**COVID-19 e Síndrome inflamatória multissistêmica relacionada temporalmente ao SARS-CoV-2 em crianças latino-americanas: um estudo multinacional**

Omar Yassef Antúnez-Montes1,\*, Maria Isabel Escamilla2,\*, Augusto Flavio Figueroa-Uribe3, Erick Arteaga-Menchaca4, Manuel Lavariega-Saráchaga5, Perla Salcedo-Lozada6, Priscilla Melchior7, Rodrigo Beréa de Oliveira7, Juan Carlos Tirado Caballero8, Hernando Pinzon Redondo9, Laura Vanessa Montes Fontalvo10, Roger Hernandez11, Carolina Chavez11, Francisco Eduardo Campos12, Fadia Uribe12, Francisco Campos12, Olguita del Aguila13, Jorge Alberto Rios Aida8, Andrea Parra Buitrago14, Lina Maria Betancur Londoño14, León Felipe Mendoza Vega15,  Carolina Almeida Hernández16, Michela Sali17,18,Julian Esteban Higuita Palacio19, Jessica Gomez-Vargas20, Adriana Yock-Corrales20,#, Danilo Buonsenso18,21,#,

1 Departamento de Docencia e Investigación. Instituto Latinoamericano de Ecografía en  Medicina (ILEM), Ciudad de México, México

2 Fundación Neumológica Colombiana, Bogotá, Colombia

3 Hospital Pediátrico Peralvillo, Secretaria de salud, Ciudad de México, México

4 Hospital General Regional 200, Instituto Mexicano del Seguro Social, Estado de México, México

5 Grupo Home Health Medical, Ciudad de México, México

6 Hospital General de Ecatepec Las Américas Estado de México, México

7 Hospital Sao Luiz Hospital, Sao Paulo, Brazil

8 Plus Mèdica, Lima, Peru

9 Hospital Infantil Napoleon Franco Pareja, Cartagena, Colombia

10 Hospital Infantil Napoleon Franco Pareja, Cartagena, Colombia

11 Peruvian University Cayetano Heredia, Lima, Peru

12 Unidad de Infectologia Pediatrica"; Hospital San Bartolomé, Lima, Peru

13 Unidad de Infectologia Pediátrica; Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins. Lima - Perú.

14 Hospital Pablo Tobón Uribe, Medellín, Colombia

15 Jefe servicio de medicina crítica, Hospital Infantil de Tlaxcala, Tlaxcala, Mexico

16 Jefatura de pediatria, Hospital general Las Americas, Estado de México, México

17 Dipartimento di Scienze di Laboratorio e Infettivologiche, Fondazione Policlinico Universitario A. Gemelli IRCCS, 00168 Rome, Italy

18 Dipartimento di Scienze Biotecnologiche di Base, Cliniche Intensivologiche e Perioperatorie, Università Cattolica del Sacro Cuore, 00168 Rome, Italy

19 Institution Hospital Universitario de San Vicente Fundacion, Medellin, Colombia

20 Hospital Nacional de Niños ¨Dr. Carlos Sáenz Herrera, San josé, Costa Rica

21 Department of Woman and Child Health and Public Health, Fondazione Policlinico Universitario A. Gemelli IRCCS, Rome, Italy

\* Contribuíram igualmente como primeiros autores

#Contribuíram igualmente como últimos autores

**Autores correspondentes**

Danilo Buonsenso

Largo A. Gemelli 8, 00168, Rome, Italy

Email: danilobuonsenso@gmail.com

Tel: +390630164390

*Para correspondências em espanhol*

Omar Yassef Antúnez-Montes

Ciudad de México, México

Email: antunezyassef@gmail.com

*Para correspondências em português*

Rodrigo Beréa de Oliveira

Hospital São Luiz, São Paulo, Brazil

Email: ro.berea@gmail.com

**Resumo**

**Background**

Até o presente momento, não existem dados abrangentes sobre a COVID-19 em pediatria na América Latina. O objetivo deste estudo é avaliar a COVID-19 e a Síndrome Inflamatória Multissistêmica (MIS-C) em crianças latino-americanas, para permitir planejamento adequado e alocação de recursos para o enfrentamento da pandemia em níveis local e internacional.

**Método**

Estudo multicêntrico ambispectivo de coorte de cinco países da América Latina. Foram incluídas crianças de até 18 anos com infecção pelo SARS-CoV-2 confirmada microbiologicamente.

**Achados**

Foram incluídas 409 crianças, com uma mediana de idade de 3,0 anos (IQR 0·6–9·0). Destas 95 (23,2%) receberam um diagnóstico de MIS-C. 191 (46,7%) crianças foram internadas em hospital e 52 (12,7%) necessitaram de internação em Unidade de Terapia Intensiva Pediátrica (UTIP). 92 (22,5%) dos pacientes necessitaram de suporte de oxigênio: 8 (2%) foram colocados em pressão positiva contínua das vias aéreas (CPAP) e 29 (7%) em ventilação mecânica. Uma criança necessitou de oxigenação extracorpórea por membrana (ECMO). 35 (8,5%) pacientes precisaram de suporte inotrópico. Os seguintes fatores foram significantemente associados a internação em UTIP: condição médica pré-existente (p < 0·0001), imunodeficiência conhecida (p = 0.01), infecção de vias aéreas inferiores (p < 0·0001), sintomas gastrointestinais (p = 0·006), sinais radiográficos sugestivos de pneumonia e síndrome do desconforto respiratório agudo grave (SDRAG) (p < 0·0001), baixas condições socioeconômicas (p 0·009).

Drogas com ação antiviral possível ou conhecida foram raramente usadas: hidroxicloroquina (10 casos, 2,4%), oseltamivir (9 casos, 2,2%), lopinavir–ritonavir (5 casos, 1,2%). Corticosteroides sistêmicos, 63 (15%), e imunoglobulina humana intravenosa, 40 (10%), foram usados principalmente em crianças com MIS-C (p < 0·0001). Dezessete (4,11%) crianças morreram.

**Interpretação**

Este estudo mostra uma forma em geral mais grave de COVID-19 e um número mais alto de MIS-C em crianças latino-americanas, quando comparado com estudos da China, Europa e América do Norte. Isto reforça a evidência atual de que a doença é mais grave em crianças latinas/hispânicas e em pessoas de classes socioeconômicas mais baixas. Os achados ressaltam a urgência de uma análise mais detalhada de casos de COVID-19 na América do Sul.

**Introdução**

Apesar de já terem passado muitos meses desde a primeira descrição de surto de SARS-CoV-2 na China, vinte milhões de casos reportados mundialmente e milhares de mortes, muitas questões sobre a pandemia de COVID-19 ainda não têm respostas. Particularmente, o quebra-cabeças do impacto da COVID-19 em crianças ainda tem muitas peças faltando. Dados iniciais da China, Itália e Estados Unidos (EUA) apresentavam-se otimistas, com um número limitado de crianças envolvidas na pandemia e raras complicações (1). O primeiro estudo multinacional europeu incluiu mais de 500 crianças de uma rede de infectologistas e pneumologistas pediátricos de grandes centros, confirmou uma doença relativamente mais branda que em adultos (2). No entanto, em um momento posterior durante a pandemia, diversos autores da Europa e EUA reportaram uma taxa incomum de síndromes inflamatórias multissistêmicas, sem etiologia conhecida e com relação temporal com a infecção pelo SARS-CoV-2 (3-5). Esta síndrome é hoje descrita como MIS-C (ou PIMS-TS, Síndrome inflamatória multissistêmica pediátrica relacionada temporalmente ao SARS-CoV-2) e, apesar de rara, está associada com um número não insignificante de internações em UTIP e morte (3-5). Esta forma mais grave de COVID-19 foi descrita mais frequentemente em crianças de categorias étnicas específicas, principalmente pretas, afro-caribenhas e latino/hispânicas (6). Entretanto, apesar da América do Sul estar gravemente envolvida na pandemia de COVID-19, estudos multinacionais desta área, semelhantes àqueles descritos na Europa e EUA, estão faltando, com a exceção de dois estudos em UTIP do Chile (7) e Brasil (8), dois países latino-americanos mais tradicionalmente envolvidos em pesquisa clínica. Com o intuito de providenciar dados rápidos e atuais de COVID-19 em crianças na América Latina, uma das maiores e mais populosas áreas do mundo, utilizamos uma rede de pesquisa recém estabelecida (9), formada predominantemente por infectologistas pediátricos, inspirada por um estudo Europeu anterior. Ademais, a América Latina é caracterizada por situações étnicas e geopolíticas específicas e, considerando o impacto de abordagens políticas na pandemia, dados dessa área são necessários para um planejamento apropriado e alocação de recursos para o enfrentamento local (e indiretamente internacional) da pandemia de COVID-19, e para o melhor entendimento do real impacto da COVID-19 em crianças.

**Método**

***Desenho do estudo e participantes***

Pediatras independentes, infectologistas pediátricos e médicos emergencistas de México, Colombia, Peru, Costa Rica e Brazil desenvolveram um grupo de estudos de COVID em crianças sul-americanas – “CoviD in sOuth aMerIcaN children – study GrOup (CoviDOMINGO)” (9) – e coletaram casos pediátricos confirmados de infecções por SARS-CoV-2 avaliados antes ou durante o período do estudo. Todos os pacientes de até 18 anos, com resultado positivo de RT-PCR em pelo menos uma amostra clínica (swab nasofaríngeo, lavado broncoalveolar, sangue, fezes ou líquido cefalorraquidiano) que tinham os dados clínicos e epidemiológicos necessários disponíveis foram incluídos neste estudo.

Os dados foram coletados em planilhas de Excel preenchidas por cada colaborador e enviadas por e-mail para dois dos investigadores principais (DB e OYAM), sem a inclusão de dados pessoas ou passíveis de identificação. A coleta dos dados se iniciou em 1º de Julho e concluiu em 11 de Agosto de 2020. O estudo foi revisado e aprovado pelo grupo de investigadores principais do CoviDOMINGO e aprovado pelos comitês de ética do centro coordenadores e de cada centro participante (México: COMINVETICA-30072020-CEI0100120160207; Colombia: PE-CEI-FT-06; Peru:  N° 42-IETSI-ESSALUD-2020; Costa Rica: CEC-HNN-243-2020).

O estudo foi conduzido em concordância com a Declaração de Helsinki e suas emendas. Nenhum dado pessoal ou identificável foi coletado durante a condução deste estudo.

Variáveis coletadas incluíam idade, gênero, sintomas, status socioeconômico, necessidade de internação hospitalar e em UTIP ou Unidade de Terapia Intensiva Neonatal (UTIN), suporte respiratório e cardiovascular, outras co-infecções virais, drogas utilizadas para o tratamento da COVID-19 e desfecho. Sintomas respiratórios foram classificados em infecção de vias aéreas superiores (rinite, faringite, tonsilite e otite, entre outros) e infecção de vias aéreas inferiores (pneumonia e bronquite, entre outros) com ou sem uso de imagem radiológica, de acordo com guidelines locais e avaliando as decisões da equipe médica. Febre foi definida como temperatura corporal ≥ 38·0°C.

O status socioeconômico foi determinado de acordo com a definição colombiana de “salário mínimo atual” que era de 980.657 pesos colombianos (258.664 dólares americanos) e adaptado para os outros países participantes. A partir do salário mínimo, definimos status econômico “muito baixo” se a renda era abaixo de um salário mínimo, “baixo” se igual a um salário mínimo, “médio-baixo” se entre dois e cinco salários mínimos, “médio” se entre cinco e oito salários mínimos, “médio-alto” entre oito e dezesseis salários mínimos e “alto” se acima de dezesseis salários mínimos.

Também foi criada uma sessão para MIS-C (ou PIMS-TS); Foram utilizados os critérios do Centro de Controles e Prevenção de Doenças americano (CDC) (https://www.cdc.gov/mis-c/hcp/). Em casos de diagnóstico de MIS-C, foram analisados dados dos órgãos envolvidos em estratégias terapêuticas e desfecho.

Os dados foram coletados de maneira similar a outros estudos multinacionais anteriores (2) modo a verificar se situações epidemiológicos/étnicas diferentes estavam associadas a diferentes características de COVID-19 em pediatria, uma vez que evidências recentes sugerem de fatores genéticos podem predispor a formas mais graves de COVID-19 ou desenvolvimento de MIS-C (PIMS-TS).

***Análise estatística***

Os dados foram analisados utilizando SPSS (SPSS, Chicago, IL). Diferenças em frequências foram avaliadas com o teste exato de Fisher. O Teste não paramétrico de Mann-Whitney U foi utilizado para comparar medianas não pareadas e o teste de Wilcoxon para comparar medianas pareadas. O teste de Kruskal-Wallis foi utilizado para comparar medianas entre diferentes grupos. Diferenças foram consideradas estatisticamente significantes em valore de P de 0,05.

***Papel da fonte financiadora***

Este estudo não recebeu nenhum apoio financeiro. O autor correspondente teve acesso a todos os dados e a responsabilidade final da decisão de submissão para publicação.

***Traduções***

Um arquivo suplementar está disponível com as traduções do manuscrito em espanhol e português, para permitir leitores que não falam/entendem inglês acessarem a informação deste estudo. As traduções foram realizadas por autores nativos deste estudo: OYAM e MIE (espanhol), PM e RBdO (Português).

***Declaração de compartilhamento de dados***

O banco de dados será disponibilizado mediante a pedido razoável aos autores correspondentes.

**Resultados**

Foram reportadas infecções por SARS-CoV-2 por 13 instituições de saúde em 4 países latino-americanos: México, Colômbia, Peru e Costa Rica (Figura 1A). Colegas da Venezuela concordaram em participar, porém não receberam autorização para dividir dados de COVID-19 de sua instituição, enquanto colegas do Equador declararam sobrecarga de trabalho e não conseguiram contribuir com casos para este primeiro estudo. Dois colegas do Brasil tiveram atrasos para obter aprovação do comitê de ética e portanto não puderam incluir casos nem foram autorizados a declarar números totais de casos. Na análise final, forma inclusas 409 crianças com infecção por SARS-CoV-2 confirmada por RT-PCR. Destas, 95 (23,2%) preenchiam critérios do CDC para MIS-C (Figura 1B).

A mediana de idade da população estudada foi de 3,0 anos (IQR 0,6 - 9,0), variando de 2 dias a 18 anos (tabela 1). 117 (28,6%) participantes tinham menos de 12 meses. 222 crianças eram meninos (54,3%). A fonte mais comum de infecção foi pai ou mãe, considerado o caso índice em 165 (40,3%) dos casos; para 5 (1,2%) crianças, o caso índice mais provável foi um irmão ou irmã. Em 62 (15,2%) dos indivíduos, o caso índice foi uma pessoa fora da família imediata enquanto em 177 (43,3%) casos foi desconhecido. 191 (46,7%) crianças foram internadas e 52 (12,7%) necessitaram de suporte adicional em UTIP, correspondendo a 27% das internações.

Febre foi reportada em 238 casos (58%). 244 (60%) crianças tinham sintomas de infecção de vias aéreas superiores e 102 (25%) de vias aéreas inferiores. 101 (24,7%) tiveram diarreia. 53 (13%) indivíduos foram assintomáticos. 77 (18,8%) crianças apresentavam comorbidades pré-existentes, 18 (4,4%) tinham condições imunológicas pré-existentes. 49(12%) foram assintomáticas.

Radiografia de tórax foi realizado em 157 (38,4%) dos pacientes. Destes, 84 tinham sinais de pneumonia por COVID-19, sendo 33 (21%) consolidações e 51 (33%) doença intersticial.

Foi detectada co-infecção viral em 13 (3,2%) crianças (1 rhinovirus, 1 virus Epstein-Barr, 1 vírus sincicial respiratório, 1 Influenza A, os outros 9 não foram reportados), em mais um caso foi detectada co-infecção com *M. pneumoniae*. Co-infecções não foram associadas com maior risco de admissão em UTIP ou suporte ventilatório invasivo.

317 crianças (77%) não necessitaram de nenhum tipo de suporte respiratório em nenhum momento. 92 (22,5%) necessitaram de suporte de oxigênio: 8 (2%) foram colocados em CPAP e 29 (7%) em ventilação mecânica. Uma criança necessitou de ECMO. 35 (8,5%) pacientes precisaram de suporte inotrópico. Os seguintes fatores foram significantemente associados a internação em UTIP e necessidade de ventilação invasiva: condição médica pré-existente (p < 0·0001), imunodeficiência conhecida (p = 0.01 e p = 0.006, respectivamente), infecção de vias aéreas inferiores (p < 0·0001), sintomas gastrointestinais (apenas associados à internação em UTIP; p = 0·006), sinais radiográficos sugestivos de pneumonia e SDRAG (p < 0·0001). Ademais, baixas condições socioeconômicas foram associadas com admissão em UTIP (p = 0·009) e ventilação mecânica (p < 0,04). Exposição desconhecida a caso índice foi associada a admissão em UTIP (p= 0,003). Na análise multivariada, todos os fatores, exceto alterações radiográfica sugestivas de SDRAG, mantiveram a associação com admissão em UTIP.

Drogas com ação antiviral possível ou conhecida foram raramente usadas: hidroxicloroquina (10 casos, 2,4%), oseltamivir (9 casos, 2,2%), lopinavir–ritonavir (5 casos, 1,2%), cloroquina (um caso, <1%), enquanto remdesivir, favipiravir, zanamivir e ribavirina não foram usados. Em relação a drogas imunomodulatórias, 63 (15%) pacientes receberam corticosteroides sistêmicos, 40 (10%) imunoglobulina humana endovenosa e dois (<1%) tocilizumab.

Dezessete pacientes (4,2%) morreram (mediana 1 ano, mínimo 5 dias, máximo 16 anos). Destes, dois eram recém nascidos e cinco, lactentes abaixo de 12 meses. Casos fatais foram reportados no México (6), Colômbia (5) e Peru (6).

***Síndrome inflamatória multissistêmica (MIS-C)***

Até 11 de agosto de 2020, um total de 95 pacientes com MIS-C (23%) foram reportados na nossa coorte (Figura 2). A mediana de idade dos pacientes foi de 7 anos (1 mês a 17 anos); 25 (54,7%) eram meninos. Todos eram de grupos étnicos “mestizos” (latinos morando na América do Sul). Sete foram definidos como muito pobres, cinco como classe 2, sessenta e quatro como classe 3 e 18 como classe 4 de acordo com as classificações locais de status socioeconômico (Tabela 2).

Onze crianças tinham condições médicas pré-existentes antes do início da MIS-C (11,6%). 43 (45,3%) paciente tiveram sintomas gastrointestinais, onze (11,5%) envolvimento cardiovascular (destes cinco desenvolveram dilatação de coronárias, quatro efusões pericárdica e dois miocardites) e 14 crianças (14,7%) necessitaram de suporte inotrópico para choque. Sete (7,3%) apresentavam sintomas articulares. Vinte (21%) foram admitidas em UTIP. Duas crianças morreram (2,1%)

Dos 95 pacientes com MIS-C, todos tinham evidência de infecção por SARS-CoV-2.Foi realizada sorologia em 88 casos dos quais 72 (81,8%) tiveram um resultado positivo. Aqueles com sorologia negativa ou não coletada tinham tido swab nasofaríngeo positivo.

Os seguintes fatores foram significantemente associados com um diagnóstico de MIS-C: pacientes mais velhos (p < 0·0001), sintomas gastrointestinais (p < 0·0001), status sócio econômico pior (p < 0·0001), maior uso de agentes inotrópicos (p 0·04), uso de imunoglobulina humana endovenosa e cortiço-esteroides (P < 0·0001).

38 (40%) receberam imunoglobulina, 27 (28,4%) corticosteroides, 14 (14,7%) foram tratados com agentes inotrópicos e 2 (2,1%) receberam tocilizumab. Ademais, 3 crianças (3,1%) receberam hidroxicloroquina.

**Discussão**

Neste estudo, nós reportamos dados do primeiro estudo multicêntrico multinacional em COVID-19 pediátrica na América Latina, especificamente de países que não tinham, até o momento, reportado dados detalhados sobre COVID-19 em crianças. Apesar de diversos estudos sobre COVID-19 pediátrica terem sido publicados na China, Europa e EUA, um cenário abrangente na América do Sul ainda faltava. Neste estudo destacamos algumas diferenças importante de outros centros, com potenciais implicações em saúde pública. De fato, apesar de os sintomas mais comuns (febre, sintomas respiratórios e diarreia) serem descritos de forma similar quando comparados a outros estudos, e uma proporção menor das crianças necessitaram de internação hospitalar quando comparado a um estudo europeu (46,7% contra 62%, respectivamente), um número maior de crianças latino-americanas necessitaram de admissão em UTIP (12,7% contra 8%), e, mais importante, dezessete (4,2%) crianças morreram(comparadas com 4 [0,68%] na coorte Europeia) (6). Além disso, a mediana de idade de crianças que evoluíram a óbito na América Latina foi muito menor que em qualquer outro estudo descrito até hoje, com sete crianças menores de um ano. Apesar de os centros participantes serem principalmente hospitais de referência nacional e esses dados representarem, desta maneira, o espectro mais grave da COVID-19 na américa latina, os mesmos tipos de centros foram recrutados por Goezinger et al (6), sugerindo que estas diferenças são reais e que o SARS-CoV-2 está tendo um impacto maior na América do Sul. Todos os autores envolvidos neste estudo estão envolvidos diretamente na linha de frente e reportaram um aumento no número de casos enquanto os dados aqui descritos estavam sendo analisados, uma vez que os países sul-americanos estão no meio do pico de COVID-19. O número maior de doença grave e mortes reportado aqui, no entanto, não é completamente inesperado, uma vez que hispânicos e pretos são desproporcionalmente afetados pela COVID-19 aguda, conforme já foi descrito (10).

As desigualdades, já de longa data, em determinantes sociais de saúde como moradia, instabilidade econômica, uso de seguro saúde e condições de trabalho de pacientes e seus familiares levaram, de uma forma sistemática, minorias sociais, raciais e étnicas a ter maior risco para desenvolver COVID-19 e uma doença mais severa (6), e nossos dados confirmam esta visão. De fato, o contexto epidemiológico da nossa coorte é diferente dos grandes estudos anteriores (1,2,11-14): transmissão domiciliar foi documentada em 170 (41,5%) casos e o caso índice permaneceu desconhecido em 177 caos (43,3%). Isso pode refletir diferentes decisões políticas, uma vez que nestas áreas não foi declarado um *lockdown* estrito, permitindo uma maior transmissão comunitária do SARS-CoV-2 e maior risco de crianças se infectarem durante atividades diárias comuns. Além disso, os fatores socioeconômicos familiares tiveram um importante impacto no nosso estudo: 149 famílias (36,4%) não ganhavam mais do que um salário mínimo (258 dólares). Baixas condições socioeconômicas foram significantemente associadas com necessidade de internação em UTIP ou ventilação mecânica (p < 0,0001) e a maioria das crianças que faleceram foram classificadas com de condições socioeconômicas muito baixas. Notavelmente, nenhuma das crianças classificadas em nosso estudo eram de nível socioeconômico alto, apesar de que isto pode ser devido ao fato de que estas famílias preferem ser avaliadas em hospitais particulares.

Na nossa coorte, fatores de risco associados à necessidade de UTIP foram similares àqueles descritos no estudo multinacional europeu (presença de sintomas ou evidencia radiológica de pneumonia por COVID-19/ SDRAG, condições médicas pré-existentes, doenças imunológicas e uso de terapias imunossupressoras) (2). Em contrapartida, co-infecções virais foram raramente descritas na nossa coorte e não foram associadas com doença mais grave, possivelmente devido ao período sazonal da realização do estudo.

Drogas com possível ação antiviral (incluindo a hidroxicloroquina) foram raramente usadas, comparado a outros estudos (2, 11-13), enquanto corticosteroides endovenosos foram comumente administrados. Isto se deve, possivelmente, à chegada tardia do pico da COVID-19 na América do Sul, quando dados do baixo benefício da hidroxicloroquina já tinham sido reportados (14,15) e a dexametasona mostrado maiores benefícios no trial RECOVERY (16).

Na nossa coorte, um número alto de crianças foi diagnosticado com MIS-C (PIMS-TS). Considerando que as definições de caso não são específicas e que não existe teste laboratorial confirmatório, pode ser difícil distinguir MIS-C de outras doenças inflamatórias sistêmicas como COVID-19 aguda grave e Doença de Kawasaki (17). Por este motivo, o número de casos de MIS-C pode estar superestimado. Por exemplo, conforme a pandemia de COVID-19 se espalha, e mais crianças são expostas ao SARS-CoV-2 com consequente soroconversão, pacientes com doenças inflamatórias sistêmicas (não só Doenças de Kawasaki) podem ser erroneamente diagnosticados com MIS-C devido a achados acidentas de anticorpos para o SARS-CoV-2. Entretanto, uma vez que já foi reportada anteriormente uma maior incidência desta doença em crianças latinas/hispânicas (6), este número pode representar uma verdadeira maior incidência de MIS-C na América Latina. No momento, não existem outros estudos multinacionais desta área para confirmar nossos dados. No entanto, uma série de casos do Chile reportou em 18 de agosto um total de 149 casos de MIS-C

(https://mobile.twitter.com/jptorrest/status/1295136584199737346) e um estudo nacional brasileiro reportou 79 crianças necessitando de internação em UTIP, 10 dessas classificadas como MIS-C (8).

De maneira geral, a distribuição etária dos pacientes nesta análise é similar a estudos publicados anteriormente (mediana 7 anos), confirmando a idade mais avançada deste grupo de crianças quando comparado com a Doença de Kawasaki. Diferentemente de um estudo recente dos EUA (6) a variação de idade na nossa coorte foi muito maior, incluindo lactentes muito jovens também. 2,1% das crianças faleceram, uma proporção discretamente maior comparada com a coorte estadunidense (1,8%), destacando ainda que fatores tanto genéticos quanto socioeconômicos podem contribuir para maiores proporções de COVID-19 grave na América Latina (10).

Nosso estudo tem algumas limitações a endereçar. A principal delas é a quantidade de variáveis coletadas. Como ocorreu durante o estudo multinacional europeu, este foi realizado durante o pico latino-americano, com clínicos trabalhando arduamente na linha de frente, em geral com recursos humanos limitados para dedicar tempo extra a pesquisa clínica. Por exemplo, exames de sangue detalhados não foram coletados. Entretanto, neste momento da pandemia, já foram publicados dados laboratoriais suficientes sobre a COVID-19 em crianças e nós acreditamos que um primeiro, grande, cenário multinacional da infecção pelo SARS-CoV-2 na América Latina era mais importante que estudos menores e mais detalhados. Além disso, os diferentes centros podem ter usado diferentes regras para decisão de coleta de testes para SARS-CoV-2 em crianças.

Outra limitação é em relação aos casos de MIS-C. Considerando que se trata de uma síndrome de diagnóstico clínico sem teste confirmatório, e que a definição do CDC é ampla, alguns casos podem ter sido diagnosticados equivocadamente, de forma que o número real de casos pode ser maior ou menor que o reportado. Por exemplo, alguns casos mais graves de COVID-19 aguda podem se sobrepor a MIS-C. Além disso, alguns detalhes sobre a MIS-C não foram inclusas na nossa coleta de dados, incluindo envolvimento cutâneo, renal e neurológico. Apesar destas limitações, este estudo fornece o panorama mais detalhado sobre a COVID-19 em crianças sul-americanas até o momento.

Concluindo, nosso estudo acrescenta dados sobre a face latino-americana da pandemia pelo SARS-CoV-2 em pediatria, descrevendo formas geralmente mais graves da COVID-19 e um número maior de casos de MIS-C quando comparado com estudos da China, Europa e América do Norte. Infelizmente um número significante de crianças na nossa coorte necessitaram de admissão em UTIP e um número não insignificante de óbitos foi reportado. Estes dados apoiam a evidência atual de que a doença é mais grave em crianças latinas/hispânicas. Importantemente, houve uma clara associação entre gravidade da doença e menor status socioeconômico, reforçando as evidências mundiais do impacto desigual da COVID-19 em pessoas fragilizadas (18) e destacando seu impacto em crianças também.

Nosso estudo demonstra a importância do monitoramento contínuo do impacto da COVID-19 e MIS-C em crianças e da necessidade da inclusão ativa de países de média e baixa renda ou áreas de instabilidade política em estudos colaborativos, para melhor entender o impacto da COVID-19 em crianças. Esperamos que este estudo possa abrir caminho para novas e maiores colaborações e seja o começo de um estudo multinacional abrangente incluindo todos os países da América Latina.

**Contribuições**

OYAM e DB tiveram a ideia para o estudo. OYAM, DB e MIE desenharam o estudo. OYAM, DB e MS limparam e analisaram os dados, fizeram as figuras, escreveram o primeiro rascunho do manuscrito. Todos os autores contribuíram dados ativamente para o estudo, revisaram o manuscrito e aprovaram o manuscrito final para submissão.

**Agradecimentos**

Agradecemos todos os colaboradores que ajudaram no desenvolvimento do grupo de estudos DOMINGO, mas que por diferentes razões não puderam contribuir com dados:  Rosa Arana Sunohara (Peru), Jorge Omar Flores del Razo (Mexico), Jaime Amadeo Tasayco Muñoz (Peru), Teresa ochoa (Peru), Lara Limansky (Argentina), Grimaldo de los Angeles Ramírez Cortez (Peru).

**Referências**

1- Parri N, Lenge M, Buonsenso D; Coronavirus Infection in Pediatric Emergency Departments (CONFIDENCE) Research Group. Children with Covid-19 in Pediatric Emergency Departments in Italy. N Engl J Med. 2020;383(2):187-190. doi:10.1056/NEJMc2007617

2- Götzinger F, Santiago-García B, Noguera-Julián A, et al. COVID-19 in children and adolescents in Europe: a multinational, multicentre cohort study. Lancet Child Adolesc Health. 2020. S2352-4642(20)30177-2. https://doi.org/10.1016/

3- Verdoni L, Mazza A, Gervasoni A, et al. An outbreak of severe Kawasaki-like disease at the Italian epicentre of the SARS-CoV-2 epidemic: an observational cohort study. Lancet. 2020;395(10239):1771-1778. doi:10.1016/S0140-6736(20)31103-X

4- Whittaker E, Bamford A, Kenny J, et al. Clinical Characteristics of 58 Children With a Pediatric Inflammatory Multisystem Syndrome Temporally Associated With SARS-CoV-2. JAMA. 2020;e2010369. doi:10.1001/jama.2020.10369

5- Feldstein LR, Rose EB, Horwitz SM, et al. Multisystem Inflammatory Syndrome in U.S. Children and Adolescents. N Engl J Med. 2020;10.1056/NEJMoa2021680. doi:10.1056/NEJMoa2021680

6- Godfred-Cato S, Bryant B, Leung J, et al. COVID-19-Associated Multisystem Inflammatory Syndrome in Children - United States, March-July 2020. MMWR Morb Mortal Wkly Rep. 2020;69(32):1074-1080. Published 2020 Aug 14. doi:10.15585/mmwr.mm6932e2

7- González-Dambrauskas S, Vásquez-Hoyos P, Camporesi A, et al. Pediatric Critical Care and COVID-19. Pediatrics. 2020;e20201766. doi:10.1542/peds.2020-1766

8- Prata-Barbosa A, Lima-Setta F, Santos GRD, et al. Pediatric patients with COVID-19 admitted to intensive care units in Brazil: a prospective multicenter study . J Pediatr (Rio J). 2020;S0021-7557(20)30192-3. doi:10.1016/j.jped.2020.07.002

9- Antunez-Montes OY, Escamilla MI, Figueroa-Uribe AF, et al. covid -19 in south american children: a call to action. Ped Inf Dis Journal 2020. Accepted

10- Stokes EK, Zambrano LD, Anderson KN, et al. Coronavirus disease 2019 case surveillance—United States, January 22–May 30, 2020. MMWR Morb Mortal Wkly Rep 2020;69:759–65. https://doi. org/10.15585/mmwr.mm6924e2

11- Lu X, Zhang L, Du H, et al. SARS-CoV-2 infection in children. N Engl J Med 2020;382:1663-1665.

12- Dong Y, Mo X, Hu Y, et al. Epidemiology of COVID-19 Among Children in China. Pediatrics 2020 March 16 (Epub ahead of print).

13- CDC COVID-19 Response Team. Coronavirus disease 2019 in children — United States, February 12–April 2, 2020. MMWR Morb Mortal Wkly Rep 2020;69:422-426.

14- Park YJ, Choe YJ, Park O, et al. Contact Tracing during Coronavirus Disease Outbreak, South Korea, 2020 [published online ahead of print, 2020 Jul 16]. Emerg Infect Dis. 2020;26(10):10.3201/eid2610.201315. doi:10.3201/eid2610.201315

15- Cavalcanti AB, Zampieri FG, Rosa RG, et al. Hydroxychloroquine with or without Azithromycin in Mild-to-Moderate Covid-19 [published online ahead of print, 2020 Jul 23]. N Engl J Med. 2020;NEJMoa2019014. doi:10.1056/NEJMoa2019014

15- Boulware DR, Pullen MF, Bangdiwala AS, et al. A Randomized Trial of Hydroxychloroquine as Postexposure Prophylaxis for Covid-19. N Engl J Med. 2020;383(6):517-525. doi:10.1056/NEJMoa2016638

16- RECOVERY Collaborative Group, Horby P, Lim WS, et al. Dexamethasone in Hospitalized Patients with Covid-19 - Preliminary Report [published online ahead of print, 2020 Jul 17]. N Engl J Med. 2020;NEJMoa2021436. doi:10.1056/NEJMoa2021436

17- Bialek S, Gierke R, Hughes M, McNamara LA, Pilishvili T, Skoff T; CDC COVID-19 Response Team. Coronavirus disease 2019 in children—United States, February 12–April 2, 2020. MMWR Morb Mortal Wkly Rep 2020;69:422–6. https://doi.org/10.15585/mmwr. Mm6914e4

18- The Lancet Respiratory Medicine. COVID-19 casts light on respiratory health inequalities. *Lancet Respir Med* 2020;**8**(8):743.

**Legendas das figuras**

**Figura 1.** Localização dos centros participantes de número de casos pediátricos de COVID-19 (A) e Síndrome Inflamatória Multissistêmica (B), casos reportados por país. **Figura 2.** Casos cumulativos semanais de Síndrome inflamatória multissistêmica comparados com casos de COVID-19.

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
|  | **Coorte inteira****(n= 409)** | **Não admitidos em UTIP (n=357)** | **Admitidos em UTIP (n= 52)** | **Valor do p** |
| **Idade, anos**<1 mês1-23 meses2–55–10>10Faltando |  36 (8·8)163 (40)54 (13·3)63 (15·5)91 (22·4)2 (0·5) |  29 (8·1)145 (40·6)48 (13·4)51 (14·3)83 (23·3)1 (0·3) |  7 (13·5)18 (34·6)6 (11·5)12 (23·1)8 (15·4)1 (1·9) | > 0·05 |
| **Gênero**Feminino Masculino |  187 (45·7)222 (54·3) |  165 (46·2)192 (53·8) |  22 (42·3)30 (57·7) | > 0·05 |
| **Caso índice**Pai/MãeIrmão/irmãOutroDesconhecido |  165 (40·3)5 (1·2)62 (15·2)177 (43·3) |  152 (42·6)4  (1·1)58 (16·2)143 (40·1) |  13 (25)1 (1·9)4 (7·7)34 (65·4) | 0·003 |
| **Condições médicas pré-existentes**Cardiopatias congênitasSíndromes congênitasDoenças imunológicasDoenças NeurológicasOutros | 832 (0·5)6 (1·5)7 (1·7)10 (2·5)58 (14·3) | 602 (0·5)1 (0·3)3 (0·8)9 (2·5)45 (12·6) | 23-5 (9·6)4 (7·7)1 (1·9)13 (25) | < 0·0001  |
| **Terapia imunossupressora****Imunodeficiência conhecida****Quimioterapia no passado** | 12 (2·9)18 (4·4)14 (3·4) | 7 (19·6)12 (3·3)10 (2·8) | 5 (9·6)6 (11·5)4 (7·7) | 0·0020·008> 0·05 |
| **Sinais e sintomas**AssintomáticosFebreInfecção de via aérea superiorInfecção de via aérea inferiorGastrointestinaisCefaleia |  49 (12)238 (58)244 (60)102 (25)101 (24·7)48 (11·7) |  49 (13·7)201 (53·6)222 (62·2)64 (17·9)80 (22·4)40 (11·2) |  -34 (65·4)22 (42·3)38 (73·1)21 (40·4)8 (15·4) |   0·0520·005< 0·00010·006> 0·05 |
| **Achados radiológicos**Sugestivos de pneumoniaSugestivos de SDRAG |  170 (41·5)17 (4) |  127 (35·6)5 (1·4) |  43 (82·7)12 (23·1) |  < 0·0001< 0·0001 |
| Coinfecção viral | 14 (3·4) | 10 (2·8) | 4 (7·7) | > 0·05 |
| **MIS-C** | 95 (23) | 75 (21) | 20 (38·5) | 0·004 |
| **Status socioeconômico**Muito BaixoBaixoMédio BaixoMédioMédio AltoAltoDesconhecido |  67 (16·4)82 (20)144 (35·2)40 (9·8)--76 (18·6) |  51 (14·3)76 (21·3)123 (34·4)38 (10·6)--66 |  16 (30·7)6 (11·5)21 (40·4)2 (3·8)--10 | 0·009 |
| **Mortes** | 17 (4·2) | - | 17 |   |

 **Tabela 1.** Características da população estudada dividida por necessidade de internação em UTIP. Unidade de terapia intensiva pediátrica (UTIP), Síndrome do Desconforto Respiratório Agudo (SDRAG) Síndrome Inflamatória Multissistêmica (MIS-C).

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
|  | **Coorte inteira****(n= 409)** | **MIS-C****(n= 95)** | **Não MIS-C****(n= 314)** | **Valor** **do p** |
| **Idade, anos**<1 mês1-23 meses2–55–10>10Faltando |  361635463912 |  3 (3·1)23 (24·2)14 (14·7)21 (22·2)34 (35·8)- |  33 (10·5)140 (44·6)40 (12·7)42 (13·4)57 (18·1)2 (0·7) | < 0·0001  |
| **Gênero**Feminino Masculino |  187 (45·7)222 (54·3) |  43 (45·3)52 (54·7) |  144 (45·8)170 (54·1) | > 0·05 |
| **Condições médicas pré-existentes**Quaisquer |  83 (20·3) |  11 (11·6) |  72 (22·9) | > 0·05 |
| **Terapia imunossupressora****Imunodeficiência conhecida** | 12 (2·9)18 (4·4) | 3 (3·1)1 (1) | 9 (2·8)17 (5·4) | > 0·05> 0·05 |
| **Sinais e sintomas na apresentação**Infecção de via aérea superiorInfecção de via aérea inferiorGastrointestinaisCefaleia |  244 (60)102 (25)101 (24·7)48 (11·7) |  47 (49·5)23 (24·2)43 (45·3)12 (12·6) |  197 (62·7)79 (25·1)58 (18·4)36 (11·1) |  0·01> 0·05< 0·0001> 0·05 |
| **Achados radiológicos**Sugestivos de pneumoniaSugestivos de SDRAG |  170 (41·5)17 (4) |  34 (35·8)3 (3·1) |  136 (43·3)14 (4·4) |  > 0·05> 0·05 |
| Coinfecção viral | 14 (3·4) | 2 (2·1) | 12 (12·6) | > 0·05 |
| **Admissão em UTIP** | 52 (12·7) | 20 (21) | 32 (33.7) | 0·004 |
| **Oxigênio****CPAP****Ventilação mecânica** | 92 (22·5)8 (1·9)29 (7·1) | 25 (26·3)2 (2·1)9 (9·5) | 67 (21·3)6 (1·9)20 (6·3) | > 0·05< 0·00010·04 |
| **Drogas inotrópicas** | 35 (·) | 14 (14·7) | 21 (6·7) | 0·04 |
| **Hidroxicloroquina****IVIG****Corticosteroides sistêmicos** | 10 (·)40 (·)63 (·) | 3 (9·5)38 (40)27 (28·4) | 7 (2·3)2 (0·7)33 (10·5) | > 0·05< 0·0001< 0·0001 |
| **Status socioeconômico**Muito BaixoBaixoMédio BaixoMédioMédio AltoAltoDesconhecido |  67 (16·4)82 (20)144 (35·2)40 (9·8)--76 (18·6) |  7 (7·3)5 (5·2)64 (67·3)18 (18·9)--1 (1) |  60 (19·1)77 (24·5)80 (25·4)22 (7)--75 (23·9) | < 0·0001 |
| **Mortes** |   | 2 (2·1) | 15 (4·7) | 0·002 |

**Tabela 2.** Características da população do estudo de acordo com diagnóstico de MIS-C. Síndrome Inflamatória Multissistêmica (MIS-C), Unidade de terapia intensiva pediátrica (UTIP), Síndrome do Desconforto Respiratório Agudo (SDRAG), pressão positiva contínua das vias aéreas (CPAP)