

# Aspectos clínicos do coronavírus em pediatria

## *Clinical aspects of coronavirus in pediatrics*

Eduardo Jorge Silva<sup>1,2</sup>, Eduardo berardo Zaeyen<sup>1</sup>, Patricia Fernandes Costa<sup>1</sup>, Maria da Gloria Neiva<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Hospital Vitória, Pediatria, Rio de Janeiro - RJ, Brasil.

<sup>2</sup> Universidade do Estado do Rio de Janeiro, Neurologia, Rio de Janeiro - RJ, Brasil.

### Palavras-chave:

Coronavirus; Pediatria; Sinais e Sintomas.

### Keywords:

Pediatrics; Coronavirus Infections; Signs and Symptoms.

### Resumo

Este artigo revisa os principais aspectos epidemiológicos, apresentação clínica e tratamento da infecção causada pelo novo vírus, denominada Covid-19, na população pediátrica. As reduzidas taxas de adoecimento descritas nesta população e os diversos fenótipos clínicos de apresentação nesta faixa etária fazem com que os estudos agrupando casos bem documentados sejam realizados urgentemente, a fim de que os serviços de Pediatria das mais diversas esferas possam se organizar para um futuro ainda obscuro e de incertezas.

### Abstract

This article reviews key epidemiological aspects, clinical presentation and treatment of pediatric patients infected by the Covid-19 virus. The low rates of illness described in this population and the diverse clinical phenotypes of presentation in this age group require that studies grouping well-documented cases are carried out urgently, so that Pediatric services from the most diverse spheres can organize for a future even obscure and uncertainties.

## INTRODUÇÃO

### Infecções respiratórias agudas (IRAS)

Infecções respiratórias agudas (IRAS) podem ocorrer em qualquer segmento do sistema respiratório, do ouvido médio, nasofaringe e seios paranasais até os pulmões e são consideradas as doenças infecciosas mais frequentes em seres humanos.<sup>1</sup> Juntamente com a diarreia infecciosa, as infecções respiratórias de vias aéreas inferiores (pneumonia ou bronquiolite) constituem as maiores causas de morte em crianças menores de cinco anos. Juntas, estas doenças são responsáveis por cerca de 29% das mortes nesta faixa etária, resultando em 2 milhões de óbitos anuais no mundo.<sup>2</sup>

A definição de etiologia viral teve início em 1933, com o vírus influenza. Em seguida, outros agentes foram detectados, dentre eles o Cocksakie vírus (1948), adenovírus (1953), vírus sincicial respiratório (VSR) (1956), rinovírus (RVh) (1956), parainfluenza vírus (1956) e coronavírus (hCoV) (1965).<sup>3</sup> Estas viroses foram então consideradas como doenças emergentes.

As doenças emergentes são definidas, de acordo com o Centro de Controle e Prevenção de doenças (CDC) e conforme publicado no *Emerging Infectious Diseases*,<sup>4</sup> como aquelas que tiveram sua incidência aumentada em humanos nas últimas duas décadas ou que se espera aumentar a incidência desta doença em futuro próximo. Essas doenças com abrangência regional, nacional ou mundial incluem: (a) novas infecções em consequência de mudanças ou evolução do microrganismo existente; (b) infecções conhecidas ocorrendo em novas áreas geográficas ou em novas populações; (c) infecções previamente não conhecidas em áreas de transformação ecológica; (d) infecções antigas emergindo como resultado de resistência antimicrobiana; e finalmente, (e) infecções causadas por novos agentes descobertos.

Na década de 1990, com a expansão das técnicas de Biologia Molecular, novos agentes passaram a ser detectados com sensibilidade e especificidade maiores, em relação aos métodos convencionais. Com isto, o hBoV (bocavirus),<sup>5,6,7,8</sup> o hMPV(metapneumovirus),<sup>9,10,11</sup> o RVh,<sup>12,13</sup> os hCoV<sup>14,15</sup> foram detectados nas secreções respiratórias de crianças com PNM, sendo considerados vírus respiratórios emergentes no contexto das infecções respiratórias agudas de vias aéreas inferiores. Além desses agentes, novas cepas virais e conhecidamente causadoras de infecções do trato respiratório inferior (IRTI), como a cepa do vírus influenza surgido em 2009, FluA (H1N1) pdm09,<sup>16</sup> o SARS-COV-1 (2002) e o MERS CoV (2012), a gripe aviária FluA-H5N1 (1997 e 2004) e, neste momento, o Sars hCoV-2, também figuram como viroses emergentes.

## Covid-19

Em relação aos coronavírus, sabemos que pertencem à família *Coronaviridae*, gênero Coronavírus. São reconhecidos como uma causa comum de infecções do trato respiratório superior e, em menor proporção, do trato inferior, podendo inclusive evoluir para infecções graves, diarreia e dor abdominal.<sup>17,18,19,20,21</sup> Da década de 1960 até 2000, apenas dois tipos de coronavírus eram identificados: hCoV-229E e hCoV-OC43. Nos anos 2000, novos coronavírus, capazes de infectar o homem, como o associado à síndrome respiratória aguda grave (hCoV-SARS), o hCoV-NL63, o hCoV-HKU-1 e o Mers- SARS-hCoV foram identificados. A doença crônica subjacente, imunossupressão, institucionalização e o envelhecimento aumentam o risco de infecções graves. O hCoV-NL63 e o CoV-HKU1 podem causar epidemias a cada 2-3 anos.

Recentemente, em dezembro de 2019, em Wuhan, China, as autoridades de saúde iniciaram uma investigação em pacientes com pneumonia viral e identificaram que a maioria dos pacientes tinha, em comum, ter visitado o Mercado de Retalho de Marisco dessa cidade. O mercado é conhecido por ser um centro de venda de aves, morcegos, cobras e outros animais selvagens. Dias após, um novo coronavírus, designado inicialmente como 2019-nCoV, foi identificado nas amostras de secreções respiratórias de pacientes com síndrome clínica compatível com SARS. No final de janeiro de 2020, pelo menos 830 casos já haviam sido diagnosticados em nove países: China, Tailândia, Japão, Coreia do Sul, Cingapura, Vietnã, Taiwan, Nepal e Estados Unidos. Embora muitos detalhes do surgimento desse vírus, como sua origem e capacidade de contágio entre os humanos, permaneçam ainda em estudo, um número crescente de casos na ocasião indicava ser resultado da transmissão de humano para humano. Considerando o surto de coronavírus da síndrome respiratória aguda grave (SARS-CoV) em 2002 e o surto de coronavírus da síndrome respiratória do Oriente Médio (MERS-CoV) em 2012, o 2019-nCoV é o terceiro novo coronavírus a surgir na população humana nas últimas duas décadas.

## METODOLOGIA

Este artigo revisa os principais aspectos epidemiológicos, apresentação clínica e tratamento da infecção causada por este novo vírus, denominada Covid-19, na população pediátrica. Realizou-se uma pesquisa bibliográfica por revisão da literatura médica de natureza qualitativa.

A busca das produções científicas foi realizada nos seguintes bancos de dados: Scientific Electronic Library Online (SciELO), PubMed e Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde (LILACS). A equipe analisou 80 resumos de artigos com

os descritores (coronavírus, infecção respiratória aguda, pediatria e sinais e sintomas), selecionando 49 artigos considerados relevantes, publicados nos últimos 20 anos; nas línguas portuguesa, espanhola e inglesa e que abordavam os aspectos clínicos e epidemiológicos das infecções respiratórias agudas em geral e em especial pelo coronavírus.

## ASPECTOS EPIDEMIOLÓGICOS E APRESENTAÇÃO CLÍNICA DA COVID-19

### População pediátrica em geral

A Covid-19 é uma infecção respiratória causada pelo SARS-CoV-2, um betacoronavírus de RNA de cadeia simples, com 95% de semelhança com o SARS-CoV-1, responsável pelo surto em 2002. A doença atingiu rapidamente todos os continentes e em 11/03/2020 a Organização Mundial da Saúde (OMS) declarou o surto de coronavírus como pandemia. Nessa ocasião, o vírus já havia sido denominado SARS-CoV2 (devido à semelhança genética com o SARS-CoV) e a doença causada por este novo vírus, Covid-19.

O primeiro trabalho descrevendo as características da Covid-19 na população pediátrica estudou 366 crianças hospitalizadas ( $\leq 16$  anos de idade) por infecção respiratória aguda grave. Os patógenos mais detectados foram o vírus influenza A (em 23 pacientes [6,3%]) e vírus influenza B (em 20 [5,5%]). O SARS-CoV2 foi detectado em seis pacientes (1,6%). A média de idade foi de três anos (1-7 anos) e todas previamente saudáveis. Febre e tosse ocorreram em todos os pacientes, e vômitos em quatro casos. Leucopenia, linfopenia e neutropenia estavam presentes em seis, quatro e três pacientes, respectivamente. Em quatro, a tomografia computadorizada do tórax mostrava padrões típicos de pneumonia viral. Uma criança foi internada na unidade de terapia intensiva pediátrica (UTI) e recebeu imunoglobulina combinada de doadores saudáveis. Todos os pacientes foram tratados empiricamente com agentes antivirais, antibióticos e terapias de suporte e todos os pacientes se recuperaram. Este estudo mostrou que a Covid-19 ocorreu em crianças, causando doença respiratória moderada a grave, na fase inicial do surto de SARS-CoV2 em Wuhan e foi associado à admissão na UTI em um paciente. Os outros vírus respiratórios continuaram sendo responsáveis pela maioria das infecções.<sup>22</sup>

Dong Y e col.,<sup>23</sup> ainda na China, revisaram 2.143 pacientes pediátricos notificados com provável COVID-19 ao Centro Chinês de Controle e Prevenção de Doenças de 16 de janeiro a 8 de fevereiro de 2020. A gravidade da Covid-19 foi definida com base nas características clínicas da doença respiratória, testes laboratoriais e radiografia de tórax. Os critérios diagnósticos foram os seguintes:<sup>24</sup>

1. *Infecção assintomática*: sem sintomas e sinais clínicos. Raio X do tórax normal, com teste de ácido nucléico positivo.
2. *Leve*: sintomas de infecção aguda do trato respiratório superior, incluindo febre, fadiga, mialgia, tosse, dor de garganta, coriza e espirros. O exame físico com congestão da faringe e sem anormalidades auscultatórias. Alguns casos podem não ter febre ou a síndrome apenas problemas digestivos como náusea, vômito, dor abdominal e diarreia.
3. *Moderada*: pneumonia, febre e tosse frequentes, principalmente tosse seca, seguida de tosse produtiva, alguns podem ter chiado no peito, mas nenhuma hipoxemia. Alguns casos podem não ter sinais e sintomas clínicos, mas a TC do tórax mostra lesões pulmonares subclínicas.
4. *Grave*: sintomas respiratórios precoces, como febre e tosse, podem ser acompanhados por sintomas gastrointestinais como diarreia. A doença geralmente progride em torno de uma semana e ocorre dispneia; com cianose central. A saturação de oxigênio é inferior a 92%, com outras manifestações hipóxicas.
5. *Crítico*: As crianças evoluíam rapidamente para a síndrome do desconforto respiratório agudo (SDRA) ou insuficiência respiratória e podiam apresentar choque, encefalopatia, lesão miocárdica ou insuficiência cardíaca, disfunção da coagulação e lesão renal aguda.

Houve 731 (34,1%) casos confirmados em laboratório e 1.412 (65,9%) casos suspeitos. A idade média de todos os pacientes foi de sete anos, e 1.213 casos (56,6%) eram meninos. Mais de 90% de todos os pacientes eram casos assintomáticos, leves ou moderados. O tempo mediano desde o início da doença até o diagnóstico foi de dois dias (intervalo: 0-42 dias). O estudo concluiu que embora manifestações clínicas dos casos de Covid-19 em crianças eram geralmente menos graves do que em adultos, crianças pequenas, principalmente bebês, eram susceptíveis à infecção.<sup>24</sup> Logo após, Petter Brodin sugeriu em seu editorial que, mesmo que as crianças tendam a ter uma forma leve de Covid-19, isso não significa que devemos ignorar aqueles que têm a doença, visto terem sido identificadas altas cargas virais em secreções de crianças mesmo naquelas assintomáticas.<sup>25</sup>

Revisão sistemática sobre a Covid-19 em crianças mostrou que estas representaram 1-5% dos casos diagnosticados. Os achados diagnósticos foram semelhantes aos adultos, prevalecendo febre e sintomas respiratórios com menos crianças evoluindo com pneumonia grave e a morte sendo rara. Marcadores inflamatórios elevados foram menos comuns em crianças e linfocitopenia parecia rara.<sup>26</sup>

Nos EUA, o primeiro consolidado de 291 pacientes pediátricos com Covid-19 confirmada demonstrou quadro clínico semelhante ao de outras viroses respiratórias. Tosse e febre em aproximadamente 50%, seguidas por sintomas digestivos tais como vômito, diarreia ou náusea em aproximadamente 10% dos casos.<sup>27</sup>

Como caminhar da pandemia, manifestações extrapulmonares em pacientes pediátricos infectados pelo SARS-CoV2 vêm sendo observadas, como comprometimento neurológico, cutâneo, cardiológico e a recentemente descrita síndrome inflamatória multissistêmica grave em crianças (MIS-C).<sup>28</sup> Lesões nos dedos dos pés, mãos ou ambos, de coloração arroxeada, decorrentes de alterações vasculares distais foram descritas primeiramente em estudos franceses e italianos. Piccolo e col. as caracterizam em 63 casos, principalmente em adolescentes. As lesões começaram em média dez dias após o início dos sintomas respiratórios. Em outro estudo, essas manifestações foram mais frequentes nas crianças e relacionadas a trombose como mecanismo fisiopatológico principal. Outras lesões dermatológicas que vêm sendo encontradas são exantema, urticárias, vesículas e petéquias.<sup>29,30,31</sup>

Nas áreas em que a SARS-CoV2 circula com a dengue, uma erupção petequial da Covid-19 pode levar a confusão no diagnóstico.<sup>32</sup> Recentemente, vários países relataram casos de crianças que foram hospitalizadas devido a uma rara síndrome inflamatória multissistêmica com possível associação com a infecção prévia pelo SARS-CoV2. Esta síndrome rara compartilha características comuns com outras condições inflamatórias pediátricas, incluindo doença de Kawasaki, síndromes de choque tóxico estafilocócico e estreptocócico e síndromes de ativação de

macrófagos. Também pode apresentar alterações abdominais incomuns acompanhadas de marcadores inflamatórios muito elevados. O primeiro caso publicado de síndrome de Kawasaki clássica concomitante à infecção pela Covid-19 ocorreu em 7 de abril de 2020 nos Estados Unidos.<sup>33</sup>

Poucos dias após na Inglaterra, observou-se aumento significativo dos casos de síndrome de Kawasaki e de síndrome de Kawasaki *like* com possível associação a Covid-19. A associação com o novo coronavírus foi então verificada com a positividade nos testes de reação em cadeia da polimerase (PCR) ou sorologia nas crianças afetadas.<sup>34</sup>

Em 4 de maio, exatamente 24 dias após a descrição do primeiro caso nos Estados Unidos, o Departamento de Saúde da cidade de Nova York emitiu um alerta para identificar crianças com PIMS-TS (*Pediatric Multi-System Inflammatory Syndrome Potentially*) nos hospitais de Nova York, e até 10 de maio pelo menos 85 crianças haviam sido notificadas, sendo três óbitos confirmados e dois em investigação.<sup>35</sup>

Até maio de 2020, cerca de 230 casos suspeitos dessa nova síndrome multissistêmica inflamatória pediátrica (MIS-C) associada à infecção por SARS-CoV2 foram relatados nos países da União Europeia e no Reino Unido, incluindo duas mortes, uma no Reino Unido e uma na França.<sup>36,37,38,39</sup> Tanto o Centro de Controle de Doenças americano (CDC) quanto a OMS publicaram as recomendações e critérios diagnósticos, sobre a MIS-C com poucas diferenças entre ambos (Tabela 1).

Em linhas gerais, o tratamento de casos leves de MIS-C (dano mínimo de algum órgão, sem comprometimento respiratório) é a terapia de suporte. O uso de corticosteroide na existência

**Tabela 1.** Critérios de definição de caso de síndrome inflamatória multissistêmica em crianças (MIS-C) pelo CDC (EUA) e OMS. Rio de Janeiro, 2020

Definição de caso para síndrome inflamatória multissistêmica em crianças (MIS-C)	
Idade < 21 anos e febre > 38° C (ou subjetiva) por mais de 24h	Idade 0 – 19 anos e febre por mais de 3 dias
Laboratório de inflamação: 1 ou mais dos seguintes exames: proteína C reativa, velocidade de hemossedimentação, fibrinogênio, procalcitonina, D-dímero, ferritina, lactato desidrogenase, interleucina 6 (IL-6), neurofilia, linfopenia e hipalbuminemia.	Laboratório de inflamação: velocidade de hemossedimentação, proteína C reativa ou procalcitonina
Evidência de doença clínica grave, necessitando de hospitalização, com envolvimento multissistêmico (2 ou mais órgãos): <ul style="list-style-type: none"> <li>• Cardíaco (ex: choque, elevação da troponina, pró-BNP, alterações ecocardiográficas ou arritmias);</li> <li>• Renal (ex: injúria renal aguda ou insuficiência renal);</li> <li>• Respiratório (ex: pneumonia, síndrome do desconforto respiratório aguda ou embolia pulmonar);</li> <li>• Hematológico (ex: D-dímero elevado, trombofilia ou trombocitopenia)</li> <li>• Gastrointestinal (ex: elevação de bilirrubina, enzimas hepáticas ou diarreia)</li> <li>• Neurológico (ex: acidente vascular cerebral, meningite asséptica ou encefalopatia)</li> </ul>	Pelo menos duas das seguintes alterações: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Rash ou conjuntivite bilateral não purulenta ou sinais inflamatórios mucocutâneos (cavidade oral, em mãos ou pés);</li> <li>• Hipotensão ou choque;</li> <li>• Achados de disfunção miocárdica, pericardite, valvulite ou alterações coronarianas (ecocardiográficas ou elevação da troponina ou NT-pró-BNP);</li> <li>• Evidência de coagulopatia (TAP, PTT e D-dímero);</li> <li>• Sintomas gastrointestinais agudos (diarreia, vômitos ou dor abdominal)</li> </ul>
Sem outro diagnóstico plausível	Sem outra causa microbiológica evidente de inflamação, incluindo sepse bacteriana, síndrome do choque tóxico estafilocócico e estreptocócico
Teste positivo para SARS-CoV2 por RT-PCR, sorologia ou antígeno ou história de exposição nas últimas 4 semanas do início dos sintomas	Evidência de Covid-19 (RT-PCR, antígeno ou sorologia) ou contato provável com pacientes com a Covid-19

Fonte: os autores.

de comprometimento miocárdico, ainda que mínimo pode ser considerado, na dose de 2mg/kg/dia de metilprednisolona.<sup>40,41</sup> Casos moderados de MIS-C (lesão de um ou mais órgãos de forma leve e necessidade de algum tipo de suporte respiratório) e graves (dano moderado ou severo em vários órgãos, hipotensão, insuficiência respiratória e disfunção ventricular) devem ser manejados, com corticoide, imunoglobulina (IVIG) e aspirina. Para os casos mais graves, é indicado o uso de metilprednisolona em forma de pulsoterapia. Casos refratários a duas doses de IVIG e corticosteroides podem necessitar de agentes biológicos. O uso de anticoagulação nestes pacientes ainda é objeto de controvérsias.

### Aspectos da Covid-19 no período neonatal

Em uma série com 33 neonatos nascidos de mães acometidas por Covid-19, três casos foram positivos, e as manifestações clínicas relatadas foram de taquipneia, vômitos, febre e tosse. Não ocorreram alterações nos sinais vitais ou mortes, e nenhum caso necessitou de atendimento em UTI.<sup>42</sup>

Até o momento, há apenas um relato de transmissão vertical de coronavírus, com boa evolução do neonato (*transplacental transmission of SARS-CoV2 infection*) e ainda não relato da transmissão pelo aleitamento materno.<sup>42</sup>

### Aspectos da Covid-19 em adolescentes

Adolescentes têm uma evolução favorável, mas neste grupo etário as consequências da quarentena e do isolamento social se destacam como problema, pois se a interação social é importante no desenvolvimento bio-psicossocial na pediatria, no adolescente ela é fundamental. A falta de rotinas, a alteração na alimentação e no sono podem ter graves consequências.

Os dados até o momento demonstram uma prevalência baixa, de 2,4% (pacientes abaixo de 18 anos), com sintomatologia leve, recuperação mais rápida e melhor prognóstico.<sup>43</sup>

## TRATAMENTO

Ainda não existem medicamentos específicos para o tratamento da infecção pela Covid-19. No adulto, pacientes com quadros leves devem ser orientados a permanecer em isolamento domiciliar, acompanhados e monitorados de forma rigorosa, pelo risco de piora e deterioração clínica principalmente na segunda semana da doença. Estes pacientes devem receber orientações de controle de infecção, prevenção de transmissão para contatos e sinais de alerta para possíveis complicações, e um acesso por meio de comunicação rápida deve ser providenciado para eventuais dúvidas ou comunicados. Possíveis fatores de risco já identificados para quadros graves foram a presença de idade avançada e comorbidades (diabetes, doenças cardiovasculares,

doenças pulmonares, câncer, doença hepática, renal, situações de imunocomprometimento e gravidez).

Na infância, aspectos relacionados a idade e presença de fatores de risco prévios devem ser levados em consideração no acompanhamento dos pacientes, bem como a classificação de gravidade na admissão. A OMS e o Ministério da Saúde estabeleceram um fluxograma de orientação ao tratamento de pacientes pediátricos infectados pelo novo coronavírus.<sup>44</sup>

### Medidas gerais

As estratégias gerais para o tratamento, considerando todas as faixas etárias incluem repouso e medidas de suporte e/ou sintomáticos; garantia de suporte nutricional e ingesta hídrica monitorada buscando a manutenção do equilíbrio eletrolítico e homeostase. Monitorar sinais vitais e saturação de oxigênio; manter o trato respiratório desobstruído de secreções e oferecer oxigênio nos casos hospitalizados. Em pacientes hospitalizados também são necessários exames periódicos como rotina de urina, proteína C reativa e outros índices bioquímicos no sangue, incluindo função hepática e renal, enzimas musculares, e função de coagulação de acordo com as condições dos pacientes. A gasometria arterial e novos exames radiológicos devem ser realizados quando necessário, de forma criteriosa, levando em consideração a exposição à radiação. Em relação à utilização de antitérmicos, estudos publicados no início da pandemia recomendavam evitar uso de Ibruprofeno.<sup>45</sup>

Em vigência de hipóxia, a oxigenoterapia eficaz deve ser administrada imediatamente, incluindo cateter nasal, máscara de oxigênio. Oxigenoterapia nasal de alto fluxo e não invasiva ou ventilação mecânica invasiva deve ser realizada quando necessário, sempre levando em consideração a meta de evitar o aumento de produção de aerossóis no ambiente. A ventilação mecânica invasiva deve adotar "estratégia de ventilação protetora do pulmão" para reduzir lesão pulmonar relacionada ao ventilador. Se necessário, posição de bruços ventilação, recrutamento pulmonar ou membrana extracorpórea oxigenação (ECMO) podem ser aplicados.<sup>46,47</sup>

### Terapia antiviral

O Interferon- $\alpha$  pode reduzir a carga viral no estágio inicial da infecção e pode ajudar a aliviar os sintomas e encurtar o curso da doença. Pode ser oferecido sob forma de nebulização ou *spray*. Apesar de diretrizes chinesas considerarem o uso na população pediátrica, de acordo com as recomendações nacionais, seu uso não está indicado. Nebulização com interferon- $\alpha$ : interferon- $\alpha$  200.000-400.000 UI / kg ou 2-4  $\mu$ g / kg em 2 mL de água estéril, nebulização duas vezes por dia por 5-7 dias.

**Spray de interferon- $\alpha$ 2b:** aplicado em populações de alto risco com um contato próximo com suspeita de infecção, ou na fase inicial com apenas sintomas do trato respiratório superior. Os pacientes devem usar 1-2 pulverizações em cada lado da cavidade nasal, 8-10 pulverizações na orofaringe, a dose de interferon- $\alpha$ 2b por injeção é de 8000 UI, uma vez a cada 1-2 horas, 8-10 pulverizações / dia para um curso de 5 a 7 dias.<sup>46</sup>

Lopinavir / litonavir são utilizados no tratamento de pacientes adultos com pneumonias virais não-Covid-19 mas sua eficácia e segurança na criança ainda precisam ser determinadas, não sendo indicada a utilização.<sup>46</sup>

Outro antiviral, o redemsevir, acelerou a recuperação de pacientes adultos e reduziu o tempo de internação de pacientes graves. O mecanismo de ação baseia-se na capacidade de diminuir a replicação do vírus no organismo.<sup>48,49</sup>

## Outras medicações

O uso do oseltamivir empírico é indicado para os casos suspeitos, independentemente da gravidade, até o momento do resultado da PCR para o coronavírus e deve ser mantido se a virologia para influenza for positiva. A decisão pelo uso de antibióticos deve ser individualizada, sendo recomendada nos casos graves, cuja principal justificativa é a suspeita de infecção bacteriana associada. Deve-se, entretanto, evitar uso irracional de antibióticos de largo espectro.

No paciente adulto, os corticoides apresentam função bem estabelecida; já no paciente pediátrico seu uso deve ser evitado, salvo nos casos em que sua indicação se dá por outras situações clínicas, pelo risco de prolongar o tempo de eliminação do vírus conforme previamente observado em pacientes com infecções por MERS-CoV. O uso de glicocorticoides deve basear-se na gravidade da resposta inflamatória sistêmica, grau de dispneia, status de progresso dos resultados de imagem torácica, exacerbação de asma ou DPOC e choque séptico. Seu uso deve ser cauteloso e excepcional, em um curto período (3-5 dias). A dose recomendada de metilprednisolona não deve exceder 1-2 mg / kg / dia. No caso de crianças que estavam sob tratamento com corticoide inalado, deve-se manter o tratamento de manutenção (corticosteroides inalados, broncodilatadores de longa ação, imunobiológicos ou imunoterapia). Deve ser desencorajado o uso da nebulização, pelo risco, de dispersão de aerossóis.<sup>46</sup>

Nos protocolos de tratamento de adultos hospitalizados, ensaios clínicos iniciais utilizando hidroxiquina associada a azitromicina demonstraram melhora clínica, redução do tempo de ventilação mecânica e redução da excreção viral, mas não houve comprovação científica, não sendo portanto recomendado seu uso. Não existem relatos sobre o uso da cloroquina e da

hidroxiquina para tratamento da Covid-19 em crianças. Em estudos anteriores, a azitromicina demonstrou ser eficaz *in vitro* contra os vírus da zika e ebola, além de prevenir infecções graves do trato respiratório quando administrada a pacientes com infecção viral.<sup>50,51,52</sup> Segundo as diretrizes da Sociedade Brasileira de Pediatria, o uso de azitromicina, isoladamente ou associada a outras drogas, deve ainda ser mais bem explorada para o tratamento da Covid-19, especialmente em crianças.<sup>53</sup>

Como a hipercoagulabilidade é uma complicação já estabelecida na Covid-19, adultos de alto risco ou em ventilação mecânica devem receber tromboprofilaxia com a opção de anticoagulação terapêutica completa;<sup>54</sup> no entanto, na faixa etária pediátrica não há recomendações estabelecidas para esta terapêutica.

Nos casos graves, deve-se manter o suporte circulatório. Levando em consideração que a ressuscitação volêmica melhora a microcirculação, o uso de drogas vasoativas pode ser precoce. Pacientes que necessitem de internação prolongada por outras comorbidades devem ter também testes moleculares (PCR) repetidos para eventual liberação de isolamento, independentemente de ausência de febre e sintomas.

## PROGNÓSTICO

As comorbidades como quadros respiratórios (incluindo asma), doença cardiovascular, imunossupressão (primária ou secundária), doença renal crônica (especialmente em dialisados), doença hepática, doenças endocrinológicas (diabetes) e doenças neurológicas (paralisia cerebral, retardo mental, doenças neuromusculares) são complicantes. Em um estudo chinês<sup>55</sup> comparando hospitalização *versus* não hospitalização, a presença de pelo menos uma comorbidade em hospitalizados foi de 77% contra 12%.

## PERSPECTIVAS

As reduzidas taxas de adoecimento descritas na população pediátrica e os diversos fenótipos clínicos de apresentação nesta faixa etária fazem com que os estudos agrupando casos bem documentados sejam realizados urgentemente, a fim de que os serviços de Pediatria das mais diversas esferas possam se organizar para um futuro ainda obscuro e de incertezas.

## REFERÊNCIAS

1. You D, Hug L, Ejdemyr S, Idele P, Hogan D, Mathers C, et al. Global, regional, and national levels and trends in under-5 mortality between 1990 and 2015, with scenario-based projections to 2030: a systematic analysis by the UN Interagency Group for Child Mortality estimation. *Lancet*. 2015;386:2275-86.
2. World Health Organization; The United Nations Children's Fund (UNICEF). Ending Preventable Child Deaths from Pneumonia and Diarrhoea by 2025: The integrated Global Action Plan for the

- Prevention and Control of Pneumonia and Diarrhoea (GAPPD). Geneva:WHO;2013.
3. Jartti T, Jartti L, Ruuskanen O, Söderlund-Venermo M. New respiratory viral infections. *Curr Opin Pulm Med.* 2012;18(3):271-8.
  4. Emerging Infectious Diseases [Internet]. Atlanta: Centers for Disease Control and Prevention; c1946[cited 2020 Sep 25]. Disponível em: <https://wwwnc.cdc.gov/eid/>.
  5. Simoes EA. Environmental and demographic risk factors for respiratory syncytialvirus lower respiratory tract disease. *J Pediatr.* 2003;143(5 suppl):S118-126.
  6. Allander T, Tammi MT, Eriksson M, Bjerkner A, Tiveljung-Lindell A, Andersson B. Cloning of a human parvovirus by molecular screening of respiratory tract samples. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2005;102:12891-6.
  7. Christensen A, Nordbo SA, Krokstad S, Rognlien AGW, Dollner H. Human bocavirus commonly involved in multiple viral airway infections. *Journal of Clinical Virology.* 2008;41:34-7.
  8. Schildgen O. Human bocavirus: Increasing evidence for virulence. *Pediatric Pulmonology.* 2010;45(2):118-9.
  9. van den Hoogen BG, de Jong JC, Groen J, Kuiken T, de Groot R, Fouchier RA, et al. A newly discovered human pneumovirus isolated from young children with respiratory tract disease. *Nat Med.* 2001;7(6):719-24.
  10. Van der Hoek L, Pyrc K, Jebbink MF, Vermeulen-Oost W, Berkhout RJ, Wolthers KC et al. Identification of a new human coronavirus. *Nat Med.* 2004;10(4):368-73.
  11. Williams JV, Harris PA, Tollefson SJ, Halburnt-Rush LL, Pingsterhaus JM, Edwards KM, et al. Human metapneumovirus and lower respiratory tract disease in otherwise healthy infants and children. *N Engl J Med.* 2004;350(5):443-50.
  12. Jacques J, Bouscambert-Duchamp M, Moret H, Carquin J, Brodard V, Lina B, et al. Association of respiratory picornaviruses with acute bronchiolitis in French infants. *J. Clin Virol.* 2006;35(4):463-6.
  13. Broberg E, Niemela J, Lahti E, Hyypiä T, Ruuskanen O, Waris M. Human rhinovirus C - associated severe pneumonia in a neonate. *Journal of Clinical Virology.* 2011;51(1):79-82.
  14. Korppi M, Kotaniemi-Syrjänen A, Waris M, Vainionpää R, Reijonen TM. Rhinovirus- associated wheezing in infancy: comparison with respiratory syncytial virus bronchiolitis. *Pediatr Infect Dis J.* 2004;23(11):995-9.
  15. Esper F, Weibel C, Ferguson D, Landry ML, Kahn JS. Evidence of a novel human coronavirus that is associated with respiratory tract disease in infants and Young children. *J Infect Dis.* 2005;191:492-8.
  16. Dawood FS, Jain S, Finelli L, Shaw MW, Lindstrom S, Garten RJ, et al. Emergence of a Novel Swine Origin Influenza A (H1N1) virus in humans. *N Engl J Med.* 2009;360(25):2605-15.
  17. Van der Hoek L, Ihorst G, Sure K, Vabret A, Dijkman R, de Vries M, Forster J, Berkhout B, Uberla K. Burden of disease due to human coronavirus NL63 infections and periodicity of infection. *J Clin Virol.* 2010;48(2):104-8.
  18. Jacques J, Bouscambert-Duchamp M, Moret H, Carquin J, Brodard V, Lina B, et al. Association of respiratory picornaviruses with acute bronchiolitis in French infants. *J. Clin Virol.* 2006;35(4):463-6.
  19. Dijkman R, Jebbink M. F., Gaunt, E., Rossen, J. W., Templeton, K. E., Kuijpers, T.W. & 468 van der Hoek, L. The dominance of human coronavirus OC43 and NL63 infections in infants. *J Clin Virol.* 2012;53(2):135-139.
  20. Williams JV, Harris PA, Tollefson SJ, Halburnt-Rush LL, Pingsterhaus JM, Edwards KM, et al. Human metapneumovirus and lower respiratory tract disease in otherwise healthy infants and children. *N Engl J Med.* 2004;350(5):443-50.
  21. Petrosillo N, Viceconte G, Ergonul O, Ippolito G, Petersen E. COVID-19, SARS and MERS: are they closely related? *Clin. Microbiol Infect.* 2020;26(6):729-734.
  22. Li Q, Guan X, Wu P, et al. Early transmission dynamics in Wuhan, China, of novel coronavirus-infected pneumonia. *N Engl. J Med.* 2020. doi:10.1056/NEJMoa2001316.
  23. Dong Y, Mo X, Hu Y, Qi X, Jiang F, Jiang Z, et al. Epidemiological Characteristics of 2143 Pediatric Patients With 2019 Coronavirus Disease in China. *Pediatrics.* 2020 Mar 16. pii: e20200702. doi: 10.1542/peds.2020-0702.
  24. Weiyong Liu, Ph.D., Qi Zhang, Ph.D., Junbo Chen, Ph.D., Rong Xiang, Ph.D., Huijuan Song, M.Sc., Sainan Shu, M.D., Ling Chen, M.D. Detection of COVID-19 in Children in Early January 2020 in Wuhan, China. *N Engl J Med* 2020; 382:1370-1371 doi: 10.1056/NEJMc2003717.
  25. Pétter Brodin. Why is COVID-19 so mild in children? *Acta Paediatrica.* 2020 Jun;109 (6) Pages 1082-1083. doi:10.1111/apa.15271. Epub 2020 Apr 15.
  26. Ludvigsson JF. Systematic review of COVID-19 in children show milder cases and a better prognosis than adults. *Acta Paediatr.* 2020. Jun;109(6):1088-1095 doi:10.1111/apa.15270
  27. World Health Organization. Clinical management of severe acute respiratory infection (SARI) when COVID-19 disease is suspected. Interim guidance 13 March 2020. Disponível em: [https://www.who.int/publications-detail/clinical-management-of-severe-acute-respiratory-infection-when-novel-coronavirus-\(ncov\)-infection-is-suspected](https://www.who.int/publications-detail/clinical-management-of-severe-acute-respiratory-infection-when-novel-coronavirus-(ncov)-infection-is-suspected). Acesso em 21 abril de 2020.
  28. Panupattanapong S, Brooks EB. New spectrum of COVID-19 manifestations in children: Kawasaki-like syndrome and hyperinflammatory response. *Cleve Clin J Med [Internet].* 2020 Jun 03; [Epub ahead of print]. doi: <https://doi.org/10.3949/ccjm.87a.ccc039>
  29. Piccolo V, Neri I, Filippeschi C, Oranges T, Argenziano G, Battarra VC, et al. Chilblain-like lesions during COVID-19 epidemic: a preliminary study on 63 patients. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology : JEADV.* 2020. Epub 2020/04/25. doi: 10.1111/jdv.16526.
  30. Recalcati S, Barbagallo T, Frasin LA, Prestinari F, Cogliardi A, Provero MC, et al. Acral cutaneous lesions in the Time of COVID-19. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology JEADV.* 2020. Epub 2020/04/25. doi: 10.1111/jdv.16533.
  31. Fogarty H, Townsend L, Ni Cheallaigh C, Bergin C, Martin-Loeches I, Browne P, et al. COVID-19 Coagulopathy in Caucasian patients. *British journal of haematology.* 2020. Epub 2020/04/25. doi: 10.1111/bjh.16749.
  32. Galván Casas C, Catalá A, Carretero Hernández G, Rodríguez-Jiménez P, Fernández-Nieto D, Rodríguez-Villa Lario A, et al. Classification of the cutaneous manifestations of COVID-19: a rapid prospective nationwide consensus study in Spain with 375 cases. *Br J Dermatol.* 2020. Epub: 2020 April 29. doi: 10.1111/BJD.19163.
  33. Jones VG, Mills M, Suarez D, Hogan CA, Yeh D, Bradley Segal J, et al. COVID-19 and Kawasaki Disease: Novel Virus and Novel Case. *Hosp Pediatr.* 2020 Apr 7.
  34. Royal College of Paediatrics and Child Health. Guidance: Paediatric multisystem inflammatory syndrome temporally associated with COVID-19. Royal College of Paediatrics and Child Health. 2020.
  35. New York City Health Department. 2020 Health Alert #13: Pediatric Multi-System Inflammatory Syndrome Potentially Associated with COVID-19. New York: New York City Health Department; 2020. Disponível em: <https://www1.nyc.gov/assets/doh/downloads/pdf/han/alert/2020/COVID-19-pediatric-multisysteminflammatory-syndrome.pdf>.
  36. Santé Publique France. COVID-19 chez l'enfant : état des connaissances en amont de la réouverture des écoles. Paris: Santé publique France; 2020 [10/05/2020]. Disponível em: <https://www.santepubliquefrance.fr/les-actualites/2020/COVID-19-chez-l-enfant-etat-des-connaissances-en-amont-de-la-reouverture-des-ecoles;>

37. Verdoni L, Mazza A, Gervasoni A, Martelli L, Ruggeri M, Ciuffreda M, et al. An outbreak of severe Kawasaki-like disease at the Italian epicentre of the SARS-CoV2 epidemic: an observational cohort study. *The Lancet*. 2020 May 13.
38. Slaughter G, Favaro A, St Philip E. Canadian doctors investigate possible link between COVID-19 and rare children's disease Toronto: CTV News; 2020 [11/05/2020]. Disponível: <https://www.ctvnews.ca/health/coronavirus/canadian-doctors-investigate-possible-link-between-COVID-19-and-rare-children-s-disease-1.4922856>.
39. European Centre for Disease Prevention and Control [Internet]. Solna: ECDC; c2005-2019 [cited 2020 May 15]. Rapid risk assessment: Paediatric inflammatory multisystem syndrome and SARS-CoV-2 infection in children; [about 18 screens]. Disponível em: <https://www.ecdc.europa.eu/en/publications-data/paediatric-inflammatory-multisystem-syndrome-and-SARS-CoV2-rapid-risk-assessment>
40. Ramcharan T, Nolan O, Lai CY, Prabhu N, Krishnamurthy R, Richter AG, et al. Paediatric inflammatory multisystemic syndrome: temporally associated with SARS-CoV2 (PIMS-TS): cardiac features, management and short-term outcomes at a UK tertiary paediatric hospital. *Pediatr Cardiol* [Internet]. 2020 Jun 12; [Epub ahead of print]. doi: <https://doi.org/10.1007/s00246-020-02391-2>
41. Belhadjer Z, Méot M, Bajolle F, Khraiche D, Legendre A, Abakka S, et al. Acute heart failure in multisystem inflammatory syndrome in children (MIS-C) in the context of global SARS-CoV2 pandemic. *Circulation*. 2020 Mai 17; [Epub ahead of print]. doi: <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.120.048360>
42. Zeng L, Xia S, Yuan W, Yan K, Xiao F, Shao J, Zhou W. Neonatal Early-Onset Infection With SARS-CoV2 in 33 Neonates Born to Mothers With COVID-19 in Wuhan, China. *JAMA Pediatr*. 2020 Jul 1;174(7):722-725. doi: 10.1001/jamapediatrics.2020.0878. PMID: 32215598; PMCID: PMC7099530.
43. She J, Liu L, Liu W. COVID-19 epidemic: Disease characteristics in children. *J. Med Virol*. 2020 Mar 31. doi: 10.1002/jmv.25807.
44. Brasil: Ministério da Saúde [Internet]. Brasília: Ministério da Saúde; c2017 [cited 2020 Apr 21]. Coronavírus COVID-19- Protocolos e orientações aos profissionais e serviços de saúde: Fluxo de manejo clínico pediátrico na atenção especializada; [about 2 screens]. Disponível em: <https://www.conasems.org.br/COVID-19-protocolos-e-orientacoes-aosprofissionais-eservicos-de-saude/>.
45. Moore N, Carleton B, Blin P, Bosco-Levy P, Droz C. Does Ibuprofen Worsen COVID-19?. *Drug Saf*. 2020;43(7):611-614. doi:10.1007/s40264-020-00953-0
46. Shen k, Yang Y, Wang T, et al. Diagnosis, treatment, and prevention of 2019 novel coronavirus infection in children: experts' consensus statement *World J Pediatr*. Disponível em <https://doi.org/10.1007/s12519-020-00343-7>.
47. Kneyber MCJ. Practice recommendations for the management of children with suspected or proven COVID-19 infections from the Paediatric Mechanical Ventilation Consensus Conference (PEMVECC) and the section Respiratory Failure from the European Society for Paediatric and Neonatal Intensive Care (ESPNIC). A consensus statement. Paediatric Mechanical Ventilation Consensus Conference Section Respiratory Failure - European Society for Paediatric and Neonatal Intensive Care. 2020.
48. Cao YC, Deng QX, Dai SX. Remdesivir for severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 causing COVID-19: An evaluation of the evidence. *Travel Med Infect Dis*. 2020 May-Jun;101647. doi:10.1016/j.tmaid.2020.101647.
49. Azevedo TCP, Azevedo PCP, Silveira Filho RN, et al. Use of remdesivir for patients with COVID-19: a review article. *Rev Assoc Med Bras*. 2020;66(6):838-841. doi:10.1590/1806-9282.66.6.838.
50. National Health Service [Internet]. England: NHS Clinical guide for the management of paediatric patients during the coronavirus pandemic. Specialty guides for patient management during the coronavirus pandemic. [cited 2020 Mar 17]. Disponível em: [https://www.england.nhs.uk/coronavirus/wp-content/uploads/sites/52/2020/03/Specialty-guide\\_paediatricsandcoronavirus\\_V1\\_17-March.pdf](https://www.england.nhs.uk/coronavirus/wp-content/uploads/sites/52/2020/03/Specialty-guide_paediatricsandcoronavirus_V1_17-March.pdf).
51. Bacharier LB, Guilbert TW, Mauger DT, Boehmer S, Beigelman A, Fitzpatrick AM et al. Early Administration of Azithromycin and Prevention of Severe Lower Respiratory Tract Illnesses in Preschool Children With a History of Such Illnesses: A Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 2015;314(19):2034-2044
52. Gautret P, Lagier JC, Parola P, Hoang VT, Meddeb L, Mailhe M, et al. Hydroxychloroquine and azithromycin as a treatment of COVID-19: results of an open-label nonrandomized clinical trial. *Int J Antimicrob Agents*. 2020 Mar 20;105949. doi: 10.1016/j.ijantimicag.2020.105949.
53. Sociedade Brasileira de Pediatria [Internet]. Rio de Janeiro: SBP; c 2019 [cited 2020 Apr 22]. Orientações aos pacientes e cuidadores de crianças com asma na pandemia de COVID-19; [about 2 screens]. Disponível em: <https://www.sbp.com.br/imprensa/detalhe/nid/sbpddivulga-orientacoes-a-pacientes-e-cuidadores-de-criancas-com-asmadurante-a-pandemia-do-COVID-19/>.
54. Gavioli EM, Sikorska G, Man A, Rana J, Vider E. Current Perspectives of Anticoagulation in Patients With COVID-19. *J Cardiovasc Pharmacol*. 2020 Aug;76(2):146-150. doi: 10.1097/FJC.0000000000000861. PMID: 32569013.
55. Lu X, Zang I, Du H, Zhang J, Li YY et al. SARS-CoV2 infection in children. *N Engl J Med*. 2020 Apr 23;382:1663-1665.