

UNIVERSIDADE ESTADUAL DE PONTA GROSSA
PRÓ-REITORA DE PESQUISA E PÓS-GRADUAÇÃO
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS BIOMÉDICAS

SUSAN NATIELLI SCHEIDT

**INFLUÊNCIA DA PANDEMIA DO SARS-COV-2 NO ATENDIMENTO PEDIÁTRICO:
PERFIL DE ATENDIMENTO PRESTADO EM UM HOSPITAL UNIVERSITÁRIO**

PONTA GROSSA

2023

SUSAN NATIELLI SCHEIDT

**INFLUÊNCIA DA PANDEMIA DO SARS-COV-2 NO ATENDIMENTO PEDIÁTRICO:
PERFIL DE ATENDIMENTO PRESTADO EM UM HOSPITAL UNIVERSITÁRIO**

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-graduação em Ciências Biomédicas da Universidade Estadual de Ponta Grossa, como requisito parcial para a obtenção do título de Mestre em Ciências Biomédicas, área de concentração em Fisiologia e Fisiopatologia.

Orientador: Prof. Dr. José Carlos RebuglioVelloso.

Coorientadora: Prof^ª. Dr^ª. Carla Cristine Kanunfre.

PONTA GROSSA

2023

Scheidt, Susan Natielli
S318 Influência da pandemia do SARS- CoV- 2 no atendimento pediátrico: perfil de atendimento prestado a um hospital universitário / Susan Natielli Scheidt. Ponta Grossa, 2024.
46 f.

Dissertação (Mestrado em Ciências Biomédicas - Área de Concentração: Fisiologia e Fisiopatologia), Universidade Estadual de Ponta Grossa.

Orientador: Prof. Dr. José Carlos Rebuglio Velloso.

Coorientadora: Profa. Dra. Carla Cristine Kanunfre.

1. Covid-19. 2. Sars- cov- 2. 3. Pediatria. 4. Atendimento hospitalar. I. Velloso, José Carlos Rebuglio. II. Kanunfre, Carla Cristine. III. Universidade Estadual de Ponta Grossa. Fisiologia e Fisiopatologia. IV.T.

CDD: 616

SUSAN NATIELLI SCHEIDT

INFLUÊNCIA DA PANDEMIA DO SARS-COV-2 NO ATENDIMENTO
PEDIÁTRICO: PERFIL DE ATENDIMENTO PRESTADO EM UM HOSPITAL
UNIVERSITÁRIO

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Ciências Biomédicas da Universidade Estadual de Ponta Grossa, como requisito parcial para a obtenção do título de Mestre em Ciências Biomédicas, área de concentração em Fisiologia e Fisiopatologia.

Ponta Grossa, 21 de dezembro de 2023.

Documento assinado digitalmente
 CARLA CRISTINE KANUNFRE
Data: 20/09/2024 13:57:27-0300
Verifique em <https://validar.iti.gov.br>

Profa. Dra. Carla Cristine Kanunfre – Coorientadora
Doutora em Ciências Biológicas (Fisiologia Humana)
Universidade Estadual de Ponta Grossa

Documento assinado digitalmente
 GABRIELLE FREITAS SAGANSKI
Data: 20/09/2024 14:16:05-0300
Verifique em <https://validar.iti.gov.br>

Profa. Dra. Gabrielle Freitas Saganski
Doutora em Ciências da Saúde (Enfermagem)
Universidade Estadual de Londrina

Documento assinado digitalmente
 IRIANE EGER
Data: 20/09/2024 16:28:58-0300
Verifique em <https://validar.iti.gov.br>

Profa. Dra. Iriane Eger
Doutora em Ciências Biológicas (Biotecnologia)
Universidade Estadual de Ponta Grossa

AGRADECIMENTOS

Meu orientador que sempre esteve presente quando pude me proporcionando toda ajuda necessária.

A minha coorientadora que acabou assumindo minha orientação devido a fatores inesperados e incontroláveis da vida, me dando todo suporte necessário para que pudesse chegar até aqui e conquistar o objetivo inicial.

Apreendi muito com ambos, minha admiração eterna. Fico orgulhosa em dizer que estiveram presentes na minha formação.

A minha banca de qualificação por aceitarem participar e levantar considerações que foram de grande enriquecimento para o estudo.

A minha banca de defesa por aceitar participar dessa fase de grande crescimento profissional.

RESUMO

Desde o aparecimento do SARS-CoV-2 a população correspondente a crianças e adolescentes, se comportou de maneira diferente dos adultos, quanto à fisiopatologia da doença, com menores taxas de contaminações, menores exacerbações e consequentemente menor número de óbitos. Com a pandemia fez-se necessário estruturar um novo perfil de atendimento, onde a partir de um acervo de dados se pesquisou o perfil de atendimento prestado a crianças e adolescentes em um Hospital Universitário do Paraná. Portanto, o objetivo deste trabalho foi analisar o perfil do atendimento hospitalar prestado aos pacientes pediátricos internados nos períodos pré-pandemia e durante a pandemia da COVID-19 no Hospital Universitário Materno Infantil de Ponta Grossa. Este estudo caracteriza-se como estudo transversal retrospectivo com dados coletados de prontuários eletrônicos. Para tanto, em primeiro momento traçou-se o perfil pré- pandemia, com os dados coletados de janeiro a dezembro de 2019. Na sequência, o primeiro e segundo ano da Covid-19, referente ao período de transição janeiro a dezembro de 2020 e ao de pandemia instalada, propriamente dito, de janeiro a dezembro de 2021. Utilizou-se o método qui-quadrado para verificar a associação da variável dependente, os anos da pesquisa, e as demais variáveis consideradas independentes. A análise dos dados demonstrou que houve aumento do número de internamentos e que progrediu concomitante a pandemia, apesar das queixas respiratórias aparecerem apenas em 35,65% dos hospitalizados nos três anos do estudo. Das crianças estudadas 46,3% do somatório dos percentuais de 2019, 2020 e 2021 necessitaram de suporte em Unidade de Terapia Intensiva Pediátrica, porém o desfecho por óbito diminuiu no decorrer dos anos de 2,71% em 2019 para 1,02% em 2020 e 0,50% em 2021. Portanto, concluiu-se que o perfil de atendimentos realizados independeu da pandemia.

Palavras-chave: COVID-19; SARS-CoV-2; pediatria; atendimento hospitalar.

ABSTRACT

Since the appearance of SARS-CoV-2, the population corresponding to children and adolescents has behaved differently from adults, regarding the pathophysiology of the disease, with lower contamination rates, fewer exacerbations and consequently fewer deaths. With the pandemic, it was necessary to structure a new service profile, where, based on a collection of data, the profile of care provided to children and adolescents at a University Hospital in Paraná was researched. Therefore, the objective of this work was to analyze the profile of hospital care provided to pediatric patients admitted in the pre-pandemic periods and during the COVID-19 pandemic at the Hospital Universitário Materno Infantil de Ponta Grossa. This study is characterized as a retrospective cross-sectional study with data collected from electronic medical records. To this end, firstly, the pre-pandemic profile was outlined, with data collected from January to December 2019. Subsequently, the first and second years of Covid-19, referring to the transition period January to December 2020 and to the pandemic installed, itself, from January to December 2021. The chi-square method was used to verify the association of the dependent variable, the years of the research, and the other variables considered independent. Data analysis demonstrated that there was an increase in the number of hospitalizations and that the pandemic progressed concomitantly, despite respiratory complaints appearing in only 35.65% of those hospitalized in the three years of the study. Of the children studied, 46.3% of the sum of the percentages from 2019, 2020 and 2021 required support in a Pediatric Intensive Care Unit, but the death outcome decreased over the years from 2.71% in 2019 to 1.02% in 2020 and 0.50% in 2021. Therefore, it was concluded that the profile of services provided was independent of the pandemic.

Keywords: COVID-19; SARS-CoV-2; pediatrics; hospital care.

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO	7
2 OBJETIVOS	09
2.1 OBJETIVO GERAL	09
2.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS	09
3 REFERENCIAL TEÓRICO	10
3.1 SISTEMAS RESPIRATÓRIOS E IMUNES INFANTIL	10
3.2 DOENÇAS RESPIRATÓRIAS INFANTIS PREVALENTES	14
3.3 COVID-19: PANDEMIA	16
3.4 FISIOPATOLOGIA DA COVID-19	18
3.5 COVID-19 E INFÂNCIA – EVIDÊNCIAS DE LITERATURA	20
4 MATERIAL E MÉTODO	24
4.1 DESENHO DO ESTUDO	24
4.2 QUANTO A DIVISÃO DA PESQUISA	25
4.2.1 Referente a 2019: Pré – Pademia	25
4.2.2 Referente a 2020 e 2021: Ano de Transição e Segundo ano de Pandemia, respectivamente	25
4.2.3 Perfil de Atendimento da Instituição	27
4.2.4 Análise Estatística	28
5 RESULTADOS E DISCUSSÃO	30
6 CONCLUSÃO	39
REFERÊNCIAS	40

1 INTRODUÇÃO

O aparecimento e a dissipação mundial do vírus SARS-CoV-2 (do inglês *Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2*), desencadearam uma gama de estudos devido a sua ampla variedade clínica, com a abrangência desde infecção assintomática a uma Síndrome Gripal (SG) com sinais e sintomas leves que poderiam seguir evoluindo a uma Síndrome Respiratória Aguda Grave (SRAG) causando risco de morte. Em pouco tempo foram desenvolvidas inúmeras pesquisas, cabendo destacar (1) as formas de transmissão, sendo essa por gotículas respiratórias através do contato próximo de pessoa a pessoa, (2) a invasão viral nas células por meio da proteína Spike (S), ligando-se a enzima conversora de angiotensina 2 (ECA 2) do hospedeiro, a qual é expressa em grande parte dos órgãos, tornando-a uma doença sistêmica (Pousa, 2021; Peeling, 2022; Baggio, 2021).

A partir do seu breve conhecimento, iniciaram medidas para contenção da pandemia, por meio das diretrizes de higiene e restrições de pessoas infectadas. Também, considerando o tempo de incubação e transmissão viral, criou-se um painel de controle padronizado a partir de testes por RT – PCR (do inglês *reverse-transcriptase polymerase chain reaction*) e sorológicos, IgM e IgG (Carlotti, 2020; Pousa, 2021; Windsor, 2022).

O Ministério da Saúde desenvolveu o Boletim-Informe Epidemiológico Coronavírus COVID – 19 (do inglês *Coronavirus Disease 2019*), onde a Secretaria de Saúde do Paraná alentava relatórios atualizados de forma constante com dados coletados do Estado e do país. Em fevereiro de 2020 constava-se 9 casos suspeitos no Brasil, no ano de 2021 os dados eram acumulativos desde o início das notificações, e em referência ao mesmo mês do ano anterior os casos totalizavam 10.517.232, devido ao crescimento exponencial da doença em 2021 o panorama necessitou ser alterado para demonstrar os relatórios dos casos referentes as últimas 24 horas, dos quais foram contabilizados 2.219 no dia 28 de fevereiro (Ministério da Saúde, 2023).

As pesquisas a respeito do SARS-CoV-2 foram realizadas de forma fragmentada, devido ao fato de que o comportamento viral apontou grupos com maior vulnerabilidade em comparação com outros, dentre elas a população infantil, que segundo o Estatuto da Criança e do Adolescente, engloba indivíduos até 12 anos de idade incompletos.

Os padrões epidemiológicos e clínicos da COVID- 19 em crianças permanecem questionáveis, a representatividade dessa faixa etária variava de 1-2% de casos afetados pelo vírus. Conforme estatísticas, o grupo pediátrico COVID, se caracteriza por uma consistência de casos de menor gravidade, apresentando conjunto de sintomas dos quais comumente são relatados em várias doenças, o que dificultava a possibilidade de diagnóstico (Dhochak, 2020; López, 2020; Williams, 2020; Balasubramanian, 2020; Zamora, 2020).

As hipóteses apontadas pelos pesquisadores que explicam a menor gravidade referenciam a fisiologia do sistema imunológico infantil, onde o sistema imune inato é predominante, causando resposta diferente a novos patógenos, em comparação ao adulto. Ainda se discutia a respeito da expressão da ECA 2 nessa faixa etária, podendo ser uma das possíveis razões de um menor número de doentes e a consequências de sintomas leves. Somados ainda há um quantitativo menor de testes realizados, visto que, as estimativas de infecções assintomáticas variam de 13% a 50% dos casos pediátricos (Toors, 2020; Jia, 2020)

O padrão de utilização de serviços de saúde de um determinado grupo populacional é principalmente explicado por seu perfil de necessidades em saúde. Esta estruturação no atendimento, contudo, nem sempre consegue atender a demanda manifestada, como por exemplo, em períodos pandêmicos.

Nesse sentido, a questão de pesquisa desse trabalho é: Qual o perfil de atendimento hospitalar infantil prestado aos pacientes internados nos períodos pré-pandemia e durante a pandemia de COVID-19 no Hospital Universitário Materno Infantil em Ponta Grossa/PR durante o período, pré pandemia e pandêmico?

A escolha do tema justifica-se, pois, descrever o perfil do atendimento aos pacientes do hospital permitirá adequar as características e as necessidades da população infantil em períodos pandêmicos a fim de atender as adequações aos atendimentos e rotinas hospitalares em tal situação.

2 OBJETIVOS

2.1 OBJETIVO GERAL

Analisar o perfil do atendimento hospitalar infantil prestado aos pacientes internados nos períodos pré-pandemia e durante a pandemia de COVID-19 no Hospital Universitário Materno Infantil.

2.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

1. Quantificar o número e duração de internações antes e durante a pandemia.
2. Identificar os parâmetros clínicos, laboratoriais e terapêuticos avaliados nos atendimentos durante a pandemia comparando com o período pré-pandemia e de transição;
3. Identificar a incidência de SRAG (Síndrome Respiratória Aguda Grave);
4. Quantificar os desfechos positivos e negativos nos períodos avaliados.

3 REFERÊNCIAL TEÓRICO

3.1 SISTEMA RESPIRATÓRIO E SISTEMA IMUNE INFANTIL

A susceptibilidade infantil as doenças respiratórias, que as predispõem a maior morbidade e mortalidade, estão correlacionadas a condição anatômica, características fisiológicas, mecanismo de defesa e por fatores predisponentes, como baixo peso ao nascer, desnutrição, falta de imunização e amamentação materna não exclusiva (Parales, 2016; Rodrigues; 2019). Todavia em relação a Covid, crianças e adolescentes foram poupados com baixas taxas de letalidade divulgadas nos boletins de informes epidemiológicos da doença (Villanueva, 2020; Taffarel et al., 2020) Portanto, cabe iniciar este trabalho revisando aspectos do desenvolvimento morfofisiológico dos sistemas respiratório e imune infantil.

O desenvolvimento do sistema respiratório é dividido na literatura por períodos, visto que abrangem 3 processos distintos, formação morfogênese antes do nascimento, adaptação a respiração atmosférica no nascimento e o crescimento anatômico e fisiológico pós-natal. Este apresenta algumas particularidades relacionadas ao seu crescimento e desenvolvimento, em comparação ao adulto (Batalha, 2018).

Segundo Moore (2018) na 4ª semana intraútero o sistema respiratório inicia seu desenvolvimento a partir do broto ventral do epitélio endodérmico do intestino, os brotos brônquicos se alargam para formar os brônquios principais, o direito constituído de três brônquios secundários e o esquerdo formando dois, o que será posteriormente os três lobos pulmonares direito e os dois lobos pulmonares esquerdo, ocorrendo à fase de maturação conhecida como pseudoglandular da 5ª até a 16ª semana, caracterizados pela ausência bronquíolos respiratórios e alvéolos. Da separação da traqueia com o intestino forma-se o diafragma. Entrando no período canalicular há formação dos bronquíolos no final desse estágio alguns sacos terminais já se desenvolveram nas extremidades dos bronquíolos respiratórios, tecido com alta vascularização, tornando a respiração possível, havendo possibilidade de sobrevivência sob cuidados intensivos, ocorre entre 16ª e a 25ª semana (Moore, 2018).

No período sacular decorre da 26ª semana até seu nascimento, nesta fase há a formação dos alvéolos primitivos e capilares, acontece à diferenciação do epitélio de revestimento em dois tipos celulares: pneumócitos tipo I responsáveis

pelas trocas gasosas e as células epiteliais secretoras, os pneumócitos tipo II responsáveis pela secreção do surfactante pulmonar, a produção do surfactante inicia por volta da 22ª semana, mas ele estará em níveis adequados somente próximos as 35ª semanas onde seu aumento é considerável, estando presente também no trabalho de parto e na altura do nascimento (Moore, 2018).

Seu último estágio tem início na 32ª semana se estendendo até 8 anos de idade, sendo este conhecida como período alveolar, tendo os alvéolos primitivos como protuberâncias nas paredes dos bronquíolos respiratórios e dos sacos alveolares, após nascimento o aumento do tamanho dos pulmões se dá devido ao crescimento exponencial no número de bronquíolos e alvéolos, sendo 95% dos alvéolos maduros com desenvolvimento pós-natal. A transição para respiração pulmonar devido a estímulos neuroendócrinos estimulando os alvéolos para produção e secreção de surfactante pulmonar em conjunto com demais reações sistêmicas facilitam o estabelecimento da circulação pulmonar e sistêmica (Batalha, 2018; Moore, 2022).

O ar entra pelo nariz passando pelas fossas nasais, as quais são forradas de epitélio colunar ciliado, com a função de aquecer, umedecer e filtra o ar. A partir da ação mucociliar as secreções drenadas pelos seios paranasais são levadas a faringe, a epiglote desvia o material da deglutição para o esôfago protegendo a laringe, esta vai da 3ª até a 6ª vértebra cervical a partir dos 12 meses de idade, anterior a mesma é encontrada a altura do dente do eixo, é sustentada pelas cartilagens. As cartilagens aritenoides nas crianças são menos proeminentes que nos adultos e auxiliam na abertura e fechamento da glote, sendo ainda compostas pelas cartilagens da tireóide e cricoide. O anel cricoide é a parte mais estreita das vias aéreas em crianças menores de 3 anos, já no nas crianças maiores e adultos este estreitamento se encontra na glote. Sustentadas pelas cartilagens em forma de C, abrangem a traqueia até o ângulo esternal onde há a bifurcação dos brônquios. A constituição da árvore brônquica por dois pulmões envoltos pela membrana serosa, a pleura. As ramificações dos brônquios em bronquíolos têm suas terminações nos alvéolos, pequenas bolsas formadas por células epiteliais achatadas recobertas por capilares sanguíneos, tendo como função a hematose (Batalha, 2018; Marcdante, 2016).

Em recém-nascidos a termo o número de alvéolos é de aproximadamente 25 milhões, sendo que no adulto esse número é quase 300 milhões, o crescimento de

novos alvéolos ocorre durante os 2 primeiros anos de vida sendo completo por volta dos 8 anos, após esse período o volume pulmonar aumenta devido ao aumento das dimensões alveolares, sendo raro o aparecimento de novos alvéolos (Batalha, 2018; Marcdante, 2016).

Diferentemente dos adultos o pulmão da criança tem menor tamanho alveolar devido a pré-disposição de colapso, tendo um aumento da área de superfície alveolar de $2,8\text{m}^2$ para 32m^2 em torno dos 8 anos de idade chegando a 75m^2 na idade adulta, esse crescimento pulmonar e alveolar também é determinado por outros fatores como atividade física, viver em altitude e ação hormonal (Batalha, 2018).

A ventilação colateral presente no adulto não se desenvolve na infância, apresentando um risco acrescido de atelectasias ou mudanças efisematosas, visto que não possuem os canais que permite a ventilação colateral no caso da existência de obstrução das vias aéreas, porém possui nessa fase o crescimento compensatório pela regeneração celular. Devido a regeneração ser mais lenta, o crescimento das vias aéreas distais leva maior tempo em comparação com as proximais, estando relacionada à maior ameaça e infecções das vias aéreas inferiores nos primeiros 5 anos de idade. A anatomia das costelas em formação oblíqua que ocorre por volta dos 3 anos de idade, aumenta a capacidade pulmonar criança (Batalha, 2018).

A principal função pulmonar é a hematose, estando diretamente relacionada à anatomia das vias aéreas, mecânica dos músculos e gradeado costal, natureza da interface alvéolo-capilar, circulação pulmonar, metabolismo tecidual e o controle neuromuscular. A respiração, um processo semiautomático intervencionado pelo sistema nervoso central, controla amplitude e frequência respiratória. Devido a um sistema de feedback negativo tem-se o controle da respiração, a partir de informações enviadas ao centro de controle que integra e gera a respiração conforme necessidade naquele momento, determinando o uso ou não de musculatura acessória em situações patológicas ou de exercícios físicos, na respiração em repouso os volumes pulmonares mantem-se em faixa média de insuflação (Bataha, 2018; Marcdante, 2016).

Frente a patologias pediátricas como a laringomalácia e o crupe a resistência das vias aéreas superiores aumenta, em contrapartida doenças como asma, bronquiolite e fibrose cística são as causas mais comuns de aumento da resistência das vias aéreas inferiores, visto que essa resistência depende de fatores como

diâmetro e comprimento das vias aéreas, viscosidade do gás e natureza do fluxo de ar para que sofra alterações (Bataha, 2018; Marcdante, 2016).

Com o objetivo de proteger os pulmões contra infecções o organismo atua com mecanismos de defesa formando barreiras mecânicas para remoção de partículas inaladas e microrganismos, como o reflexo de tosse, aparelho mucociliar e cílios, fechamento da glote, espasmos, interrupção da respiração, filtração, aquecimento e umidificação do ar trabalhando em conjunto com o sistema imunológico (Coico, 2010; Diniz, 2014).

O sistema imunológico do neonato é limitado diante de uma resposta qualitativa e quantitativa visto que a maturidade do seu sistema somente estará completa na infância tardia. Ainda na fase gestacional os precursores linfóides e mieloide que estão presente no saco vitelínico desde a 4ª semana intraútero, migram para fígado, o qual nesse período é o principal órgão hematopoiético, com discreta proliferação, após são encontrados no baço, timo e medula óssea. A imunidade inata está presente no nascimento caracterizada por componentes celulares e subcelulares, estando disponível a menor sinalização para proteger o indivíduo de invasores, sendo ativada independente de contato prévio com antígenos. Sua composição é por barreiras epiteliais como pele e mucosa, reflexo de tosse, hipertermia, citocinas, proteínas do sistema complemento e das células circulantes (Coico, 2010; Diniz, 2014).

Nos primeiros dias de vida a IgA secretória é ausente, o que ocasiona uma maior vulnerabilidade nas mucosas gástricas e respiratórias para invasão de microrganismos. Substâncias liberadas pelo organismo em resposta mediadas pela imunidade atuam diretamente contra os microrganismos ou potencializando reações do hospedeiro contra eles. Na 7ª semana de gestação no fígado fetal, identificam-se os precursores das células T, os quais migram para o timo para que haja completa proliferação, entre a 18ª a 24ª semana os linfócitos T já são em número próximo ao do adulto. Estes se dividem conforme a sua produção de citocinas em Th1 responsável pela modulação celular e Th2 estimulante da imunidade humoral, porém no neonato a resposta do Th1 é deficiente, levando um prejuízo na função de citotoxicidade. Os precursores de linfócitos B iniciam sua diferenciação no fígado na 8ª semana, sendo sua maturação na medula óssea após nascimento. A criança ao nascer apresenta baixos níveis de imunoglobulinas, sendo maior parte de origem materna. Em resposta a antígenos alimentares e ambientais o organismo do neona-

to inicia a sua própria produção de imunoglobulinas, sendo compreendido entre o 3º e o 5º mês de vida se completando entre os 2 e 5 anos (Coico, 2010; Diniz, 2014).

Em conjunto com os processos fisiológicos da construção da imunidade, temos a vacinação, a qual é a indução de imunidade adquirida, auxiliando nas respostas a células invasoras ao corpo humano (Coico, 2010; Diniz, 2014).

3.2 DOENÇAS RESPIRATÓRIAS INFANTIS PREVALENTES

Segundo pesquisas publicadas a infecção do trato respiratório inferior apresenta uma taxa de mortalidade de 15% em menores de 5 anos, levando em consideração todos os patógenos respiratórios virais (Eca, 1990, Medeiros, 2020; Zhang, 2021).

As informações da saúde pesquisadas no Departamento de Informações do Sistema Único de Saúde (DATASUS), na cidade de Ponta Grossa a taxa de mortalidade por doenças do aparelho respiratório foi de 12,48%, somando os anos referente à pesquisa (2019, 2020 e 2021) em menores de 5 anos, tendo seu maior percentual em 2020 com 3, 57%, na faixa etária de menores de 1 ano de idade. (Datusus, 2023).

A Organização Mundial de Saúde (OMS) desde 1952 conduz, através de sistemas de vigilância, os casos de infecções do trato respiratório, podendo estes estar associados ao vírus influenza, vírus sincicial respiratório (VSR), rinovírus, adenovírus, parainfluenza (1, 2, 3 e 4), metapneumovírus, SARS-CoV-2, entre outros.

Neste sentido, aproximadamente 20% das mortes estão relacionadas às infecções respiratórias agudas baixas, como pneumonia, bronquiolites e bronquite, conforme dados epidemiológicos pela Organização Mundial de Saúde. Sendo o *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*, *Staphylococcus aureus* e vírus os agentes etiológicos mais frequentes (Parales, 2016).

A pneumonia ocorre pela contaminação via hematogênica ou aerossolizadas, quando o mecanismo de defesa está deficiente, envolvendo microrganismos altamente virulentos ou quando há um grande inóculos de bactérias. Quando atingem os alvéolos a sua membrana inflama e se torna permeável levando a extravasamento de plasma e células, podendo esse conteúdo se propagar em um segmento, lobo ou todo o pulmão, diminuindo a ventilação, a pressão arterial de oxigênio levando a hipoxemia. Da mesma forma a bronquiolite se constitui de uma

inflamação a qual afeta os bronquíolos, levando a obstrução das vias aéreas inferiores (Cardoso, 2021; Parales, 2016).

As crianças também podem ser acometidas pelas doenças respiratórias das vias superiores, como as rinites, sinusites, laringites e epiglotites, ocasionadas por obstruções devido à inflamação, em casos mais graves podendo levar a insuficiência respiratória e hiposmia (Parales, 2016; Rodrigues, 2019).

Os sintomas como dispneia, dor torácica, tosse e hipertermia, são os sintomas comuns em diversas patologias respiratórias e pulmonares, levando a insuficiência respiratória aguda ou crônica, caracterizada pela incapacidade da troca gasosa em nível alveolar (Cardoso, 2021).

A susceptibilidade infantil a doenças respiratórias está correlacionada a condição anatômica, características fisiológicas, mecanismo de defesa e por fatores predisponentes (baixo peso ao nascer, desnutrição, falta de imunização, amamentação materna não exclusiva), estas apresentam maior morbidade e mortalidade (Parales, 2016; Rodrigues, 2019).

Os casos de infecções respiratórias podem abranger a Síndrome Gripal (SG), no contexto da vigilância universal da COVID-19 e se caracterizam por pelo menos dois ou mais sinais e sintomas: febre (considerando a referida), calafrios, dor de garganta, dor de cabeça, tosse, coriza, distúrbios olfativos ou gustativos, os suspeitos podem ter ausência de febre, mas apresentar sintomas gastrointestinais, em crianças além dos citados considera-se também obstrução nasal, na ausência de outros diagnósticos específicos. Na vigilância da influenza e da COVID-19, os indivíduos com SRAG terão o perfil de pacientes com SG que apresentarem dispneia/desconforto respiratório ou pressão persistente no tórax ou saturação menor que 95% em ar ambiente ou coloração azulada dos lábios ou rosto (Ministério da Saúde, 2022).

Fazendo um panorama do contexto no período pré pandemia, cabe citar uma pesquisa realizada na China em 2022 coletados dados de registros médicos de diagnósticos de bronquiolite de 27 hospitais infantis nos anos de 2016 até 2020, sendo 42.928 crianças de 0 a 3 anos de idade internadas, com maior representatividade de 1 a 2 anos com 49,60%. Do total das crianças estudadas 15,69% tiveram complicações, como dano miocárdico, função hepática anormal, seguidas de diarreia, neutropenia e sepse. Com mortalidade nas internações de 8 crianças (Tian, 2023).

3.3 COVID-19: PANDEMIA

A COVID-19 é uma doença infecciosa causada pelo SARS-CoV-2, cuja transmissão aérea é a principal via de disseminação. O surgimento do novo coronavírus deu-se na China, em 31 de dezembro de 2019, quando o departamento da OMS no país foi informado de casos de pneumonia de etiologia desconhecida, detectados na cidade de Wuhan, província de Hubei (China)(Lewnard, 2020).

Em 07 de janeiro, o agente etiológico identificado foi um novo coronavírus, o SARS-CoV-2. Após um mês, em 30 de janeiro de 2020, a OMS declarou que o surto causado pelo novo coronavírus constitui uma Emergência em Saúde Pública de Importância Internacional (ESPII) – o mais alto nível de alerta da Organização. Em 11 de março de 2020, a COVID-19 foi caracterizada pela OMS como uma pandemia, com o registro global de mais de 476 milhões de casos e 6 milhões de mortes até o dia 25 de março de 2022 (OMS 2019, 2022). No Brasil, a epidemia foi declarada Emergência em Saúde Pública de Importância Nacional (ESPIN) em 3 de fevereiro de 2020 e em março, foi identificada a transmissão comunitária.

A COVID-19 caracterizou-se por impactar mais gravemente a população idosa, no entanto, ao final do primeiro ano de pandemia, percebeu-se uma mudança no perfil de mortalidade, que passou a atingir a população adulta, principalmente na faixa etária dos 30-59 anos, além da população pediátrica. Apesar da literatura apresentar consistentemente que crianças e adolescentes foram poupados da COVID-19, com baixas taxas de letalidade, foram observadas ao longo da pandemia o surgimento de manifestações graves e aumento dos casos fatais. Com a introdução da variante Ômicron (linhagem B.1.1.529), observou-se aumento nas admissões hospitalares relacionadas à COVID-19 pediátrica. Além disso, o número de casos confirmados nessa faixa etária, em muitos países, superou aqueles observados em ondas anteriores, elevando a possibilidade de desfechos graves (Pari *et al.*, 2020, Riphagen *et al.*, 2020; Kitano *et al.*, 2022; Berlayet *et al.*, 2022).

Não diferente no Brasil, a relação de gravidade da doença para as crianças, demonstrada nos anos de pandemia, foi o surgimento das variantes. No início de 2021, a variante B.1.1.7 (Alfa) tornou-se predominantemente circulante em 70-80% dos casos, sendo relatada mais contagiosa em crianças e maior gravidade com aumento da mortalidade, todavia relata-se sintomatologia ampla como cefaleia, exaustão, fadiga. Neste sentido, trazendo os dados de dois estudos, um realizado

em uma creche e outro intradomiciliar, relacionam o contágio entre adultos e crianças, mostraram que, apesar do aumento do número de casos entre as crianças, os maiores transmissores eram os adultos (Somekh, 2021; Loenenbach, 2021).

Referente às características epidemiológicas e clínicas da SARS- CoV- 2, em grupos especiais como a população infantil, são destacados os fatores de risco como comorbidades, prematuridade, baixo peso ao nascer, restrição de crescimento, os quais podem modificar a resposta do organismo ao vírus (Papadopoulos, 2020; Jacob, 2020).

Os estudos demonstram divergências quanto ao percentual de gravidade do COVID-19 em crianças, existindo relatos de que 6% das crianças estudadas evoluíram para formas graves em comparação com 18,5% em adultos(Villanueva, 2020). Em contraponto Taffarel e colaboradores (2020)que analisaram 1092 crianças, entre casos suspeitos e/ou confirmados de COVID 19, e identificaram uma taxa de mortalidade de 1,7%.

Uma pesquisa com dados do Sistema de Informação da Vigilância Epidemiológica da Gripe (SIVEP-Gripe) relata que ataxa de mortalidade por 1milhão de habitantes em 2021 era de 10, 95% e em 2022 16, 90%, sendo a faixa etária de zero a 1 ano de maior incidência, porém em análise a esta faixa etária houve quedas nos números de um ano para outro, o que sugere relação com início da vacinação dessa população (Orellana, 2021).

Um estudo observacional retrospectivo do Uruguai de março de 2020 até abril de 2021, das 260 crianças analisadas os sintomas mais frequentes foram: febre (69), tosse (61), rinorreia (60) e cefaleia (32), sendo 33% assintomáticos. Assim como foram encontrados dados retrospectivos da *Society of Critical Care Medicine Discovery Viral Infectionand Respiratory Illness Universal Study: Corona vírus Disease 2019*, onde 874 crianças das proximidades dos Estados Unidos da América foram notificadas com a doença, destas 67% apresentaram febre e 33% náuseas e vômito, sendo analisado o período de fevereiro 2020 a janeiro de 2021 (Oca, 2022; Bhalala; 2022).

Mesmo com casos graves da doença na idade infantil, os números sempre se mantiveram menores do que em adultos. Porém, as pesquisas de complicações em longo prazo, ainda estão em fase inicial, às manifestações pediátricas da COVID-19 podem aparecer meses depois, os quais trazem debilidade, e podem aparecer inclusive em pacientes assintomáticos.

Neste sentido, os estudos definem a COVID-19 como uma condição multisistêmica heterogênea, com sinais e sintomas que persistem se desenvolvem ou flutuam após a infecção pelo SARS-CoV-2, podendo ser de 4 a 12 semanas ou de 12 semanas ou mais. Os sintomas descritos mais comuns são fadiga, dispneia, fraqueza, cefaleia e déficits cognitivos. Uma pesquisa realizada com crianças que vivem na Autoridade Local de Saúde de Latina, das 1.413 participantes, 20% apresentaram sintomas persistentes, sendo eles astenia, dificuldade de concentração e memória. Há necessidade de compreensão da fisiopatologia e sintomatologia para compreender melhor a real COVID longa pediátrica (Diniz, 2021; Leon, 2022; Oliveira, 2022).

3.4 FISIOPATOLOGIA DA COVID-19

O genoma viral é composto por uma porção de frames de leitura aberta, o qual codifica proteínas não estruturais e outra porção codificadora de quatro proteínas estruturais principais: proteínas de membrana (M), envelope (E), nucleocapsídeo (N), Spike (S) e a hemaglutinina – esterase (HE) (Rokni, 2020).

A proteína S superficial medeia à entrada do vírus na célula humana. Ela é composta por 2 subunidades: S1 (favorece a adesão) e S2 (responsável pela fusão da membrana). A porção S1 contém o domínio de ligação (RBD) que se liga a enzima conversora de angiotensina 2 (ECA2) da célula hospedeira e faz uso de enzimas específicas para invasão viral (Hernandez, 2020).

A enzima ECA2 atua na homeostase das vias da angiotensina II e angiotensina 1-7, sendo ela a contrarreguladora do sistema renina- angiotensina (Dhochack, 2020).

A ECA2 é abundante em nosso organismo, porém o vírus tem relação de maior intensidade com as células do sistema respiratório, sendo, portanto, os pulmões os órgãos primários afetados. Após invasão viral, o sistema imunológico inicia o reconhecimento e resposta através dos sensores antivirais inatos. As células da imunidade inata são capazes de reconhecer determinados padrões moleculares associados a microrganismos (PAMPS) e disparar respostas que levam a inflamação e pode levar a ativação da resposta imune adaptativa (Rokni, 2020; Sousa, 2020; Toor, 2020).

Um grupo de receptores, conhecidos como *toll-like* (TLRs) presente em endossomos, que reconhecem RNA fita simples (que são o genoma do SARS- CoV –

2), estes ativam as vias de sinalização e fatores de transcrição, como fator nuclear, proteínas ativadoras, fator de resposta de interferon, acompanhado de translocação nuclear. Moléculas específicas estimulam a expressão de genes para processos inflamatórios, como citocinas, quimiocinas, produção de interferons tipo I, importantes para resposta inata antivirais, capazes de suprimir e reprimir a disseminação da doença em estágio inicial (Rokni, 2020; Sousa, 2020; Toor, 2020).

O recrutamento de macrófagos e neutrófilos é iniciado, o que, a seguir, desencadeia as respostas imunes adaptativas envolvendo linfócitos T e B (Dhochack, 2020; Sousa, 2020; Toor, 2020).

O SARS-CoV-2 diminui a expressão da ECA2, com 19i19seqüência aumento da angiotensina II e aumento da permeabilidade vascular pulmonar e da inflamação, ocasionando uma resposta exacerbada, com liberação excessiva e descontrolada de mediadores pró-inflamatórios, gerando infiltração de células, lesão de tecido e gravidade da doença (Dhochack, 2020; Sousa, 2020; Toor, 2020).

Em crianças as pesquisas demonstram as hipóteses de fator protetor, diante de menor gravidade da doença como: manutenção alta da atividade ECA2, um sistema imunológico mais controlado e eficiente em resposta, menor predisposição a comorbidades e, 19i19seqüência cargas virais mais baixas e inflamação de menor intensidade. Nestes casos não se considera nenhuma relação com prematuridade, baixo peso ou qualquer doença já adquirida (Dhochack, 2020; South, 2020 Williams, 2020).

Os sistemas biológicos que podem ser atingidos pela COVID-19, incluem, além dos pulmões, o fígado, rins, intestino, cérebro, coração e vasos sanguíneos. A complexidade dessa síndrome multissistêmica, apresenta fases do processo inflamatório em 19consequência da invasão viral e resposta imunológica (Polidoro, 2020).

Ao entrar em contato com o vírus, o trato respiratório superior desencadeia imunidade antiviral inata, o que faz resultar em sintomas gripais como febre, fadiga, dor no corpo, a partir da resposta celular e o início do curso da infecção por COVID-19 entre os dias 2 – 5, sendo observada nesta fase uma maior alteração sanguínea. Estes seriam pacientes ambulatoriais dos quais a maioria irá se recuperar (Polidoro, 2020; Sanchez-Gonzalez, 2020).

Com a progressão da infecção há elevação da carga viral e chegada do 19irus ao trato respiratório inferior. As alterações sanguíneas tendem, então, a se

reduzir e ocorre amplificação das alterações histopatológicas, ativando sensores do epitélio pulmonar, macrófagos alveolares, liberação de mediadores pró-inflamatórios e recrutamento de neutrófilos polimorfonucleares, monócitos e outros leucócitos. Toda essa inflamação local para conter o vírus também prejudica o tecido pulmonar. Ocorre resposta de maior abrangência com presença de granulócitos imaturos e elevação dos níveis de proteína C reativa diante da resposta aguda. Tal resposta ocorre nos dias 5-9 da doença e, partes dos pacientes permanecem em atendimento ambulatorial com desenvolvimento de uma resposta antiviral adequada e com diminuição dos níveis celulares em torno do sétimo dia (Polidoro, 2020; Sanchez-Gonzalez, 2020).

Uma vez que a resposta imunológica não seja controlada e se comporte de maneira severa, instala-se a lesão pulmonar a partir da destruição do glicocálice, aumentando a permeabilidade do endotélio permitindo a infiltração de células inflamatórias, com o aumento da produção de fatores pró-trombóticos e formação de fibrose a qual compromete a troca gasosa pelos alvéolos. A infecção sistêmica do vírus alcança outros órgãos que expressam ECA2, comprometendo o funcionamento de demais sistemas corporais. Estes grupos de pacientes apresentaram sintomas graves com hipóxia, trombocitopenia, linfocitopenia, pneumonia, opacidade em vidro fosco nos achados de imagem e terão elevação da inflamação sistêmica, necessitando de suporte hospitalar e por vezes ventilação mecânica (Polidoro, 2020; Sanchez-Gonzalez, 2020).

Pesquisas demonstram que crianças com COVID – 19 na sua maioria seriam assintomáticas se a imunidade inata responder adequadamente à infecção respiratória, ou até mesmo poderiam apresentar febre moderada quando apenas o trato respiratório superior for infectado e se atingir o trato respiratório inferior, cuja sintomatologia desapareceria em alguns dias (Polidoro, 2020; Hobbs, 2020).

3.5 COVID-19 E INFÂNCIA - EVIDÊNCIAS DE LITERATURA

As pesquisas a respeito do SARS-CoV-2 foram realizadas de forma fragmentada, devido ao fato de que o comportamento viral apontou grupos com maior vulnerabilidade em comparação com outros, dentre elas temos a população infantil.

Segundo o Estatuto da Criança e do Adolescente, população infantil engloba a indivíduos até 12 anos de idade incompletos e adolescentes até 18 anos. Os padrões epidemiológicos e clínicos da COVID-19 em crianças permanecem questio-

náveis, a representatividade dessa faixa etária varia de 1-2% de casos afetados pelo vírus (Dhochak, 2020; López, 2020; Williams, 2020; Balasubramanian, 2020).

Conforme demonstrado em um estudo chinês, dentre 2.143 casos suspeitos ou confirmados com sintomas graves e sendo pacientes críticos, 10,6% não tinham completado seu primeiro ano de vida, em comparação com 4,1% que tinham de 11 a 15 anos, apresentando uma menor prevalência de contaminação em relação ao crescimento (Dhochak, 2020; López, 2020; Williams, 2020; Balasubramanian, 2020).

Estudos correlacionam índice de contaminação por outros vírus já conhecidos, como influenza e vírus sincicial respiratório (VSR), sendo que o VSR se apresenta três vezes mais incidente em menores de 5 anos do que em adultos, sugerindo que a baixa suscetibilidade está intimamente ligada ao SARS-CoV-2 (Su, 2020; Williams, 2020; Balasubramanian, 2020).

Conforme estatísticas o grupo pediátrico, aCOVID-19 se caracteriza por uma consistência de casos de menor gravidade, apresentando conjunto de sintomas dos quais comumente são relatados em várias doenças. Isso dificulta a possibilidade de diagnóstico e ainda inclui uma proporção considerável onde os pacientes não possuem sinais clínicos e radiológicos, sendo estes detectados apenas por testes (Zamora, 2020; Balasubramanian, 2020).

Dessa forma, a pandemia vem sendo caracterizada por baixa incidência entre crianças, fato que vem sendo alvo de questionamentos. As hipóteses apontadas pelos pesquisadores referenciam a fisiologia do sistema imunológico infantil, onde o sistema imune inato é predominante, causando resposta diferente a novos patógenos, em comparação ao adulto. Ainda se discute a respeito da expressão da ECA2 nessa faixa etária, podendo ser uma das possíveis razões de um menor número de doentes e a consequência de sintomas leves. Somados a um quantitativo menor de testes realizados, visto que, as estimativas de infecções assintomáticas variam de 13% a 50% dos casos pediátricos (Toors, 2020; Jia, 2020).

A resposta imune inata e adaptativa é essencial para o controle e eliminação viral anterior ao início da resposta, denominada, hiper inflamatória. Neste sentido, uma pesquisa realizada em 2020 analisou 19 crianças confirmadas com SARS-CoV-2 a partir de RT-PCR, que necessitaram de internação, mostrou que 58% desenvolveram pneumonia em conjunto com sintomatologia leve, com marcadores inflamatórios alterados em 11% apresentando aumento da velocidade de hemossedimentação (VHS), 16% aumento da procalcitonina (PCT), proteína C – reativa

(PCR) e interleucina 6 (IL-6). Todavia, nenhuma desenvolveu sintomas graves, todos se recuperaram e receberam alta hospitalar (South, 2020; Dhochak, 2020).

Apesar dos percentuais altos dos dados pediátricos estarem relacionados a casos de contaminação leves, fatores presentes nessa faixa etária como prematuridade, baixo peso ao nascer ou doenças coexistentes influenciam na imunopatogênese da COVID-19 (Claire, 2020; Kabeerdoss, 2020; Henderson, 2020; Andina, 2021).

Um conjunto de casos incomuns foi observado no final de abril de 2020, onde crianças apresentavam quadros inflamatórios multissistêmicos, os quais retratavam evidências de exposição previa ao SARS-CoV-2. Estes casos assemelhavam-se a doença de Kawasaki (DK) e a síndrome do choque tóxico, de etiologia indeterminada a DK é uma vasculite com infecção inespecífica de fator desencadeante, com tropismo para tecido vascular, diagnosticada clínica e laboratorialmente. Tal quadro clínico foi reconhecido pela Organização Mundial de Saúde como *Multisystem Inflammatory Disorder in Children and Adolescent* (Distúrbio inflamatório multissistêmico em crianças e adolescentes), porém o termo mais comumente utilizado em estudos é *Multisystem Inflammatory Syndrome in Children* (MIS-C) (Benamar, 2023; Kabeerdoss, 2020).

Cabe mencionar, um estudo de coorte com 45 crianças dos Estados Unidos da América, Itália e Turquia, no qual foram correlacionados MIS-C e COVID-19 e mais de 90% dos pacientes tiveram sorologias positivas para SARS-CoV-2. Dezoito pacientes necessitaram de unidade de terapia intensiva (UTI) pelo desenvolvimento de sintomas graves. A MIS-C se trata de uma condição inesperada ainda em evolução da compreensão da síndrome relacionada ao vírus, sendo imprescindível a investigação de outras causas possíveis conforme considerado apropriado para avaliação diagnóstica (Henderson, 2021).

Segundo um estudo publicado, em 2009 referente à pandemia pelo vírus influenza, o número de casos suspeitos em crianças até 9 anos era de 20.978. Na pandemia do SARS-CoV-2, segundo os informes epidemiológicos da vigilância epidemiológica no Brasil, da semana epidemiológica (SE) 8 de 2020 a 49 de 2022, um total de 39.926 casos de SRAG por COVID-19, nessa mesma faixa etária foram registrados. A mesma nota técnica reporta casos de MIS-C, desde o início do seu monitoramento em julho de 2020 até SE 49 de 2022 confirmando um número de 1.542 casos com 99 óbitos entre as crianças de 0 até 9 anos de idade (Torres, 2020;

Ministério da Saúde, 2022). Sendo assim, em cada novo acontecimento pandêmico, fazem-se necessárias adequações aos atendimentos e rotinas hospitalares.

4 MATERIAL E MÉTODO

4.1 DESENHO DO ESTUDO

Trata-se de um estudo transversal retrospectivo de pacientes (crianças e adolescentes de até 15 anos) que procuraram e foram internadas no Hospital Universitário Materno Infantil de Ponta Grossa (HUMAI). Foram obtidos todos os dados de pacientes de 0 até 15 anos de idade que procuraram ou foram encaminhados para o HUMAI, independentemente da queixa principal, abrangendo ambos os gêneros e município de origem.

Os critérios de inclusão foram pacientes que passaram por atendimento e foram internados no hospital com referência ao público pediátrico e adolescente, independente do tempo de internação e independente do setor que permaneceram durante a hospitalização, sendo os critérios de exclusão: pacientes que tiveram apenas atendimentos ambulatoriais, maiores de 18 anos e pacientes que receberam atendimentos relacionados à maternidade.

A coleta dos dados foi realizada em um período de um ano com uma frequência semanal de quatro a cinco vezes, através da busca em prontuários eletrônicos cadastrados nos Sistemas GSUS o qual era utilizado pela instituição. O estudo não necessitou de termo de consentimento livre e esclarecido. (TCLE). Esta busca foi dividida em 3 períodos principais:

1. Pré – pandemia: período de janeiro a dezembro de 2019;
2. Ano de transição: período de janeiro a dezembro de 2020, identificado como transição devido aos primeiros casos apresentarem inúmeros vieses.
3. Segundo ano de pandemia: período de janeiro de 2021 a dezembro de 2021.

O ano referente a 2020 foi identificado como de transição pelo fato de que o primeiro caso de paciente adulto no Brasil foi a um dado período de tempo, o primeiro caso pediátrico foi em outro período de tempo, e ainda poderiam ser analisados os primeiros casos no estado referência do estudo ou ainda a cidade. Desse modo optou-se em deixar como período de transição e absorver todas as possíveis datas de casos levando em consideração cidade, estado, Brasil e mundo.

Após envio e análise, o estudo obteve aprovação do Comitê de Ética em Pesquisa com o número de parecer 5.279.810.

4.2 QUANTO A DIVISÃO DA PESQUISA

4.2.1 REFERENTE A 2019: PRÉ-PANDEMIA

Os dados foram distribuídos em uma planilha do Microsoft Office Excel composta por:

- Identificação do paciente (prontuário, sexo e idade);
- Volume de internamento antes da pandemia (e o tempo de hospitalização);
- Distribuição segundo diagnóstico (considerando queixa principal)
- Exames que foram solicitados e resultados;
- Medicamentos prescritos;
- Perfil de pacientes que necessitavam de leitos de UTI;
- Qual o índice de atendimento por SRAG;
- Frequência de doenças não relacionadas a sintomas respiratórios;
- Análise do desfecho positivo ou negativo das crianças internadas.

4.2.2 REFERENTE A 2020 E 2021: ANO DE TRANSIÇÃO E SEGUNDO ANO DE PANDEMIA, RESPECTIVAMENTE

Os dados foram distribuídos em uma planilha do Microsoft Office Excel composta por:

- Identificação do paciente (prontuário, sexo e idade);
- Volume de internamento em cada ano (e o tempo de hospitalização);
- Distribuição segundo diagnóstico (considerando queixa principal);
- Exames que foram solicitados e resultados;
- Medicamentos prescritos;
- Mudança no perfil de pacientes que necessitaram de leitos de UTI;
- Se houve o aumento de atendimento por SRAG em 2020 e, destas qual o índice de suspeitos para COVID- 19;
- Qual a frequência que se manteve durante a pandemia de doenças não relacionadas a sintomas respiratórios;
- Análise do desfecho positivo ou negativo das crianças internadas.

A busca de dados foi filtrada no GSUS por ano, especialidade (pediátrica) e crianças e adolescentes que foram internadas. Coletado dados de dentro do prontuário dos pacientes que apresentavam critérios de inclusão definidos no estudo. Todos que apresentavam os dados de motivo de internação, definição de diagnósti-

co e conduta médica fizeram parte do estudo, independente do tempo de internação e de possuir demais dados incompletos.

Os exames elencados apresentavam-se prescritos pelos médicos que realizavam o atendimento das crianças desde sua admissão até a alta (sendo esta: alta melhorada ou alta por óbito). A variável resultado de exames foi obtida a partir da descrição em evolução médica ou de enfermagem, com fator limitante, pois o mesmo mostrou-se com a maior perda de dados dentro desse estudo, visto que não foram todos os resultados incluídos no sistema, sendo em evolução ou na aba de exames. Em destaque para os resultados de exames de swab nasal para diagnóstico de COVID – 19, o qual durante a pandemia a permanência das crianças hospitalizadas era de tempo mínimo possível, não sendo tempo hábil para a alta demanda de análise e liberação dos resultados de exames pelo Laboratório Central do Estado do Paraná (LACEN), o qual foi centralizado as análises para esses exames.

Os medicamentos prescritos foram obtidos através das prescrições médicas realizadas dentro do prontuário eletrônico. Sua análise e divisão foi a partir da Relação Nacional de Medicamentos Essenciais (RENAME), no âmbito do Sistema Único de Saúde (SUS) utilizam-se esta ferramenta como um norteador para assistência farmacêutica e uso racional de medicamentos, com o objetivo de promover políticas que garantam o acesso da população ao que é necessário. O RENAME é classificado em 5 níveis diferentes.

Neste estudo foi utilizado o 1º nível para descrição e distribuição dos medicamentos, sendo as substâncias ativas classificadas em 14 grupos anatômicos principais.

Elencamos apenas os grupos dos quais as medicações que foram prescritas faziam parte por classificação anatômica terapêutica química (ATQ):

A: aparelho digestivo e metabolismo: cloridrato de metoclopramida; cloridrato de ondansetrona; insulina humana NPH; insulina humana regular; lactulose; omeprazol; sulfato de atropina e nistatina (suspensão).

B: sangue e órgãos hematopoiéticos: acetato de sódio; albumina humana; bicarbonato de sódio; cloreto de potássio; cloreto de sódio; sulfato ferroso; ácido fólico; heparina sódica; enoxaparina sódica e solução ringer + lactato.

C: aparelho cardiovascular: captopril; cloridrato de dobutamina; cloridrato de dopamina; epinefrina; furosemida; citrato de sildenafil; digoxina e carvedilol.

D: medicamentos dermatológicos: óleo mineral e permanganato de potássio.

H: preparações hormonais sistêmicas, excluindo hormônios sexuais e insulina: fosfato dissódico de dexametasona; metilprednisolona; succinato sódico de hidrocortisona e prednisona.

J: anti-infecciosos para uso sistêmico: aciclovir; amoxicilina; amoxicilina+clavulanato de potássio; anfotericina B; azitromicina; benzilpenicilina; cefalexina; ceftriaxona; ciprofloxacino; cloridrato de clindamicina; cloridrato de tetraciclina; estolato de eritromicina; fluconazol; fosfato de oseltamivir; levofloxacino; linezolida; metronidazol; nitrofurantoína; rifampicina; sulfadiazina; sulfametoxazol + trimetropina; sulfato de ampicilina e pirazinamida.

M: sistema musculoesquelético: ibuprofeno.

N: sistema nervoso: ácido valproico; cloridrato de clorpromazina; diazepam; dipirona; fenitoína; fenobarbital; midazolam; paracetamol; haloperidol; sulfato de morfina; clonazepam; carbamazepina; risperidona e valproato de sódio.

P: produtos parasitários, inseticidas e repelentes: albendazol; ivermectina e permetrina.

R: aparelho respiratório: alfa-1-noradrenalina; brometo de ipratrópio; bromidrato de fenoterol; cloridrato de prometazina; sulfato de salbutamol; maleato de dexclorfeniramina; dipropionato de beclometasona e loratadina.

A categoria de medicações também apresentou particularidades durante a coleta, visto que para tratamento de doenças é prescrito associação terapêutica, sendo este o motivo dos resultados não apresentarem grande fidedignidade.

A classe de antibióticos representada pelo grupo J anti-infecciosos para uso sistêmico, foi modificada na análise dos dados sendo representadas pela categoria “outras classes”, a alteração foi necessária para haver a inclusão dos antibióticos prescritos padronizados pela instituição e que não faziam composição da classe J do RENAME.

Foram considerados também como fatores limitantes a instituição ter sofrido mudanças físicas e institucionais no período de coleta devido à pandemia.

4.2.3 PERFIL DE ATENDIMENTO DA INSTITUIÇÃO

O Hospital foi inaugurado em março de 2010 com denominação de Wallace Tadeu de Mello e Silva com capacidade de 193 leitos, vindo a ser aprovado o projeto de lei nº 71/13 do Poder Executivo autorizando o Governo do Estado a transferir o Hospital para Universidade Estadual de Ponta Grossa (UEPG) tornando-o junho de

2013 o Hospital Universitário Regional dos Campos Gerais (HURCG), integrando e complementando a Rede de Assistência à Saúde de média e alta complexidade, sendo referência como Hospital de Ensino e inovações em saúde. Com 40 leitos ativos, sendo divididos em 12 de Unidade de Terapia Intensiva (UTI) adulto, 18 leitos cirúrgicos e 10 clínicos.

Com ampliações de atendimentos em especialidades incluindo neonatal, sendo em novembro de 2013 iniciados os atendimentos na Unidade de Terapia Intensiva (UTI) neonatal compostas por 10 leitos. Em março de 2016 ampliada com 2 novos leitos de Unidade de Terapia Intensiva (UTI) pediátrica, 1 neonatal e 2 de Unidade de Cuidados Intermediários (UCI). Em janeiro de 2018 foram iniciados os atendimentos de pediatria cirúrgica e posterior pediatria clínicos, compostos por 8 leitos.

Os perfis de atendimento eram ambulatoriais, atendimento referenciado e central de regulação de leitos mediante disponibilidade de leitos. O surgimento da pandemia de COVID-19 acarretou em mudanças físicas do HURCG, visto que o mesmo passou a ser referência para o atendimento de pacientes adultos infectados com SARS-CoV-2.

Sendo as alas neonatais, materno e infantil, independente da complexidade transferida para o Hospital da Criança em julho de 2020, o qual era de caráter municipal com atendimentos por procura direta e mantendo em conjunto o perfil de atendimento do HURCG, tornando-se uma nova unidade hospitalar denominada Hospital Universitário Materno Infantil (HUMAI).

Em junho de 2021 a Prefeitura Municipal doou a estrutura física ao Estado, retornando o perfil de atendimento do HURCG. A composição até a data de hoje é de 12 leitos de pediatria clínica, 15 leitos de clínica cirúrgica pediátrica, 06 leitos de cuidados intermediários e 09 leitos de UTI neonatal e pediátrica.

Além dos atendimentos referenciados do município, o HUMAI também atende pacientes encaminhados da 3ª, 4ª e 21ª Regionais de Saúde compostos por 28 municípios.

Durante a pandemia da COVID-19, o HUMAI não foi referência para atendimento de pacientes pediátricos contaminados com SARS-CoV-2.

4.2.4 ANÁLISE ESTATÍSTICA

A coleta obtida nas planilhas foi analisada de forma qualitativamente de forma geral e para cada ano, sobre a variável dependente: os anos estudados (2019, 2020 e 2021) e as independentes: idade, motivo do internamento, exames solicitados e alterados, medicações prescritas, volume de internações, distribuição dos tipos de leitos, internações por SRAG ou COVID-19, dias de internamento e seu desfecho. Sendo utilizado o método qui-quadrado para verificar a associação das variáveis qualitativas, com a finalidade de verificar se as qualitativas nominais estão associadas ou não, ou seja, se a relação é de dependência ou independência, através de comparações de proporções em que se verifica a existência de diferença estatística significativa entre as frequências observadas e os valores esperados do evento analisado. O nível de significância utilizado foi de 5% e todas as análises foram realizadas no ambiente R 4.2. (R Core Team, 2021). A amostra final manteve os critérios de inclusão e exclusão elencadas no desenho do estudo.

5 RESULTADOS E DISCUSSÃO

A amostra final do estudo foi composta de 930 prontuários de crianças e adolescentes que atenderam aos critérios de inclusão estabelecidos. Essa se distribui em 258 crianças e adolescentes internados no ano pré pandêmico (2019), 293 internamentos em 2020, considerado ano de transição onde foi declarada pela Organização Mundial de Saúde a pandemia da COVID-19 e em 2021, 398 crianças e adolescentes foram internados. O perfil das crianças e adolescentes consistiu em sua maioria sexo masculino com idade 1-3 anos nos anos 2019 e 2021, e 4-7 anos em 2020, demonstrando associação entre a faixa etária e os períodos estudados, conforme tabela 1.

Tabela 1. Perfil de crianças e adolescentes, quanto à faixa etária e sexo nos anos 2019, 2020 e 2021.

Tabela 21. Crianças e adolescentes, quanto à faixa etária e sexo nos anos 2019, 2020 e 2021.								
Variável		Ano						p-valor*
		2019/276		2020/267		2021/387		
		N	%	N	%	N	%	
Faixa etária	< 1 ano	52/170	18,84	47/170	17,6	71/170	18,35	<0,001
	1 a 3 anos	98/271	35,51	58/271	21,72	115/271	29,72	
	4 a 7 anos	87/256	31,52	74/256	27,72	95/256	24,55	
	8 a 11 anos	39/233	14,13	88/233	32,96	106/233	27,39	
Sexo	Feminino	74/286	26,81	105/286	39,33	107/286	27,65	0,001
	Masculino	202/644	73,19	162/644	60,67	280/644	72,35	

*Teste de qui-quadrado; N= frequência absoluta; %= percentual da coluna

Fonte: Os autores. Coluna=total de crianças internadas por ano. Linha= total de crianças internadas por faixa etária/ total de crianças internadas por sexo.

Os dados vão ao encontro de estudos realizados nas cidades de Teresina e João Pessoa neste período, dos quais realizaram a análise do perfil clínico-epidemiológico de crianças internadas em hospitais de referência pediátrica, onde ambos tiveram uma predominância do sexo masculino nas internações nos mesmos anos da pesquisa. (Santos, 2021; Andrade, 2022).

Apesar da implementação de intervenções para atendimento a pacientes internados por suspeita de COVID-19 ou que viessem a confirmar a contaminação por SARS-CoV-2 no HUMAI, a demanda e procura por outras condições se mantiveram. As distribuições de dados foram tabuladas por diagnóstico médico principal, levando em consideração a queixa relatada pelo paciente e/ou seu responsável e que estão apresentadas na Tabela 1.

Esses se dividiram em pacientes cirúrgicos abrangendo cirurgias eletivas, urgência e emergência, neurológico podendo ser tratamento de sinais e sintomas relacionados à função cerebral (crises convulsivas, psicóticas, traumatismo crânio encefálico), alterações do sistema respiratório incluindo pneumonia, bronquiolite, crise asmática, síndrome do desconforto respiratório agudo (SDRA), SG, SRAG e suspeitos de SARS-CoV-2, crianças que sofreram trauma (abertos ou fechados) de qualquer natureza acidental, e os tratamentos clínicos como cetoacidose diabética, dor abdominal sem necessidade de intervenções cirúrgicas, icterícia, infecção do trato urinário e demais investigações e tratamentos de sintomáticos. Destes, a maior incidência foi de pacientes cirúrgicos com 57,53% expresso em valores médios, sendo apenas 11,38% os com queixas respiratórias (Tabela 2).

Tabela 2: Análise descritiva das queixas relatadas pelo paciente e/ou responsáveis nos anos 2019, 2020 e 2021.

Variáveis		2019		2020		2021		P-valor*
		N	%	N	%	N	%	
ALTERAÇÃO RESPIRATÓRIA	NÃO	216	83,72	262	89,42	363	91,21	0,011
	SIM	42	16,28	31	10,58	35	8,79	
CIRÚRGICOS	NÃO	87	33,72	147	50,17	169	42,46	0,0005
	SIM	171	66,28	146	49,83	229	57,54	
NEUROLÓGICOS	NÃO	244	94,57	279	95,22	384	96,48	0,478
	SIM	14	5,43	14	4,78	14	3,52	
TRATAMENTO CLÍNICO	NÃO	231	89,53	198	67,58	281	70,6	<0,0001
	SIM	27	10,47	95	32,42	117	29,4	
TRAUMAS	NÃO	254	98,45	286	97,61	395	99,25	0,21
	SIM	4	1,55	7	2,39	3,00	0,75	

Teste qui-quadrado*; N= frequência absoluta; %= frequência relativa

Fonte: Os autores

Doenças respiratórias estão entre as principais causas de hospitalizações pediátricas. Um estudo realizado na cidade de Foz do Iguaçu, em um hospital público de referência em internações pediátricas, no período de maio de 2017 a abril de 2018, reportou as principais morbidades encontradas em crianças de 0 a 5 anos, das 758 internações os diagnósticos se constituíam de doenças do aparelho respiratório (67,5%), seguidas de doenças infecciosas e parasitárias com igual percentual de doenças do aparelho geniturinário (9,4%) (Souza, 2022).

Outra pesquisa brasileira no estado de Pernambuco demonstrou o perfil de internações de crianças em UTIP no ano de 2010. De 1.915 hospitalizações 28,9% eram neoplásicas e 13,7% do aparelho respiratório (Mendonça, 2017).

Não diferente, em outros países, tem-se o estudo retrospectivo que analisou 18 hospitais pediátricos na China, nos anos de 2016 a 2018, onde das 2.232.142 crianças 25,7% foram hospitalizadas por doenças relacionadas ao aparelho respiratório, seguida de 10,1% das doenças do aparelho digestivo (Cabe, 2020).

Mudanças epidemiológicas anterior ao COVID- 19 e ano de transição do surgimento da pandemia foram relatados por pesquisadores da China onde em 2019, 4.600 crianças haviam sido internadas, em 2020 houve redução do número de internações (2.507), dessas crianças todas tiveram suas internações devido a apresentarem vírus respiratórios comuns em idade infantil (Feng, 2019; Liu, 2021).

De fato, as infecções do trato respiratório já eram identificadas como problema de saúde pública, sendo uma das principais causas de morbidade e mortalidade em crianças mesmo antes da COVID-19. Se observa no presente estudo que as internações com diagnóstico de SRAG aumentou em relação aos anos estudados, porém não tiveram frequência absoluta expressiva, nos 3 anos de pesquisa o percentual de internações de crianças que não apresentavam sinais e sintomas da síndrome se manteve alto mesmo com a presença do SARS-CoV-2 (Tabela 3).

Tabela 3. Número de internação por SRAG nos anos de 2019, 2020 e 2021.

Variável		2019		Ano 2020		2021		p-valor*
		N	%	N	%	N	%	
Internação por SRAG	Não	262	94,93	241	90,26	340	87,86	0,008
	Sim	14	5,07	26	9,74	47	12,14	

*Teste de qui-quadrado; N= frequência absoluta; %= percentual da coluna

Fonte: Os autores

Quanto as SRAG, na literatura encontra-se uma análise em Barcelona do enterovírus-D68 ao longo de 7 anos de estudo (2014-2021) onde 158 crianças tiveram confirmação da contaminação viral, sendo 48% hospitalizadas e 9 dessas encaminhadas a UTIP por necessidade de suporte ventilatório (Andress, 2022).

Desde 1952 a OMS realiza a vigilância epidemiológica da influenza e outros vírus causadores de infecções respiratórias agudas em âmbito mundial com o intuito de identificar o comportamento viral e o perfil epidemiológico servindo de alertas precoces diante de alterações (Ministério da Saúde, 2022).

No nosso estudo, dos pacientes que apresentaram SG ou evoluíram com SRAG em algum momento do internamento, os que foram diagnosticados como suspeitos de contaminação por SARS-CoV-2, ou que realizaram testes por outros

motivos como transferência hospitalar, nenhum teve seus exames confirmados para COVID-19, porém um fato relevante nesses dados foi que muitas crianças tiveram suas altas hospitalares antes dos resultados dos testes terem sido concluídos, ou ainda o resultado não foi informado no prontuário eletrônico. Em 2020, 25 crianças coletadas não foram informados resultados e em 2021 esses dados aumentaram para 33, configurando situação de dados incompletos para análise, visto que é um dado extremamente relevante para tal fim.

Os dados tabelados demonstraram que no ano de 2019 as queixas respiratórias perfizeram 16,28% do total das procuras por atendimento, e em 2020 foram 10,58% e em 2021, 8,79%, de forma que não há associação entre as queixas respiratórias e o ano, quando empregado o teste do qui-quadrado (Tabela 2).

Os diagnósticos de qualquer condição de saúde são baseados em sinais, sintomas e exames complementares conforme necessidade e por avaliação médica. Por conseguinte, a coleta de swabnasofaríngeo já era utilizada para diagnósticos de doenças antes da COVID-19, como mostra um estudo publicado em 2019 com dados retroativos de 2015 a 2017 na Austrália. Neste estudo crianças com até 17 anos com pneumonia adquirida na comunidade e confirmada por exames radiológicos tiveram, como parte dos cuidados médicos, amostras de swabnasofaríngeo testado por RT-PCR para 14 vírus respiratórios (influenza A/H1N1, A/H3N2 E B, vírus sincicial respiratório, parainfluenza humano tipo 1-3, metapneumovírus humano, adenovírus, rinovírus e coronavírus humano- HCoV OC43, HCoV 229E, HCoV HKU1 e HCoV NL63). Da amostra de 230 crianças, 30 foi identificada com pneumonia bacteriana presença de vírus em 12 destas. No restante (200 crianças) foi detectada a presença de pelo menos 1 tipo de vírus, mas em nenhuma foi detectado coronavírus humano (Eduardo, 2021; Ursic, 2022; Bhuiyan, 2019).

Apesar, que entre os dados coletados neste estudo no ano pré-pandêmico houve um número maior de pacientes com alterações do sistema respiratório, porém, apenas 2 dos que se enquadravam nesse grupo foram submetidos a pesquisa de H1N1. Cumpre comentar que nos prontuários não constam qual foi o exame solicitado para tal fim e também não constam os resultados.

Esta prática, coleta da amostra nasofaríngea, apesar de já ser empregado não era utilizado com frequência no HUMAI, porém com a pandemia a coleta de swabnasofaríngeo tornou-se diagnóstico conclusivo para SARS-CoV-2. Desde então houve coletas em grande escala como uma forma de conter o surto. A amostra é

obtida da área nasofaríngea para verificar a presença do vírus. Ainda como exame complementar ao diagnóstico de COVID- 19, o D-dímero, o qual é um marcador global de ativação da coagulação e sistemas fibrinolíticos, funcionando como marcador indireto de trombose e subsequente atividade trombolítica também foram utilizados. Na pandemia os estudos demonstraram a elevação desse marcador com associação à gravidade da COVID-19 (Letourmy, 2020; Favaloro, 2020; Johnson, 2019).

Nos dados encontrados, 2019 não houve solicitações de detecção para D-dímero, em 2020 foram 7 solicitações de exames complementares com a presença desse marcador e em 2021 esse número diminuiu para 1 solicitação.

Para fins de relato, na tabela 4 estão demonstrados os dados dos exames realizados segundo sua especificidade. Os exames laboratoriais foram elencados como: hemograma, proteína C reativa, dímero D, entre outros, de imagens correspondentes a: raios-X, ressonância magnética, tomografia, ultrassom, e outros constituídos por: anatomopatológico, swabs, esofagogastroduodenoscopia, mapeamento de retina, e os identificados como não solicitado. Os exames de swab (correspondente ao grupo outros), com a pandemia tiveram aumento nas solicitações. Da frequência dos exames, a solicitação do exame de imagem perfaz os maiores percentuais em 2019 e 2020, enquanto os laboratoriais ficam com 23,62% em 2021.

Tabela 4: Análise descritiva das classes de exames solicitados em 2019, 2020 e 2021.

Variável	2019		2020		2021	
	N	%	N	%	N	%
Não solicitados	146	56,59	74	25,26	162	40,70
Exame solicitado						
Laboratoriais	20	7,75	81	27,65	94	23,62
Imagem	50	19,38	82	27,99	83	20,85
Outros	42	16,28	56	19,11	59	14,82

Teste qui-quadrado*; N= frequência absoluta; %= frequência relativa

Fonte: Os autores

A análise estatística dos dados demonstrou que não há associação entre os anos e os exames solicitados (Tabela 4), visto que o teste qui-quadrado demonstrou o valor de $p < 0,05$. No ano de 2019 56,59% das crianças não tiveram nenhum exame solicitado, em 2020 25,26% e em 2021 40,70%.

Cabe mencionar, que houve uma perda de mais de 50% de dados referentes a todos aos exames que foram elencados dentro deste estudo, os quais não foram

encontrados no sistema, independente da sua especificidade, não sendo possível análise na pesquisa.

Para análise dos dados de prescrições médicas diante dos internamentos, foram elencadas as classes de medicamentos de maior prevalência, sendo a classe N com ação no sistema nervoso (ácido valproico; cloridrato de clorpromazina; diazepam; dipirona; fenitoína; fenobarbital; midazolam; paracetamol; haloperidol; sulfato de morfina; clonazepam; carbamazepina; risperidona e valproato de sódio) a maior frequência relativa em todos os anos estudados. A classe outros (anti-infecciosos), mesmo com um vasto número de medicamentos incluídos na relação nacional de medicamentos essenciais, houve um número considerável de medicamentos prescritos que não aparecem no Rename. Dos quais cefazolina, cefalotina, meropenem, oxacilina, vancomicina, cefepime, ampicilina, sulbactam, neomicina, piperacilina, tazobactam e cefuroxima. Sendo a segunda classe mais utilizada para tratamento terapêutico hospitalar, apresentam uma frequência absoluta diferente pela associação medicamentosa utilizada em tratamentos com antibióticoterapia, sendo mantido o seu uso acima de 80% em todos os anos analisados (Tabela 5).

Tabela 5: Análise descritiva das classes de medicamentos prescritos, segundo RENAME, nos anos de 2019, 2020 e 2021.

Classes		2019		2020		2021		P-valor
		N	%	N	%	N	%	
A: aparelho digestivo e metabolismo	NÃO	219	84,88	198	67,58	263	66,08	<0,0001
	SIM	39	15,12	95	32,42	135	33,92	
B: sangue e órgãos hematopoiéticos	NÃO	139	53,88	65	22,18	144	36,18	<0,0001
	SIM	119	46,12	228	77,82	254	63,82	
C: aparelho cardiovascular	NÃO	232	89,92	270	92,15	379	95,23	0,031
	SIM	26	10,08	23	7,85	19	4,77	
M: sistema musculoesquelético	NÃO	247	95,74	285	97,27	329	82,66	<0,0001
	SIM	11	4,26	8	2,73	69	17,34	
N: sistema nervoso	NÃO	24	9,30	36	12,29	25	6,28	0,023
	SIM	234	90,70	257	87,71	373	93,72	
P: produtos antiparasitários, inseticidas e repelentes	NÃO	258	100	293	100	388	97,49	<0,001
	SIM	0	0	0	0	10	2,51	
R: aparelho respiratório	NÃO	220	85,27	267	91,13	358	89,95	0,067
	SIM	38	14,73	26	8,87	40	10,05	
H: preparações hormonais sistêmicas	NÃO	228	88,37	260	88,74	360	90,45	0,642
	SIM	30	11,63	33	11,26	38	9,55	
Outras classes:	NÃO	40	15,50	47	16,04	68	17,09	0,855

antiinfeciosos	SIM	218	84,50	246	83,96	330	82,91
----------------	-----	-----	-------	-----	-------	-----	-------

Teste qui-quadrado*, N= frequência absoluta; %= frequência relativa
Fonte: Os autores

Os estudos iniciais de medicamentos usados em pacientes com SARS-CoV-2 apresentavam combinações de aminoquinolinas, a qual tinha sido recomendada pela Sociedade Americana de Doenças Infecciosas Pediátricas, antivirais e antiinfeciosos como a azitromicina. No decorrer da pandemia, novos estudos demonstraram que a aminoquinolinas, não apresentavam efeitos sinérgicos potenciais (Emyl-numaru, 2019; Esposito, 2020; Miao, 2020; Younis, 2021; Shen, 2020; Venditto, 2021; Sochet, 2022; Windsor, 2022). Das informações coletadas neste estudo não foram constatados nenhum uso de aminoquinolinas, tratamento consistiu apenas nos grupos dispostos conforme Rename e apresentado na tabela 5.

Na literatura, os estudos publicados após a primeira fase de pandemia relatam pesquisas com maior foco em crianças com sintomas graves relacionadas ao COVID-19, tendo estas um perfil de tratamento diferente. Neste sentido, citamos um estudo com 38 pacientes menores de 18 anos hospitalizadas por SARS-CoV-2 ou MIS-C, cujo tratamento medicamentoso envolveu corticóides sistêmicos, imunoglobulina intravenosos e antiinflamatórios não esteróides (Liu, 2021; Andres, 2022; Gomes, 2021).

Considerando o período de internação, neste estudo, os dias de internação foram categorizados em 7, 15, 30 ou mais de 30 dias, para melhor visualização da informação. Similar a um estudo da China, cuja média de tempo de internação foi de 7 dias em 2019 e 9 dias em 2020 (LIU, 2021), após análise dos dados o período de maior tempo de internação foi de 0-7 dias em todos os anos, conforme distribuição de dados na tabela 6.

Tabela 6. Análise descritiva da variável tempo de internação para cada ano.

		2019		2020		2021		
Variável		N	%	N	%	N	%	P-valor*
Tempo de internação	0 a 7 dias	228	88,37	255	87,03	350	87,94	<0,001
	8 a 14 dias	10	3,88	24	8,19	36	9,05	
	15 a 30 dias	8	3,10	12	4,10	10	2,51	
	> 30 dias	11	4,26	2	0,68	2	0,5	

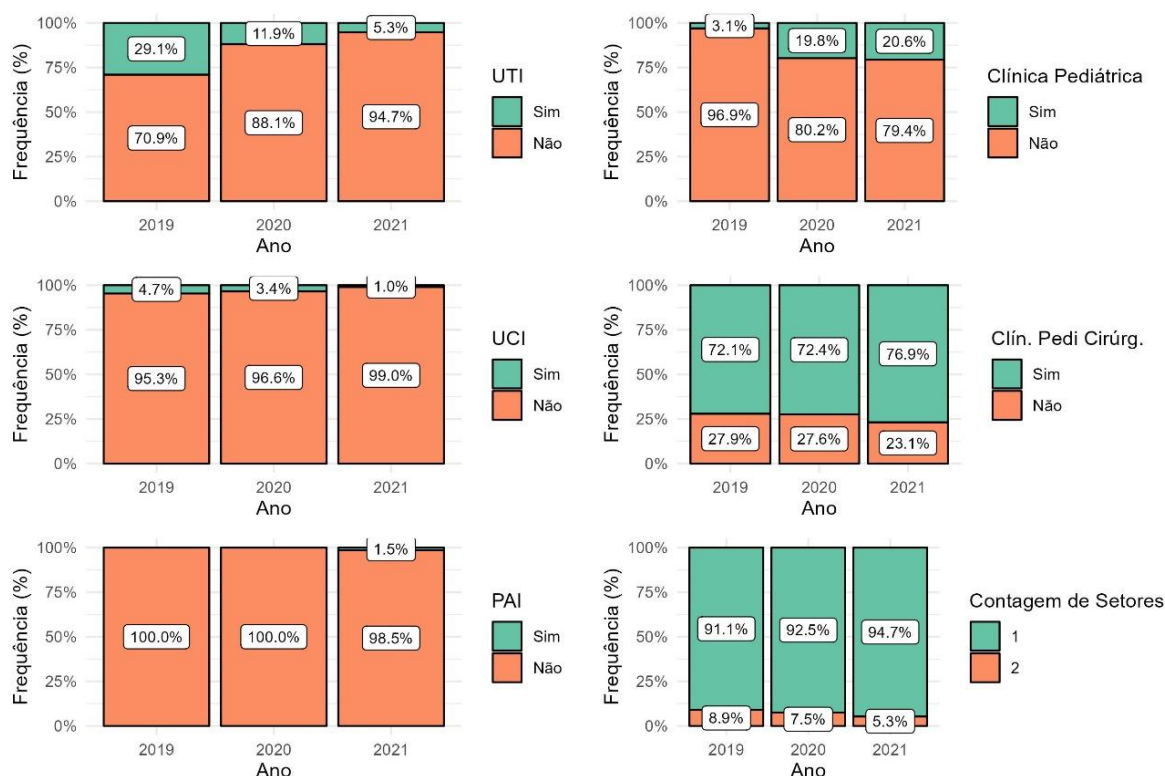
Teste qui-quadrado*, N= frequência absoluta; %= frequência relativa
Fonte: Os autores

Ainda quanto as internações, pesquisa realizada no Hospital de Clínicas de Porto Alegre no período de março 2020 a abril de 2021 com crianças menores de 18 anos, que foram internadas com RT-PCR positivo para COVID-19, o tempo médio de internamento foi de 9 dias (Casassola, 2022).

No âmbito nacional de março a agosto de 2020, a partir de dados do Sistema de Informação de Vigilância Epidemiológica da Gripe (SIVEP-Gripe) com todas as 27 Unidades Federais do país, das 4.930 crianças e adolescentes internados, 3.180 foram identificados com SRAG e do total coletado 1.219 foram internados em UTIP. Apesar das taxas relevantes de internações a necessidade pediátrica de suporte intensivo se manteve em menos da metade.

No HUMAI, local de coleta de dados deste estudo, tem-se a divisão de atendimento/internações em setores, a saber: Pronto atendimento infantil (PAI), Clínica Pediátrica, Clínica cirúrgica pediátrica, Unidade de cuidados intermediários (UCI) e Unidade de Terapia Intensiva Pediátrica (UTIP). Na figura 1 está exposta a frequência de internação em relação ao setor e ano.

Figura 1. Gráfico de barras empilhadas demonstrando a frequência de internação por setores e a contagem dos setores em 2019, 2020 e 2021.



Fonte: Os autores. UTI= Unidade de Terapia Intensiva; UCI= Unidade de Cuidados Intermediários; PAI= Pronto Atendimento Infantil; Clín. Pedi Cirúrg.= Clínica Pediátrica Cirúrgica.

Os dados mostram que 46,3% das crianças foram internadas em UTIP, tendo seu maior fluxo de internação a clínica pediátrica cirúrgica, o que vai de encontro ao maior percentual de internações de pacientes cirúrgicos (Figura 1 e tabela 2).

Sabe-se que a gravidade da doença tem influência sobre o desfecho dos pacientes, os dados obtidos mostram que no ano de 2019 cerca de 97,3% dos pacientes receberam alta, em 2020 a porcentagem de alta foi de 98,98% enquanto que para o ano de 2021, 99,50% dos pacientes receberam alta. Não houve associação entre o desfecho do paciente de acordo com o ano (Tabela 7).

Tabela 7. Desfecho das internações nos anos de 2019, 2020 e 2021.

Variável		2019		Ano 2020		2021		p-valor
		N	%	N	%	N	%	
Desfecho	Óbito	7	2,71	3	1,02	2	0,50	<0,001
	Alta	251	97,29	290	98,98	396	99,50	

Teste qui-quadrado/exato de fisher*; N= frequência absoluta; %= frequência relativa.

Fonte: Os autores

As notificações de óbitos infantis e fetais segundo dados do Sistema de Informações sobre Mortalidade (SIM) constam em 2019 no Paraná um total de 1.158 óbitos totais, sendo destes 32 por doenças do aparelho respiratório.

Apesar dos dados estatísticos demonstrarem que a taxa de mortalidade infantil vem apresentando redução, com a pandemia de COVID – 19 há uma probabilidade de mudança do padrão de mortalidade. Uma pesquisa em menores de 5 anos no Brasil de 2017 a 2020, traz 34.070 óbitos no ano de 2020, sendo 417 por SARS-CoV-2 desde o seu contágio em seres humanos, os dados do ano de transição e segundo ano de pandemia nesta pesquisa, não trazem nenhum óbito por COVID-19, visto que não se obteve testes positivos para a doença, e demonstra redução do número de mortes nas crianças pesquisadas, sendo 3 e 2 óbitos respectivamente (Tabela 7). O que no mesmo estudo citado acima é verificado, pois os dados também demonstram redução de 19% taxa de mortalidade infantil de 2020 em relação a 2017. (Ministério da Saúde, 2023; Fusco, 2022; Oliveira, 2021).

6 CONCLUSÃO

As evidências encontradas nesse estudo demonstram que o perfil de atendimento a crianças e adolescentes no HUMAI não sofreu grandes alterações em relação aos períodos pré-pandemia, transição/primeiro ano e segundo ano de pandemia da COVID-19, sendo o sexo masculino com idade de 1-3 anos o perfil de maior prevalência nos três anos estudados bem como os pacientes com interações devido a procedimentos cirúrgicos. O fluxo de atendimento, os diagnósticos, a solicitação de exames e tratamentos terapêuticos se mantiveram com grande semelhança durante os anos propostos no estudo. Identificou-se que houve aumento significativo do número absoluto das crianças que foram internadas, mas destas não tinham relação com o vírus pandêmico, mas os dados encontrados foram inversamente proporcionais ao número de internações em UTIP e de desfecho negativo, os quais diminuíram do período pré-pandemia para os anos de transição e segundo ano pandêmico. A diferença em internações pode ter se caracterizado pela melhoria no atendimento dessas crianças devido a novos protocolos institucionalizados pela presença do vírus SARS-CoV-2 e também pelo fato do HUMAI não ter sido referência em atendimentos a crianças e adolescentes com COVID-19.

REFERÊNCIAS

- ANDINA, D. *et al.* Skin manifestations of COVID-19 in children: Part 2. **Clinical and Experimental Dermatology**, Espanha, v. 46, p. 451-461, janeiro. 2021.
- ANDRADE, M. M.; XAVIER, C. L.; MADEIRA, F. B. Perfil clínico e epidemiológico de pacientes internados com COVID-19 em um hospital público infantil de Teresina-PI. **Research, Society and Development**, Piauí, v. 11, n. 11, p. 315111133609, agosto. 2022.
- ANDRES, C. *et al.* Enterovirus D68 in Hospitalized Children, Barcelona, Spain, 2014-2021. **Emerging Infectious Diseases**, Espanha, v. 28, n. 7. P. 1327-1331, julho. 2022.
- BALASUBRAMANIAN, S. *et al.* Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) in Children - What We Know So Far and What We Do Not. **Indian Pediatrics**, India, v. 57, maio. 2020.
- BAGGIO, J. A. O. *et al.* Síndrome Respiratória Aguda Grave (SRAG) causada por COVID-19: um fator regional. **Sociedade Brasileira de Cardiologia**, Alagoas, v. 5, n. 117, p. 976-977, agosto. 2021.
- BATALHA, L.M.C. Anatomofisiologia pediátrica (manual de estudo – versão 1). Escola Superior de Enfermagem de Coimbra, Coimbra. 2018.
- BECERRA, M. *et al.* Viraletiology of severe acute respiratory infections in a pediatric intensive care unit. **Revista Peruana de Medicina Experimental y Salud Publica**, Peru, v. 36, n. 2, p. 231-238, junho. 2019.
- BELAY E.D.; GODFRED-CATO S. SARS-CoV-2 spread and hospitalisations in paediatric patients during the omicron surge. **Lancet Child Adolescent Health**. 2022. Disponível em: <http://www.thelancet.com/article/S2352464222000608/fulltext>.
- BENAMAR, M. *et al.* The Notch1/CD22 signaling axis disrupts Treg function in SARS-CoV-2-associated multisystem inflammatory syndrome in children. **The Journal of Clinical Investigation**, Estados Unidos da América, v. 133, n. 1, p. 163235, janeiro. 2023.
- BHUIYAN, M. U. *et al.* Combination of clinical symptoms and blood biomarkers can improve discrimination between bacterial or viral community-acquired pneumonia in children. **BMC Pulmonary Medicine**, Austrália, v. 19, p. 71, abril. 2019.
- BLOISE, S. *et al.* Clinical picture and long-term symptoms of SARS-CoV-2 infection in an Italian pediatric population. **Italian Journal of Pediatrics**. Roma, v. 48, n. 79. 2022.
- BRASIL Estatuto da criança e do adolescente (ECA). Lei federal nº 8.069. Governo Federal, Brasil, julho. 1990.

BOZKURT, B.; KAMAT, I.; HOTEZ, P. J. Myocarditis with COVID- 19 mRNA vaccines. **Circulation**, v. 144, p. 471-484, agosto. 2021.

CABE, M. R. *et al.* Adapting hospital capacity to meet changing demands during the COVID-19 pandemic. **BMC Medicine**, Londres, v. 18, p. 329, outubro. 2020.

CARLOTTI, A. P. C. P. *et al.* COVID-19 Diagnostic and Management Protocol for Pediatric Patients. **CLINICS**, São Paulo, v. 75, p. e1894, março. 2020.

CASSASOLA, G. M. *et al.* Estado funcional de pacientes pediátricos hospitalizados com COVID – 19 no sul do Brasil: um estudo de coorte retrospectivo. **Jornal Brasileiro de Pneumologia**. Brasil, v. 48, n. 6, p. 20220153. 2022.

CLAIRE, E.; DAVIES, P. SARS-CoV-2 paediatricinflammatorysyndrome. **Paediatrics and Child Health**, Reino Unido, v. 31, p. 3, abril. 2020.

CLOETE, J. *et al.* Paediatric hospitalisations due to COVID-19 during the first SARS-CoV-2 omicron (B.1.1.529) variant wave in South Africa: a multicentre observational study. **Lancet Child Adolescent Health**, África, v. 6, p. 294-302, fevereiro. 2022.

COICO, R; SUNSHINE, G. *Imunologia* (6ª edição). Grupo GEN. 2010.

DHOCHAK, N. *et al.* Pathophysiology of COVID-19: Why Children Fare Better than Adults? **The Indian Journal of Pediatrics**, Índia, abril. 2020.

DINIZ, L. M. O; FIGUEIREDO, B. C. G. O sistema imunológico do recém-nascido. **Revista Médica de Minas Gerais**. Brasil, v. 2, n. 24, p. 233-240. Abril. 2014.

DUARTE, L.F. *et al.* Immune Profile and Clinical Outcome of Breakthrough Cases After Vaccination with an Inactivated SARS- CoV- 2 Vaccine. **Frontiers in Immunology**, Estados Unidos da América, v. 12, p. 742914, setembro. 2021.

EDUARDO, F. P. *et al.* Self-collected unstimulated saliva, oral swab, and nasopharyngeal swab specimens in the detection of SARS-CoV-2. **Clinical Oral Investigation**, São Paulo, v. 26, p. 1561-1567, agosto. 2021.

EMYLNUMARU, F. *et al.* Profile and appropriate use of antibiotics among children in a general hospital in Southern Brazil. **Revista Paulista de Pediatria**, São Paulo, v. 37, n. 1, p. 27-33, janeiro. 2019.

ESPOSITO, S. *et al.* Therapeutic strategies against COVID – 19. **ACTA Biomedica**, Itália, v. 91, n. 3, p. 2020038, abril. 2020.

FAVALORO, E. J.; THACHIL, J. Reporting of D-dimer data in COVID-19: some confusion and potential for misinformation. **Clinical Chemistry and Laboratory Medicine**, Austrália, v. 58, n. 8, p. 1191-1199, maio. 2020.

FENG, G. *et al.* disease spectrum analysis of hospitalized children in China: A study of 18 tertiary children's hospitals. **Pediatric Investigation**, China, v. 3, n. 3, p. 159-164, setembro. 2019.

FUSCO, M. D. *et al.* COVID-19-associated hospitalizations among children less than 12 years of age in the United States. **Journal of Medicine Economics**, Estados Unidos da América, v. 25, n. 1, p. 334-346, janeiro. 2022.

GOMES, N. T. N. *et al.* Coorte retrospectiva de crianças e adolescentes hospitalizados por COVID-19 no Brasil do início da pandemia a 1º de agosto de 2020. **Revista Brasileira de Epidemiologia**, Brasil, v. 24, p. 210026, agosto. 2021.

HENDERSON, L. A. *et al.* American College of Rheumatology Clinical Guidance for Multisystem Inflammatory Syndrome in Children Associated With SARS-CoV-2 and Hyperinflammation in Pediatric COVID-19: Version 2. **Arthritis & Rheumatology**, Estados Unidos da América, v. 73, n. 4, p. 13-29, abril. 2021.

JIA, R. *et al.* Mild Cytokine Elevation, Moderate CD4+ T Cell Response and Abundant Antibody Production in Children with COVID-19. **Virologica Sinica**, China, v. 35, p. 734-743, julho. 2020.

JOHNSON, E. D.; SCHELL, J. C.; RODGERS, G. M. The D-dimer assay. **American Journal of Hematology**, Utah, v. 94, n. 7, p. 735-841, março. 2019.

KABEERDOSS, J. *et al.* Severe COVID-19, multisystem inflammatory syndrome in children, and Kawasaki disease: immunological mechanisms, clinical manifestations and management. **Rheumatology International**, India, novembro. 2020.

KITANO T.; KITANO M.; KRUEGER C.; *et al.* The differential impact of pediatric COVID-19 between high-income countries and low-and middle-income countries: A systematic review of fatality and ICU admission in children worldwide. **PLoS One**. 2021. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7845974/>.

LEWYARD J.A; LO N. C. Scientific and ethical basis for social-distancing interventions against COVID-19. **Lancet Infectious Diseases**. 2020. Disponível em: <https://www.cdc.gov/>.

LEON, S. L. *et al.* LongCOVID in children and adolescents: a systematic review and metaanalyses. **Scientific Reports**. Estados Unidos da América, v. 12, p. 9950. 2022.

LETOURMY, S. P. *et al.* How to perform a nasopharyngeal swab in adults and children in the COVID-19 era. **European Annals of Otorhinolaryngology, Head and Neck Diseases**, França, v. 137, n. 4, p. 325-327, setembro. 2020.

LIU, P. *et al.* Impact of COVID-19 pandemic on the prevalence of respiratory viruses in children with lower respiratory tract infections in China. **Virology Journal**, China, v. 18, p. 159, agosto. 2021.

LÓPEZ, V. O. *et al.* Clinical risk profile associated with SARS-CoV-2 infection and complications in the emergency area of a pediatric COVID-19 center. **Boletim Medicodel Hospital Infantil de México**, México, v. 5, p. 77, julho. 2020.

MARCDANTE K. N. Princípios de pediatria (7ª edição). Grupo GEN. 2016.

MEDEIROS, G. C. B. S. *et al.* The Control and Prevention of COVID- 19 Transmission in Children: A protocol for Systematic Review and Meta- analysis. **Medicine**, Natal, v. 99, p. 31, junho. 2020.

MENDONÇA, J. G. *et al.* Perfil das internações em Unidades de Terapia Intensiva Pediátrica do Sistema Único de Saúde no estado de Pernambuco, Brasil. **Ciência e Saúde Coletiva**. Brasil, v. 24, n. 3, p. 907- 916. 2019.

MIAO, H. *et al.* Update on recommendations for the diagnosis and treatment of SARS- CoV- 2 infection in children. **European Journal of Clinical Microbiology & Infectious Diseases**, China, v. 39, p. 2211-2223, agosto. 2020.

Ministério da Saúde Secretaria de Vigilância em Saúde Departamento de Imunização e Doenças Transmissíveis Coordenação-Geral de Vigilância das Síndromes Gripais. NOTA TÉCNICA Nº 31/2022-CGPNI/DEIDT/SVS/MS. Ministério da Saúde Secretaria de Vigilância em Saúde Departamento de Imunização e Doenças Transmissíveis. Protocolo de tratamento de influenza 2017.

Ministério da Saúde Secretaria de Vigilância em Saúde Departamento de Imunização e Doenças Transmissíveis Coordenação-Geral de Vigilância das Síndromes Gripais. NOTA TÉCNICA Nº 23/2022-CGGRIPE/DEIDT/SVS/MS.

MINISTÉRIO DA SAÚDE. Secretaria de saúde do Paraná. Boletim – informe epidemiológico Coronavírus (COVID-19), Brasil. 2023. Disponível em: <<https://www.saude.pr.gov.br/Pagina/Coronavirus-COVID-19>>. Acesso em: 03 de março de 2023.

Ministério da Saúde Secretaria de Vigilância em Saúde Departamento de Análise Epidemiológica e Vigilância de Doenças Não Transmissíveis. Painel de Monitoramento da Mortalidade Infantil e Fetal. Brasil, 2023. Disponível em: <<https://svs.aids.gov.br/daent/centrais-de-conteudos/paineis-de-monitoramento/mortalidade/infantil-e-fetal/>> Acesso em: 03 de março de 2023.

MOHAMED, K. *et al.* COVID – 19 vaccinations: The unknowns, challenges, and hopes. **Journal of Medical Virology**, Irã, v. 94, p. 1336-1349, novembro. 2022.

MOORE, K. L; PERSAUD, T. V. N; TORCHIA, M. G. Embriologia básica (10ª edição). Grupo GEN. 2022.

MORAIS, L. L; FERNANDES, T. G; MENDONÇA, A. S. G. B. Clinical characteristics of hospitalized pediatric patients with COVID-19 in a reference hospital in Manaus, Amazonas, Brazil. **Revista Epidemiológica e Controle de Infecção**. Brasil, v. 11, n. 1, p. 6-11. 2021.

MOURA, E. C. *et al.* Mortality in Children under Five years old in Brazil: evolution from 2017 to 2020 and the influence of COVID-19 in 2020. **Jornal de Pediatria**, Brasil, v. 98, n. 6, p. 626-634, novembro. 2022.

OCA, J. M. *et al.* Infección por SARS-CoV-2 COVID-19 en niños y adolescentes: características epidemiológicas, clínicas y evolutivas en una población pediátrica. Hospital Policial, 13 de marzo de 2020 hasta 30 de abril de 2021. **Archivos de Pediatría Del Uruguay**. Uruguay, v. s1, n. 93, p. 212. 2022.

OLIVEIRA, E. A. *et al.* Clinical characteristics and risk factors for death among hospitalised children and adolescents with COVID-19 in Brazil: an analysis of a nationwide database. **The Lancet Child & Adolescent Health**, Brasil, v. 5, n. 8, p. 559-568, agosto. 2021.

OLIVEIRA, R. C. S. *et al.* Long-Covid: brief systematic review. **Brazilian Journal of Health Review**. Curitiba, v. 5, n. 2, p. 5714-5729. Março – abril, 2022.

ORELLANA, J. D. Y; MARRERO, L; HORTA, B. L. Mortalidade por COVID-19 no Brasil em distintos grupos etários: diferenciais entre taxas extremas de 2021 e 2022. **Cadernos de Saúde Pública**. Brasil, v. 38, n. 7, p. 00041922. Junho, 2022.

OMS. Organização Mundial da Saúde. World Health Organization (WHO). Emergency Committee on Novel Coronavirus (2019-nCoV). Disponível em: [https://www.who.int/director-general/speeches/detail/who-director-general-statement-on-ihf-emergency-committee-on-novel-coronavirus-\(2019-ncov\)](https://www.who.int/director-general/speeches/detail/who-director-general-statement-on-ihf-emergency-committee-on-novel-coronavirus-(2019-ncov)).

PARRI N.; LENGE M.; BUONSENSO D. Children with Covid-19 in Pediatric Emergency 62 Departments in Italy. **New England Journal of Medicine**. 2020. Disponível em: <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMc2007617>

PEELING, R. W. *et al.* Diagnostics for COVID – 19: moving from pandemic response to control. **Lancet**, Londres, v. 399, p. 757–768, fevereiro. 2022.

POUSA, P. A. *et al.* Extrapulmonary manifestations of COVID-19 in children: a comprehensive review and pathophysiological considerations. **Jornal de Pediatria**, Minas Gerais, v. 97, p. 116-139, agosto. 2021.

SANTOS, R. G. *et al.* Perfil clínico-epidemiológico de crianças hospitalizadas: um recorte no período pandêmico e não pandêmico. **Escola Ana Nery**, Paraíba, v.25, spe,julho.2021.

SHEN, K. *et al.* Diagnosis, treatment, and prevention of 2019 novel coronavirus

infection in children: experts' consensus statement. **World Journal of Pediatrics**, China, v. 16, p. 223-231, fevereiro. 2020.

SOCHET, A. A. *et al.* Enoxaparin Thromboprophylaxis in Children Hospitalized for COVID-19: A Phase 2 trial. **Pediatrics**, Petersburg, v. 150, n. 1, p. 2022056726, julho. 2022.

SOUTH, A. M.; BRADY, T. M.; FLYNN, J. T. ACE2 (Angiotensin-Converting Enzyme 2), COVID-19, and ACE Inhibitor and Ang II (Angiotensin II) Receptor Blocker Use During the Pandemic. The Pediatric Perspective. **Hypertension**, Estados Unidos da América, v. 76, p. 16-22, julho. 2020.

SOUZA, A. C. *et al.* MORBIDADE HOSPITALAR DE CRIANÇAS MENORES DE CINCO ANOS EM UM MUNICÍPIO BRASILEIRO DE FRONTEIRA. **Revista Mineira de Enfermagem**. Brasil, n. 26, p. 1426. 2022.

SU, L. *et al.* The different clinical characteristics of corona virus disease cases between children and their families in China – the character of children with COVID-19. **Emerging Microbes & Infections**, China, v. 9, março. 2020.

TOOR, S. M. *et al.* T-cell responses and therapies against SARS-CoV-2 infection. **Immunology**, Manchester, v. 162, p. 30-43, setembro. 2020.

TORRES, C. C. *et al.* Número de casos de influenza pandêmica no Brasil nos anos de 2009 e 2010. **Revista Científica Multidisciplinar Núcleo do Conhecimento**, Brasil, v. 25, n. 5, p. 81-92, novembro. 2020.

URSIC, T. *et al.* Performance of nasopharyngeal swab and saliva in detecting Delta and Omicron SARS-CoV-2 variants. **Journal of Medical Virology**, Eslovênia, v. 94, p. 4704-4711, maio. 2022.

VENDITTO, V. J. *et al.* Immunomodulatory Effects of Azithromycin Revisited: Potential Applications to COVID-19. **Frontiers Immunology**, Estado Unidos da América, v. 12, p. 574425, fevereiro. 2021.

ZAMORA, E. M. *et al.* Predictors of laboratory-positive COVID-19 in children and teenagers. **Public Health**, v. 189, p. 153-157, outubro. 2020.

ZHANG, Y. *et al.* Etiology and clinical characteristics of SARS-CoV-2 and other human coronaviruses among children in Zhejiang Province, China 2017–2019. **Virology Journal**, China, v. 18, p. 89, abril. 2021.

WILLIAMS, P. C. M. *et al.* SARS-CoV-2 in children: spectrum of disease, transmission and immunopathological underpinnings. **Pathology**, Austrália, v. 7, p. 52, dezembro. 2020.

WINDSOR, W. J. *et al.* COVID-19 Serology Control Panel Using the Dried-Tube Specimen Method. **The American Society of Tropical Medicine and Hygiene**, Colorado v. 106, n. 2, p. 562–565, janeiro. 2022.

YOUNIS, N. K. *et al.* COVID-19: potential therapeutics for pediatric patients. **Pharmacological Reports**, Qatar, v. 73, p. 1520-1538, agosto. 2021.