



UNIVERSIDADE FEDERAL DA PARAÍBA
CENTRO DE CIÊNCIAS EXATAS E DA NATUREZA
DEPARTAMENTO DE ESTATÍSTICA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM MODELOS DE DECISÃO E SAÚDE

**Determinantes para o internamento na Unidade de Terapia
Intensiva de crianças e adolescentes com COVID-19 no estado
da Paraíba: da regressão logística à análise multinível**

Lecidamia Cristina Leite Damascena

João Pessoa-PB

Março – 2022

Lecidamia Cristina Leite Damascena

**Determinantes para o internamento na Unidade de Terapia
Intensiva de crianças e adolescentes com COVID-19 no estado
da Paraíba: da regressão logística à análise multinível**

Tese apresentada ao Programa de
Modelos de Decisão e Saúde do Centro de
Ciências Exatas e da Natureza – UFPB
para obtenção do título de doutora.

Orientadores:

Ana Maria Gondim Valença
Hemílio Fernandes Campos Coelho

João Pessoa-PB

Março – 2022

Catálogo na publicação
Seção de Catalogação e Classificação

D155d Damascena, Leticia Cristina Leite.

Determinantes para o internamento na Unidade de
Terapia Intensiva de crianças e adolescentes com
COVID-19 no estado da Paraíba : da regressão logística
à análise multinível / Leticia Cristina Leite
Damascena. - João Pessoa, 2022.

129 f. : il.

Orientação: Ana Maria Gondim Valença.

Coorientação: Hemílio Fernandes Campos Coelho.

Tese (Doutorado) - UFPB/CCEN.

1. Coronavírus - COVID-19. 2. Crianças. 3.
Adolescentes. 4. Análise multinível. 5. Vulnerabilidade
social. I. Valença, Ana Maria Gondim. II. Coelho,
Hemílio Fernandes Campos. III. Título.

UFPB/BC

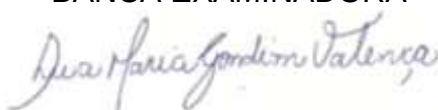
CDU 578.834(043)

LECIDAMIA CRISTINA LEITE DAMASCENA

**Determinantes para o internamento na Unidade de Terapia
Intensiva de crianças e adolescentes com COVID-19 no estado
da Paraíba: da regressão logística à análise multinível**

João Pessoa, 30 de março de 2022.

BANCA EXAMINADORA



Prof^ª. Dra. Ana Maria Gondim Valença

Orientadora – UFPB



Prof. Dr. Hemílio Fernandes Campos Coêlho

Orientador – UFPB

Prof. Dr. Luiz Medeiros Araújo Lima-Filho

Examinador – UFPB

Prof^ª. Dra. Kátia Suely Queiroz Silva Ribeiro

Examinador – UFPB

Prof^ª. Dra. Ana Hermínia Andrade e Silva

Examinadora – UFPB

Prof. Dr. Alessandro Leite Cavalcanti

Examinador - UEPB

*“É justo que muito custe
o que muito vale”.
(Santa Tereza de Jesus)*

AGRADECIMENTOS

À Deus, que, na sua infinita misericórdia, me permitiu chegar até aqui. Porque sem Ele nada disso seria possível.

À minha família, pai, mãe, irmãos, sobrinhas, cunhado que nunca mediu esforços para ajudar-me na busca dos meus sonhos.

À minha orientadora, Professora Ana Maria, pelas preciosas contribuições, pela paciência durante todo esse tempo de trabalho, pelos ensinamentos, por diversas vezes ir além da pesquisa, sendo mais que orientadora, uma inspiração como profissional e ser humano.

Ao meu orientador, Professor Hemílio, pela paciência, incentivo, por todo o aprendizado e ajuda.

Ao grupo de pesquisa NEO, que abriu as portas para mim e me fez enxergar outras possibilidades além da enfermagem.

Ao grupo de pesquisa do Hospital Laureano, que compartilhou comigo vários momentos de alegria e dificuldade no acompanhamento dos pacientes.

Ao meu amigo/irmão Nyellisson, que sempre esteve comigo na alegria e na tristeza, compartilhando tantos momentos, além do doutorado, que eu vou levar para o resto da vida.

Aos pacientes do Hospital Napoleão Laureano, que são verdadeiros exemplos de força, coragem e fé.

A todos os meus amigos e todos aqueles que de alguma forma participaram desse processo até aqui, a minha gratidão.

RESUMO

Nos países em desenvolvimento, a incidência da COVID-19 em crianças e adolescentes pode sofrer interferência da vulnerabilidade social que algumas classes menos favorecidas apresentam. Nesse sentido, a necessidade de investigar quais determinantes associados a desigualdades sociais e fatores próprios do indivíduo que podem conduzir ao internamento na UTI de crianças e adolescentes com COVID-19 no estado da Paraíba, torna-se relevante para o atual contexto de pandemia e possibilita o desenvolvimento de ferramentas que auxiliem nos processos de tomada de decisão dos gestores, profissionais de saúde e pacientes. Destarte, o objetivo deste trabalho foi identificar os determinantes individuais e contextuais de vulnerabilidade social associados ao internamento na Unidade de Terapia Intensiva de crianças e adolescentes diagnosticadas com COVID-19 na Paraíba. Tratou-se de um estudo retrospectivo, exploratório, analítico, com abordagem quantitativa, com o intuito de identificar como as desigualdades sociais influenciam nas taxas de morbimortalidade da COVID-19 em crianças e adolescentes. A população contou com crianças e adolescentes do estado da Paraíba que apresentaram sintomatologia sugestiva de COVID-19 e que foram notificados por meio da ficha de Síndrome Respiratória Aguda Grave (SRAG). A amostra foi composta por todos os casos confirmados de COVID-19 envolvendo indivíduos com menos de 19 anos. Foram trabalhados os dados disponibilizados pela Secretaria Estadual de Saúde do Estado da Paraíba, no período de abril de 2020 a junho de 2021. Inicialmente realizou-se uma análise descritiva dos dados, por meio de médias, mediana, desvio padrão, frequências percentuais e absolutas para traçar o perfil das crianças e adolescentes acometidos por COVID-19. Posteriormente, foram aplicados os modelos de regressão logística e de análise multinível, utilizando o *software* R, versão 4.1.1. A análise descritiva revelou que a predominância dos registros de COVID-19 ocorreu no sexo feminino (57,0%; n=277), a idade mediana foi de 6 anos ($\pm 7,14$) e se autodeclararam pardos em sua maioria (75,8%; n=326). A condição de gestante não se aplicava a maioria dos pacientes (74,1%; n=354). A mediana de dias de início dos sintomas até a notificação foi de 6,16 dias ($\pm 12,3$). Entre os sinais, o mais frequente foi a febre (65,9%; n=298) e os problemas neurológicos foram as comorbidades mais referidas (19,1%; n=26). Na internação, 55,4% (n=246) não necessitaram de suporte ventilatório, 58,4% (n=171) não realizaram Raio X e 73,0% (n=355) não precisaram de cuidados intensivos. Com relação ao contexto social, as notificações se concentram em indivíduos vivendo na zona urbana (85,5%; n=384), residentes em João Pessoa (28,5%; n=139), municípios de grande porte (55,1%; n=268), densidade demográfica acima de 165,52 habitantes/km² (49,8%; n=242), IDHM alto (44,7%; n=217); com IVS baixo (47,5%; n=231). A regressão logística apresentou como variáveis que influenciam no internamento na UTI a idade (OR=0,94, IC95%=0,90-0,97), o sexo masculino (OR=1,98; IC95%=1,18-3,32), tosse (OR=0,32, IC95%=0,18-0,59), febre (OR= 0,42, IC95%= 0,23-0,74), desconforto respiratório (OR= 2,43, IC95%=1,29-4,56), dispneia (OR= 3,56, IC95%= 1,77- 7,17), grande porte populacional (OR= 2,70, IC95%=1,07-6,76). Já a análise multinível revelou que a idade (OR=0,80, IC95%=0,78-0,81), porte populacional (OR=0,93, IC95%=0,92-0,93) e dispneia (OR=0,99, IC95%=0,99-0,99) associadas a ocorrência do desfecho. Condições próprias do paciente e o contexto social e econômico onde crianças e adolescentes estão inseridos parecem repercutir em proporções diferentes no agravamento da infecção pelo SARS-CoV-2, necessitando de cuidados intensivos.

Palavras-chaves: COVID-19; Crianças; Adolescentes; Análise multinível; Vulnerabilidade social.

ABSTRACT

In developing countries, the incidence of COVID-19 in children and adolescents may be affected by the social vulnerability of some underprivileged classes. Therefore, the need to investigate the determinants associated with social inequalities and individual factors that can lead to hospitalization of children and adolescents with COVID-19 in the ICU of the state of Paraíba becomes relevant in the current context of a pandemic and makes it possible to the development of tools that assist in the decision-making processes of managers, health professionals and patients. Thus, the objective of this work was to identify the individual and contextual determinants of social vulnerability associated with hospitalization in the Intensive Care Unit of children and adolescents diagnosed with COVID-19 in Paraíba. It is a retrospective, exploratory, analytical study, with a quantitative approach, with the aim of identifying how social inequalities influence the morbidity and mortality rates of COVID-19 in children and adolescents. The population included children and adolescents from the state of Paraíba who presented symptoms suggestive of COVID-19 and who were notified through the Severe Acute Respiratory Syndrome (SRAG) form. The sample consisted of all confirmed COVID-19 cases involving individuals under the age of 19. The data provided by the State Health Department of the State of Paraíba were worked on, from April 2020 to June 2021. Initially, a descriptive analysis of the data was performed, using means, median, standard deviation, percentage and absolute frequencies to outline the profile of children and adolescents with COVID-19. Then, logistic regression and models multilevel analysis were applied, using the R software, version 4.1.1. The descriptive analysis revealed that the predominance of COVID-19 records occurred in females (57.0%; n=277), the median age was 6 years (± 7.14) and most of them self-reported as brown (75.8%; n=326). The condition of being pregnant did not apply to most patients (74.1%; n=354). The median number of days from symptom onset to notification was 6.16 days (± 12.3). Among the signs, the most frequent was fever (65.9%; n=298) and the most reported comorbidities were neurological problems (19.1%; n=26). At admission, 55.4% (n=246) did not need ventilatory support, 58.4% (n=171) did not undergo X-ray and 73.0% (n=355) did not need intensive care. Regarding social context, notifications are concentrated in individuals living in urban areas (85.5%; n=384), residents of João Pessoa (28.5%; n=139), large cities (55.1 %; n=268), population density above 165.52 inhabitants/km² (49.8%; n=242), high IDHM (44.7%; n=217); with low IVS (47.5%; n=231). Logistic regression shows that the variables that influence the ICU admission are age (OR=0.94, 95%CI=0.90-0.97), male sex (OR=1.98; 95%CI=1.18- 3.32), cough (OR=0.32, 95%CI=0.18-0.59), fever (OR=0.42, 95%CI=0.23-0.74), respiratory distress (OR= 2.43, 95%CI=1.29-4.56), dyspnea (OR=3.56, 95%CI=1.77-7.17), large population (OR=2.70, 95%CI=1.07-6.76). The multilevel analysis revealed that age (OR=0.80, 95%CI=0.78-0.81), population size (OR=0.93, 95%CI=0.92-0.93) and dyspnea (OR=0.99, 95%CI=0.99-0.99) associated with the occurrence of the outcome. The patient's conditions and the social and economic context in which children and adolescents belong appear to have repercussions in different proportions on the worsening of SARS-CoV-2 infection, requiring intensive care.

Keywords: COVID-19; Kids; Teenagers; Multilevel analysis; Social vulnerability.

LISTA DE QUADROS

Quadro 1. Especificações das vacinas utilizadas no Brasil, 2021.....	42
Quadro2. Categorização das variáveis Outros Sintomas e Outras Comorbidades e suas respostas.....	64
Quadro 3. Categorização das variáveis contextuais por distribuição dos quartis.....	66

LISTA DE TABELAS

Tabela 1. Distribuição dos casos graves hospitalizados de Covid-19, óbitos e taxa de letalidade em menores de 14 anos. Paraíba, 2020/2021.	49
Tabela 2. Características demográficas e clínicas de crianças e adolescentes notificados com COVID-19 na Paraíba, 2020-2021.....	71
Tabela 3. Variáveis contextuais dos pacientes notificados com COVID-19 na Paraíba, 2020-2021.....	73
Tabela 4. Análise univariada para o modelo de regressão logística com o desfecho internamento de crianças e adolescentes na UTI ocorridos na Paraíba, 2020/2021.....	78
Tabela 5. Modelo de Regressão Logística inicial dos fatores associados ao internamento por COVID-19 de crianças e adolescentes em UTI na Paraíba, 2020/2021.....	80
Tabela 6. Modelo de regressão logística final dos fatores associados ao internamento por COVID-19 de crianças e adolescentes em UTI na Paraíba, 2020/2021.....	81
Tabela 7. Modelo vazio apenas com o intercepto para crianças e adolescentes com COVID-19 internados na UTI na Paraíba, 2020-2021.....	85
Tabela 8. Modelo multinível final obtido para os fatores associados ao internamento na UTI de crianças e adolescentes com COVID-19 na Paraíba, 2020-2021.....	86

LISTA DE FIGURAS

Figura 1. Morfologia do SARS-CoV-2	20
Figura 2. Patogênese do COVID-19.....	21
Figura 3. Curva ROC para o modelo final obtido pela Regressão Logística...	82
Figura 4. Curva ROC para o modelo multinível.....	86

SIGLAS

ACE2	Enzima Conversora de Angiotensina 2
APLV	Alergia ao Leite de Vaca
AUC	<i>Area under curve</i>
AVE	Acidente Vascular Encefálico
CAAE	Certificado de Apresentação de Apreciação Ética
CDC	<i>Centers For Diseases Control And Prevention</i>
CNS	Conselho Nacional de Saúde
COVID-19	<i>Corona Vírus Disease</i>
DATASUS	Departamento de Informática do Sistema Único de Saúde
FGF	Fator de Crescimento Fibroblástico
GCSF	Fator Estimulador de Colônias de Granulócitos
GMCSF	Fator Estimulador de Colônias de Granulócitos e Macrófagos
HE	Hemaglutinação
HIV	Vírus da Imunodeficiência Humana
IBGE	Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística
IDH	Índice do Desenvolvimento Humano
IDHM	Índice do Desenvolvimento Humano Municipal
IFN γ	Interferon γ
IL	Interleucina
IP10	<i>Interferon Gamma-Induced Protein 10</i>
IVS	Índice de Vulnerabilidade Social
LACEN	Laboratório Central
MCP1	Proteína de Quimioatração de Monócitos
MERS-Cov	Síndrome Respiratória do Oriente Médio
NRS	Núcleo Regional de Saúde
OMS	Organização Mundial de Saúde
PDGF	Fator de Crescimento Derivado de Plaquetas
PHE	<i>Public Health England</i>
PIMS-TS	Síndrome Multissistêmica Inflamatória Pediátrica Temporariamente Associada À Síndrome Respiratória Aguda Grave do Coronavírus 2
RCPCH	<i>Royal College of Paediatrics And Child Health</i>
RNA	Ácido Ribonucléico
ROC	<i>Receiver Operating Characteristic</i>
RT-PCR	<i>Reverse-Transcriptase Polymerase Chain Reaction</i>
SARS-CoV-2	Coronavirus 2 da Síndrome Respiratória Aguda Grave
SDRA	Síndrome do Desconforto Respiratório Agudo
SIDA	Síndrome de Imunodeficiência Humana
SIVEP	Sistema de Informação de Vigilância Epidemiológica
SRAG	Síndrome Respiratória Aguda Grave
SUS	Sistema Único de Saúde
TCLE	Termo de Consentimento Livre e Esclarecido
TNF- α	Fator de Necrose Tumoral Alfa
UF	Unidade Federativa
UTI	Unidade de Terapia Intensiva
VOC	<i>Variant of Concern</i>
VOI	Variantes de Interesse

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO.....	13
2	OBJETIVOS.....	17
2.1	OBJETIVO GERAL.....	17
2.2	OBJETIVOS ESPECÍFICOS.....	17
3	REFERENCIAL TEÓRICO.....	18
3.1	COVID-19.....	18
3.1.1	Etiopatogenia da COVID-19.....	18
3.1.2	COVID-19 e aspectos clínicos na população adulta.....	24
3.1.3	COVID-19 e aspectos clínicos na população pediátrica.....	27
3.1.4	Epidemiologia da COVID-19 no mundo.....	31
3.1.5	Epidemiologia e determinantes sociais individuais e contextuais da COVID-19 no Brasil.....	37
3.1.6	A COVID-19 no Brasil e na população infantil.....	43
3.1.7	A COVID-19 no Nordeste.....	46
3.1.8	A COVID-19 na Paraíba.....	47
3.2	REGRESSÃO LOGÍSTICA.....	50
3.3	ANÁLISE MULTINÍVEL.....	54
4	CAMINHO METODOLÓGICO.....	63
4.1	CARACTERIZAÇÃO DA PESQUISA.....	63
4.2	POPULAÇÃO E AMOSTRA.....	63
4.3	PERÍODO, LOCAL E COLETA DE DADOS.....	64
4.4	ANÁLISE DOS DADOS.....	67
4.6	CONSIDERAÇÕES ÉTICAS.....	68
5	RESULTADOS E DISCUSSÃO.....	69
6	CONSIDERAÇÕES FINAIS.....	92
	REFERÊNCIAS.....	94
	APÊNDICE A – COMANDOS DO R	119
	ANEXO A – FICHA DE SRAG PARA PACIENTE HOSPITALIZADO...	125
	ANEXO B – PARECER CONSUBSTANCIADO DO COMITÊ DE ÉTICA E PESQUISA.....	127

1 INTRODUÇÃO

A doença causada pelo coronavírus 2019 provocou sequelas inimagináveis na saúde pública e a perda de milhares de vidas (SHEN et al., 2022). Em 11 de março de 2020 a Organização Mundial de Saúde declarou a COVID-19 uma pandemia, provocando um estado de calamidade mundial (LOTFI; REZAEI, 2020). Diversos países têm se mobilizado para encontrar estratégias de controle e combate ao coronavírus, se tornando uma emergência de saúde pública.

O SARS-CoV-2, assim denominado o vírus que causa a COVID-19, apareceu inicialmente em Wuhan, província de Hubei, na China, em dezembro de 2019, provocando um surto de pneumonia. Várias das pessoas que apresentaram os sintomas tinham frequentado um mercado de frutos do mar e venda de outras espécies. Posteriormente, foi feito isolamento viral e constatou-se que se tratava de um novo coronavírus, sendo considerado o sétimo membro dos *Coronaviridae* que infectam humanos (SUN et al., 2020).

O contágio ocorre de pessoa a pessoa e a transmissão pode acontecer por meio de gotículas e aerossóis. O vírus da COVID-19 também foi encontrado em fezes e urina de pacientes com sintomas gastrointestinais (SHEN et al., 2022). O período de incubação médio é de aproximadamente 5 dias, variando de 3 a 14 dias (GOLESTANI-ERAGHI; MAHMOODPOOR, 2020; LAUER et al., 2020) e a maioria dos pacientes geralmente evolui com sintomas leves e bom prognóstico. No entanto, outros podem desenvolver quadros mais graves, chegando ao óbito (CHEN et al., 2020a).

Entre as manifestações clínicas da COVID-19 destacam-se febre, tosse seca, desconforto respiratório, náuseas, vômitos e diarreia. A doença pode evoluir provocando a Síndrome do Desconforto Respiratório Agudo (SDRA), pneumonia e disfunção em outros órgãos. Outros sintomas como dor de cabeça, anosmia, dor de garganta, mialgia, conjuntivite e erupções cutâneas também foram relatados (CHEN et al., 2020a; LOTFI; REZAEI, 2020).

As evidências destacam que o sexo, a idade avançada e algumas comorbidades, como problemas cardiovasculares, hipertensão arterial e diabetes, predis põem o paciente a quadros clínicos mais graves, alguns até fatais (SAMPSON; KAMONA; SAMPSON, 2020; ZHOU et al., 2020; LINGAPPAN et al., 2020; SHEN et al., 2022). Entretanto, alguns pacientes que não apresentaram esses fatores de risco, considerados imunocompetentes, também foram acometidos por condições severas da COVID-19 (DZIEDZIC; WOJTYCZKA, 2020).

Apesar dos estudos apontarem maior incidência de casos na população adulta (HARARI; VITACCA, 2020; LAUER et al., 2020; MÁRQUEZ et al., 2020; MEISNER et al., 2020), não existe seletividade no que diz respeito à idade, atingindo também a faixa etária mais jovem, ainda que numa frequência menor (LINGAPPAN et al., 2020). O fato das crianças mais novas terem dificuldade de usar a máscara, como preconizam uma das medidas de proteção contra a COVID-19, aumentou consideravelmente o número de casos de infecção infantil (SHE; LIU; LIU, 2020).

Além disso, foi observada uma síndrome inflamatória multissistêmica em crianças e adolescentes relacionada à COVID-19, se assemelhando com algumas das características da Síndrome de Kawasaki e da síndrome do choque tóxico (LOTFI; REZAEI, 2020; RIPHAGEN et al., 2020; PARUMS, 2021), gerando um alerta para o manejo desses casos.

Outro fato importante que deve ser considerado é a reabertura das escolas em alguns lugares, em virtude da flexibilização do isolamento social, introduzindo estratégias para minimizar a transmissão (SHEIKH et al., 2020), que podem não ter a mesma efetividade em todos os locais. Uma grande preocupação era que as crianças contraíssem a COVID-19 na escola e ocorresse a transmissão no ambiente familiar (SHAPIRO BEN DAVID et al., 2021).

Nos países em desenvolvimento, a incidência da COVID-19 em crianças e adolescentes pode ser influenciada pela vulnerabilidade social que algumas classes menos favorecidas apresentam. As populações vulneráveis dispõem de características

e comportamentos específicos que podem favorecer a propagação acelerada da doença e geralmente estas pessoas tem acesso mais restrito aos serviços de saúde (WAITZBERG et al., 2020).

Nesta perspectiva, padrões de vida ruins podem aumentar o risco de contaminação para a COVID-19 e reduzir a capacidade de recuperação da doença. Fatores de risco relacionados a iniquidades sociais, como falta de água potável, estrutura habitacional, combustível inadequado para cozinhar, podem aumentar a chance da população mais pobre contrair a COVID-19. As crianças e adolescentes em idade escolar não contam no período de pandemia com as refeições oferecidas na escola, comprometendo a segurança alimentar, já que os pais têm que gastar mais para alimentar seus filhos (FLORES TAVARES; BETTI, 2021).

Devido à agressividade da COVID-19, espera-se que casos graves e fatais continuem a ocorrer em crianças e possam até aumentar em decorrência da sua disseminação global aliada à crescente transmissão comunitária (SEDIGHI et al., 2022). Apesar da vacinação ter iniciado para os adolescentes e crianças acima de 5 anos, ainda não foi estendida para essa faixa etária do público pediátrico, gerando conflitos e dividindo opiniões sobre a segurança e eficácia para essa população (DE ALBUQUERQUE et al., 2022).

Na Paraíba, a COVID-19 atingiu inicialmente a capital do estado e em seguida se espalhou para o interior, provocando o aumento desenfreado nas taxas de internamento nas enfermarias e UTI, tanto no público adulto quanto no pediátrico. Nesse sentido, a necessidade de investigar se determinantes de vulnerabilidade social, em nível individual e contextual, conduzem a desfechos desfavoráveis de crianças e adolescentes infectados pela COVID-19 no estado da Paraíba, torna-se relevante para o atual contexto de pandemia. Desta forma, a elaboração de modelos estatísticos que possibilitem entender como acontece essa relação entre os determinantes de vulnerabilidade social e o internamento de crianças e adolescentes com COVID-19 na UTI, e a variabilidade dessa relação nas diferentes localidades do estado, pode

favorecer o desenvolvimento de ferramentas que auxiliem nos processos de tomada de decisão pelos gestores e profissionais de saúde.

Ademais, a elaboração de modelos estatísticos com dados referentes à pandemia vigente poderão conduzir a saúde e outras áreas como educação, economia, assistência social, a estratégias mais assertivas na prevenção e combate ao novo coronavírus.

Destarte, o objetivo deste trabalho é identificar quais determinantes individuais e contextuais estão associados ao internamento na UTI de crianças e adolescentes diagnosticadas com COVID-19 no estado da Paraíba, levantando as seguintes hipóteses:

Hipótese nula: Determinantes individuais e contextuais de vulnerabilidade social não contribuem para o internamento na UTI de crianças e adolescentes acometidos por COVID-19.

Hipótese alternativa: Determinantes individuais e contextuais de vulnerabilidade social contribuem para o internamento na UTI de crianças e adolescentes acometidos por COVID-19.

É importante destacar, ainda, que o desenvolvimento deste trabalho trouxe contribuições muito importantes para o meu crescimento pessoal e profissional. Sou enfermeira, formada há 14 anos pela Universidade Federal da Paraíba, e atuo no hospital universitário, que foi referência para a COVID-19. Trabalhei inicialmente no doutorado com pacientes pediátricos oncológicos. O trabalho em um hospital de câncer não é nada fácil. As fragilidades físicas e emocionais vivenciadas pela criança com câncer exigem atenção redobrada na assistência. A pandemia trouxe muitas mudanças, inclusive a do projeto, que hoje se concretiza nesse trabalho, mas especialmente na busca de entender como conduzir de maneira segura o cuidado ao público infantil, susceptível à COVID-19, especialmente àqueles com câncer.

2 OBJETIVOS

2.1 OBJETIVO GERAL

Identificar determinantes individuais e contextuais de vulnerabilidade social associados ao internamento na Unidade de Terapia Intensiva de crianças e adolescentes diagnosticadas com COVID-19 no estado da Paraíba.

2.2. OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Caracterizar o perfil clínico-epidemiológico dos pacientes diagnosticados com COVID-19;
- Identificar determinantes individuais e contextuais de vulnerabilidade social associados a COVID-19;
- Analisar, por meio de modelagens estatísticas diferentes, utilizando a regressão logística e a análise de regressão logística multinível, a influência dos determinantes individuais e contextuais no internamento na UTI de crianças e adolescentes por COVID-19.

3. REFERENCIAL TEÓRICO

Apesar de ser uma descoberta recente, já existem muitas informações sobre a COVID-19 e estas surgem diariamente, tornando-se um tema dinâmico e sempre atualizado. Nesse capítulo será abordada a COVID-19, seus aspectos etiopatológicos, epidemiológicos, sociais e sua repercussão na população infantil.

Em seguida, alguns conceitos referentes às modelagens estatísticas pela regressão logística e análise multinível são apresentados.

3.1 COVID-19

A Organização Mundial de Saúde denominou a nova doença do coronavírus 2019 de COVID-19 e declarou pandemia em virtude da virulência e da crescente taxa de contágio (PASCARELLA et al., 2020). A seguir serão apresentados alguns desses achados.

3.1.1 Etiopatogenia da COVID-19

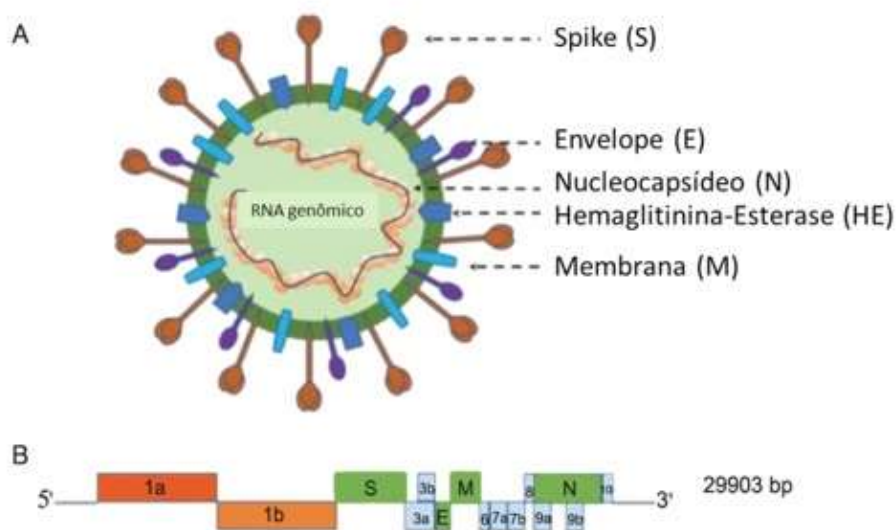
Uma nova espécie de coronavírus foi detectada em Wuhan, província de Hubei, centro da China, em indivíduos que tinham relação com um mercado de furtos do mar. Amostras coletadas de pacientes que apresentaram pneumonia e tiveram contato com esse mercado revelaram que o novo vírus é semelhante ao coronavírus da Síndrome Respiratória Aguda Grave (SARS-CoV) no que diz respeito à patogenicidade, aspectos clínicos e epidemiológicos. Foram comparadas sequências genômicas do SARS-CoV-2, SARS-CoV e MERS-Cov e descobriu-se uma sequência genética mais próxima com o SARS-CoV (KANNAN et al., 2020). Zhou et al. (2020) corroboraram essas evidências ao descobrirem que, algumas sequências de aminoácidos utilizadas para a classificação de espécies de CoV, eram idênticas entre o coronavírus 2019 e SARS-CoV.

Evidências apontam que os morcegos podem ser hospedeiros naturais do SARS-CoV2 (PASCARELLA et al., 2020). Um estudo revelou uma curta região da sequência genética de um coronavírus de morcego (BatCoV RaTG13), previamente detectado em *Rhinolophus affinis* da província de Yunnan, que apresentou alta identidade de sequência de 96,2% para o vírus da COVID-19 e que formam uma linhagem distinta de outros SARS-CoV (ZHOU et al., 2020b).

Ainda não foi estabelecido um mecanismo plausível do vírus interespecie. Os dados disponíveis sugerem que o morcego seja um provável hospedeiro reservatório e que pangolins (uma espécie de mamífero em extinção traficada, utilizada como fonte de alimento e na medicina tradicional chinesa) funcionem como um hospedeiro intermediário, transmitindo o SARS-CoV-2 para humanos, contudo, mais estudos são necessários para confirmar esse achado (LAM et al., 2020).

A estrutura do coronavírus é definida como uma partícula envolta, pleomórfica ou arredondada, variando de 150 a 160 nm, incluindo uma fita simples de RNA, não segmentado, contendo nucleoproteína, capsídeo, matriz e proteína S, como mostra a Figura 1. O SARS-CoV2 codifica uma glicoproteína adicional com características de acetilesterase e hemaglutinação (HE) diferindo de outros coronavírus (KANNAN et al., 2020).

Figura 1. Morfologia do SARS-CoV-2.



Fonte: MENEZES; LIMA; MARTINELLO, 2020.

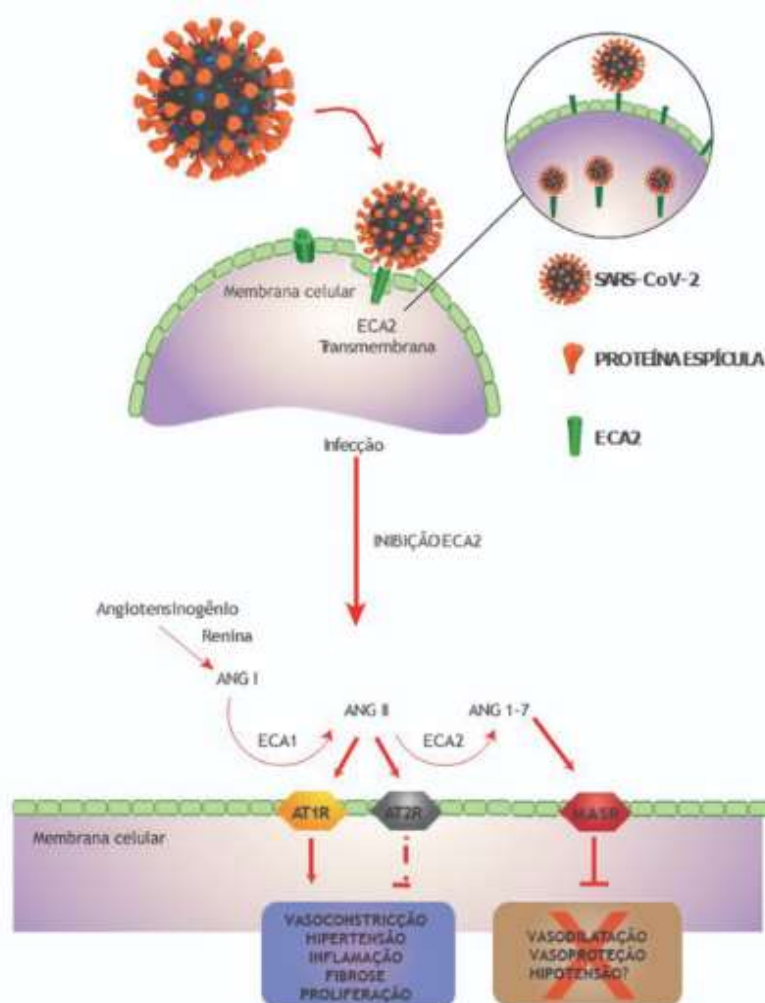
A diferença morfológica entre o COVID-19 de outros coronavírus é a sequência de aminoácidos nas regiões da poliproteína 1ab e a proteína S. Esta última apresenta duas subunidades que aderem diretamente ao receptor hospedeiro, facilitando a entrada do vírus na célula (KANNAN et al., 2020). A entrada do SARS-Cov-2 na célula hospedeira ocorre pela ligação com o receptor da enzima conversora de angiotensina 2 (ACE2), de acordo com alguns estudos (KANNAN et al., 2019; YANG et al., 2020b; ZHOU et al., 2020b).

O ciclo de vida do coronavírus no hospedeiro é composto por cinco etapas: fixação, penetração, biossíntese, maturação e liberação. Para que o processo de infecção aconteça, os vírus precisam atravessar a barreira formada pela membrana celular. No caso dos vírus envelopados, essa etapa ocorre pela fusão da membrana que é mediada por proteínas especializadas (YUKI et al., 2020). A proteína spike (S) é a responsável pela entrada do vírus na célula por meio da fusão de membrana (WALLS et al., 2020). O vírus se fixa na célula, etapa 1 - fixação, utilizando a subunidade S₁ no receptor ACE2 e depois penetra na célula por fagocitose ou fusão por meio da subunidade S₂ (penetração). Após a entrada, o conteúdo viral é liberado no interior da

célula e o RNA viral começa a ser replicado no núcleo celular, produzindo novas proteínas virais, constituindo a terceira etapa, a biossíntese. Na fase de maturação novos vírus são formados e na última fase eles são liberados das células (YUKI; FUJIOGI; KOUTSOGIANNAKI, 2020), como apresenta a Figura 2.

O receptor ACE2 é expresso nas células epiteliais alveolares tipo II do pulmão, esôfago, estômago, intestino delgado, cólon, fígado, pâncreas e células do miocárdio (GEMELLI AGAINST COVID-19 POST-ACUTE CARE STUDY GROUP, 2020; LOTFI; REZAEI, 2020). Um estudo relata que ACE2 possui alta expressão na cavidade oral, especialmente na língua, sugerindo uma importante rota de risco para contaminação pelo SARS-CoV-2 (XU et al., 2020).

Figura 2. Patogênese do COVID-19.



Fonte: BRANDÃO et al., 2020.

A ligação do vírus da COVID-19 com os receptores ACE2 pulmonares conduz a uma expressão elevada de ACE2, podendo provocar danos alveolares que, por sua vez, promovem uma série de reações sistêmicas se tornando fatais (LOTFI; REZAEI, 2020). Quando a replicação viral acelera, em fases posteriores da inflamação, a barreira epitelial-endotelial tem a sua integridade comprometida. O SARS-CoV-2 infecta as células endoteliais dos capilares pulmonares, exacerbando a resposta inflamatória e proporcionando um influxo de leucócitos (WIERSINGA et al., 2020).

O vírus da COVID-19 provoca um desequilíbrio na produção de citocinas e quimiocinas desde o início da infecção. Foi observado o aumento das concentrações plasmáticas de diversas citocinas, incluindo IL - 1 β , IL - 1R α , IL - 7, IL - 8, IL - 9, IL - 10, FGF básico, GCSF, GMCSF, IFN γ , IP10, MCP1, MIP1A, MIP1B, PDGF, TNF- α e fator de crescimento endotelial vascular em pacientes infectados, independente do quadro clínicos, e IL2, IL7, IL10, GCSF, IP10, MCP1, MIP1A e TNF α em maior quantidade nos pacientes de cuidados intensivos (HUANG et al., 2020). Esse é o efeito conhecido como tempestade de citocinas, que pode provocar sepse viral, lesão pulmonar causada por inflamação, causando diversas complicações como pneumonite, Síndrome Respiratória Aguda Grave (SRAG), insuficiência respiratória e falência de múltiplos órgãos, com risco potencial de morte (LOTFI; REZAEI, 2020).

O SARS-CoV-2 apresenta relativa estabilidade devido a um mecanismo de revisão que acontece durante a replicação viral. Contudo, uma mutação na D614G na proteína Spike do SARS-CoV-2 produziu uma aptidão seletiva nesse coronavírus, tornando-se a variante mais difundida (GIOVANETTI et al., 2021). Os resultados sobre essa nova variante indicaram o aumento da infectividade *in vitro*, maior capacidade de ligação e fusão com o receptor ACE2 (VOLZ et al., 2021b).

A linhagem B.1 do SARS-CoV-2 foi associada à mutação D614G e os primeiros casos foram relatados nas províncias de Guangzhou, Sichuan e Xangai, sugerindo que a mutação ocorreu na China, no final de janeiro de 2020 (VOLZ et al., 2021b). Um estudo realizado na Inglaterra indicou que a variante B.1.1.7 surgiu no país em setembro de

2020, na região sudeste, e foi denominada *Variant of Concern* (VOC) 202012/01 pela *Public Health England* (PHE) (VOLZ et al., 2021a).

Outras variantes também foram encontradas. A variante 501Y.V2, apresentando 23 mutações com 17 modificações nos aminoácidos, foi inicialmente identificada na África do Sul, em meados de dezembro de 2020. Já a variante P.1, com aproximadamente 35 mutações e 17 aminoácidos alterados, teve seu primeiro relato no Brasil, em janeiro de 2021. No mês de fevereiro de 2021 as variantes B.1.1.7, 501Y.V2 e P.1 já se espalhavam por diversos países. As variantes do Reino Unido e da África do Sul apresentaram maiores taxas de transmissibilidade comparadas às cepas preexistentes nesses países (ABDOOL KARIM; DE OLIVEIRA, 2021).

Apesar da rapidez com que essas novas variantes são transmitidas, os estudos não revelam maior gravidade (ABDOOL KARIM; DE OLIVEIRA, 2021; MAKONI, 2021; VOLZ et al., 2021a). A celeridade com que as variantes são disseminadas provoca uma maior pressão no sistema de saúde devido ao aumento acelerado no número de casos, aumentando também rapidamente a lotação dos hospitais (MAKONI, 2021). Na África do Sul, a maior transmissibilidade da nova variante comprometeu o acesso equânime à assistência em saúde e consequentemente a qualidade dessa assistência (ABDOOL KARIM; DE OLIVEIRA, 2021). No Brasil, a variante P.1, relatada pela primeira vez na cidade de Manaus/AM, tem uma probabilidade de transmissão estimada de 1,4 a 2,2 maior comparada ao vírus não P.1 e provocou um colapso no sistema de saúde local, com falta de oxigênio e vaga para internamento (CASTRO et al., 2021).

Baseado nas informações obtidas na atualização epidemiológica da OMS, no período de 22 de junho de 2021, quatro variantes do SARS-CoV-2 foram identificadas desde o princípio da pandemia: Alfa (B.1.1.7) inicialmente descoberta no Reino Unido em dezembro de 2020; Beta (B.1. 351) que apresentou os primeiros achados na África do Sul, também em dezembro de 2020; Gama (P.1) teve o primeiro relato no Brasil em meados do início de janeiro de 2021 e Delta (B.1.617.2) com o primeiro relato na Índia no mês de dezembro de 2020 (ALEEM A, AKBAR SAMAD AB, SLENKER AK, 2021). A

mais nova variante é a Ômicron que apareceu inicialmente na África do Sul (WHO, 2021a).

3.1.2 COVID-19 e aspectos clínicos na população adulta

A transmissão do SARS-CoV-2 pode ser direta, por meio de gotículas respiratórias, ou indireta, através do toque em superfícies contaminadas (SAGHAZADEH; REZAEI, 2020). Yuki et al. (2020) relataram outras rotas de transmissão como aerossóis, urina e transmissão vertical. O vírus é altamente contagioso, acreditando-se numa capacidade de propagação maior do que os vírus SARS-COV e MERS (Síndrome Respiratória do Oriente Médio), apresentando um R_0 (medida que explica a capacidade de contágio de uma doença, definida pelo número de infecções secundárias que resultem da introdução de um único indivíduo infectado em uma população) de 3,58 quando a transmissão ocorre de pessoa para pessoa (CHEN et al., 2020b). Contudo, o SARS-CoV-2 tem uma taxa bruta de mortalidade menor comparada ao SARS-CoV, de 2,3% (YANG et al., 2020b).

A detecção do vírus pode ser realizada por testes sorológicos e o RT-PCR (do inglês *reverse-transcriptase polymerase chain reaction* ou transcrição reversa seguida de reação em cadeia da polimerase), considerado este último o padrão-ouro para o diagnóstico da COVID-19. São sugeridas a combinação do RT-PCR e a tomografia de tórax a fim de melhorar a precisão diagnóstica, além da interpretação do resultado do RT-PCR com aspectos epidemiológicos, radiológicos e clínicos do caso (LIPPI; SIMUNDIC; PLEBANI, 2020).

A COVID-19 apresenta um período de incubação de 14 dias, com média de 3 a 4 dias (YANG et al., 2020). Um trabalho estimou o período médio de incubação de 5,1 dias e o aparecimento dos sintomas por volta de 12 dias após a infecção (LAUER et al., 2020). A maioria dos indivíduos contaminados serão assintomáticos ou desenvolverão sintomas leves. Em uma revisão, que analisou estudos realizados em diversas

localidades na Europa e Estados Unidos de pessoas assintomáticas que foram triadas para a COVID-19, mostra que a proporção de indivíduos assintomáticos é alta e isto é um fator relevante na rápida progressão da pandemia devido ao risco de propagação silenciosa da doença (ORAN; TOPOL, 2020).

Os sintomas podem variar de casos leves de resfriados a quadros graves ou até fatais. Os sintomas iniciais mais frequentes estão relacionados à infecção do trato respiratório superior incluindo febre, tosse seca, dor de garganta, congestão nasal, mialgia, cefaleia e mal-estar (CASCELLA et al., 2020). Náuseas ou vômitos, inapetência e diarreia foram os principais sintomas gastrintestinais relatados, propondo uma associação entre a gravidade da COVID-19 com alguns desses sintomas (MAO et al., 2020).

As formas graves da doença apresentam sintomas como dispneia grave, dificuldade respiratória, taquipneia e hipóxia (CASCELLA et al., 2020). Trombose e embolia pulmonar também ocorreram em doentes graves (YUKI; FUJIOGI; KOUTSOGIANNAKI, 2020). Nota-se, então, que a COVID-19 não tem tropismo apenas pulmonar, mas configura-se como uma enfermidade com consequência inflamatória pulmo-hematológica-endotelial, distinta de qualquer outra pneumonia viral estudada até o momento (LINGAPPAN et al., 2020).

Os achados radiológicos revelam comprometimento pulmonar bilateral com opacidade em vidro fosco, e os laboratoriais presença de linfocitopenia, trombocitopenia, níveis elevados de proteína C reativa e outras alterações menos evidentes como alanina aminotransferase, aspartatoaminotransferase, creatina quinase e d-dímero (GUAN et al., 2020). Cerca de 10% dos casos evoluem com agravamento do quadro (PASCARELLA et al., 2020), provavelmente necessitando de cuidados intensivos.

Os estudos apontam que alguns fatores estão associados a quadros mais graves da doença (CASCELLA et al., 2020; LOTFI; REZAEI, 2020; YUKI; FUJIOGI; KOUTSOGIANNAKI, 2020). Dentre eles, o sexo, a presença de comorbidades e a idade

são os que mais se destacam. O sexo biológico é considerado um importante determinante da gravidade da COVID-19. Observou-se na China que a taxa de mortalidade ocorreu com maior predominância no sexo masculino em todas as faixas etárias e, nos EUA, a ocorrência de óbito era de 1 mulher para cada 1,5 a 2 homens (MÁRQUEZ et al., 2020). Os mesmos autores apontam existirem alterações imunológicas em algumas fases da vida, provocando um declínio das defesas e que isto acontece de forma distinta entre os sexos, e estas alterações apresentam-se com maior magnitude nos homens, alinhando-se ao número de casos e mortes nessa população.

Prognósticos desfavoráveis também foram associados à presença de comorbidades em pacientes infectados pelo SARS-CoV-2. Os pacientes que foram internados em unidades de terapia intensiva tinham mais comorbidades (72,2%) do que os que não foram internados (37,3%) (WANG et al., 2020). Hipertensão, diabetes, doenças cardiovasculares e distúrbios do sistema respiratório foram consideradas as morbidades mais frequentes levantadas em uma revisão sistemática (YANG et al., 2020a). As enfermidades crônicas compartilham diversos aspectos clínicos padrões com as doenças infecciosas, como a condição pró-inflamatória e a diminuição da resposta imune inata, tornando os indivíduos mais susceptíveis a complicações (YANG et al., 2020a).

A idade de um indivíduo se destaca claramente como um importante preditor de susceptibilidade para COVID-19. Pesquisas apontam que os pacientes idosos são os mais acometidos por quadro clínicos graves (LOTFI; REZAEI, 2020; WIERSINGA et al., 2020; YANG et al., 2020a; YUKI; FUJIOGI; KOUTSOGIANNAKI, 2020). Apesar da lesão pulmonar ter sido evidenciada em todas as idades, idosos foram mais propensos a desenvolverem pneumonia intersticial grave, síndrome do desconforto respiratório agudo, falência múltipla de órgãos que provocaram síndrome do desconforto respiratório agudo grave e elevadas taxas de mortalidade (PASCARELLA et al., 2020).

Com o aumento da idade, há um desequilíbrio entre as respostas imunes inata e adaptativa, que afeta a capacidade do organismo de reconhecer novas ameaças e de

elaborar respostas mais fortes devido ao acúmulo de células exauridas. A idade biológica de um indivíduo pode ser acelerada por fatores como hábitos nutricionais, esportivos, estilo de vida e comorbidades. Logo, o avanço cronológico e fisiológico da idade provavelmente predispõe os infectados pelo COVID-19 a desfechos desfavoráveis (MÁRQUEZ et al., 2020).

3.1.3 COVID-19 e aspectos clínicos na população pediátrica

Apesar da predominância de casos e óbitos no público adulto, com comorbidades subjacentes, a COVID-19 também afeta a população infantil, em menor proporção (RAJAPAKSE; DIXIT, 2021), variando de 1% a 5% dos casos confirmados (LUDVIGSSON, 2020). No entanto, todas as faixas etárias são susceptíveis à infecção (CUI et al., 2021).

Contudo, isso pode estar subestimado se uma quantidade menor de testes for realizado na população pediátrica devido à ocorrência menos frequente de sintomas (YUKI; FUJIOGI; KOUTSOGIANNAKI, 2020). Um número ainda não quantificado de crianças são assintomáticas, provavelmente contribuindo para a transmissão da doença (BALASUBRAMANIAN et al., 2020). Além disso, a dificuldade das crianças descreverem seu estado de saúde ou histórico de contato pode constituir um desafio no controle e tratamento da COVID-19 para essa população (SHE; LIU; LIU, 2020).

O paciente pediátrico geralmente tem sintomatologia mais leve, com predomínio de sintomas relacionados ao trato respiratório superior e a hospitalização é rara. Não há clareza sobre a menor susceptibilidade das crianças a COVID-19. Hipóteses sugerem que a imaturidade do sistema imune diminui a incidência de respostas inflamatórias mais robustas (tempestade de citocinas), existência de uma imunidade parcial de outras infecções virais e menor exposição ao SARS-CoV-2 (WIERSINGA et al., 2020).

Embora boa parte da população pediátrica desenvolva formas leves da doença, um pequeno percentual de casos é considerado grave e requer hospitalização, exigindo

esforços dos setores de saúde para garantir o gerenciamento de recursos necessários durante a pandemia (GÖTZINGER et al., 2020). Além disso, uma série de óbitos por COVID-19 aconteceram nos EUA e em outros países em crianças e adolescentes e precisam de mais esclarecimentos (YUKI; FUJIOGI; KOUTSOGIANNAKI, 2020).

Uma revisão sistemática com meta-análise realizada com crianças de 0 a 5 anos revelou que de 1135 pacientes pediátricos positivos para SARS-CoV-2, sendo que mais da metade (53%; 596) tinham menos de um ano (BHUIYAN et al., 2021). A infecção pelo SARS-CoV-2 ocorre de forma mais leve, com sintomatologia atípica para a maioria do público pediátrico, com quadro mais crítico naqueles menores de um ano (CUI et al., 2021).

Os bebês foram considerados mais susceptíveis às infecções graves. Em um estudo realizado na Europa, a maioria dos pacientes que foram internados na UTI tinham menos de dois anos, e na análise multivariada realizada, ter menos de 1 mês de idade foi um dos fatores de risco associados à admissão na unidade de terapia intensiva (GÖTZINGER et al., 2020). Foram encontradas amostras positivas para o SARS-CoV-2 em um recém-nascido 16 horas após um parto cesariano, cuja mãe teve COVID-19 na forma grave, além de outros casos de recém nascidos infectados (BLUMBERG et al., 2020). Foram detectados RNA viral em fragmentos da placenta, no sangue do cordão umbilical e leite materno (COSTA et al., 2020). Apesar de não ter uma definição clara até o momento da transmissão vertical, esse e outros achados indicam que o cuidado a gestantes precisa ser intensificado para diminuir o contágio do SARS-CoV-2 e eventuais complicações em neonatos.

Em um estudo que acompanhou 91 crianças na Coreia, 20 permaneceram assintomáticas e 71 com sintomas, sendo 46 com forma branda, 20 casos moderados e 2 graves mas sem a necessidade de suporte ventilatório. Observou-se, ainda, que como muitas crianças não apresentam sintomas, ou quando ocorrem podem ser inespecíficos, eles não são reconhecidos e são até negligenciados até que se tenha a confirmação por um teste diagnóstico (HAN et al., 2021a).

A eliminação viral parece acontecer de maneira distinta entre adultos e crianças. A duração mediana de carga viral (com RT-PCR positivo) foi de 19,5 dias. Os pacientes que tinham idade de entre 6 e 15 anos e do sexo feminino apresentaram exames RT-PCR detectáveis até 32 dias após o primeiro teste em relação àqueles na faixa etária de 16 a 22 anos (duração mediana de 18 dias). Já os pacientes de 0 a 5 anos demoraram até 22 dias para ter um resultado RT-PCR negativo. Importante lembrar que a eliminação viral não reflete diretamente a transmissibilidade (BAHAR et al., 2020).

Foram reconhecidos 5 padrões de COVID-19 no público pediátrico: os assintomáticos, que representam aproximadamente um terço dos acometidos; quase metade dos infectados apresentam sintomas brandos (febre, fadiga, mialgia) ou moderados (anormalidades no Raio X e pneumonia leve); em torno de 5% vão desenvolver quadros pulmonares mais graves (hipóxia, cianose central e dispneia) e menos de 1% irão manifestar a doença crítica com disfunção de múltiplos órgãos (FRENKEL; GOMEZ; BELLANTI, 2021). Apesar do maior número de casos em crianças e adolescentes ser geralmente oligossintomáticos, alguns estudos relataram manifestações clínicas agudas e graves nessa população com necessidade de suporte intensivo e evolução para choque cardiogênico (RIPHAGEN et al., 2020; WHITTAKER et al., 2020; SIMON JUNIOR et al., 2021).

A Organização Mundial de Saúde (OMS) descreveu a nova síndrome inflamatória com características multissistêmicas que foi relacionada a COVID-19 em crianças e adolescentes (LOTFI; REZAEI, 2020). A Síndrome Multissistêmica Inflamatória Pediátrica Temporariamente Associada à Síndrome Respiratória Aguda Grave do Coronavírus 2 (PIMS-TS) assemelha-se à doença de Kawasaki e choque tóxico e caracteriza-se como uma resposta inflamatória exacerbada, causando disfunção de vários órgãos (SIMON JUNIOR et al., 2021).

De acordo com o *Royal College of Paediatrics and Child Health* (RCPCH), os critérios para concluir um diagnóstico clínico da PIMS-TS incluem febre, adenomegalia,

envolvimento das membranas mucosas, erupção cutânea, edema de pés e mãos, comprometimento das artérias coronárias. Estes sintomas também são compartilhados por outras condições inflamatórias. A doença é considerada rara e tem uma associação temporal com a COVID-19 (SIMON JUNIOR et al., 2021).

A maioria dos casos de PIMS-TS ocorre em crianças e adolescentes com idade média de 9 anos, diferente da doença de Kawasaki, que geralmente se manifesta em crianças mais novas (idade média de 2,7 anos). Crianças de descendência africana e branco hispânicos podem ser afetadas de forma desproporcional por PIMS-TS, refletindo um caráter social de ocorrência da síndrome (FRENKEL; GOMEZ; BELLANTI, 2021; KAMIDANI; ROSTAD; ANDERSON, 2021).

A nova síndrome foi denominada Síndrome Multissistêmica Inflamatória Pediátrica Temporariamente Associada à Síndrome Respiratória Aguda Grave do Coronavírus 2 (PIMS-TS) e vem ocorrendo em diversos países. Um estudo de caso realizado com dois pacientes na Itália, revelou que a PIMS-TS pode se manifestar na fase tardia da infecção por SARS-CoV-2 (LICCIARDI et al., 2020). No Reino Unido, um grupo de 8 pacientes pediátricos foram diagnosticados com a nova síndrome e causou alerta nacional (RIPHAGEN et al., 2020).

Uma série de casos de 58 pacientes na Inglaterra aponta para o desenvolvimento da nova síndrome em crianças mais velhas e o seu surgimento pode ser decorrente de uma resposta inflamatória incomum originada da imunidade adquirida contra o SARS-CoV-2, tendo implicações importantes na produção de vacinas, exigindo mais investigações (WHITTAKER et al., 2020). O conhecimento desta condição deve chamar atenção da comunidade médica pediátrica para otimizar o reconhecimento e o tratamento precoces (RIPHAGEN et al., 2020).

Uma nova variante encontrada no Reino Unido parece ter maior transmissibilidade entre os mais jovens. Um estudo realizado por Volz et al. (2021) mostra que os portadores da variante possuem idade média 5 anos a menos para o

sexo feminino e 4 anos mais novos para o sexo masculino comparados aqueles contaminados com o SARS-CoV-2 não mutante.

A saúde mental das crianças e adolescentes também foi comprometida durante a pandemia. Foram comuns os sintomas de ansiedade, estresse e depressão entre crianças e adolescentes que estavam em quarentena domiciliar devido ao fechamento das escolas na pandemia, revela estudo realizado em Xangai, na China (TANG et al., 2021).

3.1.4 Epidemiologia da COVID-19 no mundo

Mais de dois anos de pandemia e as diversas respostas desenvolvidas por inúmeros países conduziram a resultados favoráveis e desfavoráveis para a população. Até o início de março de 2022 foram 445.880.877 casos registrados e 5.998.428 mortes em todo o mundo segundo o Coronavirus Resource Center da Universidade Johns Hopkins (JOHNS HOPKINS, 2022).

O espalhamento da COVID-19 pelo mundo se deu por meio dos viajantes internacionais. Aproximadamente 30.000 passageiros de Wuhan viajam todos os dias para diversas partes do mundo. No ano de 2018, mais de 24,5 milhões de pessoas passaram pelo aeroporto de Wuhan e, em 2019, 2,31 bilhões foram transportados pelos trens-bala. A cidade é um importante centro de transportes, situada na região da República Popular da China e o período da disseminação da doença coincidiu com a “corrida de viagens do Festival da Primavera”. Mesmo com os esforços do governo para conter o tráfego de pessoas, a infecção se espalhou rapidamente por outras cidades, possivelmente por portadores assintomáticos (TU et al., 2020; WANG et al., 2020a).

O momento da introdução do SARS-CoV-2 nos diversos países foi dependente do número de conexões com locais já com a epidemia da COVID-19 instalada e em andamento, acometendo a princípio os grandes centros urbanos e os grupos com maior poder aquisitivo (WILSON; CHEN, 2020). A malha aérea, terrestre e aquática atual

possibilitam uma maior velocidade de disseminação de patógenos, devido ao alcance global, chegando a diversas regiões. Isso é particularmente perigoso se os microrganismos forem transmitidos pelas vias respiratórias com facilidade de propagação pelo ar (WILSON; CHEN, 2020).

A China apresentou uma melhora da situação epidêmica. O governo chinês estabeleceu uma série de medidas efetivas para controlar o avanço da COVID-19 no país (TU et al., 2020). Quase toda a população da China é coberta por seguro saúde, e a desburocratização para procedimentos complexos melhorou muito na pandemia, as políticas de reembolso facilitaram de forma significativa o acesso ao tratamento do paciente infectado pelo SARS-CoV-2 (SHADMI et al., 2020).

O primeiro caso fora da China aconteceu no dia 13 janeiro de 2020, em Bangkok na Tailândia. Logo em seguida, ainda no mês de janeiro, o surto de COVID-19 foi declarado pela OMS uma emergência de saúde pública de interesse internacional, deixando em alerta sobre o perigo da infecção para os países com sistemas de saúde fragilizados. A princípio, o comitê de emergência acreditou que poderia conter a propagação da doença por meio de medidas de controle como detecção precoce dos casos, quarentena, instituição de tratamento imediato, inserção de um sistema de rastreamento de contatos robusto (WHO, 2020b). Mas as ações não foram suficientes para evitar a disseminação e, em 11 de março, a OMS declarou o estado de pandemia (LOTFI; REZAEI, 2020).

Logo, vários países tiveram registros de casos por COVID-19, apresentando diversas estratégias para controle da infecção. Como consequência das diversas estratégias de enfrentamento da pandemia, a velocidade de espalhamento do vírus também foi diferente, com respostas de controle da transmissão mais exitosas em algumas localidades e em outras não tão efetivas, mesmo com medidas de controle adotadas (HOUESSOU; SOUZA; SILVEIRA, 2021).

Houve diferença nas taxas de mortalidade nos diversos países. Em outubro de 2020, existiram países com registros de menos de 1 morte por 100.000 habitantes e

alguns poucos e pequenos países não tiveram nenhuma morte. Em contrapartida, 17 países extrapolaram a marca de 50 mortos por 100.000 habitantes. Esse retrato díspar reflete a grande variedade na propagação do vírus, na variabilidade das taxas de mortalidade por infecção e na sub e superestimação dos óbitos entre os mais variados locais (IOANNIDIS, 2020). Esse cenário, conseqüentemente, reflete as formas de enfrentamento da pandemia.

Regiões asiáticas e europeias tornaram-se inicialmente epicentros da pandemia. A Itália vivenciou um dos períodos iniciais mais dramáticos e foi o primeiro país europeu atingido. Em 31 de janeiro de 2020, 2 turistas chineses positivos para COVID-19 foram identificados em Roma e em 22 de fevereiro do mesmo ano, na Lombardia foi diagnosticado o primeiro paciente italiano com a doença. Em seguida, uma série de casos foram registrados nas áreas vizinhas de Emilia Romagna e Veneto. Medidas de contenção da transmissão foram tomadas, mas até 24 de abril de 2020 a Itália era o país europeu mais afetado com 192.994 pessoas positivas para a COVID-19 e 25.969 mortes. Foi instalado um caos na saúde nessa localidade, prejudicando o sistema de saúde pelo aumento explosivo da demanda, pelo aumento da necessidade de hospitalização (HARARI; VITACCA, 2020).

Na Europa, os países que apresentaram maior número de casos e mortes, depois da Itália, foram Espanha, França, Alemanha e Reino Unido (MAVRAGANI, 2020). Na Alemanha, o primeiro relato de COVID-19 foi em 28 de janeiro de 2020. No início de março do mesmo ano, quando o número de casos notificados foi 1.139, o país iniciou as medidas de distanciamento social. No dia 22 de março de 2020 foi aplicado o *lockdown* parcial no país inteiro, período em que a taxa de incidência da doença era de 37,5/ 1 milhão de habitantes. Com o estabelecimento do *lockdown*, a taxa de incidência baixou para 26,0/1 milhão de habitantes em 25 de abril do mesmo ano. A maior taxa registrada foi de 27,8/1 milhão de habitantes em agosto de 2020 após as medidas restritivas (HOUESSOU; SOUZA; SILVEIRA, 2021).

Na Espanha, o primeiro registro de infecção por SARS-CoV-2 ocorreu em 1 de fevereiro de 2020. Em 13 de março, o país já alcançava os 5.958 casos confirmados, e algumas localidades realizaram o *lockdown* total, que posteriormente foi adotado por todo o país de 28 de março a 9 de abril de 2020. Apesar das medidas, a Espanha foi um dos países europeus mais afetados pela COVID-19. A pandemia aumentou as fragilidades em algumas partes do setor saúde, como os fracos sistemas de vigilância do país, a baixa capacidade de testes de PCR, escassez de equipamentos de proteção individual e cuidados intensivos, mostrando, ainda, algumas complexidades das políticas com uma reação retardada das autoridades, que foram adotadas no país (THE LANCET PUBLIC HEALTH, 2020).

No Reino Unido, os primeiros casos datam de 31 de janeiro de 2020 (KONTOPANTELIS et al., 2021) e o número de mortes foi superior a 30.000 no mês de maio de 2020, atingindo o maior número de óbitos registrados naquele período na Europa (VERHAGEN et al., 2020). Londres foi a cidade mais afetada inicialmente, com o maior índice de casos confirmados em meados de maio. Além das mortes confirmadas por COVID-19, um aumento considerável na taxa de mortalidade por outras causas foi verificado na Inglaterra. Um estudo relata que o elevado número de mortes pode refletir numa segunda onda de cuidados não relacionados a COVID-19 demandadas pela comunidade (KONTOPANTELIS et al., 2021).

Os Estados Unidos foi o país com mais casos e mortes em todo o mundo na primeira onda da COVID-19, apesar de ser um país rico e com estrutura tecnológica bem avançada (HOLTZMAN, 2021). O primeiro registro ocorreu em 21 de janeiro de 2020. Algumas medidas de controle locais precederam as determinações nacionais (HOUVÈSSOU; SOUZA; SILVEIRA, 2021). A inadequada regulamentação do setor privado de saúde com fins lucrativos prejudicou a eficiência e qualidade dos testes para o vírus, e acentuou as desigualdades, provocado pelo número exorbitante de doentes na população pobre e negra americana (HOLTZMAN, 2021). Até 26 de janeiro de 2022

são 71.818.876 casos e 866.968 mortes de acordo com o Centers for Diseases Control and Prevention – CDC (CDC, 2022).

O continente africano foi o último a ser atingido pela pandemia, contudo, espera-se que seja o mais vulnerável e duramente atingido pela COVID-19 (LONE; AHMAD, 2020). O primeiro caso confirmado foi no Egito em 14 de fevereiro de 2020. Os países africanos mais afetados até abril de 2020 foram África do Sul, Egito, Marrocos, Argélia e Camarões. Além da infecção pelo SARS-CoV-2, outras cargas de doenças infecciosas, fragilidade dos sistemas de saúde e pobreza pioram a situação da África. Supõe-se que a maioria dos africanos, por sua condição de saúde imunocomprometida, em virtude da desnutrição, anemia, malária, HIV/SIDA, tuberculose e problemas financeiros, estão em alto risco para a COVID-19 (LONE; AHMAD, 2020). A infecção pelo coronavírus cresceu quase 5 vezes no continente africano comparada à média global e as mortes aumentaram 3 vezes até o período de maio de 2020, totalizando 2563 (SHADMI et al., 2020).

Novas variantes do SARS-CoV-2 vem aparecendo ao longo da pandemia, provocando a segunda e terceira ondas da COVID-19. Até o momento, não foi confirmado se as novas cepas conduzem a quadros mais graves da COVID-19 ou se aumentaria a probabilidade no número das internações (WHO, 2021b). De acordo com a Atualização Epidemiológica Semanal da OMS, datada de 8 de junho de 2021, alguns sistemas foram estabelecidos para identificar sinais de possíveis Variantes de preocupação (VOCs) ou Variantes de interesse (VOIs) e realizar análises baseadas no risco que oferecem para a saúde pública global. São elas: VOCs : B.1.1.7 – documentada no Reino Unido em 18 de dezembro de 2020; B.1.351 – identificada na África do Sul em 18 de dezembro de 2020; P.1 descoberta no Brasil em 11 de janeiro de 2021; B.1.617.2 – da Índia de 11 de maio de 2021; VOIs: B.1.427/B.1.429 – encontrada nos Estados Unidos em 5 de março de 2021; P.2 – no Brasil registrada em 17 de março de 2021; B.1.525 – identificada em diversos países com data de designação de 17 de março de 2021; P.3 – nas Filipinas datada de 24 de março de

2021; B.1.526 – dos Estados Unidos em 24 de março de 2021; B.1.617.1 – Índia de 4 de abril de 2021 (WHO, 2021c).

Uma nova variante surgiu na África do Sul relatada pela primeira vez à OMS em 24 de novembro de 2021 (WHO, 2021a). É considerada uma variante de preocupação (VOC), muito diferente com um elevado número de mutações, incluindo 26-32 mutações na proteína spike, sendo algumas delas associadas a maior transmissibilidade e ao potencial escape imune humoral. A nova variante denominada Ômicron apresenta quatro linhagens: B.1.1.529, BA.1, BA.2 e BA.3 (WHO, 2022d).

A Ômicron possui uma vantagem de crescimento bem maior do que a Delta, proporcionando uma transmissão acelerada na população com níveis de incidência mais altos do que os que foram observados em períodos anteriores dessa pandemia. Mesmo provocando menor risco de quadros graves e óbitos do que as outras variantes, os elevados níveis de transmissão resultaram no maior número de internamentos, perpetuando a intensa demanda por serviços de saúde na maioria dos países, o que pode ocasionar morbidade significativa, especialmente em comunidades vulneráveis (WHO, 2022d).

A variante da Ômicron (BA.2), considerada ainda mais transmissível do que a linhagem anterior da Ômicron, com registros em diversos países. A variante BA.2 difere da BA.1 em algumas mutações, especialmente na proteína spike. Diversas investigações estão em andamento analisando as propriedades de escape imunológico e virulência (WHO, 2022e).

Com o avanço da pandemia, o manejo da infecção foi evoluindo, com a produção de vacinas e condutas terapêuticas mais apropriadas. Até o final de agosto de 2021, 112 vacinas estavam em desenvolvimento clínico e 185 na fase pré-clínica (WHO, 2021d). Esses processos de fabricação e testes estão sob os olhares minuciosos da mídia e política (HODGSON et al., 2021). Um desafio relevante na produção de vacinas contra a COVID-19 são as mutações frequentes na proteína S do SARS-CoV-2, considerado o antígeno alvo mais utilizado no esforço atual, restringindo a eficácia das

vacinas de primeira geração, o que pode exigir que uma nova vacinação seja realizada contra novas variantes (CHUNG; THONE; KWON, 2021; WEISSMAN et al., 2021).

3.1.5 Epidemiologia e determinantes sociais individuais e contextuais da COVID-19 no Brasil

O primeiro registro oficial de infecção pelo SARS-CoV-2 no Brasil foi em 26 de fevereiro de 2020, e a primeira morte por COVID-19 ocorreu no estado de São Paulo, em 17 de março. O Ministério da Saúde declarou a existência de transmissão comunitária em 20 de março por todo o país. No dia 22 de março, todos os estados já haviam notificado casos da doença, apenas 25 dias após a confirmação do primeiro caso de COVID-19 no país (CAVALCANTE et al., 2020). Em 13 de maio, o Brasil já tinha notificado 177.589 casos (84,5 casos/ 100.000 habitantes), expressando uma taxa de letalidade de 7,0% e 124.000 óbitos acumulados. Na semana seguinte, houve um salto estimado em quase 60.000 casos, apresentando uma das maiores taxas globais de contágio (REDE COVIDA, 2020; SHADMI et al., 2020). São Paulo inicialmente foi o epicentro da pandemia no país, seguida do Rio de Janeiro. As curvas epidemiológicas não evidenciam padrões distintos para cada estado de notificação, disseminação e medidas de controle (CASTRO et al., 2021).

A situação piorou quando a COVID-19 se expandiu para o interior do país, onde boa parte dos municípios não possuem UTI e os doentes precisavam ser encaminhados para outras cidades, que poderiam estar em colapso na rede pública de saúde. Ademais, a dimensão continental do país levou alguns pacientes a enfrentarem dificuldades até receber cuidados de terapia intensiva. Em abril de 2020, a região Norte explodiu com número de casos e óbitos, sendo considerado o segundo epicentro da pandemia no Brasil. A taxa de incidência do Norte ultrapassou a região Sudeste após a semana epidemiológica 16. Na semana epidemiológica 20, o Amazonas apresentou a maior taxa de incidência (4.747,6/1 milhão), acompanhado pelo Amapá (4.533,4/1

milhão) e Roraima (2.816,3/1 milhão). A taxa de mortalidade do estado amazonense também foi considerada a mais elevada para o período (331,8/1 milhão) (CAVALCANTE et al., 2020).

O Brasil testemunhou um verdadeiro caos na região Norte. Foram menos de 11 dias entre o registro do primeiro caso e do primeiro óbito no Amazonas. A interiorização dos casos foi intensa, experimentando a insuficiência de leitos de terapia intensiva, todos concentrados em Manaus, capital do estado. O avanço da pandemia para o interior intensificou a necessidade de recursos já escassos e distantes, que não puderam atender a todos no tempo hábil para prevenir as fatalidades (CASTRO et al., 2021). Manaus teve que refrigerar diversos cadáveres armazenados devido à alta mortalidade por problemas respiratórios, diagnosticados com COVID-19 ou em fase de confirmação (MARSON, 2020). Os dados de uma pesquisa apontam que mais de 70% da população de Manaus foi infectada pelo SARS-CoV-2 em aproximadamente 7 meses após a chegada do vírus à cidade, o que está acima do limite teórico para imunidade de rebanho (BUSS et al., 2021). Ao final da semana epidemiológica 36, mais de 4 milhões de casos foram registrados e as mortes associadas à COVID-19 ultrapassam os 125 mil, ocupando o segundo lugar no ranking mundial de casos e óbitos em números absolutos, ficando atrás apenas dos Estados Unidos (BRASIL, 2020a).

No Brasil, apesar do vírus ter sido trazido por indivíduos de classes mais abastadas que vinham da Europa, acabou se alastrando para as comunidades carentes a partir das empregadas domésticas (SHADMI et al., 2020). Considerando que a maior parte da população brasileira não tem saneamento básico (IBGE, 2021), a dificuldade para higienizar as mãos de maneira adequada, é um problema enfrentado pela maioria dos brasileiros, acentuando a disseminação do vírus.

Há uma preocupação dos efeitos da pandemia nas populações mais pobres, uma vez que estão inseridos em um contexto de vulnerabilidade que eleva o risco de contaminação e caso ocorra infecção, o acesso aos serviços de saúde é limitado. Este

é um contexto complexo que exige atenção dos governantes (DE SOUZA; MACHADO; DO CARMO, 2020).

O Brasil conta com um sistema público de saúde, o Sistema Único de Saúde (SUS), que está na vanguarda da pandemia, mas que vem sendo subfinanciado ao longo dos anos (SHADMI et al., 2020). Existe ainda uma limitação de testes diagnósticos, dificultando uma avaliação concreta sobre a dimensão da pandemia no país (BAQUI et al., 2020).

A quantidade de leitos de UTI no SUS é considerada alta comparada até a países desenvolvidos, entretanto, quando essa comparação é feita com a rede privada do Brasil, observa-se uma discrepância na distribuição: 1,3 leito para cada 10.000 habitantes no SUS enquanto que, na iniciativa privada são 4,45 para cada 10.000 clientes. As disparidades também acontecem entre as regiões do país, com maior cobertura de vagas para a região Sudeste do que nas regiões Norte e Nordeste (SHADMI et al., 2020).

A cor da pele e as diferenças regionais parecem influenciar na disseminação e mortalidade da COVID-19 no Brasil. Um trabalho realizado por Baqui et al. (2020) apontou que os pardos e negros internados por infecção pelo SARS-CoV-2 tinham menores chances de sobreviver comparados as outras etnias, e ser pardo foi o segundo fator de risco mais relevante para morte depois da idade. Com frequência os pardos e negros brasileiros apresentam mais insegurança econômica, tem menos possibilidade de realizar trabalho remoto e representam grande parte dos trabalhadores de saúde. Esses fatores são mais acentuados comparando as regiões Norte e Nordeste à Centro-oeste e Sul do país (BAQUI et al., 2020).

A vulnerabilidade em saúde parece estar diretamente relacionada ao aumento de casos de COVID-19. O conceito de vulnerabilidade em saúde é compreendido como uma condição de precariedade provocada pelas diversas e desiguais formas do sujeito interagir com outros indivíduos ou instituições no campo da saúde, relacionada a situação socioeconômica, cultural, familiar, gênero, violência, controle social, redes de

apoio sociais, identidade demográfica e ecossistema (FLORÊNCIO; MOREIRA, 2021). Logo, pessoas com maior vulnerabilidade teriam mais chances de serem infectadas pela COVID-19.

Um estudo realizado no Brasil corrobora esses dados, indicando que os indivíduos mais vulneráveis ao SARS-CoV-2 têm menos acesso às necessidades humanas básicas, são de etnia indígena e parda, habitando as regiões Norte e Nordeste (FLORES TAVARES; BETTI, 2021). Grande parte das populações dessas áreas é pobre e a pobreza compromete a realização de medidas não farmacológicas de prevenção da COVID-19, como higienizar as mãos, realizar distanciamento social, que são essenciais no controle do COVID-19. Esse panorama reforça a associação entre as condições de saúde da população e as políticas sociais implementadas (DE SOUZA; MACHADO; DO CARMO, 2020).

A COVID-19 perpetua a pobreza no Brasil, visto que muitos trabalhadores brasileiros obtêm sua renda por meio da venda de produtos e prestação de serviço, aumentando o risco de contaminação. Além disso, na maioria dos casos, essa é a única fonte de renda para subsistência da família, dificultando o isolamento social voluntário, sem o respaldo devido dos programas emergenciais do governo (DE SOUZA; MACHADO; DO CARMO, 2020).

Além de todas as dificuldades já levantadas, o Brasil enfrentou medidas destoantes entre o governo federal e o Ministério da Saúde no início da pandemia, que orientava o uso de máscaras e distanciamento social enquanto o presidente ia na contramão dessas medidas. Vários conflitos existiram entre os governos locais e o governo federal que não apoiava o distanciamento social e instigava a retomada das atividades. Além disso, o presidente brasileiro parece ter sido o único a não seguir as orientações da OMS para combater a propagação da COVID-19, demitiu dois ministros da saúde que recomendavam o isolamento social e o uso de máscaras, deixando a população desorientada (MARSON, 2020; THE LANCET, 2020).

A posição negacionista da relevância da pandemia, e a falsa oposição entre a implementação de medidas que minimizassem o contágio, consequentemente o aumento do número de casos justificados pelos danos econômicos que poderiam advir das estratégias de distanciamento e isolamento social, apresentou o Brasil como um verdadeiro antimodelo de enfrentamento da COVID-19, assemelhando-se aos Estados Unidos (MOTA; TEIXEIRA, 2020). O enfrentamento da COVID-19 no Brasil não aconteceu de forma rápida nem justa. Continua não sendo. O Brasil atravessou o pior momento da pandemia, no período que compreende do início até a metade do ano de 2021, com números exorbitantes de casos e óbitos e crise no sistema de saúde. Os números da pandemia após um ano não diminuíram, pelo contrário, aumentam diariamente. Já somavam 17.533.221 casos confirmados e 490.696 óbitos até 15 de junho de 2021, segundo dados diários disponibilizados pelo Ministério da Saúde (BRASIL, 2021b), ocupando o terceiro lugar no mundo, perdendo para os Estados Unidos e Índia (JOHNS HOPKINS, 2022). Até a semana epidemiológica 22 de 2021 (até 5 de junho de 2021), o coeficiente de incidência foi de 79.844,0 casos por 1 milhão de habitantes e mortalidade de 2.231,5 óbitos por 1 milhão de habitantes. Está na segunda posição entre os países com maior número de novas mortes, com a Índia no topo da lista (BRASIL, 2021c).

Depois de quase dois anos, a pandemia começou a desacelerar no Brasil apesar de novos casos aparecerem diariamente. No início de março de 2022, o país ocupava a quarta posição mundial, com 29.055.190 casos e 652.423 mortes por COVID-19, segundo o Centro de Informações da Universidade Johns Hopkins (JOHNS HOPKINS, 2022).

Uma nova Variante de atenção (VOC) foi identificada no Brasil, em janeiro de 2021, por meio de amostras coletadas em dezembro de 2020 em Manaus. Trata-se da variante Gama, denominada de P.1, da linhagem B.1.1.28. Foi notificada em 9 de janeiro de 2021 pela autoridade do Japão relatada à OMS. Essa variante foi isolada de quatro viajantes provenientes da capital amazonense. A estrutura da nova variante apresenta

mutações na proteína S, no local de ligação ao receptor, produzindo alterações biológicas importantes, ainda não totalmente esclarecidas. Além dela, a variante B.1.1.17, inicialmente reportada na Inglaterra, também já foi identificada no Brasil. Mais recentemente, amostras coletadas no Maranhão da tripulação de um navio revelaram a presença da variante Delta, da linhagem B.1.617, identificada a princípio na Índia e que já circula em outros estados do território nacional (BRASIL, 2021c). Uma nota técnica da Agência Nacional de Vigilância Sanitária divulgou a nova variante, a Ômicron (B.1.1.529), classificada como variante de atenção e identificada como VOC (*Variant of concern*) e vem se destacando das demais variantes pelo grande número de mutações especialmente na proteína *Spike*, já apresentando registros no Brasil desde 07 de dezembro de 2021 (BRASIL, 2021d).

A vacinação contra a COVID-19 começou oficialmente no Brasil em 18 de janeiro de 2021. Mas até essa data, o embate político sobre as vacinas tornou esse processo moroso. A crítica do presidente brasileiro ao uso da vacina de origem chinesa e a não obrigatoriedade da vacina, pode influenciar na aceitação da vacina pela população brasileira segundo sugere um estudo realizado (GRAMACHO; TURGEON, 2021).

Atualmente no Brasil foram autorizadas para uso emergencial a vacina da COVID-19 do laboratório Sinovac Life Sciences Co. LTD - vacina adsorvida covid-19 (inativada) produzida aqui no país em parceria com o Instituto Butantan (Sinovac/Butantan) e a Ad26.COV2.S da Janssen; e o registro das vacinas do laboratório Serum Institute of India Pvt. Ltd [Oxford] - vacina covid-19 (recombinante) (ChAdOx1 nCoV-19) produzida também no país pela Fiocruz (AstraZeneca/Fiocruz) e a vacina Pfizer/Wyeth produzida na Alemanha (BRASIL, 2021e). Os dados detalhados a respeito das vacinas podem ser visualizados no Quadro 1.

Quadro 1. Especificações das vacinas utilizadas no Brasil, 2021.

VACINA	VACINA COVID-19 (RNM) (COMIRNATY) - PFIZER/WYETH	VACINA ASTRAZENECA/ FIOCRUZ	VACINA ADSORVIDA COVID- 19 (INATIVADA) - SINOVAC/BUTANTA N	VACINA AD26.COV2.S DA JANSSEN
--------	---	-----------------------------------	--	-------------------------------------

Plataforma	RNA mensageiro	Vacina covid-19 (recombinante)	Vírus inativado	Vetor de adenovírus humano tipo 26 recombinante
Indicação de uso	Pessoas com idade maior ou igual a 18 anos	A partir de 18 anos de idade	Pessoas com idade maior ou igual a 18 anos	Pessoas com idade maior ou igual a 18 anos
Forma farmacêutica	Suspensão injetável	Suspensão	Suspensão injetável	Suspensão injetável
Apresentação	Frascos multidose de 6 doses	Frasco ampola multidose de 5 doses	Frascos-ampola, multidose 10 doses	Frasco ampola multidose de 5 doses
Via de administração	IM (intramuscular)	IM (intramuscular)	IM (intramuscular)	IM (intramuscular)
Esquema vacinal/intervalos	2 doses de 0,3 ml, intervalo entre doses de 12 semanas	2 doses de 0,5ml, intervalo de 12 semanas	2 doses de 0,5 ml, intervalo entre doses de 4 semanas	Dose única de 0,5ml
Prazo de validade	- no máximo 5 dias à temperatura de +2°C a +8°C (frasco fechado); - até 14 dias (2 semanas) à temperatura de -25°C à -15°C (frasco fechado); - durante toda a validade (6 meses) em freezer de ultra baixa temperatura (-80°C à -60°C) (frasco fechado); - 6 horas após a diluição em temperatura de 2°C à 8°C (frasco aberto).	- 6 meses, a partir da data de fabricação em temperatura de 2°C a 8°C (frasco fechado); - 48 horas em temperatura de 2°C a 8°C (frasco aberto).	- 12 meses, se conservado entre 2°C e 8°C (frasco fechado); - 8 horas em temperatura de 2°C à 8°C (frasco aberto);	- 2 anos quando armazenado de -25 ° C a -15 ° C (frasco fechado); - 4,5 meses, em temperatura de 2°C à 8°C, não excedendo o prazo de validade (frasco fechado); - 6 horas após frasco aberto.

Fonte: CGPNI/SVS/MS, 2021/ WHO, 2021.

Até janeiro de 2022, o Brasil tem 352.047.311 doses aplicadas, com 164.000.587 pessoas que receberam a primeira dose e 151.280.529 vacinados que receberam a segunda dose, de acordo com o painel de dados disponibilizado pelo Ministério da Saúde diariamente (BRASIL, 2022f).

3.1.6 A COVID-19 no Brasil e na população infantil

A ocorrência da COVID-19 na população infantil brasileira, de 0 a 19 anos, foi de 559 casos por 100.000 habitantes, com aumento das estimativas para as regiões Norte (1.015 casos por 100.000 habitantes) e Centro-Oeste (711 casos por 100.000 habitantes). Registrou-se 800 mortes de crianças e adolescentes, representando

aproximadamente 0,7% dos óbitos relacionados a COVID-19 no Brasil, segundo estudo realizado com dados até setembro de 2020 (MARTINS-FILHO et al., 2021).

A distribuição da COVID-19 nas faixas etárias infantis aconteceu da seguinte forma no Brasil: a incidência para COVID-19 foi de 30,7/100 mil habitantes em crianças entre 5 e 11 anos, com uma taxa de letalidade de 4,9%; em adolescentes entre 12 e 17 anos a incidência foi de 36/100 mil habitantes e taxa de letalidade de 10,3%; no grupo compreendendo dos 18 aos 29 anos foi 183,4/100 mil habitantes e 11,2%, para a incidência e letalidade, respectivamente (BRASIL, 2022g).

Os resultados adversos da COVID-19 não são exclusivos das características clínicas dos pacientes pediátricos, o contexto social também repercute em desfechos desfavoráveis da doença. Um estudo de base populacional realizado no Brasil demonstra que existe uma relação entre mortalidade infantil por COVID-19 e desigualdade social. A pandemia foi associada a profundas alterações educacionais, sociais, psicológicas, insegurança alimentar, aumentando o risco de resultados adversos graves que podem provocar mais mortes de crianças e adolescentes nas regiões mais carentes (MARTINS-FILHO et al., 2021).

As regiões Norte e Nordeste apresentaram as maiores taxas de mortalidade por COVID-19, em torno de 3 e 2 óbitos por 100.000 habitantes, respectivamente. A infecção pelos SARS-CoV-2 tornou-se uma nova causa de morte entre o público infantil nas comunidades carentes, conforme observado nas regiões Norte e Nordeste do país (MARTINS-FILHO et al., 2021).

Na Paraíba, o número de casos confirmados para as faixas etárias de 0-9 anos e 10-19 é de 19.138 e 37.056, respectivamente, em setembro de 2021. Foram notificados 6 óbitos na faixa etária de 1 a 4 anos, 2 na faixa etária de 5 a 9 anos e 15 óbitos entre 10 a 20 anos, de acordo com atualização de 19 de setembro de 2021 dos microdados da Secretaria de Saúde do Estado (PARAIBA, 2022a). Foram sinalizados 29 casos suspeitos da Síndrome Inflamatória Multissistêmica Pediátrica relacionada à COVID-19 até o final de janeiro de 2022 (PARAIBA, 2022b).

Com o avanço da pandemia, o desenvolvimento de vacinas também aconteceu de forma acelerada. Entretanto, a população pediátrica, especialmente as crianças de menor idade não foram contempladas com a vacinação, que acontece de forma predominante na faixa etária adulta. Apesar dos esforços para promover a vacinação para os adultos, permanecem estagnados os ensaios clínicos infantis. A administração de vacinas seguras para crianças podem trazer diversas vantagens (ANDERSON et al., 2021).

Um outro ponto a ser levantado é a disseminação de *fake news* sobre a vacinação no público infantil aqui no Brasil. Aliado a isso, o ceticismo, o negacionismo, o corte de investimentos em pesquisas, e a propagação de falsas informações, por diversas vezes emitidas por sociedades científicas, embasadas em trabalhos científicos questionáveis ou preliminares, colocaram à prova a credibilidade das vacinas para a população pediátrica (DE ALBUQUERQUE et al., 2022).

Atualmente o desafio é vencer a hesitação da imunização contra a COVID-19 pelos pais e responsáveis das crianças provocada pela desinformação e a pulverização de informações falsas. O movimento antivacina levantado pelo público cético, vem se contrapondo à incontestável evidência de que as vacinas apresentam alta eficácia, confirmada pela expressiva redução do número de hospitalizações e óbitos relacionado ao processo de vacinação para todos os públicos. A hesitação em vacinar reflete na falta de adesão as campanhas que pode adiar o fim da pandemia e proporcionar ao vírus a chance de buscar novas formas de infectar mais pessoas, inclusive crianças (DE ALBUQUERQUE et al., 2022).

A vacinação pediátrica segura para todas as idades poderia, além dos benefícios diretos para saúde, como o desenvolvimento da imunidade ativa contra o SARS-CoV-2, mitigar abruptamente o grande impacto social provocado pela pandemia por conta do fechamento das escolas (KAMIDANI; ROSTAD; ANDERSON, 2021). Além disso, proporciona maior controle da pandemia, visto que as crianças podem ser reservatórios para a COVID-19, e a vacina nessa faixa etária também beneficiaria a população adulta,

reduzindo a transmissão comunitária, como já foi visto para outras doenças (ANDERSON et al., 2021; KAMIDANI; ROSTAD; ANDERSON, 2021).

A vacinação foi iniciada para algumas faixas etárias mais velhas da população pediátrica, sendo estendida para as crianças de 5 a 11 anos, por meio de Nota Técnica da ANVISA em dezembro de 2021, orientando a vacinação não obrigatória para esses indivíduos (BRASIL, 2022h). As vacinas aprovadas para uso em crianças até fevereiro de 2022, no Brasil, foram (BRASIL, 2022g):

- Vacinação de crianças de 5 a 11 anos: Comirnaty (Pfizer/Wyeth), duas doses com intervalo de 8 semanas, com um intervalo mínimo de 4 semanas, volume de 10 microgramas (0,2 mL) por aplicação, intramuscular;
- Vacinação de crianças de 6 a 17 anos: Coronavac, duas doses com intervalo de 28 dias entre as doses, volume de 0,5 ml por aplicação, intramuscular.

3.1.7 A COVID-19 no Nordeste

A transmissão do SARS-CoV-2 no Brasil ocorreu de forma rápida. Um estudo que utilizou o índice de Hoover locacional, uma medida para mensurar a intensidade de propagação de casos e óbitos ao longo do tempo, identificou valores que indicam a acelerada disseminação do número de infecções e mortes por todo o território das unidades federativas. Algumas delas, como Amazonas, Amapá, Rio de Janeiro e Ceará a propagação de mortes aconteceu mais rapidamente do que os casos durante várias semanas (CASTRO et al., 2021).

O Nordeste do Brasil apresenta uma das maiores taxas brutas de incidência da COVID-19. Entre os municípios com alta incidência e cercados por cidades com alta incidência da doença destacam-se Ceará, Pernambuco, Alagoas e Sergipe (RAYMUNDO et al., 2021). Diante da crise provocada pelo governo federal para o enfrentamento da pandemia, o Consórcio formado pelos governadores do Nordeste adotou medidas independentes para o combate a COVID-19, cuja implementação foi

efetiva no avanço da infecção e nas estratégias para promover o distanciamento (XIMENES et al., 2021). Em um ano, foram 22,9% dos casos e 21,5% das mortes do Brasil pela COVID-19 (KERR et al., 2021).

Em relação à taxa de letalidade da COVID-19, o Nordeste apresentou dois estados entre as maiores taxas do Brasil, o Pernambuco (5,32%) e o Ceará (3,42%), acompanhando o Rio de Janeiro (6,64%) e São Paulo (3,53%) da região Sudeste, respondendo por 52% dos óbitos notificados até outubro de 2020 (MARINHO et al., 2021).

3.1.8 A COVID-19 na Paraíba

A Paraíba apresentou o primeiro caso da COVID-19 em 18 de março de 2020 e ao final do mês já somavam-se 17 registros da doença. O primeiro óbito foi confirmado no dia 31 de março de 2020, como informa o Boletim Epidemiológico da Secretaria de Saúde do estado (PARAÍBA, 2020c). As ações para a vigilância da COVID-19 já vinham sendo realizadas desde 27 de janeiro de 2020, antes do primeiro caso ser notificado.

O governo paraibano desenvolveu uma série de medidas para conter o avanço da COVID-19. Dentre elas, a elaboração do plano de contingência para o enfrentamento da infecção pelo SARS-CoV-2 no estado, apresentando a capacidade da rede de saúde para atendimento dos casos suspeitos e confirmados (PARAÍBA, 2020d). Além disso, medidas de restrição de circulação, com fechamento de comércio e outras atividades consideradas não essenciais, publicadas em decretos estaduais, fizeram parte do escopo das ações tomadas. O trabalho de Ximenes et al. (2021) relata que João Pessoa, capital do estado da Paraíba, esteve entre os locais que conseguiu atingir o índice de isolamento social entre 55 e 60%.

O Plano de contingência ainda definiu a vigilância de pontos de entrada como portos e aeroportos, identificando os passageiros ou tripulantes a bordo das aeronaves ou embarcações com quadro sugestivo da COVID-19, fazendo o direcionamento e

notificação dos casos. Destaca-se também no Plano, a disposição da Rede de Atenção Hospitalar para o enfrentamento da pandemia, com os hospitais de referência, nas macrorregiões de saúde, com oferta de 602 leitos de enfermaria e 417 leitos de UTI (PARAÍBA, 2020d).

Mesmo com adoção de medidas restritivas, o espalhamento da COVID-19 ocorreu por todo o estado, em direção as cidades do interior. Um estudo realizado evidenciou que na semana epidemiológica 24, houve uma crescente interiorização da pandemia na Paraíba e em outros estados do Nordeste (XIMENES et al., 2021). Na Paraíba já são 578.901 casos confirmados, 10127 óbitos até 06 de março de 2022 com maior concentração nos municípios de João Pessoa e Campina Grande segundo os dados do governo do estado (PARAÍBA, 2022a).

A presença de novas variantes no território paraibano vem alertando as autoridades sanitárias locais. Na Nota Informativa de 28 de julho de 2021, as amostras do Lacen-PB enviadas para a Rede Genômica Fiocruz identificavam a VOC Gama circulando em diversas regiões do estado. Além dela, a variante Alpha já havia sido detectada em uma amostra. Dentre as variantes de interesse (VOI), circula pelo estado a P.2 e já soma 77 amostras confirmadas (PARAÍBA, 2021e).

A variante Delta, provocou um aumento de internações, também foi encontrada nas amostras coletadas no período de agosto de 2021, num total de 25 amostras positivas para a VOC Delta. Um caso evoluiu para óbito, na cidade de João Pessoa, sem comorbidades e sem histórico vacinal, recém-chegado do Rio de Janeiro e residente da capital. Os demais casos que apresentaram quadros mais graves (2) se recuperaram (PARAÍBA, 2021e).

No Boletim Epidemiológico Nº 82, da Secretaria de Estado da Saúde, de janeiro de 2022, foi identificada a variante Ômicron no município de Campina Grande. Os casos com as demais variantes continuam a crescer no estado com o total de 1164 notificações até 11 de janeiro (PARAÍBA, 2022c). Na Nota Informativa Nº 4, de 10 de fevereiro de 2022, um total de 182 amostras sequenciadas confirmaram para a Ômicron

em 26 cidades distribuídas nas 11 regionais do estado, configurando-se como a variante de maior circulação na Paraíba até o final de fevereiro de 2022. A predominância dos casos está no sexo feminino e na faixa etária entre 20 a 29 anos (PARAÍBA, 2022f)

O número de casos da COVID-19 confirmados na população pediátrica até o dia 06 de março de 2022 foi de 66.608, de acordo com a atualização do Painel de dados da COVID-19 da Secretaria de Saúde do Estado da Paraíba (PARAÍBA, 2022a). Com relação à Síndrome Inflamatória Multissistêmica Pediátrica temporalmente associada a COVID-19 na Paraíba, foram sinalizados 29 casos suspeitos, destes 14 confirmados, 1 em investigação e os demais descartados (PARAÍBA, 2022b). De acordo com o último boletim emitido, datado de 11 de janeiro de 2022, a distribuição de casos graves no público infantil apresenta-se de acordo com a Tabela 1 (PARAÍBA, 2022b):

Tabela 1. Distribuição dos casos graves hospitalizados de COVID-19, óbitos e taxa de letalidade em menores de 14 anos. Paraíba, 2020/2021.

Faixa etária	Casos	Óbitos	Letalidade
<28 dias	65	3	4,62
28 a 364 dias	144	24	16,67
1 a 4 anos	214	4	3,23
5 a 9 anos	78	2	2,56
10 a 14 anos	82	1	1,22
Total	493	34	6,90

Fonte: SIVEP Gripe. Dados sujeitos a alterações.

O Plano Nacional de Vacinação contra a COVID-19 permitiu o planejamento e distribuição das doses para todos os estados. Na Paraíba, o primeiro lote de vacinas chegou em 18 de janeiro de 2021, com 114.880 doses da Coronavac. Até o dia 06 de março de 2022, mais de 8.949.736 doses foram recebidas no estado e dessas, 2.427.260 são do Butantan, 2.326.595 são da AstraZeneca, 3.823.180 da Pfizer e 372.700 da Janssen (PARAÍBA, 2022g).

A cobertura vacinal no estado paraibano até a última semana de janeiro de 2022 é de 62,41% e 2,02%, com esquema de duas doses completos e de dose única, respectivamente. Já foram 4.059.905 doses aplicadas, sendo 76,69% (3.113.491) da população vacinada com uma dose, 62,41% (2.533.758) vacinados com a segunda dose e 2,02% (81.935) que receberam dose única (PARAÍBA, 2022g).

Todos os municípios receberam doses das vacinas contra a COVID-19. Entre aqueles com maior cobertura vacinal destaca-se Amparo com 105,95% (1.896 doses) localizado na quinta Gerência Regional de Saúde e Pitimbu com o pior índice, apresentando 53,09% (8.001 doses), da primeira Gerência Regional de Saúde (1ªGRS). Na capital, o esquema completo de vacinas atinge a marca de 88,71% (576.049 doses), registradas até janeiro de 2022. O perfil dos vacinados tem predominância da população feminina (53,57%; 3.083.430 doses aplicadas), pardos (35,63%; 2.226.118 doses aplicadas) e com comorbidades (644,539 com pelo menos uma dose) (PARAÍBA, 2022g).

Após o início da vacinação, a taxa de ocupação de leitos de enfermaria e UTI caiu, chegando a mais de 90% de ocupação para enfermarias e UTI no período anterior à vacinação para 24% (145) nas enfermarias e 19% (79) na UTI no terceiro trimestre de 2021 em todo o estado (PARAÍBA, 2022a).

A vacinação das crianças e adolescentes na Paraíba começou no final do ano passado. Inicialmente os adolescentes de 18 anos, já tinham sido contemplados na vacinação com o público adulto. Em seguida, a faixa etária de 12 a 17 anos foi contemplada, com um total de 378.483 doses aplicadas. Posteriormente, incluiu-se a faixa etária de 5 a 11 anos no Plano de Vacinação e até a atualização de 06 de março de 2022, 391.134 doses foram distribuídas (PARAÍBA, 2022g).

3.2 REGRESSÃO LOGÍSTICA

A mineração dos dados constitui-se num processo de conhecimento de informações úteis em grandes bancos de dados, que poderiam de outra forma, permanecer ignorados (TAN; STEINBACH; KUMAR, 2009). Existem diversas técnicas de mineração, dentre elas estão a regressão logística.

A regressão logística trata-se de um modelo estatístico com a finalidade de explicar, por meio de variáveis quantitativas e qualitativas, uma variável resposta

categórica. A principal característica da regressão logística é o fato de sua variável dependente assumir dois valores binários (0 ou 1), e a predição de probabilidade deve estar inclusa nesse intervalo. Quando a variável explicativa apresenta valores mais baixos, a probabilidade fica próxima de zero, da mesma forma, quando assume valores mais altos, os valores aproximam-se do 1 (FERNANDES et al., 2021).

A expressão do modelo de regressão logística apresenta-se da seguinte forma (1), na qual o $\pi(x)$ é a probabilidade de sucesso ($y=1$) dado o valor x de uma variável independente qualquer:

$$\text{logit } \frac{\pi_i}{1-\pi_i} = \beta_0 + \beta_1 X_1 + \dots + \beta_q X_q + \varepsilon, \quad i = 1, \dots, n. \quad (1)$$

Sabendo que:

$\beta_0, \beta_1, \dots, \beta_q$ representam os parâmetros do modelo;

$X_1, X_2, \dots, X_q$ são as variáveis independentes ou explicativas;

ε é o erro aleatório;

$\text{logit } \frac{\pi_i}{1-\pi_i}$ é o logaritmo da razão de chance.

Por utilizar variáveis categóricas binárias, torna-se necessária a transformação da resposta da variável desfecho em uma função não linear por meio da função exponencial, o que resulta na função de resposta logística (2), já que π_i é uma probabilidade (BARRETO, 2011):

$$\pi_i = \frac{\exp(\beta_0 + \beta_1 X_1 + \dots + \beta_q X_q)}{1 + \exp(\beta_0 + \beta_1 X_1 + \dots + \beta_q X_q)}. \quad (2)$$

A probabilidade de ocorrência ou não do desfecho é dada pela expressão (3):

$$\Pr(Y|X_q) = \beta_0 + \beta_1 X_1 + \dots + \beta_q X_q + \varepsilon, \quad (3)$$

na qual $Y = 1$ (ocorrer o desfecho) ou 0 (não ocorrer o desfecho).

A probabilidade de ocorrência do evento de interesse é $0 \leq p \leq 1$, e a probabilidade de fracasso é $q = 1 - p$. A estimação da probabilidade desconhecida de

p , na regressão logística, ocorre por meio de uma combinação linear de variáveis independentes.

Para a estimação dos parâmetros β é utilizado o Método da Máxima Verossimilhança, gerando estimativas para os parâmetros desconhecidos, com o objetivo de aumentar a probabilidade de ocorrência do evento (HOSMER; LEMESHOW, 2000; PAULA, 2010). A finalidade da estimação dos parâmetros β é encontrar um modelo logístico de maneira que as ponderações sofridas pelas variáveis independentes constituam a relevância do efeito de cada variável no desfecho, e dessa forma seja possível estabelecer o valor de probabilidade de ocorrência desse desfecho (FÁVERO, 2009).

Para avaliar se o modelo consegue realizar estimativas coerentes, são aplicados testes que analisam a qualidade de ajuste do modelo. Esses testes fazem comparações dos valores observados e valores previstos do resultado da variável Y (KLEINBAUM; KLEIN, 2010). Dentre as principais medidas de ajuste do modelo de regressão, destaca-se a função desvio, conhecida também como Deviance (D), consistindo na distância entre o logaritmo da função de verossimilhança do modelo saturado (com n parâmetros), que apresenta o melhor modelo possível, e do modelo em análise (com p parâmetros) (PAULA, 2010).

Outro método utilizado para avaliar a qualidade de ajuste, indicando o poder preditivo do modelo, é a curva ROC (*Receiver Operating Characteristic*) que se trata de uma medida de desempenho que calcula a sensibilidade (porcentagem de acerto dos casos de ocorrência do desfecho Y) e a especificidade (porcentagem de acerto dos casos de não ocorrência do desfecho Y) a partir de um ponto de corte. Os valores estimados por $P(Y = 1)$ que ficam acima do ponto de corte definem a probabilidade de ocorrência do evento de interesse, e aqueles valores estão abaixo do ponto de corte informam que possivelmente o evento de interesse não ocorra ($Y = 0$) (FÁVERO et al., 2009).

Melhor é a qualidade do teste quando a curva ROC se aproxima do canto superior esquerdo, quanto à capacidade de discriminar os grupos. A linha de referência diagonal indica uma região de total aleatoriedade da medida, não sendo possível nessa região classificar sensibilidade e especificidade (POLO; MIOT, 2020).

Um indicador do efeito da curva ROC é *area under the curve* (AUC) ou a área sob a curva, que apresentando uma estimativa da probabilidade de classificação correta de um indivíduo ao acaso, fornecendo a acurácia global do teste (POLO; MIOT, 2020). A interpretação dos valores do AUC pode ser dada da seguinte forma: o resultado igual a 1,0 representa um teste perfeito e valores inferiores a 0,5 significa que a ocorrência do evento de interesse se deve ao acaso (MELO et al., 2019).

Por apresentar um desfecho com duas possibilidades, a regressão logística oferece uma rápida interpretação dos resultados obtidos realizada por meio da *odds ratio* ou razão de chances, que é a análise, a partir das variáveis explicativas, do evento como um todo. A razão de chances se configura na comparação das possibilidades de sucesso e fracasso da variável resposta (BATISTA, 2010).

É uma medida de efeito que tem a finalidade de comparar a probabilidade de uma determinada condição acontecer em indivíduos que diferem por apresentarem ou não determinada característica, ou exposição/não exposição a determinado fator (FERREIRA, 2013).

A regressão logística tem inúmeras aplicações e é usualmente adotada em diversos trabalhos na área da saúde. Silva, Oliveira-Figueiredo e Cavalcanti (2021) analisaram os determinantes da sepse e choque séptico em pacientes oncológicos na Unidade de Terapia Intensiva. Com o objetivo de identificar os fatores associados ao uso de tecnologia assistida entre idosos e se o uso desse tipo de tecnologia está relacionado a níveis mais altos de participação social entre idosos no Brasil, Andrade et al. (2022) utilizam a regressão logística e identificam que o uso da tecnologia assistida está negativamente associado à participação dos idosos em atividades sociais. Já

Sousa et al. (2021) identificaram que ter sintomas depressivos aumentou em 2,6 vezes a chance de ter ideação suicida entre estudantes de graduação da área da saúde.

3.3 ANÁLISE MULTINÍVEL

A modelagem multinível representa uma relevante ferramenta na análise dos dados dispostos em estruturas hierárquicas. Por considerar a possibilidade de correlação entre dados pertencentes a um mesmo grupo, esse tipo de técnica estatística pode fornecer resultados mais adequados comparada aos modelos de regressão usuais (OSIO, 2013). Os modelos multiníveis são considerados métodos estatísticos nos quais os dados relacionados ao nível individual e de grupo são incluídos com a finalidade de conhecer sua influência separada e combinada no desfecho (VELLINGA et al., 2012).

A análise multinível tem como base o modelo de regressão, técnica na qual o resultado de uma variável dependente ou Y é explicado por uma ou mais variáveis independentes $x_1, x_2, x_3, \dots, x_n$. Nessa modelagem, a variável dependente Y é descrita em função das variáveis independentes (x_s) (VELLINGA et al., 2012). Considerando a semelhança entre a análise multinível e a regressão linear, a fórmula para dois níveis (multinível) é escrita da mesma forma, pela expressão (4):

$$Y_{ij} = \gamma_{00} + \gamma_{p0}\chi_{pij} + \gamma_{0q}Z_{qj} + \gamma_{pq}Z_{qj}\chi_{pij} + u_{pj}\chi_{pij} + u_{0j} + e_{ij}, \quad (4)$$

Em que:

γ_{00} = é o intercepto do modelo;

γ = é o coeficiente;

χ = variável independente do nível micro;

Z = variável independente do nível macro;

u = resíduo do nível macro;

e = resíduo do nível micro.

As variáveis do nível micro apresentam dois subscritos (i e j) indicando o número do participante e a unidade do nível macro, respectivamente. Além dos subscritos i e j, os números podem aparecer para diferenciar as variáveis (PUENTE-PALACIOS; LAROS, 2009).

A adoção de notações diversas às encontradas na regressão tradicional e a presença de dois números (ou letras) subscritos nos itens são as principais diferenças entre a equação da regressão multinível e a equação tradicional (PUENTE-PALACIOS; LAROS, 2009). Entretanto, algumas análises poderão apresentar variáveis dicotômicas nas quais a modelagem de regressão linear não se enquadra, se adaptando melhor a regressão logística. O modelo de regressão logística, originado na década de 60 tem como finalidade entender o comportamento de uma variável dicotômica/binária Y (desfecho) e sua correlação com outras variáveis explicativas (BARRETO, 2011).

Em alguns trabalhos, com frequência os dados são organizados em estruturas hierárquicas, separadas em diversos níveis de agrupamento. Essa formatação dos dados pode auxiliar na melhor compreensão do contexto em análise (OSIO, 2013). Os modelos multiníveis abrangem essa disposição dos dados, conformando as variáveis preditoras nos diversos níveis. Desse modo, é necessária uma definição clara dos níveis hierárquicos contemplados no modelo por parte do pesquisador e de que forma esse nível é estabelecido. Essa definição deve ser antecedida pelo conhecimento das relações de inclusão entre os níveis (PUENTE-PALACIOS; LAROS, 2009).

Para o desenvolvimento da modelagem multinível, a distribuição dos dados dentro do banco deve dispor os indivíduos a níveis hierárquicos, formando *clustering* (VELLINGA et al., 2012). O raciocínio utilizado para a aplicação dos modelos multiníveis estabelece que os indivíduos que estão no mesmo *clustering* estão submetidos a estímulos semelhantes. Por sua vez, esses estímulos exercem influência sobre os

indivíduos, o que permite compreender o efeito das características individuais e o efeito dos aspectos do contexto sobre determinado problema (PUENTE-PALACIOS; LAROS, 2009). Na análise multinível, pode-se realizar uma distinção entre a variabilidade explicada pelo nível individual e aquela explicada pelo nível grupal (VELLINGA et al., 2012), possibilitando o pesquisador estudar o fenômeno nas perspectivas micro e macro.

Existem diversos tipos de variáveis em cada nível de hierarquia. Hox e colaboradores (2010) apresentam uma classificação em variáveis globais, estruturais e contextuais. As variáveis globais referem-se apenas ao nível que são atribuídas, elas são medidas na posição hierárquica que ela realmente existe. Já as variáveis estruturais têm relação com as subunidades de um nível inferior, como por exemplo, usar a média de uma variável de nível inferior como uma variável explicativa. Em contrapartida, as variáveis contextuais referem-se a super unidades, e a todas as unidades do nível inferior é atribuído um valor de uma variável para a super unidade para a qual eles pertencem ao nível superior (HOX, 2010).

O processamento da análise multinível ocorre de forma gradual, no qual são introduzidas as variáveis por etapas, tendo como base um modelo vazio, que inclui apenas o desfecho (VELLINGA et al., 2012). Nesse processo, as variáveis podem ser distribuídas em qualquer nível de hierarquia e podem ser movidas de um nível para o outro por agregação e desagregação. Na agregação as variáveis são movidas de um nível menor para um nível maior, já a transferência de variáveis para um nível inferior é conhecida com desagregação (HOX, 2010).

A estimativa dos parâmetros, isto é dos coeficientes de regressão e dos elementos da variância, em modelos multiníveis, é realizada sobretudo pela técnica da máxima verossimilhança. Esse método consiste num procedimento de estimativa geral, originando estimativas para os parâmetros da população que aumentam a probabilidade de observar os dados. A produção de estimativas assintoticamente eficientes e

consistentes é uma das vantagens da estimativa da máxima verossimilhança, além de ser considerada uma técnica robusta (HOX, 2010).

Um problema multinível geralmente é relativo a uma população com uma estrutura hierárquica. Desta forma, vários estágios compõem uma amostra dessa população. Em geral, as observações de tais amostras frequentemente não são completamente independentes, e isso resulta numa maior correlação média (expressa na referida correlação intraclasse) entre as variáveis medidas em indivíduos do mesmo cluster comparada a correlação média em indivíduos de clusters diferentes. O padrão dos testes estatísticos está baseado fortemente na premissa de que exista independência entre as observações e, se for violada esta suposição, as estimativas dos erros padrão dos testes estatísticos convencionais são mínimas o que ocasiona muitos resultados espúrios significativos. Essa condição não é desprezível, uma vez que pequenas correlações combinadas a grupos grandes provocam alto nível de vieses nos erros padrão (HOX, 2010).

De acordo com HOX (2010) uma das formas de corrigir esse problema é calcular os erros padrão por técnicas de análises comuns, estimar a correlação intraclasse entre os elementos do mesmo cluster e aplicar uma fórmula de correção para os erros padrão. A correlação intraclasse (5) pode ser estimada usando o quadrado médio entre e dentro de uma análise de variância unilateral com os grupos como um fator:

$$\rho = \frac{\sigma_{u0}^2}{\sigma_{u0}^2 + \sigma_0^2} \quad (5)$$

Em que:

σ_{u0}^2 = é a variância dos resíduos u_{0j} do nível macro e

σ_0^2 = é a variância dos resíduos e_{ij} do nível micro.

Na análise multinível para o desfecho com variável que apresenta valores não normais, é necessária uma transformação dos dados e a escolha da distribuição do erro

apropriada explicitamente no modelo estatístico. Esses modelos são denominados modelos lineares generalizados e são definidos por 3 elementos: uma variável y com distribuição de erro específica que tem média μ e variância σ^2 ; uma equação de regressão linear aditiva que gera um preditor não observado η da variável resposta Y ; uma função de ligação que liga os valores esperados da variável dependente Y aos valores tripreditados para η : $\eta = f(\mu)$. Para estimar os parâmetros nos modelos lineares generalizados é aplicado o procedimento de máxima verossimilhança que utiliza a função de ligação de forma inversa para prever a variável desfecho (HOX, 2010). O modelo de regressão correspondente é apresentado a seguir (7):

$$y = \frac{e^{(\beta_0 + \beta_1 X_1 + \beta_2 X_2)}}{1 + e^{(\beta_0 + \beta_1 X_1 + \beta_2 X_2)}} \quad (7)$$

A modelagem multinível diferencia-se da regressão logística pela presença de pelo menos uma variável explicativa num segundo nível, permitindo testar interações entre os níveis. Pelo menos dois níveis e três variáveis são contemplados no modelo. De modo geral, um estudo multinível busca entender o comportamento (variância) de uma variável do primeiro nível em relação a variáveis explicativas de diversos níveis, considerando que pelo menos uma outra é também do primeiro nível (PUENTE-PALACIOS; LAROS, 2009).

A estrutura de dados aninhados em dois níveis tem duas implicações. Em primeiro lugar, as chances de (log-) que a variável resposta seja igual a um em vez de zero poderão divergir entre os grupos. É importante fazer a diferença entre as probabilidades logarítmicas médias de que a variável resposta seja igual a um na amostra geral (referida como intercepto fixo) e a variabilidade dessas probabilidades logarítmicas de um agrupamento para o outro (referida com a variância de interceptos aleatórios). Segundo, o efeito das variáveis de nível inferior nas (log-) probabilidades de que a variável resposta tenha como resultado o um também pode variar entre os

clusters. Essa é uma das diferenças entre o modelo de regressão logística simples e o multinível (SOMMET; MORSELLI, 2017). Para ilustrar isso, é construído um modelo logístico multinível vazio, que pode ser visualizado na equação abaixo (8):

$$\text{Logit}(\text{odds}) = \beta_{00} + u_{0j}, \quad (8)$$

em que:

Logit (*odds*) – é o log-odds de que a variável desfecho seja igual a um em vez de zero;

β_{00} – é o intercepto fixo;

u_{0j} – é o desvio do intercepto específico do cluster .

O resíduo do nível 2 u_{0j} vai fornecer as informações sobre a extensão da variabilidade do intercepto. Como não existem variáveis preditoras nesse modelo, o resíduo do nível 2 u_{0j} corresponde aos desvios das probabilidades logarítmicas específicas do evento de interesse em um determinado *cluster* das probabilidades logarítmicas específicas do evento de interesse em todos os *clusters* (assume-se zero como a média desses desvios). O componente da variância do referido desvio é a variância de interceptação aleatória $\text{var}(u_{0j})$. Este é o principal elemento aqui: quanto maior for a variância da interceptação aleatória, maior a variação das probabilidades logarítmicas do desfecho acontecer de um grupo para o outro, indicando que os participantes da amostra têm mais chances de apresentar o evento de interesse em alguns grupos do que em outros (SOMMET; MORSELLI, 2017).

Outra mudança na modelagem multinível é o fato de que uma variável do nível inferior pode mudar de um grupo para o outro, no entanto, as variáveis de nível 2 são propriedades dos *clusters* de nível superior e não pode mudar dentro dos agrupamentos. Logo, entende-se que o efeito da variável de nível 1 pode mudar entre os grupos, mas não o efeito da variável de nível 2. Se por exemplo, o efeito de uma variável explicativa de nível 1 pode ser positivo em alguns grupos e negativas e outras. Isso significa também que o efeito médio pode não ser estatisticamente significativo, pois é metade

positivo em alguns clusters e metade negativo em outros. Dessa forma, considerar apenas o efeito fixo na presença das divergências entre os grupos pode levar equivocadamente a concluir que o efeito é negligenciável, quando na verdade o efeito é positivo (ou mais forte) em alguns *clusters* e negativo (ou mais fraco) em outros (SOMMET; MORSELLI, 2017).

Para a elaboração do modelo multinível inicialmente deve ser realizada a centralização das variáveis. Embora não seja uma etapa estritamente necessária, isso pode facilitar a interpretação de algumas estimativas. A interceptação fixa se tornará o log-odds de que sua variável desfecho seja igual a um quando as variáveis explicativas estiverem todas definidas para sua média (SOMMET; MORSELLI, 2017).

A centralização de uma variável preditora irá depender do nível em que está localizada. Uma variável explicativa de nível 2 só pode ser centrada na grande média (ou seja, deve-se subtrair a média geral entre as unidades do nível 2 da variável explicativa), enquanto uma variável de nível 1 ser centralizada de duas formas: centrada na grande média ou centrada na média do grupo. O tipo de centralização pode afetar os resultados. A escolha de um sobre o outro deve ser feita mediante a escolha da hipótese de pesquisa (SOMMET; MORSELLI, 2017).

Após a centralização, é executado um modelo vazio, que não apresenta variáveis explicativas e calcula-se o coeficiente intra classe (ICC) que é a proporção da variância explicada pela forma de agrupamento na população estudada (GOLDSTEIN, 1995). O coeficiente intra classe é representado pela equação:

$$ICC = \frac{var(u_{0j})}{var(u_{0j}) + (\frac{\pi^2}{3})} , \quad (9)$$

em que:

$var(u_{0j})$ é a variância do intercepto aleatório, ou seja, o componente da variância de nível 2: quanto maior o $var(u_{0j})$, maior a variação das probabilidades logarítmicas médias entre os clusters;

$(\frac{\pi^2}{3}) \approx 3,29$ refere-se à distribuição logística padrão, ou seja, o componente de variância de nível 1 assumido, pois o modelo de regressão logística não inclui resíduo no nível 1.

O ICC pode variar de 0 a 1. Quando o ICC for igual a 0 indica a perfeita independência dos resíduos: as observações não dependem da pertinência do agrupamento. Em contrapartida, o ICC igual a 1 representa perfeita interdependência dos resíduos: as observações variam apenas entre os *clusters* (SOMMET; MORSELLI, 2017). De acordo com Heck, Thomas e Tabata (2014) um ICC com valor de 0,05 é geralmente considerado como limiar convencional para indicar evidências mais substanciais de agrupamento.

Seguindo o princípio de que os modelos devem ser parcimoniosos, ou seja, o modelo que apresente o mínimo de variáveis preditoras a serem estimadas e que explique bem o evento de interesse, deve-se então escolher o modelo mais simples s (ARAÚJO, 2017). Após a elaboração do modelo, um dos métodos para verificar o ajuste, a partir da função de verossimilhança, é a medida chamada de *deviance*. Trata-se de um indicador da falta de ajuste entre os dados e o modelo. Assim, quanto maior for o seu valor, mais pobre o ajuste. Estão melhor ajustados aos dados do estudo os modelos que possuem um menor *deviance* (SANTOS, 2017). Esse indicador baseia-se na diferença matemática entre os valores observados e os valores esperados na situação em que o modelo seja baseado em dados verdadeiramente aleatórios (PUENTE-PALACIOS; LAROS, 2009).

Dentre as vantagens de aplicação do modelo multinível, de acordo com Ferrão (2003) estão:

- Permite a obtenção eficiente de estimativas dos coeficientes de regressão;
- Considera a informação sobre dados agrupados, tornando erros padrão, intervalos de confiança e testes de hipóteses corretos;

- Possibilita o uso de variáveis explicativas mensuradas em cada nível hierárquico, proporcionando a exploração com mais detalhes da influência de cada nível para a variabilidade da variável desfecho;
- Análise dos dados que não possuem variância homogênea.

Os modelos multiníveis têm sido utilizados em diversas áreas. Inicialmente desenvolvidos na área educacional e posteriormente despertando o interesse dos pesquisadores em saúde como (MOHAMOUD; KIRBY; EHRENTAL, 2019) que aplicaram o modelo de análise multinível para estimar as chances de morte infantil a termo, dentre outros exemplos.

4 CAMINHO METODOLÓGICO

4.1 CARACTERIZAÇÃO DO ESTUDO

Trata-se de um estudo retrospectivo, exploratório, com abordagem quantitativa, com o intuito de identificar se determinantes sociais influenciam no internamento de crianças e adolescentes em unidades de terapia intensiva por COVID-19 no estado paraibano. A Paraíba é um dos estados da Região Nordeste do Brasil e apresenta uma população estimada de 4.039.277 habitantes, densidade demográfica de 66,70 hab/km², IDH de 0,658 e índice de Gini 0,559. Possui uma taxa de mortalidade infantil de 13,29 óbitos por mil nascidos vivos. Comparado ao Brasil, que possui taxa de mortalidade infantil de 12,35 óbitos por mil nascidos vivos, índice de Gini 0,539, o estado apresenta alguns índices socioeconômicos que se aproximam dos nacionais (IBGE, 2021a).

4.2 POPULAÇÃO E AMOSTRA

A população foi composta por crianças a adolescentes de 0 a 18 anos, do estado da Paraíba que apresentaram sintomatologia sugestiva de COVID-19 e que foram notificados por meio da ficha de Síndrome Respiratória Aguda Grave (SRAG) e internados – Anexo A. A composição da amostra foi de crianças e adolescentes (de 0 a 18 anos) notificadas que apresentaram como classificação final do caso a COVID-19. O banco original disponibilizado apresentava 1955 registros, destes, 552 confirmados com COVID-19, sendo que 66 deles não tinham completude das informações, finalizando em uma amostra de 486 indivíduos. Os casos cuja a classificação final ficou indeterminada, ou apresentaram síndrome respiratória aguda grave não provocada pelo coronavírus, ou residentes em outros estados não foram incluídos na amostra.

4.3 PERÍODO, LOCAL E COLETA DE DADOS

Trabalhou-se com os dados disponibilizados pela Secretaria Estadual de Saúde do Estado da Paraíba, no período de abril de 2020 a julho de 2021. Os dados eram de todos os pacientes pediátricos que se apresentaram nos estabelecimentos de saúde com sintomas sugestivos do novo coronavírus, em todas as cidades do estado da Paraíba, inclusos no banco.

Os dados foram extraídos de um banco de dados em formato de planilha Excel que contém informações da FICHA DE REGISTRO INDIVIDUAL - CASOS DE SÍNDROME RESPIRATÓRIA AGUDA GRAVE HOSPITALIZADO (SRAG – HOSPITALIZADO) do Ministério da Saúde (ANEXO A), registradas no Sistema do SIVEP-gripe disponibilizados pela Secretaria de Saúde do Estado da Paraíba. O SIVEP-gripe é o sistema oficial para registro de casos e óbitos por SRAG criado pelo Ministério da Saúde e a Secretaria de Vigilância em Saúde (BRASIL, 2020i).

Variáveis do contexto social foram obtidas nos sítios eletrônicos do IBGE (IBGE, 2021a), DATASUS (BRASIL, 2021j), no Atlas de vulnerabilidade social (IPEA, 2018) e no Atlas de Desenvolvimento Humano no Brasil (BRASIL, 2020l). O estudo utilizou variáveis referentes aos dados socioeconômicos e clínicos do paciente (idade, sexo, cor, condição de gestante, sintomas, comorbidades, internamento na UTI, suporte ventilatório, realização de Raio X, evolução do quadro). Sintomas e comorbidades podiam apresentar mais de uma opção de resposta. Em virtude da quantidade de respostas para as variáveis outros sintomas e outras comorbidades, elas foram categorizadas de acordo com o Quadro 2.

Quadro2. Categorização das variáveis Outros Sintomas e Outras Comorbidades e suas respostas.

Outros sintomas	Outros sintomas respiratórios	coriza, obstrução nasal, dor torácica, espirros, taquidispneia, taquipneia.
------------------------	--------------------------------------	--

	Outros sintomas neurológicos	cefaleia, vertigem, crise convulsiva, rebaixamento do nível de consciência.
	Outros sintomas gastrintestinais	apendicite, dor abdominal, constipação intestinal, perda de paladar, náuseas, icterícia.
	Outros sintomas musculoesqueléticos	mialgia, artralgia, edema em MMII e dormência, lombalgia.
	Outros sintomas mencionados	Taquicardia, astenia, prostração, trabalho de parto prematuro, rush cutâneo, exantema papular, contato via cordão umbilical.
Outras Comorbidades	Problemas congênitos	Bexiga neurogênica, cardiopatia congênita, fissura palatina, mal formação da face, laringotraqueomalacia.
	Outras síndromes	Autismo, síndrome genética a esclarecer, síndrome Guillain Barre, síndrome de Dandy Walquer, síndrome de West, síndrome hepatopulmonar.
	Problemas obstétricos e neonatais	Gestação molar, gestante, pré-eclampsia grave, hipóxia neonatal, icterícia neonatal, lactente de 15 dias, prematuridade, diabetes mellitus gestacional.
	Câncer	Leucemia linfoide aguda, tumor cerebral.
	Outros problemas neurológicos	Atropelamento com lesão axonal, paralisia cerebral, paralisia infantil, paraplegia, tetraplegia, sequelado de AVE hemorrágico, crise convulsiva.
	Outras Comorbidades	Aplasia medular grave, APLV (alergia ao leite de vaca), glomerulonefrite difusa aguda, displasia óssea, empiema pulmonar, fibrose cística, hidronefrose, pancreatite crônica, transplante, submetido a colostomia, pós operatório de obstrução .

Fonte: dados da pesquisa, 2021.

Variáveis do contexto social em que estes pacientes estavam inseridos também foram incluídas (município de residência, zona de residência, porte populacional, Índice de Vulnerabilidade Social, Índice de Desenvolvimento Humano Municipal, Coeficiente Gini, Produto Interno Bruto, Cobertura de Estratégia Saúde da Família, total de leitos pediátricos, taxa de mortalidade infantil, taxa de escolaridade, pavimentação de vias urbanas, esgotamento sanitário).

A categorização foi realizada para algumas variáveis, como o porte populacional, que se distribuiu em pequeno porte - menos de 10.000 habitantes, médio

porte - entre 10.000 e 50.000 habitantes) e grande porte - acima de 50.000 habitantes (IBGE, 2021a) ; IDHM – Índice do Desenvolvimento Humano municipal que se dividiu em muito baixo - IDHM 0 a 0,499, baixo - IDHM 0,500 a 0,599, médio - IDHM 0,600 a 0,699, alto - IDHM 0,700 a 0,799 e muito alto - IDHM 0,800 a 1 (BRASIL, 2020I); IVS – Índice de vulnerabilidade social que foi classificado como muito baixo (de 0 a 0,200), baixo (de 0,201 a 0,300), médio (de 0,301 a 0,400), alto (de 0,401 a 0,500) e muito alto (de 0,501 a 1) segundo o Atlas de Vulnerabilidade Social (IPEA, 2018). Para as variáveis contextuais quantitativas que não apresentaram categorização na literatura, foi realizada a distribuição em quartis classificados como visualizado no Quadro 3.

Quadro 3. Categorização das variáveis contextuais por distribuição dos quartis.

VARIÁVEL	CATEGORIAS
Cobertura da Estratégia Saúde da Família	- Categoria 1 - Até 8 estabelecimentos - Categoria 2 - De 9 até 22 - Categoria 3 - De 23 estabelecimentos até 199
Total de leitos pediátricos	- Categoria 1 - Até 4 leitos - Categoria 2 – De 5 até 24 - Categoria 3 - De 25 até 249 leitos
Taxa de mortalidade infantil	- Categoria 1 – Até 10,31 - Categoria 2 – De 10,32 até 12,92 - Categoria 3 – De 12,93 até 13,55 - Categoria 4 – Acima de 13,55
Taxa de analfabetismo até os 18 anos	- Categoria 1 – Até 13,08 - Categoria 2 – De 13,09 até 28,83 - Categoria 3 – De 28,84 até 40,34 - Categoria 4 – Acima de 40,34
Percentual de pavimentação de vias urbanas	- Categoria 1 – Até 3,9% - Categoria 2 – De 4,0 até 16,9% - Categoria 3 – De 17,0 até 25,1% - Categoria 4 – Acima de 25,1%
Percentual de esgotamento sanitário	- Categoria 1 – Até 21,1% - Categoria 2 – De 21,2 até 56,1% - Categoria 3 – De 56,2 até 70,8% - Categoria 4 – Acima de 70,8%

Fonte: dados da pesquisa.

4.4 ANÁLISE DOS DADOS

Inicialmente realizou-se a análise descritiva dos dados mediante apresentação de medianas, intervalos interquartis, frequências percentuais e absolutas. Na modelagem dos dados foi aplicada, primeiramente, a Regressão Logística. A análise univariada foi realizada com todas as variáveis explicativas do modelo, considerando o p-valor de 0,30, sendo escolhidas para a próxima etapa aquelas que apresentaram valor menores e iguais a 0,30. Em seguida, as variáveis que foram significantes na análise univariada foram adicionadas ao modelo e, por meio da técnica de *stepwise*, foram retiradas, uma a uma, para obtenção do modelo final, utilizando p-valor de 0,05. Para melhor adequação do modelo, Idade e GINI foram utilizadas na forma de variáveis contínuas. A qualidade do modelo foi avaliada utilizando a curva ROC.

Após identificadas as variáveis que explicavam o desfecho, outro método estatístico foi aplicado aos dados, a análise multinível ou modelo de regressão multinível. A partir dessa análise, podem ser identificadas quais características do indivíduo (considerado menor nível) e quais àquelas relacionadas ao contexto no qual esses indivíduos estão inseridos (nível maior), influenciam na ocorrência do internamento na UTI de crianças e adolescentes por COVID-19. Para este modelo também foi considerado o nível de significância de 5%.

No modelo multinível foram considerados dois níveis: os indivíduos notificados com COVID-19 (nível 1) e os municípios que realizaram as notificações (nível 2). Para começar a análise multinível, primeiramente as variáveis preditoras foram centralizadas. Esta técnica facilita a interpretação de algumas estimativas que consiste numa transformação dos valores brutos em forma de desvio, geralmente subtraindo a média geral. Neste caso, o aumento de 1 unidade na variável independente resulta na mudança média da estimativa do β nas propabilidades logarítmicas de que a variável desfecho seja igual a um para a amostra geral.

Em seguida, executou-se um modelo vazio, isto é, sem variáveis explicativas, para saber a chance de internamento na UTI de crianças e adolescentes com COVID-19 é diferente entre os municípios de notificação e calculou-se o coeficiente de correlação intraclasse, que quantifica a homogeneidade do resultado entre os *clusters*, representando a proporção de variação entre os municípios. Após esse procedimento, foram testados os modelos com as variáveis explicativas. A princípio, as variáveis consideradas significantes para a regressão logística foram inclusas no modelo multinível, contudo, outras variáveis foram testadas para obtenção do melhor modelo, considerando o nível de significância de 5%.

Avaliou-se o valor do *deviance* para a escolha do melhor modelo. A curva ROC foi aplicada para avaliar a qualidade do ajuste do modelo. Todos os *scripts* da análise multinível podem ser visualizados no Apêndice A. Para a obtenção das análises estatísticas foi utilizado o *software* gratuito, livre e de domínio público R, versão 4.1.1.

4.6 CONSIDERAÇÕES ÉTICAS

Para utilização dos dados referentes às crianças e aos adolescentes notificados com COVID-19 no estado da Paraíba, este projeto foi submetido a fim de requisitar a anuência da Secretaria Estadual de Saúde, respeitando a Resolução Nº 466/2012 do Conselho Nacional de Saúde – CNS, que trata de pesquisa envolvendo seres humanos. Por se tratar de dados secundários, não houve a necessidade de obtenção do consentimento dos indivíduos da amostra por meio do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE).

Uma vez obtida a anuência da Secretaria Estadual de Saúde da Paraíba para a análise dos dados do estado, o projeto foi direcionado pela Plataforma Brasil ao Comitê de Ética em Pesquisa do Centro de Ciências da Saúde da Universidade Federal da Paraíba com aprovação e respectivo parecer favorável: 4.451.797 (ANEXO – B).

5 RESULTADOS E DISCUSSÃO

Considerando os dados disponibilizados pela Secretaria de Saúde do estado da Paraíba, o perfil de crianças e adolescentes notificados com COVID-19 revela características próximas à realidade vivenciada por outras localidades do Brasil (HILLESHEIM et al., 2020), no que se refere a atributos do paciente e do contexto onde vivem. Na Paraíba, no período de abril de 2020 a junho de 2021, predominaram os registros de COVID-19 em crianças e adolescentes do sexo feminino (57,0%; n=277), e que se autodeclararam pardos (75,8%; n=326). A maior prevalência de casos no sexo feminino é corroborada por outro estudo realizado no Brasil (HILLESHEIM et al., 2020) e em outras partes do mundo como na Inglaterra (SAATCI et al., 2021). Contudo, os estudos não mostram a relação dessa susceptibilidade do sexo feminino à infecção pelo SARS-CoV-2 na população pediátrica (HILLESHEIM et al., 2020).

No presente estudo, a idade mediana das crianças e adolescentes foi de 6 anos, com desvio padrão $\pm 7,14$ anos. Crianças de todas as idades são susceptíveis a COVID-19 (DONG et al., 2020), contudo, uma pesquisa apresentou maior acometimento de infecção pelo SARS-CoV-2 na faixa etária entre 6 e 10 anos em crianças chinesas (HAN et al., 2021b). O período de eliminação viral de crianças e adolescentes entre 6 e 15 anos foi maior (exames RT-PCR detectáveis até 32 dias após o primeiro teste), comparado a outras faixas etárias (BAHAR et al., 2020). Logo, um período maior de detecção do SARS-CoV-2 pode justificar maior frequência de casos na idade mediana encontrada neste estudo.

A cor de pele parda foi a mais frequente neste estudo e é a mais autorreferida pelos paraibanos, de acordo com o Censo Populacional do Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE, 2013b). Além disso, um trabalho sugeriu que a etnia pode influenciar a configuração da pandemia do COVID-19 provavelmente pela maior vulnerabilidade social que algumas etnias apresentam (negros, asiáticos) comparada a outra (brancos), fato demonstrado pelo maior acometimento da população parda no

Brasil, que apesar de ser a maioria no país, foi atingida de forma desproporcional (BAQUI et al., 2020), afro-americanos nos Estados Unidos (KARAYE; HORNEY, 2020), negros, asiáticos e grupos étnico minoritários na Inglaterra, geralmente com desfechos desfavoráveis (ROSE et al., 2020). Crianças de etnias mistas, negras e de origem asiática tiveram maior proporção de testes positivos para COVID-19, comparadas às crianças brancas e o período de internamento foi mais prolongado em crianças negras e de raças mistas comparadas às brancas. Acredita-se que a discriminação estrutural e determinantes sociais mais abrangentes da saúde favoreçam essa desigualdade (SAATCI et al., 2021).

A mediana de dias de início dos sintomas até a notificação foi de 6,16 dias com desvio padrão $\pm 12,3$ dias. A busca por assistência em saúde teve um período mediano em dias superior ao de um hospital argentino (FERRARO et al., 2021). A busca por auxílio médico nesse período pode estar associada ao período de realização do teste diagnóstico para a COVID-19, cujo melhor período para a coleta é entre o terceiro e o sétimo dia de sintomas (BRASIL, 2021g).

Entre os sinais e sintomas, o mais frequente foi a febre (65,9%; n=298) e os problemas neurológicos foram as comorbidades mais referidas (19,1%; n=26). A febre é considerada um dos sinais de alerta para a COVID-19 de acordo com a Agência Nacional de Vigilância Sanitária – ANVISA (BRASIL, 2021m) e um dos mais frequentes em pacientes pediátricos com COVID-19 (GÖTZINGER et al., 2020; FERRARO et al., 2021; NG et al., 2021). Dentre as comorbidades relatadas em um hospital argentino, as enfermidades neurológicas ficaram em segundo lugar, perdendo apenas para câncer (FERRARO et al., 2021). Um trabalho realizado com 19 UTIs do Brasil apresentou como uma das principais comorbidades os problemas neuromusculares em pacientes pediátricos (PRATA-BARBOSA et al., 2020). O SARS-CoV-2, apesar de ser um vírus respiratório, tem tropismo também por células do sistema nervoso. As duas proteínas da membrana celular responsáveis pela invasão na célula pelo vírus da COVID-19, a enzima conversora de angiotensina 2 (ACE 2) e a serina protease 2 (TIMPRSS2) podem

ser expressas no sistema nervoso central (LIN et al., 2021). É possível que pacientes com condições neurológicas prejudicadas sejam mais susceptíveis à infecção pelo novo coronavírus.

Na internação, 55,4% (n=246) não necessitaram de suporte ventilatório, 58,4% (n=171) não realizaram Raio X e 73,0% (n=355) não precisaram de cuidados intensivos. Os dados são apresentados com detalhes na Tabela 2. Geralmente, a manifestação da COVID-19 em pacientes pediátricos apresenta-se leve e uma minoria precisa de hospitalização. Um relatório americano mostrou que a taxa estimada de internação variou de 6 a 20% e 0,58 a 2% foram internados para cuidados intensivos (TEZER; BEDİR DEMİRDAĞ, 2020). A necessidade de suporte ventilatório está relacionada frequentemente a quadros mais complicados que tem indicação de UTI. O *American College of Radiology* (ACR) orienta que a radiografia torácica e a tomografia de tórax não devem ser utilizadas para rastrear ou como método de primeira escolha para diagnosticar COVID-19. Além disso, uma pesquisa apontou que muitos achados radiológicos em crianças são inespecíficos (OTERINO SERRANO et al., 2020) e talvez, devido a esse fato, muitos pacientes não tenham realizado o exame.

Tabela 2. Características demográficas e clínicas de crianças e adolescentes notificados com COVID-19 na Paraíba, 2020-2021.

VARIÁVEL	CATEGORIA	n	%
Sexo		n=486	
	Feminino	277	57,0
	Masculino	209	43,0
Gestante		n=478	
	Não se aplica	354	74,1
	Não está gestante	79	16,5
	3º trimestre	32	6,7
	1º trimestre	08	1,7
	2º trimestre	03	0,6
	Idade gestacional ignorada	02	0,4
Raça		n=430	
	Pardo	326	75,8
	Branco	86	20,0
	Preto	10	2,3
	Indígena	05	1,2
	Amarelo	03	0,7
Sintomas*			

	Febre	298	65,9
	Tosse	241	54,2
	Dispneia	215	49,7
	Desconforto respiratório	203	49,0
	Saturação de O ₂ <95%	120	31,7
	Garganta	74	20,2
	Vômito	70	18,7
	Diarreia	71	19,1
	Outros sintomas respiratórios	42	33,1
	Sintomas musculoesqueléticos	20	15,7
	Sintomas gastrintestinais	18	14,2
	Sintomas neurológicos	41	32,3
	Outros sintomas generalizados	14	11,0
Comorbidades*			
	Problemas neurológicos	26	19,1
	Puerpério	24	17,9
	Cardiopatias	21	15,6
	Imunodepressão	16	12,2
	Asma	16	11,9
	Pneumopatia	09	6,8
	Obesidade	05	3,8
	Diabetes	06	4,6
	Problemas hematológicos	05	3,8
	Problemas hepáticos	06	4,6
	Síndrome de Down	05	3,7
	Problemas renais	03	2,3
	Outras comorbidades		
	Outras síndromes	10	14,4
	Problemas congênitos	08	11,4
	Câncer	07	10,0
	Problemas obstétricos e neonatais	17	24,3
	Problemas neurológicos	07	10,0
	Outras condições	22	31,4
Internamento na UTI		n=486	
	Sim	131	27,0
	Não	355	73,0
Suporte ventilatório		n=444	
	Não	246	55,4
	Sim, não invasivo	136	30,6
	Sim, invasivo	62	14,0
Raio X		n=293	
	Não realizado	171	58,4
	Normal	52	17,7

	Infiltrado intersticial	38	13,0
	Outros tipos de imagem	23	7,8
	Misto	07	2,4
	Consolidação	02	0,7
Evolução		n=372	
	Cura	339	91,1
	Óbito	30	8,1
	Óbito por outras causas	03	0,8

Fonte: dados da pesquisa, 2021.

*Variáveis com mais de uma resposta.

Os dados referentes ao contexto social das crianças e adolescentes são apresentados na Tabela 3. As notificações se concentram em indivíduos vivendo na zona urbana (85,5%; n=384), residentes em João Pessoa (28,5%; n=139), municípios de grande porte (55,1%; n=268), densidade demográfica acima de 165,52 habitantes/km² (49,8%; n=242), IDHM alto (44,7%; n=217); com IVS baixo (47,5%; n=231).

Ainda sobre os dados da Tabela 3, as condições de saúde e educação dos municípios mais frequentemente observadas nas notificações eram: taxas de mortalidade infantil entre 10,32% e 12,92% (38,6%; n=177); taxa de analfabetismo até os 18 anos de idade compreendendo a faixa de 13,08% até 28,83% (50,2%; n=244); cobertura de 23 a 199 estabelecimentos com a Estratégia Saúde da Família (48,5%; n=236); de 34 a 208 estabelecimentos de saúde (47,9%; n=233); disponibilização de 25 a 249 leitos pediátricos (45,0%; n=219); percentual de pavimentação de vias urbanas entre a 17,0% e 25,1%(46,6%; n=227); esgotamento sanitário de 56,2% até 70,8% (33,8%; n=164).

Tabela 3. Variáveis contextuais dos pacientes notificados com COVID-19 na Paraíba, 2020-2021

VARIÁVEL	CATEGORIA	n	%
Zona			
	Urbana	384	85,5
	Rural	64	14,3
	Periurbana	01	0,2
Município de residência			
	João Pessoa	139	28,5
	Campina Grande	61	12,5

	Mamanguape	28	5,7
	Santa Rita	14	2,9
	Cajazeiras	13	2,7
	Caaporã	12	2,2
	Patos	10	2,1
	Bayeux	09	1,8
	Cabedelo	09	1,8
	Monteiro	07	1,4
	Guarabira	06	1,2
	Cidades com 5 casos	06	6,0
	Cidades com 4 casos	04	3,2
	Cidades com 3 casos	09	5,4
	Cidades com 2 casos	26	10,4
	Cidades com 1 caso	55	11,0
Porte Populacional			
	Grande porte	268	55,1
	Médio porte	162	33,3
	Pequeno porte	56	11,5
Densidade Demográfica			
	Até 88,84	124	25,5
	De 88,85 até 165,52	120	24,7
	De 165,53 até 4321,28	242	49,8
IDHM			
	Baixo	173	35,6
	Médio	96	19,5
	Alto	217	44,7
IVS			
	Baixa vulnerabilidade	231	47,5
	Média vulnerabilidade	47	9,7
	Alta vulnerabilidade	145	29,8
	Muito alta vulnerabilidade	63	13,0
Taxa de Mortalidade infantil			
	Até 10,31	115	25,1
	De 10,32 até 12,92	177	38,6
	De 12,93 até 13,55	65	14,1
	Acima de 13,55	102	22,2
Taxa de Analfabetismo			
	De 13,08 até 28,83	244	50,2
	De 28,84 até 40,34	129	26,5
	Acima de 40,34	113	23,3
Cobertura da Estratégia Saúde da Família			
	Até 8 unidades	138	28,3
	De 9 até 22 unidades	113	23,2
	De 23 até 199 unidades	236	48,5
Estabelecimentos de saúde			

	Até 12 estabelecimentos	141	29,0
	De 13 a 33	112	23,1
	De 34 a 208	233	47,9
Total de leitos pediátricos			
	Até 4 leitos	135	27,7
	De 5 até 24 leitos	133	27,3
	De 25 até 249 leitos	219	45,0
Pavimentação de vias urbanas			
	Até 3,9%	137	28,1
	De 4,0 até 16,9%	109	22,4
	De 17,0 até 25,1%	227	46,6
	Acima de 25,1%	12	2,5
Esgotamento sanitário			
	Até 21,1%	127	26,2
	De 21,2 até 56,1%	118	24,3
	De 56,2 até 70,8%	164	33,8
	Acima de 70,8%	76	15,7

Fonte: dados da pesquisa, 2021.

No Brasil, inicialmente a disseminação da COVID-19 ocorreu nos municípios mais desenvolvidos do país, se alastrando, em seguida, por todo o território nacional, atingindo localidades menores e mais vulneráveis, nas quais a população já vem sofrendo com um histórico de privação social (DE SOUZA; MACHADO; DO CARMO, 2020). Foi documentado, em um estudo realizado por Dayrell et al. (2020), que ocorreu um avanço significativo do número de casos da COVID-19 nas capitais da região Norte e Nordeste do país no período avaliado pelos autores, de março a junho de 2020. Na Paraíba, foi observado inicialmente um maior registro da COVID-19 na capital do estado (PARAIBA, 2020a), e com o avanço da pandemia, ocorreu a disseminação para as demais cidades, acompanhando a situação do país (PARAIBA, 2022a).

Com relação ao IVS e IDHM, nota-se que um número considerável das notificações ocorreu naquelas localidades com os melhores níveis, seguidas daquelas com índices mais baixos. Em um estudo realizado no Brasil, no período de fevereiro a maio de 2020, todos os municípios com IDHM elevado apresentaram alta incidência de COVID-19 e, em segundo lugar, aqueles com IDHM muito baixo, seguindo a mesma

tendência para o IVS, no *ranking* de primeiro lugar as cidades com IVS muito baixo e logo após aquelas cidades com IVS muito alto. O fato da COVID-19 ter iniciado nos grandes centros e depois se alastrar pelo interior do país pode explicar as incidências maiores nas capitais (que apresentam geralmente IVS muito baixo), seguido das cidades menores (com IVS maiores). Além disso, vem ocorrendo o efeito duplo da COVID-19 na medida que perpetua a pobreza (há um risco de aumento 6,5 pontos percentuais nos índices de pobreza no país com o avanço da pandemia) e é perpetuada pela própria pobreza, pois será pouco provável que uma população vulnerável, dependente do auxílio do governo, consiga aderir às medidas preventivas não farmacológicas, como o distanciamento, uso de máscaras e higienização das mãos (DE SOUZA; MACHADO; DO CARMO, 2020).

A taxa de mortalidade infantil dos municípios acometidos pela COVID-19 se situou nos dois primeiros quartis, com taxas baixas. Isso pode ser explicado pelo grande número de casos registrados na capital e em outras cidades, como Campina Grande, por exemplo, que apresentam baixas taxas de mortalidade.

A predominância dos casos de COVID-19 em crianças e adolescentes ocorreu em municípios com baixos índices de analfabetismo, o que pode ser justificado pela maioria das notificações se concentrarem na capital e em Campina Grande, cujas taxas de analfabetismo variam entre 13,8% a 18,26% (BRASIL, 2020I). No entanto, mesmo com esses números, o nível de escolaridade pode variar nas diversas localidades dentro do município, a exemplo dos bairros de periferia que, com frequência, seus residentes apresentam menor nível de instrução.

O nível de escolaridade pode repercutir na transmissão da COVID-19. Um trabalho realizado no estado de Sergipe mostrou que a maioria dos óbitos ocorreu em indivíduos com baixo nível educacional, podendo esse aspecto prejudicar a compreensão das informações referentes à saúde no período pandêmico e nos hábitos de higiene (ANDRADE et al., 2020). Apesar de ser um estudo realizado com adultos, o baixo nível educacional dos adultos pode refletir diretamente na instituição de medidas

preventivas não farmacológicas e no cuidado de crianças com COVID-19 e, geralmente, está relacionado à baixa renda, a situações de moradia insalubres, cenário este que dificulta o acesso à água potável, sabão, álcool em gel, máscaras e prejudica o distanciamento.

A distribuição das localidades situou-se entre os extremos no que diz respeito à cobertura da Estratégia Saúde da Família, com locais com até 8 e outros com 199 estabelecimentos. A atenção primária agiu de forma diversa nas diferentes regiões do país e, em alguns municípios, as atividades da atenção primária à saúde foram suspensas. Em outros, algumas iniciativas fortaleceram o combate à epidemia, desenvolvendo atividades de vigilância e acompanhamento da comunidade, a fim de auxiliar no controle e na redução do risco de propagação da COVID-19 com ações de telemonitoramento de casos e contatos (GIOVANELLA et al., 2021). A ESF pode ser uma importante aliada na mitigação dos impactos causados pela COVID-19 e é provável que a quantidade de unidades e a forma como atuam interferiram nos desfechos de saúde nas localidades. Na Paraíba, a Atenção Básica foi incorporada no Plano de Contingência Estadual para a COVID-19, atuando como serviço de triagem para os casos de COVID-19, encaminhando pacientes para a referência ou para isolamento domiciliar (PARAÍBA, 2021d).

A maioria dos municípios que apresentou maior número de casos dispôs de uma maior quantidade de leitos pediátricos. A capital do estado foi um deles e outra cidade de grande porte, que apresentam maior aporte de serviços de saúde e, consequentemente, maior oferta de leitos hospitalares pediátricos. De acordo com Ribeiro et al. (2020), existe uma vantagem urbana crescente de forma que as grandes cidades possuem uma quantidade de leitos de UTI maior comparadas as cidades menores. Nesse raciocínio, acredita-se que a oferta de leitos hospitalares pediátricos de UTI também seja maior nas grandes cidades. O acesso aos serviços de saúde representa um desafio para as comunidades vulneráveis. A disponibilidade de leitos de

UTI para indivíduos que dependem do SUS é cinco vezes menor do que àqueles que usufruem da rede privada (DEMENECH et al., 2020).

No que se refere ao planejamento urbano, as notificações se concentraram nos municípios com o percentual de pavimentação das ruas e percentual de esgotamento sanitário distribuídos no terceiro quartil, ocupando a segunda melhor posição para os resultados apresentados. Provavelmente a situação urbana apresentada reflete no fato de que os registros foram realizados, em sua maioria, na capital e em grandes cidades, que, com frequência, apresentam melhores condições de infraestrutura. Contudo, é comum, nos grandes centros urbanos, algumas áreas menos favorecidas com condições de moradia e saneamento básico precários, repercutindo na saúde da população. A deficiência de saneamento provoca situações e comportamentos de risco para aqueles que dividem o mesmo ambiente no contexto pandêmico (SANTOS, 2020). Um trabalho mostrou que 39,1% (81 milhões) de brasileiros são privados de saneamento básico (TAVARES; BETTI, 2021). As precárias condições de saneamento e infraestrutura das cidades podem tornar os ambientes vulneráveis ao desenvolvimento de diversas doenças, inclusive da COVID-19.

Após a análise descritiva dos dados, foi realizada a regressão logística para estimar a capacidade preditiva das variáveis explicativas em relação ao evento de interesse (internamento na UTI). Para aplicação do modelo, inicialmente as variáveis foram testadas individualmente com o desfecho, por meio da análise univariada, e escolhidas considerando o p-valor=0,30, como visualizado na Tabela 4.

Tabela 4. Análise univariada para o modelo de regressão logística com o desfecho internamento de crianças e adolescentes na UTI ocorridos na Paraíba, 2020/2021.

VARIÁVEL	CATEGORIA	p-valor
Sexo	Masculino	0,01
Idade		0,00
Zona	Rural	0,38
	Periurbana	0,97
Regional de Residência	V NRS Monteiro	0,07
	XI NRS Princesa Isabel	0,09
	III NRS Campina Grande	0,13
	IV NRS Cuite	0,13

Raça	Negro	0,59
	Amarelo	0,98
	Pardo	0,96
	Indígena	0,98
Gestante	2º trimestre	0,98
	3º trimestre	0,55
	Idade gestacional ignorada	0,98
	Não está gestante	0,51
Escolaridade	Não se aplica	0,29
	Fundamental 1º ciclo	0,83
	Fundamental 2º ciclo	0,87
	Médio	0,66
	Não	0,26
Taxa de analfabetismo		0,89
Percentual de pessoas de 25 anos ou mais com EFC		0,87
Cobertura ESF		0,99
Total de leitos pediátricos		0,96
Leitos pediátricos SUS		0,97
IVS		0,90
IVS categorizado	3	0,40
	4	0,73
	5	0,87
Porte populacional		0,99
Porte populacional categorizado	2	0,21
	3	0,18
IDH		0,99
IDH categorizado	3	0,29
	4	0,82
GINI		0,11
Densidade demográfica		0,40
Taxa de mortalidade infantil		0,10
Número de estabelecimentos de saúde		0,25
Percentual de pavimentação de vias urbanas		0,87
Percentual de esgotamento sanitário		0,90
Tosse	Sim	0,01
Febre	Sim	0,00
Dor de Garganta	Sim	0,07
Dispneia	Sim	2,52e-05
Desconforto respiratório	Sim	4,8e-07
Diarreia	Sim	0,07
Saturação <95%	Sim	1,14e-06
Vômitos	Sim	0,02
Outros sintomas	Sim	0,02
Fator de risco	Sim	0,01
Puérpera	Sim	0,01

Cardiopata	Sim	0,35
Problemas hematológicos	Sim	0,52
Síndrome de Down	Sim	0,23
Problemas hepáticos	Sim	0,39
Asma	Sim	0,07
Diabetes	Sim	0,94
Problemas neurológicos	Sim	0,05
Pneumopatia	Sim	0,97
Imunodepressão	Sim	0,47
Problema renal	Sim	0,99
Obesidade	Sim	0,77
Raio x	Infiltrado intersticial	0,06
	Consolidação	0,62
	Misto	0,65
	Outras imagens	0,02
	Não realizado	0,80

Fonte: dados da pesquisa, 2020-2021.

Em seguida, foi elaborado o modelo de regressão, utilizando a técnica *stepwise*, que auxilia no ajuste do modelo e consiste na retirada ou inclusão das variáveis independentes uma a uma. No primeiro modelo foram todas inseridas as variáveis que foram consideradas significantes na análise univariada, e pelo método *stepwise*, retiradas uma a uma, e incluídas no modelo final apenas as consideradas mais relevantes para explicar o evento de interesse. Nesse momento, foi considerado o nível de significância de 0,05. Foram calculadas as razões de chances (*odds ratio*) e os intervalos de confiança para cada variável que entrou no modelo ajustado. O modelo inicial e o modelo final podem ser visualizados nas Tabelas 5 e 6, respectivamente.

Tabela 5. Modelo de Regressão Logística inicial dos fatores associados ao internamento por COVID-19 de crianças e adolescentes em UTI na Paraíba, 2020/2021.

VARIÁVEL	CATEGORIA	p-valor
Sexo	Masculino	0,16
Idade		0,07
ESCOLARIDADE	2º ciclo	0,55
Regional de Residência	VI NRS Patos	0,05
Porte Populacional	Grande porte	0,13
IDH	Alto	0,76
Gini		0,13
Taxa de mortalidade		0,38
Nº de estabelecimentos		0,46
Tosse	Sim	0,32
Febre	Sim	0,01
Garganta	Sim	0,98
Dispneia	Sim	0,88

Desconforto respiratório	Sim	0,12
Diarreia	Sim	0,78
Saturação <95%	Sim	0,10
Vômito	Sim	0,73
Outros sintomas	Sim	0,31
Fator de risco	Sim	0,32
Raio x	Outras imagens	0,08

Fonte: dados da pesquisa, 2020-2021.

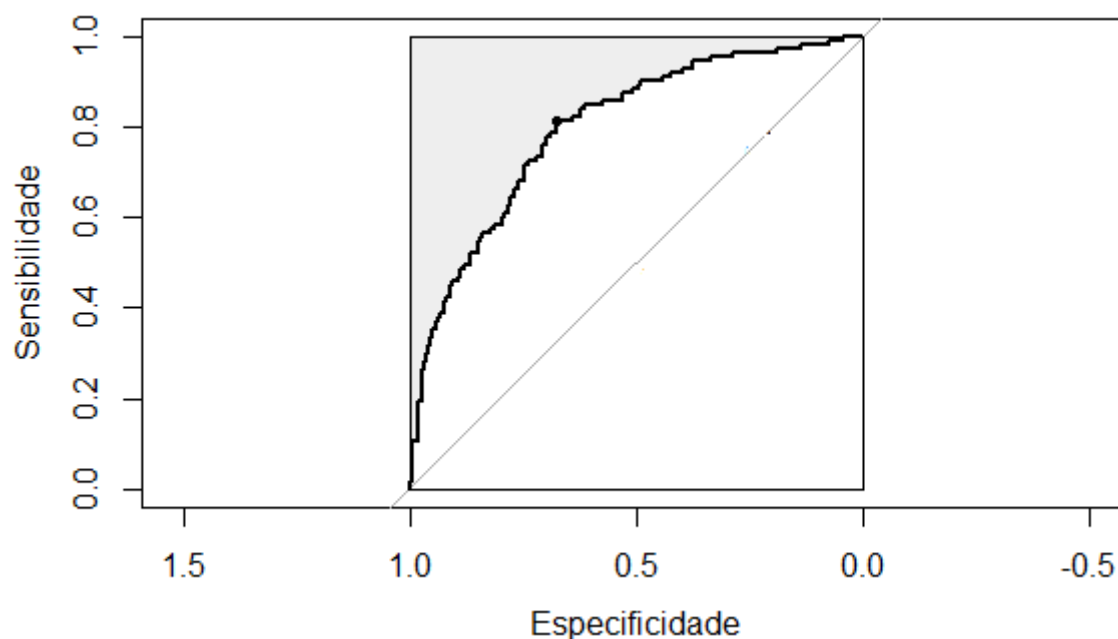
Tabela 6. Modelo de regressão logística final ajustado dos fatores associados ao internamento por COVID-19 de crianças e adolescentes em UTI na Paraíba, 2020/2021.

Variável	Estimativa	Erro-padrão	p-valor	Odds Ratio	IC (95%)
Intercepto	1,63	1,24	0,19	5,10	(0,44-58,34)
Idade	-0,07	0,02	0,00	0,94	(0,90-0,97)
Sexo (masculino)	0,68	0,26	0,01	1,98	(1,18-3,32)
Tosse	-1,13	0,31	0,00	0,32	(0,18-0,59)
Febre	-0,87	0,29	0,00	0,42	(0,23-0,74)
Desconforto respiratório	0,89	0,32	0,01	2,43	(1,29-4,56)
Dispneia	1,27	0,35	0,00	3,56	(1,77- 7,17)
Porte Populacional (grande porte)	0,99	0,47	0,03	2,70	(1,07-6,76)
GINI	-5,92	2,29	0,01	0,00	(0,00- 0,24)

Fonte: dados da pesquisa, 2020-2021.

A curva ROC foi aplicada para verificar a acurácia do modelo e pode ser visualizada na Figura 3. A área sobre a curva foi de 0,799 ou 79,9%, indicando bom ajuste do modelo. A sensibilidade (verdadeiros positivos) correspondeu a 81,4% e a especificidade (falsos positivos) teve valor de 67,5%.

Figura 3. Curva ROC para o modelo final obtido pela Regressão Logística.



Fonte: dados da pesquisa, 2020-2021.

Os resultados do modelo de regressão apontam que a idade influencia no internamento de crianças e adolescentes na UTI, indicando que à medida que aumenta a idade em anos, há redução na chance destes pacientes necessitarem de cuidados intensivos. Os indivíduos de menor idade parecem ser afetados de forma diferente por quadros clínicos mais graves de COVID-19. Crianças mais jovens apresentaram maior frequência de hospitalização e necessidade de UTI comparadas a crianças maiores (CAVALCANTE et al., 2021).

Crianças e adolescentes do sexo masculino apresentam 1,98 vezes mais chances de precisarem de cuidados intensivos. Estudos realizados com pacientes adultos apontam que diferenças biológicas entre homens e mulheres, como a expressão de ACE2 e TMPRSS2 (responsáveis pela entrada do SARS- CoV-2 na célula e invasão viral), ocorrem de forma diferente entre os sexos, e a regulação por hormônios sexuais exercida nessas estruturas, podem sugerir maior letalidade da COVID-19 para a população masculina (HAITAO et al., 2020; MÁRQUEZ et al., 2020). Acredita-se que

essas hipóteses também expliquem o maior acometimento de meninos por quadros mais graves, uma vez que ainda são escassos estudos voltados ao público infantil que revelem essa predominância.

A tosse foi considerada um fator de proteção, indicando que os pacientes pediátricos que apresentavam esse sintoma tinham menor chance de ir para a UTI. A tosse aparece como um dos sintomas mais frequentes em crianças com COVID-19 (MANTOVANI et al., 2021). Foi considerada um dos sinais de alerta nos pacientes com suspeita de COVID-19 segundo a ANVISA (BRASIL, 2021m) e o seu aparecimento no início da infecção pode levar à busca pelo atendimento médico precoce, com chances de minimizar o agravamento do quadro.

A febre prevaleceu nos pacientes internados, diminuindo a chance de internamento na UTI. A pirexia foi o sinal mais comum presente em pacientes pediátricos com COVID-19 (GÖTZINGER et al., 2020; SEDIGHI et al., 2022). Também considerado um sinal de alerta para infecção pelo SARS-CoV-2 (BRASIL, 2021m), os indivíduos que têm um quadro clínico cursando com febre, buscam unidades de saúde aos primeiros sinais sugestivos da COVID-19, levando a uma abordagem precoce do caso, podendo prevenir as complicações.

Os sintomas desconforto respiratório e dispneia foram considerados fatores que contribuem para a ocorrência do desfecho. A chance de ir para a UTI foi 2,43 vezes maior nos pacientes que relataram desconforto respiratório do que naqueles que não apresentaram esse sintoma. Da mesma forma, o paciente pediátrico com dispneia tem 3,56 mais vezes a chance de requerer cuidados intensivos em relação àqueles que não relataram essa condição clínica. Corroborando estes achados, estudos apontam que crianças e adolescentes com sintomatologia de infecção do trato respiratório apresentam maior probabilidade de requerer internação na UTI (GÖTZINGER et al., 2020), sendo a falta de ar significativamente associada à gravidade da COVID-19 (SEDIGHI et al., 2022). A dispneia foi relatada como o achado mais comum nos casos graves em neonatos (LIGUORO et al., 2020).

Quanto ao porte populacional, crianças e adolescentes com COVID-19 residentes em cidades de grande porte têm 2,70 vezes mais chances de serem internados na UTI. Mesmo com a disseminação para municípios menores, João Pessoa foi a cidade mais afetada pela COVID-19, acompanhada de outras cidades de grande porte como Campina Grande, e apresentam um fluxo rodoviário maior que as demais cidades do estado e são categorizadas com grande porte populacional. Além disso, o maior número de hospitais de referência para a COVID-19 localiza-se em João Pessoa e Campina Grande (PARAÍBA, 2021d). Corroborando com os achados deste trabalho, o Ceará também apresentou maiores índices de propagação da doença em Fortaleza e em municípios circunvizinhos, fato explicado pela alta densidade populacional, colaborando para a rápida propagação do vírus (MACIEL; CASTRO-SILVA; FARIAS, 2020). A disseminação de doenças infecciosas provocadas por vírus tem uma ligação estreita entre o deslocamento de pessoas, a urbanização e movimento de estrangeiros, características inerentes as grandes metrópoles (JO; HONG; SUNG, 2021).

O coeficiente GINI aparece no modelo final e interfere, em uma relação inversamente proporcional, diminuindo as chances de internamento na UTI à medida que os seus valores aumentam. O coeficiente GINI mede a distribuição de renda de um determinado grupo, variando o índice de zero (situação de igualdade de renda) a um (situação extrema de desigualdade). Grande parte das notificações no estado da Paraíba ocorreu nos centros urbanos, e essas localidades apresentam valores de GINI um pouco melhores que os municípios menores. Um alto valor no índice GINI pode resultar na distanciamento de segmentos populacionais, existindo poucas chances de integração social e, dessa forma, interromper inicialmente o aumento de transmissão do SARS-CoV-2, diminuindo a disseminação do vírus (GANGEMI; BILLECI; TONACCI, 2020; KONG; TEKWA; GIGNOUX-WOLFSOHN, 2021).

Na busca de melhor explicar a influência das variáveis relativas ao contexto social no qual crianças e adolescentes estão inseridos, foi elaborado um modelo multinível, no qual as variáveis independentes foram analisadas a partir da perspectiva

dos indivíduos, e no outro nível, no município, e de como acontecem as interações entre esses níveis. A análise multinível visa separar os efeitos dentro de cada município (a medida em que algumas características das crianças e adolescentes estão relacionadas à chance de internamento na UTI) dos efeitos entre os *clusters* (características dos municípios que podem estar associadas ao desfecho) (SOMMET; MORSELLI, 2017).

A variável desfecho foi a mesma utilizada na regressão logística, internamento na UTI, considerando como ocorrência do evento de interesse o paciente pediátrico com COVID-19 ter sido internado na UTI e a não ocorrência do desfecho o não internamento na UTI. As etapas iniciais para a determinação do modelo multinível final foram seguidas como a centralização das variáveis preditoras, a execução do modelo vazio, observado na Tabela 7.

Tabela 7. Modelo vazio apenas com o intercepto para crianças e adolescentes com COVID-19 internados na UTI na Paraíba, 2020-2021.

Modelo	Valor	Erro-padrão	p-valor
Intercepto	-1,52	0,37	3,08e-05
<i>Deviance</i>	0,47		

Fonte: dados da pesquisa, 2020-2021.

O coeficiente de correlação intraclasse (ICC) é obtido pela razão entre a variância dos resíduos do nível municipal e a soma entre as variâncias do nível municipal e individual. O ICC teve como valor 0,132, indicando que 13% da chance de internamento na UTI de crianças e adolescentes com COVID-19 na Paraíba são explicadas pela caracterização do município. Isso mostra que a utilização de um modelo multinível faz diferença nas estimativas dos parâmetros, em comparação ao modelo não multinível, tornando-se necessária esse tipo de modelagem. Em seguida, foram testadas as variáveis independentes com a variável resposta e obtido o modelo final, que pode ser observado na Tabela 8.

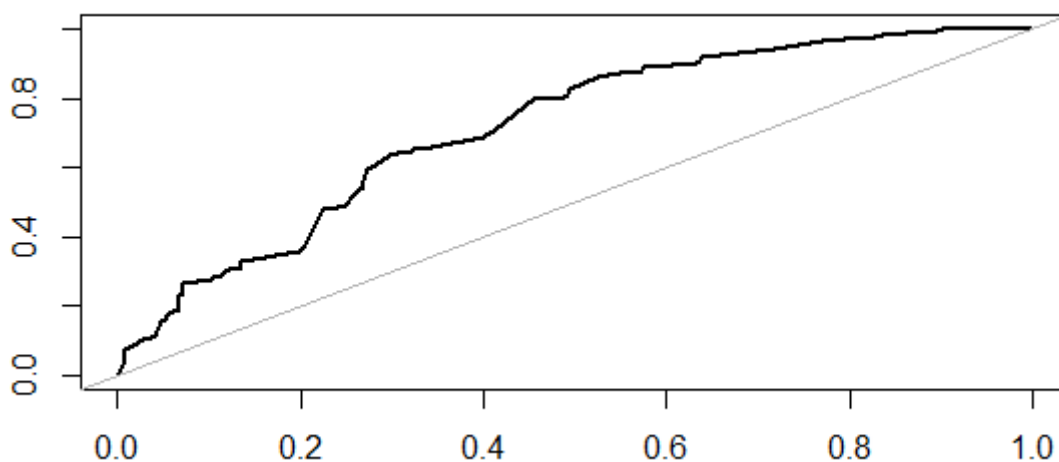
Tabela 8. Modelo multinível final obtido para os fatores associados ao internamento na UTI de crianças e adolescentes com COVID-19 na Paraíba, 2020-2021.

Variável	Estimativa	Erro-padrão	p-valor	Odds Ratio	IC (95%)
Intercepto	-1,70	0,13	<2e-16	0,18	(0,16-0,21)
Sexo	-0,22	0,00	<2e-16	0,80	(0,78-0,81)
Raça	0,05	0,00	<2e-16	1,05	(0,66-1,68)
Porte populacional	-0,07	0,00	<2e-16	0,93	(0,92-0,93)
Dispneia	-0,01	0,00	0,00	0,99	(0,99-0,99)
Zona	0,59	0,47	0,21	1,79	(1,12- 2,87)
GINI	-6,79	4,19	0,10	0,00	(1,69e-05-0,07)
IVS	-2,65	3,66	0,47	0,07	(0,00- 2,76)
IDH	3,05	5,51	0,58	21,19	(0,09- 5212,59)

Fonte: dados da pesquisa, 2020-2021.

O valor do *deviance* obtido com o modelo foi 423,08, indicando um bom ajuste. Além do *deviance*, a curva ROC foi realizada para avaliar o desempenho do modelo e pode ser visualizada na Figura 4.

Figura 4. Curva ROC para o modelo multinível final obtido.



Fonte: dados da pesquisa, 2020-2021.

A *area under the curve* (AUC), ou área sob a curva, foi de 0,716 e respectivo intervalo de confiança (IC 95% - 0,6633;0,7688), indicando boa qualidade do modelo encontrado. O modelo multinível final revelou como fatores que influenciam no internamento na UTI de crianças e adolescentes com COVID-19 na Paraíba o sexo, o

porte populacional e a dispneia. A variável raça apresentou intervalo de confiança da *odds* passando pelo 1, por isso não foi considerada mesmo com o p-valor abaixo de 0,05. Levando em consideração que o modelo retrata a heterogeneidade das variáveis explicativas para os *clusters* (municípios), a não significância da variável raça sugere que os padrões de proporção das categorias da raça não variam entre os municípios. As demais variáveis zona, IDH e IVS entraram para ajustar o modelo.

Ratificando os resultados da regressão logística, o sexo interfere no internamento de pacientes pediátricos com COVID-19 para cuidados intensivos. Considerando que sexo foi categorizado em 0 para masculino e 1 para feminino, crianças e adolescentes do sexo feminino apresentam 20% menos chances de internação na UTI. A maior letalidade do COVID-19 para o sexo masculino já foi discutida anteriormente e apresenta diversas evidências (SPAULDING; WATSON; NORTON, 2022 ; HAITAO et al., 2020; MÁRQUEZ et al., 2020). A internação em crianças de faixas etárias mais jovens foi mais frequente no sexo masculino do que no feminino em coorte retrospectiva realizada nos EUA (SPAULDING; WATSON; NORTON, 2022). Um estudo multicêntrico realizado em 19 UTIs no Brasil mostrou que a maioria dos pacientes internados era do sexo masculino (PRATA-BARBOSA et al., 2020), concordando com os resultados deste trabalho.

O porte populacional foi outra variável que também entrou no modelo de regressão e que permaneceu no modelo multinível, indicando que à medida que o porte populacional aumenta existe a chance média de diminuir 0,93 vezes ou 7% o internamento na UTI em crianças e adolescentes por COVID-19. O ambiente social é definido como local de síntese e convergência de vários processos inerentes à condição de vida, ambiente e saúde das pessoas. Além disso, a utilização de agregados municipais por porte populacional é usado com frequência (CALVO et al., 2016). Isto posto, a análise do porte populacional como um determinante social no desfecho da COVID-19 pode trazer contribuições relevantes.

Localidades de médio e pequeno porte apresentam maior vulnerabilidade social, menor capacidade resolutiva dos serviços de saúde e disponibilização insuficiente de recursos financeiros e humanos (PALMEIRA; VIANNA, 2021). Ademais, a dificuldade e demora de deslocamento de pacientes dos municípios de pequeno e médio porte, em virtude da condição incipiente de atendimento à saúde e a necessidade de assistência de média complexidade podem agravar o quadro clínico, exigindo cuidados intensivos. No Plano de Contingência estadual para a COVID-19, a Paraíba disponibilizou para a 2ª (70 cidades) e 3ª (89 cidades) Macrorregionais de saúde, 1 hospital de referência no atendimento de casos de COVID-19 em pacientes pediátricos para cada Macro, correspondendo a cobertura de 159 municípios no total. Já na 1ª Macrorregional (64 cidades), onde se localiza a capital, o Plano definiu 2 hospitais de referência no atendimento da COVID-19 para a população infantil (PARAÍBA, 2021b), observando-se um desequilíbrio na oferta de serviços.

A dispneia, para a análise multinível, revelou que a ocorrência desse sintoma diminui 0,99 vezes ou 1% a chance média de ocorrer o internamento na UTI de crianças e adolescentes com COVID-19. De acordo com Nota Técnica da Anvisa (BRASIL, 2021m), a dispneia é considerada um dos sintomas mais frequentes associados à COVID-19, juntamente com a febre e a tosse. Dessa forma, a ocorrência dessa sintomatologia no início da doença pode acelerar a busca por assistência à saúde, evitando quadros mais complicados, que poderão ter resolutividade nos estabelecimentos de saúde de menor complexidade.

Os resultados referentes à porte populacional e dispneia divergem daqueles encontrados no modelo de regressão logística clássico. Essa situação pode ser explicada pelo fato de que, na análise multinível, as probabilidades logarítmicas médias podem variar de um município para o outro e variáveis do nível inferior também podem variar de um município para o outro (SOMMET; MORSELLI, 2017), efeitos que não são abordados pelo modelo de regressão logística clássico.

Os modelos estatísticos elaborados expressam que o internamento na UTI de crianças e adolescentes com COVID-19, no estado da Paraíba, esteve associado a variáveis clínicas próprias ao indivíduo, como sexo e dispneia, e também ao contexto no qual os pacientes estão inseridos, representadas neste estudo pelo porte populacional. Estes achados reforçam a necessidade de considerar, dentre as variáveis de interesse a serem analisadas, determinantes contextuais que possam influenciar na na condição de saúde de crianças e adolescentes.

Entender o ambiente onde determinados desfechos em saúde acontecem torna-se relevante, pois variações que ocorrem na saúde dos indivíduos que residem em diferentes áreas geográficas podem ter origem de tendências específicas das pessoas que têm maior risco de adoecer devido a suas características individuais ao viverem em determinado local. Desta forma, a questão primordial não é somente se existe variações entre as diferentes áreas, mas qual a sua origem (DUNCAN; JONES; MOON, 1998).

Estudos comprovam que os determinantes sociais podem repercutir nos desfechos desfavoráveis para a COVID-19 (DALSANIA et al., 2021; STOK et al., 2021). Logo, a repercussão das interações entre variáveis preditoras sociodemográficas, como porte populacional, com variáveis próprias do indivíduo, podem resultar no internamento em unidade de cuidados intensivos. Nesse sentido, compreender até que ponto os determinantes sociais de saúde podem contribuir para as disparidades nos resultados da COVID-19 pode ajudar na elaboração e implementação de programas públicos racionais que priorizem a abordagem dos determinantes mais impactantes (DALSANIA et al., 2021).

Vale salientar que estas informações devem ser interpretadas com cautela, uma vez que se tratam de dados secundários, com risco de subnotificação. Além disso, as dificuldades de acesso aos serviços de saúde e testagem da população, especialmente das crianças e adolescentes, pode subestimar o real número de casos da doença, tornando-se limitações deste estudo. É importante destacar, ainda, a celeridade com

que a pandemia vem avançando, fazendo com que as informações publicizadas possam sofrer variação constante.

Outra limitação deste estudo está relacionada às variáveis coletadas em bancos de dados públicos, DATASUS, Atlas de vulnerabilidade social, que não têm atualização recente, prejudicando a comparação com as informações atuais, visto que muitas crianças e adolescentes nasceram anos depois da publicação desses dados. Apesar das limitações apresentadas, as informações geradas neste estudo apontam a necessidade de considerar variáveis contextuais para uma melhor compreensão do curso da COVID-19 em crianças e adolescentes com COVID-19 que necessitam de cuidados intensivos.

Nesse sentido, sugere-se que avaliar os fatores individuais que são considerados de risco para a COVID-19 e a condição demográfica do município pode otimizar o direcionamento das intervenções e contribuir para o processo de tomada de decisão no combate a COVID-19.

A utilização de dois métodos estatísticos para modelagem dos dados mostrou a diferença das variáveis preditoras obtidas nos modelos finais influenciando o mesmo desfecho. A regressão logística apresenta a repercussão de variáveis explicativas sobre o internamento de crianças e adolescentes com COVID-19 na UTI de maneira mais generalizada, sem levar em consideração as características que podem existir no agrupamento por município. Já o modelo multinível permite a exploração dos dados com mais detalhes, evidenciando a variabilidade entre os níveis com relação ao desfecho. Nesse sentido, a incorporação dos efeitos aleatórios dos grupos, no caso dos municípios, foi relevante para estimação dos parâmetros, quando as respostas estão agrupadas. Vale salientar que, os dois modelos estatísticos trazem informações importantes acerca do evento de interesse, e analisar a contribuição de diversos resultados apresentados por modelagens diferentes pode favorecer o entendimento de como crianças e adolescentes com COVID-19 evoluiriam com o internamento na UTI, considerando aspectos mais abrangentes e características comuns intrínsecas a

determinados agrupamentos, favorecendo o desenvolvimento de estratégias mais assertivas.

A inovação na elaboração da modelagem multinível para esta temática na Paraíba enfatiza as diferenças regionais no internamento para cuidados intensivos da população infantil com COVID-19 e a necessidade de dedicar mais atenção aos fatores contextuais que repercutem nesse desfecho, alertando os gestores e profissionais de saúde para a condução de respostas ao enfrentamento da pandemia que contemplem essas questões. Sugere-se que novos trabalhos sejam desenvolvidos de forma a aprimorar a análise multinível para os dados da COVID-19. Nessa perspectiva, a incorporação de outras variáveis relacionadas aos determinantes sociais, como renda e número de pessoas na residência, por exemplo, pode trazer achados interessantes. Além disso, a influência de fatores individuais e sociais para crianças e adolescentes com COVID-19 no desfecho óbito também merece investigação.

6 CONSIDERAÇÕES FINAIS

Os dados da COVID-19 na Paraíba, para o público pediátrico, revelam que a concentração de notificações de casos foi do sexo feminino, pardos, com idade mediana de 6 anos, apresentando a febre como sinal mais frequente e os problemas neurológicos sendo a principal comorbidade. Com relação ao internamento, a maioria não teve indicação de UTI, não realizaram Raio X e não necessitaram de suporte ventilatório. Constatou-se predominância de crianças e adolescentes notificados residentes na zona urbana, em municípios de grande porte populacional, com IDHM alto e IVS baixo. As taxas de mortalidade infantil, analfabetismo, percentual de pavimentação de vias urbanas, percentual de esgotamento sanitário, cobertura de estratégia Saúde da Família e quantidade de estabelecimentos de saúde se aproximaram com os números da capital do estado, que apresentou o maior número de casos.

O trabalho proporcionou o desenvolvimento de dois modelos estatísticos, com ajustes e desempenhos considerados satisfatórios, que apresentaram variáveis comuns nos modelos finais, reforçando a influência dos fatores individuais e contextuais sobre o evento de interesse. Em especial, o modelo multinível mostra como as interações das características dos indivíduos e dos municípios refletem no internamento na UTI de crianças e adolescente com COVID-19 na Paraíba.

Conclui-se que condições próprias do paciente e o contexto social e econômico em que crianças e adolescentes estão inseridos parecem repercutir em proporções diferentes no agravamento da infecção pelo SARS-CoV-2, necessitando de cuidados intensivos. Nesse sentido, a interação das características inerentes ao indivíduo e um ambiente social adverso podem exercer influência na dinâmica da pandemia, e precisam de mais atenção.

Destarte as considerações feitas, é possível sugerir que os perfis clínico e socioeconômico da população possam direcionar o desenvolvimento de políticas no combate ao coronavírus, tornando-se necessário olhar cautelosamente o público

infanto-juvenil, que vem crescendo no número de casos e mortes ao longo do tempo, em meio a um panorama pandêmico muito instável, com o aparecimento de novas variantes e a restrição de vacinas que atendam a todas as crianças, especialmente as mais jovens, faixa etária especialmente afetada. Conduzir estratégias pelo prisma da realidade clínica e social, provavelmente serão mais assertivas no controle e mitigação do SARS-CoV-2 nessa população.

REFERÊNCIAS

ABDOOL KARIM, S. S.; DE OLIVEIRA, T. New SARS-CoV-2 Variants — Clinical, Public Health, and Vaccine Implications. **The New England Journal of Medicine**, 24 mar. 2021. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8008749/>>. Acesso em: 23 maio. 2021.

ANDERSON, E. J. et al. Warp Speed for Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Vaccines: Why Are Children Stuck in Neutral? **Clinical Infectious Diseases: An Official Publication of the Infectious Diseases Society of America**, v. 73, n. 2, p. 336–340, 15 jul. 2021. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32945335/>>. Acesso em 23 maio 2021.

ANDRADE, F. C. D. et al. Factors Associated with Use of Assistive Walking Devices among Older Adults in Brazil. **Cadernos Saúde Coletiva**, 5 jan. 2022. Disponível em: <<http://www.scielo.br/j/cadsc/a/9LKd3z89b7SfFNvj7fWLQfG/?lang=en>>. Acesso em: 5 mar. 2022.

ANDRADE, L. A. et al. COVID-19 mortality in an area of northeast Brazil: epidemiological characteristics and prospective spatiotemporal modelling. **Epidemiology & Infection**, v. 148, ed 2020. Disponível em: <<https://www.cambridge.org/core/journals/epidemiologyand-infection/article/covid19-mortality-in-an-area-of-northeast-brazil-epidemiological-characteristics-and-prospective-spatiotemporal-modelling/2FFA23FE6583147AB9339D1055C458E4>>. Acesso em: 21 fev. 2021.

BAHAR, B. et al. Kinetics of Viral Clearance and Antibody Production Across Age Groups in Children with Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 Infection. **The Journal of Pediatrics**, v. 227, p. 31- 37.e1, dez. 2020. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7468315/>>. Acesso em: 21 set. 2021.

BALASUBRAMANIAN, S. et al. Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) in Children - What We Know So Far and What We Do Not. *Indian Pediatrics*, v. 57, n. 5, p. 435–442, 2020. Disponível em: < <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32273490/> > . Acesso em: 21 set. 2021.

BAQUI, P. et al. Ethnic and Regional Variations in Hospital Mortality from COVID-19 in Brazil: A Cross-Sectional Observational Study. **The Lancet. Global Health**, v. 8, n. 8, p. e1018–e1026, 2020. Disponível em: <[https://www.thelancet.com/journals/langlo/article/PIIS2214-109X\(20\)30285-0/fulltext](https://www.thelancet.com/journals/langlo/article/PIIS2214-109X(20)30285-0/fulltext)>. Acesso em: 21 set. 2021.

BATISTA, Á. A. da S. **Análise da qualidade de vida no trabalho utilizando um modelo de regressão logística**. 24 nov. 2010. 89f. Dissertação (Mestrado em Engenharia de Produção). Universidade Tecnológica Federal do Paraná, Ponta Grossa, 2010. Disponível em: <<http://repositorio.utfpr.edu.br:8080/jspui/handle/1/3711>>. Acesso em: 29 jan. 2022.

BHUIYAN, M. U. et al. Epidemiology of COVID-19 infection in young children under five years: A systematic review and meta-analysis. **Vaccine**, v. 39, n. 4, p. 667–677, 22 jan. 2021. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33342635/>>. Acesso em: 21 set. 2021.

BLUMBERG, D. A. et al. Vertical Transmission of SARS-CoV-2: What Is the Optimal Definition? **American Journal of Perinatology**, 5 jun. 2020. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7356079/>>. Acesso em: 21 set. 2021.

BARRETO, A. S. **Modelos de Regressão: teorias e Aplicações com o Programa Estatístico R**. Brasília: Alexandre Barreto, 2011.

BRANDÃO, S. C. S.; GODOI, E. T. A. M.; RAMOS, J. de O. X.; MELO, L. M. M. P. de; SARINHO, E. S. C. COVID-19 grave: entenda o papel da imunidade, do endotélio e da coagulação na prática clínica. **Jornal Vascular Brasileiro**, v. 19, 16 nov. 2020. Disponível em: <<http://www.scielo.br/j/jvb/a/j7v6NtBNvGSGGTDz38wnRxm/?lang=pt>>. Acesso em: 21 abr. 2022. Acesso em: 21 abr. 2022.

BRASIL. Ministério da Saúde, Secretaria de Vigilância em Saúde. **Boletim Epidemiológico Especial 30**. Doença pelo Coronavírus COVID-19. Brasília, DF. 8 de setembro de 2020a. Disponível em: <https://www.saude.gov.br/images/pdf/2020/September/09/BoletimepidemiologicoCOVID-30.pdf> . Acesso em: 29 jan. 2022.

BRASIL. **Coronavírus Brasil**. Painel de Controle, atualizando em 15 jun. de 2021b. Disponível em: <https://covid.saude.gov.br/>. Acesso em: 15 jun. de 2021.

BRASIL. Ministério da Saúde, Secretaria de Vigilância em Saúde. **Plano Nacional de Operacionalização da Vacinação contra a COVID-19**. Brasília, DF. 7 ed. 17 de maio de 2021c. Disponível em: file:///C:/Users/Cris/Downloads/PlanoVacina%C3%A7%C3%A3oCovid-2_24.05.pdf . Acesso em: 29 jan. 2022.

BRASIL. ANVISA. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. **NOTA TÉCNICA Nº 84/2021/SEI/GEVIT/GGTPS/DIRE3/ANVISA**. Coronavírus: informações sobre o impacto da variante Ômicron frente aos ensaios de diagnóstico in vitro. Brasília, 2021d. Disponível em: <https://www.gov.br/anvisa/pt-br/assuntos/noticias-anvisa/2021/anvisaesclarece-sobre-omicron-e-testes-diagnosticos-para-covid-19/2021.pdf> . Data de acesso: 26 de jan. de 2022.

BRASIL. Ministério da Saúde, Secretaria de Vigilância em Saúde. **Plano Nacional de Operacionalização da Vacinação contra a COVID-19**. Brasília, DF. 7 ed. 17 de maio de 2021e. Disponível em: file:///C:/Users/Cris/Downloads/PlanoVacina%C3%A7%C3%A3oCovid-2_24.05.pdf . Data de acesso: 26 de jan. de 2022.

BRASIL. Ministério da Saúde, Secretaria de Vigilância em Saúde. **Painel de Dados sobre a Vacinação contra a COVID-19 no Brasil**. 2022f. Disponível em: <https://www.gov.br/saude/pt-br/vacinacao> . Data de acesso: 26 de jan. de 2022.

BRASIL. Ministério da Saúde. SECOVID. Secretaria Extraordinária de Enfrentamento da COVID-19. **Plano Nacional de Operacionalização da Vacinação contra A COVID19**. 12 edição. Brasília, 2022g. Disponível em: <https://www.gov.br/saude/ptbr/coronavirus/publicacoes-tecnicas/guias-e-planos/plano-nacional-deoperacionalizacao-da-vacinacao-contracovid-19.pdf/>. Data de acesso: 17/02/2022.

BRASIL. SECOVID. Secretaria Extraordinária de Enfrentamento da COVID-19. **NOTA TÉCNICA Nº 2/2022-SECOVID/GAB/SECOVID/MS**. Cuida-se de vacinação não obrigatória de crianças de 05 a 11 anos contra Covid-19 durante a Pandemia da Covid19. Brasília, 2022h. Disponível em: <file:///C:/Users/Cris/Downloads/Nota%20T%C3%A9cnica%2002.2022%20->

%20Vacina%C3%A7%C3%A3o%20de%205-11%20anos.pdf . Data de acesso: 26/01/2022.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. **Guia de Vigilância Epidemiológica: Emergência de Saúde Pública de Importância Nacional pela Doença pelo Coronavírus 2019**. Brasília, DF, 2020i. Disponível em: https://portalarquivos.saude.gov.br/images/af_gvs_coronavirus_6ago20_ajustes-finais2.pdf . Acesso em: 28 out. 2021.

BRASIL. Ministério da Saúde. **DATASUS** [online]. Brasil; 2021j. Disponível em: <https://datasus.saude.gov.br/> . Acesso em 31 mai 2021.

BRASIL. **Atlas de Desenvolvimento Humano no Brasil**. Brasil: Programa das Nações Unidas para o Desenvolvimento – PNUD, Instituto de Pesquisa Econômica Aplicada – Ipea, Fundação João Pinheiro, FJP, 2020l. Disponível em: <http://atlasbrasil.org.br/2013/>. Acesso em: 11 out. 2021.

BRASIL. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. **Nota Técnica Gvims/Ggtes/Anvisa Nº 04/2020**. Orientações para Serviços de Saúde: Medidas de Prevenção e Controle que devem ser adotadas durante a assistência aos casos suspeitos ou confirmados de Infecção pelo Novo Coronavírus (Sars-Cov-2) – atualizada em 25/02/2021m. Brasília, 25 fev 2021. [acesso em 28 out 2021]. Disponível em: [file:///C:/Users/Cris/Downloads/NOTA%20TECNICA%20GVIMS_GGTES_ANVISA%2004_2020%20-%2025.02%20\(2\).pdf](file:///C:/Users/Cris/Downloads/NOTA%20TECNICA%20GVIMS_GGTES_ANVISA%2004_2020%20-%2025.02%20(2).pdf) . Acesso em: 11 out. 2021.

BRASIL. Ministério da Saúde, Secretaria de Vigilância em Saúde. **Boletim Epidemiológico Especial 66. Doença pelo Coronavírus COVID-19**. Brasília, DF. 10 de junho de 2021b. Disponível em: https://www.gov.br/saude/pt-br/media/pdf/2021/junho/11/boletim_epidemiologico_covid_66-final_-11-junho.pdf. Data de acesso: 26 de jan. de 2022.

BUSS, L. F. et al. Three-Quarters Attack Rate of SARS-CoV-2 in the Brazilian Amazon during a Largely Unmitigated Epidemic. **Science**, v. 371, n. 6526, p. 288–292, 15 jan. 2021. Disponível em: < <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33293339/> >. Acesso em: 26 de jan. de 2022.

CALVO, M. C. M. et al. Estratificação de municípios brasileiros para avaliação de

desempenho em saúde. **Epidemiologia e Serviços de Saúde**, v. 25, n. 4, p. 767–776, dez. 2016. Disponível em: <
<https://www.scielo.br/j/ress/a/nYQtkd4HypncJ5Rkk9hKntS/abstract/?lang=pt>>. Acesso em: 21 maio 2021.

CASCELLA, M. *et al.* **Features, Evaluation, and Treatment of Coronavirus (COVID-19)**. [s.l.] StatPearls Publishing, 2020. Disponível em: <
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32150360/>>. Acesso em: 21 maio 2021.

CASTRO, M. C. *et al.* Spatiotemporal Pattern of COVID-19 Spread in Brazil. **Science (New York, N.Y.)**, v. 372, n. 6544, p. 821–826, 21 maio 2021. Disponível em: <
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33853971/>>. Acesso em: 26 de jan. de 2022.

CAVALCANTE, A. N. M. *et al.* Clinical-Epidemiological Profile of Children and Adolescents with COVID-19 in Ceará. **Revista Brasileira de Saúde Materno Infantil**, v. 21, p. 429–435, 30 jun. 2021. Disponível em: <
<https://www.scielo.br/j/rbsmi/a/5FRz5hw6jmkmgHGs4gzZQzx/?lang=pt>>. Acesso em: 26 de jan. de 2022.

CAVALCANTE, J. R. *et al.* COVID-19 no Brasil: evolução da epidemia até a semana epidemiológica 20 de 2020. **Epidemiologia e Serviços de Saúde**, v. 29, p. e2020376, 10 ago.2020. Disponível em:<
[https://www.scielo.br/j/ress/a/zNVktw4hcW4kpQPM5RrsqXz/?lang=pt#:~:text=Ao%20final%20da%20SE%2020,SE%2016%20\(Figura%203A\).](https://www.scielo.br/j/ress/a/zNVktw4hcW4kpQPM5RrsqXz/?lang=pt#:~:text=Ao%20final%20da%20SE%2020,SE%2016%20(Figura%203A).>)>. Acesso em: 22 fev. 2021.

CDC. Centers for Diseases Control and Prevention. **COVID data Tracker**. Disponível em: https://covid.cdc.gov/covid-data-tracker/#cases_casesper100klast7days . Acesso em 26 jan 2022.

CHEN, N. *et al.* Epidemiological and clinical characteristics of 99 cases of 2019 novel coronavirus pneumonia in Wuhan, China: a descriptive study. **Lancet (London, England)**, v. 395, n. 10223, p. 507–513, 2020a. Disponível em: <
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32007143/>>. Acesso em: 22 fev. 2021.

CHEN, T. *et al.* A Mathematical Model for Simulating the Transmission of Wuhan Novel Coronavirus. **bioRxiv**, p. 2020.01.19.911669, 19 jan. 2020b. Disponível em: <
<https://www.biorxiv.org/content/10.1101/2020.01.19.911669v1>>. Acesso em: 22 fev.

2021.

CHUNG, J. Y.; THONE, M. N.; KWON, Y. J. COVID-19 vaccines: The status and perspectives in delivery points of view. **Advanced Drug Delivery Reviews**, v. 170, p. 1–25, mar. 2021. Disponível em: < <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33359141/>>. Acesso em: 10 mar. 2021.

COSTA, S. *et al.* Excretion of Sars-Cov-2 in Human Breastmilk Samples. **Clinical Microbiology and Infection: The Official Publication of the European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases**, 2 jun. 2020. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32502644/>>. Acesso em: 03 jun. 2021.

CUI, X. *et al.* A Systematic Review and Meta-Analysis of Children with Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). **Journal of Medical Virology**, v. 93, n. 2, p. 1057–1069, 2021. Disponível em: < <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32761898/>>. Acesso em: 02 nov.2021.

DALSANIA, A. K. *et al.* The Relationship Between Social Determinants of Health and Racial Disparities in COVID-19 Mortality. **Journal of Racial and Ethnic Health Disparities**, p. 1–8, 5 jan. 2021. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33403652/>>. Acesso em: 04 jan. 2022.

DAYRELL, A. *et al.* Observando por meio da lupa da COVID-19: um exame das disparidades nas capitais brasileiras. 4 nov. 2020. Disponível em: <<https://preprints.scielo.org/index.php/scielo/preprint/view/1411>>. Acesso em: 11 jan. 2021.

DE ALBUQUERQUE, T. R. *et al.* Vaccination for COVID-19 in children: Denialism or misinformation? **Journal of Pediatric Nursing**, 8 fev. 2022. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8820958/>>. Acesso em: 16 fev. 2022.

DE SOUZA, C. D. F.; MACHADO, M. F.; DO CARMO, R. F. Human Development, Social Vulnerability and COVID-19 in Brazil: A Study of the Social Determinants of Health. **Infectious Diseases of Poverty**, v. 9, n. 1, p. 124, 31 ago. 2020. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32867851/>>. Acesso em: 02 fev. 2021.

DEMENECH, L. M. *et al.* Desigualdade econômica e risco de infecção e morte por

COVID-19 no Brasil. **Revista Brasileira de Epidemiologia**, v. 23, p. e200095, 5 out. 2020. Disponível em: <<https://www.scielo.br/rbepid/a/fm3gkNqTH9XS9nBfqcGwgfG/?lang=pt>>. Acesso em: 16 mar. 2021.

DONG, Y. et al. Epidemiology of COVID-19 Among Children in China. **Pediatrics**, v. 145, n. 6, p. e20200702, jun. 2020. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32179660/#:~:text=Conclusions%3A%20Children%20of%20all%20ages,infants%2C%20were%20vulnerable%20to%20infection>>. Acesso em: 03 mar. 2021.

DUNCAN, C.; JONES, K.; MOON, G. Context, Composition and heterogeneity: using multilevel models in health research. **Social Science & Medicine** 46: 97-117, 1998. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9464672/>>. Acesso em: 02 fev. 2021.

DZIEDZIC, A.; WOJTYCZKA, R. The Impact of Coronavirus Infectious Disease 19 (COVID-19) on Oral Health. **Oral Diseases**, v. n/a, n. n/a, [s.d.] Disponível em: <<https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1111/odi.13359>>. Acesso em: 5 jul. 2020.

FÁVERO, L.P.; BELFIORE, P.; SILVA, F.L.; CHAN, B.L. **Análise de Dados – Modelagem Multivariada para Tomada de Decisões**. Rio de Janeiro: Editora Campus, 2009.

FENG, H. et al. COVID-19, Sex, and Gender in China: A Scoping Review. **Globalization and Health**, v. 18, n. 1, p. 9, 4 fev. 2022. Disponível em: <<https://globalizationandhealth.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12992-022-00804-w>>. Acesso em: 03 mar. 2021.

FERNANDES, A. A. T. et al. Leia este artigo se você quiser aprender regressão logística. **Revista de Sociologia e Política**, v. 28, 8 jan. 2021. Disponível em: <<http://www.scielo.br/j/rsocp/a/RWjPthhKDYbFQYydbDr3MgH/?lang=pt>>. Acesso em: 26 jan. 2022.

FERRARO, D. et al. Características epidemiológicas según el avance de la pandemia SARS-CoV-2 en un hospital pediátrico de alta complejidad en Argentina: estudio descriptivo. **Revista chilena de infectología**, v. 38, n. 4, p. 506–511, ago. 2021.

Disponível em: <https://www.scielo.cl/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0716-10182021000400506&lng=es&nrm=iso&tlng=es>. Acesso em: 26 jan. 2022.

FERREIRA, M. C. C. dos S. **Modelos de regressão: uma aplicação em medicina dentária**. 2013. Dissertação de Mestrado em Estatística, Matemática e Computação, Universidade Aberta: Lisboa, 2013. Disponível em: <<https://repositorioaberto.uab.pt/handle/10400.2/2371>>. Acesso em: 29 jan. 2022.

FLORÊNCIO, R. S.; MOREIRA, T. M. M. Modelo de vulnerabilidade em saúde: esclarecimento conceitual na perspectiva do sujeito-social. **Acta Paulista de Enfermagem**, v. 34, 14 jul. 2021. Disponível em: <<http://www.scielo.br/j/ape/a/j5R4zLdBMPzwyPjKqYRHsFz/abstract/?lang=pt>>. Acesso em: 17 fev. 2022.

FRENKEL, L. D.; GOMEZ, F.; BELLANTI, J. A. COVID-19 in Children: Pathogenesis and Current Status. **Allergy and Asthma Proceedings**, v. 42, n. 1, p. 8–15, 3 jan. 2021. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33143815/>>. Acesso em: 10 ou. 2021.

GANGEMI, S.; BILLECI, L.; TONACCI, A. Rich at Risk: Socio-Economic Drivers of COVID-19 Pandemic Spread. **Clinical and molecular allergy: CMA**, v. 18, p. 12, 2020. Disponível em: <<https://clinicalmolecularallergy.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12948-020-00127-4>>. Acesso em: 10 jan. 21.

GEMELLI AGAINST COVID-19 POST-ACUTE CARE STUDY GROUP. Post-COVID-19 Global Health Strategies: The Need for an Interdisciplinary Approach. **Aging Clinical and Experimental Research**, 11 jun. 2020. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32529595/>>. Acesso em: 21 fev. 2021.

GIOVANELLA, L. et al. ¿Es la atención primaria de salud integral parte de la respuesta a la pandemia de Covid-19 en Latinoamérica? **Trabalho, Educação e Saúde**, v. 19, jan. 2021. Disponível em: <http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_abstract&pid=S1981-77462021000100402&lng=en&nrm=iso&tlng=es>. Acesso em: 21 fev. 2021.

GIOVANETTI, M. et al. Evolution Patterns of SARS-CoV-2: Snapshot on Its Genome Variants. **Biochemical and Biophysical Research Communications**, v. 538, p. 88–

91, 29 jan. 2021. Disponível em: < <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33199021/>>. Acesso em: 10 fev. 2021.

GOLESTANI-ERAGHI, M.; MAHMOODPOOR, A. Early Application of Prone Position for Management of Covid-19 Patients. **Journal of Clinical Anesthesia**, v. 66, p. 109917, 1 nov. 2020. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7247987/>>. Acesso em: 03 mar. 2021.

GÖTZINGER, F. *et al.* COVID-19 in children and adolescents in Europe: a multinational, multicentre cohort study. **The Lancet. Child & Adolescent Health**, v. 4, n. 9, p. 653–661, set. 2020. Disponível em: [https://www.thelancet.com/journals/lanchi/article/PIIS23524642\(20\)30177-2/fulltext](https://www.thelancet.com/journals/lanchi/article/PIIS23524642(20)30177-2/fulltext)>. Acesso em: 21 fev. 2021.

GOLDSTEIN, H. **Multilevel Statistical Models**. London: Edward Arnold, 1995.

GRAMACHO, W. G.; TURGEON, M. When politics collides with public health: COVID-19 vaccine country of origin and vaccination acceptance in Brazil. **Vaccine**, v. 39, n. 19, p. 2608–2612, 6 maio 2021. Disponível em: < <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33846045/>>. Acesso em: 10 jan. 2022.

GUAN, W. *et al.* Clinical Characteristics of Coronavirus Disease 2019 in China. **The New England Journal of Medicine**, 28 fev. 2020. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7092819/>>. Acesso em: 21 ago. 2020.

HAITAO, T. *et al.* COVID-19 and Sex Differences: Mechanisms and Biomarkers. **Mayo Clinic Proceedings**, v. 95, n. 10, p. 2189–2203, out. 2020. Disponível em: < <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33012349/>>. Acesso em: 10 jan. 2021.

HAN, M. S. *et al.* Clinical Characteristics and Viral RNA Detection in Children With Coronavirus Disease 2019 in the Republic of Korea. **JAMA Pediatrics**, v. 175, n. 1, p. 73–80, jan. 2021a. Disponível em: < <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32857112/>>. Acesso em: 11 set. 2021.

HAN, X. *et al.* Distinct Characteristics of COVID-19 Infection in Children. **Frontiers in Pediatrics**, v. 9, p. 619738, 4 mar. 2021b. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7969512/>>. Acesso em: 10 set. 2021.

HARARI, S.; VITACCA, M. COVID-19 Spread: The Italian Case. **Respiratory Medicine and Research**, v. 78, p. 100771, 23 maio 2020. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7244411/>>. Acesso em: 21 fev. 2021.

HECK, R.H.; THOMAS, S.L.; TABATA, L.N. (2014). **Multilevel modeling of categorical outcomes using IBM SPSS** (2nd edition). New York: Routledge.

HILLESHEIM, D. *et al.* Síndrome respiratória aguda grave por COVID-19 em crianças e adolescentes no Brasil: perfil dos óbitos e letalidade hospitalar até a 38ª Semana Epidemiológica de 2020. **Epidemiologia e Serviços de Saúde**, v. 29, n. 5, 2020. Disponível em: <http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_abstract&pid=S2237-96222020000500703&lng=en&nrm=iso&tlng=pt>. Acesso em: 3 jan. 2021.

HODGSON, S. H. *et al.* What defines an efficacious COVID-19 vaccine? A review of the challenges assessing the clinical efficacy of vaccines against SARS-CoV-2. **The Lancet. Infectious Diseases**, v. 21, n. 2, p. e26–e35, fev. 2021. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33125914/>>. Acesso em: 10 jan. 2022.

HOLTZMAN, N. A. (Tony). Invited commentary: The Covid-19 pandemic in the United States. **International Journal for Equity in Health**, v. 20, 4 jan. 2021. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7781424/>>. Acesso em: 13 jun. 2021.

HOSMER, D. W.; LEMESHOW, S. **Applied Logistic Regression**. 2ª Ed. New York: John Wiley, 2000.

HOUVÊSSOU, G. M.; SOUZA, T. P. de; SILVEIRA, M. F. da. Medidas de contenção de tipo lockdown para prevenção e controle da COVID-19: estudo ecológico descritivo, com dados da África do Sul, Alemanha, Brasil, Espanha, Estados Unidos, Itália e Nova Zelândia, fevereiro a agosto de 2020. **Epidemiologia e Serviços de Saúde**, v. 30, p. e2020513,11 jan. 2021. Disponível em: <<https://www.scielo.br/j/ress/a/svBDXkw7M4HLDCMVDxT835R/?lang=pt>>. Acesso em: 10 jan. 2022.

HOX, J. J. **Multilevel analysis: techniques and applications**. Second Edition. Great Britain: Routledge, 2010.

HUANG, C. et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. **Lancet (London, England)**, v. 395, n. 10223, p. 497–506, 2020. Disponível em: < <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31986264/> >. Acesso em: 03 mar. 2021.

IBGE. Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística. **IBGE cidades** [online]. Brasil; 2021a. Disponível em: <https://cidades.ibge.gov.br/> . Acesso em 31 mai 2021.

IBGE. Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística. **Característica étnico-raciais da população: classificações e identidades**. Rio de Janeiro: IBGE, 2013b. P. 187-190.

IPEA. Instituto de Pesquisa Econômica Aplicada. A nova plataforma de vulnerabilidade social: primeiros resultados do índice de vulnerabilidade social para a série histórica da PNAD (2011-2015) e desagregações por sexo, cor, e situação de domicílios. **Relatório institucional**. Rio de Janeiro, 2018.. Disponível em: http://repositorio.ipea.gov.br/bitstream/11058/9477/1/A_nova_plataforma_da_vulnerabilidade_social.pdf . Acesso em 11 out 2021.

IOANNIDIS, J. P. A. Global perspective of COVID-19 epidemiology for a full-cycle pandemic. **European Journal of Clinical Investigation**, 25 out. 2020. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7646031/>>. Acesso em: 10 jun. 2021.

KLEINBAUM, D. G.; KLEIN, M. **Logistic regression: a self-learning text**. New-York: Springer, 2010.

JO, Y.; HONG, A.; SUNG, H. Density or Connectivity: What Are the Main Causes of the Spatial Proliferation of COVID-19 in Korea? **International Journal of Environmental Research and Public Health**, v. 18, n. 10, p. 5084, 11 maio 2021. Disponível: < <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34065031/> >. Acesso em: 23 set. 2021.

JOHNS HOPKINS UNIVERSITY & MEDICINE . **Coronavirus Resource Center** [online]. United States; 2022. Disponível em: <https://coronavirus.jhu.edu/map.html> . Acesso em 26 jan 2022.

KAMIDANI, S.; ROSTAD, C. A.; ANDERSON, E. J. COVID-19 Vaccine Development: A Pediatric Perspective. **Current Opinion in Pediatrics**, v. 33, n. 1, p. 144–151, fev. 2021. Disponível em: < <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33278108/> >. Acesso em: 02 ago.

2021.

KANNAN, S. et al. COVID-19 (Novel Coronavirus 2019) – **Recent Trends**. p. 6, 2019. Disponível em: < <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32141569/>>. Acesso em: 10 jan. 2021.

KARAYE, I. M.; HORNEY, J. A. The Impact of Social Vulnerability on COVID-19 in the U.S.: An Analysis of Spatially Varying Relationships. **American Journal of Preventive Medicine**, v. 59, n. 3, p. 317–325, 2020. Disponível em: < <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32703701/>>. Acesso em: 10 jun. 2021.

KERR, L. R. F. S. et al. Covid-19 no Nordeste do Brasil: primeiro ano de pandemia e incertezas que estão por vir. **Revista de Saúde Pública**, v. 55, 2 jun. 2021. Disponível em: <<https://www.scielo.br/j/rsp/a/8cfJVZpWJ9gR6VvqNqyMhKv/?lang=pt>>. Acesso em: 5 jun. 2021.

KONG, J. D.; TEKWA, E. W.; GIGNOUX-WOLFSOHN, S. A. Social, Economic, and Environmental Factors Influencing the Basic Reproduction Number of COVID-19 across Countries. **PloS One**, v. 16, n. 6, p. e0252373, 2021. Disponível em: < <https://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0252373>>. Acesso em: 10 jan. 2022.

KONTOPANTELIS, E. et al. Excess mortality in England and Wales during the first wave of the COVID-19 pandemic. **Journal of Epidemiology and Community Health**, v. 75, n. 3, p. 213–223, mar. 2021. Disponível em: < <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33060194/>>. Acesso em: 23 set. 2021.

LAM, T. T.-Y. et al. Identifying SARS-CoV-2-Related Coronaviruses in Malayan Pangolins. **Nature**, v. 583, n. 7815, p. 282–285, jul. 2020. Disponível em: < <https://www.nature.com/articles/s41586-020-2169-0>>. Acesso em: 10 jan. 2021.

LAUER, S. A. et al. The Incubation Period of Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) From Publicly Reported Confirmed Cases: Estimation and Application. **Annals of Internal Medicine**, 10 mar. 2020. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7081172/>>. Acesso em: 25 jul. 2020.

LICCIARDI, F. et al. SARS-CoV-2–Induced Kawasaki-Like Hyperinflammatory

Syndrome: A Novel COVID Phenotype in Children. **Pediatrics**, v. 146, n. 2, 1 ago. 2020. Disponível em: <<https://pediatrics.aappublications.org/content/146/2/e20201711>>. Acesso em: 23 ago. 2020.

LIGUORO, I. et al. SARS-COV-2 Infection in Children and Newborns: A Systematic Review. **European Journal of Pediatrics**, v. 179, n. 7, p. 1029–1046, jul. 2020. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32424745/>>. Acesso em: 10 jan. 2021.

LIN, J. E. et al. Neurological issues in children with COVID-19. **Neuroscience Letters**, v. 743, p. 135567, 19 jan. 2021. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33352286/>>. Acesso em: 02 mar. 2021.

LINGAPPAN, K. et al. Understanding the Age Divide in COVID-19: Why Are Children Overwhelmingly Spared? **American Journal of Physiology. Lung Cellular and Molecular Physiology**, 3 jun. 2020. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32491949/>>. Acesso em: 10 jan. 2021.

LIPPI, G.; SIMUNDIC, A.-M.; PLEBANI, M. Potential Preanalytical and Analytical Vulnerabilities in the Laboratory Diagnosis of Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). **Clinical Chemistry and Laboratory Medicine (CCLM)**, v. 58, n. 7, p. 1070–1076, 25 jun. 2020. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32172228/>>. Acesso em: 1º jan. 2021.

LONE, S. A.; AHMAD, A. COVID-19 pandemic – an African perspective. **Emerging Microbes & Infections**, v. 9, n. 1, p. 1300–1308, 2020. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32458760/>>. Acesso em: 10 jan. 2021.

LOTFI, M.; REZAEI, N. SARS-CoV-2: A Comprehensive Review from Pathogenicity of the Virus to Clinical Consequences. **Journal of Medical Virology**, 3 jun. 2020. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32492197/>>. Acesso em: 02 mar. 2021.

MACIEL, J. A. C.; CASTRO-SILVA, I. I.; FARIAS, M. R. de. Análise inicial da correlação espacial entre a incidência de COVID-19 e o desenvolvimento humano nos municípios do estado do Ceará no Brasil. **Revista Brasileira de Epidemiologia**, v. 23, p. e200057, 22 jun. 2020. Disponível em:<

<https://www.scielo.br/j/rbepid/a/nKC6pFSJnbKQsJHKNJhGMtF/?lang=pt>>. Acesso em: 10 jan. 2021.

MAKONI, M. South Africa Responds to New SARS-CoV-2 Variant. **The Lancet**, v. 397, n. 10271, p. 267, 23 jan. 2021. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33485437/>>. Acesso em: 23. set. 2021.

MANTOVANI, A. et al. Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) in Children and/or Adolescents: A Meta-Analysis. **Pediatric Research**, v. 89, n. 4, p. 733–737, mar. 2021. Disponível em: < <https://www.nature.com/articles/s41390-020-1015-2>>. Acesso em: 23 set. 2021.

MAO, R. et al. Manifestations and prognosis of gastrointestinal and liver involvement in patients with COVID-19: a systematic review and meta-analysis. **The Lancet. Gastroenterology & Hepatology**, v. 5, n. 7, p. 667–678, jul. 2020. Disponível em: < <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32405603/>>. Acesso em: 10 jan. 2021.

MARINHO, P. R. D. et al. Covid-19 in Brazil: A Sad Scenario. **Cytokine & Growth Factor Reviews**, Special Issue: COVID-19 Pathogenesis and Management. v. 58, p. 51–54, 1 abr. 2021. Disponível em: < <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33199180/>>. Acesso em: 06 mar. 2022.

MÁRQUEZ, E. J. et al. The Lethal Sex Gap: COVID-19. **Immunity & Ageing: I & A**, v. 17, p. 13, 2020. Disponível em: < <https://search.bvsalud.org/global-literature-on-novel-coronavirus-2019-ncov/resource/pt/covidwho-327060>>. Acesso em: 10 jan. 2021.

MARSON, F. A. L. COVID-19 - 6 Million Cases Worldwide and an Overview of the Diagnosis in Brazil: A Tragedy to Be Announced. **Diagnostic Microbiology and Infectious Disease**, v. 98, n. 2, p. 115113, 15 jun. 2020. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32682217/>>. Acesso em: 10 jan. 2021.

MARTINS-FILHO, P. R. et al. Socio-Economic Inequalities and COVID-19 Incidence and Mortality in Brazilian Children: A Nationwide Register-Based Study. **Public Health**, v. 190, p. 4–6, 1 jan. 2021. Disponível em: < <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33316478/>>. Acesso em: 13 jun. 2021.

MAVRAGANI, A. Tracking COVID-19 in Europe: Infodemiology Approach. **JMIR Public Health and Surveillance**, v. 6, n. 2, 20 abr. 2020. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7173241/>>. Acesso em: 12 jun. 2021.

MEISNER, B. A. et al. Interdisciplinary and Collaborative Approaches Needed to Determine Impact of COVID-19 on Older Adults and Aging: CAG/ACG and CJA/RCV Joint Statement. **Canadian Journal on Aging**, p. 1–11, 2020. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32408910/>>. Acesso em: 10 jan. 2021.

MELO, C. L. de et al. Acurácia da hipertensão arterial sistêmica autorreferida em adultos de Rio Branco, Acre. **Epidemiologia e Serviços de Saúde**, v. 28, n. 2, jun. 2019. Disponível em: <http://scielo.iec.gov.br/scielo.php?script=sci_abstract&pid=S1679-49742019000200025&lng=pt&nrm=iso&tlng=pt>. Acesso em: 9 fev. 2022.

MENEZES, M.A.; LIMA, L.M.; MARTINELLO, F. Laboratory diagnosis of SARS-CoV-2 by real time reverse transcriptase-polymerase chain reaction (RT-PCR). **Revista RBAC**, 2020. Disponível em: <http://www.rbac.org.br/artigos/diagnostico-laboratorial-do-sars-cov-2-por-transcricao-reversa-seguida-de-reacao-em-cadeia-da-polimerase-em-tempo-real-rt-pcr/> . Acesso em: 21 abr. 2022.

MOHAMOUD, Y. A.; KIRBY, R. S.; EHRENTAL, D. B. Poverty, Urban-Rural Classification and Term Infant Mortality: A Population-Based Multilevel Analysis. **BMC pregnancy and childbirth**, v. 19, n. 1, p. 40, 22 jan. 2019. Disponível em: <<https://bmcpregnancychildbirth.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12884-019-2190-1>>. Acesso em: 20 jun. 2021.

NG, D. C.-E. et al. Clinical and epidemiological characteristics of children with COVID-19 in Negeri Sembilan, Malaysia. **International Journal of Infectious Diseases**, v. 108, p. 347–352, jul. 2021. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34087485/>>. Acesso em: 11 set. 2021.

ORAN, D. P.; TOPOL, E. J. Prevalence of Asymptomatic SARS-CoV-2 Infection: A Narrative Review. **Annals of Internal Medicine**, 3 jun. 2020. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32491919/>>. Acesso em: 10 jan. 2021.

OMS. ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DE SAÚDE. **Síndrome inflamatória Multissistêmica em crianças e adolescentes temporariamente relacionada ao COVID-19** 2020 15 de

maio. Disponível em: <https://www.who.int/news-room/commentaries/detail/multisystem-inflammatory-syndrome-in-children-and-adolescents-om-covid-19> . Acesso em 20 de setembro de 2021.

OSIO, M. M. G. **Análise de modelos de regressão multiníveis simétricos**. 2013. Universidade de São Paulo, 2013.

OTERINO SERRANO, C. et al. Pediatric chest x-ray in covid-19 infection. **European Journal of Radiology**, v. 131, p. 109236, out. 2020. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32932176/>>. Acesso em: 10 jan. 2021.

PALMEIRA, P. de A.; VIANNA, R. P. de T. The Spread Of The Covid-19 Epidemic In Northeast Region, Brazil: Are There Differences In Risk Of Death According To The City Size? **Revista Brasileira de Ciências da Saúde**, v. 25, n. 1, 25 fev. 2021. Disponível em: <<https://periodicos.ufpb.br/index.php/rbcs/article/view/53364>>. Acesso em: 6 fev. 2022.

PARAÍBA. Secretaria de Estado da Saúde. **COVID-19 na Paraíba**, 2022a. Disponível em: <https://paraiba.pb.gov.br/diretas/saude/coronavirus/> . Acesso: 06 mar. de 2022.

PARAÍBA. Secretaria de Estado da Saúde. Gerência executiva de Vigilância em Saúde. **Boletim Epidemiológico nº82**. João Pessoa, PB. 11 de janeiro de 2022b. Disponível em: <https://paraiba.pb.gov.br/diretas/saude/coronavirus/arquivos/boletim-epidemiologico-82-covid-19-pb-dados-avaliados-ate-se-52.pdf>. Acesso em : 09 jan. 2022.

PARAÍBA. Secretaria de Estado da Saúde. Gerência executiva de Vigilância em Saúde. **Boletim Epidemiológico nº2**. João Pessoa, PB. 01 de abril de 2020c. Disponível em: <https://paraiba.pb.gov.br/diretas/saude/coronavirus/arquivos/boletim-epidemiologico-02-casos-covid-19.pdf>. Acesso em: 22 set. 2021.

PARAÍBA. Secretaria de Estado da Saúde. Gerência Executiva de Vigilância em Saúde - Gerência Operacional de Resposta Rápida -. **Plano de Contingência Estadual para Infecção Humana pelo Coronavírus (COVID-19)** /Secretaria de Estado da Saúde, Gerência Executiva de Vigilância em Saúde – Paraíba: Secretaria de Estado da Saúde, 2021d. Disponível em: <https://paraiba.pb.gov.br/diretas/saude/coronavirus/arquivos/plano-de-contingencia->

experimentais. **Jornal Vascular Brasileiro**, v. 19, 11 dez. 2020. Disponível em: <<http://www.scielo.br/jjvb/a/8S8Pfqnz8csmQJVqwgZT8gH/?lang=pt>>. Acesso em: 9 fev. 2022.

PRATA-BARBOSA, A. et al. Pediatric Patients with COVID-19 Admitted to Intensive Care Units in Brazil: A Prospective Multicenter Study. **Jornal De Pediatria**, v. 96, n. 5, p. 582–592, out. 2020. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32781034/>>. Acesso em: 10 jan. 2022.

PUENTE-PALACIOS, K. E.; LAROS, J. A. Análise multinível: contribuições para estudos sobre efeito do contexto social no comportamento individual. **Estudos de Psicologia (Campinas)**, v. 26, n. 3, p. 349–361, set. 2009. Disponível em: <<https://www.scielo.br/j/estpsi/a/W9bHL46rdj3YCqK6cgsCR6p/?lang=pt>>. Acesso em: 10 jan. 2021.

RAJAPAKSE, N.; DIXIT, D. Human and Novel Coronavirus Infections in Children: A Review. **Paediatrics and International Child Health**, v. 41, n. 1, p. 36–55, fev. 2021. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32584199/>>. Acesso em: 09 jan. 2022.

RAYMUNDO, C. E. et al. Spatial Analysis of COVID-19 Incidence and the Sociodemographic Context in Brazil. **PloS One**, v. 16, n. 3, p. e0247794, 2021. Disponível em: <<https://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0247794>>. Acesso em: 10 jan. 2022.

Rede CoVida. Ciência, Informação e Solidariedade. **Painel Coronavírus**. Disponível em: [Covid19br.org](https://covid19br.org) . Acesso em: 20 nov. 2021.

RIBEIRO, H. V. et al. City size and the spreading of COVID-19 in Brazil. **PLOS ONE**, v. 15, n.9,p.e0239699,23 set.2020. Disponível em:<<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32966344/>>. Acesso em: 10 jan. 2021.

RIPHAGEN, S. et al. Hyperinflammatory shock in children during COVID-19 pandemic. **Lancet (London, England)**, v. 395, n. 10237, p. 1607–1608, 2020. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32386565/>>. Acesso em: 13 jun. 2021.

ROSE, T. C. et al. Inequalities in COVID19 Mortality Related to Ethnicity and Socioeconomic Deprivation. **medRxiv**, p. 2020.04.25.20079491, 5 maio 2020. Disponível em: < <https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2020.04.25.20079491v2>>. Acesso em: 10 jan. 2021.

SAATCI, D. et al. Association Between Race and COVID-19 Outcomes Among 2.6 Million Children in England. **JAMA pediatrics**, v. 175, n. 9, p. 928–938, 1 set. 2021. Disponível: < <https://jamanetwork.com/journals/jamapediatrics/fullarticle/2780966>>. Acesso em: 06 mar. 2022.

SAGHAZADEH, A.; REZAEI, N. Immune-Epidemiological Parameters of the Novel Coronavirus - a Perspective. **Expert Review of Clinical Immunology**, v. 16, n. 5, p. 465–470, 2020. Disponível em: < <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32237901/>>. Acesso em: 10 set. 2021.

SAMPSON, V.; KAMONA, N.; SAMPSON, A. Could there be a link between oral hygiene and the severity of SARS-CoV-2 infections? **British Dental Journal**, v. 228, n. 12, p. 971–975, 2020. Disponível em: 13 jun. 2021.

SANTOS, J. A. F. Covid-19, causas fundamentais, classe social e território. **Trabalho, Educação e Saúde**, v. 18, n. 3, 2020. Disponível em: <http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_abstract&pid=S1981-77462020000300303&lng=en&nrm=iso&tlng=pt>. Acesso em: 21 fev. 2021.

SANTOS, J. A. F. Covid-19, causas fundamentais, classe social e território. **Trabalho, Educação e Saúde**, v. 18, n. 3, 2020. Disponível em: <http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_abstract&pid=S1981-77462020000300303&lng=en&nrm=iso&tlng=pt>. Acesso em: 21 fev. 2021.

SANTOS, C.S.A. **Os partos cesáreos e sua influência na mortalidade neonatal nos espaços regionalizados do estado da paraíba de 2009 a 2017**. [tese]. João Pessoa: Universidade Federal da Paraíba, 2021.

SEDIGHI, I. et al. A Multicenter Retrospective Study of Clinical Features, Laboratory Characteristics, and Outcomes of 166 Hospitalized Children with Coronavirus Disease 2019 (COVID-19): A Preliminary Report from Iranian Network for Research in Viral Diseases (INRVD). **Pediatric Pulmonology**, v. 57, n. 2, p. 498–507, fev. 2022.

Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34779156/>>. Acesso em: 06 mar. 2022.

SHADMI, E. et al. Health Equity and COVID-19: Global Perspectives. **International Journal for Equity in Health**, v. 19, n. 1, p. 104, 26 2020. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32586388/>>. Acesso em: 10 jan. 2021

SHAPIRO BEN DAVID, S. et al. COVID-19 in Children and the Effect of Schools Reopening on Potential Transmission to Household Members. **Acta Paediatrica (Oslo, Norway: 1992)**, v. 110, n. 9, p. 2567–2573, set. 2021. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8222890/>>. Acesso em: 10 jan. 2022.

SHE, J.; LIU, L.; LIU, W. COVID-19 Epidemic: Disease Characteristics in Children. **Journal of Medical Virology**, v. 92, n. 7, p. 747–754, 2020. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32232980/>>. Acesso em: 10 jan. 2021.

SHEIKH, A. et al. Reopening schools after the COVID-19 lockdown. **Journal of Global Health**, v.10,n.1,[s.d.]Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7321012/>>. Acesso em: 27 jul. 2020.

SHEN, Q. et al. COVID-19: Systemic Pathology and Its Implications for Therapy. **International Journal of Biological Sciences**, v. 18, n. 1, p. 386–408, 2022. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8692150/>>. Acesso em: 06 mar. 2022.

SILVA, M. M. M.; OLIVEIRA-FIGUEIREDO, D. S. T. de; CAVALCANTI, A. da C. Prevalência e fatores associados à sepse e choque séptico em pacientes oncológicos em terapia intensiva. **Revista Brasileira de Enfermagem**, v. 75, 24 set. 2021. Disponível em: <<http://www.scielo.br/j/reben/a/XfY5jd34JSdcLzLtFCpJF7z/?lang=pt>>. Acesso em: 5 mar. 2022.

SIMON JUNIOR, H. et al. Multisystem inflammatory syndrome associated with COVID-19 from the pediatric emergency physician's point of view. **Jornal De Pediatria**, v. 97, n. 2, p. 140–159, 2021. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32946801/>>. Acesso em: 03 mar. 2022.

SOMMET, N.; MORSELLI, D. Keep Calm and Learn Multilevel Logistic Modeling: A

Simplified Three-Step Procedure Using Stata, R, Mplus, and SPSS. **International Review of Social Psychology**, v. 30, n. 1, p. 203–218, 8 set. 2017. Disponível em: <<https://www.rips-irsp.com/articles/10.5334/irsp.90/>>. Acesso em: 10 jan. 2022.

SOUSA, G. S. de *et al.* Fatores associados à ideação suicida de universitários da área da saúde. **Revista Brasileira de Enfermagem**, v. 75, 26 nov. 2021. Disponível em: <<http://www.scielo.br/j/reben/a/Dh9T5gTnSDB9HP8RyzVHxqs/?lang=pt>>. Acesso em: 5 mar. 2022.

SPAULDING, A. B.; WATSON, D.; NORTON, L. Inpatient and Outpatient Differences in Pediatric Patients with Laboratory-confirmed COVID-19. **The Pediatric Infectious Disease Journal**, v. 41, n. 1, p. e19–e21, jan. 2022. Disponível em: <<https://pesquisa.bvsalud.org/global-literature-on-novel-coronavirus-2019ncov/resource/pt/covidwho-1447656>>. Acesso em: 03 mar. 2022.

STOK, F. M. *et al.* Social Inequality and Solidarity in Times of COVID-19. **International Journal of Environmental Research and Public Health**, v. 18, n. 12, p. 6339, 11 jun. 2021. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34208121/>>. Acesso em: 03 mar. 2022.

SUN, J. *et al.* COVID-19: Epidemiology, Evolution, and Cross-Disciplinary Perspectives. **Trends in Molecular Medicine**, v. 26, n. 5, p. 483–495, maio 2020. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32359479/>>. Acesso em: 13 jun. 2021.

TANG, S. *et al.* Mental Health and Its Correlates among Children and Adolescents during COVID-19 School Closure: The Importance of Parent-Child Discussion. **Journal of Affective Disorders**, v. 279, p. 353–360, 15 jan. 2021. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33099049/>>. Acesso em: 23 set. 2021.

TAVARES, F. F.; BETTI, G. The Pandemic of Poverty, Vulnerability, and COVID-19: Evidence from a Fuzzy Multidimensional Analysis of Deprivations in Brazil. **World Development**, v. 139, p. 105307, 1 mar. 2021. Disponível em: <<https://pesquisa.bvsalud.org/global-literature-on-novel-coronavirus-2019-ncov/resource/pt/covidwho-974734>>. Acesso em: 13 jun. 2021.

TEZER, H.; BEDİR DEMİRDAĞ, T. Novel coronavirus disease (COVID-19) in children. **Turkish Journal of Medical Sciences**, v. 50, n. 3, p. 592–603, 21 abr. 2020. Disponível em: < <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32304191/>>. Acesso em: 10 jan. 2021.

THE LANCET. COVID-19 in Brazil: “So What?” **The Lancet**, v. 395, n. 10235, p. 1461, 9 maio 2020. Disponível em: < <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32386576/>>. Acesso em: 10 jan. 2021.

THE LANCET PUBLIC HEALTH. COVID-19 in Spain: a predictable storm? **The Lancet. Public Health**, v. 5, n. 11, p. e568, nov. 2020. Disponível em: < <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33075295/>>. Acesso em 10 jan. 2021.

TU, H. *et al.* Current epidemiological and clinical features of COVID-19; a global perspective from China. **The Journal of Infection**, v. 81, n. 1, p. 1–9, jul. 2020. Disponível em: < <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32315723/>>. Acesso em: 10 jan. 2021.

VELLINGA, A. *et al.* Principles of multilevel analysis and its relevance to studies of antimicrobial resistance. **Journal of Antimicrobial Chemotherapy**, v. 67, n. 10, p. 2316–2322, 1 out. 2012. Disponível em: <<https://academic.oup.com/jac/article/67/10/2316/725219>>. Acesso em: 13 jun. 2021.

VERHAGEN, M. D. *et al.* Forecasting spatial, socioeconomic and demographic variation in COVID-19 health care demand in England and Wales. **BMC Medicine**, v. 18, 29 jun. 2020. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7321716/>>. Acesso em: 12 jun. 2021.

VOLZ, E. *et al.* Transmission of SARS-CoV-2 Lineage B.1.1.7 in England: Insights from Linking Epidemiological and Genetic Data. **medRxiv**, p. 2020.12.30.20249034, 4 jan. 2021a. Disponível em: < <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33767447/>>. Acesso em: 13 jun. 2021.

VOLZ, E. *et al.* Evaluating the Effects of SARS-CoV-2 Spike Mutation D614G on Transmissibility and Pathogenicity. **Cell**, v. 184, n. 1, p. 64– 75.e11, 7 jan. 2021b. Disponível em: < <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33275900/>>. Acesso em: 20 set. 2021.

WAITZBERG, R. *et al.* Israel's response to the COVID-19 pandemic: tailoring measures for vulnerable cultural minority populations. **International Journal for Equity in Health**, v. 19, 19 maio 2020. Disponível em:

<<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7235537/>>. Acesso em: 26 jul. 2020.

WALLS, A. C. *et al.* Structure, Function, and Antigenicity of the SARS-CoV-2 Spike Glycoprotein. **Cell**, v. 181, n. 2, p. 281- 292.e6, 16 abr. 2020. Disponível em: <

https://www.invivogen.com/sars2-structure-expression-vectors?gclid=Cj0KCQiA95aRBhCsARIsAC2xvfyfHeD0My3lZN0PUbfALN4SBPIfkhuweXxX9gbcCho3mNV5oiqgqJ4aAiZMEALw_wcB>. Acesso em: 10 jan. 2021.

WANG, C. *et al.* A novel coronavirus outbreak of global health concern. **Lancet (London, England)**, v. 395, n. 10223, p. 470–473, 2020a. Disponível em: < <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31986257/>>. Acesso em: 20 set. 2021.

WANG, D. *et al.* Clinical Characteristics of 138 Hospitalized Patients With 2019 Novel Coronavirus–Infected Pneumonia in Wuhan, China. **JAMA**, v. 323, n. 11, p. 1061–1069, 17 mar. 2020b. Disponível em: <

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7042881/>>. Acesso em: 10 jan. 2021.

WEISSMAN, D. *et al.* D614G Spike Mutation Increases SARS CoV-2 Susceptibility to Neutralization. **Cell Host & Microbe**, v. 29, n. 1, p. 23- 31.e4, 13 jan. 2021. Disponível em: [https://www.bio-rad.com/pt-br/category/bio-plex-multiplex-sars-cov-2-serology-neutralization-](https://www.bio-rad.com/pt-br/category/bio-plex-multiplex-sars-cov-2-serology-neutralization-assays?ID=QIZX4YSCUMB7&WT_knsh_id=_kenshoo_clickid_&WT_mc_id=211004032408&WT_srch=1&gclid=Cj0KCQiA95aRBhCsARIsAC2xvfxbgqzB-0brY5ENtCPiXOB7S4z-TNrcEdV-XB0gtb941cPrvU4RoaAvdhEALw_wcB)

[assays?ID=QIZX4YSCUMB7&WT_knsh_id=_kenshoo_clickid_&WT_mc_id=211004032408&WT_srch=1&gclid=Cj0KCQiA95aRBhCsARIsAC2xvfxbgqzB-0brY5ENtCPiXOB7S4z-TNrcEdV-XB0gtb941cPrvU4RoaAvdhEALw_wcB](https://www.bio-rad.com/pt-br/category/bio-plex-multiplex-sars-cov-2-serology-neutralization-assays?ID=QIZX4YSCUMB7&WT_knsh_id=_kenshoo_clickid_&WT_mc_id=211004032408&WT_srch=1&gclid=Cj0KCQiA95aRBhCsARIsAC2xvfxbgqzB-0brY5ENtCPiXOB7S4z-TNrcEdV-XB0gtb941cPrvU4RoaAvdhEALw_wcB)>. Acesso em: 13 jun. 2021.

WHITTAKER, E. *et al.* Clinical Characteristics of 58 Children With a Pediatric Inflammatory Multisystem Syndrome Temporally Associated With SARS-CoV-2. **JAMA**, 8 jun. 2020. Disponível em: < <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32511692/>>. Acesso em: 10 jan. 2021.

WIERSINGA, W. J. *et al.* Pathophysiology, Transmission, Diagnosis, and Treatment of Coronavirus Disease 2019 (COVID-19): A Review. **JAMA**, 10 jul. 2020. Disponível em:

<<https://jamanetwork.com/journals/jama/fullarticle/2768391>>. Acesso em: 9 ago. 2020.

WILSON, M. E.; CHEN, L. H. Travellers give wings to novel coronavirus (2019-nCoV). **Journal of Travel Medicine**, v. 27, n. 2, 13 mar. 2020. Disponível em: <<https://doi.org/10.1093/jtm/taaa015>>. Acesso em: 12 jun. 2021.

WHO. World Health Organization. Classification of Omicron (B.1.1.529): SARS-CoV-2 Variant of Concern. **News**, 2022a. Available from: [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) . Cited: 2022 jan 31.

WHO. World Health Organization . **Novel Coronavirus (2019-nCoV): situation report 1**. [Internet]. Genebra: World Health Organization; 2020b. Available from: <https://www.who.int/docs/default-source/coronaviruse/situation-reports/20200121-sitrep-1-2019-ncov.pdf>. Cited 2021 dez 05.

WHO. World Health Organization. **Weekly Epidemiological update on COVID-19 – 8 June 2021**. [Internet]. Genebra: World Health Organization, 2021c <https://www.who.int/publications/m/item/weekly-epidemiological-update-on-covid-19---8-june-2021>. Cited 2021 dez 05.

WHO. World Health Organization. **Esboço do panorama das vacinas candidatas COVID-19**. [Internet]. Genebra: World Health Organization; 2021d. Disponível em: <https://www.who.int/publications/m/item/draft-landscape-of-covid-19-candidate-vaccines>. Cited 2021 dez 05.

WHO. World Health Organization. Enhancing response to Omicron SARS-CoV-2 variant: Technical brief and priority actions for Member States. **Technical document**, 2022e. Disponível em: [https://www.who.int/publications/m/item/enhancing-readiness-for-omicron-\(b.1.1.529\)-technical-brief-and-priority-actions-for-member-states](https://www.who.int/publications/m/item/enhancing-readiness-for-omicron-(b.1.1.529)-technical-brief-and-priority-actions-for-member-states) . Cited: 2022 jan 01.

WHO. World Health Organization Product Information. **Vacina COVID-19 (Ad26.COVS2-S [recombinante])**. Janssen – Cilag International NV. Bélgica, 2021d. Disponível em: <https://extranet.who.int/pqweb/vaccines/who-recommendation-janssen-cilag-international-nv-belgium-covid-19-vaccine-ad26cov2-s> . Data de acesso: 07/09/2021.

WHO. World Health Organization. **Tracking SARS-CoV-2 variants**, 2022g. Disponível: <https://www.who.int/en/activities/tracking-SARS-CoV-2-variants/> . Data de acesso: 06/02/2022.

XIMENES, R. A. de A. *et al.* Covid-19 no nordeste do Brasil: entre o lockdown e o relaxamento das medidas de distanciamento social. **Ciência & Saúde Coletiva**, v. 26, p. 1441–1456, 19 abr. 2021. Disponível em: < <https://www.scielo.br/j/csc/a/tPJ3Mn4n7RVMWBz4VyRFB5S/>>. Acesso em: 13 jun. 2021.

XU, H. *et al.* High Expression of ACE2 Receptor of 2019-NCoV on the Epithelial Cells of Oral Mucosa. **International Journal of Oral Science**, v. 12, n. 1, p. 8, 24 2020. Disponível em: < <https://search.bvsalud.org/global-literature-on-novel-coronavirus-2019-ncov/resource/en/covidwho-997807>>. Acesso em: 10 jan. 2021.

YANG, J. *et al.* Prevalence of comorbidities and its effects in patients infected with SARS-CoV-2: a systematic review and meta-analysis. **International Journal of Infectious Diseases**, v. 94, p. 91–95, maio 2020a. Disponível em: < <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32173574/>>. Acesso em: 10 jan. 2022.

YANG, Y. *et al.* SARS-CoV-2: characteristics and current advances in research. **Virology Journal**, v. 17, 29 jul. 2020b. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7387805/>>. Acesso em: 9 ago. 2020.

YUKI, K.; FUJIOGI, M.; KOUTSOGIANNAKI, S. COVID-19 pathophysiology: A review. **Clinical Immunology (Orlando, Fla.)**, v. 215, p. 108427, jun. 2020. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7169933/>>. Acesso em: 9 ago. 2020.

ZHOU, F. *et al.* Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. **Lancet (London, England)**, v. 395, n. 10229, p. 1054–1062, 2020a. Disponível em: < <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32171076/>>. Acesso em: 10 jan. 2021.

ZHOU, P. *et al.* A pneumonia outbreak associated with a new coronavirus of probable bat origin. **Nature**, v. 579, n. 7798, p. 270–273, 2020b. Disponível em: < <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32015507/>>. Acesso em: 20 dez. 2020.

APÊNDICE A – COMANDOS DO R

PARA REGRESSÃO LOGISTICA

```
#####
Regressão logística #####
#####

rm(list=ls())

banco=nomedobanco
attach(banco)
names(banco)
banco[banco=="9",]<-NA
banco[banco=="99"]<-NA

#retirando 99 das variáveis
for(i in 1:length(variável)){ if(variável[i] == 99){
variável[i] = NA}}

#transformando variável categórica em numérica
variável<-as.numeric(variável)

#transformando variável numérica em categórica
variável<-as.factor(variável)

##Análise univariada
v1=glm(variávelsfecho~ as.factor(variávelindependente), family
= binomial)
summary(v1)

##Elaborando os modelos
modelo0=glm(variávelsfecho~ variávelindependentenumérica
+as.factor(variávelindependentecategórica)
+as.factor(variávelindependentecategórica), family = binomial)
summary(modelo0)

#Outros testes
library(fmsb)
NagelkerkeR2(modelo)

#Curva ROC
install.packages("Epi", type="binary")
library(Epi)
ROC(form= variávelsfecho ~ variávelindependentenumérica +
as.factor(variávelindependentecategórica)+
as.factor(variávelindependentecategórica),plot="ROC")

#Odds Ratio
odds=exp(coefficients(modelo))
```

```

odds

#Intervalo da Odds Ratio
phi<-summary(modelo)$dispersion
w<-modelo$weights
xm<-model.matrix(modelo)
wm<-diag(w)

#Erro Padrão dos Coeficientes
K<-sqrt(phi*diag(solve(t(xm)%*%wm%*%xm)))
li=modelo$coef+qnorm(0.025)*K #limite inferior
ls=modelo$coef+qnorm(0.975)*K #limite superior

#Excluindo os exponenciais
options(scipen=99999)

### IC 95% confiança OR
cbind(exp(li),exp(ls))
#####
#

```

PARA ANÁLISE MULTINÍVEL

```

#####
####  LIVRARIAS NECESSÁRIAS PARA O MODELO  ####
#####

library(lme4) # for multilevel models
library(haven) # for reading sav data
library(sjstats) # for calculating intra-class correlation (ICC)
library(dplyr) # for function mutate
library(tidyr) # for function gather
library(ggplot2) # for graphics
library(effects) # for plotting parameter effects
library(jttools) # for transformaing model summaries
library(ROCR) # for calculating area under the curve (AUC)
statistic
library(pROC)
library(ROSE)

#####
###  IMPORTAR BANCO DE DADOS  ###
#####

attach(banco)
head(banco)
name(banco)

#####

```

```

#PADRONIZANDO AS VARIÁVEIS PARA O MODELO
#####

desfecho <- banco %>%
  mutate(CS_SEXO = factor(CS_SEXO, levels = c("F", "M")),
         CS_RACA = ifelse(CS_RACA == 99, NA, CS_RACA),
         CS_ZONA = as.numeric(ifelse(CS_ZONA==99, NA, CS_ZONA)),
         DISPNEIA = as.factor(DISPNEIA)),
         PORTE_POP = as.numeric(PORTE_POP),
         PORTE_POP_CAT = factor(PORTE_POP_CAT),
         IVS = as.numeric(IVS),
         IDH = as.numeric(IDH),
         GINI = as.numeric(GINI))

### Inspect Missing Data (visualizar os NA nas variáveis)

uti_covid %>%
  summarise_each(list(~sum(is.na(.)))) %>%
  gather()

### Omitindo NAs

uti_covid <- uti_covid %>%
  filter(!is.na(CS_RACA))

uti_covid <- uti_covid %>%
  filter(!is.na(CS_ZONA))

#####
### CENTRALIZANDO AS VARIÁVEIS ###
#####

# Prior to fitting a multilevel model, it is necessary to center
the predictors by using an
# appropriately chosen centering method (i.e. grand-mean centering
or within-cluster centering),
# because the centering approach matters for the interpretation
of the model estimates. Following
# the advice of Enders and Tofighi (2007), we should use within-
cluster centering for the first-level
# predictors and grand-mean centering for the second-level
predictors.

variável_desfecho <- variável_desfecho %>%
  mutate(variável_explicativa_nivel1_1 =
if_else(variável_explicativa_nivel1_1 == "categoriaA", 0, 1),
         variável_explicativa_nivel2_1=
as.numeric(variável_explicativa_nivel2_1))%>%
  group_by(cluster) %>%
  mutate(variável_explicativa_nivel1_1 =
variável_explicativa_nivel1_1 -
mean(variável_explicativa_nivel1_1),

```

```

      variável_explicativa_nivel1_2      =
variável_explicativa_nivel1_2      -
mean(variável_explicativa_nivel1_2),
      variável_explicativa_nivel1_3      =
variável_explicativa_nivel1_3      -
mean(variável_explicativa_nivel1_3,na.rm = T),
      variável_explicativa_nivel2_2      =
variável_explicativa_nivel2_2      -
mean(variável_explicativa_nivel2_2 ),na.rm = T)%>%
  ungroup() %>%
  mutate(variável_explicativa_nivel2_1=
(variável_explicativa_nivel2_1-
mean(variável_explicativa_nivel2_1))/100000,
      variável_explicativa_nivel2_3      =
variável_explicativa_nivel2_3      -
mean(variável_explicativa_nivel2_3 ),
      variável_explicativa_nivel2_4      =
variável_explicativa_nivel2_4      -
mean(variável_explicativa_nivel2_4),
      variável_explicativa_nivel2_5      =
variável_explicativa_nivel2_5      -
mean(variável_explicativa_nivel2_5))

```

```
head(desfecho_center)
```

```
#####
##### MODELO VAZIO SÓ COM INTERCEPTO#####
#####
```

```

# To specify a multilevel model, we use the glmer function from
the lme4 package. Note that the random
# effect term should be included in parentheses. In addition,
within the parentheses, the random slope
# term(s) and the cluster terms should be separated by |. Note
that we use an additional argument
# control = glmerControl(optimizer = "bobyqa", optCtrl =
list(maxfun=2e5)) in the glmer function to
# specify a higher number of maximum iterations than default
(10000). This might be necessary because
# a multilevel model may require a large number of iterations to
converge.

```

```

# We start by specifying an intercept-only model, in order to
assess the impact of the clustering
# structure of the data.

```

```

Model_Multi_Intercept <- glmer(formula = desfecho ~ 1 +
(1|cluster),
                                family = binomial("logit"),
                                data = desfecho_center,
                                control = glmerControl(optimizer =
"bobyqa", optCtrl = list(maxfun=2e5)))

```

```

summary(Model_Multi_Intercept)

### Below we calculate the ICC (intra-class correlation) of the
intercept-only model.

performance::icc(Model_Multi_Intercept)

#####
##### MODELO COM VARIÁVEIS #####
#####

Model_Multi_Full_1 <- glmer(UTI ~ variável_explicativa_nivel1_1
+ variável_explicativa_nivel1_2 + variável_explicativa_nivel1_3
+ variável_explicativa_nivel2_1 + variável_explicativa_nivel2_2
+ variável_explicativa_nivel2_3 + variável_explicativa_nivel2_4
+ variável_explicativa_nivel2_5 + (1 +
variável_explicativa_nivel1_1 + variável_explicativa_nivel1_2 +
variável_explicativa_nivel1_3 |cluster),
family = binomial("logit"),
data = desfecho_center,
control = glmerControl(optimizer =
"bobyqa", optCtrl = list(maxfun=2e5)))

summary(Model_Multi_Full_1)

#####
#ODDS RATIO
#####

OR <- exp(fixef(Model_Multi_Full_1))
OR

#####
##INTERVALO DE CONFIANÇA DA ODDS RATIO##
#####
exp(estimativa-erropadrao)
exp(estimativa+erropadrao)

#####
####CURVA ROC#####
#####
pred <- fitted(Model_Multi_Full_1)
banco1<-data.frame(desfecho$desfecho,pred)

# Gráfico da curva ROC

a<-roc(banco1[,1], banco1[,2],
main="ROC1")
a
ci(a)
roc.curve(banco1[,1], banco1[,2], main="título do gráfico")

```

```
#####  
###deviance#####  
#####
```

```
deviance(Model_Multi_Full_1)
```

```
#####
```

ANEXO A – FICHA DE SRAG PARA PACIENTE HOSPITALIZADO – FRENTE

 MINISTÉRIO DA SAÚDE SECRETARIA DE VIGILÂNCIA EM SAÚDE		Nº _____ SIVEP Gripe SISTEMA DE INFORMAÇÃO DE VIGILÂNCIA EPIDEMIOLÓGICA DA GRIPE	
FICHA DE REGISTRO INDIVIDUAL - CASOS DE SÍNDROME RESPIRATÓRIA AGUDA GRAVE HOSPITALIZADO			
CASO DE SÍNDROME RESPIRATÓRIA AGUDA GRAVE (SRAG-HOSPITALIZADO): Indivíduo hospitalizado com febre, mesmo que referida, acompanhada de tosse ou dor de garganta e que apresente dispneia ou saturação de O ₂ < 95% ou desconforto respiratório ou que evoluiu para óbito por SRAG independente de internação.			
1	Data do preenchimento da ficha de notificação:	2	Data de 1ºs sintomas da SRAG:
3	UF: _____	4	Município: _____
		Código (IBGE): _____	
5	Unidade de Saúde: _____	Código (CNES): _____	
6 CPF do paciente: _____			
7 Nome: _____		8 Sexo: ☐ 1-Masculino ☐ 2-Feminino ☐ 9-Ignorado	
9 Data de nascimento: _____		10 (ou) Idade: _____ 1-Dia 2-Mês 3-Ano _____	
11 Gestante: ☐ 1-1º Trimestre ☐ 2-2º Trimestre ☐ 3-3º Trimestre ☐ 4-Idade Gestacional Ignorada ☐ 5-Não se aplica ☐ 9-Ignorado			
12 Raça/Cor: ☐ 1-Branca ☐ 2-Preta ☐ 3-Amarela ☐ 4-Parda ☐ 5-Indígena ☐ 9-Ignorado			
13 Se indígena, qual etnia? _____			
14 Escolaridade: ☐ 0-Sem escolaridade/Analfabeto ☐ 1-Fundamental 1º ciclo (1ª a 5ª série) ☐ 2-Fundamental 2º ciclo (6ª a 9ª série) ☐ 3-Médio (1º ao 3º ano) ☐ 4-Superior ☐ 5-Não se aplica ☐ 9-Ignorado			
15 Nome da mãe: _____			
16 CEP: _____			
17 UF: _____		18 Município: _____	
		Código (IBGE): _____	
19 Bairro: _____		20 Logradouro (Rua, Avenida, etc.): _____	
		21 Nº: _____	
22 Complemento (apto, casa, etc.): _____		23 (DDD) Telefone: _____	
24 Zona: ☐ 1-Urbana ☐ 2-Rural ☐ 3-Periurbana ☐ 9-Ignorado		25 País: (se residente fora do Brasil) _____	
26 É caso proveniente de surto de SG que evoluiu para SRAG? ☐ 1-Sim ☐ 2-Não ☐ 9-Ignorado			
27 Trata-se de caso com infecção de SRAG adquirida após internação hospitalar? ☐ 1-Sim ☐ 2-Não ☐ 9-Ignorado			
28 Paciente trabalha ou tem contato direto com aves ou suínos? ☐ 1-Sim ☐ 2-Não ☐ 9-Ignorado			
29 Sinais e Sintomas: 1-Sim 2-Não 9-Ignorado ☐ Febre ☐ Tosse ☐ Dor de Garganta ☐ Dispneia ☐ Desconforto Respiratório ☐ Saturação O ₂ < 95% ☐ Diarreia ☐ Vômito ☐ Outros _____			
30 Possui fatores de risco/comorbidades? ☐ 1-Sim ☐ 2-Não ☐ 9-Ignorado			
Se sim, qual(is)? (Marcar X)			
☐ Puérpera (até 45 dias do parto)		☐ Doença Cardiovascular Crônica	
☐ Síndrome de Down		☐ Doença Hepática Crônica	
☐ Diabetes mellitus		☐ Doença Neurológica Crônica	
☐ Imunodeficiência/Imunodepressão		☐ Doença Renal Crônica	
☐ Outros _____		☐ Doença Hematológica Crônica	
		☐ Asma	
		☐ Outra Pneumopatia Crônica	
		☐ Obesidade, IMC _____	
31 Recebeu vacina contra Gripe na última campanha? ☐ 1-Sim ☐ 2-Não ☐ 9-Ignorado		32 Data da vacinação: _____	
Se < 6 meses: a mãe recebeu a vacina? ☐ 1-Sim ☐ 2-Não ☐ 9-Ignorado			
a mãe amamenta a criança? ☐ 1-Sim ☐ 2-Não ☐ 9-Ignorado			
Se >= 6 meses e <= 8 anos:			
Data da dose única 1/1: _____ (dose única para crianças vacinadas em campanhas de anos anteriores)			
Data da 1ª dose: _____ (1ª dose para crianças vacinadas pela primeira vez)			
Data da 2ª dose: _____ (2ª dose para crianças vacinadas pela primeira vez)			

ANEXO A – FICHA DE SRAG PARA PACIENTE HOSPITALIZADO – VERSO

Dados de Atendimento	33	Usou antiviral para gripe? ☐ ☐ ☐ 1-Sim 2-Não 9-Ignorado	34	Qual antiviral? ☐ ☐ ☐ 1-Osetamivir 2-Zanamivir 3-Outro, especifique: _____	35	Data início do tratamento ____/____/____
	36	Houve internação? ☐ ☐ ☐ 1-Sim 2-Não 9-Ignorado	37	Data da internação por SRAG: _____	38	UF de internação: _____
	39	Município de internação: _____			Código (IBGE): ____/____/____	
	40	Unidade de Saúde de internação: _____			Código (CNES): ____/____/____	
	41	Internado em UTI? ☐ ☐ ☐ 1-Sim 2-Não 9-Ignorado	42	Data da entrada na UTI: _____	43	Data da saída da UTI: _____
	44	Uso de suporte ventilatório: ☐ ☐ ☐ 1-Sim, invasivo 2-Sim, não invasivo 3-Não 9-Ignorado	45	Raio X de Tórax: ☐ ☐ ☐ ☐ ☐ 1-Normal 2-Infiltrado intersticial 3-Consolidação 4-Misto 5-Outro: _____ 6-Não realizado 9-Ignorado	46	Data do Raio X: _____
	47	Coletou amostra? ☐ ☐ ☐ 1-Sim 2-Não 9-Ignorado	48	Data da coleta: _____	49	Tipo de amostra: ☐ ☐ ☐ 1-Secreção de Naso-orofaringe 2-Lavado Brônco-alveolar 3-Tecido post-mortem 4-Outra, qual? _____ 9-Ignorado
Dados Laboratoriais	50	Nº Requisição do GAL: _____				
	51	Resultado da IF: ☐ ☐ ☐ ☐ ☐ ☐ 1-Positivo 2-Negativo 3-Inconclusivo 4-Não realizado 5-Aguardando resultado 9-Ignorado			52	Data do resultado da IF: _____
	53	Agente Etiológico – IF: 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) ☐ Vírus Sincicial Respiratório ☐ Parainfluenza 1 ☐ Parainfluenza 2 ☐ Parainfluenza 3 ☐ Adenovírus ☐ Outro vírus respiratório, especifique: _____				
	54	Laboratório que realizou IF: _____			Código (CNES): ____/____/____	
	55	Resultado da RT-PCR: ☐ ☐ ☐ ☐ ☐ ☐ 1-Detectável 2-Não Detectável 3-Inconclusivo 4-Não realizado 5-Aguardando resultado 9-Ignorado			56	Data do resultado RT-PCR: _____
	57	Agente Etiológico – RT-PCR: 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-Yamagata 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) ☐ Vírus Sincicial Respiratório ☐ Parainfluenza 1 ☐ Parainfluenza 2 ☐ Parainfluenza 3 ☐ Parainfluenza 4 ☐ Adenovírus ☐ Metapneumovírus ☐ Bocavírus ☐ Rinovírus ☐ Outro vírus respiratório, especifique: _____				
	58	Laboratório que realizou RT-PCR: _____			Código (CNES): ____/____/____	
Conclusão	59	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			60	Critério de Encerramento: ☐ ☐ ☐ 1-Laboratorial 2-Vínculo-Epidemiológico 3-Clinico
	61	Evolução do Caso: ☐ ☐ ☐ 1-Cura 2-Óbito 9-Ignorado	62	Data da alta ou óbito: _____	63	Data do Encerramento: _____
64 OBSERVAÇÕES: _____						
65 Profissional de Saúde Responsável: _____					66 Registro Conselho/Matrícula: _____	

ANEXO B - PARECER CONSUBSTANCADO DO COMITÊ DE ÉTICA E PESQUISA –

FOLHA 1

CENTRO DE CIÊNCIAS DA
SAÚDE DA UNIVERSIDADE
FEDERAL DA PARAÍBA -
CCS/UFPB

**PARECER CONSUBSTANCADO DO CEP****DADOS DO PROJETO DE PESQUISA**

Título da Pesquisa: Desigualdades sociais e COVID-19 em crianças e adolescentes.

Pesquisador: Lecidamia Cristina Leite Damascena

Área Temática:

Versão: 1

CAAE: 39914320.2.0000.5188

Instituição Proponente: Universidade Federal da Paraíba

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 4.451.797

Apresentação do Projeto:

Projeto de pesquisa do PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM MODELOS DE DECISÃO E SAÚDE com os Orientadores: Ana Maria Gondim Valença e Hemílio Fernandes Campos Coelho.

Objetivo da Pesquisa:

Objetivo Primário: Identificar como as desigualdades sociais influenciam no prognóstico e óbito de crianças e adolescentes infectadas pelo Covid-19 no estado da Paraíba.

Objetivo Secundário:

- Caracterizar o perfil clínico-epidemiológico de crianças e adolescentes diagnosticadas com Covid-19;
- Identificar variáveis relacionadas às desigualdades sociais e ao Covid-19;
- Elaborar um modelo estatístico que estime quais são os fatores de risco para o óbito em crianças e adolescentes com Covid-19.

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

Riscos: A inconsistência dos dados podem ocasionar o risco de divulgação de informações equivocadas; Risco de segurança da informação.

Benefícios: Identificação de um perfil de crianças e adolescentes acometidos por COVID-19;

Endereço: UNIVERSITÁRIO S/N

Bairro: CASTELO BRANCO

CEP: 58.051-900

UF: PB

Município: JOÃO PESSOA

Telefone: (83)3216-7791

Fax: (83)3216-7791

E-mail: comitedeetica@ccs.ufpb.br

ANEXO B – PARECER CONSUBSTANCADO DO COMITÊ DE ÉTICA E PESQUISA –

FOLHA 2

CENTRO DE CIÊNCIAS DA
SAÚDE DA UNIVERSIDADE
FEDERAL DA PARAÍBA -
CCS/UFPB



Continuação do Parecer: 4.451.797

investigação de fatores que podem contribuir para o óbito por COVID-19 em crianças e adolescentes;
Identificação de variáveis sociais que podem influenciar no prognóstico e óbito por COVID-19 em crianças e adolescentes no estado da Paraíba.

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

Tratar-se-á de um estudo retrospectivo, exploratório, descritivo, com abordagem quantitativa, com o intuito de identificar como as desigualdades sociais influenciam nas taxas de morbimortalidade do Covid-19 em crianças e adolescentes.

Para utilização dos dados referentes as crianças e adolescentes notificados com COVID-19 no estado da Paraíba, este projeto será submetido a fim de requisitar a anuência da Secretaria Estadual de Saúde, respeitando a Resolução Nº 466/2012 do Conselho Nacional de Saúde – CNS, que trata de pesquisa envolvendo seres humanos. Por se tratar de dados secundários, não será obtido consentimento dos indivíduos da amostra por Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE).

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

Anexados.

Recomendações:

Todos os resultados de uma pesquisa deverão ser divulgados junto aos participantes da mesma, assim como na(s) instituição(ões) onde os dados foram obtidos. ACONSELHAMOS A TODOS OS PESQUISADORES (RESPONSÁVEL/ASSOCIADO/ASSISTENTE) QUE ANTES DO ENVIO DE QUALQUER PROTOCOLO DE PESQUISA, VIA PLATAFORMA BRASIL, SEJA FEITA UMA LEITURA DA RESOLUÇÃO N. 466/12, ASSIM COMO DA NORMA OPERACIONAL N. 001/13, AMBAS DO CONSELHO NACIONAL DE SAÚDE.

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

Considero este projeto APROVADO.

Este é meu parecer, salvo melhor juízo.

Considerações Finais a critério do CEP:

Certifico que o Comitê de Ética em Pesquisa do Centro de Ciências da Saúde da Universidade Federal da Paraíba – CEP/CCS aprovou a execução do referido projeto de pesquisa. Outrossim, informo que a autorização para posterior publicação fica condicionada à submissão do Relatório Final na Plataforma Brasil, via Notificação, para fins de apreciação e aprovação por este egrégio Comitê.

Endereço: UNIVERSITÁRIO S/N

Bairro: CASTELO BRANCO

CEP: 58.051-900

UF: PB

Município: JOÃO PESSOA

Telefone: (83)3216-7791

Fax: (83)3216-7791

E-mail: comitedeetica@ccs.ufpb.br

ANEXO B - PARECER CONSUBSTANCADO DO COMITÊ DE ÉTICA E PESQUISA –

FOLHA 3

CENTRO DE CIÊNCIAS DA
SAÚDE DA UNIVERSIDADE
FEDERAL DA PARAÍBA -
CCS/UFPB



Continuação do Parecer: 4.451.797

Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_DO_PROJETO_1651426.pdf	06/11/2020 17:27:33		Aceito
Orçamento	ORCAMENTO.docx	05/11/2020 21:29:40	Lecidamia Cristina Leite Damascena	Aceito
Cronograma	CRONOGRAMA.docx	05/11/2020 21:29:20	Lecidamia Cristina Leite Damascena	Aceito
Outros	CERTIDAO.pdf	05/11/2020 21:22:43	Lecidamia Cristina Leite Damascena	Aceito
Outros	CartadeAnuenciadeLecidamia.PDF	05/11/2020 21:18:42	Lecidamia Cristina Leite Damascena	Aceito
Outros	Termodecompromissodeutilizaçãodos.doc	05/11/2020 20:59:50	Lecidamia Cristina Leite Damascena	Aceito
Declaração de Pesquisadores	TERMODERESPONSABILIDADEDOPEQUISADOR.docx	05/11/2020 20:58:19	Lecidamia Cristina Leite Damascena	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	Projeto_Covid_PlataformaBrasil.docx	05/11/2020 20:57:12	Lecidamia Cristina Leite Damascena	Aceito
Folha de Rosto	Folhaderostoufpb.pdf	05/11/2020 20:56:13	Lecidamia Cristina Leite Damascena	Aceito

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

JOAO PESSOA, 10 de Dezembro de 2020

Assinado por:

Eliane Marques Duarte de Sousa
(Coordenador(a))

Endereço: UNIVERSITARIO S/N

Bairro: CASTELO BRANCO

CEP: 58.051-900

UF: PB

Município: JOAO PESSOA

Telefone: (83)3216-7791

Fax: (83)3216-7791

E-mail: comitedeetica@ccs.ufpb.br

