



UNIVERSIDADE FEDERAL DE SERGIPE
CENTRO DE CIÊNCIAS BIOLÓGICAS E DA SAÚDE
DEPARTAMENTO DE MEDICINA

VALMIR GABRIEL BOTAFOGO SANTOS CARDOSO

**DESFECHOS DE MÉDIO PRAZO APÓS INFECÇÃO POR SARS-COV-2 EM UMA
COORTE DE CRIANÇAS E ADOLESCENTES COM CÂNCER EM UM CENTRO
ONCOLÓGICO NO NORDESTE BRASILEIRO**

ARACAJU - SE
2023

VALMIR GABRIEL BOTAFOGO SANTOS CARDOSO

**DESFECHOS DE MÉDIO PRAZO APÓS INFECÇÃO POR SARS-COV-2 EM UMA
COORTE DE CRIANÇAS E ADOLESCENTES COM CÂNCER EM UM CENTRO
ONCOLÓGICO NO NORDESTE BRASILEIRO**

Monografia apresentada ao Departamento de
Medicina da Universidade Federal de Sergipe
como requisito parcial para a conclusão da
graduação de Medicina.

Orientadora: Prof.^a Dr.^a Rosana Cipolotti.

ARACAJU - SE

2023

VALMIR GABRIEL BOTAFOGO SANTOS CARDOSO

**DESFECHOS DE MÉDIO PRAZO APÓS INFECÇÃO POR SARS-COV-2 EM UMA
COORTE DE CRIANÇAS E ADOLESCENTES COM CÂNCER EM UM CENTRO
ONCOLÓGICO NO NORDESTE BRASILEIRO**

Monografia apresentada ao Departamento de
Medicina da Universidade Federal de Sergipe
como requisito parcial para a conclusão da
graduação de Medicina.

Orientadora: Prof.^a Dr.^a Rosana Cipolotti.

Valmir Gabriel Botafogo Santos Cardoso

(AUTOR)

Prof.^a Dr.^a Rosana Cipolotti

(ORIENTADORA)

VALMIR GABRIEL BOTAFOGO SANTOS CARDOSO

**DESFECHOS DE MÉDIO PRAZO APÓS INFECÇÃO POR SARS-COV-2 EM UMA
COORTE DE CRIANÇAS E ADOLESCENTES COM CÂNCER EM UM CENTRO
ONCOLÓGICO NO NORDESTE BRASILEIRO**

Monografia apresentada ao Colegiado do curso
de Medicina da Universidade Federal de
Sergipe como requisito parcial para a
conclusão da graduação de Medicina.

Orientadora: Prof.^a Dr.^a. Rosana Cipolotti.

Aprovada em: ____/____/____

BANCA EXAMINADORA

(1º EXAMINADOR) NOTA _____

(2º EXAMINADOR) NOTA _____

(3º EXAMINADOR) NOTA _____

AGRADECIMENTOS

Desde o início da graduação, pensei sobre a chegada do momento de escrever um Trabalho de Conclusão de Curso. Gostaria de poder afirmar que foi mais fácil do que imaginei, mas as barreiras, sobretudo autoimpostas, puseram alguns obstáculos que só foram superados com a ajuda de pessoas que Deus colocou em minha vida.

Gosto de pensar sobre como somos guiados de forma que um segundo ou uma decisão diferente pode impactar de maneira inimaginável em nossas vidas. A partir de uma escolha, vários caminhos são abertos e trilhados, mas outros se fecham e nunca saberemos o que aconteceria. No entanto, eu tenho certeza que fiz a escolha certa quando, após apenas alguns contatos, pedi para a Dra. Rosana Cipolotti ser a minha orientadora.

Rosana é uma mulher forte, afetuosa e com uma inteligência e uma capacidade resolutiva admiráveis. É uma das minhas principais inspirações na Medicina e só me resta agradecer por toda a ajuda, não apenas neste projeto, mas também em um dos momentos mais complicados da minha vida. Nunca esquecerei todo o apoio!

Aos meus pais e às minhas irmãs, também não teria conseguido sem vocês. O suporte incondicional e imensurável que recebi nos últimos meses me deram forças e subsídios para conseguir chegar até aqui. Obrigado!

Aos demais docentes da UFS que, de alguma forma, contribuíram para a conclusão de mais uma etapa dessa fase tão importante.

Aos amigos e colegas de curso que tornaram essa jornada mais leve, suportável e, apesar de tudo, divertida. Obrigado por todas as conversas, palavras de apoio e cumplicidade. Juntos conseguimos finalizar mais uma etapa.

Por fim, agradeço a todos que contribuíram de alguma maneira para esse projeto: João Eduardo, Carolina Gotardo e Marcos pela inspiração do tema e/ou ajuda na coleta dos dados; Gabriel Macedo e Marcello, pelo companheirismo nas reuniões; e, obviamente, agradeço enormemente aos pacientes da ala P do HUSE e seus familiares, além de toda a forte equipe do setor, sem os quais essa pesquisa não teria a possibilidade de ocorrer.

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

Anvisa	Agência Nacional de Vigilância Sanitária
CEP	Comitê de Ética em Pesquisa
Covid-19	Doença do Coronavírus 2019
ECA2	Enzima Conversora da Angiotensina 2
HUSE	Hospital de Urgência de Sergipe Governador João Alves Filho
IMC	Índice de Massa Corporal
INCA	Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva
LLA	Leucemia Linfóide Aguda
LLA-B	Leucemia Linfóide Aguda de Imunofenótipo B
MERS-CoV	Coronavírus da Síndrome Respiratória do Oriente Médio
mRNA	Ácido Ribonucleico Mensageiro
OMS	Organização Mundial da Saúde
OPAS	Organização Pan-Americana da Saúde
RNA	Ácido Ribonucleico
RR	Risco Relativo
RT-PCR	Reação de Transcriptase Reversa seguida de Reação em Cadeia da Polimerase
SARS-CoV	Coronavírus da Síndrome Respiratória Aguda Grave
SARS-CoV-2	Coronavírus-2 da Síndrome Respiratória Aguda Grave
SIM	Sistema de Informação sobre Mortalidade
SIM-P	Síndrome Inflamatória Multissistêmica Pediátrica
SNC	Sistema Nervoso Central
SUS	Sistema Único de Saúde
UFS	Universidade Federal de Sergipe
UTI	Unidade de Terapia Intensiva

LISTA DE TABELAS

ARTIGO ORIGINAL

Tabela 1. Características da população, frequência de infecção pelo SARS-CoV-2 e mortalidade dos pacientes entre abril de 2020 e março de 2022 no HUSE.....	51
Tabela 2. Relação entre as características da população e a mortalidade por todas as causas.....	53
Tabela 3. Frequência das causas básicas de óbito na amostra.....	54
Tabela 4. Relação entre idade, sexo, diagnóstico e desfecho com a incidência de infecção por SARS-CoV-2 (RT-PCR positivo) na população estudada.....	54
Tabela 5. Relação dos pacientes com LLA quanto à incidência de infecção por SARS-CoV-2 e o número de recaídas e desfecho.....	56

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO	9
2. REVISÃO DE LITERATURA	10
2.1. CORONAVÍRUS E A COVID-19	10
2.1.1. O Vírus	10
2.1.2. Transmissão	11
2.1.3. Quadro Clínico	11
2.1.4. Diagnóstico	12
2.1.5. Letalidade	12
2.1.6. Variantes	13
2.1.7. Vacinação	14
2.1.8. Covid Longa	15
2.1.9. Covid-19 em Crianças	15
2.2. CÂNCER NA POPULAÇÃO PEDIÁTRICA	16
2.3. IMPACTOS DA PANDEMIA DA COVID-19 NOS PACIENTES ONCOLÓGICOS PEDIÁTRICOS	18
3. REFERÊNCIAS	20
4. NORMAS DE PUBLICAÇÃO	26
5. ARTIGO ORIGINAL	46

1 INTRODUÇÃO

Desde o decreto de emergência em saúde e da pandemia causada pela Covid-19 (Doença do Coronavírus 2019), enquanto alguns órgãos ressaltaram os perigos da infecção pelo vírus e a necessidade de medidas urgentes de restrições em todo o mundo, alguns outros segmentos da sociedade, sobretudo governamentais, tentaram minimizar sua importância, destacando os possíveis prejuízos econômicos e defendendo apenas o isolamento de casos identificados e de pessoas com comorbidades prévias, que foram ressaltadas como de maior risco. Logo, esses indivíduos sentiram um maior impacto com a pandemia, tanto pela maior possibilidade de complicações quanto pela maior apreensão com a situação.

Entre essas pessoas com comorbidades, destacam-se os pacientes oncológicos, que costumam cursar com imunossupressão, seja pelos efeitos diretos da doença, seja pelas modalidades de tratamento ao qual são submetidos. Sendo assim, os pacientes com câncer foram considerados de maior risco por serem mais suscetíveis às infecções (LINJAWI et al., 2023). Por outro lado, as crianças foram visualizadas inicialmente como uma faixa etária de menor risco de desenvolvimento de casos severos da doença, com estudos apresentando baixas taxas de infecção e de mortalidade no mundo, supondo-se uma proteção natural dos infantes à doença (DONG et al., 2020). Portanto, surgiu a necessidade de investigar os efeitos da Covid-19 nos pacientes oncológicos pediátricos.

Ao longo dos 3 anos de pandemia, diversos estudos nessa população foram realizados ao redor do mundo. Apesar de alguns estudos preliminares realizados em países de alta renda não terem identificado grandes diferenças (BOULAD et al., 2020; DE ROJAS et al., 2020;), outros estudos multinacionais evidenciaram o aumento da mortalidade e da infecção nesses pacientes, com discrepância ao se comparar serviços localizados em países de alta renda e em países de baixa e de média rendas (MAJEED et al., 2022; MUKKADA et al., 2021).

Estudo prévio realizado em serviço público oncológico pediátrico de Sergipe, que acompanhou prospectivamente as crianças e os adolescentes com câncer que se internaram durante a pandemia, evidenciou um aumento da mortalidade dos pacientes infectados em algum momento durante a internação. Apesar de os desfechos não terem sido tão catastróficos, a evolução desfavorável foi notada (AGUIAR et al., 2022). Por isso, o objetivo do atual estudo é manter a observação desses pacientes, avaliando esses dados a médio prazo após maior conhecimento sobre o vírus, a doença e as medidas que são mais eficazes na contenção da sua propagação, e considerando também o surgimento de novas variantes do coronavírus e o início da vacinação dessa população.

2 REVISÃO DE LITERATURA

2.1 CORONAVÍRUS E A COVID-19

A partir de dezembro de 2019, Wuhan, capital da província de Hubei na China, ganhou atenção internacional por ser o local de início de uma pneumonia de causa desconhecida. Medidas de isolamento, monitoração e investigação foram prontamente determinadas, com a identificação de um novo coronavírus. Apesar dos esforços, a transmissão local foi seguida pela exportação de casos para os países vizinhos e, juntamente com a infecção dos profissionais de saúde que cuidavam dos pacientes, isso indicou a provável transmissão de humano para humano, com o risco de disseminação mundial da doença (WANG et al., 2020). Com a propagação do vírus, em 30 de janeiro de 2020, a Organização Mundial da Saúde (OMS) declarou que o surto do coronavírus constituía uma Emergência de Saúde Pública de Importância Internacional e, em 11 de março de 2020, com centenas de milhares de casos espalhados por 114 países, foi decretada a pandemia, a primeira causada por um coronavírus (OPAS/OMS, 2020).

2.1.1 O Vírus

O SARS-CoV-2 (Coronavírus-2 da Síndrome Respiratória Aguda Grave), como ficou conhecido o agente causador da Covid-19 (Doença do Coronavírus 2019), pertence à família *Coronaviridae*. Outros vírus pertencentes à mesma família são o SARS-CoV (Coronavírus da Síndrome Respiratória Aguda) e o MERS-CoV (Coronavírus da Síndrome Respiratória do Oriente Médio), reconhecidos por serem causadores de epidemias. O SARS também foi identificado na China, em 2002, sendo responsável por mais de 700 mortes, com mortalidade de 10%. Já o MERS foi identificado na Árabia Saudita e apresentou taxa de letalidade maior (34%), causando mais de 800 mortes desde 2012 (RABAAN et al., 2020).

Os coronavírus pertencem à ordem *Nidovirales* e são vírus envelopados com RNA (Ácido Ribonucleico) não segmentado, de fita simples e com polaridade positiva. O seu RNA possui aproximadamente 30 kb, sendo um dos maiores detectados até o momento. Entre suas características mais notáveis estão as projeções espiculares, formadas pelas proteínas estruturais S, emergindo da superfície esférica, conferindo um formato de coroa. Essa glicoproteína viral S possui ampla afinidade pela ECA2 (Enzima Conversora da Angiotensina 2), receptor amplamente expresso nas células epiteliais dos humanos, o que pode ter contribuído para a sua

maior disseminação em comparação aos outros coronavírus (CHAN et al., 2020; BORGES et al., 2020).

2.1.2 Transmissão

Inicialmente, suspeitou-se que o SARS-CoV-2 infectou o ser humano a partir do contato direto com animais silvestres, como os pangolins. No entanto, a análise filogenética comparativa dos genomas evidenciou que o vírus não veio diretamente dos pangolins (LI et al., 2020) e a rota de transmissão do hospedeiro primário até o ser humano ainda permanece incerta até os dias atuais. Já a transmissão de humano para humano acontece de uma pessoa infectada para outra, independentemente da sintomatologia, através de partículas virais presentes em aerossóis expelidos no ar, nos quais os vírus permanecem viáveis por até 3 horas. Além disso, superfícies contaminadas também podem manter o vírus viável por até 3 dias (VAN DOREMALEN et al., 2020; BORGES et al., 2020), apesar de esse meio de transmissão ser controverso atualmente.

Com a detecção de amostras de RNA viral nas fezes e na urina, aventou-se a hipótese de transmissão fecal-oral ou por outras vias além da respiratória. No entanto, o material genético encontrado nessas amostras foi consideravelmente menor em comparação ao presente em fluidos da nasofaringe. Por isso, apesar da possibilidade, esses tipos de transmissão parecem ter menor relevância e não foram bem estabelecidos, mantendo-se a disseminação respiratória como a mais importante e mais comum (JONES et al., 2020; OCHANI., 2021).

Sendo assim, as principais recomendações para prevenir a infecção foram evitar contato próximo com outros indivíduos, permanecer em casa, principalmente se sintomático, uso de máscaras e recomendações de higienização frequentemente das mãos. Restrições de viagens aéreas e rastreios em aeroportos também foram medidas adotadas por vários países na tentativa de diminuir a disseminação do vírus (SHARMA et al., 2021).

2.1.3 Quadro Clínico

Em estudos iniciais que descreveram as manifestações mais comuns da Covid-19, evidenciou-se que os pacientes afetados tinham uma média de idade acima dos 50 anos e apresentavam alguma comorbidade, sendo diabetes, hipertensão e obesidade as mais comuns. A média de tempo do início dos sintomas até a admissão hospitalar, nos casos necessários, foi de 8 dias. Os sintomas mais comuns foram, respectivamente: febre, tosse, fadiga e dispneia.

Além disso, as manifestações gastrointestinais foram queixas importantes entre esses pacientes, que relataram náuseas, diarreia, hiporexia, dor abdominal e êmese. Casos mais severos foram definidos de acordo com a função respiratória, observando-se parâmetros como a frequência respiratória maior que 30 incursões respiratórias por minuto e saturação de oxigênio menor que 93% em repouso. A maior severidade da doença também esteve relacionada com uma maior média de idade e uma maior presença de comorbidades (ZHANG et al., 2020).

Entretanto, a fração de assintomáticos durante a pandemia não pode ser ignorada. Em revisão sistemática, observou-se que cerca de um terço dos indivíduos infectados pelo SARS-CoV-2 não desenvolveram qualquer sintoma (ORAN & TOPOL, 2021). Apesar de as manifestações pulmonares serem as mais comuns, também há relatos de envolvimento olfatório, cutâneo, neurológico, cardiovascular, hepático e até oftalmológico (OCHANI et al., 2021). Entre as manifestações cardiovasculares relacionadas com a Covid-19 são citadas a injúria miocárdica, a síndrome coronariana aguda, os eventos tromboembólicos, a insuficiência cardíaca e as arritmias (LOUIS et al., 2023).

2.1.4 Diagnóstico

Há vários métodos de detecção viral, a partir de partículas virais, de antígenos virais, de anticorpos etc. Desde o início da pandemia, a testagem foi essencial para o diagnóstico e também para a contenção do vírus. A detecção do RNA viral foi a mais utilizada no diagnóstico do SARS-CoV-2, sendo o RT-PCR (Reação de Transcriptase Reversa seguida de Reação em Cadeia da Polimerase) o teste padrão-ouro mais difundido no mundo. Esse método necessita apenas de uma pequena amostra para a análise e possui alta sensibilidade, além de ser relativamente rápido em comparação aos outros. No entanto, algumas vezes pode gerar resultados falso-positivos. Outros métodos, como a identificação de anticorpos por ensaios imunoenzimáticos, também foram amplamente utilizados. Apesar de também ser possível inferir a infecção por meio de exames de imagem em alguns casos selecionados, essas análises devem ser reservadas para identificar dano pulmonar em pacientes com a Covid-19, e não para servirem como rastreio diagnóstico (FILCHAKOVA et al., 2022).

2.1.5 Letalidade

Em maio de 2023, a OMS declarou o fim da situação de Emergência de Saúde Pública de Importância Internacional referente à Covid-19 devido à diminuição do número de mortes,

ao declínio das hospitalizações e das internações em Unidades de Terapia Intensiva (UTI) e aos altos níveis de imunização da população. Apesar disso, a importância de manter a vacinação da população e da preparação para futuras emergências de saúde foi reforçada (OPAS/OMS, 2023). Essa preocupação é necessária devido aos alarmantes números referentes à doença. Dados contabilizados até março de 2023 demonstram que, ao redor do mundo, houveram quase 7 milhões de mortes e mais de 650 milhões de casos detectados. O Brasil está entre os países mais afetados pela doença, com cerca de 700 mil mortes ocasionadas pela Covid-19 (JOHN HOPKINS, 2023). Apesar dos altos números de infectados e de mortos, a taxa de letalidade do SARS-CoV-2 é menor em comparação com as das epidemias causadas pelos outros coronavírus (ATZRODT et al., 2020; RABAAN et al., 2020).

2.1.6 Variantes

O surgimento de variantes do vírus causador da Covid-19 constitui um dos principais desafios da pandemia. Mutações na replicação viral são fenômenos comuns e, apesar de a maioria ter pouco impacto, algumas mutações se desenvolveram como variantes de alto risco, podendo reduzir a eficácia de tratamentos e aumentar a severidade ou a transmissibilidade da doença. A OMS identificou as principais variáveis com a utilização do alfabeto grego (FERNANDES et al., 2022).

A variante Alpha, identificada no Reino Unido em dezembro de 2020, causou aumento na transmissibilidade, na severidade e na letalidade, mas com mínimo impacto na neutralização por soro convalescente e pós-vacinação. A Beta possui a África do Sul como o país de origem no final de 2020, provocando aumento da transmissibilidade e redução da neutralização por soros, além de menor susceptibilidade ao tratamento com anticorpos monoclonais. Assim como a variante Gamma, detectada no Brasil em janeiro de 2021, que também apresentou menor susceptibilidade a alguns anticorpos monoclonais e menor neutralização por soros (FERNANDES et al., 2022).

Outras variantes, como a Epsilon, detectada nos Estados Unidos em julho de 2020, e a Delta, identificada na Índia em maio de 2021, também demonstraram mecanismos de resistência semelhantes aos descritos anteriormente. Apesar da variedade, uma das variantes com maior destaque foi a Ômicron, que surgiu em novembro de 2021 na África do Sul, sendo responsável pelo aumento da transmissibilidade, pelo risco de reinfecção e pela deleção do gene S, o que foi usado como um marcador para a sua detecção (FERNANDES et al., 2022).

Apesar de a variante Gamma ter sido descoberta no Brasil, foi a Ômicron uma das que causou maior impacto no país, aumentando consideravelmente a transmissibilidade e provocando uma nova onda da pandemia. No entanto, a mortalidade reduziu, especialmente na população totalmente vacinada. A reinfecção pela Ômicron no Brasil também teve menor taxa em comparação aos países com baixo número de vacinados. Isso demonstra que, apesar do aumento do número de casos, a onda causada por essa variante iniciada no final de 2021 apresentou menor letalidade e se mostrou sensível à vacinação (XAVIER et al., 2022).

2.1.7 Vacinação

Desde o início da pandemia, diante da gravidade da situação, o desenvolvimento de uma vacina segura e efetiva foi um dos principais objetivos dos pesquisadores no combate ao coronavírus. A rápida mutação do vírus também se tornou um desafio para a situação, devido à resistência de algumas variantes aos anticorpos neutralizantes. Centenas de candidatas ao redor do mundo começaram a ser testadas, mas algumas receberam maior destaque devido à sua segurança e eficácia, sendo amplamente aplicadas ao redor do mundo. As principais vacinas distribuídas no Brasil foram (HASSINE, 2021):

- CoronaVac: vacina inativada produzida pela China em parceria com o Instituto Butantan. Estudos realizados no Brasil demonstraram eficácia maior que 50% na prevenção de Covid-19 sintomática. No dia 17/01/2021, a Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa) aprovou o uso emergencial e foi aplicada a primeira dose da vacina no Brasil, sendo sequencialmente priorizados os profissionais da saúde, idosos, indígenas, quilombolas, pessoas com comorbidades e adultos em geral. Essa medida gerou grande impacto na redução de hospitalizações e mortes (BUTANTAN, 2022);
- AstraZeneca: desenvolvida pela Universidade de Oxford, com estudos indicando 81% de eficácia em prevenir Covid-19 sintomática em indivíduos que receberam 2 doses do imunizante;
- Janssen: vacina composta por adenovírus não replicante com estudos de fase 3 demonstrando 66% de eficácia contra a doença sintomática;
- BioNTech Pfizer: vacina de mRNA (RNA mensageiro) com estudos demonstrando até 95% de eficácia contra casos sintomáticos. Foi registrada no Brasil no dia 23 de fevereiro de 2021. Em dezembro de 2021, a Anvisa autorizou o seu uso entre crianças

de 5 e 11 anos e, em setembro de 2022, foi finalmente ampliada a sua indicação para crianças entre 6 meses e 4 anos de idade (ANVISA, 2022).

Apesar da resistência e da hesitação de segmentos da população quanto à segurança, estudo realizado nos Estados Unidos avaliando as vacinas de mRNA, como a BioNTech Pfizer, demonstrou menor mortalidade não relacionada à Covid-19 nos vacinados quando em comparação aos não vacinados, mesmo após a padronização da amostra (XU et al., 2021). Ao avaliar profissionais da saúde de um hospital terciário, observou-se também que a infecção e a hospitalização por SARS-CoV-2 foram mais comuns entre aqueles que não foram vacinados (FILHO et al., 2022). Até março de 2023, mais de 13 bilhões de doses foram aplicadas ao redor do mundo, sendo o Brasil o país com uma das maiores taxas de vacinação (JOHN HOPKINS, 2023).

2.1.8 Covid Longa

A Covid Longa é caracterizada como uma síndrome clínica com a presença de pelo menos um sintoma típico da Covid-19 impactando na funcionalidade do indivíduo por algum tempo. A OMS estabeleceu alguns critérios para a sua definição, sendo eles: história de uma infecção provável ou confirmada pelo SARS-CoV-2, sendo tipicamente, mas não exclusivamente, desenvolvida 3 meses após o início dos sintomas e persistindo por pelo menos 2 meses, além de não ser explicada por um diagnóstico alternativo mais provável. Alguns preditores e fatores de risco para o seu desenvolvimento são: sexo feminino, idade avançada, tabagismo, presença de comorbidades, não vacinação para Covid-19, severidade dos sintomas na fase aguda da Covid-19 e carga viral (LIPPI et al., 2023).

2.1.9 Covid-19 em Crianças

No início da pandemia, ao visualizar o maior acometimento entre indivíduos adultos e idosos, principalmente com comorbidades, pouca atenção foi dada às crianças. Um dos primeiros estudos chineses em indivíduos menores de 18 anos relatou a susceptibilidade à infecção nessa faixa etária, mas com predominância de casos leves, sendo relatada 1 morte de um menino de 14 anos (DONG et al., 2020). Em outro estudo brasileiro realizado entre crianças e adolescentes de 0 a 19 anos, encontrou-se que 0,7% das mortes por Covid-19 no país foram nessa faixa etária, com maiores índices em regiões menos desenvolvidas do país, demonstrando

uma relação da mortalidade com as iniquidades sociais e econômicas (MARTINS-FILHO et al., 2021).

O espectro clínico de crianças infectadas com SARS-CoV-2 é vasto, sendo os sintomas mais comuns febre, tosse, cefaleia, odinofagia, mialgia e falta de ar. No entanto, estudos também demonstraram certa relevância de uma síndrome denominada SIM-P (Síndrome Inflamatória Multissistêmica Pediátrica), associada com maior hospitalização, morbimortalidade e envolvimento orgânico, sendo mais comuns os sintomas cardíacos, renais, respiratórios, hematológicos e gastrointestinais, demonstrando a importância da proteção das crianças e adolescentes. Doenças crônicas preexistentes na população pediátrica, como as doenças imunossupressoras, foram associadas com a maior necessidade de hospitalização (PEREIRA et al., 2020; SOUSA et al., 2021).

2.2 CÂNCER NA POPULAÇÃO PEDIÁTRICA

É pouco comum o diagnóstico do câncer antes dos 20 anos de idade, sendo considerado raro em comparação ao câncer em adultos, mas quando ocorre nesta faixa etária, as preocupações atingem diversas esferas. A incidência real de câncer na população pediátrica é negligenciada, principalmente em países de baixa e média rendas. Em estudo sobre a incidência de câncer em crianças entre os anos de 2001 e 2010 em mais de 60 países, observou-se uma maior ocorrência de neoplasias entre as crianças de 0 a 14 anos em comparação aos números da década de 1980. Em todos os locais, a incidência foi maior nas crianças do sexo masculino (STELIAROVA-FOUCHER et al., 2017).

Nas crianças de 0 a 4 anos, a leucemia foi o tipo mais prevalente de câncer, seguida pelo tumor de SNC (Sistema Nervoso Central) e pelos tumores do sistema nervoso simpático, sendo neuroblastoma o mais comum deles. Entre os 5 e os 14 anos de idade, a leucemia se manteve como a neoplasia mais presente, mas com diminuição na sua proporção, seguida pelos tumores de SNC e, em terceiro lugar, pelos linfomas. Já entre os adolescentes de 15 e 19 anos, os tumores epiteliais e melanomas ganharam maior destaque, assim como os linfomas (STELIAROVA-FOUCHER et al., 2017).

O câncer entre crianças e adolescentes de 0 a 19 anos corresponde de 2 a 3% de todos os tumores malignos do Brasil. No entanto, em comparação ao câncer entre os adultos, acredita-se que apresenta menores períodos de latência e que é mais invasivo, ao mesmo tempo em que também responde melhor ao tratamento com quimioterapia. Dados obtidos pelo Sistema de Informação sobre Mortalidade (SIM) mostram que, no Brasil, o câncer representa a segunda

maior causa de óbito entre crianças e adolescentes, ultrapassado apenas pelas causas externas. Em ambos os sexos, as principais causas de morte são as leucemias, os tumores do SNC e os linfomas (INCA, 2016).

O diagnóstico precoce e o tratamento devem ser realizados rapidamente nas crianças e adolescentes, mas esse processo pode ser dificultado pela apresentação inicial de sintomas inespecíficos e não localizatórios, como febre, emagrecimento, adenomegalias, dores ósseas e dor abdominal. Os tipos de neoplasia nessa faixa etária costumam ser segmentados em tumores hematológicos (leucemias e linfomas) e tumores sólidos (tumor do SNC, neuroblastoma, nefroblastoma, tumor de Wilms, tumor de partes moles etc.). Após o diagnóstico, o tratamento pode abranger quimioterapia, radioterapia, cirurgia e transplantes de medula óssea ou de órgãos sólidos, devendo ser individualizado dependendo do tipo de tumor e da extensão do acometimento (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2017).

As crianças com câncer, especialmente aquelas em tratamento, costumam apresentar resposta reduzida do sistema imunológico, ocasionando um maior risco de contrair algumas infecções, como é o caso da Covid-19. Por isso, a indicação da imunização dessas crianças contra o SARS-CoV-2 foi recomendada para protegê-las das formas mais severas da doença. A vacina fornecida inicialmente pelo Instituto Butantan foi a CoronaVac, por utilizar o vírus inativado, sendo mais segura e provocando menos efeitos adversos nos pacientes considerados imunossuprimidos (BUTANTAN, 2022).

Ao se estudar exclusivamente a população com Leucemia Linfóide Aguda (LLA) em um serviço oncológico pediátrico localizado em um serviço público de Aracaju, capital do estado brasileiro de Sergipe, entre os anos de 2005 e 2014, a causa mais comum de óbito entre esses pacientes foi a infecção, mesmo em um período pré-pandêmico. Com isso, algumas medidas foram recomendadas para diminuir essa causa de mortalidade, especialmente no início da indução do tratamento quimioterápico. Por se tratar de uma coorte de pacientes majoritariamente com baixo nível socioeconômico e residentes em áreas rurais do estado, as Casas de Apoio para oferecer suporte aos pacientes e aos seus familiares durante as primeiras semanas do tratamento são serviços essenciais para essa população. Além disso, as orientações aos cuidadores sobre a vigilância infecciosa por meio da aferição da temperatura, o treinamento de profissionais da Atenção Básica para saber reconhecer o diagnóstico em suas fases iniciais, o desenvolvimento de protocolos de diagnóstico e tratamento e o manejo empírico na suspeição da neutropenia febril também são medidas recomendadas para aumentar a sobrevivência desses pacientes (VIANA et al., 2015).

2.3 IMPACTOS DA PANDEMIA DA COVID-19 NOS PACIENTES ONCOLÓGICOS PEDIÁTRICOS

Desde o início da pandemia, difundiu-se que indivíduos com comorbidades, idosos e indivíduos com imunossupressão eram mais suscetíveis a apresentar formas mais severas da Covid-19, com consequente aumento da morbimortalidade. A progressão e severidade da infecção entre indivíduos com câncer mostrou-se maior, sendo o câncer hematológico um dos mais importantes, por levar a uma maior imunossupressão. Além disso, o tratamento com quimioterapia, radioterapia, cirurgia e uso de corticosteróides também estão associados com a diminuição da imunidade. Outro fator que aumenta o risco de infecção nessa população é a maior necessidade de frequentar serviços de saúde, onde estariam mais expostas ao vírus (LINJAWI et al., 2023). Em um estudo chinês, foi visualizado que pacientes com câncer tiveram maior risco de complicações graves da Covid-19 e com maior deterioração em comparação aos pacientes sem essa comorbidade, especialmente se foram submetidos à quimioterapia ou a alguma cirurgia no mês anterior (LIANG et al., 2020). Leucemias, linfomas não-Hodgkin e câncer de pulmão foram os mais relacionados com casos severos da Covid-19. Por esses motivos, estudos defenderam a priorização desses pacientes para a vacinação (MOHSENI AFSHAR et al., 2021; RIBAS et al., 2021).

Em um dos primeiros estudos internacionais a relacionar Covid-19 em crianças e adolescentes com câncer, Mukkada et al (2021) relataram pior desfecho naqueles em quimioterapia e que apresentam linfopenia e/ou neutropenia. Além disso, a mortalidade por SARS-CoV-2 encontrada nesta coorte (3,8%) foi menor do que na população adulta com câncer, mas ainda quatro vezes maior do que na população pediátrica saudável (MUKKADA et al., 2021). Entretanto, a diferença de mortalidade nesses pacientes se acentua ainda mais ao considerar o local de realização do estudo. Em países considerados de baixa e média rendas pelo World Bank Criteria, como Brasil, China, México, Peru etc., a taxa de mortalidade em crianças com câncer por complicações da Covid-19 alcançou 8%. Enquanto isso, em países de alta renda, como Canadá, França, Suíça, Reino Unido etc., a taxa média de mortalidade foi de 1,8% (MAJEED et al., 2022). Em estudo multicêntrico realizado no Brasil, a mortalidade por causa geral em crianças com câncer na presença da infecção por SARS-CoV-2 foi de 12,3%, principalmente em crianças com status nutricional prejudicado, apresentando desnutrição ou obesidade (CORSO et al., 2021).

No entanto, além da infecção, as restrições impostas pela pandemia também foram importantes fatores prognósticos nesta população, visto que o fechamento de serviços

oncológicos pediátricos, o abandono de tratamento, a redução de suprimentos e de equipe, a interrupção de quimioterapias e radioterapias foram obstáculos presentes durante esse período em muitos locais do mundo (GRAETZ et al., 2021). Mais uma vez, essa diferença é acentuada ao se considerar o país. Em um estudo realizado para avaliar os impactos provocados pela pandemia em serviços pediátricos oncológicos da América Latina, o adiamento de consultas, de procedimentos, de cirurgias, de transplantes e a interrupção/modificação do tratamento foram bem documentados (VASQUEZ et al., 2020).

Ainda assim, alguns estudos sugeriram que apesar das intempéries e mesmo com o reconhecido atraso no tratamento dos pacientes oncológicos pediátricos, essas situações não provocaram aumento da mortalidade a curto prazo nesses pacientes que foram infectados pelo coronavírus (WĘCŁAWEK-TOMPOL et al., 2021). Outros estudos europeus também não descreveram aumento importante na incidência da infecção entre esses pacientes (DE ROJAS et al., 2020). Entretanto, em países que não se encaixam nos critérios de alta renda, de forma geral, os impactos foram mais notáveis, com altas taxas de infecção e de mortalidade entre esses pacientes, mesmo com os serviços adotando medidas para tentativa de controle da infecção no ambiente hospitalar, como a testagem com RT-PCR em todos os pacientes internados e o isolamento dos que tiveram a infecção evidenciada (AGUIAR et al., 2022). Por esse motivo, surge a necessidade de manter a observação desses pacientes a médio e a longo prazo para observação dos impactos da Covid-19 nesse grupo vulnerável de pacientes e para reflexão sobre os pontos positivos e negativos das medidas adotadas pelos serviços de saúde, para, assim, haver uma maior preparação e um melhor manejo em situações futuras.

REFERÊNCIAS

AGUIAR, J. E. et al. Impact of Covid-19 on outcomes of a cohort of children and adolescents with cancer admitted to a cancer center in Northeastern-Brazil. **Authorea**. 31 mai. 2022. DOI: **10.22541/au.165396962.23484637/v1**. Disponível em: <https://www.authorea.com/doi/full/10.22541/au.165396962.23484637/v1>. Acesso em 23 jun. 2023.

ATZRODT, C. L. et al. A Guide to COVID-19: a global pandemic caused by the novel coronavirus SARS-CoV-2. **The FEBS Journal**, v. 287, n. 17, p. 3633-3650, 16 jun. 2020. DOI: 10.1111/febs.15375.

BORGES, A. A. et al. SARS-CoV-2: origem, estrutura, morfogênese e transmissão. In: BARRAL-NETTO, M. et al. **Construção de conhecimento no curso da pandemia de COVID-19: aspectos biomédicos, clínico-assistenciais, epidemiológicos e sociais**. Salvador: Edufba, 2020. v. 1, cap. 2, p. 2-21. DOI: 10.9771/9786556300443.002.

BOULAD, F. et al. COVID-19 in Children With Cancer in New York City. **JAMA Oncology**, v. 6, n. 9, p. 1459, 1 set. 2020. DOI: <https://doi.org/10.1001/jamaoncol.2020.2028>.

CHAN, J. F. et al. Genomic characterization of the 2019 novel human-pathogenic coronavirus isolated from a patient with atypical pneumonia after visiting Wuhan. **Emerging Microbes & Infections**, v. 9, n. 1, p. 221-236, 1 jan. 2020. DOI: 10.1080/22221751.2020.1719902.

CORSO, M. C. M. et al. SARS-CoV-2 in children with cancer in Brazil: Results of a multicenter national registry. **Pediatric Blood & Cancer**, v. 68, n. 12, p. e29223, 20 jul. 2021. DOI: 10.1002/pbc.29223.

COVID-19 Map - Johns Hopkins Coronavirus Resource Center. **John Hopkins University & Medicine**. 10 mar. 2023. Disponível em: <https://coronavirus.jhu.edu/>. Acesso em: 20 jun. 2023.

COVID-19: Anvisa aprova vacina da Pfizer para crianças entre 6 meses e 4 anos. **Agência Nacional de Vigilância Sanitária - ANVISA**. 16 set. 2022. Disponível em:

<https://www.gov.br/anvisa/pt-br/assuntos/noticias-anvisa/2022/covid-19-anvisa-aprova-vacina-da-pfizer-para-criancas-entre-6-meses-e-4-anos>. Acesso em: 20 jun. 2023.

CRIANÇAS imunossuprimidas são mais vulneráveis à Covid-19 e podem ser protegidas pela CoronaVac. **Instituto Butantan**. 16 fev. 2022. Disponível em: <https://butantan.gov.br/noticias/criancas-imunossuprimidas-sao-mais-vulneraveis-a-covid-19-e-podem-ser-protegidas-pela-coronavac>. Acesso em: 21 jun. 2023.

DONG, Y. et al. Epidemiology of COVID-19 Among Children in China. **Pediatrics**, v. 145, n. 6, p. e20200702, 16 mar. 2020. DOI: 10.1542/peds.2020-0702.

DE ROJAS, T. et al. COVID-19 infection in children and adolescents with cancer in Madrid. **Pediatric Blood & Cancer**, v. 67, n. 7, p. e28397, 8 mai. 2020. DOI: 10.1002/pbc.28397.

FERNANDES, Q. et al. Emerging COVID-19 variants and their impact on SARS-CoV-2 diagnosis, therapeutics and vaccines. **Annals of Medicine**, Helsinque, v. 54, n. 1, p. 524-540, 2022. DOI: 10.1080/07853890.2022.2031274.

FILCHAKOVA, O. et al. Review of COVID-19 testing and diagnostic methods. **Talanta**, v. 244, p. 123409, jul. 2022. DOI: 10.1016/j.talanta.2022.123409.

FILHO, F. F. D. et al. Clinical characteristics and outcomes of healthcare workers with COVID-19 pre- and post-vaccination. **Journal of Medical Virology**, v. 94, n. 11, p. 5279-5283, 13 jul. 2022. DOI: 10.1002/jmv.27997.

GRAETZ, D. et al. Global effect of the COVID-19 pandemic on paediatric cancer care: a cross-sectional study. **The Lancet Child & Adolescent Health**, v. 5, n. 5, p. 332-340, mai. 2021. DOI: 10.1016/s2352-4642(21)00031-6.

HASSINE, I. H. Covid-19 vaccines and variants of concern: A review. **Reviews in Medical Virology**, v. 32, n. 4, p. e2313, 9 nov. 2021. DOI: 10.1002/rmv.2313.

INCIDÊNCIA, mortalidade e morbidade hospitalar por câncer em crianças, adolescentes e adultos jovens no Brasil: informação dos registros de câncer e do sistema de mortalidade.

Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva (INCA). Ministério da Saúde, 2016. Disponível em: <https://www.inca.gov.br/publicacoes/livros/incidencia-mortalidade-e-morbidade-hospitalar-por-cancer-em-criancas-adolescentes>. Acesso em: 20 jun. 2023.

JONES, D. L. et al. Shedding of SARS-CoV-2 in feces and urine and its potential role in person-to-person transmission and the environment-based spread of COVID-19. **Science of The Total Environment**, v. 749, p. 141364, dez. 2020. DOI: 10.1016/j.scitotenv.2020.141364. Acesso em: 19 jun. 2023.

LI, X. et al. Evolutionary history, potential intermediate animal host, and cross-species analyses of SARS-CoV-2. **Journal of Medical Virology**, v. 92, n. 6, p. 602-611, 11 mar. 2020. DOI: 10.1002/jmv.25731.

LIANG, W. et al. Cancer patients in SARS-CoV-2 infection: a nationwide analysis in China. **The Lancet Oncology**, v. 21, n. 3, p. 335-337, mar. 2020. DOI: 10.1016/s1470-2045(20)30096-6.

LINJAWI, M. et al. Cancer Patients during COVID-19 Pandemic: A Mini-Review. **Healthcare**, v. 11, n. 2, p. 248, 13 jan. 2023. DOI: 10.3390/healthcare11020248.

LIPPI, G. et al. COVID-19 and its long-term sequelae: what do we know in 2023? **Polish Archives of Internal Medicine**, v. 133, n. 4, p. 16402, 9 jan. 2023. DOI: 10.20452/pamw.16402.

LOUIS, D. W. et al. The Cardiovascular Manifestations of COVID-19. **Heart Failure Clinics**, v. 19, n. 2, p. 153-161, abr. 2023. DOI: 10.1016/j.hfc.2022.08.001.

MAJEED, A. et al. The Global Impact of COVID-19 on Childhood Cancer Outcomes and Care Delivery - A Systematic Review. **Frontiers in Oncology**, v. 12, p. 869752, 2022. DOI: 10.3389/fonc.2022.869752.

MARTINS-FILHO, P. R. et al. Socio-economic inequalities and COVID-19 incidence and mortality in Brazilian children: a nationwide register-based study. **Public Health**, v. 190, p. 4-6, jan. 2021. DOI: 10.1016/j.puhe.2020.11.005.

MINISTÉRIO da Saúde. Protocolo de Diagnóstico Precoce do Câncer Pediátrico. Brasília - DF: **Ministério da Saúde**, 2017, p. 31. Disponível em: https://bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/protocolo_diagnostico_precoce_cancer_pediatico.pdf. Acesso em: 21 jun. 2023.

MOHSENI AFSHAR, Z. M. et al. Coronavirus disease 2019 (Covid-19) vaccination recommendations in special populations and patients with existing comorbidities. **Reviews in Medical Virology**, v. 32, n. 3, p. e2309, 22 out. 2021. DOI: 10.1002/rmv.2309.

MUKKADA, S. et al. Global characteristics and outcomes of SARS-CoV-2 infection in children and adolescents with cancer (GRCCC): a cohort study. **The Lancet Oncology**, v. 22, n. 10, p. 1416–1426, out. 2021. DOI: 10.1016/S1470-2045(21)00454-X.

OCHANI, R. K. et al. Covid-19 pandemic: from origins to outcomes. A comprehensive review of viral pathogenesis, clinical manifestations, diagnostic evaluation, and management. **Le Infezioni in Medicina**, v. 29, n.1, p. 20-36, 2021. Disponível em: https://www.infezmed.it/index.php/article?Anno=2021&numero=1&ArticoloDaVisualizzare=Vol_29_1_2021_20. Acesso em: 19 jun. 2023.

OMS AFIRMA que COVID-19 é agora caracterizada como pandemia - OPAS/OMS | **Organização Pan-Americana da Saúde (OPAS)**. 11 mar. 2020. Disponível em: <https://www.paho.org/pt/news/11-3-2020-who-characterizes-covid-19-pandemic>. Acesso em: 19 jun. 2023.

OMS DECLARA fim da Emergência de Saúde Pública de Importância Internacional referente à COVID-19 - OPAS/OMS | **Organização Pan-Americana da Saúde (OPAS)**. 5 mai. 2023. Disponível em: <https://www.paho.org/pt/noticias/5-5-2023-oms-declara-fim-da-emergencia-saude-publica-importancia-internacional-referente>. Acesso em: 20 jun. 2023.

ORAN, D. P.; TOPOL, E. J. The Proportion of SARS-CoV-2 Infections That Are Asymptomatic: A Systematic Review. **Annals of Internal Medicine**, Filadélfia, v. 174, n. 5, p. 655-662, 2021. DOI:10.7326/M20-6976.

PEREIRA, M. F. et al. Severe clinical spectrum with high mortality in pediatric patients with COVID-19 and multisystem inflammatory syndrome. **Clinics**, v. 75, 2020. DOI: 10.6061/clinics/2020/e2209.

RIBAS, A. et al. Priority Covid-19 Vaccination for Patients with Cancer while Vaccine Supply Is Limited. **Cancer Discovery**, v. 11, n. 2, p. 233-236, fev. 2021. DOI: 10.1158/2159-8290.CD-20-1817.

RABAAN, A. A. et al. SARS-CoV-2, SARS-CoV, and MERS-COV: A comparative overview. **Le Infezioni in Medicina**, Roma, v. 28, n. 2, p. 174-184, 2020. Disponível em https://www.infezmed.it/index.php/article?Anno=2020&numero=2&ArticoloDaVisualizzare=Vol_28_2_2020_174. Acesso em: 19 jun. 2023.

SHARMA, A. et al. COVID-19: A Review on the Novel Coronavirus Disease Evolution, Transmission, Detection, Control and Prevention. **Viruses**, v. 13, n. 2, p. 202, 29 jan. 2021. DOI: 10.3390/v13020202.

SOUSA, B. L. A. et al. An update on the epidemiology of pediatric COVID-19 in Brazil. **Revista Paulista de Pediatria**, v. 40, p. e2021367, 2022. DOI: 10.1590/1984-0462/2022/40/2021367.

STELIAROVA-FOUCHER, E. et al. International incidence of childhood cancer, 2001–10: a population-based registry study. **The Lancet Oncology**, v. 18, n. 6, p. 719-731, jun. 2017. DOI: 10.1016/s1470-2045(17)30186-9.

VACINAÇÃO contra Covid-19 no Brasil completa 1 ano com grande impacto da CoronaVac na redução de hospitalizações e mortes. **Instituto Butantan**, 17 jan 2022. Disponível em: <https://butantan.gov.br/noticias/vacinacao-contracovid-19-no-brasil-completa-1-ano-com-grande-impacto-da-coronavac-na-reducao-de-hospitalizacoes-e-mortes>. Acesso em: 19 jun. 2023.

VAN DOREMALEN, N. et al. Aerosol and Surface Stability of SARS-CoV-2 as Compared with SARS-CoV-1. **New England Journal of Medicine**, v. 382, n. 16, p. 1564-1567, 16 abr. 2020. DOI: 10.1056/nejmc2004973.

VASQUEZ, L. et al. Early impact of the COVID-19 pandemic on paediatric cancer care in Latin America. **The Lancet Oncology**, v. 21, n. 6, p. 753-755, jun. 2020. DOI: 10.1016/s1470-2045(20)30280-1.

VIANA, S. S. et al. Secular trends and predictors of mortality in acute lymphoblastic leukemia for children of low socioeconomic level in Northeast Brazil. **Leukemia Research**, v. 39, n. 10, p. 1060-1065, out. 2015. DOI: 10.1016/j.leukres.2015.07.007.

WANG, C. et al. A novel coronavirus outbreak of global health concern. **The Lancet**, v. 395, n. 10223, p. 470-473, fev. 2020. DOI: 10.1016/s0140-6736(20)30185-9.

WEŹŁAWEK-TOMPOL, J. et al. COVID-19 in pediatric cancer patients is associated with treatment interruptions but not with short-term mortality: a Polish national study. **Journal of Hematology & Oncology**, v. 14, n. 1, p. 1-10, 11 out. 2021. DOI: 10.1186/s13045-021-01181-4.

XAVIER, C. R. et al. Characterisation of Omicron Variant during COVID-19 Pandemic and the Impact of Vaccination, Transmission Rate, Mortality, and Reinfection in South Africa, Germany, and Brazil. **BioTech**, v. 11, n. 2, p. 12, 26 abr. 2022. DOI: 10.3390/biotech11020012.

XU, S. et al. COVID-19 Vaccination and Non-COVID-19 Mortality Risk - Seven Integrated Health Care Organizations, United States, December 14, 2020-July 31, 2021. **MMWR - Morbidity and Mortality Weekly Report**, Atlanta, v. 70, n. 43, p. 1520-1524, 2021. DOI: 10.15585/mmwr.mm7043e2.

ZHANG, J. et al. Clinical characteristics of 140 patients infected with SARS-CoV-2 in Wuhan, China. **Allergy**, v. 75, n. 7, p. 1730-1741, 27 fev. 2020. DOI: 10.1111/all.14238.

4 NORMAS DE PUBLICAÇÃO

PEDIATRIC BLOOD & CANCER

Author Guidelines

Wiley's Journal Styles

Submission and Contact Information

New submissions should be made via the Research Exchange submission portal <https://wiley.atyponrex.com/journal/PBC>. Should your manuscript proceed to the revision stage, you will be directed to make your revisions via the same submission portal. You may check the status of your submission at anytime by logging on to submission.wiley.com and clicking the “My Submissions” button. For technical help with the submission system, please review our [FAQs](#) or contact submissionhelp@wiley.com.

Production Office

pbcpod@wiley.com

Editorial Office

PBCeditorialoffice@wiley.com

Requirements

All manuscripts submitted to Pediatric Blood & Cancer must be submitted solely to this journal, may not have been published in any part or form in another publication of any type, professional or lay, and become upon publication the property of the publisher. Papers that have been previously published as meeting abstracts should include a footnote on the title page indicating the name of the presentation, meeting name and date, and publication site of the abstract. Any material reproduced or adapted from any other published or unpublished source must be duly acknowledged. It is the author's responsibility to obtain permission to reproduce copyrighted material. Upon submission of a manuscript for publication, the author will be requested to sign an agreement transferring copyright to the publisher, who reserves copyright. Material published in this journal may not be reproduced or published elsewhere without the written

permission of the publisher and the author. All statements in, or omissions from, published manuscripts are the responsibility of the author who will assist the editor and publisher by reviewing proofs.

No page charges will be levied against authors or their institutions for publication in this journal.

NOTE: Pediatric Blood & Cancer employs a plagiarism detection system. By submitting your manuscript to this journal you accept that your manuscript may be screened for plagiarism against previously published works.

Authorship

On initial submission, the submitting author will be prompted to provide the email address and country for all contributing authors.

All authors should have contributed in a significant manner and be in agreement with all content in a manuscript. The corresponding author will take responsibility for this requirement being met.

Individuals should only be listed as authors if they have participated in both the conception and design of the study and in the data analysis or editing. All authors must explicitly approve the final draft of the paper before it is submitted. Purely technical contributions are not sufficient for authorship, but instead should be included in the acknowledgements. If the submission includes 10 or more authors, the cover letter should include justification for the extensive authorship list and reaffirm that all listed individuals meet the journal's authorship guidelines.

Statements of equal authorship contribution may be included. At least one person's name must precede a group-attributed authorship (e.g., "Tom Jones for the Meningitis Study Group").

Contributions by individuals who made direct contributions to the work but do not meet all criteria should be noted in the Acknowledgements section of the manuscript. Medical writers and industry employees can be contributors. Their roles, affiliations, and potential conflicts of interest should be included in the author list or noted in the Acknowledgments and/or Contributors section concurrent with their contribution to the work submitted. Signed statements from any medical writers or editors declaring that they have been given permission to be named as an author or as a contributor, or in the Acknowledgments section is also required. Failure to acknowledge these contributors can be considered inappropriate, which conflicts with the journal's editorial policy. For questions about authorship criteria, please consult the ICMJE guidelines and/or contact the Editorial Office prior to submitting.

English Language Editing

Wiley suggests that authors from non-English speaking countries have their manuscript reviewed and corrected by a native English speaker or by Wiley's English Language Services (<http://wileyeditingservices.com/en/>) before submission.

Please note that while this service will greatly improve the readability of your paper, it does not guarantee acceptance of your paper by the journal.

DISCLOSURE STATEMENT. All authors must disclose in a statement following Acknowledgments under the title, "Conflict of Interest Statement," any affiliations that they consider to be relevant and important with any organization that to any author's knowledge has a direct interest, particularly a financial interest, in the subject matter discussed. Such affiliations include, but are not limited to, employment by an industrial concern, ownership of stock, membership on a standing advisory council or committee, a seat on the board of directors, or being publicly associated with a company or its products. Other areas of real or perceived conflict of interest would include receiving honoraria or consulting fees or receiving grants or funds from such corporations or individuals representing such corporations. This requirement will apply to every sort of article submitted to the Journal, including original research, reviews, editorials, letters to the editor, and any others, and should be disclosed at the time of submission. The simplest remedy for conflict of interest is disclosure. It will not influence the editorial decision to accept or reject the manuscript. When an article is accepted for publication, the editors will discuss with the authors the manner in which such information is to be presented if additional questions arise.

ELocators

This journal now uses eLocators. For more information, please visit the Author Services eLocator page [here](#).

I. INSTRUCTIONS TO AUTHORS

Submissions via the new Research Exchange portal can be uploaded either as a single document (containing the main text, tables and figures), or with figures and tables provided as separate

files. Should your manuscript reach revision stage, figures and tables must be provided as separate files. The main manuscript file can be submitted in Microsoft Word (.doc or .docx) or LaTeX (.tex) formats.

If submitting your manuscript file in LaTeX format via Research Exchange, select the file designation "Main Document - LaTeX .tex File" on upload. When submitting a Latex Main Document, you must also provide a PDF version of the manuscript for Peer Review. Please upload this file as "Main Document - LaTeX PDF." All supporting files that are referred to in the Latex Main Document should be uploaded as a "LaTeX Supplementary File."

Cover Letters and Conflict of Interest statements may be provided as separate files, included in the manuscript, or provided as free text in the submission system. A statement of funding (including grant numbers, if applicable) should be included in the "Acknowledgements" section of your manuscript.

COVER LETTER. The online submission program requires an author cover letter. Please note that the cover letter should:

- Be addressed to the journal's Editor-in-Chief;
- State what significant, new information the submission provides from that previously published in medical literature;
- Contain the manuscript title and all author names;
- Provide a brief summary of the findings and why they are important and appropriate for PBC;
- State what manuscript classification it fits, i.e., Research Article, Brief Report, etc;
- State that the manuscript has not been submitted elsewhere nor previously published;
- State any conflicts of interest;
- List names of 3 potential reviewers who: a) are experts in the field, b) are not from the authors' institutions, and c) have no other conflicts of interest;
- State who and why any colleagues should not be asked to review, if applicable;
- State that all authors have contributed to the manuscript in significant ways, have reviewed and agreed upon the manuscript content.

TITLE PAGE

- The complete title of the manuscript;

- The complete affiliations of all authors;
- The name, address, phone, fax and email contact for the corresponding author;
- Word Count for:
 - a) Abstract (if applicable) and
 - b) Main Text (excludes title page, abstract, Conflicts of Interest, Acknowledgments, References, Tables, Figures, and Legends);
- The number of Tables, Figures, and Supporting Information files;
- A short running title (not to exceed 50 characters);
- Three to six keywords to index the content.
- An abbreviations key in a table. This should just be a two-column list, with the abbreviation on the left, and the full term or phrase on the right. ALL abbreviations used in the manuscript should appear in this table. (Though abbreviations that are only used in a Table can simply be defined with footnotes.)
- Papers that have been previously published as meeting abstracts should include a footnote on the title page indicating the name of the presentation, meeting name and date, and publication site of the abstract.

ABSTRACTS

- Abstracts should be included in the online submission form and in the manuscript file.
- Please do not include material in the Abstract that is not described in the main manuscript.
- See Article Types listing for specific formatting guidelines.

MAIN TEXT

- Double spaced with consecutive line numbering
- Font should 12pt in size, Times New Roman or Arial
- Order of elements: Title Page, Abstract, Introduction, Methods, Results, Discussion, Conflict of Interest statement, Acknowledgements, References, Legends
- ETHICS STATEMENT**: If photographs include human subjects, the author must include an Ethics Statement in the main manuscript text, where appropriate. This statement should affirm

that informed consent has been properly documented. When possible, any identifiers in the image (such as facial features or patient ID numbers) should be obscured prior to review.

--Use subheadings and paragraph titles whenever possible. Note, however, that the Discussion section should not have separate subsections. Subheadings should not be underlined or be followed by punctuation.

----Numbered or bulleted lists should be used in the manuscript text only when necessary. PBC prefers that lists be rewritten in paragraph form if possible.

--See Journal Style section for further PBC style preferences.

REFERENCES

AMA – American Medical Association

References: All references should be numbered consecutively in order of appearance and should be as complete as possible. In text citations should cite references in consecutive order using Arabic superscript numerals. Sample references follow:

Journal article:

1. King VM, Armstrong DM, Apps R, Trott JR. Numerical aspects of pontine, lateral reticular, and inferior olivary projections to two paravermal cortical zones of the cat cerebellum. *J Comp Neurol* 1998;390:537-551.

Book:

2. Voet D, Voet JG. *Biochemistry*. New York: John Wiley & Sons; 1990. 1223 p.

Please note that journal title abbreviations should conform to the practices of Chemical Abstracts.

For more information about AMA reference style, please see the New York Medical College Library's FAQs on a variety of reference types, or the official AMA Manual of Style.

--Authors are responsible for the accuracy of references.

The EndNote style file for PBC is no longer updated or supported (<http://authorservices.wiley.com/jendnotes/#p>).

--All references must be cited whether in text, figures or tables.

--Include the complete title of the article and inclusive page numbers.

--Articles accepted for publication and published on-line should be referenced like a journal article, except that the DOI (digital object identifier) and the date of prepublication should

supplant the year, volume number, and page numbers. The cited article must be accessible to readers.

--Published abstracts may be cited in the references.

--Unpublished data and personal communications should not be listed as references.

TABLES

--Number tables consecutively with Arabic numerals.

--Do not include multi-part Tables (e.g., Table 1a, 1b, and 1c).

--The table number and title should be placed above the table.

Correct Example: TABLE 1 Graph demonstrating results

Incorrect Example: Table 1: Graph Demonstrating Results

--Abbreviations should be in footnotes beneath the table. Abbreviations should be in paragraph form and footnotes should be a vertical list.

--Any bold font in the table needs to be defined with a footnote.

-- Tables should be limited to 1-2 pages in a Word file, preferably in portrait orientation. Overly long tables should likely be reformatted as Supporting Information material

FIGURES

--There is no charge to authors for color figures. Please use color for emphasis and clarity, but avoid use of unnecessary and background colors or shading.

--Figures should be numbered using Arabic numerals, i.e., Figure 1, Figure 2, etc., and cited in the manuscript as (Fig. 1), (Figs. 3A and 3B), etc. Do not include a label ("Figure X") in the image itself.

--The figure number and legend should be included in BOTH:

a) The legend list at the end of the manuscript AND

b) The Description field of the online submission form for that file.

--Figures and text within a figure should not be surrounded by boxed lines. Crop extra white space from around images. Do not include legend text in the figure files.

--Label each panel with a capital letter in the upper left corner

--Panels should be labeled as A and B (not A. or A- or A)).

--Presentation of growth charts may be facilitated by utilizing tools such as those listed below:

- a) <http://www.seattlechildrens.org/about/community-benefit/obesity-program/excel-based-clinical-tools-assist-growth-charts/>
- b) <http://www.who.int/childgrowth/software/en/>
- c) <https://itunes.apple.com/us/app/pediatric-growth-charts-by/id617601789?mt=8>

--Upload figures as individual TIF, EPS, or PNG files. High resolution PDF files may also be uploaded.

--Upload composite figures (with multiple panels) as one file. Do not upload separate panel files for a single figure.

--The journal requires a minimum resolution of 300dpi for all figures.

- 1200 DPI/PPI for black and white images, such as line drawings or graphs
- 300 DPI/PPI for picture-only photographs
- 600 DPI/PPI for photographs containing pictures and line elements, i.e., text labels, thin lines, arrows

--Figures must be legible at 100% zoom in the file itself. We recommend that all text in figures be at least 6pt.

--Arrows should be included in radiographs or histology figures to point out areas of interest described in the figure legends below the figures.

--Please ensure that all axes are labeled clearly and in accordance with the journal's requirements for numbering. Place zeroes before decimals. Separate digits with a space, not a comma, to indicate place values beyond thousands. For example: 5034 but 12 345.

--Any axis in a given figure must have a centered label. Note that numbers on the y-axis should be oriented to read left to right. For example:

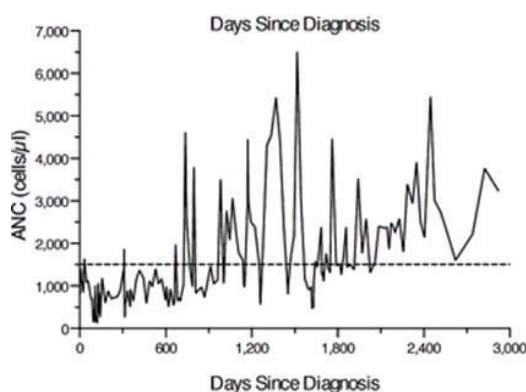


FIGURE 1 Platelet count and absolute neutrophil count (ANC) versus time since diagnosis. Treatment courses are indicated at top with doses as described in Table 1: Vbl, vinblastine; Pred, prednisone; Ritux, rituximab; MP, mercaptopurine. IVIg = short course intravenous immunoglobulin 1 g/kg/day for 2 days, given for immune thrombocytopenia.

Image from: Cooper, S. L., Arceci, R. J., Gamper, C. J., Teachey, D. T. and Schafer, E. S. (2015), Successful Treatment of Recurrent Autoimmune Cytopenias in the Context of Sinus Histiocytosis With Massive Lymphadenopathy Using Sirolimus. Pediatr. Blood Cancer. doi: 10.1002/pbc.25770

SUPPORTING INFORMATION MATERIAL

--Supporting Information will be published as submitted and will not be corrected or checked for scientific content, typographical errors or functionality. The responsibility for scientific accuracy and file functionality remains entirely with the authors. A disclaimer will be displayed to this effect with any Supporting Information published.

--Supporting Information should always be provided in its final format, as it will not be copyedited or changed from its original format. It will not be available for review prior to publication.

--Upload these files as either “Supporting Information for Review” or “Supporting Information NOT for Review,” as appropriate.

--For each individually uploaded Supporting Information file, a corresponding legend must be included in the manuscript file.

--Supporting tables or figures should be cited within the text as Supplemental Table S1, S2, etc. and Supplemental Figure S1, S2, etc.. They are readily accessible to readers online.

--Tables may be uploaded as Word or Excel files, in either portrait and landscape orientation. There is no limitation on table length in Supporting Information.

SPECIFIC JOURNAL STYLE GUIDELINES

--Either American or British style is acceptable. *American*: use Merriam-Webster's; *British*: Oxford Shorter Dictionary.

--The statement 'data not shown' is not allowed within the manuscript text as readers cannot evaluate if the data are not shown. Such information should either be included in the manuscript or provided as a Supporting Information for Review file.

--Please do not use slang expressions, such as "On the other hand".

--Avoid statements such as "This is the first study..." and "To our knowledge..." and "this is the largest." These expressions are not meaningful.

>>Name Formatting

--Disease names should be written without apostrophes, as follows: Wilms tumor, Burkitt lymphoma, Hodgkin disease, Ewing sarcoma.

--Abbreviations should be defined on first usage, then using of abbreviation alone is acceptable: e.g., Wilms Tumor (WT), then referred to as WT in subsequent mention, without quotation marks.

--Abbreviations should follow the guidelines in the CBE Style Manual, 5th Edition (available from the Council of Biology Editors, Inc., One Illinois Center, Suite 200, 111 East Wacker Drive, Chicago, IL60601-4298).

--Gene and protein designations should be written in the international style approved by the HUGO Gene Nomenclature Committee at <http://www.genenames.org/guidelines.html>

--Use uncapitalized generic names (e.g., cyclophosphamide) for all drugs and pharmaceutical preparations.

--Trade names (capitalized) for appliances, etc., may be used in the Methods section, and the manufacturers identified by name.

--Use of 'girl' and 'boy' should instead be 'male' and 'female'.

>>Human Subjects

- Please do not refer to patients by their diseases, e.g. “Wilms tumor patients” or “ALL patients.” Instead, identify them as “patients with Wilms tumor” and “patients with ALL.”
- Patients should be referred to only by subject numbers and not with names, initials, or other potentially identifying characters.
- Manuscripts reporting the results of experimental investigations on human subjects must include a statement to the effect that procedures had received official institutional approval.
- There should be no dates in the text or on radiographs as these are potential patient identifiers.

>>Numbers

- All measurements must be in metric units.
- Decimal numbers should have a zero preceding the decimal point (e.g., 0.95g).
- Decimal points should be periods and not commas.
- Do not begin sentences with a number. For example, it should be “Three patients...” instead of “3 patients...”
- Separate digits with a space, not a comma, to indicate place values beyond thousands. For example: 5034 but 12 345.
- P values should not be zero but refer to a number (e.g., $p < 0.0001$ not $p = 0.0000$).

II. ARTICLE TYPES

Submission Type	Description	Abstract	Word count*	References	Maximum # of Primary Figures and Tables*** (Combined)
Research Articles	Articles should represent original and in-depth studies involving any aspect of clinical or laboratory investigation. Please note that systematic reviews and meta-analyses should be pre-approved and submitted as Reviews.	250 words Structured*	3,500 words	as needed	6

Brief Reports	Brief reports may include descriptions of single or several patients that demonstrate novel findings or add in a significant way to current knowledge. Brief reports may also include novel laboratory observations relating to clinical questions or advances in laboratory methodologies. Brief reports should include the following sections: Introduction, Results (including Methods or Case Descriptions), and Discussion. The Methods may either be presented in a separate section or incorporated into the results, depending on length and complexity. Case reports will be published in the Brief Report section only if they present novel insight into pathophysiology or management of a disease. All other case reports, no matter how unique or interesting, should be submitted as letters to the editor (see below).	100 words Unstructured	1,200 words	as needed	2
Critical Reviews	Reviews of important and timely subjects can be invited through the Editorial Board or submitted after a brief introduction to the Editor-in-Chief. Authors should consult the editor prior to submission by e-mailing PBCEditorialoffice@wiley.com . The inquiry should include the authors' names and affiliations, subject matter of the review, and rationale for publication in PB&C. Reviews should focus on the critical aspects of a subject, linking what is known to what areas remain controversial or unanswered. Systematic reviews and meta-analyses must adhere to the guidelines provided by the Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses report (PRISMA Statement). Historical accounts of important events	150 words Unstructured	3,500 words	as needed	6 Illustrations and tables should be used only to provide summaries or a synthesis of ideas and/or data not included in the text.

	relating to pediatric hematology/oncology are also acceptable. Requests for permission to submit manuscripts of greater length should be emailed to the Editor-in-Chief prior to submission.				
How I Approach	These articles may be submitted only at the invitation of the Editors. These articles, written by authorities in the field, address approaches to diagnosis or treatment of pediatric blood disorders or cancers that lack sufficient high-quality data for a Clinical Practice Guideline and do not have available consensus statements. The articles should incorporate the latest scientific and clinical basis for clinically relevant recommendations by an experienced and respected expert on the disease process, with one or two co-authors if necessary.	100 words Unstructured	3,500 words	as needed	6 Illustrations and tables should be used only to provide summaries or a synthesis of ideas and/or data not included in the text.
Highlights	Highlights are submitted only at the invitation of the Editors. These will summarize findings from one or more recently accepted papers and put them into perspective in terms of past work and future challenges. Controversial areas should be included.	N/A	1,000 words	as needed	A single original figure or table that summarizes the content or text of the paper(s) is encouraged but not required.
Commentaries	Commentaries are usually invited but may be submitted independently after consultation with the Editor-in-Chief. Commentaries should focus on a controversial subject or a timely topic of relevance to the journal's readership.	N/A	1,200 words	as needed	Include only if they highlight or clarify points made in the text.

	Commentaries will be reviewed and may require changes or be rejected.				
Letters to the Editor	Letters to the Editor can be submitted in reference to previously published manuscripts in <i>Pediatric Blood & Cancer</i>, or to report an interesting or unusual case or limited case series. Letters to the editor that provide a comment on a published article should be titled: "Comment on: [Title of article being commented upon]" The authors may add a subtitle if they wish to make a specific point. The authors' reply should be titled: "Reply to: Comment on: [Title of article being commented upon]"	N/A	500 words 850 words for case reports	as needed	1 2 for case reports
On Children, Blood, and Cancer	These narratives, topical essays, historical vignettes, poems, and photographic essays will provide personal, artistic interpretations of the experiences of children with cancer or blood disease, or of caring for these children. Submissions may describe difficult, challenging, informative, or uplifting patient encounters or clinical experiences, or may explore other aspects of professional life in pediatric hematology/oncology. Like all work submitted to PBC, submissions should be original, and not previously published or under consideration elsewhere. Poems should be fewer than 50 lines and 400 words.	N/A	1,200 words	as needed	Include only if they highlight or clarify points made in the text. Photo essays may include up to 6 images.

Special Reports	To be submitted only after consultation with the journal's Editor-in-Chief, the report should focus on a subject of current interest to readers and/or importance to the sponsoring societies.	100 words Unstructured	2,500 words	as needed	2
Clinical Practice Guidelines	CPGs should concern important and timely subjects. In 2011, the Institute of Medicine updated its definition of a CPG to reflect essential components of evidence-based guidelines: "CPGs are statements that include recommendations intended to optimize patient care that are informed by a systematic review of evidence and an assessment of the benefits and harms of alternative care options." CPG submissions must receive pre-submission approval from the Editor-in-Chief. CPGs must meet the Institute of Medicine standards for trustworthiness as operationalized by the criteria for inclusion in the National Guideline Clearinghouse (http://www.guideline.gov/about/inclusion-criteria.aspx). Criteria include, but are not limited to, recommendations being based upon a systematic review (the search strategy should be included as an Appendix) and the creation of evidence tables. Use of an approach for recommendation development such as Grades of Recommendation, Assessment, Development, and Evaluation (GRADE) is encouraged. An excellent resource for preparing a CPG can be found at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3928232/ . Guideline developers are encouraged to evaluate their own CPG using the Appraisal of Guidelines for Research & Evaluation	100 words Unstructured	4,500 words	as needed	Illustrations, tables, and tools for implementation such as clinical care algorithms are encouraged to augment the text.

	II tool (http://www.agreetrust.org/agree-ii/).				
Supplement	Concise summaries of meetings that have important information to convey to the readers of Pediatric Blood & Cancer are welcomed but consultation with the Editor-in-Chief should occur before submission. Summaries should emphasize the issues discussed at the meeting along with why they are important or controversial. Authors must confirm permission from presenters to include any novel information. More extensive meeting reports with manuscripts from the speakers at the meeting are also welcomed but early consultation with the Editor-in-Chief must take place in order to determine the type and number of manuscripts, expected pages to be published, and the review process, as well as procurement of additional funding if required. <i>Note: "Supplement" article type should only be selected if submitting to a supplement</i>	100 words Unstructured	1,500 words	as needed	Include only if they highlight or clarify points made in the text.

* Structured headings: (Background, Procedure, Results, and Conclusions)

** Word count excludes title page, Abstract, References, Tables, Figures, and Legends

*** Tables and figures should not simply repeat information in the text. Additional figures and tables can be included as Supporting Information.

MEETING ABSTRACTS

*Abstract text should be 300 words or less. That word count excludes the abstract title, author names and affiliations.

*There should be 4 sections to the abstract: Background/Objectives, Design/Methods, Results, Conclusion. All text should be included in a single paragraph and contain no lists.

- *Abstract text should be written in complete sentences and in correct English.
- *There should be a period at the end of all sentences.
- *Tables and figures (if allowed in the submitting society's instructions), only when critical to the content, may be included and must comply with PBC Author Guideline format.
- *Abstract titles should be in all capital letters, e.g., INDUCTION OUTCOMES IN CHILDREN WITH ALL
- *Author names should be listed below the abstract title. The first and last names of authors should be written in upper and lower case letters and should be boldface. No degrees of authors should be included.
- *Author affiliations should be written in upper and lower case letters, e.g., Tata Memorial Centre
- *Geographic location should be indicated by city and country, with state, province, or other subdivision added if necessary for disambiguation, e.g. London, UK; but Portland, OR, USA. Names of cities and countries with 2 words should be written in upper and lower case letters, e.g., Czech Republic, South Africa, Los Angeles, St. Louis. Common abbreviations may be used, e.g. UK, USA.
- *Periods should be used in numbers for decimal points, not commas, e.g., $P=0.015$, and numbers beginning with a decimal point should be preceded by a zero.
- *Disease names should be written without apostrophes, e.g., Hodgkin lymphoma, Non-Hodgkin lymphoma, Burkitt lymphoma, Ewing sarcoma
- *Separate digits with a space, not a comma, to indicate place values beyond thousands. For example: 5034 but 12 345.
- *Abbreviations should be defined on first usage, then using of abbreviation alone is acceptable: e.g., Wilms Tumor (WT), then referred to as WT in subsequent mention, no quotation marks, however.
- *Abstracts need to be proofread for all spelling and grammatical errors.
- *Abstracts that do not satisfy publication instructions will not be published.

CLINICAL TRIALS

- NOTE: Clinical trials can be submitted as *either* a Research Article or a Brief Report. There is not a separate article type for clinical trials.

- Reporting prospectively conducted trials is strongly encouraged and such trials will be prioritized
- Retrospective reporting of clinical data is potentially acceptable for publication. All such manuscripts need to comply with documentation of approval by an institutional ethical review board or equivalent. Retrospective therapeutic studies should be avoided, as they may circumvent necessary informed consent, safety, and monitoring standards.
- All manuscripts reporting clinical trials need to document that the trial or study was approved Institutional Review Board or equivalent.
- All manuscripts reporting clinical trials need to be registered with ‘ClinicalTrials.Gov’ and/or an equivalent site.
- Manuscripts must include NCT numbers in the abstract.

Data Sharing and Data Accessibility

Please review Wiley’s policy [here](#). This journal expects data sharing.

Expects Data Sharing

Pediatric Blood and Cancer recognizes the many benefits of archiving research data. *Pediatric Blood and Cancer* expects you to archive all the data from which your published results are derived in a public repository. The repository that you choose should offer you guaranteed preservation (see the registry of research data repositories at <https://www.re3data.org/>) and should help you make it findable, accessible, interoperable, and re-useable, according to FAIR Data Principles (<https://www.force11.org/group/fairgroup/fairprinciples>).

All accepted manuscripts are required to publish a data availability statement to confirm the presence or absence of shared data. If you have shared data, this statement will describe how the data can be accessed, and include a persistent identifier (e.g., a DOI for the data, or an accession number) from the repository where you shared the data. Authors will be required to confirm adherence to the policy. If you cannot share the data described in your manuscript, for example for legal or ethical reasons, or do not intend to share the data then you must provide the appropriate data availability statement. *Pediatric Blood and Cancer* notes that FAIR data sharing allows for access to shared data under restrictions (e.g., to protect confidential or proprietary information) but notes that the FAIR principles encourage you to share data in ways that are as open as possible (but that can be as closed as necessary).

Sample statements are available [here](#). If published, all statements will be placed in the heading of your manuscript.

Refer and Transfer Program

Wiley believes that no valuable research should go unshared. *Pediatric Blood and Cancer* participates in Wiley's Refer & Transfer program. If your manuscript is not accepted, you may receive a recommendation to transfer your manuscript to another suitable Wiley journal, either through a referral from the journal's editor or through our Transfer Desk Assistant.

NIH Public Access Mandate

For those interested in the Wiley-Blackwell policy on the NIH Public Access Mandate, please visit our policy statement

Wiley Author Licensing Services (WALS)

If your paper is accepted, the author identified as the formal corresponding author for the paper will receive an email prompting them to login into Author Services; where via the Wiley Author Licensing Service (WALS) they will be able to complete the license agreement on behalf of all authors on the paper.

For authors signing the copyright transfer agrément

If the OnlineOpen option is not selected the corresponding author will be presented with the copyright transfer agreement (CTA) to sign. The terms and conditions of the CTA can be previewed in the samples associated with the Copyright FAQs below:
CTA Terms and Conditions http://authorservices.wiley.com/bauthor/faqs_copyright.asp

For authors choosing OnlineOpen

If the OnlineOpen option is selected the corresponding author will have a choice of the following Creative Commons License Open Access Agreements (OAA):
Creative Commons Attribution License OAA

Creative Commons Attribution Non-Commercial License OAA

Creative Commons Attribution Non-Commercial -NoDerivs License OAA

To preview the terms and conditions of these open access agreements please visit the Copyright FAQs hosted on Wiley Author Services

http://authorservices.wiley.com/bauthor/faqs_copyright.asp and visit

<http://www.wileyopenaccess.com/details/content/12f25db4c87/Copyright--License.html>.

If you select the OnlineOpen option and your research is funded by The Wellcome Trust and members of the Research Councils UK (RCUK) you will be given the opportunity to publish your article under a CC-BY license supporting you in complying with Wellcome Trust and Research Councils UK requirements. For more information on this policy and the Journal's compliant self-archiving policy please visit: <http://www.wiley.com/go/funderstatement>. For RCUK and Wellcome Trust authors click on the link below to preview the terms and conditions of this license:

Creative Commons Attribution License OAA

To preview the terms and conditions of these open access agreements please visit the Copyright FAQs hosted on Wiley Author Services

http://authorservices.wiley.com/bauthor/faqs_copyright.asp and visit

<http://www.wileyopenaccess.com/details/content/12f25db4c87/Copyright--License.html>.

For additional tools visit Author Resources - an enhanced suite of online tools for Wiley Online Library journal authors, featuring Article Tracking, E-mail Publication Alerts and Customized Research Tools.

5 ARTIGO ORIGINAL

Desfechos de médio prazo após infecção por SARS-CoV-2 em uma coorte de crianças e adolescentes com câncer em um centro oncológico no Nordeste brasileiro

Autores: Valmir Gabriel Botafogo Santos Cardoso¹, João Eduardo Andrade Tavares de Aguiar¹, Marcos Antônio Lima Carvalho¹, Carolina Gotardo Alencar¹, Rosana Cipolotti¹.

¹ Departamento de Medicina, Universidade Federal de Sergipe, Aracaju, Sergipe, Brasil.

Autor correspondente: Rosana Cipolotti².

² Departamento de Medicina, Hospital Universitário da Universidade Federal de Sergipe (HU-UFS). Rua Cláudio Batista, nº 505, Bairro Palestina, CEP 49060-025. Aracaju, Sergipe, Brasil. E-mail: rosanaci@yahoo.com.

Título curto: Impacto do SARS-CoV-2 em crianças com câncer.

Palavras no resumo: 241.

Palavras no texto principal: 2 912.

Número de tabelas: 5.

Palavras-chave: Covid-19; SARS-CoV-2; crianças e adolescentes; câncer.

Abreviações:

CEP	Comitê de Ética em Pesquisa
Covid-19	Doença do Coronavírus 2019
HUSE	Hospital de Urgência de Sergipe Governador João Alves Filho
IMC	Índice de Massa Corporal
INCA	Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva
LLA	Leucemia Linfóide Aguda
LLA-B	Leucemia Linfóide Aguda de Imunofenótipo B
OMS	Organização Mundial da Saúde
RR	Risco Relativo
RT-PCR	Reação de Transcriptase Reversa seguida de Reação em Cadeia da Polimerase
SARS-CoV-2	Coronavírus-2 da Síndrome Respiratória Aguda Grave
SNC	Sistema Nervoso Central
SUS	Sistema Único de Saúde
UFS	Universidade Federal de Sergipe

RESUMO

Introdução: No início da pandemia da Covid-19, crianças/adolescentes foram consideradas com baixo risco de morte, mas estudos identificaram aumento naqueles com câncer em países de baixa/média renda. **Objetivo:** Avaliar desfechos de médio prazo dos pacientes oncológicos pediátricos com Covid-19. **Métodos:** Coorte prospectiva com pacientes de 0-21 anos com câncer internados na ala oncológica pediátrica de um centro no Nordeste brasileiro entre abril de 2020 e março de 2022. Todos os pacientes incluídos foram submetidos a RT-PCR para detecção do SARS-CoV-2, independentemente se sintomático. **Resultados:** Foram internados 147 pacientes, sendo 14 excluídos por não preencherem critérios. Dos 133 pacientes avaliados, 51.89% apresentaram teste positivo em algum momento; e 39.85% vieram a óbito. Pacientes com neoplasias sólidas apresentaram risco relativo (RR) 62% maior em comparação àqueles com neoplasia hematológica. Infecção pelo SARS-CoV-2 também esteve relacionada à maior mortalidade ($p=0.03$; $RR=1.46$) em relação aos não infectados, sendo 6 óbitos causados diretamente pelo coronavírus (1 óbito após a instituição da vacinação). A Covid-19 não esteve associada a maior incidência de recaídas nos pacientes com Leucemia Linfóide Aguda (LLA). **Conclusão:** A letalidade por Covid-19 nessa população foi próxima à encontrada em outros países de baixa/média renda, sendo consideravelmente maior em comparação às crianças saudáveis. A principal causa de óbito na amostra foi a progressão da doença, podendo sugerir que a Covid-19 esteve mais associada à mortalidade de forma indireta. Após o início da vacinação nos pacientes, somente 1 óbito por Covid-19 foi registrado, sugerindo impacto positivo.

INTRODUÇÃO

Em março de 2020, a Organização Mundial da Saúde (OMS) caracterizou a Covid-19 como uma pandemia¹, ainda sem conceber que, em 3 anos, tal doença seria responsável por

cerca de 7 milhões de mortes ao redor do mundo². Com o fim da situação de emergência em saúde pública em maio de 2023, justificado pela diminuição das mortes e das hospitalizações e pelos altos níveis de imunidade da população³, manteve-se evidente os maiores desafios enfrentados pelos países de baixa e média rendas, como o Brasil, no enfrentamento da pandemia.

A princípio, pouca atenção foi dada às crianças, pois estudos iniciais evidenciaram que, apesar de suscetíveis à infecção pelo coronavírus, os quadros tendiam a ser menos severos e com uma baixa taxa de mortalidade⁴. Em estudo realizado no Brasil, a mortalidade em crianças saudáveis foi 0.7%, com maiores índices no Norte e no Nordeste do país, evidenciando uma importante relação com as desigualdades sociais e econômicas⁵. No entanto, ainda havia poucos estudos sobre a mortalidade em crianças com comorbidades. Sabe-se que o imunocomprometimento foi uma das enfermidades mais presentes entre a população pediátrica infectada com o SARS-CoV-2⁶ e, visto que, crianças com câncer, especialmente em quimioterapia, costumam cursar com imunossupressão, tornou-se relevante avaliar a morbimortalidade pelo vírus nessa população.

Alguns estudos sugeriram não haver maior vulnerabilidade à infecção ou à morbidade pelo coronavírus nas crianças com câncer em comparação às crianças saudáveis, entretanto, esses trabalhos foram realizados em países considerados de alta renda⁷⁻⁸. Por outro lado, ao analisar crianças de um centro oncológico do serviço público situado no Brasil, Aguiar et al encontraram maiores taxas de mortalidade nessa população em comparação às crianças saudáveis e, inclusive, maior mortalidade entre as crianças com câncer que foram infectadas pelo SARS-CoV-2 em comparação às que não tiveram contato com o vírus. No entanto, dados após o início da vacinação desses pacientes e de outras variantes do coronavírus não foram abrangidos por esse estudo⁹. Dessa maneira, por serem pacientes crônicos cujo

acompanhamento dos efeitos de médio e longo prazo é passível de execução, surge a oportunidade de analisá-los em um outro momento epidemiológico da pandemia.

O presente estudo tem como objetivo primário avaliar o desfecho de médio prazo dos pacientes oncológicos pediátricos que tiveram diagnóstico de Covid-19 alguma vez durante a internação em um centro de referência do Nordeste brasileiro, incluindo os dados da primeira onda da variante Ômicron e após a instituição da vacinação.

MÉTODOS

Realizou-se um estudo de coorte prospectiva com pacientes internados na ala de oncologia pediátrica do Centro de Oncologia Dr. Oswaldo Leite, situado no Hospital de Urgência de Sergipe Governador João Alves Filho (HUSE). O HUSE é o único serviço público para diagnóstico e tratamento de crianças e adolescentes com câncer do estado e está localizado em Aracaju-SE.

Esse estudo foi submetido e aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) envolvendo seres humanos da Universidade Federal de Sergipe (UFS) com número de parecer 5.147.802.

Foram incluídos no estudo os pacientes com diagnósticos confirmados de neoplasia hematológica, neoplasia sólida ou aplasia medular que se internaram no HUSE entre abril de 2020 e março de 2022 e realizaram ao menos um teste de Covid-19 conforme os protocolos da enfermagem. Em pacientes com leucemia de fenótipo misto foi considerado como diagnóstico principal o tipo predominante na imunofenotipagem de medula óssea. A idade dos pacientes foi quantificada em anos e a inclusão foi entre 0 e 21 anos de idade.

Após o estabelecimento da pandemia devido à situação de emergência pública mundial com a Covid-19, o serviço adotou como protocolo a testagem de todos os pacientes ao serem internados, independentemente do motivo. O teste realizado para detecção do SARS-CoV-2 foi

a Reação de Transcriptase Reversa seguida de Reação em Cadeia da Polimerase (RT-PCR), procedendo-se com isolamento daqueles cujo teste confirmava a infecção. Caso sintomas respiratórios surgissem durante a internação, outro teste RT-PCR era realizado utilizando amostra da nasofaringe.

A instituição da vacinação nessa população foi iniciada e estimulada durante o período abrangido pela coleta dos dados, conforme instruções das autoridades em saúde. As vacinas começaram a ser aplicadas a partir de 19/01/2021 nos maiores de 18 anos, a partir de 04/09/2021 nos maiores de 12 anos e a partir de 14/01/2022 nos maiores de 5 anos.

Os prontuários dos participantes foram avaliados retrospectivamente para obtenção dos dados do diagnóstico e prospectivamente para coletar os resultados dos demais dados utilizados na pesquisa, sendo posteriormente catalogados usando o programa Excel 2016 com as seguintes variáveis: idade, sexo, diagnóstico, resultado RT-PCR para SARS-CoV-2, fase do tratamento, desfecho, causa do óbito e sua respectiva data. Em seguida, os dados foram analisados estatisticamente pelo programa Epi Info versão 7.2.5.0. As variáveis quantitativas (idade) foram descritas pela mediana e pelo intervalo interquartil e as variáveis categóricas foram descritas pelas frequências absoluta e relativa. A associação entre as variáveis foi feita pelo Qui quadrado com correção de Yates e pelo Teste Exato de Fisher. Valores de $p < 0.05$ foram considerados significativos, com o Risco Relativo (RR) sendo calculado nesses casos.

RESULTADOS

Durante os 23 meses do estudo, foram internados 147 pacientes no serviço, alguns com mais de uma internação no período para a realização de tratamento ou para estabilização de complicações da doença. Desses, 14 foram excluídos da amostra, sendo 6 devido a transferência para outros serviços, 4 pela ausência de diagnóstico elucidado no intervalo, 3 por não terem realizado nenhum teste para SARS-CoV-2 durante a internação e 1 paciente por ter idade

superior a 21 anos. Assim, no total, 133 pacientes foram avaliados durante o período e representam a amostra total.

A média de idade do grupo foi 8.55 anos, variando de 2 meses até 21 anos. A maior parte é do sexo masculino (62.41%) e apresenta a afecção hematopoiética (60.9%), sendo a Leucemia Linfóide Aguda de imunofenótipo B (LLA-B) (34.58%) o diagnóstico mais prevalente.

Ainda sobre o tipo de neoplasia apresentada, dividiu-se primariamente em afecções hematopoiéticas, na qual a aplasia medular foi incluída, e em neoplasias sólidas. As subdivisões com as suas respectivas porcentagens no total da amostra são apresentadas na Tabela 1. Na categoria “Outros” (4.51%) dos tumores sólidos, estão incluídos um paciente com tumor de ovário (0.75%), um com carcinoma de origem tímica (0.75%), um com sarcoma de pulmão (0.75%), um com sarcoma indiferenciado de partes moles (0.75%) e dois com tumor de nasofaringe (1.50%).

Entre os pacientes do estudo, analisou-se que 51.88% deles apresentaram ao menos um teste RT-PCR para SARS-CoV-2 detectável no período analisado. Ainda durante os 23 meses, a porcentagem de óbitos por qualquer causa alcançou 39.85% da amostra.

TABELA 1 Características da população, frequência de infecção pelo SARS-CoV-2 e mortalidade dos pacientes entre abril de 2020 e março de 2022 no HUSE.

Variáveis		N = 133 (%)
Idade mediana em anos (IQR)		7.0 (4.0 - 14.0)
Sexo		
	Masculino	83 (62.41%)
	Feminino	50 (37.59%)
Diagnóstico		
	Aplasia medular	4 (3.01%)

Leucemias agudas	LLA-B	46 (34.58%)
	LLA-T	8 (6.01%)
	LMA	9 (6.76%)
Linfomas	LH	11 (8.27%)
	LNH	3 (2.25%)
Neoplasias sólidas	Tumor do SNC	11 (8.27%)
	Neuroblastoma	11 (8.27%)
	Tumor de Wilms	9 (6.76%)
	Osteossarcoma	7 (5.26%)
	Rabdomiossarcoma	4 (3.01%)
	Sarcoma de Ewing	2 (1.50%)
	Hepatoblastoma	2 (1.50%)
	Outros	6 (4.51%)
Infecção SARS-CoV-2		
	Sim	69 (51.88%)
	Não	64 (48.12%)
Desfecho		
	Vivo	80 (60.15%)
	Óbito	53 (39.85%)

IQR: Variação Interquartil; LLA: Leucemia Linfoide Aguda; LLA-B: Leucemia Linfoide Aguda de Imunofenótipo B; LLA-T: Leucemia Linfoide Aguda de Imunofenótipo T; LMA: Leucemia Mieloide Aguda; LH: Linfoma de Hodgkin; LNH: Linfoma Não Hodgkin; SNC: Sistema Nervoso Central; SARS-CoV-2: Coronavírus-2 da Síndrome Respiratória Aguda Grave.

Na Tabela 2 foram analisadas a mortalidade da amostra e a sua relação com algumas variáveis. A média de idade dentre os pacientes que tiveram o óbito como desfecho foi 8.15 anos. Apesar de a relação do gênero com o desfecho não ter sido significativa ($p > 0.05$), o sexo masculino apresentou maior frequência absoluta de óbitos.

O tipo de doença - hematopoiética (incluindo aplasia medular) ou sólida - se mostrou um fator importante e significativo ($p < 0.03$) na mortalidade dos infantes, possuindo RR =

1.62. Dessa forma, infere-se que a presença de tumor sólido está relacionada a um risco 62% maior de óbito em comparação aos pacientes com neoplasia hematológica. Tais dados são mostrados na Tabela 2.

TABELA 2 Relação entre as características da população e a mortalidade por todas as causas.

Variáveis	Desfecho		Valor de p
	Óbito	Vivo	
	N = 53 (39.85%)	N = 80 (60.15%)	
Idade mediana (IQR)	7.0 (4.0 - 12.0)	8.0 (3.0 - 14.5)	0.50*
Sexo			0.83**
Masculino	32 (60.38%)	51 (63.75%)	
Feminino	21 (39.62%)	29 (36.25%)	
Tipo de Neoplasia			0.03**
Hematopoiética	26 (49.06%)	55 (68.75%)	
Sólida	27 (50.94%)	25 (31.25%)	

IQR: Variação Interquartil.

*: ANOVA.

**: Qui quadrado correção de Yates.

As causas de óbito foram divididas em 3 categorias, sendo elas: atividade/progressão da doença, que representou a maior parte (64.15%); infecção, não considerando a Covid-19 (24.53%); e diretamente causada pela Covid-19 (11.32%). Tais frequências estão representadas na Tabela 3. Ao se considerar a letalidade da Covid-19 entre os infectados, a taxa foi de 8,6%.

TABELA 3 Frequência das causas básicas de óbito na amostra.

Causa do óbito	N = 53 (%)
Atividade/progressão da doença	34 (64.15%)
Infecção, excluindo Covid-19	13 (24.53%)
Covid-19	6 (11.32%)

Analizou-se também a frequência de resultados RT-PCR positivos em associação com as variáveis. Não se mostrou associação significativa entre a idade, o sexo ou o tipo de diagnóstico com a taxa de resultado RT-PCR positivo durante as internações. No entanto, houve associação entre o teste positivo para Covid-19 e morte desses pacientes ($p < 0.05$), independentemente do momento da infecção e do motivo do óbito, observando-se que crianças que tiveram Covid-19 apresentaram um risco 46% maior de óbito em comparação àquelas que nunca tiveram um teste positivo ($RR = 1,46$). Os números citados estão exibidos na Tabela 4.

TABELA 4 Relação entre idade, sexo, diagnóstico e desfecho com a incidência de infecção por SARS-CoV-2 (RT-PCR positivo) na população estudada.

Variáveis	Infecção SARS-CoV-2		Valor de p
	Sim N = 69 (51.88%)	Não N = 64 (48.12%)	
Idade mediana (IQR)	7.0 (4.0 - 12.0)	7.0 (3.0 - 15.0)	0.69*
Sexo			0.87**
Masculino	44 (63.77%)	39 (60.94%)	
Feminino	25 (36.23%)	25 (39.06%)	
Tipo de Doença			0.11**

Hematopoiética	47 (68.12%)	34 (53.13%)	
Sólida	22 (31.88%)	30 (46.88%)	
Tipo de Neoplasia Hematológica			0.13**
Leucemia	39 (88.64%)	24 (72.73%)	
Linfoma	5 (11.36%)	9 (27.27%)	
Tipo de Leucemia Aguda			1,00***
LLA	33 (84.62%)	21 (87.5%)	
LMA	6 (15.38%)	3 (12.5%)	
Tipo de Leucemia Linfoide			1,00***
LLA-B	28 (84.85%)	18 (85.71%)	
LLA-T	5 (15.15%)	3 (14.29%)	
Tipo de Linfoma			1,00***
LH	4 (80%)	7 (77.78%)	
LNH	1 (20%)	2 (22.22%)	
Óbito			0.03**
Sim	34 (49.28%)	19 (29.69%)	
Não	35 (50.72%)	45 (70.31%)	
Causa do óbito			0.13***
Ativ. da doença	19 (55.88%)	15 (78.95%)	
Infecção	15 (44.12%)	4 (21.05%)	

Ativ.: Atividade; IQR: Variação Interquartil. LLA: Leucemia Linfoide Aguda. LMA: Leucemia Mieloide Aguda. LLA-B: Leucemia Linfoide Aguda de Imunofenótipo B; LLA-T: Leucemia Linfoide Aguda de Imunofenótipo T; LMA: Leucemia Mieloide Aguda; LH: Linfoma de Hodgkin; LNH: Linfoma Não Hodgkin; SARS-CoV-2: Coronavírus-2 da Síndrome Respiratória Aguda Grave

*: ANOVA.

**: Qui quadrado correção de Yates.

***: Teste de Fisher.

Por ser a principal causa de câncer na faixa etária estudada, analisou-se a frequência da infecção pelo coronavírus e da mortalidade exclusivamente entre os pacientes com Leucemia Linfoide Aguda, independentemente do imunofenótipo. Estão presentes na amostra 54

pacientes com LLA (40.60%). Desses, 12 pacientes tiveram recaída da doença no período estudado (22.22%), mas a relação da infecção pelo SARS-CoV-2 com a taxa de recaídas não se mostrou significativa ($p > 0.32$). Tais dados são mostrados na tabela 5.

TABELA 5 Relação dos pacientes com LLA quanto à incidência de infecção por SARS-CoV-2 e o número de recaídas e desfecho.

Variáveis	Infecção SARS-CoV-2		Valor de p
	Sim	Não	
	N = 33 (61.11%)	N = 21 (38.89%)	
Recaída			0.32*
Sim	9 (27.27%)	3 (14.29%)	
Não	24 (72.73%)	18 (85.71%)	
Desfecho			0.60**
Óbito	13 (39.39%)	6 (28.57%)	
Vivo	20 (60.61%)	15 (71.43%)	

LLA: Leucemia Linfóide Aguda; SARS-CoV-2: Coronavírus-2 da Síndrome Respiratória Aguda Grave.

*: Teste de Fisher.

**: Qui quadrado correção de Yates.

Dentre os 54 pacientes com LLA, 19 vieram a óbito (35.18%), sendo 10 pela progressão da doença (52.63%), 6 por infecção excluindo a Covid-19 (31.58%), e 3 diretamente pela Covid-19 (15.79%).

DISCUSSÃO

A influência da pandemia da Covid-19 no mundo e os seus efeitos catastróficos foram extensivamente debatidos em todas as mídias. O impacto na população pediátrica oncológica foi inicialmente negligenciado, apesar de ser uma população cuja doença e o tratamento cursam com imunocomprometimento. Sendo assim, o presente estudo visou o acompanhamento de crianças diagnosticadas com câncer, buscando os desfechos de médio prazo desses pacientes durante a pandemia, comparando os que foram ou não diagnosticados com Covid-19. Esse seguimento foi possível no centro oncológico do HUSE devido aos protocolos adotados pelo serviço para manter a assistência dessa população mesmo com as medidas de restrições durante a emergência sanitária. Isso permitiu inferir os danos diretos e indiretos causados pela pandemia e pelo vírus durante as diferentes variantes, além dos prováveis benefícios trazidos com a vacinação.

Houve predomínio das afecções hematológicas em comparação aos tumores sólidos na população pediátrica do estudo. Esses resultados são similares aos observados em diversos trabalhos realizados em outros países de baixa e média rendas durante a pandemia, nos quais 62% dessas crianças possuíam neoplasias hematológicas.¹⁰ Em estudo populacional em que se observou a incidência internacional de câncer pediátrico entre 2001 e 2010 nas crianças de 0 a 19 anos, de modo geral, o tipo mais comum foi a leucemia, seguido pelos tumores do SNC (Sistema Nervoso Central) e pelos linfomas.¹¹

Mukkada et al, em uma coorte de crianças com câncer e Covid-19, identificaram a presença da malignidade hematológica como um dos fatores associados à maior severidade da infecção, necessitando de mudança no tratamento oncológico. Outros fatores foram: residir em países de baixa e média rendas, presença de comorbidades, crianças em tratamento intensivo e idade mais avançada¹². Em um estudo multicêntrico nacional, o déficit nutricional com o índice de massa corporal (IMC) abaixo do adequado para a idade e o sobrepeso/obesidade nas crianças

também foram importantes definidores de mau prognóstico, sugerindo a influência dos problemas sociais na mortalidade dessa população¹³.

No presente estudo, os pacientes com tumores sólidos estiveram associados ao maior risco de morte por qualquer causa, independentemente de terem sido infectados por Covid-19. Dados do Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva (INCA) de 2016 evidenciaram as leucemias como as principais causas de morte por neoplasia na população pediátrica no Brasil, em ambos os sexos. Em seguida, apareceram os tumores de SNC, tumores de tecido linfático e tumores ósseos¹⁴. Algumas hipóteses podem ser geradas para justificar a inversão da predominância nesse estudo durante a pandemia da Covid-19, entre elas, a maior necessidade de internação desses pacientes com tumores sólidos para realização de quimioterapia, radioterapia e procedimentos cirúrgicos.

Pacientes que necessitavam de cirurgias eletivas que seriam realizadas em outros estados podem ter tido seus tratamentos retardados por decorrência da suspensão dos voos pelas companhias aéreas e da indisponibilidade da oferta de tratamento fora do domicílio devido às restrições impostas pela pandemia. Em uma revisão sistemática sobre o cuidado da criança com câncer durante a pandemia, essa hipótese sobre o atraso de procedimentos cirúrgicos também foi levantada por Moreira et al, além dos outros obstáculos impostos pela pandemia para o diagnóstico, interferindo na qualidade do cuidado dessa população vulnerável¹⁵.

Aguiar et al, em estudo no mesmo serviço, detectaram a presença de 5 óbitos causados diretamente pela Covid-19⁹. Ao se prolongar o período de observação por mais 6 meses, apenas mais uma morte por Covid-19 foi constatada. Alguns fatores podem estar relacionados com essa diminuição, como a chegada da variante Ômicron ao Brasil entre dezembro de 2021 e janeiro de 2022, que, apesar de apresentar maior transmissibilidade, possui menor letalidade¹⁶, pela ampliação da cobertura vacinal da população maior de 18 anos e pelo início da vacinação entre os maiores de 5 anos¹⁷.

Apesar de não ter sido a principal causa de morte nas crianças e adolescentes do estudo, a letalidade por Covid-19 entre os infectados alcançou taxa de 8,6%. Esse número foi significativamente maior que o encontrado em países de alta renda, nos quais 1,8% dos infectados morreram por complicações da Covid. No entanto, foi similar ao encontrado em outros países de baixa e média rendas, os quais apresentaram letalidade de 8%¹⁰. No Peru, Montoya et al descreveram uma letalidade de 10% entre as crianças com câncer infectadas com Covid-19¹⁸, enquanto no estudo multicêntrico brasileiro, a letalidade alcançou taxa de 12%¹³.

Em estudo multicêntrico polonês, evidenciou-se que a maioria das crianças com câncer infectadas com o SARS-CoV-2 não teve infecção severa ameaçando a vida e, mesmo provocando uma média de atraso de 14 dias no próximo ciclo da quimioterapia desses pacientes, a Covid-19 não esteve associada ao aumento da mortalidade de curto prazo¹⁹. Por outro lado, na avaliação de médio prazo do atual estudo, ainda que a Covid-19 não tenha sido a principal causa direta de morte na amostra, a presença da infecção por SARS-CoV-2 em algum momento durante a pandemia esteve associada com o aumento da mortalidade, sugerindo uma influência indireta do vírus e/ou da pandemia no maior número de óbitos.

Ao analisar os impactos da pandemia no cuidado das crianças com câncer na América Latina, Vasquez et al destacaram o atraso de consultas, procedimentos eletivos, cirurgias, radioterapias, transplantes de células tronco e de cuidados paliativos, além de mudanças no regime de quimioterapia devido à falta de medicamentos²⁰. O serviço estudado não foi prejudicado em todos esses aspectos, mas também foi influenciado, especialmente nas cirurgias eletivas e transplantes. Mais estudos são necessários para avaliar se o contato prévio com o vírus piorou o prognóstico por alguma ação imunológica/biológica no hospedeiro.

Considerando-se apenas os pacientes com LLA, representantes de parte significativa da amostra, a mortalidade foi 35.18%, sendo a principal causa a progressão da doença, seguida por infecção excluindo o coronavírus, e, em terceiro lugar, a Covid-19. Houve diminuição em

comparação às taxas de mortalidade encontradas por Viana et al ao analisar os pacientes com LLA do mesmo serviço entre os anos de 2004 e 2014, sendo infecção a causa predominante à época²¹, sugerindo que as medidas de mitigação de infecções adotadas pelo serviço vêm sendo eficazes. O mesmo estudo também comprovou que o público atendido pelo serviço é composto por uma maioria de baixa renda, com uma porção significativa moradora de zonas rurais e ainda com condições sanitárias precárias, circunstâncias sabidamente influentes em uma situação de pandemia. Entretanto, a infecção pelo SARS-CoV-2 não teve relação significativa com o aumento da mortalidade ou da recaída entre esses pacientes.

O arrefecimento da pandemia e a comparação com outros serviços permitiram analisar retrospectivamente e refletir sobre os pontos positivos e negativos das estratégias utilizadas pela instituição. Entre as fragilidades, é importante reconhecer que a testagem dos familiares e acompanhantes dos pacientes internados, assim como de todos os pacientes ambulatoriais, mesmo assintomáticos, poderia ser efetiva no aumento da sensibilidade da identificação dos casos. Essas falhas são justificadas pela baixa disponibilidade de testes RT-PCR, que, no momento, só eram disponíveis para os pacientes internados. Contudo, esse método em conjunto com o isolamento dos infectados já se mostrou eficaz na contenção de casos dentro da enfermaria, visto que não foram identificadas contaminações cruzadas no ambiente. Outro ponto positivo com grande impacto nessa população foi a abertura do serviço durante toda a pandemia, mantendo a assistência desses pacientes com os recursos disponíveis.

Graetz et al, ao analisarem 213 hospitais oncológicos pediátricos ao redor do mundo, evidenciaram o fechamento completo de 7% desses hospitais durante algum período, além da redução do número de leitos, da manutenção do tratamento, do número de diagnósticos e diminuição do suporte financeiro governamental, principalmente nos países de baixa renda²². Tal visão ressalta a importância e a força do Sistema Único de Saúde (SUS), especialmente na assistência da população vulnerável do país, que disponibilizou recursos para manter

funcionante o único serviço oncológico pediátrico público do estado, impedindo a ocorrência de desfechos provavelmente ainda mais catastróficos.

Concluindo, a letalidade de crianças com câncer infectadas com o SARS-CoV-2 na amostra foi próxima à encontrada nos demais estudos em países de baixa e média rendas, sendo consideravelmente maior em comparação às crianças saudáveis. Todavia, a principal causa de óbito geral foi a progressão da doença, sugerindo que a Covid-19 esteve mais associada à mortalidade de forma indireta. Ademais, após o início da vacinação entre os pacientes e a continuação da imunização na população geral, ocorreu somente mais 1 óbito por Covid-19, sugerindo o impacto positivo dessa medida, mesmo ao considerar a variante Ômicron que surgiu no período. Por fim, o acompanhamento dessa população durante um maior período de tempo permitirá mapear os efeitos de longo prazo da pandemia e da infecção pelo SARS-CoV-2 nesses pacientes, podendo ainda estudar de forma mais ampla se houve influência na incidência de recaídas e de aumento do número de pacientes diagnosticados com LLA.

CONFLITOS DE INTERESSE

Os autores declaram não haver conflitos de interesse.

REFERÊNCIAS

1. WHO Director-General's opening remarks at the media briefing on COVID-19 - 11 March 2020. *World Health Organization (WHO)*. 11 de março de 2020. Acesso em 14 de junho de 2023. Disponível em: <https://www.who.int/director-general/speeches/detail/who-director-general-s-opening-remarks-at-the-media-briefing-on-covid-19-11-march-2020>.
2. COVID-19 Map - Johns Hopkins Coronavirus Resource Center. *Johns Hopkins University. Center for Systems Science and Engineering*. 10 de março de 2023. Acesso em 14 de junho de 2023. Disponível em: <https://coronavirus.jhu.edu/map.html>.

3. OMS declara fim da Emergência de Saúde Pública de Importância Internacional referente à COVID-19 - OPAS/OMS. *Organização Pan-Americana da Saúde*. 5 de maio de 2023. Acesso em 14 de junho de 2023. Disponível em: <https://www.paho.org/pt/noticias/5-5-2023-oms-declara-fim-da-emergencia-saude-publica-importancia-internacional-referente>.
4. Dong Y, Mo X, Hu Y et al. Epidemiology of COVID-19 Among Children in China. *Pediatrics*. 2020;145(6):e2020-0702. doi:10.1542/peds.2020-0702.
5. Martins-Filho PR, Quintans-Júnior LJ, de Souza Araújo AA et al. Socio-economic inequalities and COVID-19 incidence and mortality in Brazilian children: a nationwide register-based study. *Public Health*. 2021;190:4-6. doi:10.1016/j.puhe.2020.11.005.
6. Hoang A, Chorath K, Moreira A et al. COVID-19 in 7780 pediatric patients: A systematic review. *E Clinical Medicine*. 2020;24:100433. doi:10.1016/j.eclinm.2020.100433.
7. Boulad F, Kamboj M, Bouvier N, Mauguén A, Kung AL. COVID-19 in Children With Cancer in New York City. *JAMA Oncol*. 2020;6(9):1459. doi:10.1001/jamaoncol.2020.2028.
8. de Rojas T, Pérez-Martínez A, Cela E et al. COVID-19 infection in children and adolescents with cancer in Madrid. *Pediatr Blood and Cancer*. 2020;67(7). doi:10.1002/pbc.28397.
9. Aguiar JE, Carvalho MA, Viana SS, Martins-Filho PR, Cipolotti R. SARS-CoV-2 infection and mortality in pediatric patients with hematological malignancies and solid tumors. *Pediatr Hematol Oncol*. 2022;1-4. doi:10.1080/08880018.2022.2120937.
10. Majeed A, Wright T, Guo B, Arora RS, Lam CG, Martiniuk AL. The Global Impact of COVID-19 on Childhood Cancer Outcomes and Care Delivery - A Systematic Review. *Front Oncol*. 2022;12. doi:10.3389/fonc.2022.869752.
11. Steliarova-Foucher E, Colombet M, Ries LA et al. International incidence of childhood cancer, 2001–10: a population-based registry study. *Lancet Oncol*. 2017;18(6):719-731. doi:10.1016/s1470-2045(17)30186-9.
12. Mukkada S, Bhakta N, Chantada GL, Chen Y, Vedaraju Y, Faughnan L, et al. Global Characteristics and Outcomes of SARS-CoV-2 Infection in Children and Adolescents With Cancer (GRCCC): A Cohort Study. *Lancet Oncol*. 2021;22:1416–26. doi:10.1016/S1470-2045(21)00454-X.

13. Corso MC, Soares VJ, Amorim AM et al. SARS-CoV-2 in children with cancer in Brazil: Results of a multicenter national registry. *Pediatr Blood and Cancer*. 2021;68(12):e29223. doi:10.1002/pbc.29223.
14. Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva (INCA). Incidência, mortalidade e morbidade hospitalar por câncer em crianças, adolescentes e adultos jovens no Brasil: informação dos registros de câncer e do sistema de mortalidade. *Ministério da Saúde*. 2016. Acesso em 11 de junho de 2023. Disponível em: <https://www.inca.gov.br/publicacoes/livros/incidencia-mortalidade-e-morbidade-hospitalar-por-cancer-em-criancas-adolescentes>.
15. Moreira DC, Millen GC, Sands S, Kearns PR, Hawkins DS. The Care of Children With Cancer During the COVID-19 Pandemic. *Am Soc Clin Oncol Educ Book*. 2021;(41):e305-e314. doi:10.1200/edbk_321497.
16. Xavier CR, Oliveira RS, Vieira VF, Lobosco M, Santos RW. Characterisation of Omicron Variant during COVID-19 Pandemic and the Impact of Vaccination, Transmission Rate, Mortality, and Reinfection in South Africa, Germany, and Brazil. *BioTech*. 2022;11(2):12. doi:10.3390/biotech11020012.
17. Aprovada ampliação do uso da CoronaVac para crianças e adolescentes de 6 a 17 anos. *Agência Nacional de Vigilância Sanitária - Anvisa*. 20 de janeiro de 2022. Acesso em 11 de junho de 2023. Disponível em: <https://www.gov.br/anvisa/pt-br/assuntos/noticias-anvisa/2022/aprovada-ampliacao-de-uso-da-vacina-coronavac-para-criancas-de-6-a-17-anos>.
18. Montoya J, Ugaz C, Alarcon S et al. COVID-19 in pediatric cancer patients in a resource-limited setting: National data from Peru. *Pediatr Blood and Cancer*. 2020;68(2). doi:10.1002/pbc.28610.
19. Węclawek-Tompol J, Zakrzewska Z, Gryniewicz-Kwiatkowska O et al. COVID-19 in pediatric cancer patients is associated with treatment interruptions but not with short-term mortality: a Polish national study. *J Hematol and Oncol*. 2021;14(1). doi:10.1186/s13045-021-01181-4.
20. Vasquez L, Sampor C, Villanueva G et al. Early impact of the COVID-19 pandemic on paediatric cancer care in Latin America. *Lancet Oncol*. 2020;21(6):753-755. doi:10.1016/s1470-2045(20)30280-1.
21. Viana SS, de Lima LM, do Nascimento JB et al. Secular trends and predictors of mortality in acute lymphoblastic leukemia for children of low socioeconomic level in

- Northeast Brazil. *Leuk Res.* 2015;39(10):1060-1065. doi:10.1016/j.leukres.2015.07.007.
22. Graetz D, Agulnik A, Ranadive R et al. Global effect of the COVID-19 pandemic on paediatric cancer care: a cross-sectional study. *Lancet Child and Adolesc Health.* 2021;5(5):332-340. doi:10.1016/s2352-4642(21)00031-6.