, Gu X, Cheng Z, Yu T, Xia J, Wei Y, Wu W, Xie X, Yin W, Li H, Liu M, Xiao Y, Gao H, Guo L, Xie J, Wang G, Jiang R, Gao Z, Jin Q, Wang J, Cao B. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. **Lancet.** 2020 Feb 15;395(10223):497-506. doi: 10.1016/S0140-6736(20)30183-5.

HUANG J, Guo Z, Duan J, Zou Y, Chen K, Huang H, Zhang S, Zhou Y. Tissue expression of the SARS-CoV-2 cell receptor gene ACE2 in children. **J Trop Pediatr.** 2023 Sep 7;69(5):fmad027. doi: 10.1093/tropej/fmad027. PMID: 37674390.

INSTITUTO BUTANTAN. CoronaVac é aprovada por unanimidade para crianças de 3 a 5 anos. Disponível em: <<https://butantan.gov.br/noticias/coronavac-e-aprovada-por-unanimidade-para-criancas-de-3-a-5-anos#:~:text=A%20CoronaVac%20vem%20sendo%20aplicada,ap%C3%B3s%20aprova%C3%A7%C3%A3o%20un%C3%A2nime%20da%20Anvisa.>>. Acesso em 16 de junho de 2025.

JOHANSSON, M. A., Quandelacy, T. M., Kada, S., Prasad, P. V., Steele, M., Brooks, J. T., Slayton, R. B., Biggerstaff, M., & Butler, J. C. (2021). SARS-CoV-2 Transmission From People Without COVID-19 Symptoms. **JAMA Network Open**, 4(1), e2035057. <https://doi.org/10.1001/jamanetworkopen.2020.35057>

KATIYAR, Harshita; ARDUINI, Ariana; LI, Yichen; LIANG, Chen.. SARS-CoV-2 Assembly: Gaining Infectivity and Beyond. **Viruses**, v. 16, n. 11, p. 1648, 2024. DOI: [10.3390/v16111648](<https://doi.org/10.3390/v16111648>).

KASSAMBARA, Alboukadel. *rstatix: Pipe-Friendly Framework for Basic Statistical Tests*. 2023. Disponível em: <https://cran.r-project.org/package=rstatix>.

KENNEDY, Nick. **forestmodel: Forest Plots from Regression Models**. CRAN, , 2020. Disponível em: <<https://cran.r-project.org/package=forestmodel>>. Acesso em: 05 jan. 2025.

KIRTIPAL, N.; BHARADWAJ, S.; KANG, S. G. From SARS to SARS-CoV-2, Insights on structure, pathogenicity and immunity aspects of pandemic human coronaviruses. **Infection, Genetics and Evolution**, v. 85, p. 104502, 2020. DOI: [10.1016/j.meegid.2020.104502](<https://doi.org/10.1016/j.meegid.2020.104502>).

KITANO T, Kitano M, Krueger C, Jamal H, Al Rawahi H, Lee-Krueger R, Sun RD, Isabel S, García-Ascaso MT, Hibino H, Camara B, Isabel M, Cho L, Groves HE, Piché-Renaud PP, Kossov M, Kou I, Jon I, Blanchard AC, Matsuda N, Mahood Q, Wadhwa A, Bitnun A, Morris SK. The differential impact of pediatric COVID-19 between high-income countries and low-and middle-income countries: A systematic review of fatality and ICU admission in children worldwide. **PLoS One**. 2021 Jan 29;16(1):e0246326. doi: 10.1371/journal.pone.0246326. PMID: 33513204; PMCID: PMC7845974.

KOMPANIYETS, Lyudmyla; Agathis, Nickolas T.; Nelson, Jennifer M.; Preston, Leigh Ellyn; KO, Jean Y.; BELAY, Brook; Pennington, Audrey F.; Danielson, Melissa L.; Desisto, Carla L.; Chevinsky, Jennifer R.; Schieber, Lyna Z.; Yusuf, Hussain; Baggs, James; Mac Kenzie, William R.; Wong, Karen K.; Boehmer, Tegan K.; Gundlapalli, Adi V.; Goodman, Alyson B. Condições médicas subjacentes associadas à doença grave da COVID-19 em crianças. **JAMA Netw Open**. 2021;4(6):e2111182. doi:10.1001/jamanetworkopen.2021.11182.

KUMAR S, Thambiraja TS, Karuppanan K, Subramaniam G. Omicron and Delta variant of SARS-CoV-2: A comparative computational study of spike protein. **J Med Virol**. 2022 Apr;94(4):1641-1649. doi: 10.1002/jmv.27526. Epub 2021 Dec 27. PMID: 34914115.4.

LOSKE J, Röhmel J, Lukassen S, Stricker S, Magalhães VG, Liebig J, Chua RL, Thürmann L, Messingschlager M, Seegebarth A, Timmermann B, Klages S, Ralser M, Sawitzki B, Sander LE, Corman VM, Conrad C, Laudi S, Binder M, Trump S, Eils R, Mall MA, Lehmann I. Pre-activated antiviral innate immunity in the upper airways controls early SARS-CoV-2 infection in children. **Nat Biotechnol**. 2022 Mar;40(3):319-324. doi: 10.1038/s41587-021-01037-9. Epub 2021 Aug 18. PMID: 34408314.

LUDVIGSSON, J. F. Revisão sistemática da COVID-19 em crianças mostra casos mais brandos e melhor prognóstico do que em adultos. **Acta Paediatrica**, v. 109, n. 6, p. 1088–1095, 2020. DOI: [10.1111/apa.15270](<https://doi.org/10.1111/apa.15270>).

MALIK JA, Ahmed S, Mir A, Shinde M, Bender O, Alshammari F, Ansari M, Anwar S. The SARS-CoV-2 mutations versus vaccine effectiveness: New opportunities to new challenges. **J Infect Public Health**. 2022 Feb;15(2):228-240. doi: 10.1016/j.jiph.2021.12.014. Epub 2022 Jan 5. PMID: 35042059; PMCID: PMC8730674

MANGIAFICO, Salvatore S. **rcompanion: Functions to Support Extension Education Program Evaluation**. CRANNew Brunswick, NJCRAN, 2022. Disponível em: <<https://cran.r-project.org/package=rcompanion>>. Acesso em: 05 jan. 2025

MERAD, M.; MARTIN, J. C. Inflamação patológica em pacientes com COVID-19: um papel fundamental para monócitos e macrófagos. **Nature Reviews Immunology**, v. 20, n. 6, p. 355-362, 2020. DOI: [10.1038/s41577-020-0331-4](<https://doi.org/10.1038/s41577-020-0331-4>).

MICHELON, C. M. Principais variantes do SARS-CoV-2 notificadas no Brasil. **Revista Brasileira de Análises Clínicas**, 2021.

MINSKAIA E, Hertzig T, Gorbalenya AE, Campanacci V, Cambillau C, Canard B, Ziebuhr J. Discovery of an RNA virus 3'->5' exoribonuclease that is critically involved in coronavirus RNA synthesis. **Proc Natl Acad Sci U S A**. 2006 Mar 28;103(13):5108-13. doi: 10.1073/pnas.0508200103. Epub 2006 Mar 20. PMID: 16549795; PMCID: PMC1458802.

MOURA, Erly Catarina; CORTEZ-ESCALANTE, Juan; CAVALCANTE, Fabricio Vieira; BARRETO, Ivana Cristina de Holanda Cunha; SANCHEZ, Mauro Niskier; SANTOS, Leonor Maria Pacheco. COVID-19: evolução temporal e imunização nas três ondas epidemiológicas, Brasil, 2020–2022. **Revista de Saúde Pública**, São Paulo, v. 56, p. 105, 2022. Disponível em: <https://doi.org/10.11606/s1518-8787.2022056004907>

MUÑOZ X, Pilia F, Ojanguren I, Romero-Mesones C, Cruz MJ. A asma é um fator de risco para COVID-19? Os fenótipos são importantes? **ERJ Open Res**. 2021;7:00216-2020. <https://doi.org/10.1183/23120541.00216-2020>
» <https://doi.org/10.1183/23120541.00216-2020>

OLIVEIRA EA, Colosimo EA, Simões E Silva AC, Mak RH, Martelli DB, Silva LR, Martelli-Júnior H, Oliveira MCL. Clinical characteristics and risk factors for death among hospitalised children and adolescents with COVID-19 in Brazil: an analysis of a nationwide database. **Lancet Child Adolesc Health**. 2021 Aug;5(8):559-568. doi: 10.1016/S2352-4642(21)00134-6. Epub 2021 Jun 11. PMID: 34119027; PMCID: PMC8192298.

ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DA SAÚDE (OMS). **Director-General's opening remarks at the media briefing on COVID-19 - 11 March 2020**. Retrieved from <https://www.who.int/director-general/speeches/detail/who-director-general-s-opening-remarks-at-the-media-briefing-on-COVID-19---11-march-2020a>

ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DA SAÚDE (OMS). **Infection prevention and control during health care when coronavirus disease (COVID-19) is suspected or confirmed**. Geneva: WHO, 2020b.

ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DA SAÚDE (OMS). **Classification of Omicron (B.1.1.529): SARS-CoV-2 Variant of Concern**. 2021a Disponível em: [https://www.who.int/news/item/26-11-2021-classification-of-omicron-\(b.1.1.529\)-sars-cov-2-variant-of-concern](https://www.who.int/news/item/26-11-2021-classification-of-omicron-(b.1.1.529)-sars-cov-2-variant-of-concern). Acesso em: 20 abr. 2025.

ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DA SAÚDE (OMS). **Infection prevention and control during health care when COVID-19 is suspected or confirmed**. 2021b. Disponível em: <https://iris.who.int/bitstream/handle/10665/342620/WHO-2019-nCoV-IPC-2021.1-eng.pdf>. Acesso em: 9 abr. 2025.

ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DA SAÚDE (OMS). **Clinical management of COVID-19: living guideline**. Genebra: WHO, 2023. Disponível em: <https://iris.who.int/bitstream/handle/10665/372288/WHO-2019-nCoV-clinical-2023.2-eng.pdf>. Acesso em: 2 abr. 2025.

ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DA SAÚDE (OMS). data.who.int. 2025. Disponível em: [https://data.who.int/dashboards/covid19/cases]. Acesso em: 2 abr. 2025.

PAIVA KM, Hillesheim D, Rech CR, Delevatti RS, Brown RVS, Gonzáles AI, Haas P. Prevalence and Associated Factors of SARS by COVID-19 in Adults and Aged People with Chronic Cardiovascular Disease. **Arq Bras Cardiol.** 2021 Nov;117(5):968-975. English, Portuguese. doi: 10.36660/abc.20200955. PMID: 34161421; PMCID: PMC8682099.

PECK KM, Lauring AS. Complexities of Viral Mutation Rates. **J Virol.** 2018 Jun 29;92(14):e01031-17. doi: 10.1128/JVI.01031-17. PMID: 29720522; PMCID: PMC6026756.

PEREIRA, Maurício Gomes. *Epidemiologia: Teoria e Prática*. 2. ed. **Rio de Janeiro: Guanabara Koogan**, 2018.

PIERCE CA, Sy S, Galen B, Goldstein DY, Orner E, Keller MJ, Herold KC, Herold BC. Natural mucosal barriers and COVID-19 in children. **JCI Insight.** 2021 May 10;6(9):e148694. doi: 10.1172/jci.insight.148694. PMID: 33822777; PMCID: PMC8262299.

PONSFORD MJ, Ward TJC, Stoneham SM, Dallimore CM, Sham D, Osman K, Barry SM, Jolles S, Humphreys IR, Farewell D. A Systematic Review and Meta-Analysis of Inpatient Mortality Associated With Nosocomial and Community COVID-19 Exposes the Vulnerability of Immunosuppressed Adults. **Front Immunol.** 2021 Oct 6;12:744696. doi: 10.3389/fimmu.2021.744696. PMID: 34691049; PMCID: PMC8526940.

PRADO SIQUEIRA, Renato. **sidrar: An Interface to IBGE's SIDRA API.** , 2022. Disponível em: <https://cran.r-project.org/package=sidrar>

QI, Furong; QIAN, Shen; ZHANG, Shuye; ZHANG, Zheng. Sequenciamento de RNA de célula única de 13 tecidos humanos identifica tipos de células e receptores de coronavírus humanos. **Biochemical and Biophysical Research Communications**, v. 526, p. 135–140, 2020. DOI: [10.1016/j.bbrc.2020.03.044](https://doi.org/10.1016/j.bbrc.2020.03.044).

QI K, Zeng W, Ye M, Zheng L, Song C, Hu S, Duan C, Wei Y, Peng J, Zhang W, Xu J. Clinical, laboratory, and imaging features of pediatric COVID-19: A systematic review and meta-analysis. **Medicine (Baltimore).** 2021 Apr 16;100(15):e25230. doi: 10.1097/MD.00000000000025230. PMID: 33847620; PMCID: PMC8052054.

RAHIMI, A.; MIRZAZADEH, A.; TAVAKOLPOUR, S. Genetics and genomics of SARS-CoV-2: A review of the literature with the special focus on genetic diversity and SARS-CoV-2 genome detection. **Genomics**, v. 113, n. 1, p. 1221-1232, 2021. DOI: [10.1016/j.ygeno.2020.09.059](https://doi.org/10.1016/j.ygeno.2020.09.059).

RAMANATHAN M, Ferguson ID, Miao W, Khavari PA. SARS-CoV-2 B.1.1.7 and B.1.351 Spike variants bind human ACE2 with increased affinity. bioRxiv [Preprint]. 2021 Feb 22:2021.02.22.432359. doi: 10.1101/2021.02.22.432359. Update in: **Lancet Infect Dis.** 2021 Aug;21(8):1070. doi: 10.1016/S1473-3099(21)00262-0. PMID: 33655251; PMCID: PMC7924271.

RAMOS-CASALS, M.; BRITO-ZERÓN, P.; MARIETTE, X. Manifestações imunológicas sistêmicas e específicas de órgãos da COVID-19. **Nature Reviews Rheumatology**, v. 17, p.

315–332, 2021. DOI: [10.1038/s41584-021-00608-z](https://doi.org/10.1038/s41584-021-00608-z).

RAO S, Hurst JH, Zhao C, Goldstein BA, Thomas L, Lang JE, Kelly MS. Asthma and the Risk of SARS-CoV-2 Infection Among Children and Adolescents. **Pediatrics**. 2022 Jun 1;149(6):e2021056164. doi: 10.1542/peds.2021-056164. PMID: 35274143; PMCID: PMC9647583.

R CORE TEAM. R: A language and environment for statistical computing. 2025. Disponível em: https://www.r-project.org/.

SAFIRI S, Carson-Chahhoud K, Noori M, Nejadghaderi SA, Sullman MJM, Ahmadian Heris J, Ansarin K, Mansournia MA, Collins GS, Kolahi AA, Kaufman JS. Burden of chronic obstructive pulmonary disease and its attributable risk factors in 204 countries and territories, 1990-2019: results from the Global Burden of Disease Study 2019. **BMJ**. 2022 Jul 27;378:e069679. doi: 10.1136/bmj-2021-069679. PMID: 35896191; PMCID: PMC9326843.

SAH P, Fitzpatrick MC, Zimmer CF, Abdollahi E, Juden-Kelly L, Moghadas SM, Singer BH, Galvani AP. Asymptomatic SARS-CoV-2 infection: A systematic review and meta-analysis. **Proc Natl Acad Sci U S A**. 2021 Aug 24;118(34):e2109229118. doi: 10.1073/pnas.2109229118. PMID: 34376550; PMCID: PMC8403749.

SANTOS AORD, Lucarevski BR, Bajerl MH, Pires LO, Ubriaco DC, Nascimento LFC. SARS-CoV-2 infection in children and adolescents: a Brazilian experience. **Rev Paul Pediatr**. 2022 May 6;40:e2021172. doi: 10.1590/1984-0462/2022/40/2021172IN. PMID: 35544908; PMCID: PMC9095058.

SCHMIDT F, Muecksch F, Weisblum Y, Da Silva J, Bednarski E, Cho A, Wang Z, Gaebler C, Caskey M, Nussenzweig MC, Hatzioannou T, Bieniasz PD. Plasma neutralization properties of the SARS-CoV-2 Omicron variant. medRxiv [Preprint]. 2021 Dec 13:2021.12.12.21267646. doi: 10.1101/2021.12.12.21267646. Update in: **N Engl J Med**. 2022 Feb 10;386(6):599-601. doi: 10.1056/NEJMc2119641. PMID: 34931199; PMCID: PMC8687470.

SHEKERDEMIAN LS, Mahmood NR, Wolfe KK, Riggs BJ, Ross CE, McKiernan CA, Heidemann SM, Kleinman LC, Sen AI, Hall MW, Priestley MA, McGuire JK, Boukas K, Sharron MP, Burns JP; International COVID-19 PICU Collaborative. Characteristics and Outcomes of Children With Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Infection Admitted to US and Canadian Pediatric Intensive Care Units. **JAMA Pediatr**. 2020 Sep 1;174(9):868-873. doi: 10.1001/jamapediatrics.2020.1948. PMID: 32392288; PMCID: PMC7489842.

SILVA, A. P. S. C., Maia L. T. S., Souza V. S. Síndrome Respiratória Aguda Grave em Pernambuco: comparativo dos padrões antes e durante a pandemia de COVID-19. **Ciência & Saúde Coletiva**, v. 25, n. supl. 2, p. 4141-4150, 2020. DOI: [10.1590/1413-812320202510.2.29452020](https://doi.org/10.1590/1413-812320202510.2.29452020).

SILVA ACCACD, Luiz RR, Moraes JR, Rocha PHV, Zeitoune RCG, Barbosa AP, Moreira JPL. Hospital mortality from COVID-19 in children and adolescents in Brazil in 2020-2021. **Rev Saude Publica**. 2023 Oct 20;57:56. doi: 10.11606/s1518-8787.2023057005172. PMID: 37878842; PMCID: PMC10519682.

SOUSA BLA, Silva CA, Ferraro AA. An update on the epidemiology of pediatric COVID-19 in Brazil. **Rev Paul Pediatr.** 2022 Apr 4;40:e2021367. doi: 10.1590/1984-0462/2022/40/2021367. PMID: 35442272; PMCID: PMC8983007.

SPEROTTO F, Friedman KG, Son MBF, VanderPluym CJ, Newburger JW, Dionne A. Cardiac manifestations in SARS-CoV-2-associated multisystem inflammatory syndrome in children: a comprehensive review and proposed clinical approach. **Eur J Pediatr.** 2021 Feb;180(2):307-322. doi: 10.1007/s00431-020-03766-6. Epub 2020 Aug 15. PMID: 32803422; PMCID: PMC7429125.

SWANN OV, Holden KA, Turtle L, Pollock L, Fairfield CJ, Drake TM, Seth S, Egan C, Hardwick HE, Halpin S, Girvan M, Donohue C, Pritchard M, Patel LB, Ladhani S, Sigfrid L, Sinha IP, Olliaro PL, Nguyen-Van-Tam JS, Horby PW, Merson L, Carson G, Dunning J, Openshaw PJM, Baillie JK, Harrison EM, Docherty AB, Semple MG; ISARIC4C Investigators. Clinical characteristics of children and young people admitted to hospital with COVID-19 in United Kingdom: prospective multicentre observational cohort study. **BMJ.** 2020 Aug 27;370:m3249. doi: 10.1136/bmj.m3249. PMID: 32960186; PMCID: PMC7488201. SU C, Zhang Z, Zhao X, Peng H, Hong Y, Huang L, Huang J, Yan X, Wu S, Bai Z. Changes in prevalence of nosocomial infection pre- and post-COVID-19 pandemic from a tertiary Hospital in China. **BMC Infect Dis.** 2021 Jul 20;21(1):693. doi: 10.1186/s12879-021-06396-x. PMID: 34281515; PMCID: PMC8289622.

SUNGNAK W, Huang N, Bécavin C, Berg M, Queen R, Litvinukova M, Talavera-López C, Maatz H, Reichart D, Sampaziotis F, Worlock KB, Yoshida M, Barnes JL; HCA Lung Biological Network. SARS-CoV-2 entry factors are highly expressed in nasal epithelial cells together with innate immune genes. **Nat Med.** 2020 May;26(5):681-687. doi: 10.1038/s41591-020-0868-6. Epub 2020 Apr 23. PMID: 32327758; PMCID: PMC8637938.

TAY MZ, Poh CM, Rénia L, MacAry PA, Ng LFP. The trinity of COVID-19: immunity, inflammation and intervention. **Nat Rev Immunol.** 2020 Jun;20(6):363-374. doi: 10.1038/s41577-020-0311-8. Epub 2020 Apr 28. PMID: 32346093; PMCID: PMC7187672.

TSAI, Jin-Yu; LIU, Yun-Chung; WU, Jeng-Hung; HUANG, Chien-Ming; HUANG, Ya-Li; CHANG, Luan-Yin; FANG, Chi-Tai. Critical COVID-19 in children and adolescents during the 2022 Omicron Surge in Taiwan: Risk factors and vaccine effectiveness. **Journal of the Formosan Medical Association**, Taipei, v. 124, p. 529-535, 2025. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.jfma.2024.11.018>.

TULLING AJ, Lugthart G, Mooij MG, Brackel CLH, Terheggen-Lagro SWJ, Oostenbrink R, Buyse CMP, Hashimoto S, Armbrust W, Bannier MAGE, Bekhof J, van Gameren-Oosterom HB, Hendriks H, van Houten MA, van der Linden JW, Lebon A, van Onzenoort-Bokken L, Tramper-Stranders GA, van Veen M, von Asmuth EGJ, Buddingh EP; COPP-study group. Severe Pediatric COVID-19 and Multisystem Inflammatory Syndrome in Children From Wild-type to Population Immunity: A Prospective Multicenter Cohort Study With Real-time Reporting. **Pediatr Infect Dis J.** 2023 Dec 1;42(12):1077-1085. doi: 10.1097/INF.0000000000004098. Epub 2023 Oct 12. PMID: 37823702; PMCID: PMC10629607.

UNDP. **IDHM Municípios - 2010 | United Nations Development Programme.** Disponível em: <<https://www.undp.org/pt/brazil/idhm-municipios-2010>>. Acesso em: 22 fev. 2025.

VAHIDY FS, Pischel L, Tano ME, Pan A, Boom ML, Sostman H, Nasir K, Omer S. 572. Real-world Effectiveness of COVID-19 mRNA Vaccines against Hospitalizations and Deaths in a Retrospective Cohort. **Open Forum Infect Dis.** 2021 Dec 4;8(Suppl 1):S388. doi: 10.1093/ofid/ofab466.770. PMID: 33886855; PMCID: PMC8644874.

VENABLES, WN; RIPLEY, BD. **Statistical Analysis of Financial Data in S-Plus.** New York: Springer-Verlag, 2004.

VIROT E, Mathien C, Pointurier V, Poidevin A, Labro G, Pinto L, Jandeaux LM, Mootien J, Kuteifan K. Characterization of pulmonary impairment associated with COVID-19 in patients requiring mechanical ventilation. **Rev Bras Ter Intensiva.** 2021 Jan-Mar;33(1):75-81. doi: 10.5935/0103-507X.20210007. PMID: 33886855; PMCID: PMC8075326.

WANG Q, Guo Y, Iketani S, Nair MS, Li Z, Mohri H, Wang M, Yu J, Bowen AD, Chang JY, Shah JG, Nguyen N, Chen Z, Meyers K, Yin MT, Sobieszczyk ME, Sheng Z, Huang Y, Liu L, Ho DD. Antibody evasion by SARS-CoV-2 Omicron subvariants BA.2.12.1, BA.4 and BA.5. *Nature.* 2022 Aug;608(7923):603-608. doi: 10.1038/s41586-022-05053-w. Epub 2022 Jul 5. PMID: 35790190; PMCID: PMC9385487.

WICKHAM, Hadley; AVERICK, Mara; BRYAN, Jennifer; CHANG, Winston; MCGOWAN, Lucy D'Agostino; FRANÇOIS, Romain; GROLEMUND, Garrett; HAYES, Alex; HENRY, Lionel; HESTER, Jim; KUHN, Max; PEDERSEN, Thomas Lin; MILLER, Evan; BACHE, Stephan Milton; MÜLLER, Kirill; OOMS, Jeroen; ROBINSON, David; SEIDEL, Dana Paige; SPINU, Vitalie; TAKAHASHI. Welcome to the Tidyverse. **Journal of Open Source Software**, v. 4, n. 43, p. 1686, 21 nov. 2019.

WIEDENMANN M, Ipekci AM, Araujo-Chaveron L, Prajapati N, Lam YT, Alam MI, L'Huillier AG, Zhelyazkov I, Heron L, Low N, Goutaki M. SARS-CoV-2 variants of concern in children and adolescents with COVID-19: a systematic review. **BMJ Open.** 2023 Oct 9;13(10):e072280. doi: 10.1136/bmjopen-2023-072280. PMID: 37813543; PMCID: PMC10565293.

WILLIAMS N, Radia T, Harman K, Agrawal P, Cook J, Gupta A. COVID-19 Severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2) infection in children and adolescents: a systematic review of critically unwell children and the association with underlying comorbidities. **Eur J Pediatr.** 2021 Mar;180(3):689-697. doi: 10.1007/s00431-020-03801-6. Epub 2020 Sep 10. PMID: 32914200; PMCID: PMC7483054.

WÖLFEL R, Corman VM, Guggemos W, Seilmaier M, Zange S, Müller MA, Niemeyer D, Jones TC, Vollmar P, Rothe C, Hoelscher M, Bleicker T, Brünink S, Schneider J, Ehmann R, Zwirgmaier K, Drosten C, Wendtner C. Virological assessment of hospitalized patients with COVID-2019. **Nature.** 2020 May;581(7809):465-469. doi: 10.1038/s41586-020-2196-x. Epub 2020 Apr 1. Erratum in: *Nature.* 2020 Dec;588(7839):E35. doi: 10.1038/s41586-020-2984-3. PMID: 32235945.

WOODRUFF RC, Campbell AP, Taylor CA, Chai SJ, Kawasaki B, Meek J, Anderson EJ, Weigel A, Monroe ML, Reeg L, Bye E, Sosin DM, Muse A, Bennett NM, Billing LM, Sutton M, Talbot HK, McCaffrey K, Pham H, Patel K, Whitaker M, L McMorrow M, P Havers F. Risk Factors for Severe COVID-19 in Children. *Pediatrics.* 2022 Jan 1;149(1):e2021053418. doi: 10.1542/peds.2021-053418. Epub 2021 Dec 22. PMID: 34935038; PMCID: PMC9213563.

WU A, Peng Y, Huang B, Ding X, Wang X, Niu P, Meng J, Zhu Z, Zhang Z, Wang J, Sheng J, Quan L, Xia Z, Tan W, Cheng G, Jiang T. Genome Composition and Divergence of the Novel Coronavirus (2019-nCoV) Originating in China. *Cell Host Microbe*. 2020 Mar 11;27(3):325-328. doi: 10.1016/j.chom.2020.02.001. Epub 2020 Feb 7. PMID: 32035028; PMCID: PMC7154514.

YADAV R, Chaudhary JK, Jain N, Chaudhary PK, Khanra S, Dhamija P, Sharma A, Kumar A, Handu S. Role of Structural and Non-Structural Proteins and Therapeutic Targets of SARS-CoV-2 for COVID-19. *Cells*. 2021 Apr 6;10(4):821. doi: 10.3390/cells10040821. PMID: 33917481; PMCID: PMC8067447.

YU M, Xu D, Lan L, Tu M, Liao R, Cai S, Cao Y, Xu L, Liao M, Zhang X, Xiao SY, Li Y, Xu H. Thin-Section Chest CT Imaging of COVID-19 Pneumonia: A Comparison Between Patients with Mild and Severe Disease. *Radiol Cardiothorac Imaging*. 2020 Apr 23;2(2):e200126. doi: 10.1148/ryct.2020200126. PMID: 33778568; PMCID: PMC7233444.

ZIEGLER CGK, Allon SJ, Nyquist SK, Mbanjo IM, Miao VN, Tzouanas CN, Cao Y, Yousif AS, Bals J, Hauser BM, Feldman J, Muus C, Wadsworth MH 2nd, Kazer SW, Hughes TK, Doran B, Gatter GJ, Vukovic M, Taliaferro F, Mead BE, Guo Z, Wang JP, Gras D, Plaisant M, Ansari M, Angelidis I, Adler H, Sucre JMS, Taylor CJ, Lin B, Waghray A, Mitsialis V, Dwyer DF, Buchheit KM, Boyce JA, Barrett NA, Laidlaw TM, Carroll SL, Colonna L, Tkachev V, Peterson CW, Yu A, Zheng HB, Gideon HP, Winchell CG, Lin PL, Bingle CD, Snapper SB, Kropski JA, Theis FJ, Schiller HB, Zaragosi LE, Barbry P, Leslie A, Kiem HP, Flynn JL, Fortune SM, Berger B, Finberg RW, Kean LS, Garber M, Schmidt AG, Lingwood D, Shalek AK, Ordovas-Montanes J; HCA Lung Biological Network. Electronic address: lung-network@humancellatlas.org; HCA Lung Biological Network. SARS-CoV-2 Receptor ACE2 Is an Interferon-Stimulated Gene in Human Airway Epithelial Cells and Is Detected in Specific Cell Subsets across Tissues. *Cell*. 2020 May 28;181(5):1016-1035.e19. doi: 10.1016/j.cell.2020.04.035. Epub 2020 Apr 27. PMID: 32413319; PMCID: PMC7252096.

ZHOU Q, Gao Y, Wang X, Liu R, Du P, Wang X, Zhang X, Lu S, Wang Z, Shi Q, Li W, Ma Y, Luo X, Fukuoka T, Ahn HS, Lee MS, Liu E, Chen Y, Luo Z, Yang K; COVID-19 Evidence and Recommendations Working Group. Nosocomial infections among patients with COVID-19, SARS and MERS: a rapid review and meta-analysis. *Ann Transl Med*. 2020 May;8(10):629. doi: 10.21037/atm-20-3324. PMID: 32566566; PMCID: PMC7290630.

ZOU X, Chen K, Zou J, Han P, Hao J, Han Z. Single-cell RNA-seq data analysis on the receptor ACE2 expression reveals the potential risk of different human organs vulnerable to 2019-nCoV infection. *Front Med*. 2020 Apr;14(2):185-192. doi: 10.1007/s11684-020-0754-0. Epub 2020 Mar 12. PMID: 32170560; PMCID: PMC7088738.

APÊNDICE A - LISTA DE PUBLICAÇÕES NOS ÚLTIMOS 4 ANOS

1. FILHO, J.Q.; JUNIOR, F.S.; LIMA, T.B.R.; **VIANA, V.A.F.**; BURGOA, J.S.V.; SOARES, A.M.; LEITE, Á.M.; HERRON, S.A.; NEWLAND, H.L.; SARNAIK, K.S.; HANSON, G.F.; PAPIN, J.A.; MOORE, S.R.; LIMA, A.A.M. Perinatal Outcomes of Asynchronous Influenza Vaccination, Ceará, Brazil, 2013–2018. *Emerging Infectious Diseases*, 2021, 27(9), 2409-2420. DOI: 10.3201/eid2709.203791.
2. CLEMENTINO, M.; CAVALCANTE, K.F.; **VIANA, V.A.F.**; SILVA, D.O.; DAMASCENO, C.R.; SOUZA, J.F.; GONDIM, R.N.D.G.; JORGE, D.M.M.; MAGALHÃES, L.M.V.C.; ARRUDA, É.A.G.; NETO, R.J.P.; MEDEIROS, M.S.; SANTOS, A.A.; MAGALHÃES, P.J.C.; MELLO, L.P.; ARRUDA, E.; LIMA, A.A.M.; HAVT, A. Detection of SARS-CoV-2 in different human biofluids using the loop-mediated isothermal amplification assay: A prospective diagnostic study in Fortaleza, Brazil. *Journal of Medical Virology*, 2022, 94(8), 1-11. DOI: 10.1002/jmv.27842.
3. GONDIM, R.N.D.G.; ARRUDA, É.A.G.; NETO, R.J.P.; MEDEIROS, M.S.; QUIRINO-FILHO, J.; CLEMENTINO, M.A.; MAGALHÃES, L.M.V.C.; CAVALCANTE, K.F.; **VIANA, V.A.F.**; MELLO, L.P.; CARLOS, L.M.B.; HAVT, A.; LIMA, A.A.M. Cytokines, chemokines, and cells growth factors in patients with mild to moderate SARS-CoV-2 infection: A case-control study. *Journal of Medical Virology*, 2023, 95(8), e29044. DOI: 10.1002/jmv.29044.
4. PIRES-NETO, R.J.; CLEMENTINO, M.; MESQUITA, R.F.; LIMA, M.S.; MARTINS, R.B.; FERREIRA, I.; QUIRINO FILHO, J.; GONDIM, R.N.D.G.; MAGALHÃES, L.M.V.C.; CAVALCANTE, K.F.; **VIANA, V.A.F.**; MELLO, L.P.; SOUZA, J.K.; FONSECA, X.M.Q.C.; SANTOS, A.A.; MAGALHÃES, P.J.C.; HAVT, A.; ARRUDA, É.A.G.; SOUZA, J.P.; PONTELLI, M.; CASTRO, I.A.; LIMA, T.M.; VIANA, R.M.M.; JORGE, D.M.; MARCATO, P.D.; MONTEIRO, H.P.; ARRUDA, E.; LIMA, A.A.M. Pre-Clinical and Randomized Clinical Trial with Bromhexine and N-Acetylcysteine for COVID-19. *Translational Medicine: Open Access*, v. 1, n. 2, p. 68-75. 2023. Disponível em: <https://opastpublishers.com>.
5. DE SOUZA, W.M.; FUMAGALLI, M.J.; DE LIMA, S.T.S.; PARISE, P.L.; CARVALHO, D.C.M.; HERNANDEZ, C.; DE JESUS, R.; DELAFIORI, J.; CANDIDO, D.S.; CARREGARI, V.C.; MURARO, S.P.; SOUZA, G.F.; SIMÕES MELLO, L.M.; CLARO, I.M.; DIAZ, Y.; KATO, R.B.; TRENTIN, L.N.; COSTA, C.H.S.; MAXIMO, A.C.B.M.; CAVALCANTE, K.F.; FIUZA, T.S.; **VIANA, V.A.F.**; MELO, M.E.L.; FERRAZ, C.P.M.; SILVA, D.B.; DUARTE, L.M.F.; BARBOSA, P.P.; AMORIM, M.R.; JUDICE, C.C.; TOLEDO-TEIXEIRA, D.A.; RAMUNDO, M.S.; AGUILAR, P.V.; ARAÚJO, E.L.L.; COSTA, F.T.M.; CERQUEIRA-SILVA, T.; KHOURI, R.; BOAVENTURA, V.S.; FIGUEIREDO, L.T.M.; FANG, R.; MORENO, B.; LÓPEZ-VERGÈS, S.; MELLO, L.P.; SKAF, M.S.; CATHARINO, R.R.; GRANJA, F.; MARTINS-DE-SOUZA, D.; PLANTE, J.A.; PLANTE, K.S.; SABINO, E.C.; DIAMOND, M.S.; EUGENIN, E.; PROENÇA-MÓDENA, J.L.; FARIA, N.R.; WEAVER, S.C. Pathophysiology of chikungunya virus infection associated with fatal outcomes. *Cell Host & Microbe*, 2024, 32(4), 1–17. DOI: 10.1016/j.chom.2024.02.011.

ANEXO A - FICHA DE REGISTRO INDIVIDUAL - CASOS DE SÍNDROME RESPIRATÓRIA AGUDA GRAVE HOSPITALIZADO

Atendimento	42	Usou antiviral para gripe? _ _ 1-Sim 2-Não 9-Ignorado	43	Qual antiviral? _ _ 1-Oseltamivir 2-Zanamivir 3-Outro, especifique: _____	44	Data início do tratamento: _ _ _ _ _ _ _ _
	45	Recebeu tratamento antiviral para covid-19? _ _ 1-Sim 2-Não 9-Ignorado	46	Qual antiviral? _ _ 1-Nirmatrevir/ritonavir (Paxlovid*) 2- Baricitinibe (Olumiant*) 3-Outro, especifique _____	47	Data início do tratamento: _ _ _ _ _ _ _ _
	48	Houve internação? _ _ 1-Sim 2-Não 9-Ignorado	49	Data da internação por SRAG: _ _ _ _ _ _ _ _	50	UF de internação: _ _
	51	Município de internação: _____	Código (IBGE): _ _ _ _ _ _ _ _			
	52	Unidade de Saúde de internação: _____	Código (CNES): _ _ _ _ _ _ _ _			
	53	Internado em UTI? _ _ 1-Sim 2-Não 9-Ignorado	54	Data da entrada na UTI: _ _ _ _ _ _ _ _	55	Data da saída da UTI: _ _ _ _ _ _ _ _
	56	Uso de suporte ventilatório: _ _ 1-Sim, invasivo 2-Sim, não invasivo 3-Não 9-Ignorado	57	Raio X de Tórax: _ _ 1-Normal 2-Infiltrado intersticial 3-Consolidação 4-Misto 5-Outro: _____ 6-Não realizado 9-Ignorado	58	Data do Raio X: _ _ _ _ _ _ _ _
	59	Aspecto Tomografia _ _ 1-Típico covid-19 2- Indeterminado covid-19 3- Atípico covid-19 4-Negativo para Pneumonia 5-Outro _____ 6-Não realizado 9-Ignorado	60	Data da tomografia: _ _ _ _ _ _ _ _		
	61	Coletou amostra _ _ 1-Sim 2-Não 9-Ignorado	62	Data da coleta: _ _ _ _ _ _ _ _	63	Tipo de amostra: _ _ 1-Secreção de Naso-orofaringe 2-Lavado Bronco-alveolar 3-Tecido post-mortem 4-Outra, qual? _____ 5-LCR 9-Ignorado
	Dados Laboratoriais	64	Nº Requisição do GAL: _____			65
66		Data do resultado da pesquisa de antígenos: _ _ _ _ _ _ _ _			67	Resultado do Teste antigênico: _ _ 1-positivo 2- Negativo 3- Inconclusivo 4-Não realizado 5-Aguardando resultado 9-Ignorado
68		Laboratório que realizou o Teste antigênico: _____			Código (CNES): _ _ _ _ _ _ _ _	
69		Agente Etiológico - Teste antigênico: Positivo para Influenza? _ _ 1-Sim 2-Não 9-Ignorado Se sim, qual influenza? _ _ 1- Influenza A 2- Influenza B Positivo para outros vírus? _ _ 1-Sim 2-Não 9-Ignorado Se outros vírus respiratórios qual(is)? (marcar X) _ _ SARS-CoV-2 _ _ Vírus Sincial Respiratório _ _ Parainfluenza 1 _ _ Parainfluenza 2 _ _ Parainfluenza 3 _ _ Adenovírus _ _ Outro vírus respiratório, especifique: _____				
70		Resultado da RT- PCR/outro método por Biologia Molecular: _ _ 1-Detectável 2-Não Detectável 3- Inconclusivo 4-Não realizado 5-Aguardando resultado 9-Ignorado			71	Data do resultado RT-PCR/outro método por Biologia Molecular: _ _ _ _ _ _ _ _
72		Agente Etiológico - RT-PCR/outro método por Biologia Molecular: Positivo para Influenza? _ _ 1-Sim 2-Não 9-Ignorado Se sim, qual influenza? _ _ 1- Influenza A 2- Influenza B Influenza A, qual subtipo? _ _ 1-Influenza A(H1N1)pdm09 2-Influenza A/H3N2 3-Influenza A não subtipado 4-Influenza A não subtipável 5-Inconclusivo 6-Outro, especifique: _____ Influenza B, qual linhagem? _ _ 1-Victoria 2-Yamagatha 3-Não realizado 4-Inconclusivo 5-Outro, especifique: _____ Positivo para outros vírus? _ _ 1-Sim 2-Não 9-Ignorado Se outros vírus respiratórios, qual(is)? (marcar X) _ _ SARS-CoV-2 _ _ Vírus Sincial Respiratório _ _ Parainfluenza 1 _ _ Parainfluenza 2 _ _ Parainfluenza 3 _ _ Parainfluenza 4 _ _ Adenovírus _ _ Metapneumovírus _ _ Bocavírus _ _ Rinovírus _ _ Outro vírus respiratório, especifique: _____				
73		Laboratório que realizou RT-PCR/outro método por Biologia Molecular: _____			Código (CNES): _ _ _ _ _ _ _ _	
74		Tipo de amostra sorológica para SARS-Cov-2: _ _ 1- Sangue/plasma/soro 2-Outra, qual? _____ 9-Ignorado			75	Data da coleta: _ _ _ _ _ _ _ _
76		Tipo de Sorologia para SARS-Cov-2: _ _ 1-Teste rápido 2-Elisa 3- Quimiluminescência 4- Outro, qual? _____ Resultado do Teste Sorológico para SARS-CoV-2: _ _ IgG _ _ IgM _ _ IgA 1-Positivo 2-Negativo 3- Inconclusivo 4-Não realizado 5-Aguarda resultado 9-Ignorado			77	Data do resultado: _ _ _ _ _ _ _ _
Conclusão		78	Classificação final do caso: _ _ 1-SRAG por influenza 2-SRAG por outro vírus respiratório 3-SRAG por outro agente etiológico, qual _____ 4-SRAG não especificado 5-SRAG por covid-19			79
	80	Evolução do Caso: _ _ 1- Cura 2- Óbito 3-Óbito por outras Causas 9-Ignorado			81	Data da alta ou óbito: _ _ _ _ _ _ _ _
83	Número D.O: _ _ _ _ _ _ _ _ _ _ _ _ _ _ - _ _					
84	OBSERVAÇÕES:					
85	Profissional de Saúde Responsável: _____			86	Registro Conselho/Matrícula: _ _ _ _ _ _ _ _	

ANEXO B - RESOLUÇÃO DO CONSELHO NACIONAL DE SAÚDE (CNS) Nº 510, DE 07 DE ABRIL DE 2016



AUTUADO: ST. JUDE MEDICAL BRASIL LTDA. CNPJ/CPF: 00.986.846/0001-42
 25759.664725/2012-86 - AIS:0952625/12-1 - GGPAF/ANVISA
 PENALIDADE DE MULTA NO VALOR DE R\$ 12.000,00 (DOZE MIL REAIS)
 AUTUADO: VALÉRIA MARIA BALDUINO PONTES CNPJ/CPF: 24.791.113/0001-10
 25351.607888/2012-69 - AIS:0873781/12-9 - GGPAF/ANVISA
 PENALIDADE DE MULTA NO VALOR DE R\$ 2.000,00 (DOIS MIL REAIS)
 AUTUADO: VANILDA RAMOS DOS SANTOS ALMEIDA CNPJ/CPF: 01.865.461/0001-90
 25351.621783/2012-01 - AIS:0893200/12-0 - GGPAF/ANVISA
 PENALIDADE DE MULTA NO VALOR DE R\$ 2.000,00 (DOIS MIL REAIS)
 AUTUADO: MELQUIADES GAYTANO CLEMENTE JR 25351.432255/2015-28 - AIS:0626406/15-9 - GGPAF/ANVISA
 PENALIDADE DE MULTA NO VALOR DE R\$ 18.000,00 (DEZOITO MIL REAIS)
 AUTUADO: GLADISTONE VIEIRA CORREA CNPJ/CPF: 038.691.052-91
 25351.503621/2010-37 - AIS:661475/10-2 - GGPAF/ANVISA
 PENALIDADE DE MULTA NO VALOR DE R\$ 2.000,00 (DOIS MIL REAIS) E ARQUIVAMENTO POR INSUBSISTÊNCIA DAS INFRAÇÕES CONSIGNADAS NOS ITENS 2 E 3 DO AIS
 AUTUADO: ELDA DE ALMEIDA ANTONIO CNPJ/CPF: 895.881.938-34
 25759.602436/2013-17 - AIS:0862377/13-5 - GGPAF/ANVISA
 PENALIDADE DE ADVERTÊNCIA
 AUTUADO: NEVE INDÚSTRIA E COMÉRCIO DE PRODUTOS CIRÚRGICOS LTDA CNPJ/CPF: 54.858.014/0001-70
 25767.724709/2009-17 - AIS:525608/09-9 - GGPAF/ANVISA
 PENALIDADE DE ADVERTÊNCIA
 AUTUADO: IRMANDADE DA SANTA CASA DE MISERICÓRDIA DE SÃO PAULO CNPJ/CPF: 62.779.145/0001-90
 25759.702472/2012-09 - AIS:1005209/12-7 - GGPAF/ANVISA
 ARQUIVAMENTO POR INSUBSISTÊNCIA DO AIS
 AUTUADO: WILSON SONS AGÊNCIA MARÍTIMA LTDA CNPJ/CPF: 00.423.733/0004-81
 25760.780753/2010-20 - AIS:978002/10-5 - GGPAF/ANVISA
 ARQUIVAMENTO POR INSUBSISTÊNCIA DO AIS
 AUTUADO: ILZA DA SILVA DIAS KIWELOWICZ CNPJ/CPF: 299.022.907-87
 25759.398613/2011-90 - AIS: 557667/11-9 - GGPAF/ANVISA
 PENALIDADE DE ADVERTÊNCIA

RODRIGO JOSÉ VIANA OTTONI

CÂMARA DE MEDICAMENTOS SECRETARIA EXECUTIVA

DECISÃO Nº 4, DE 20 DE MAIO DE 2016

A SECRETARIA EXECUTIVA DA CÂMARA DE REGULAÇÃO DO MERCADO DE MEDICAMENTOS (CMED), com fulcro no inciso XIV do art. 6º da Lei n.º 10.742/2003, no exercício da competência que lhe confere o inciso VIII do art. 12 da Resolução CMED n.º 3/2003, decide:

Acólher o Relatório n.º 39/2016/SE/CMED, de 29 de abril de 2016, referente ao Processo Administrativo n.º 25351.026214/2014-95, e adotar como razão de decidir os fundamentos nele contidos para condenar HELP FARMA PRODUTOS FARMACÊUTICOS LTDA. (CNPJ 02.460.736/0001-78) à multa de R\$ 2.153.573,27 (dois milhões cento e cinquenta e três mil quinhentos e setenta e três reais e vinte e sete centavos) por infração ao art. 8º da Lei n.º 10.742/2003.

Acólher o Relatório n.º 40/2016/SE/CMED, de 29 de abril de 2016, referente ao Processo Administrativo n.º 25351.341536/2014-32, e adotar como razão de decidir os fundamentos nele contidos para absolver FARMARIN INDÚSTRIA E COMÉRCIO LTDA. (CNPJ 58.635.830/0001-75) quanto à infração ao art. 8º da Lei n.º 10.742/2003.

Acólher o Relatório n.º 41/2016/SE/CMED, de 6 de maio de 2016, referente ao Processo Administrativo n.º 25351.172362/2014-74, e adotar como razão de decidir os fundamentos nele contidos para condenar EMS S.A. (CNPJ 57.507.378/0003-65) à multa de R\$ 440.688,23 (quatrocentos e quarenta mil seiscentos e oitenta e oito reais e vinte e três centavos) por infração ao art. 8º da Lei n.º 10.742/2003.

Acólher o Relatório n.º 42/2016/SE/CMED, de 6 de maio de 2016, referente ao Processo Administrativo n.º 25351.192187/2014-11, e adotar como razão de decidir os fundamentos nele contidos para condenar FARMACONN LTDA. (CNPJ 04.159.816/0001-13) à multa de R\$ 588,47 (quinhentos e oitenta e oito reais e quarenta e sete centavos) por infração ao art. 8º da Lei n.º 10.742/2003.

Acólher o Relatório n.º 43/2016/SE/CMED, de 13 de maio de 2016, referente ao Processo Administrativo n.º 25351.268190/2014-49, e adotar como razão de decidir os fundamentos nele contidos para absolver GALDERMA BRASIL LTDA. (CNPJ 00.317.372/0001-46) quanto à infração ao art. 8º da Lei n.º 10.742/2003.

Acólher o Relatório n.º 44/2016/SE/CMED, de 13 de maio de 2016, referente ao Processo Administrativo n.º 25351.341500/2014-12, e adotar como razão de decidir os fundamentos nele contidos para absolver ACTAVIS FARMACÊUTICA LTDA. (CNPJ 33.150.764/0001-12) quanto à infração ao art. 8º da Lei n.º 10.742/2003.

Acólher o Relatório n.º 45/2016/SE/CMED, de 13 de maio de 2016, referente ao Processo Administrativo n.º 25351.163479/2014-08, e adotar como razão de decidir os fundamentos nele contidos para condenar UM - DISTRIBUIDORA DE MEDICAMENTOS LTDA (CNPJ 72.704.513/0001-94) à multa de R\$ 12.026,74 (doze mil vinte e seis reais e setenta e quatro centavos) por infração ao art. 8º da Lei n.º 10.742/2003.

Acólher o Relatório n.º 46/2016/SE/CMED, de 13 de maio de 2016, referente ao Processo Administrativo n.º 25351.566391/2013-72, e adotar como razão de decidir os fundamentos nele contidos para condenar LABORATÓRIOS FERRING LTDA. (CNPJ 74.232.034/0001-48) à multa de R\$ 13.909,42 (treze mil novecentos e nove reais e quarenta e dois centavos) por infração ao art. 8º da Lei n.º 10.742/2003.

LEANDRO PINHEIRO SAFATLE
Secretário Executivo

CONSELHO NACIONAL DE SAÚDE

RESOLUÇÃO Nº 510, DE 7 DE ABRIL DE 2016

O Plenário do Conselho Nacional de Saúde em sua Quinquagésima Nona Reunião Extraordinária, realizada nos dias 06 e 07 de abril de 2016, no uso de suas competências regimentais e atribuições conferidas pela Lei n.º 8.080, de 19 de setembro de 1990, pela Lei n.º 8.142, de 28 de dezembro de 1990, pelo Decreto n.º 5.839, de 11 de julho de 2006, e

Considerando que a ética em uma construção humana, portanto histórica, social e cultural;

Considerando que a ética em pesquisa implica o respeito pela dignidade humana e a proteção devida aos participantes das pesquisas científicas envolvendo seres humanos;

Considerando que o agir ético do pesquisador demanda ação consciente e livre do participante;

Considerando que a pesquisa em ciências humanas e sociais exige respeito e garantia do pleno exercício dos direitos dos participantes, devendo ser concebida, avaliada e realizada de modo a prevenir e evitar possíveis danos aos participantes;

Considerando que as Ciências Humanas e Sociais têm especificidades nas suas concepções e práticas de pesquisa, na medida em que nelas prevalece uma aceitação pluralista de ciência da qual decorre a adoção de múltiplas perspectivas teórico-metodológicas, bem como lidam com atribuições de significado, práticas e representações, sem intervenção direta no corpo humano, com natureza e grau de risco específico;

Considerando que a relação pesquisador-participante se constitui continuamente no processo da pesquisa, podendo ser redefinida a qualquer momento no diálogo entre subjetividades, implicando reflexividade e construção de relações não hierárquicas;

Considerando os documentos que constituem os pilares do reconhecimento e da afirmação da dignidade, da liberdade e da autonomia do ser humano, como a Declaração Universal dos Direitos Humanos, de 1948 e a Declaração Interamericana de Direitos e Deveres Humanos, de 1948;

Considerando a existência do sistema dos Comitês de Ética em Pesquisa e da Comissão Nacional de Ética em Pesquisa;

Considerando que a Resolução 466/12, no artigo XIII.3, reconhece as especificidades éticas das pesquisas nas Ciências Humanas e Sociais e de outras que se utilizam de metodologias próprias dessas áreas, dadas suas particularidades;

Considerando que a produção científica deve implicar benefícios atuais ou potenciais para o ser humano, para a comunidade na qual está inserido e para a sociedade, possibilitando a promoção de qualidade digna de vida a partir do respeito aos direitos civis, sociais, culturais e a um meio ambiente ecologicamente equilibrado; e

Considerando a importância de se construir um marco normativo claro, preciso e plenamente compreensivo por todos os envolvidos nas atividades de pesquisa em Ciências Humanas e Sociais, resolve:

Art. 1º Esta Resolução dispõe sobre as normas aplicáveis a pesquisas em Ciências Humanas e Sociais cujos procedimentos metodológicos envolvam a utilização de dados diretamente obtidos com os participantes ou de informações identificáveis ou que possam acarretar riscos maiores do que os existentes na vida cotidiana, na forma definida nesta Resolução.

Parágrafo único. Não serão registradas nem avaliadas pelo sistema CEP/CONEP:

I - pesquisa de opinião pública com participantes não identificados;

II - pesquisa que utilize informações de acesso público, nos termos da Lei n.º 12.527, de 18 de novembro de 2011;

III - pesquisa que utilize informações de domínio público;

IV - pesquisa censitária;

V - pesquisa com bancos de dados, cujas informações são agregadas, sem possibilidade de identificação individual; e

VI - pesquisa realizada exclusivamente com textos científicos para revisão da literatura científica;

VII - pesquisa que objetiva o aprofundamento teórico de situações que emergem espontaneamente e contingencialmente na prática profissional, desde que não revelem dados que possam identificar o sujeito; e

III - atividade realizada com o intuito exclusivamente de educação, ensino ou treinamento sem finalidade de pesquisa científica, de alunos de graduação, de curso técnico, ou de profissionais em especialização;

§ 1º O Não se enquadram no inciso antecedente os Trabalhos de Conclusão de Curso, monografias e similares, devendo-se, nestes casos, apresentar o protocolo de pesquisa ao sistema CEP/CONEP;

§ 2º O Caso, durante o planejamento ou a execução da atividade de educação, ensino ou treinamento surja a intenção de incorporação dos resultados dessas atividades em um projeto de pesquisa, deverá-se, de forma obrigatória, apresentar o protocolo de pesquisa ao sistema CEP/CONEP.

Capítulo I DÓS TERMOS E DEFINIÇÕES

Art. 2º Para os fins desta Resolução, adotam-se os seguintes termos e definições:

I - assentimento livre e esclarecido: anuência do participante da pesquisa - criança, adolescente ou indivíduos impedidos de forma temporária ou não de consentir, na medida de sua compreensão e respeitadas suas singularidades, após esclarecimento sobre a natureza da pesquisa, justificativa, objetivos, métodos, potenciais benefícios e riscos. A obtenção do assentimento não elimina a necessidade do consentimento do responsável;

II - assistência ao participante da pesquisa: é aquela prestada para atender danos imateriais decorrentes, direta ou indiretamente, da pesquisa;

III - benefícios: contribuições atuais ou potenciais da pesquisa para o ser humano, para a comunidade na qual está inserido e para a sociedade, possibilitando a promoção de qualidade digna de vida, a partir do respeito aos direitos civis, sociais, culturais e a um meio ambiente ecologicamente equilibrado;

IV - confidencialidade: é a garantia do resguardo das informações dadas em confiança e a proteção contra a sua revelação não autorizada;

V - consentimento livre e esclarecido: anuência do participante da pesquisa ou de seu representante legal, livre de simulação, fraude, erro ou intimidação, após esclarecimento sobre a natureza da pesquisa, sua justificativa, seus objetivos, métodos, potenciais benefícios e riscos;

VI - informações de acesso público: dados que podem ser utilizados na produção de pesquisa e na transmissão de conhecimento e que se encontram disponíveis sem restrição ao acesso dos pesquisadores e dos cidadãos em geral, não estando sujeitos a limitações relacionadas à privacidade, à segurança ou ao controle de acesso. Essas informações podem estar processadas, ou não, e contidas em qualquer meio, suporte e formato produzido ou gerido por órgãos públicos ou privados;

VII - dano material: lesão que atinge o patrimônio do participante da pesquisa em virtude das características ou dos resultados do processo de pesquisa, impondo uma despesa pecuniária ou diminuindo suas receitas auferidas ou que poderiam ser auferidas;

VIII - dano imaterial: lesão em direito ou bem da personalidade, tais como integridades física e psíquica, saúde, honra, imagem, e privacidade, ilicitamente produzida ao participante da pesquisa por características ou resultados do processo de pesquisa;

IX - discriminação: caracterização ou tratamento social de uma pessoa ou grupo de pessoas, com consequente violação da dignidade humana, dos direitos humanos e sociais e das liberdades fundamentais dessa pessoa ou grupo de pessoas;

X - esclarecimento: processo de apresentação clara e acessível da natureza da pesquisa, sua justificativa, seus objetivos, métodos, potenciais benefícios e riscos, concebido na medida da compreensão do participante, a partir de suas características individuais, sociais, econômicas e culturais, e em razão das abordagens metodológicas aplicadas. Todos esses elementos determinam se o esclarecimento dar-se-á por documento escrito, por imagem ou de forma oral, registrada ou sem registro;

XI - estigmatização: atribuição de conteúdo negativo a uma ou mais características (estigma) de uma pessoa ou grupo de pessoas, com consequente violação à dignidade humana, aos direitos humanos e liberdades fundamentais dessa pessoa ou grupo de pessoas;

XII - etapas preliminares de uma pesquisa: são assim consideradas as atividades que o pesquisador tem que desenvolver para averiguar as condições de possibilidade de realização da pesquisa, incluindo investigação documental e contatos diretos com possíveis participantes, sem sua identificação e sem o registro público e formal das informações assim obtidas; não devendo ser confundidas com "estudos exploratórios" ou com "pesquisas piloto", que devem ser consideradas como projetos de pesquisas. Incluem-se nas etapas preliminares as visitas às comunidades, aos serviços, às conversas com liderança comunitárias, entre outros;

XIII - participante da pesquisa: indivíduo ou grupo, que não sendo membro da equipe de pesquisa, dela participa de forma esclarecida e voluntária, mediante a concessão de consentimento e também, quando couber, de assentimento, nas formas descritas nesta resolução;

XIV - pesquisa de opinião pública: consulta verbal ou escrita de caráter pontual, realizada por meio de metodologia específica, através da qual o participante, é convidado a expressar sua preferência, avaliação ou o sentido que atribui a temas, atuação de pessoas e organizações, ou a produtos e serviços; sem possibilidade de identificação do participante;

XV - pesquisa encoberta: pesquisa conduzida sem que os participantes sejam informados sobre objetivos e procedimentos do estudo, e sem que seu consentimento seja obtido previamente ou durante a realização da pesquisa. A pesquisa encoberta somente se justifica em circunstâncias nas quais a informação sobre objetivos e procedimentos alteraria o comportamento alvo do estudo ou quando a utilização desse método se apresenta como a única forma de condução do estudo, devendo ser explicitado ao CEP o procedimento a ser

ANEXO B - RESOLUÇÃO DO CONSELHO NACIONAL DE SAÚDE (CNS) Nº 510, DE 07 DE ABRIL DE 2016

Nº 98, terça-feira, 24 de maio de 2016

Diário Oficial da União - Seção 1

ISSN 1677-7042

45



adotado pelo pesquisador com o participante, no que se refere aos riscos, comunicação ao participante e uso dos dados coletados, além do compromisso ou não com a confidencialidade. Sempre que se mostre factível, o consentimento dos participantes deverá ser buscado posteriormente;

XVII - pesquisa em ciências humanas e sociais: aquelas que se voltam para o conhecimento, compreensão das condições, existência, vivência e saberes das pessoas e dos grupos, em suas relações sociais, institucionais, seus valores culturais, suas ordenações históricas e políticas e suas formas de subjetividade e comunicação, de forma direta ou indireta, incluindo as modalidades de pesquisa que envolvam intervenção;

XVIII - pesquisador responsável: pessoa com no mínimo título de tecnólogo, bacharel ou licenciatura, responsável pela coordenação e realização da pesquisa e pela integridade e bem estar dos participantes no processo de pesquisa. No caso de discentes de graduação que realizam pesquisas para a elaboração do Trabalho de Conclusão de Curso, a pesquisa será registrada no CEP, sob responsabilidade do respectivo orientador do TCC;

XIX - preconceito: valor negativo atribuído a uma pessoa ou grupo de pessoas, com consequente violação dos direitos civis e políticos e econômicos, sociais e culturais;

XX - privacidade: direito do participante da pesquisa de manter o controle sobre suas escolhas e informações pessoais e de resguardar sua intimidade, sua imagem e seus dados pessoais, sendo uma garantia de que essas escolhas de vida não sofrerão invasões indevidas, pelo controle público, estatal ou não estatal, e pela re-privacização social a partir das características ou dos resultados da pesquisa;

XXI - processo de consentimento e de assentimento: processo pautado na construção de relação de confiança entre pesquisador e participante da pesquisa, em conformidade com sua cultura e continuamente aberto ao diálogo e ao questionamento, não sendo o registro de sua obtenção necessariamente escrito;

XXII - protocolo de pesquisa: conjunto de documentos contemplando a folha de rosto e o projeto de pesquisa com a descrição da pesquisa em seus aspectos fundamentais e as informações relativas ao participante da pesquisa, à qualificação dos pesquisadores e a todas as instâncias responsáveis. Aplica-se o disposto na norma operacional do CNS em vigor ou outra que venha a substituí-la, no que couber e quando não houver prejuízo no estabelecido nesta Resolução;

XXIII - registro do consentimento ou do assentimento: documento em qualquer meio, formatado ou midiático, como papel, áudio, filmagem, mídia eletrônica e digital, que registra a concessão de consentimento ou de assentimento livre e esclarecido, sendo a forma de registro escolhida a partir das características individuais, sociais, linguísticas, econômicas e culturais do participante da pesquisa e em razão das abordagens metodológicas aplicadas;

XXIV - relatório final: aquele apresentado no encerramento da pesquisa, contendo todos os seus resultados;

XXV - ressarcimento: compensação material dos gastos decorrentes da participação na pesquisa, ou seja, despesas do participante e seus acompanhantes, tais como transporte e alimentação;

XXVI - vulnerabilidade: situação na qual pessoa ou grupo de pessoas tenha reduzida a capacidade de tomar decisões e opor resistência na situação da pesquisa, em decorrência de fatores individuais, psicológicos, econômicos, culturais, sociais ou políticos.

Capítulo II
DOS PRINCÍPIOS ÉTICOS DAS PESQUISAS EM CIÊNCIAS HUMANAS E SOCIAIS

Art. 3 - São princípios éticos das pesquisas em Ciências Humanas e Sociais:

I - reconhecimento da liberdade e autonomia de todos os envolvidos no processo de pesquisa, inclusive da liberdade científica e acadêmica;

II - defesa dos direitos humanos e recusa do arbítrio e do autoritarismo nas relações que envolvem os processos de pesquisa;

III - respeito aos valores culturais, sociais, morais e religiosos, bem como aos hábitos e costumes, dos participantes das pesquisas;

IV - empenho na ampliação e consolidação da democracia por meio da socialização da produção de conhecimento resultante da pesquisa, inclusive em formato acessível ao grupo ou população que foi pesquisada;

V - recusa de todas as formas de preconceito, incentivando o respeito à diversidade, à participação de indivíduos e grupos vulneráveis e discriminados e às diferenças dos processos de pesquisa;

VI - garantia de assentimento ou consentimento dos participantes das pesquisas, esclarecidos sobre seu sentido e implicações;

VII - garantia da confidencialidade das informações, da privacidade dos participantes e da proteção de sua identidade, inclusive do uso de sua imagem e voz;

VIII - garantia da não utilização, por parte do pesquisador, das informações obtidas em pesquisa em prejuízo dos seus participantes;

IX - compromisso de todos os envolvidos na pesquisa de não criar, manter ou ampliar as situações de risco ou vulnerabilidade para indivíduos e coletividades, nem acentuar o estigma, o preconceito ou a discriminação; e

X - compromisso de proporcionar assistência a eventuais danos materiais e imateriais, decorrentes da participação na pesquisa, conforme o caso sempre e enquanto necessário.

Capítulo III
DO PROCESSO DE CONSENTIMENTO E DO ASSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

Art. 4 - O processo de consentimento e do assentimento livre e esclarecido envolve o estabelecimento de relação de confiança entre pesquisador e participante, continuamente aberto ao diálogo e ao questionamento, podendo ser obtido ou registrado em qualquer das fases de execução da pesquisa, bem como retirado a qualquer momento, sem qualquer prejuízo ao participante.

Art. 5 - O processo de comunicação do consentimento e do assentimento livre e esclarecido pode ser realizado por meio de sua expressão oral, escrita, língua de sinais ou de outras formas que se mostrem adequadas, devendo ser consideradas as características individuais, sociais, econômicas e culturais da pessoa ou grupo de pessoas participante da pesquisa e as abordagens metodológicas aplicadas.

§ 1 - O processo de comunicação do consentimento e do assentimento livre e esclarecido deve ocorrer de maneira espontânea, clara e objetiva, e evitar modalidades excessivamente formais, num clima de mútua confiança, assegurando uma comunicação plena e interativa.

§ 2 - No processo de comunicação do consentimento e do assentimento livre e esclarecido, o participante deverá ter a oportunidade de esclarecer suas dúvidas, bem como dispor do tempo que lhe for adequado para a tomada de uma decisão autônoma.

Art. 6 - O pesquisador deverá buscar o momento, condição e local mais adequados para que os esclarecimentos sobre a pesquisa sejam efetuados, considerando, para isso, as peculiaridades do convidado a participar da pesquisa, a quem será garantido o direito de recusa.

Art. 7 - O pesquisador deverá assegurar espaço para que o participante possa expressar seus receios ou dúvidas durante o processo de pesquisa, evitando qualquer forma de imposição ou constrangimento, respeitando sua cultura.

Art. 8 - As informações sobre a pesquisa devem ser transmitidas de forma acessível e transparente para que o convidado a participar de uma pesquisa, ou seu representante legal, possa se manifestar, de forma autônoma, consciente, livre e esclarecida.

Art. 9 - São direitos dos participantes:

I - ser informado sobre a pesquisa;

II - desistir a qualquer momento de participar da pesquisa, sem qualquer prejuízo;

III - ter sua privacidade respeitada;

IV - ter garantida a confidencialidade das informações pessoais;

V - decidir se sua identidade será divulgada e quais são, dentre as informações que forneceu, as que podem ser tratadas de forma pública;

VI - ser indenizado pelo dano decorrente da pesquisa, nos termos da Lei; e

VII - o ressarcimento das despesas diretamente decorrentes de sua participação na pesquisa.

Seção I

Da obtenção do Consentimento e do Assentimento

Art. 10 - O pesquisador deve esclarecer o potencial participante, na medida de sua compreensão e respeitadas suas singularidades, sobre a natureza da pesquisa, seus objetivos, métodos, direitos, riscos e potenciais benefícios.

Art. 11 - O consentimento do participante da pesquisa deverá ser particularmente garantido aquele que, embora plenamente capaz, esteja exposto a condicionamentos específicos, ou sujeito a relação de autoridade ou de dependência, caracterizando situações passíveis de limitação da autonomia.

Art. 12 - Deverá haver justificativa da escolha de crianças, de adolescentes e de pessoas em situação de diminuição de sua capacidade de decisão no protocolo a ser aprovado pelo sistema CEP/CONEP.

Parágrafo único. Nos casos previstos no caput deverão ser obtidos o assentimento do participante e o consentimento livre e esclarecido, por meio dos representantes legais do participante da pesquisa, preservado o direito à informação e à autonomia do participante, de acordo com a sua capacidade.

Art. 13 - Em comunidades cuja cultura reconheça a autoridade do líder ou do coletivo sobre o indivíduo, como é o caso de algumas comunidades tradicionais, indígenas ou religiosas, por exemplo, a obtenção da autorização para a pesquisa deve respeitar tal particularidade, sem prejuízo do consentimento individual, quando possível e desejável.

Art. 14 - Quando for inviável a realização do processo de Consentimento Livre e Esclarecido, a dispensa desse processo deve ser justificadamente solicitada pelo pesquisador responsável ao Sistema CEP/CONEP para apreciação.

Seção II

Do Registro do Consentimento e do Assentimento

Art. 15 - O Registro do Consentimento e do Assentimento é o meio pelo qual é explicitado o consentimento livre e esclarecido do participante ou de seu responsável legal, sob a forma escrita, sonora, imagética, ou em outras formas que atendam às características da pesquisa e dos participantes, devendo conter informações em linguagem clara e de fácil entendimento para o suficiente esclarecimento sobre a pesquisa.

§ 1º Quando não houver registro de consentimento e do assentimento, o pesquisador deverá entregar documento ao participante que contemple as informações previstas para o consentimento livre e esclarecido sobre a pesquisa.

§ 2º A obtenção de consentimento pode ser comprovada também por meio de testemunha que não componha a equipe de pesquisa e que acompanhou a manifestação do consentimento.

Art. 16 - O pesquisador deverá justificar o meio de registro mais adequado, considerando, para isso, o grau de risco envolvido, as características do processo da pesquisa e do participante.

§ 1º Os casos em que seja inviável o Registro de Consentimento ou do Assentimento Livre e Esclarecido ou em que este registro signifique riscos substanciais à privacidade e confidencialidade dos dados do participante ou aos vínculos de confiança entre pesquisador e pesquisado, a dispensa deve ser justificada pelo pesquisador responsável ao sistema CEP/CONEP.

§ 2º A dispensa do registro de consentimento ou de assentimento não isenta o pesquisador do processo de consentimento ou de assentimento, salvo nos casos previstos nesta Resolução.

§ 3º A dispensa do Registro do Consentimento deverá ser avaliada e aprovada pelo sistema CEP/CONEP.

Art. 17 - O Registro de Consentimento Livre e Esclarecido, em seus diferentes formatos, deverá conter esclarecimentos suficientes sobre a pesquisa, incluindo:

I - a justificativa, os objetivos e os procedimentos que serão utilizados na pesquisa, com informação sobre métodos a serem utilizados, em linguagem clara e acessível, aos participantes da pesquisa, respeitada a natureza da pesquisa;

II - a explicitação dos possíveis danos decorrentes da participação na pesquisa, além da apresentação das providências e cautelas a serem empregadas para evitar situações que possam causar danos, considerando as características do participante da pesquisa;

III - a garantia de plena liberdade do participante da pesquisa para decidir sobre sua participação, podendo retirar seu consentimento, em qualquer fase da pesquisa, sem prejuízo algum;

IV - a garantia de manutenção do sigilo e da privacidade dos participantes da pesquisa seja pessoa ou grupo de pessoas, durante todas as fases da pesquisa, exceto quando houver sua manifestação explícita em sentido contrário, mesmo após o término da pesquisa;

V - informação sobre a forma de acompanhamento e a assistência a que terão direito os participantes da pesquisa, inclusive considerando benefícios, quando houver;

VI - garantia aos participantes do acesso aos resultados da pesquisa;

VII - explicitação da garantia ao participante de ressarcimento e a descrição das formas de cobertura das despesas realizadas pelo participante decorrentes da pesquisa, quando houver;

VIII - a informação do endereço, e-mail e contato telefônico, dos responsáveis pela pesquisa;

IX - breve explicação sobre o que é o CEP, bem como endereço, e-mail e contato telefônico do CEP local e, quando for o caso, do CONEP;

X - a informação sobre o que o participante tem a direito e a responsabilidade de cumprir.

§ 1 - O Nos casos em que algum dos itens não for contemplado na modalidade de registro escolhida, tal informação deverá ser entregue ao participante em documento complementar, de maneira a garantir que todos os itens supracitados sejam informados aos participantes.

§ 2 - O Nos casos em que o consentimento ou o assentimento livre e esclarecido não for registrado por escrito, o participante poderá ter acesso ao registro do consentimento ou do assentimento sempre que solicitado.

§ 3 - O Nos casos em que o consentimento ou o assentimento livre e esclarecido for registrado por escrito uma via, assinada pelo participante e pelo pesquisador responsável, deve ser entregue ao participante e a buscar indenização.

§ 4 - O assentimento do participante da pesquisa deverá constar do registro do consentimento.

Capítulo IV
DOS RISCOS

Art. 18 - Nos projetos de pesquisa em Ciências Humanas e Sociais, a definição e a gradação do risco resultam da apreciação dos seus procedimentos metodológicos e do seu potencial de causar danos maiores ao participante do que os existentes na vida cotidiana, em consonância com o caráter processual e dialógico dessas pesquisas.

Art. 19 - O pesquisador deve estar sempre atento aos riscos que a pesquisa possa acarretar aos participantes em decorrência dos seus procedimentos, devendo para tanto serem adotadas medidas de precaução e proteção, a fim de evitar danos ou atenuar seus efeitos.

§ 1 - Quando o pesquisador perceber qualquer possibilidade de dano ao participante, decorrente da participação na pesquisa, deverá discutir com os participantes as providências cabíveis, que podem incluir o encerramento da pesquisa e informar o sistema CEP/CONEP.

§ 2 - O participante da pesquisa que vier a sofrer qualquer tipo de dano resultante de sua participação na pesquisa, previsto ou não no Registro de Consentimento Livre e Esclarecido, tem direito a assistência e a buscar indenização.

Art. 20 - O pesquisador deverá adotar todas as medidas cabíveis para proteger o participante quando criança, adolescente, ou qualquer pessoa cuja autonomia esteja reduzida ou que esteja sujeita a relação de autoridade ou dependência que caracterize situação de limitação da autonomia, reconhecendo sua situação peculiar de vulnerabilidade, independentemente do nível de risco da pesquisa.

Art. 21 - O risco previsto no protocolo será graduado nos níveis mínimo, baixo, moderado ou elevado, considerando sua magnitude em função de características e circunstâncias do projeto, conforme definição de Resolução específica sobre tipificação e gradação de risco e sobre tramitação dos protocolos.

§ 1 - O tramitação dos protocolos será diferenciada de acordo com a gradação de risco.

§ 2 - A gradação do risco deve distinguir diferentes níveis de precaução e proteção em relação ao participante da pesquisa.

Este documento pode ser verificado no endereço eletrônico <http://www.in.gov.br/autenticidade.html>, pelo código 00012016052400045

Documento assinado digitalmente conforme MP nº 2.200-2 de 24/08/2001, que institui a Infraestrutura de Chaves Públicas Brasileira - ICP-Brasil.

ANEXO B - RESOLUÇÃO DO CONSELHO NACIONAL DE SAÚDE (CNS) Nº 510, DE 07 DE ABRIL DE 2016



46

ISSN 1677-7042

Diário Oficial da União - Seção 1

Nº 98, terça-feira, 24 de maio de 2016

Capítulo V DO PROCEDIMENTO DE ANÁLISE ÉTICA NO SISTEMA CEP/CONEP

Art. 22. O protocolo a ser submetido à avaliação ética somente será apreciado se for apresentada toda a documentação solicitada pelo sistema CEP/CONEP, tal como descrita, a esse respeito, na norma operacional do CNS em vigor, no que couber e quando não houver prejuízo no estabelecimento desta Resolução, considerando a natureza e as especificidades de cada pesquisa.

Art. 23. Os projetos de pesquisa serão inscritos na Plataforma Brasil, para sua avaliação ética, da forma prevista nesta Resolução e na Resolução específica de gradação, tipificação de risco e tramitação dos protocolos.

Art. 24. Todas as etapas preliminares necessárias para que o pesquisador elabore seu projeto não são alvo de avaliação do sistema CEP/CONEP.

Art. 25. A avaliação a ser feita pelo Sistema CEP/CONEP incidirá sobre os aspectos éticos dos projetos, considerando os riscos e a devida proteção dos direitos dos participantes da pesquisa.

§ 1º. A avaliação científica dos aspectos teóricos dos projetos submetidos a essa Resolução compete às instâncias acadêmicas específicas, tais como comissões acadêmicas de pesquisa, bancas de pós-graduação, instituições de fomento à pesquisa, dentre outros. Não cabe ao Sistema CEP/CONEP a análise do desenho metodológico em si.

§ 2º. A avaliação a ser realizada pelo Sistema CEP/CONEP incidirá somente sobre os procedimentos metodológicos que impliquem em riscos aos participantes.

Art. 26. A análise ética dos projetos de pesquisa de que trata esta Resolução só poderá ocorrer nos Comitês de Ética em Pesquisa que comportarem representação equitativa de membros das Ciências Humanas e Sociais, devendo os relatores serem escolhidos dentre os membros qualificados nessa área de conhecimento.

Art. 27. A pesquisa realizada por alunos de graduação e de pós-graduação, que seja parte de projeto do orientador já aprovado pelo sistema CEP/Conep, pode ser apresentada como emenda ao projeto aprovado, desde que não contenha modificação essencial nos objetivos e na metodologia do projeto original.

Capítulo VI DO PESQUISADOR RESPONSÁVEL

Art. 28. A responsabilidade do pesquisador é indelegável e indeclinável e compreende os aspectos éticos e legais, cabendo-lhe:

I - apresentar o protocolo devidamente instruído ao sistema CEP/Conep, aguardando a decisão de aprovação ética, antes de iniciar a pesquisa, conforme definido em resolução específica de tipificação e gradação de risco;

II - conduzir o processo de Consentimento e de Assentimento Livre e Esclarecido;

III - apresentar dados solicitados pelo CEP ou pela Conep a qualquer momento;

IV - manter os dados da pesquisa em arquivo, físico ou digital, sob sua guarda e responsabilidade, por um período mínimo de 5 (cinco) anos após o término da pesquisa; e

V - apresentar no relatório final que o projeto foi desenvolvido conforme delineado, justificando, quando ocorridas, a sua mudança ou interrupção.

Capítulo VII DAS DISPOSIÇÕES TRANSITÓRIAS

Art. 29. Será instituída instância, no âmbito da Conep, para implementação, acompanhamento, proposição de atualização desta Resolução e do formulário próprio para inscrição dos protocolos relativos a projetos das Ciências Humanas e Sociais na Plataforma Brasil, bem como para a proposição de projetos de formação e capacitação na área.

Parágrafo único. A instância prevista no caput será composta por membros titulares das Ciências Humanas e Sociais integrantes da CONEP, representantes das associações científicas nacionais de Ciências Humanas e Sociais, membros dos CEP de Ciências Humanas e Sociais e de usuários.

Art. 30. Deverá ser estimulado o ingresso de pesquisadores e demais profissionais atuantes nas Ciências Humanas e Sociais nos colegiados dos CEP existentes, assim como a criação de novos CEP, mantendo-se a interdisciplinaridade em sua composição.

Art. 31. Os aspectos relacionados às modificações necessárias na Plataforma Brasil entrarão em vigor quando da atualização do sistema.

Capítulo VIII DAS DISPOSIÇÕES FINAIS

Art. 32. Aplica-se o disposto nos itens VII, VIII, IX e X, da Resolução CNS nº 466, de 12, de dezembro de 2012, no que couber e quando não houver prejuízo ao disposto nesta Resolução.

Parágrafo único. Em situações não contempladas por essa Resolução, prevalecerão os princípios éticos contidos na Resolução CNS nº 466 de 2012.

Art. 33. A composição da Conep respeitará a equidade dos membros titulares e suplentes indicados pelos CEP entre a área de Ciências Humanas e Sociais e as demais áreas que a compõem, garantindo a representação equilibrada das diferentes áreas na elaboração de normas e no gerenciamento do Sistema CEP/CONEP.

Art. 34. Esta Resolução entra em vigor na data de sua publicação.

RONALD FERREIRA DOS SANTOS
Presidente do Conselho Nacional de Saúde

Homologo a Resolução CNS nº 510, de 7 de abril de 2016, nos termos do Decreto de Delegação de Competência de 12 de novembro de 1991.

MARCELO CASTRO
Ministro de Estado da Saúde

SECRETARIA DE ATENÇÃO À SAÚDE

PORTARIA Nº 597, DE 23 DE MAIO DE 2016

Habilita o Hospital Oswaldo Cruz como Unidade de Assistência em Alta Complexidade no Tratamento da Lipotrofia Facial do Portador de HIV/AIDS.

A Secretária de Atenção à Saúde - Substituta, no uso de suas atribuições,

Considerando a Portaria nº 2.582/GM/MS, de 02 de dezembro de 2004, que inclui cirurgias reparadoras para pacientes portadores de AIDS e usuários de anti-retrovirais;

Considerando a Portaria SAS/SVS/MS nº 01 de 20 de janeiro de 2009, que trata das normas para habilitação/credenciamento dos Serviços de Tratamento da Lipodistrofia do Portador de HIV/AIDS e Serviços de Tratamento da Lipotrofia Facial do Portador de HIV/AIDS;

Considerando a Portaria nº 04/SAS/MS, de 20 de janeiro de 2009, que trata da operacionalização dos procedimentos referentes a cirurgias reparadoras para pacientes portadores de HIV/AIDS nos sistemas de informações do Sistema Único de Saúde - SIA e SIH;

Considerando a Portaria nº 116/GM/MS, de 22 de janeiro de 2009, que estabelece recursos a serem incorporados ao Teto Financeiro Anual de Média e Alta Complexidade aos Estados, Distrito Federal e Municípios, para o custeio dos procedimentos referentes às cirurgias reparadoras para pacientes portadores de AIDS e usuários de anti-retrovirais;

Considerando a manifestação favorável da Secretaria de Estado da Saúde do Paraná e aprovação da habilitação pela Comissão Intergestores Bipartite do Estado, conforme as Deliberações nº 013, de 28/01/2015 e nº 195, de 03/12/2015; e

Considerando a avaliação da Unidade de Assistência e Tratamento do Programa Nacional DST-AIDS/SVS e da Coordenação Geral de Média e Alta Complexidade/DAET/SAS/MS, resolve:

Art. 1º Fica habilitado, no estado do Paraná, como Unidade de Assistência em Alta Complexidade no Tratamento da Lipotrofia Facial do Portador de HIV/AIDS, o estabelecimento abaixo:

CNPJ	CNES	ESTABELECIMENTO
76.416.866/009-05	0015415	Hospital Oswaldo Cruz

Art. 2º O custeio do impacto financeiro gerado por esta habilitação deverá onerar o teto do estado ou Município de acordo com o vínculo da unidade e modalidade da gestão, considerando a Portaria nº 116/GM/MS, de 27 de março de 2009.

Art. 3º Esta Portaria entra em vigor na data de sua publicação.

CLEUSA RODRIGUES DA SILVEIRA
BERNARDO

PORTARIA Nº 598, DE 23 DE MAIO DE 2016

Altera número de leitos da Unidade de Tratamento Intensivo Tipo II do Hospital Archanjo São Miguel - Associação Franciscana de Assistência a Saúde - Gramado/RS.

A Secretária de Atenção à Saúde-Substituta, no uso de suas atribuições,

Considerando a Portaria nº 3.432/GM/MS, de 12 de agosto de 1998, que estabelece critérios de classificação e cadastramento para as Unidades de Tratamento Intensivo;

Considerando a Portaria nº 323/SAS/MS, de 10 de junho de 2008, que cadastrou leitos de UTI Adulto para o Hospital Archanjo São Miguel - Gramado/RS; e

Considerando o Ofício nº 204/2016, datado de 31 de março de 2016, que solicita o descrescimento de leitos de UTI no Hospital Archanjo São Miguel - Gramado/RS, resolve:

Art. 1º Fica alterado o número de leitos da Unidade de Tratamento Intensivo Tipo II, do hospital a seguir relacionado:

CNES	Hospital	Nº leitos
2241153	Hospital Archanjo São Miguel - Associação Franciscana de Assistência a Saúde - Gramado/RS	
26.01	Adulto	07

Art. 2º Esta Portaria entra em vigor na data de sua publicação.

CLEUSA RODRIGUES DA SILVEIRA
BERNARDO

PORTARIA Nº 599, DE 23 DE MAIO DE 2016

Indefere a adesão ao Programa de Fortalecimento das Entidades Privadas Filantrópicas e das Entidades sem Fins Lucrativos que Atuam na Área da Saúde e que Participam de Forma Complementar do Sistema Único de Saúde (PROSUS), da Associação Casa Fonte da Vida, com sede em Jacareí (SP).

A Secretária de Atenção à Saúde - Substituta, no uso de suas atribuições,

Considerando a Lei nº 12.873, de 24 de outubro de 2013, que instituiu o Programa de Fortalecimento das Entidades Privadas Filantrópicas e das Entidades sem Fins Lucrativos que Atuam na Área da Saúde e que Participam de Forma Complementar do Sistema Único de Saúde (PROSUS);

Considerando a Portaria nº 3.076/GM/MS de 12 de dezembro de 2013, que delega competência ao Secretário de Atenção à Saúde para execução do PROSUS;

Considerando a Portaria GM/MS nº 535, de 8 de abril de 2014, que estabelece normas para a execução no âmbito do Ministério da Saúde, do PROSUS, de que trata a Lei nº 12.873, de 24 de outubro de 2013;

Considerando a avaliação da instituição financeira oficial federal que contraindica a viabilidade do Plano de Recuperação Econômica e Financeira da entidade nos termos do art. 42 da Lei 12.873/2013;

Considerando a Adesão ao PROSUS deferida, sob condição resolutiva, da Associação Casa Fonte da Vida, CNPJ nº 50.460.351/0001-53; e

Considerando o Parecer Técnico nº 74/2016-CGAGPS/DCEBAS/SAS/MS e o Despacho nº 72/2016/DCEBAS/SAS/MS, constantes do Processo nº 25000.121098/2014-72/MS, que concluíram pelo não atendimento do requisito disposto no inciso II do art. 29 da Lei nº 12.873, de 24 de outubro de 2013, resolve:

Art. 1º Fica indeferida a adesão ao Programa de Fortalecimento das Entidades Privadas Filantrópicas e das Entidades sem Fins Lucrativos que Atuam na Área da Saúde e que Participam de Forma Complementar do Sistema Único de Saúde (PROSUS), da Associação Casa Fonte da Vida, CNPJ nº 50.460.351/0001-53, com sede em Jacareí (SP).

Art. 2º A instituição requerente fica notificada para, caso queira, apresentar recurso administrativo no prazo de 30 (trinta) dias a contar da data de presente publicação, conforme prevê o § 3º do art. 30 da Lei nº 12.873/2013.

Art. 3º Esta Portaria entra em vigor na data de sua publicação.

CLEUSA RODRIGUES DA SILVEIRA
BERNARDO

PORTARIA Nº 600, DE 23 DE MAIO DE 2016

Indefere a adesão ao Programa de Fortalecimento das Entidades Privadas Filantrópicas e das Entidades sem Fins Lucrativos que Atuam na Área da Saúde e que Participam de Forma Complementar do Sistema Único de Saúde (PROSUS), da Associação dos Funcionários Municipais de Porto Alegre, com sede em Porto Alegre (RS).

A Secretária de Atenção à Saúde - Substituta, no uso de suas atribuições,

Considerando a Lei nº 12.873, de 24 de outubro de 2013, que instituiu o Programa de Fortalecimento das Entidades Privadas Filantrópicas e das Entidades sem Fins Lucrativos que Atuam na Área da Saúde e que Participam de Forma Complementar do Sistema Único de Saúde (PROSUS);

Considerando a Portaria nº 3.076/GM/MS, de 12 de dezembro de 2013, que delega competência ao Secretário de Atenção à Saúde para execução do PROSUS;

Considerando a Portaria nº 535/GM/MS, de 8 de abril de 2014, que estabelece normas para a execução no âmbito do Ministério da Saúde, do PROSUS, de que trata a Lei nº 12.873, de 24 de outubro de 2013;

Considerando a avaliação da instituição financeira oficial federal que contraindica a viabilidade do Plano de Recuperação Econômica e Financeira da entidade nos termos do art. 42 da Lei 12.873/2013;

Considerando a adesão ao PROSUS deferida, sob condição resolutiva, da Associação dos Funcionários Municipais de Porto Alegre, CNPJ nº 92.831.163/0001-34; e

Considerando o Parecer Técnico nº 78/2016-CGAGPS/DCEBAS/SAS/MS e o Despacho nº 74/2016/DECEBAS/SAS/MS, constantes do processo nº 25000.119365/2014-41/MS, que concluíram que a entidade não atende ao requisito do inciso II do art. 29 da Lei nº 12.873, de 24 de outubro de 2013, resolve:

Art. 1º Fica indeferida a adesão ao Programa de Fortalecimento das Entidades Privadas Filantrópicas e das Entidades sem Fins Lucrativos que Atuam na Área da Saúde e que Participam de Forma Complementar do Sistema Único de Saúde (PROSUS), da Associação dos Funcionários Municipais de Porto Alegre, CNPJ nº 92.831.163/0001-34, com sede em Porto Alegre (RS).

ANEXO C - ARTIGO SUBMETIDO AO REPOSITÓRIO DE PREPRINTS MEDRXIV**CLINICAL, EPIDEMIOLOGICAL AND VACCINATION CHARACTERISTICS
IN CHILDREN AND ADOLESCENTS OF SEVERE ACUTE RESPIRATORY
SYNDROME DUE TO COVID-19 IN BRAZIL (2020 TO 2024)**

Vânia Angélica Feitosa Viana^{1,2}, Silvio Alencar Cândido Sobrinho¹, Francisco de Sousa Júnior^{1,3}, José Quirino da Silva Filho^{1,3}, Karene Ferreira Cavalcante², Débora Bezerra Silva², Leda Maria Simões Mello², Maria Elisabeth Lisboa de Melo², Sônia Maria Santana Macêdo², Shirlene Telmos Silva de Lima^{2,4}, Larissa Maria Façanha Duarte², Fernanda Montenegro Carvalho Araújo², Aldo Ângelo Moreira Lima^{1,3}.

1. Post-graduate Program in Medical Sciences, Faculty of Medicine, Federal University of Ceará, Brazil

2. Central Public Health Laboratory of Ceará, Brazil.

3. NUBIMED - Biomedicine Centre, Faculty of Medicine, Federal University of Ceará, Brazil

4. University of Campinas, SP, Brazil

ABSTRACT

Although less susceptible to severe forms of COVID-19, children and adolescents were also impacted by Severe Acute Respiratory Syndrome (SARS), with hospitalizations and deaths. Brazil recorded one of the highest pediatric mortality rates from COVID-19, exposing structural inequalities and failures in the healthcare system. The objective of this study was to analyze the clinical, epidemiological, and vaccination characteristics of children and adolescents with COVID-19-associated SARS in Brazil (2020–2024). This retrospective observational cohort study analyzed public data from 34,369 SARS cases, revealing disparities in the case fatality rate (CFR): the North (13.02%) and Northeast (11.6%) regions, Indigenous populations (22.54%), rural residents (14.34%), municipalities with a low human development index (9.41%), and the 15–19 age group had higher CFRs. The circulation of the Gamma and Delta variants (2021) was associated with peaks in incidence and mortality; however, during the circulation of Omicron (2022–2024), there was high incidence with reduced mortality. The sustained occupancy of pediatric intensive care units (ICUs) (25–32%) after 2022, and the significant increase in the proportion of children aged 0–4 years in ICU admissions, rising from approximately 52% in 2020–2021 to over 78% in 2024, underscores the demand for targeted strategies for the pediatric population. Comorbidities such as immunosuppression (OR: 4.44) and Down syndrome (OR: 3.13) were independent predictors of death. Vaccination demonstrated a protective effect; however, vaccination coverage was uneven: children under 5 years and the North/Northeast regions had the lowest rates. This study demonstrated that COVID-19-associated SARS in the pediatric population was marked by sociodemographic, regional, clinical, and vaccination disparities. Therefore, there is a clear need for integrated policies that include regionalized strategies for vulnerable populations, strengthening of pediatric ICUs, and equitable expansion of vaccination.

Keywords: COVID-19; severe acute respiratory syndrome; mortality; case fatality rate.

ANEXO C - ARTIGO SUBMETIDO AO REPOSITÓRIO DE PREPRINTS MEDRXIV

INTRODUCTION

During the COVID-19 pandemic, although children and adolescents generally presented with milder or asymptomatic clinical presentations compared to adults, severe complications such as Severe Acute Respiratory Syndrome (SARS) were recorded.¹ SARS is characterized as an Influenza-Like Illness (ILI) accompanied by at least one of the following signs of severity: dyspnea/respiratory distress, persistent chest pressure, O₂ saturation \leq 94%, and/or cyanosis.² This syndrome emerged as a leading cause of morbidity and mortality in children and adolescents, with a significant number of cases progressing to critical conditions requiring admission to Intensive Care Units (ICUs).³

The severity of COVID-19 in children and adolescents is multifactorial, involving pre-existing clinical conditions, age, immunological characteristics, and social determinants. Evidence demonstrates that pediatric hospitalizations for COVID-19 are strongly associated with comorbidities such as chronic cardiopulmonary diseases, immunosuppression, obesity, diabetes, and neurological disorders, which increase the risk of severe outcomes.^{4,5} Furthermore, prematurity, obesity, and elevated inflammatory markers are correlated with a greater need for ICU admission and ventilatory support,⁶ a pattern observed in Brazil, where young infants and children with multiple neurological comorbidities had less favorable prognoses.⁷

It is important to highlight that socioeconomic disparities exacerbate these risks. Limited access to healthcare services, delayed diagnoses, and precarious living conditions act as aggravating factors, exposing vulnerable populations to severe clinical outcomes. This interaction of biological and social factors underscores the need for differentiated approaches for the pediatric population, especially in contexts of structural inequality like Brazil, where profound regional, racial, and socioeconomic inequalities directly influence the epidemiological dynamics and outcomes of COVID-19-associated SARS.⁸ Understanding these variables is essential to inform efficient and equitable public health policies.⁹

Additionally, the virulence of the SARS-CoV-2 variant plays a crucial role in the severity of infection. The high mutagenic capacity of RNA viruses, such as SARS-CoV-2, results in frequent genetic alterations during replication. Although its mutation rate is moderated by the proofreading activity of the NSP14 exonuclease, global dissemination facilitated the emergence of variants with significant impacts on the pandemic. Mutations in the Spike protein, the primary target of the immune response and vaccines,

ANEXO C - ARTIGO SUBMETIDO AO REPOSITÓRIO DE PREPRINTS MEDRXIV

can confer adaptive advantages, such as increased transmissibility, immune evasion, or greater virulence.^{10,11} The trajectory of the pandemic was characterized by epidemic waves related to the emergence of SARS-CoV-2 variants, notably Gamma, Delta, and Omicron, which raised questions about the incidence and mortality of COVID-19 in this age group. Changes in the clinical and epidemiological profile of the disease in the country represent a dynamic challenge for the healthcare system.¹²

The succession of variants in Brazil, with initial predominance of ancestral lineages, followed by the sequential replacement of Gamma, Delta, and Omicron and their sublineages, highlighted the continuous viral evolution and the need for genomic surveillance. Omicron, in particular, underscored the importance of vaccination and the persistent pressure on healthcare systems, even with reduced mortality. This scenario reinforces the relevance of genetic monitoring to guide public policies and immunization strategies, especially in pediatric populations and vulnerable groups.¹³

Vaccination has proven to be a fundamental strategy for reducing severe cases, hospitalizations, and deaths, in addition to enabling a safe return to educational and social activities.¹⁴ In Brazil, the campaign was implemented in a staggered manner, with ANVISA's approval of CoronaVac and Pfizer-BioNTech (BNT162b2) for different age groups starting in 2021. In February 2021, vaccination began for those aged 16 and over, expanding in June of the same year to the 12-16 age group. In January 2022, vaccination started for ages 5-11, and in September, for ages 6 months to 5 years.^{15,16,17}

Vaccination coverage in the pediatric population in Brazil remains insufficient. As of April 2025, 65.43% of the 53.6 million individuals aged 0-19 had received two doses, but only 29.08% had taken the third dose.¹⁸ Vaccine hesitancy, misinformation, and underestimation of the severity of COVID-19 in childhood contributed to this low adherence, jeopardizing lasting and collective protection.¹⁹ The incorporation of the vaccine into the National Immunization Calendar in 2024 for children aged 6 months to 5 years represents an advance in protecting this group and reinforces the commitment to public health and equity.²⁰

By encompassing a five-year period (2020-2024), this research provides a novel and necessary overview that contributes to the understanding of the dynamics of COVID-19-associated SARS in this population. In light of the above, it is pertinent to elucidate the determinants of morbidity, mortality, and lethality from COVID-19 in the 0-19 age group through an analysis integrating clinical, epidemiological, and vaccination data from all regions of Brazil. Studying the factors associated with death

ANEXO C - ARTIGO SUBMETIDO AO REPOSITÓRIO DE PREPRINTS MEDRXIV

from SARS allows for the direction of prevention strategies, early diagnosis, and clinical management tailored to this population.

METHODS

Ethical aspects

The data used in this study are publicly available, obtained from secondary and anonymized sources, in compliance with the Brazilian Access to Information Act (Law No. 12,527/2011). In accordance with CNS Resolution No. 510/2016, research with these characteristics is exempt from evaluation by a Research Ethics Committee (REC) and from the requirement of obtaining Informed Consent Forms (ICF).

Study design

This is an observational, retrospective cohort study conducted through the analysis of aggregated secondary data on reported cases of Severe Acute Respiratory Syndrome (SARS) due to COVID-19 in children and adolescents (0 to 19 years) in Brazil. The analyzed period spans from January 1, 2020, to December 31, 2024, corresponding to the first five years of SARS-CoV-2 virus circulation.

Data source

Data on SARS cases due to COVID-19 in children and adolescents were obtained from the Influenza Epidemiological Surveillance Information System (SIVEP-Gripe), available on the OpenDataSUS platform, which contains sociodemographic, clinical, epidemiological, and vaccination information. Detailed vaccination data (doses, timing, manufacturer) were supplemented with records from the National Vaccination Campaign database (OpenDataSUS).

The characterization of SARS-CoV-2 lineages was based on the Fiocruz Genomic Network repository²¹. The Municipal Human Development Index (MHDI), used as a proxy for socioeconomic context, was obtained from the United Nations Development Programme²², and stratified by interquartile intervals.

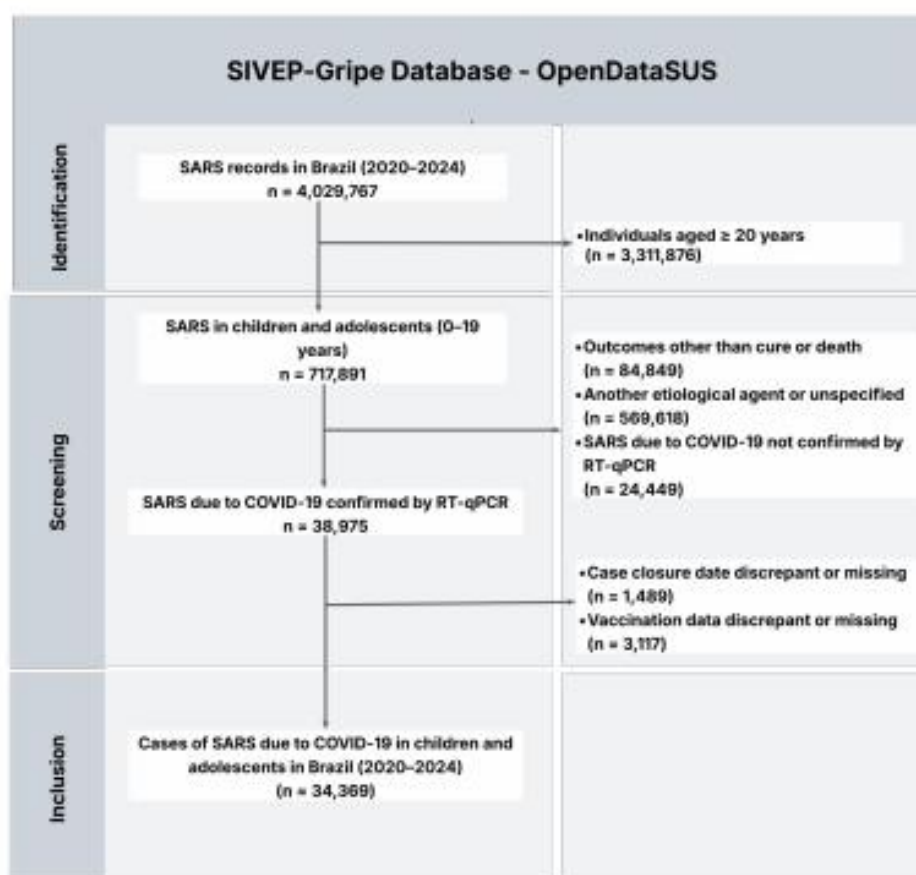
Population estimates by age group and municipality, used for calculating adjusted rates, were retrieved from the IBGA Automatic Recovery System (SIDRA)²³.

ANEXO C - ARTIGO SUBMETIDO AO REPOSITÓRIO DE PREPRINTS MEDRXIV

Study selection criteria

All cases of children and adolescents with SARS associated with COVID-19 recorded in the SARS Database – including COVID-19 data (OpenDataSUS) – that met the criteria outlined in Figure 1 were included.

Figure 1. Selection process of cases of Severe Acute Respiratory Syndrome (SARS) due to COVID-19 in children and adolescents in Brazil, 2020 to 2024.



Source: Prepared by the author(s).

Data processing and statistical analysis

Initial data processing was performed using Bash, AWK, and R (R Core Team, 2025). Graphical visualizations were generated using packages from R and Python.

Comparisons between proportions employed the Chi-square (χ^2) test and Z-test for Case Fatality Rates (CFR), utilizing the rstatix and rcompanion packages in the R programming language.^{24,25}

Incidence and mortality rates were age-adjusted based on the 2022 Census (using the sidrar package).²³ The Case Fatality Rate was calculated as the ratio between the

ANEXO C - ARTIGO SUBMETIDO AO REPOSITÓRIO DE PREPRINTS MEDRXIV

number of deaths from SARS associated with COVID-19 and the total number of SARS cases, multiplied by 100.²⁶

Vaccination status was categorized as follows: unvaccinated: individuals who did not receive any dose of the COVID-19 vaccine; 1st/2nd dose: those who received only the first dose or both doses of the primary vaccination schedule and 1st/2nd booster: individuals who received at least one booster dose.

Based on this categorization, two complementary measures were estimated: the proportion of vaccinated individuals and booster dose adherence. The proportion of vaccinated individuals was defined as the percentage of children and adolescents with severe COVID-19 who were vaccinated relative to the total study population with SARS. Booster adherence, in turn, was defined as the proportion of individuals who received at least one additional dose among those previously vaccinated. The vaccinated group was considered the union of individuals in the '1st/2nd dose' and '1st/2nd booster' categories.

The association between variables and the outcome of death was estimated using Odds Ratios (OR) and their 95% Confidence Intervals (95% CI), employing binomial logistic regression models. An OR > 1 indicates a higher chance of death, OR < 1 suggests a protective effect, and OR = 1 indicates no association. The analyses were restricted to cases with complete information (n=21,817).

Univariate Generalized Linear Models (GLMs) were fitted for sociodemographic variables; signs and symptoms; comorbidities; ICU admission, use of ventilatory support, and vaccination. The final multivariate model was constructed using stepwise regression (MASS package), including variables with $p < 0.05$ and OR > 1.0 in the univariate analysis, in addition to sociodemographic and vaccination variables of interest.²⁷

RESULT

Sociodemographic characteristics and Case Fatality Rate (CFR) analysis

The analysis revealed an overall case fatality rate (CFR) of 5.9% during the study period, with a heterogeneous distribution among population subgroups ($p < 0.05$). The highest rates were associated with the North (13.02%) and Northeast (11.6%) regions; the 15 to 19-year age group (10.24%); the female sex (6.24%); municipalities with a low Human Development Index (9.41%); Indigenous race/color (22.54%); and rural

ANEXO C - ARTIGO SUBMETIDO AO REPOSITÓRIO DE PREPRINTS MEDRXIV

residence (14.34%). These results indicate higher fatality rates among historically vulnerable populations and in regions with lower socioeconomic indicators (Table 1).

Table 1 - Sociodemographic characteristics and Case Fatality Rate (CFR) analysis of Severe Acute Respiratory Syndrome (SARS) COVID-19 cases in children and adolescents, Brazil, 2020 to 2024.

Category	Factor Level	Cure n(%)	Death n(%)	CFR (%)	χ^2 p-value
REGION (%)	Central-West	3710 (11.5)	178 (8.8)	4.58b	<0.001
	Northeast	5169 (16.0)	678 (33.4)	11.6a	
	North	1516 (4.7)	227 (11.2)	13.02a	
	Southeast	15785 (48.8)	691 (34.0)	4.19b	
	South	6158 (19.0)	257 (12.7)	4.01b	
AGE_YEAR (%)	0 - 4	20541 (63.5)	1061 (52.2)	4.91c	<0.001
	5 - 9	4092 (12.7)	212 (10.4)	4.93c	
	10 -14	3048 (9.4)	227 (11.2)	6.93b	
	15 - 19	4657 (14.4)	531 (26.1)	10.24a	
HDI_2010 (%)	0.805 - 0.862	12245 (38.7)	399 (20.0)	3.16d	<0.001
	0.784 - 0.804	5283 (16.7)	292 (14.6)	5.24c	
	0.752 - 0.783	7754 (24.5)	643 (32.2)	7.66b	
	0.418 - 0.751	6353 (20.1)	660 (33.1)	9.41a	
SEX (%)	Female	14863 (46.0)	990 (48.8)	6.24a	0.015
	Male	17459 (54.0)	1039 (51.2)	5.62b	
RACE (%)	White	12903 (50.3)	644 (37.0)	4.75c	<0.001
	Mixed/Parda	11533 (45.0)	989 (56.8)	7.9b	
	Black	895 (3.5)	59 (3.4)	6.18bc	
	Asian	186 (0.7)	11 (0.6)	5.58bc	
	Indigenous	134 (0.5)	39 (2.2)	22.54a	
AREA (%)	Urban	27449 (94.5)	1609 (88.4)	5.54b	<0.001
	Peri-urban	446 (1.5)	17 (0.9)	3.67b	
	Rural	1159 (4.0)	194 (10.7)	14.34a	
TOTAL		32338	2031	5.9	

Source: Prepared by the authors using data from SIVEP-Gripe/OpenDataSUS, 2020-2024.

Note: Comparisons between CFRs were performed using the Chi-square and Z-tests. Letters (a, b, c, and d) indicate differences between groups. Proportions sharing the same letter do not differ significantly, whereas distinct letters represent statistically different groups ($p < 0.05$). Values are sorted in descending order (from the highest to the lowest proportion). The total number of cases per variable may differ from the total sample size ($n=34,369$) due to missing data (information not recorded in the notification form).

ANEXO C - ARTIGO SUBMETIDO AO REPOSITÓRIO DE PREPRINTS MEDRXIV

Temporal distribution of cases, deaths, and case fatality rate of COVID-19-associated SARS in children and adolescents

Of the analyzed period, the year with the highest number of COVID-19-associated SARS cases in children and adolescents was 2022 (n=10,096), followed by 2021 (n=9,335) and 2020 (n=7,286). From 2023 onwards, a progressive reduction was observed, with 4,204 SARS cases in 2023 and 3,448 in 2024, indicating a declining trend in COVID-19-associated SARS occurrences.

Regarding deaths (n=2,031), the highest number was recorded in 2021 (n=733), followed by 2020 (n=673). From 2022 onwards, a significant drop in deaths was observed. The CFR also showed a reduction over the five years, starting from 9.24% in 2020 to 2.99% in 2024.

The temporal evolution of the pandemic revealed that the highest peak in lethality occurred at the beginning of the pandemic, with 12.3% in the second quarter of 2020, followed by 11.1% in the first quarter of 2020 and 9.5% in the first quarter of 2021 (2021-Q1). After 2022, a sustained downward trend was observed, with the CFR stabilizing at levels between 2% and 4%, even with the absolute peak of cases (>5,000) recorded in the first quarter of 2022. The number of deaths declined progressively, remaining below 500 per quarter from the second quarter of 2021 onwards (Figure 2).

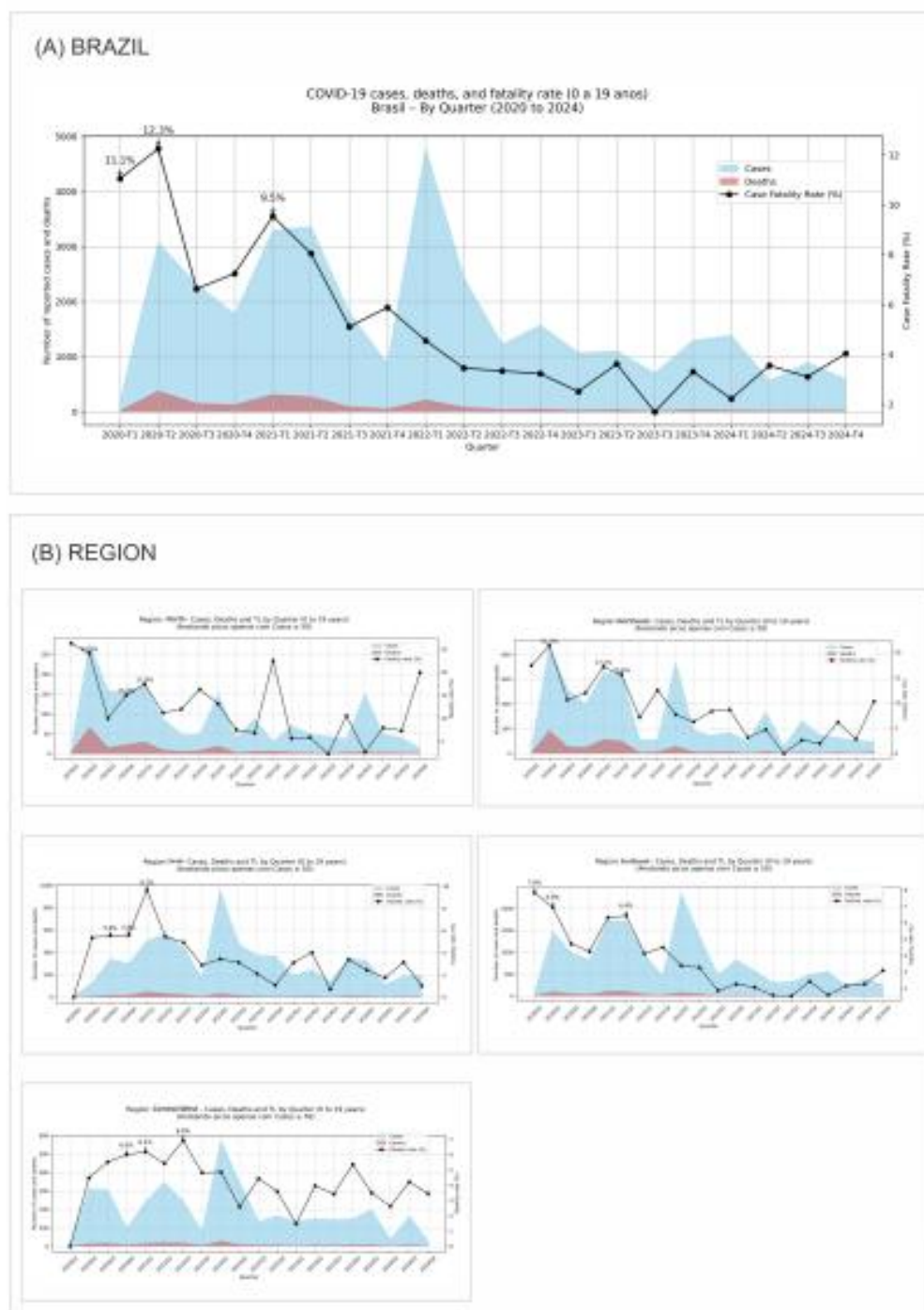
Regional disparities were striking and persistent. The North region presented the highest and most unstable rates, with extreme peaks at the beginning of the pandemic (>26% in Q1 2020) and new outbreaks of high lethality (>20%) still in the fourth quarter of 2022 and the fourth quarter of 2024. A similar, though less intense, pattern was observed in the Northeast, which recorded a CFR of 21.3% in Q2 2020 and 10% in Q4 2024 (Figure 2).

In contrast, the Southeast and South regions exhibited more controlled patterns, with their highest rates at the beginning of the pandemic (a maximum of 9.7% in the South in Q1 2021) and rapid stabilization around 2% to 4% from 2022 onwards. The Central-West region maintained intermediate and relatively constant rates, with a peak of 6.9% in Q3 2021 (Figure 2).

Regarding age distribution, the 15 to 19-year-old age group consistently presented the highest lethality rate every year (11.2% in 2020; 11.3% in 2021; 7.5% in 2024). Although the 0 to 4-year-old age group accounted for the highest absolute number of cases, its CFR was significantly lower and showed the most significant reduction, falling from 7.5% in 2020 to 2.7% in 2024.

ANEXO C - ARTIGO SUBMETIDO AO REPOSITÓRIO DE PREPRINTS MEDRXIV

Figure 2 - Cases and deaths from Severe Acute Respiratory Syndrome (SARS) due to COVID-19 and the Case Fatality Rate (CFR) among children and adolescents, by year of notification and region, Brazil, 2020 to 2024.



ANEXO C - ARTIGO SUBMETIDO AO REPOSITÓRIO DE PREPRINTS MEDRXIV

Factors associated with death from COVID-19 in children and adolescents with SARS

Of the 2,031 deaths analyzed, 62.1% (n=1,261) occurred in individuals with at least one comorbidity. The most frequent were neurological disease (24.5%), cardiopathy (19.7%), and immunosuppression (14.1%). A distinct age profile was observed: cardiopathies, Down syndrome, and pneumopathies predominated in children <10 years, while obesity (90.7%) and diabetes (64.5%) were more frequent among adolescents (10-19 years). The clinical presentation was predominantly respiratory, with dyspnea (71.2%), respiratory distress (68.1%), and O₂ saturation <95% (64.6%) being the most common signs.

Univariate analysis identified strong associations between death and sociodemographic factors, such as residence in the North (OR: 2.86) and Northeast (OR: 2.61) regions, rural area (OR: 2.78), low municipal HDI (OR: 2.89), Indigenous race (OR: 4.91), and the 15-19 year age group (OR: 2.25). Among comorbidities, chronic liver disease (OR: 5.34) and immunosuppression (OR: 4.69) presented the highest odds for the outcome. Vaccination showed a significant protective effect (OR<1; p<0.005).

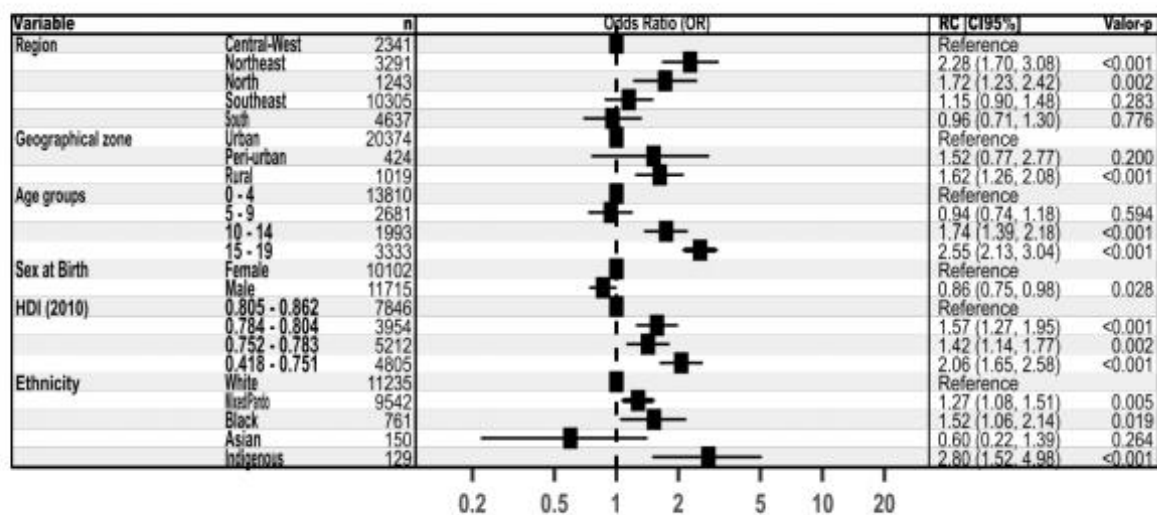
In the multivariate analysis, several factors remained as independent predictors of death. Higher odds of death were associated with the following sociodemographic factors: residence in the Northeast region (aOR: 2.28), self-reported Indigenous race (aOR: 2.80), age 15-19 years (aOR: 2.55), rural residence (aOR: 1.62), and low municipal human development index (aOR: 2.06). Among comorbidities, the strongest predictors were immunosuppression (aOR: 4.44), Down syndrome (aOR: 3.13), and chronic liver disease (aOR: 3.16), followed by cardiopathy (aOR: 1.96) and neurological disease (aOR: 1.94). Clinical signs of severity and care variables also showed significant associations: O₂ saturation <95% (aOR: 1.37), ICU admission (aOR: 1.76), and, most notably, the need for invasive ventilatory support (aOR: 22.34). Conversely, vaccination provided robust protection, reducing the odds of death by more than 50%; this effect was more pronounced with at least one booster dose (for 1st/2nd dose: aOR: 0.46; with booster: aOR: 0.29) (Figure 3).

In summary, the outcome of death was associated with a complex set of sociodemographic inequities, specific comorbidities, clinical signs of severity, and the need for ventilatory support, while vaccination proved to be a fundamental protective measure.

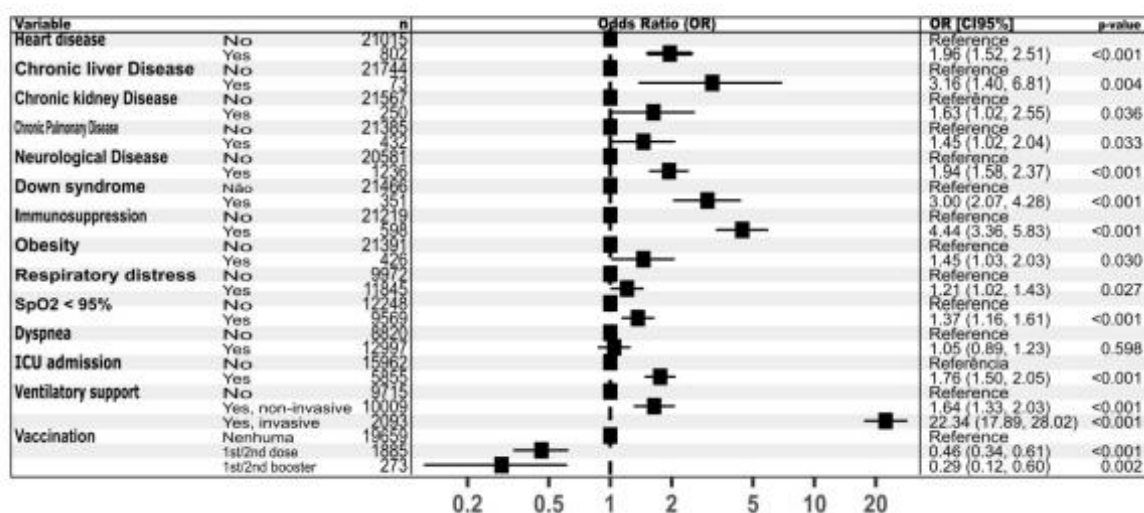
ANEXO C - ARTIGO SUBMETIDO AO REPOSITÓRIO DE PREPRINTS MEDRXIV

Figure 3 – Multivariate analysis of factors associated with death from COVID-19 in children and adolescents with Severe Acute Respiratory Syndrome (SARS), Brazil, 2020 to 2024.

A) Sociodemographic factors



B) Comorbidities, signs and symptoms, hospital interventions, and vaccination



Source: Prepared by the authors using data from SIVEP-Gripe/OpenDataSUS, 2020-2024.

Chart derived from a Generalized Linear Model (GLM) with binomial distribution, performed only with complete data (n=21,817). OR > 1 indicates a higher chance of death; OR < 1 suggests a protective factor and OR=1 indicates no association.

ANEXO C - ARTIGO SUBMETIDO AO REPOSITÓRIO DE PREPRINTS MEDRXIV

Furthermore, the analysis of ICU admissions revealed an age-related shift in case severity over time. Of the total 9,139 ICU admissions recorded (26.6% of all cases), the year 2022 accounted for the highest absolute number (n=2,557). A significant and increasing trend was observed in the proportion of ICU admissions among the 0 to 4-year-old age group. This group, which represented approximately 52% of ICU admissions in 2020 and 2021, came to comprise the majority of cases starting in 2022, reaching 78.6% in 2024 (763 out of 971 admissions) (Table 2).

Table 2 - Distribution of cases of Severe Acute Respiratory Syndrome (SARS) due to COVID-19 and Intensive Care Unit (ICU) admissions among children and adolescents, according to age group and year of notification, Brazil, 2020-2024.

Year of Notification	Age Group (years)	Total SARS n(%)	ICU/Age Group n(%)	ICU/Year %
2020	0 - 4	3,598 (49.4)	938 (26.1)	52.6
	5 - 9	1,052 (14.4)	237 (22.5)	13.3
	10 - 14	942 (12.9)	245 (26.0)	13.7
	15 - 19	1,694 (23.3)	363 (21.4)	20.4
	Total	7,286 (100)	1,783	100
2021	0 - 4	4,739 (50.8)	1,342 (28.3)	51.7
	5 - 9	1,101 (11.8)	275 (25.0)	10.6
	10 - 14	1,150 (12.3)	339 (29.5)	13.1
	15 - 19	2,345 (25.1)	639 (27.2)	24.6
	Total	9,335 (100)	2,595	100
2022	0 - 4	7,157 (70.9)	1,857 (25.9)	72.6
	5 - 9	1,273 (12.6)	295 (23.2)	11.5
	10 - 14	803 (8.0)	188 (23.4)	7.4
	15 - 19	863 (8.5)	217 (25.1)	8.5
	Total	10,096 (100)	2,557	100
2023	0 - 4	3,358 (79.9)	961 (28.6)	77.9
	5 - 9	454 (10.8)	146 (32.2)	11.8
	10 - 14	226 (5.4)	72 (31.9)	5.8
	15 - 19	166 (3.9)	54 (32.5)	4.4
	Total	4,204 (100)	1,233	100
2024	0 - 4	2,750 (79.7)	763 (27.7)	78.6
	5 - 9	424 (12.3)	129 (30.4)	13.3
	10 - 14	154 (4.5)	46 (29.9)	4.7
	15 - 19	120 (3.5)	33 (27.5)	3.4
	Total	3,448 (100)	971	100

Source: Prepared by the authors using data from SIVEP-Gripe/OpenDataSUS, 2020-2024.

Note: ICU/Age group - Percentage of ICU admissions by age group. ICU/Year - Percentage of ICU admissions by year of notification.

ANEXO C - ARTIGO SUBMETIDO AO REPOSITÓRIO DE PREPRINTS MEDRXIV

In contrast, when analyzing the ICU admission rate per case within each age group, the pattern was distinct. While children aged 0 to 4 years maintained a stable rate (25-29%), the 5-9, 10-14, and 15-19-year-old age groups exhibited a marked increase in severity starting in 2023, with ICU admission rates exceeding 30% in each group (Table 2). This finding indicates that although children under 5 became numerically predominant in the ICUs, cases among older children and adolescents became proportionally more severe in the final year of the study.

Proportion of children and adolescents with SARS vaccinated against COVID-19, by age group and region, Brazil

The analysis of vaccination status revealed low vaccine uptake among the 34,369 cases of COVID-19-associated SARS. The vast majority of cases (90%) had not received any dose of the vaccine, a percentage that was even higher among the 2,031 deaths (94.1%). Only a small minority had received one or two doses (8.7% of cases; 5.4% of deaths) or at least one booster dose (1.2% of cases; 0.5% of deaths) (Table 3).

Disparities in vaccination status were evident when stratified by age group and region. Children aged 0 to 4 years, who constituted the group with the highest absolute number of cases (n=21,602), also had the highest proportion of unvaccinated individuals (95.9%). In contrast, adolescents (10-19 years) recorded the highest proportions of vaccination, notably the 15-19-year-old group, which had the highest uptake of the booster dose (18.7%). Geographically, the North (93.5%) and Northeast (91.2%) regions had the highest proportions of unvaccinated individuals, while the Southeast region stood out with the highest proportions of individuals who had received at least one dose (10.9%) and at least one booster (13.1%) (Table 3).

These results demonstrate a strong association between non-vaccination and the occurrence of severe cases and deaths, with significant inequities in vaccine protection related to age and geographic region.

ANEXO C - ARTIGO SUBMETIDO AO REPOSITÓRIO DE PREPRINTS MEDRXIV

Table 3 - Proportion of children and adolescents with Severe Acute Respiratory Syndrome (SARS) vaccinated against COVID-19 and booster dose adherence, by region and age group, Brazil, 2020-2024.

Category	Factor Level	Total SARS	Unvaccinated n(%)	1st/2nd dose n(%)	1st/2nd booster n(%)	Proportion of vaccinated* (%)	Booster adherence ** (%)
Region	Central-West	3,888	3,532 (90.8)	315 (8.1)	41 (1.0)	9.20	11.50
	Northeast	5,847	5,334 (91.2)	450 (7.6)	63 (1.0)	9.60	12.30
	North	1,743	1,630 (93.5)	103 (5.9)	10 (0.5)	6.50	8.80
	Southeast	16,476	14,687 (89.1)	1,554 (9.4)	235 (1.4)	10.90	13.10
	South	6,415	5,759 (89.7)	580 (9.0)	76 (1.1)	10.20	11.60
Age Group	0-4 years	21,602	20,733 (95.9)	752 (3.4)	117 (0.5)	4.00	13.50
	5-9 years	4,304	3,461 (80.4)	805 (18.7)	38 (0.8)	19.60	4.50
	10-14 years	3,275	2,596 (79.2)	603 (18.4)	76 (2.3)	20.70	11.20
	15-19 years	5,188	4,152 (80.0)	842 (16.2)	194 (3.7)	20.00	18.70

Source: Prepared by the authors using data from SIVEP-Gripe/OpenDataSUS, 2020-2024.

Note: *Vaccination proportion = (1st/2nd dose + 1st/2nd booster) / Total SARS cases × 100.

**Booster adherence = (1st/2nd booster) / (1st/2nd dose + 1st/2nd booster) × 100.

Impact of SARS-CoV-2 variants and COVID-19 vaccination on the incidence and mortality from Severe Acute Respiratory Syndrome (SARS) in children and adolescents in Brazil

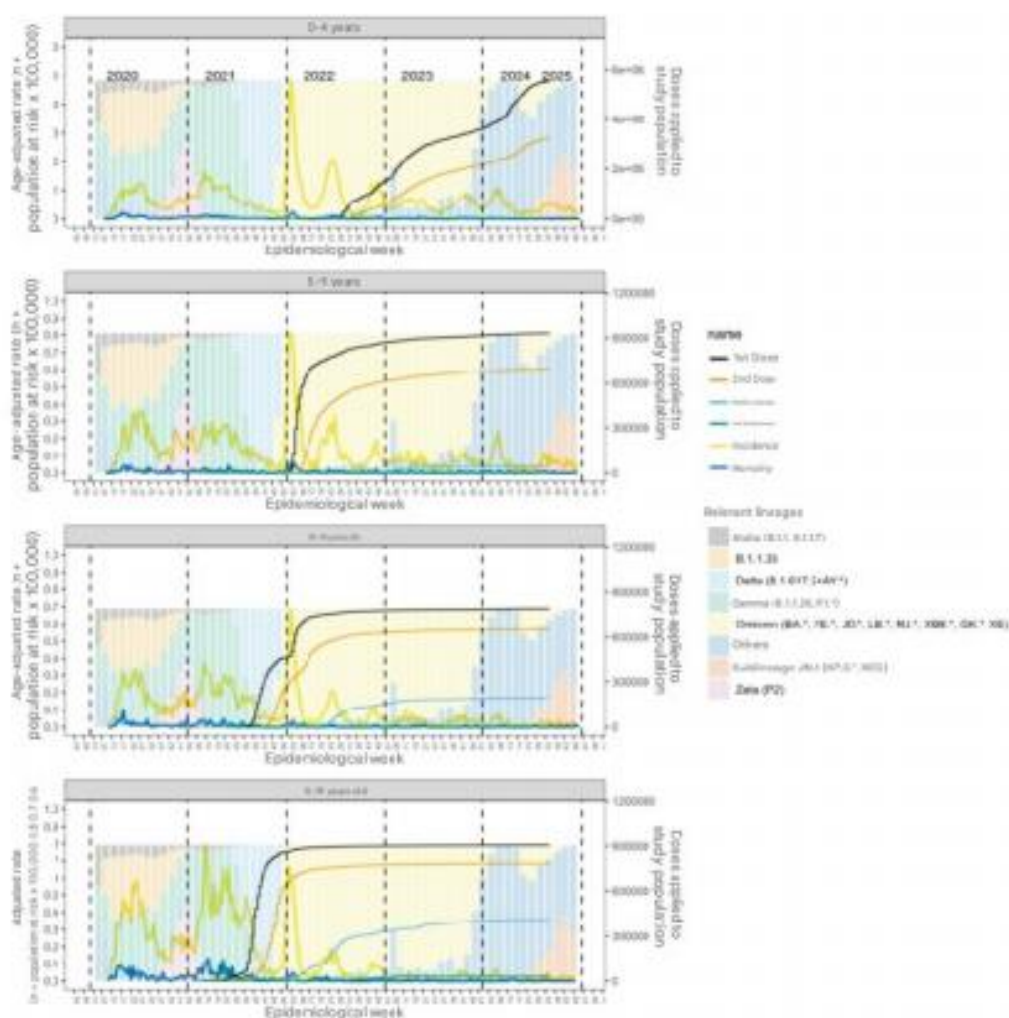
The temporal analysis revealed a clear transition in the epidemiological profile of COVID-19-associated SARS in children and adolescents, closely associated with the emergence of SARS-CoV-2 variants and the implementation of vaccination. The initial peaks in incidence and mortality (2020–2021) coincided with the circulation of the Gamma and Delta variants, marking a period of higher severity. Starting in 2022, the spread of the Omicron variant and its sublineages led to the most significant peak in incidence throughout the historical series, yet with a sharp reduction in mortality, a trend that continued with low and stable levels in 2023 and 2024 (Figure 4).

The impact differed substantially between age groups. Children aged 0 to 4 years, the last group to be vaccinated (2022), exhibited the highest case volumes and the most significant mortality rates in the pre-vaccination period. Following the introduction of the vaccine, a clear decrease in these indicators was observed. A similar pattern, though with lower magnitudes of incidence and mortality, was seen in the 5 to 9-year-old group (Figure 4).

ANEXO C - ARTIGO SUBMETIDO AO REPOSITÓRIO DE PREPRINTS MEDRXIV

Among adolescents aged 10 to 14 years, vaccination initiated in the second half of 2021 was followed by a sustained decline in mortality, even during the Omicron case peak. The 15 to 19-year-old group stood out for having the highest mortality rate early in the pandemic, during the Gamma and Delta waves. The rapid vaccination of this group (2021–2022) was crucial in decoupling high Omicron transmissibility from fatal outcomes, resulting in incidence peaks without a return to previous mortality levels (Figure 4).

Figure 4 - Incidence and mortality rates in children and adolescents by epidemiological week and age group, circulating SARS-CoV-2 variants, and COVID-19 vaccination, Brazil, 2020 to 2024.



Source: Prepared by the authors using data from SIVEP-Gripe, the National COVID-19 Vaccination Campaign, and the Fiocruz Genomic Network, 2020-2024.

Note: Age-adjusted incidence and mortality rates of SARS cases (left y-axis) by epidemiological week (x-axis), relative frequency of circulating variants (background bars scaled from 0 to 100% of the maximum relative frequency), and vaccination rollout across different age groups, Brazil, from January 1, 2020, to December 31, 2024 (5 years).

ANEXO C - ARTIGO SUBMETIDO AO REPOSITÓRIO DE PREPRINTS MEDRXIV

In summary, the data demonstrate that vaccination was a determining factor in decoupling incidence from mortality, significantly mitigating the impact of more transmissible variants and reducing the disease burden most markedly in age groups with higher vaccine uptake.

DISCUSSION

These results outline a multifactorial landscape of severe COVID-19 outcomes in the Brazilian pediatric population, in which social and public health determinants played a crucial role. The disproportionate burden of the disease among Indigenous children and adolescents, those residing in the North and Northeast regions, in rural areas, and in municipalities with a low HDI reflects historical inequities in access to healthcare services and structural socioeconomic vulnerabilities.^{19,28} This pattern of disparity, consistent throughout the entire study period, was confirmed as an independent predictor of death in the multivariate analysis, demonstrating that socioeconomic conditions and regional location are as determinant for the outcome as clinical factors.

The temporal analysis revealed the evolution of the pandemic in distinct phases. The peak incidence in 2022, coinciding with the circulation of the Omicron variant, contrasted with the higher mortality recorded in 2020–2021, a period marked by the Gamma and Delta variants and the absence of specific immunization.^{29,30} The sustained decline in both incidence and mortality from 2022 onward suggests an epidemiological transition influenced by the combination of two main factors: the expansion of vaccination coverage and the possible intrinsic reduction in the virulence of circulating viral lineages^{31,32}

The study corroborates the established literature on the profile of comorbidities that increase the risk of fatal outcomes, with immunosuppression, Down syndrome, and chronic liver diseases emerging as the highest-risk conditions.^{33,34} Severe clinical presentation upon admission, characterized by low oxygen saturation and respiratory distress, and the need for ICU admission and invasive ventilatory support remained strong independent predictors of death, underscoring the severity of these patients.²⁹

One of the most significant findings was the graded and robust protective effect of vaccination, with at least one booster dose being associated with the most substantial reduction in the odds of death. This finding is particularly relevant given the low

ANEXO C - ARTIGO SUBMETIDO AO REPOSITÓRIO DE PREPRINTS MEDRXIV

vaccination coverage observed in younger children and in the most vulnerable regions of the country, pointing to the urgency of targeted campaigns for these groups.¹⁸

In summary, the findings of this study reinforce that the trajectory of severe COVID-19 in children and adolescents in Brazil was profoundly modulated by social determinants. The attenuation of mortality observed in the most recent period is closely linked to public health interventions, notably vaccination. Therefore, future policies must integrate the continuous strengthening of pediatric immunization, especially among vulnerable populations, with the enhancement of the healthcare network to ensure equitable and timely access to care, preparing the system for future health emergencies.

CONCLUSIONS

This national analysis of COVID-19-associated SARS in children and adolescents from 2020 to 2024 reveals critical insights into the evolving epidemiology of the disease and the impact of public health interventions.

A heterogeneous case fatality rate was observed, significantly higher in the North and Northeast regions, among Indigenous populations, rural residents, municipalities with a low Human Development Index (HDI), and adolescents aged 15 to 19 years. Multivariate analysis confirmed that these sociodemographic and geographic disparities are independent risk factors for death, alongside pre-existing clinical conditions (immunosuppression, liver diseases, Down syndrome, cardiopathies, and obesity) and severe clinical presentation upon admission ($SpO_2 < 95\%$, respiratory distress, ICU admission, and need for ventilatory support).

The temporal evolution of incidence and mortality was marked by two distinct phases. The peak incidence occurred in 2022, while mortality was highest in 2020, followed by a significant and sustained decline starting in 2022. This pattern coincided with the emergence of the Omicron variant, associated with higher transmissibility but lower severity, and crucially, with the rollout of the COVID-19 vaccination campaign. Vaccination, particularly with at least one booster dose, was identified as a protective factor, underscoring its importance even in age groups with lower inherent risk, despite lower vaccination coverage among children aged 0 to 4 years and in the North and Northeast regions.

ANEXO C - ARTIGO SUBMETIDO AO REPOSITÓRIO DE PREPRINTS MEDRXIV

Therefore, these findings highlight the impact of vaccination in reducing pediatric mortality and the persistent inequality in health outcomes determined by social factors. This reinforces the urgent need for integrated public health policies that prioritize: equitable vaccination strategies targeting vulnerable populations and regions with lower coverage; strengthening pediatric ICU capacity; and regionalized approaches to address the specific socioeconomic vulnerabilities that exacerbate the spread and severity of infectious diseases. These measures are essential to mitigate pediatric morbidity and mortality in future health emergencies.

ACKNOWLEDGEMENTS

The authors thank Brazilian public institutions for providing and maintaining the open data platforms that made this study possible.

CONFLICT OF INTEREST

The authors declare no conflict of interest.

REFERENCES

1. SWANN, O. V. et al. Clinical characteristics of children and young people admitted to hospital with covid-19 in United Kingdom: prospective multicentre observational cohort study. *BMJ*, London, v. 370, m3249, Aug. 2020. DOI: 10.1136/bmj.m3249.
2. BRASIL. Ministério da Saúde. Epidemiological Surveillance Guide: Public Health Emergency of National Importance due to Coronavirus Disease 2019 – covid-19. Brasília: Ministério da Saúde, 2022.
3. SILVA ACCACD, Luiz RR, Moraes JR, Rocha PHV, Zeitoune RCG, Barbosa AP, Moreira JPL. Hospital mortality from covid-19 in children and adolescents in Brazil in 2020-2021. *Rev Saude Publica*. 2023 Oct 20;57:56. doi: 10.11606/s1518-8787.2023057005172.
4. GUO, F. R. Links between smoking and covid-19 severity: an update of a meta-analysis. *Journal of Medical Virology*, v. 92, n. 10, p. 2304–2305, 2020. DOI: 10.1002/jmv.25992.
5. WILLIAMS N, Radia T, Harman K, Agrawal P, Cook J, Gupta A. COVID-19 Severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2) infection in children and adolescents: a systematic review of critically unwell children and the association with underlying comorbidities. *Eur J Pediatr*. 2021 Mar;180(3):689-697. doi: 10.1007/s00431-020-03801-6.

ANEXO C - ARTIGO SUBMETIDO AO REPOSITÓRIO DE PREPRINTS MEDRXIV

6. SPEROTTO F, Friedman KG, Son MBF, VanderPluym CJ, Newburger JW, Dionne A. Cardiac manifestations in SARS-CoV-2-associated multisystem inflammatory syndrome in children: a comprehensive review and proposed clinical approach. *Eur J Pediatr.* 2021 Feb;180(2):307-322. doi: 10.1007/s00431-020-03766-6.
7. HENDLER JV, Miranda do Lago P, Müller GC, Santana JC, Piva JP, Daudt LE. Risk factors for severe COVID-19 infection in Brazilian children. *Braz J Infect Dis.* 2021 Nov-Dec;25(6):101650. doi: 10.1016/j.bjid.2021.101650.
8. BASTOS, L. S. et al. COVID-19 and inequality: the distribution of risk factors in Brazil. *Revista Brasileira de Epidemiologia*, [s. l.], v. 23, p. e200095, 2020. DOI: 10.1590/1980-549720200095.
9. SAFIRI S, Carson-Chahhoud K, Noori M, Nejadghaderi SA, Sullman MJM, Ahmadian Heris J, Ansarin K, Mansournia MA, Collins GS, Kolahi AA, Kaufman JS. Burden of chronic obstructive pulmonary disease and its attributable risk factors in 204 countries and territories, 1990-2019: results from the Global Burden of Disease Study 2019. *BMJ.* 2022 Jul 27;378:e069679. doi: 10.1136/bmj-2021-069679.
10. MICHELON, C. M. Main SARS-CoV-2 variants reported in Brazil. *Revista Brasileira de Análises Clínicas*, 2021.
11. MALIK JA, Ahmed S, Mir A, Shinde M, Bender O, Alshammari F, Ansari M, Anwar S. The SARS-CoV-2 mutations versus vaccine effectiveness: New opportunities to new challenges. *J Infect Public Health.* 2022 Feb;15(2):228-240. doi: 10.1016/j.jiph.2021.12.014.
12. MOURA, Erly Catarina; CORTEZ-ESCALANTE, Juan; CAVALCANTE, Fabricio Vieira; BARRETO, Ivana Cristina de Holanda Cunha; SANCHEZ, Mauro Niskier; SANTOS, Leonor Maria Pacheco. Covid-19: temporal evolution and immunization in the three epidemiological waves, Brazil, 2020–2022. *Revista de Saúde Pública, São Paulo*, v. 56, p. 105, 2022. DOI: 10.11606/s1518-8787.2022056004907.
13. BRASIL. Fundação Oswaldo Cruz. Genomahcov - Fiocruz. 2025. Available from: <https://www.genomahcov.fiocruz.br/>.
14. CENTERS FOR DISEASE CONTROL AND PREVENTION (CDC). Weekly Report. U.S. Department of Health and Human Services, v. 71, n. 11, p. 427, 2022.
15. AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA (ANVISA). Anvisa authorizes Pfizer vaccine for children over 12 years old. Available from: <https://www.gov.br/anvisa/pt-br/assuntos/noticias-anvisa/2021/anvisa-authorizes-pfizer-vaccine-for-children-over-12-years-old>.
16. BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Imunização e Doenças Transmissíveis. Coordenação-Geral do Programa Nacional de Imunizações. Nota Técnica nº 406/2022-CGPNI/DEIDT/SVS/MS: Recommendation for a booster dose of the covid-19 vaccine in children aged 5 to 11 years. Brasília, DF, 30 Dec. 2022.

ANEXO C - ARTIGO SUBMETIDO AO REPOSITÓRIO DE PREPRINTS MEDRXIV

17. BRASIL. Ministério da Saúde. Covid-19 vaccination strategy - 2024. Brasília, DF, 2023.

18. BRASIL. Ministério da Saúde. Covid-19 Vaccination Panel. 2025. Available from: https://infoms.saude.gov.br/extensions/SEIDIGI_DEMAS_Vacina_C19/SEIDIGI_DEMAS_Vacina_C19.html.

19. OLIVEIRA EA, Colosimo EA, Simões E Silva AC, Mak RH, Martelli DB, Silva LR, Martelli-Júnior H, Oliveira MCL. Clinical characteristics and risk factors for death among hospitalised children and adolescents with covid-19 in Brazil: an analysis of a nationwide database. *Lancet Child Adolesc Health*. 2021 Aug;5(8):559-568. doi: 10.1016/S2352-4642(21)00134-6.

20. BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde e Ambiente. SARS-CoV-2 Genomic Surveillance Guide: an epidemiological and laboratory approach. 2. ed. Brasília, DF: Ministério da Saúde, 2023.

21. BRASIL. Fundação Oswaldo Cruz. Genomahcov - Fiocruz. 2025. Available from: <https://www.genomahcov.fiocruz.br/>.

22. UNDP. Municipal HDI - 2010 | United Nations Development Programme. Available from: <https://www.undp.org/pt/brazil/idhm-municipios-2010>.

23. PRADO SIQUEIRA, Renato. sidrar: An Interface to IBGE's SIDRA API. 2022. Available from: <https://cran.r-project.org/package=sidrar>.

24. MANGIAFICO, Salvatore S. rcompanion: Functions to Support Extension Education Program Evaluation. 2022. Available from: <https://cran.r-project.org/package=rcompanion>.

25. KASSAMBARA, Alboukadel. rstatix: Pipe-Friendly Framework for Basic Statistical Tests. 2023. Available from: <https://cran.r-project.org/package=rstatix>.

26. BRASIL. Ministério da Saúde. Special Epidemiological Bulletin: Novel Coronavirus Disease - covid-19. Secretariat of Health and Environmental Surveillance, no. 162, Apr. 2024.

27. VENABLES, WN; RIPLEY, BD. *Statistical Analysis of Financial Data in S-Plus*. New York: Springer-Verlag, 2004.

28. SILVA, A. P. S. C., Maia L. T. S., Souza V. S. Severe Acute Respiratory Syndrome in Pernambuco: comparison of patterns before and during the covid-19 pandemic. *Ciência & Saúde Coletiva*, v. 25, n. supl. 2, p. 4141-4150, 2020. DOI: 10.1590/1413-812320202510.2.29452020.

29. HILLESHEIM D, Tomasi YT, Figueiró TH, Paiva KM. Severe Acute Respiratory Syndrome due to covid-19 among children and adolescents in Brazil: profile of deaths and hospital lethality as at Epidemiological Week 38, 2020. *Epidemiol Serv Saude*. 2020 Nov 6;29(5):e2020644. doi: 10.1590/S1679-49742020000500021.

ANEXO C - ARTIGO SUBMETIDO AO REPOSITÓRIO DE PREPRINTS MEDRXIV

30. BAGGIO, Jussara A. Oliveira; EXEL, Ana Luiza; CALLES, Ana Carolina do Nascimento; MINATEL, Vinicius. Severe Acute Respiratory Syndrome (SARS) Caused by covid-19: A Regional Factor. *Arq. Bras. Cardiol.*, v. 117, n. 5, p. 976-977, nov. 2021.
31. BRASIL. Ministério da Saúde. Special Epidemiological Bulletin: Novel Coronavirus Disease - covid-19. Secretariat of Health and Environmental Surveillance, no. 161, Mar. 2024.
32. DAGOVETZ, Michael; MOMCHILOV, Kaloyan; BLANK, Liahm; KHORSANDI, Joshua; RIZZO, Amélia; KHABBACHE, Hicham; SITIBONDO, Aldo; SALGADO, Juan Gómez; CHIRICO, Francesco; BATRA, Kavita. Global challenges of covid-19 vaccination: inequality in access and vaccine hesitancy. *Journal of Global Medicine*, v. 6, p. 100197, aug. 2025. DOI: 10.1016/j.glmedi.2025.100197.
33. APARICIO C, Willis ZI, Nakamura MM, Wolf J, Little C, Maron GM, Sue PK, Anosike BI, Miller C, Bio LL, Singh P, James SH, Oliveira CR. Risk Factors for Pediatric Critical covid-19: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Pediatric Infect Dis Soc.* 2024 Jul 20;13(7):352-362. doi: 10.1093/jpids/piae052.
34. TSAI, Jin-Yu et al. Critical COVID-19 in children and adolescents during the 2022 Omicron Surge in Taiwan: Risk factors and vaccine effectiveness. *Journal of the Formosan Medical Association, Taipei*, v. 124, p. 529-535, 2025. DOI: 10.1016/j.jfma.2024.11.018.