



# Associação de Pediatria de São Paulo

Departamento de Pediatria da Associação Paulista de Medicina

Rua. Maria Figueiredo, 595 – 10º andar CEP 04002.003 – Paraíso - S. Paulo/SP

Fones/Fax: 3289-5320 - 3284-9809 - 3284-0308 - 3289-5320

[www.spsp.org.br](http://www.spsp.org.br)

[e-mail:pediatria@spsp.org.br](mailto:pediatria@spsp.org.br)

## DOCUMENTO CIENTÍFICO

### DEPARTAMENTO CIENTÍFICO DE PNEUMOLOGIA

### SOCIEDADE DE PEDIATRIA DE SÃO PAULO

## COVID-19 EM CRIANÇAS E ADOLESCENTES

*Texto divulgado em 04/06/2020*

#### **\*Relatores:**

Alfonso Eduardo Alvarez

Lenisa Scarpel de M. Bolonetti

Luiz Vicente Ribeiro Ferreira da Silva Filho

Marina Buarque de Almeida

**Departamento Científico de Pneumologia da Sociedade de Pediatria de São Paulo**

#### **Introdução**

Uma nova doença que causa síndrome respiratória aguda, provocada por coronavírus, surgiu na cidade de Wuhan, na província de Hubei, na China, em dezembro de 2019,<sup>1</sup> e em poucos meses a Organização Mundial de Saúde<sup>2</sup> declarava o início de uma pandemia por esse vírus, que recebeu o nome de SARS-CoV-2 e causa a doença conhecida por COVID-19. Estamos em meio a uma pandemia de uma desconhecida nova doença e vivenciando o surgimento de uma avalanche de informações numa era em que a propagação desses conhecimentos é quase que imediata. Ao mesmo tempo, devido a potencial gravidade da doença e sua alta taxa de infectividade, a ânsia por dados permitiu que muitas publicações de rigor científico duvidoso chegassem como uma tempestade de referências, atingindo também a imprensa leiga onde essa grande quantidade de informações, nem sempre acuradas, se espalha de forma ainda mais virulenta que a própria pandemia. Não há dúvida que estamos diante de um grave problema de saúde pública internacional e nenhum país deve medir esforços no sentido de manter uma rigorosa vigilância epidemiológica e buscar constantemente por medidas que possam conter essa rápida propagação da doença.<sup>3</sup>

#### **Epidemiologia**

No início de dezembro de 2019, ocorre o primeiro caso na cidade de Wuhan, na província de Hubei, na China. Em 13 de janeiro de 2020, ocorre o primeiro caso fora da China; em 23 de janeiro, as 32 províncias da China tinham pacientes infectados, incluindo Hong Kong, Macau e Taiwan<sup>4</sup> e em 30 de janeiro é declarada situação de emergência de Saúde Pública. Em 26 de fevereiro de 2020 é confirmado o primeiro caso no Brasil e dia 11 de março de 2020 a OMS declara a pandemia.<sup>2</sup> Poucos dias depois, em 17 de março de 2020, ocorre o primeiro óbito no Brasil. Até dia 20 de maio de 2020 a doença já atingiu quase



## Associação de Pediatria de São Paulo

Departamento de Pediatria da Associação Paulista de Medicina

Rua. Maria Figueiredo, 595 – 10º andar CEP 04002.003 – Paraíso - S. Paulo/SP

Fones/Fax: 3289-5320 - 3284-9809 - 3284-0308 - 3289-5320

[www.spsp.org.br](http://www.spsp.org.br)

[e-mail:pediatria@spsp.org.br](mailto:pediatria@spsp.org.br)

meio milhão de pessoas no mundo, sendo 291.579 no Brasil, e levou a óbito 328.169 indivíduos, destes, 18.859 no Brasil.<sup>5</sup>

As evidências atuais sugerem que o mais provável reservatório foram os morcegos, já que nestes animais foram encontrados coronavírus com 88% de identidade genética aos SARS-CoV-2. Supõem-se que os pangolins tenham sido os hospedeiros intermediários, mas esse dado ainda não é tido como certo e para a obtenção de informações mais precisas necessitamos de mais estudos nessa área.

A principal forma de transmissão é por gotículas geradas na tosse e espirros de indivíduos sintomáticos, mas pacientes assintomáticos e indivíduos no período de incubação também podem ser contagiosos.<sup>7-9</sup> Outra forma de contágio é por aerossóis, seguida da transmissão por fômites e, por fim, a via fecal-oral não parece ser uma forma tão relevante. A maioria das publicações não sugere transmissão vertical,<sup>10</sup> mas existe um relato recente de caso de transmissão vertical.<sup>11</sup> Em termos de prevenção da transmissão, é essencial evitar o contato com as gotículas e aerossol produzidos pelos indivíduos contagiantes, e para tanto, medidas como etiqueta da tosse e uso de máscaras (quando em lugares públicos, em todos acima de 2 anos) são importantes. Além disso, todos devem realizar higiene das mãos rotineiramente assim como a adequada higienização de fômites e superfícies onde os pacientes e possíveis infectados possam ter tido contato.<sup>12</sup>

Um dado identificado no estudo de Zou *et al* é que a carga viral é maior em nariz do que em orofaringe.<sup>9</sup> Mais recentemente surgiram publicações demonstrando que alguns indivíduos são *super-spreaders*, o que confere a eles uma taxa de ataque bem maior,<sup>13</sup> sendo que existem modelos matemáticos que tentam estimar isso.<sup>14</sup> A doença atinge pessoas de todas faixas etárias, mas não é na faixa etária pediátrica que se concentra a maioria dos casos de maior gravidade. Mesmo assim, em meio a uma pandemia com essas proporções, casos graves na faixa etária pediátrica podem ocorrer, como será descrito mais adiante.

### Fisiopatologia

A proposta didática de Siddiqi e colaboradores é que a doença seja dividida em 3 fases:<sup>15</sup>

- **Fase I** (leve): fase da infecção inicial. Envolve o período de incubação associado a sintomas mais leves como mal-estar, febre e tosse seca. Nesta fase, ocorre a replicação viral especialmente em trato respiratório. O SARS-CoV-2 se liga no receptor ACE2 (enzima conversora de angiotensina 2) das células epiteliais através de uma proteína de sua membrana chamada de proteína S (*spike* glicoproteína) (**Figura 1**). Esses receptores estão presentes em vários órgãos e tecidos como nos pulmões, intestino delgado e endotélio vascular. Pacientes que se limitem a ficar nessa fase terão um bom prognóstico e excelente recuperação (**Figura 2**).<sup>15</sup>
- **Fase II** (moderada): com envolvimento pulmonar e se divide em IIa sem hipóxia e IIb com hipóxia - segue ocorrendo replicação viral e inicia-se o processo de inflamação pulmonar. Nessa fase há evolução para pneumonia viral e seus sintomas. As alterações radiológicas e laboratoriais estarão presentes, conforme descrição a seguir. Marcadores de inflamação sistêmica se elevam. É nessa etapa que a maioria dos que necessitam suporte hospitalar vão ser internados.
- **Fase III** (grave): inflamação sistêmica - a minoria dos pacientes chega nessa terceira etapa, onde há as manifestações extrapulmonares desse quadro sistêmico de tempestade inflamatória. Há elevação de citocinas inflamatórias e biomarcadores como IL-2, IL-6 e IL-7, fator estimulador de colônias de granulócitos, macrófagos, proteína alfa-1 antitripsina, TNF-alfa, proteína C reativa, ferritina e D-Dímero que estão elevados de forma significativa nas formas mais graves da doença. Nesse estágio

ocorre choque, vasoplegia, insuficiência respiratória e até colapso cardiovascular. Alguns pacientes evoluem com miocardite.<sup>15</sup> A tempestade inflamatória leva a ativação da cascata de coagulação causando fenômenos trombóticos e essa vasculopatia poderá afetar diversos órgãos e sistemas. O estado de hipercoagulação prejudicará a perfusão e oxigenação dos tecidos, agravando a insuficiência dos órgãos.<sup>16,17</sup> Nessa fase pode haver indicação do tratamento imunomodulador na tentativa de reduzir a tempestade inflamatória, como será descrito adiante.

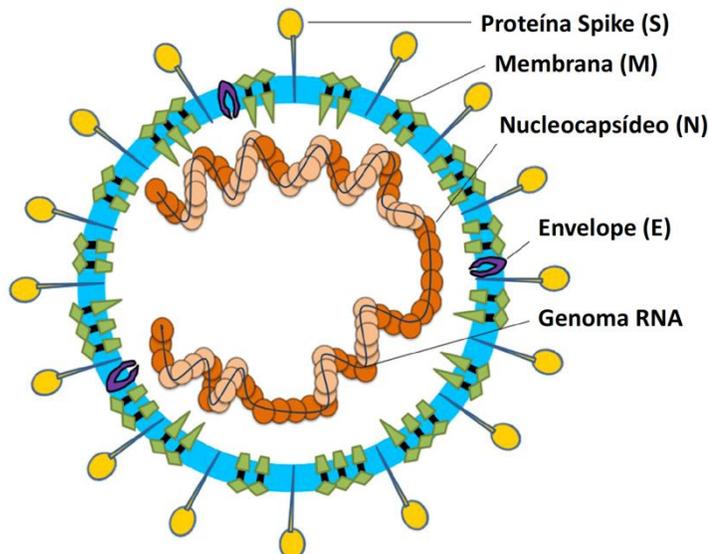


Figura 1: esquema representativo do vírus SARS-CoV-2. Com seu genoma (RNA) de 26 a 32 kilobases, Nucleocapsídeo (N), Envelope (E), Membrana (M) e proteína S (Spike). A proteína S é que se liga aos receptores ACE2 das células do hospedeiro. Adaptado de Li G, Fan Y, Lai Y, et al. Coronavirus infections and immune responses. *J Med Virol.* 2020;92(4):424-432.

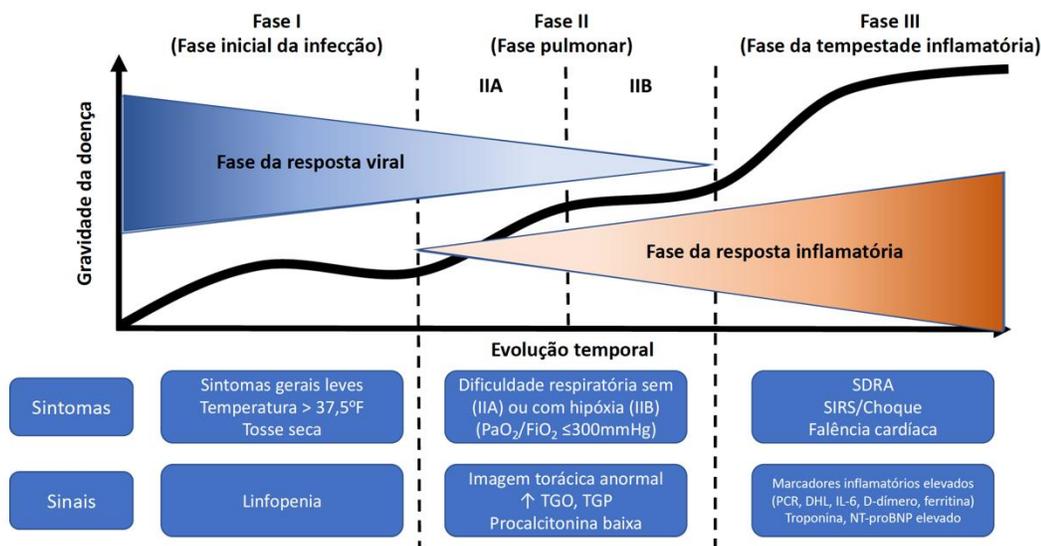


Figura 2: Fases da COVID-19, adaptado de Siddiqi HK, Mehra MR. COVID-19 illness in native and immunosuppressed states: A clinical-therapeutic staging proposal. *J Heart Lung Transplant.* 2020;39(5):405-407.



# Associação de Pediatria de São Paulo

Departamento de Pediatria da Associação Paulista de Medicina

Rua. Maria Figueiredo, 595 – 10º andar CEP 04002.003 – Paraíso - S. Paulo/SP

Fones/Fax: 3289-5320 - 3284-9809 - 3284-0308 - 3289-5320

[www.spsp.org.br](http://www.spsp.org.br)

[e-mail:pediatria@spsp.org.br](mailto:pediatria@spsp.org.br)

## Quadro clínico

O período de incubação da doença é de 2 a 14 dias, com média de 3 a 7 dias.<sup>18</sup> O quadro clínico pode ser extremamente variado, de leve a crítico. Nos quadros leves, o paciente pode apresentar sintomas de infecção aguda do trato respiratório superior, fadiga, mialgia, tosse, odinofagia, coriza e espirros, podendo ou não apresentar febre, alguns casos apresentam apenas sintomas digestórios como náusea, vômitos, dor abdominal e diarreia. Nos quadros moderados, o paciente apresenta pneumonia, tosse e febre frequentes, em geral a tosse é seca e evolui para produtiva e alguns pacientes podem apresentar sibilância, mas sem hipoxemia ou desconforto respiratório. Nos quadros graves, o paciente evolui com dispneia e cianose central e a saturação de oxigênio fica abaixo de 92%. Nos quadros críticos, a criança pode evoluir para insuficiência respiratória ou síndrome respiratória aguda grave, podendo progredir para quadro de choque, encefalopatia, lesão do miocárdio, insuficiência cardíaca, distúrbios da coagulação, lesão renal aguda e falência de múltiplos órgãos.<sup>18</sup>

Em um estudo realizado na China com 2.135 crianças menores de 18 anos, com suspeita ou confirmação de COVID-19, 12,9% foram assintomáticas, 43,1% apresentaram quadro leve, 40,9% quadro moderado, 2,5% quadro grave e 0,4% quadro crítico. Ou seja, quase 97% dos pacientes foram assintomáticos ou apresentaram quadro leve ou moderado.<sup>19</sup> Houve apenas 1 óbito (0,14%).<sup>19</sup> Neste trabalho, a idade média das crianças foi de 7 anos e 56,6% eram do sexo masculino. O trabalho demonstrou que quanto mais nova a criança maior era a porcentagem de quadros graves ou críticos. A porcentagem de quadros graves ou críticos para cada faixa etária foi: 10,6% em menores de 1 ano, 7,3% entre 1 e 5 anos, 4,2% entre 6 e 10 anos, 4,1% entre 11 e 15 anos e 3,0% entre 16 e 17 anos.<sup>19</sup>

Em um estudo americano com 149.082 pacientes com COVID-19, 2.572 (1,7%) eram crianças menores de 18 anos, sabe-se que a porcentagem da população americana nessa faixa etária é de 22,0%.<sup>20</sup> A média de idade foi de 11 anos e 57% eram do sexo masculino. A Tabela 1 apresenta a distribuição dos casos por faixa etária.

**Tabela 1** – Distribuição dos casos de COVID-19 por faixa etária (CDC).<sup>20</sup>

Idade	Porcentagem
<1 ano	15
1-4 anos	11
5-9 anos	15
10-14 anos	27
15-17 anos	32

Em relação aos sintomas, esse trabalho mostrou que 56% das crianças apresentaram febre, 54% tosse e 13% dispneia.<sup>20</sup> O estudo mostra que a porcentagem de sintomas nas crianças é menor quando comparada aos mesmos sintomas na faixa etária de 18 a 64 anos, evidenciando que o quadro nas crianças é mais leve que o de adultos, mesmo quando se excluem os adultos acima de 64 anos, que apresentam quadros mais graves. A Tabela 2 apresenta a comparação da porcentagem de sintomas das crianças e dos adultos de 18-64 anos.



## Associação de Pediatria de São Paulo

Departamento de Pediatria da Associação Paulista de Medicina

Rua. Maria Figueiredo, 595 – 10º andar CEP 04002.003 – Paraíso - S. Paulo/SP

Fones/Fax: 3289-5320 - 3284-9809 - 3284-0308 - 3289-5320

[www.spsp.org.br](http://www.spsp.org.br)

[e-mail:pediatria@spsp.org.br](mailto:pediatria@spsp.org.br)

**Tabela 2** – Porcentagem de sintomas em crianças menores de 18 anos e adultos de 18 a 64 anos com COVID-19 (CDC).<sup>20</sup>

Sintoma	0-17 anos (%)	18-64 anos (%)
Febre	56	71
Tosse	54	80
Dispneia	13	43
Mialgia	23	61
Rinorreia	7,2	6,9
Odinofagia	24	35
Cefaleia	28	58
Náusea / Vômitos	11	16
Dor Abdominal	5,8	12
Diarreia	13	31

O estudo também evidenciou que a presença de comorbidades era maior quanto mais grave o quadro. Vinte e três por cento das crianças com COVID-19 apresentavam comorbidades, mas a porcentagem das crianças com comorbidades entre as que foram internadas e as que necessitaram admissão em unidade de terapia intensiva foi 77% e 100%, respectivamente.<sup>20</sup>

Um estudo comparou o quadro clínico de 36 crianças com COVID-19 com 167 crianças com infecção pelos vírus Influenza. A presença de febre e tosse nas crianças com COVID-19 foi 36% e 19%, respectivamente, e nas crianças com vírus Influenza foi 92% e 83%, respectivamente. Por outro lado, a presença de pneumonia foi maior nas crianças com COVID-19 comparada as crianças com Influenza, 53% e 11% respectivamente, ou seja, as crianças com COVID-19 apresentam menos sintomas, mas apresentam maior incidência de pneumonia.<sup>21</sup>

Três estudos de revisão compararam o quadro clínico de crianças e de adultos com COVID-19.<sup>22-24</sup> Um deles avaliou 45 artigos, verificou que a porcentagem de casos de COVID-19 em menores de 18 anos variou de 1 a 5% do total de pacientes diagnosticados com essa doença e verificou que o quadro é mais leve em crianças quando comparado a adultos e os óbitos são extremamente raros.<sup>22</sup> Uma revisão sistemática avaliou 18 estudos com 1.065 crianças menores de 18 anos com COVID-19 e concluiu que a maioria apresentou sintomas leves ou foi assintomática, necessitou apenas de cuidados de suporte, teve bom prognóstico e se recuperou dentro de uma a duas semanas.<sup>23</sup> Outra revisão sistemática avaliou 9 estudos e demonstrou que 26% das crianças com COVID-19 foram assintomáticas e 72% apresentaram quadro leve ou moderado, apenas 2% apresentaram quadro grave ou crítico. A porcentagem de crianças que apresentou febre e tosse foi 59% e 46%, respectivamente.<sup>24</sup> Desta forma, vemos que o quadro nas crianças é mais leve que o de adultos, os óbitos são raros e a grande maioria das crianças foi assintomática ou teve um quadro leve ou moderado.<sup>22-24</sup>

Nos últimos 2 meses há relatos de crianças que desenvolvem uma intensa resposta inflamatória sistêmica, com características semelhantes à Doença de Kawasaki, síndrome do choque tóxico e síndrome de ativação macrofágica, requerendo cuidados intensivos.<sup>25-27</sup> Os relatos iniciais vieram da Itália, onde houve um aumento de 30 vezes na incidência de pacientes com sintomas de Doença de Kawasaki entre 18 de fevereiro e 20 de abril de 2020 (10/mês) comparado com os últimos 5 anos, entre 1 de janeiro de 2015 e



# Associação de Pediatria de São Paulo

Departamento de Pediatria da Associação Paulista de Medicina

Rua. Maria Figueiredo, 595 – 10º andar CEP 04002.003 – Paraíso - S. Paulo/SP

Fones/Fax: 3289-5320 - 3284-9809 - 3284-0308 - 3289-5320

[www.spsp.org.br](http://www.spsp.org.br)

[e-mail:pediatria@spsp.org.br](mailto:pediatria@spsp.org.br)

17 de fevereiro de 2020 (0,3/mês).<sup>28</sup> Esta condição atualmente recebe o nome de Síndrome Inflamatória Multissistêmica Pediátrica e, além da Itália, foi descrita no Reino Unido e Estados Unidos.<sup>25-27</sup> Os sintomas incluem febre por mais de 5 dias, exantema, linfonomegalia cervical, edema e dor nas extremidades, vasculite, podendo ocorrer aneurisma nas artérias coronárias, como na Doença de Kawasaki, e podem também estar presentes dor abdominal e diarreia.<sup>25-27</sup> O quadro pode evoluir para choque, refratário a volume e com necessidade de drogas vasoativas.<sup>26</sup>

Acredita-se que é uma resposta mediada por anticorpos ou resposta tardia ao SARS-CoV-2, que ocorre várias semanas após a infecção. É importante salientar que esta síndrome é rara e tem bom prognóstico.<sup>25,27</sup> Nem todos os pacientes com essa síndrome testaram positivo para o SARS-CoV-2, por isso a síndrome tem sido referida como “Temporariamente associada ao SARS-CoV-2”, não se pode afirmar com certeza que está relacionada à COVID-19, mas, como está ocorrendo no meio da pandemia, parece razoável sugerir que existe essa associação.

## Diagnóstico das infecções por SARS-CoV-2

O diagnóstico mais confiável das infecções por SARS-CoV-2 até o momento é a detecção molecular do RNA viral em amostras de secreção respiratória. Apesar de descrições de detecção viral em amostras fecais e outros materiais,<sup>29</sup> a nasofaringe é o local mais utilizado pela facilidade de acesso. Entre os sítios de maior positividade, o lavado broncoalveolar aparece com maior proporção de positivos.<sup>29</sup> A maior parte dos relatos indica que no início dos sintomas a carga viral dos pacientes é maior,<sup>30,31</sup> o que é inclusive apontado como uma das causas do alto potencial de disseminação desse vírus, já que os sintomas se iniciam habitualmente no 5º dia após a infecção.<sup>32</sup>

## Métodos de detecção do RNA viral

A detecção molecular do RNA viral é feita através de reações de RT-PCR em tempo real (reação em cadeia da polimerase em tempo real após transcrição reversa – síntese de DNA complementar a partir do RNA).<sup>33</sup> Apesar de existirem kits comerciais de insumos e mesmo automação de alguns processos, esse método tem sido usado na maior parte do mundo sem uma completa automação de etapas. No Brasil, o método empregado na maior parte dos laboratórios comerciais e universitários foi desenvolvido pelo grupo do Prof. Dr. Cristian Drosten, do Hospital Charité de Berlim, Alemanha (<https://virologie-ccm.charite.de/en/>).<sup>34</sup> É o protocolo mais utilizado no Brasil, sendo também a base do kit de insumos fabricado pelo Instituto de Tecnologia em Imunobiológicos (Bio-Manguinhos), da Fiocruz.

A detecção do SARS-CoV-2 pela técnica de RT-PCR em tempo real envolve a extração do RNA viral da amostra, o preparo da reação em uma placa e sua execução e leitura, o que costuma demorar cerca de 4 a 6 horas, dependendo do grau de automação envolvido nas diferentes etapas. A sensibilidade é elevada, mas decresce progressivamente a partir do início dos sintomas,<sup>35</sup> com relatos de persistência da detecção do RNA viral por 3 semanas ou mais, dependendo da gravidade dos casos (casos mais graves tem períodos mais prolongados de detecção do RNA viral).<sup>35,36</sup>

Testes automatizados do tipo *point-of-care*, utilizados de forma ampla em diagnóstico de vírus respiratórios em todo o mundo, representam uma excelente perspectiva para ampliação da capacidade e velocidade dos testes de detecção do RNA viral. Nesse tipo de teste, os processos de extração de RNA, preparo das reações e amplificação e detecção de fragmentos ocorre dentro de um sistema fechado e os resultados podem ser obtidos em até uma hora.<sup>37</sup> Diversos fabricantes dispõem de sistemas desse tipo,



## Associação de Pediatria de São Paulo

Departamento de Pediatria da Associação Paulista de Medicina

Rua. Maria Figueiredo, 595 – 10º andar CEP 04002.003 – Paraíso - S. Paulo/SP

Fones/Fax: 3289-5320 - 3284-9809 - 3284-0308 - 3289-5320

[www.spsp.org.br](http://www.spsp.org.br)

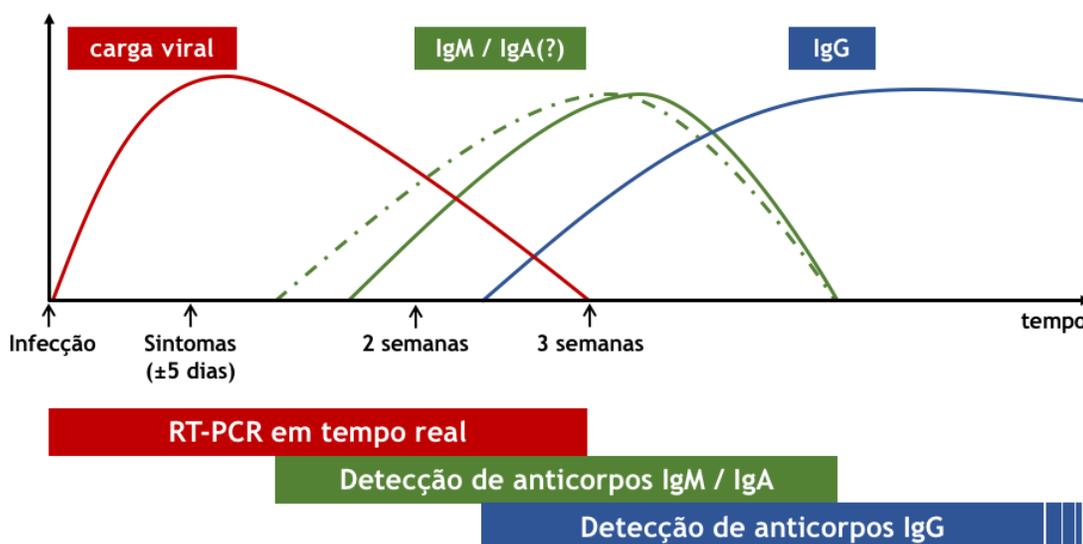
[e-mail:pediatria@spsp.org.br](mailto:pediatria@spsp.org.br)

sendo o mais disseminado no Brasil atualmente o da empresa BioMerieux, denominado BioFire FilmArray™.<sup>38</sup> Há descrição da incorporação do SARS-CoV-2 no painel BioFire nas próximas semanas – que passará a ser conhecido por BioFire FilmArray Respiratory Panel 2.1,<sup>39</sup> e outras empresas também reportam disponibilidade de testes moleculares desse tipo em breve, como a Abbott com o ID-NOW™<sup>40</sup> e a Qiagen com o QIAstat-Dx Respiratory 2019-nCoV Panel™.<sup>41</sup> Vale ressaltar que esses testes têm uma aprovação emergencial do FDA norte-americano para uso comercial no momento, por conta do cenário de pandemia, indicando que pouco se conhece sobre seu desempenho na prática clínica.

### Métodos sorológicos

A detecção de anticorpos direcionados para proteínas do SARS-CoV-2 é uma estratégia capaz de demonstrar infecção pelo agente, mas de pouca utilidade na fase de início dos sintomas.<sup>42</sup> Sua maior utilidade, ao demonstrar que o organismo desenvolveu anticorpos frente à infecção e baseando-se na premissa de que os mesmos sejam neutralizantes, é demonstrar imunidade – ou seja, indicar aqueles que estariam fora de risco de contrair a infecção.<sup>43</sup> Além disso, do ponto de vista de compreensão da pandemia, exames sorológicos indicariam a extensão da contaminação da população, identificando os casos assintomáticos também.<sup>44</sup> Existem vários problemas quanto ao desenvolvimento dos testes sorológicos, desde a escolha da proteína viral para atuar como antígeno, até a classe de anticorpos a quantificar (IgM, IgA, IgG).<sup>43</sup> Duas proteínas candidatas, S (*spike protein*) e N (nucleocapsídeo) são as mais empregadas, mas há uma tendência a se preferir a proteína S, especificamente na sua porção envolvida na interação com o receptor ACE2 (RBD – *receptor binding domain*), que medeia a entrada na célula e tem uma sequência mais específica da espécie SARS-CoV-2.<sup>43</sup>

As repostas de produção de anticorpos frente a infecções demoram dias a semanas para serem detectáveis, o que limita seu uso na fase aguda.<sup>42-44</sup> Resultados negativos não descartam a infecção e é preciso garantir que não haja reatividade cruzada com outras espécies de coronavírus.<sup>43,44</sup> A melhor indicação dos testes sorológicos, além dos estudos epidemiológicos<sup>45</sup> e de desenvolvimento de vacinas, é para pacientes com maior tempo de início de sintomas de doença (> 1 semana), ressaltando-se o fato de que resultados negativos não descartam a infecção.<sup>44</sup> Outra indicação interessante é para profissionais de saúde visando indicar se houve infecção, mas deve-se lembrar que não está claro se os testes de fato detectam anticorpos com propriedades neutralizantes, nem qual seria o nível de anticorpos capaz de conferir proteção ao indivíduo.<sup>42-44</sup> Há diversos kits para detecção de anticorpos anti-SARS-CoV-2 já disponíveis no mercado, utilizando plataformas de ELISA, quimioluminescência e imunocromatografia, mas a grande maioria deles ainda tem resultados pouco estabelecidos quanto à sensibilidade e especificidade. A detecção da IgA parece ter uma sensibilidade um pouco superior à IgM e positividade um pouco antecipada, enquanto a detecção da IgG ocorre de forma mais consistente depois da 2ª semana do início dos sintomas.<sup>44</sup> A Figura 3 ilustra a dinâmica da infecção e resposta de anticorpos ao SARS-CoV-2, com destaque para os testes mais adequados para a fase da infecção.



**Figura 3** - Representação esquemática da dinâmica da infecção e resposta de anticorpos ao SARS-CoV-2, com destaque para os testes mais adequados para a fase da infecção. *Fonte: figura elaborada pelos autores*

## Exames laboratoriais

Na fase inicial da doença, exames inespecíficos podem ser característicos de uma infecção viral típica, incluindo contagem de leucócitos no hemograma normal ou reduzida, associada à linfopenia, aumentos discretos dos níveis da velocidade de hemossedimentação (VHS) e proteína C reativa, com valores normais de pró-calcitonina.<sup>46</sup> Casos mais graves podem exibir aumento dos níveis do dímero D e redução progressiva das contagens linfocitárias. Nesses casos mais graves, pode-se ainda identificar redução dos níveis de albumina sérica, aumento dos níveis de desidrogenase láctica (DHL), aumento de enzimas hepáticas teciduais (AST e ALT), elevação de creatinina, denotando sinais de disfunção orgânica múltipla similar à observada em casos de sepse.<sup>42</sup> É importante ressaltar que nenhum marcador bioquímico é suficientemente sensível ou específico para estabelecer o diagnóstico de COVID-19, ou para prevenir sua evolução.<sup>42</sup>

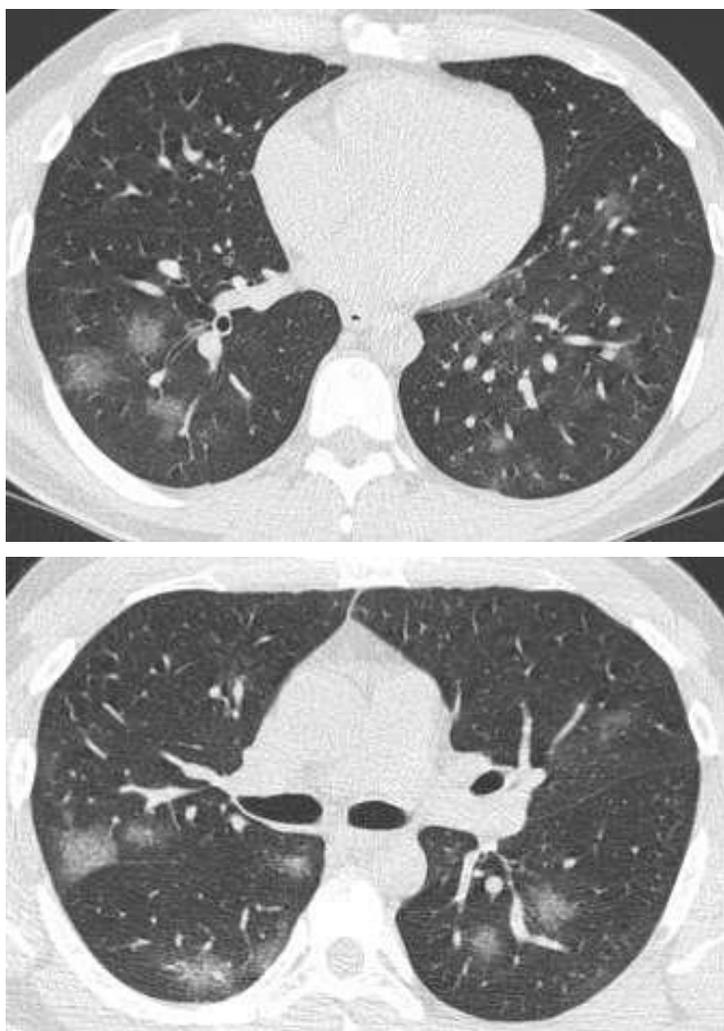
## Exames radiológicos

Nos quadros leves, a radiografia de tórax está normal; nos quadros moderados podem aparecer imagens de pneumonia viral, com opacidades intersticiais, principalmente na periferia.<sup>18</sup> Raramente ocorre derrame pleural.<sup>18</sup>

A tomografia de tórax altera-se antes do que a radiografia e a imagem característica é de opacidade em vidro fosco, principalmente na periferia.<sup>18,47-51</sup> Nos quadros graves, ocorrem múltiplas consolidações lobares bilaterais.<sup>18,47-51</sup>

Uma revisão sistemática que avaliou 919 pacientes com COVID-19 demonstrou que 88% dos pacientes que realizaram tomografia de tórax apresentaram imagem de opacidade em vidro fosco.<sup>47</sup> Esta mesma revisão demonstrou que as alterações na tomografia de tórax eram bilaterais em 87,5% dos pacientes, apresentavam distribuição periférica em 76% e envolvimento posterior em 80,4% dos casos.<sup>47</sup>

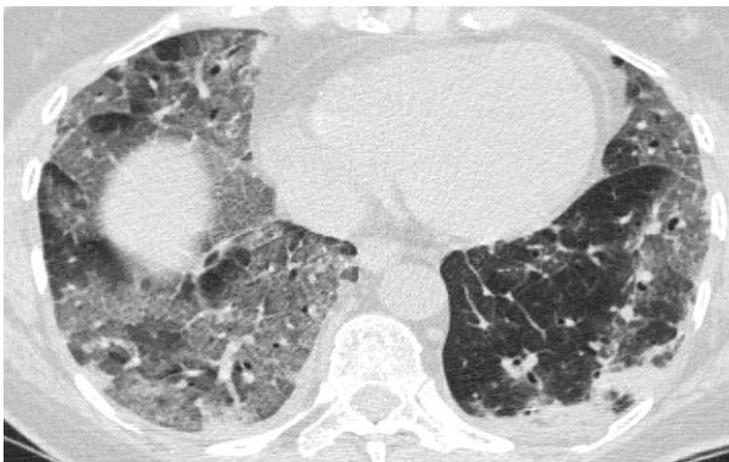
As opacidades em vidro fosco ocorrem em 57 a 98% dos casos, geralmente são bilaterais, com localização periférica e subpleural (Figura 4).<sup>47-51</sup> As consolidações ocorrem em até 64% dos casos e aparecem em uma fase mais avançada da doença, normalmente após 10 a 14 dias (Figura 5).<sup>47-51</sup> O padrão reticular ocorre em até 48% dos casos e sua prevalência aumenta com o tempo da doença (Figura 6).<sup>47-51</sup> Em 5 a 36% dos pacientes pode ocorrer presença de imagem de pavimentação em mosaico, geralmente na fase de pico da doença, por volta de 10 dias (Figura 7).<sup>47-51</sup> O espessamento brônquico ocorre em 10 a 20% dos casos e as bronquectasias são raras.<sup>47-50</sup>



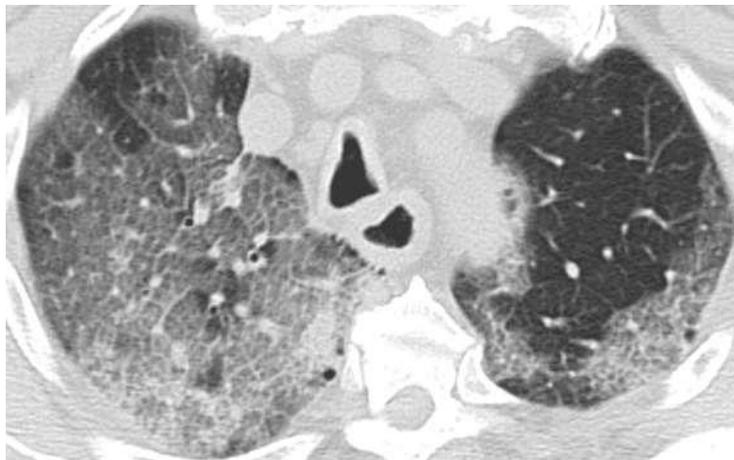
**Figura 4** – Opacidades em vidro fosco. *Fonte: Imagens cedidas pelo Grupo Fleury.*



**Figura 5** – Consolidações. *Fonte: Imagem cedida pelo Grupo Fleury.*



**Figura 6** – Padrão reticular. *Fonte: Imagem cedida pelo Grupo Fleury.*



**Figura 7** – Pavimentação em mosaico. *Fonte: Imagem cedida pelo Grupo Fleury.*



## Associação de Pediatria de São Paulo

Departamento de Pediatria da Associação Paulista de Medicina

Rua. Maria Figueiredo, 595 – 10º andar CEP 04002.003 – Paraíso - S. Paulo/SP

Fones/Fax: 3289-5320 - 3284-9809 - 3284-0308 - 3289-5320

[www.spsp.org.br](http://www.spsp.org.br)

[e-mail:pediatria@spsp.org.br](mailto:pediatria@spsp.org.br)

É importante lembrar que a maioria dos pacientes pediátricos apresenta quadro leve, sendo fundamental avaliar a real necessidade de realizar tomografia de tórax, evitando-se expor a criança a uma radiação desnecessária. Caso seja necessária a realização de tomografia de tórax, recomenda-se protocolo pediátrico empregando baixa radiação. Imagens subsequentes para acompanhar a evolução só devem ser solicitadas se houver deterioração clínica.<sup>51</sup>

### Motivos pelos quais o quadro é mais leve em crianças

Ainda não se sabe o motivo pelo qual o quadro é mais leve em crianças quando comparado aos adultos, mas existem algumas hipóteses. Uma delas é de que as infecções virais recorrentes nas crianças pudessem contribuir com o sistema imunológico na resposta ao SARS-CoV2.<sup>22</sup>

Sabe-se também que o SARS-CoV2 utiliza como receptor para sua entrada nas células do epitélio respiratório a enzima conversora da angiotensina 2 (ACE2).<sup>52</sup> As crianças apresentam menor expressão da ACE2 devido a diferenças em sua distribuição, maturação e funcionamento, o que poderia ser então um fator de proteção.<sup>53</sup>

Outra hipótese considera que a presença de outros vírus simultaneamente nas vias aéreas e mucosa pulmonar das crianças poderia limitar o crescimento do SARS-CoV2 por competição.<sup>53</sup>

Um outro estudo avalia que com a idade ocorre um declínio do sistema imunológico, uma das causas disso é atribuída a involução do timo, principalmente após a puberdade. Após a quarta década de vida, a involução do timo leva a um significativo declínio na produção de células T *naive* e com isso ocorre uma diminuição da imunidade adaptativa, o que é considerada a principal causa de morbimortalidade em idosos. As células T CD8 parecem ser mais suscetíveis à idade, com redução acentuada, e estas têm um papel fundamental no combate às infecções virais, reconhecendo e destruindo células infectadas por vírus, evitando a multiplicação viral. Dessa forma, a idade avançada seria um fator de risco para evolução mais grave de infecções virais.<sup>54</sup>

### Coinfecções

A detecção simultânea de SARS-CoV-2 e outros agentes etiológicos tem sido descrita na literatura, em todas as faixas etárias, mas sua incidência tem sido muito variável. Os agentes identificados são, na maioria das vezes, agentes comuns de infecções respiratórias: influenza A, influenza B, parainfluenza, *Mycoplasma pneumoniae*, vírus sincicial respiratório, rinovírus, enterovírus, adenovírus, metapneumovírus, *Streptococcus* Grupo A, *Chlamydomphila pneumoniae*, bocavírus, coronavírus não SARS-CoV-2, além de citomegalovírus.<sup>48,55-58</sup> Até o momento não existem evidências que a coinfeção possa agravar o quadro clínico da infecção pelo SARS-CoV-2.

Richardson *et al*<sup>59</sup> analisaram 1996 pacientes adultos com infecção por SARS-CoV-2 e encontraram 42 pacientes (2,1%) com infecção simultânea por um ou mais agentes etiológicos. Kim *et al*<sup>56</sup> analisaram 116 amostras de adultos, positivas para SARS-CoV-2, e em 24 amostras (20,7%) foram isolados um ou mais patógenos adicionais.

Até o momento existem poucos estudos de coinfeção em crianças e adolescentes, provavelmente porque o número de crianças com doenças graves, que precise ampliar a investigação diagnóstica, é pequeno. Jiang *et al*<sup>57</sup> descreveram 2 pacientes com coinfeção. No primeiro caso foi isolado SARS-CoV-2 e metapneumovírus e no segundo caso, SARS-CoV-2, *Mycoplasma pneumoniae* e metapneumovírus. Xia



## Associação de Pediatria de São Paulo

Departamento de Pediatria da Associação Paulista de Medicina

Rua. Maria Figueiredo, 595 – 10º andar CEP 04002.003 – Paraíso - S. Paulo/SP

Fones/Fax: 3289-5320 - 3284-9809 - 3284-0308 - 3289-5320

[www.spsp.org.br](http://www.spsp.org.br)

[e-mail:pediatria@spsp.org.br](mailto:pediatria@spsp.org.br)

et al analisaram as características de 20 crianças positivas para SARS-CoV-2 e encontraram 8 crianças (40%) com coinfeção e os agentes isolados foram influenza A, influenza B, vírus sincicial respiratório e citomegalovírus.<sup>48</sup>

Portanto, em crianças com síndrome gripal aguda grave com identificação de SARS-CoV-2, é importante também a pesquisa de outros agentes infecciosos além do SARS-CoV-2.<sup>57,58</sup>

Por outro lado, o achado de um agente etiológico habitual na faixa etária pediátrica não afasta a possibilidade de infecção pelo SARS-CoV-2.<sup>56,60</sup> Vale ressaltar que nos casos de coinfeção em crianças é difícil atribuir papel patogênico distinto aos agentes identificados.

### Tratamento

Crianças de todas as faixas etárias são susceptíveis à infecção pelo SARS-CoV-2.<sup>61</sup> É importante identificar e fazer uma vigilância mais rigorosa das crianças que apresentam risco de maior gravidade, mas como são pouquíssimos relatos de casos graves, é difícil definir quem faz parte desse grupo de risco. Acredita-se, extrapolando-se dos estudos de adultos, que os principais são:<sup>61-63</sup>

1. Crianças e adolescentes com doença de base como cardiopatia congênita, doença pulmonar, doença crônica cardíaca ou renal, desnutrição, diabetes, doenças metabólicas hereditárias, imunodeficiência, câncer, prematuridade, tabagismo e lesão pulmonar por *vaping*, dentre outras.
2. Pacientes que tomam imunossupressores.
3. Lactentes menores de 1 ano de vida, com atenção maior para os menores de 3 meses.

Entretanto, um painel de especialistas discutiu e discorda destas publicações prévias,<sup>63</sup> definindo que baixa idade não deve ser considerada critério de maior risco, uma vez que somente o estudo de Dong e colaboradores demonstrou isso,<sup>19</sup> sem confirmação do achado nas casuísticas italianas e norte americanas. Esse mesmo grupo de especialistas considera que os pacientes de risco da faixa etária pediátrica são os imunocomprometidos, especialmente na deficiência de células T, e extrapolando das casuísticas de adultos, as crianças com condições crônicas cardíacas e pulmonares, além das obesas.<sup>63</sup>

#### • Sintomáticos

Nas crianças, por se tratar na grande maioria de doença leve e oligossintomática, recomenda-se tratamento de suporte com medicações sintomáticas, como antitérmicos e analgésicos habituais, como paracetamol 10-15mg/kg/dose, ibuprofeno 5-10mg/kg/dose ou dipirona 10-20mg/kg/dose.<sup>61-65</sup> Como o pulmão pode evoluir com plugues mucosos, os pacientes devem se manter bem hidratados<sup>64</sup> e alguns autores sugerem o uso de fluidificantes como a N-acetil-cisteína por via oral.<sup>61</sup>

#### • Oxigenoterapia

Na presença de hipóxia, deve ser ofertado oxigênio na forma de cateter nasal, máscara não-reinalante, máscara de Venturi, cateter nasal de alto fluxo, ventilação não-invasiva ou através de ventilação invasiva nos casos mais graves.<sup>61,64</sup>

#### • Drogas antivirais

Caso surja algum antiviral específico com boa eficácia contra o SARS-CoV-2, ele poderá ter indicação na Fase I da doença, momento em que esse tipo de medicamento teria maior efetividade.<sup>15</sup> Especula-se que o tratamento antiviral nessa fase poderia reduzir os sintomas, minimizar a contagiosidade e talvez prevenir a progressão para formas mais graves da doença. Alguns antivirais estão em estudo em



## Associação de Pediatria de São Paulo

Departamento de Pediatria da Associação Paulista de Medicina

Rua. Maria Figueiredo, 595 – 10º andar CEP 04002.003 – Paraíso - S. Paulo/SP

Fones/Fax: 3289-5320 - 3284-9809 - 3284-0308 - 3289-5320

[www.spsp.org.br](http://www.spsp.org.br)

[e-mail:pediatria@spsp.org.br](mailto:pediatria@spsp.org.br)

pesquisas clínicas em adultos e, enquanto não se tem claras evidências de segurança e eficácia em adultos, essas drogas não são recomendadas universalmente na faixa etária pediátrica,<sup>61</sup> exceto em algumas situações específicas onde essa indicação pode ser individualizada.<sup>63</sup>

Na ausência de medicamento antiviral específico para a COVID-19, o médico responsável pelo tratamento pode, em concordância com os responsáveis pela criança, optar por uso de antivirais *off-label* em casos de extrema gravidade, sempre com cuidado em relação aos potenciais eventos adversos.<sup>64,66</sup>

O documento com painel de especialistas cita algumas situações onde os antivirais podem ser ponderados,<sup>63</sup> ressaltando que essa indicação deve ser individualizada, reservada para situações clínicas graves e críticas, preferencialmente com a confirmação etiológica de infecção por SARS-CoV-2 e, se possível, dentro de um protocolo de estudo de ensaio clínico. Na impossibilidade do diagnóstico etiológico e frente a paciente grave com quadro clínico muito sugestivo, pode-se ponderar pelo tratamento com antiviral de forma empírica. Vale ressaltar a importância de buscar o diagnóstico etiológico, já que muitos outros vírus respiratórios podem ser a causa de casos graves, e não se beneficiariam de tal proposta terapêutica.<sup>63</sup> A primeira opção de antiviral seria o Remdesivir, com base no estudo norte-americano em adultos com resultado animador.<sup>67</sup>

Alguns autores sugerem que, na impossibilidade do uso do Remdesivir ou até que o medicamento esteja disponível para ser administrado, pode-se considerar medicar com Hidroxicloroquina sem macrolídeo pacientes graves e críticos, ou com risco elevado pela presença de doença de base associada a maior gravidade da COVID-19.<sup>63</sup> O uso recomendado é por 5 dias, com dose de ataque no primeiro dia.<sup>63</sup> Outro estudo sugere a Hidroxicloroquina/Cloroquina (5-10 mg/Kg/dia de cloroquina base, por 10 dias) associada à Azitromicina (10 mg/Kg no primeiro dia e, depois, 5 mg/Kg/dia por 4 dias – dose máxima total de 30 mg/Kg ou 1.500 mg.<sup>64</sup> Outras drogas antivirais como Lopinavir e Ritonavir não apresentam indicação em pediatria até a presente data.<sup>63-65</sup>

Na nossa opinião as evidências para uso de hidroxicloroquina ou cloroquina em pediatria ainda são inconsistentes, e em acordo ao parecer publicado pela SBP<sup>68</sup> acreditamos que o uso deva ser restrito aos ensaios clínicos controlados desde que os pais ou responsáveis pelos pacientes concordem. Como existem muitos estudos em andamento, incluindo o estudo Coalizão onde o uso de Hidroxicloroquina poderá ser avaliado em diferentes fases da doença, essas recomendações podem sofrer alterações em breve.

- **Oseltamivir**

Na vigência da Síndrome gripal aguda deve-se iniciar o tratamento com oseltamivir pela possibilidade de coinfeção com vírus influenza. Caso a infecção por Influenza seja descartada, deve-se descontinuar o tratamento.<sup>61,64</sup>

### Tratamento dos casos graves e críticos

- **Suporte respiratório:** vai de cuidados de oxigenoterapia, ventilação não-invasiva até ventilação invasiva, sempre adotando uma estratégia de ventilação protetora para minimizar risco de lesão induzida por ventilador. Estratégias como posição prona, recrutamento alveolar e oxigenação por membrana extracorpórea (ECMO) podem ser necessárias, à critério da equipe de intensivistas.<sup>61,64</sup>
- **Suporte circulatório:** garantir o aporte adequado de fluídos, uso de drogas vasoativas e monitoramento hemodinâmico.<sup>61,64</sup>



# Associação de Pediatria de São Paulo

Departamento de Pediatria da Associação Paulista de Medicina

Rua. Maria Figueiredo, 595 – 10º andar CEP 04002.003 – Paraíso - S. Paulo/SP

Fones/Fax: 3289-5320 - 3284-9809 - 3284-0308 - 3289-5320

[www.spsp.org.br](http://www.spsp.org.br)

[e-mail:pediatria@spsp.org.br](mailto:pediatria@spsp.org.br)

## Corticosteroides

Na fase III da doença, durante a tempestade inflamatória, principalmente se em presença da Síndrome do Desconforto Respiratório Agudo (SDRA), os corticosteroides podem ser usados nos casos graves por poucos dias (3 a 5 dias) e em doses equivalentes que não excedam de 1-2mg/kg/dia de metilprednisolona.<sup>15,61,66</sup>

Se possível, deve-se evitar a corticoterapia na fase II, quando o tratamento ainda deve ser somente de suporte. Em pacientes com suporte ventilatório, o médico deve avaliar risco/benefício da introdução de corticoide ainda na fase II.<sup>15</sup>

Pacientes com asma devem manter seus tratamentos de base. Se crise de asma que necessite corticoterapia sistêmica, deve ser tratado conforme protocolo de resgate de crise de asma já bem estabelecido,<sup>69</sup> independente da fase do COVID-19 que o paciente esteja. Neste caso, os consensos reforçam dose correta e tempo não prolongado como já descritas acima.<sup>64,69</sup>

## Imunoglobulina

Pode estar indicada nos casos críticos na fase III da doença, mas a sua eficácia no COVID-19 ainda precisa ser comprovada.<sup>15,61,66</sup>

## Anticoagulantes

Crianças com D-dímero muito elevado e com alto risco de trombose podem precisar de medidas de anticoagulação para reverter o estado de hipercoagulabilidade que geralmente pode acompanhar a fase III da doença.<sup>15,61,66</sup>

## Antibióticos

Na presença de infecções bacterianas secundárias, sempre que possível, acompanhado do respaldo das culturas e antibiograma para um correto direcionamento.<sup>64</sup>

## Terapia com plasma de convalescentes

Essa opção pode ser viável em crianças que tenham uma doença grave de rápida deterioração clínica ou naquelas em situações de maior gravidade e estado crítico.<sup>61</sup> Entretanto, deve funcionar melhor se for administrada numa fase mais inicial, na fase de viremia.

## Prevenção

Deve-se reforçar as orientações e medidas pertinentes de forma a evitar que pessoas saudáveis se contaminem, reforçando a importância de respeitar o período de isolamento; a higiene das mãos; nos maiores de 2 anos, o uso de máscaras quando indicado; etiqueta da tosse e os cuidados de higiene do ambiente onde o paciente manterá sua quarentena, já que a imensa maioria das crianças e adolescentes não necessitarão de hospitalização.

*Agradecimentos: Agradecemos ao Grupo Fleury por gentilmente ceder as imagens de tomografias computadorizadas que constam neste texto.*



## Associação de Pediatria de São Paulo

Departamento de Pediatria da Associação Paulista de Medicina

Rua. Maria Figueiredo, 595 – 10º andar CEP 04002.003 – Paraíso - S. Paulo/SP

Fones/Fax: 3289-5320 - 3284-9809 - 3284-0308 - 3289-5320

[www.spsp.org.br](http://www.spsp.org.br)

[e-mail:pediatria@spsp.org.br](mailto:pediatria@spsp.org.br)

### Referências

01. Ren LL, Wang YM, Wu ZQ, Xiang ZC, Guo L, Xu T, et al. Identification of a novel coronavirus causing severe pneumonia in human: a descriptive study. *Chin Med J (Engl)*. 2020;133:1015-24.
02. Organização Mundial da Saúde - OMS. WHO Director-General's opening remarks at the mission briefing on COVID-19. Geneva: OMS; 2020. Available from: <https://www.who.int/dg/speeches/detail/who-director-general-s-opening-remarks-at-the-mission-briefing-on-covid-19>
03. Harapan H, Itoh N, Yufika A, Winardi W, Keam S, Te H, et al. Coronavirus disease 2019 (COVID-19): a literature review. *J Infect Public Health*. 2020;13:667-73.
04. Wang C, Horby PW, Hayden FG, Gao GF. A novel coronavirus outbreak of global health concern. *Lancet*. 2020;395:10223.
05. Hopkins J. COVID-19 Dashboard by the Center for Systems Science and Engineering (CSSE) at Johns Hopkins University. Available from: <https://coronavirus.jhu.edu/map.html>.
06. Ge H, Wang X, Yuan X, Xiao G, Wang C, Deng T, et al. The epidemiology and clinical information about COVID-19. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2020;39:1011-9.
07. Hoehl S, Rabenau H, Berger A, Kortenbusch M, Cinatl J, Bojkova D, et al. Evidence of SARS-CoV-2 Infection in Returning Travelers from Wuhan, China. *N Engl J Med*. 2020;382:1278-80.
08. Rothe C, Schunk M, Sothmann P, Bretzel G, Froeschl G, Wallrauch C, et al. Transmission of 2019-nCoV Infection from an Asymptomatic Contact in Germany. *N Eng J Med*. 2020;382:970-1.
09. Zou L, Ruan F, Huang M, Liang L, Huang H, Hong Z, et al. SARS-CoV-2 viral load in upper respiratory specimens of infected patients. *N Engl J Med*. 2020;382:1177-9.
10. Karimi-Zarchi M, Neamatzadeh H, Dastgheib SA, Abbasi H, Mirjalili SR, Behforouz A, et al. Vertical Transmission of Coronavirus Disease 19 (COVID-19) from Infected Pregnant Mothers to Neonates: A Review. *Fetal Pediatr Pathol*. 2020:1-5.
11. Vivanti A, Vauloup-Fellous C, Prevot S, et al. Transplacental transmission of SARS-CoV-2 infection. *Research square*. 2020.
12. CDC - Centers for Disease Control. Prevention; 2020. Available from: <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/prevent-getting-sick/prevention.html>.
13. Hamner L, Dubbel P, Capron I, Ross A, Jordan A, Lee J, et al. High SARS-CoV-2 Attack Rate Following Exposure at a Choir Practice. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2020;69:606-10.
14. Endo A, Abbott S, Kucharski AJ, Funk S. Estimating the overdispersion in COVID-19 transmission using outbreak sizes outside China. *Wellcome Open Res*. Wellcome Open Res. 2020;5:1-10.
15. Siddiqi HK, Mehra MR. COVID-19 illness in native and immunosuppressed states: A clinical-therapeutic staging proposal. *J Heart Lung Transplant*. 2020;39:405-7.
16. Dolhnikoff M, Duarte-Neto AN, Monteiro RA, Silva F, Oliveira EP, Saldiva PH, et al. Pathological evidence of pulmonary thrombotic phenomena in severe COVID-19. *J Thromb Haemost*. 2020.
17. Wu C, Chen X, Cai Y, Xia J, Zhou X, Xu S, et al. Risk Factors Associated With Acute Respiratory Distress Syndrome and Death in Patients With Coronavirus Disease 2019 Pneumonia in Wuhan, China. *JAMA Intern Med*. 2020;e200994.
18. Chen ZM, Fu JF, Shu Q, Chen YH, Hua CZ, Li FB, et al. Diagnosis and treatment recommendations for pediatric respiratory infection caused by the 2019 novel coronavirus. *World J Pediatr*. 2020;5:1-7.
19. Dong Y, Mo X, Hu Y, Qi X, Jiang F, Jiang Z, et al. Epidemiology of COVID-19 Among Children in China. *Pediatrics*. 2020;16:e20200702.



## Associação de Pediatria de São Paulo

Departamento de Pediatria da Associação Paulista de Medicina

Rua. Maria Figueiredo, 595 – 10º andar CEP 04002.003 – Paraíso - S. Paulo/SP

Fones/Fax: 3289-5320 - 3284-9809 - 3284-0308 - 3289-5320

[www.spsp.org.br](http://www.spsp.org.br)

[e-mail:pediatria@spsp.org.br](mailto:pediatria@spsp.org.br)

20. CDC. COVID-19 Response. Coronavirus Disease 2019 in Children — United States, February 12–April 2, 2020. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 2020;69:422-6.
21. Qiu H, Wu J, Hong L, Luo Y, Song Q, Chen D. Clinical and epidemiological features of 36 children with coronavirus disease 2019 (COVID-19) in Zhejiang, China: an observational cohort study. *Lancet Infect Dis.* Epub 2020 Mar 25.
22. Ludvigsson, JF. Systematic review of COVID-19 in children shows milder cases and a better prognosis than adults. *Acta Paediatr.* 2020;109:1088-95.
23. Castagnoli R, Votto M, Licari A, Brambilla I, Bruno Raffaele, Perlini S, et al. Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 (SARS-CoV-2) Infection in Children and Adolescents: A Systematic Review. *JAMA Pediatr.* Epub 2020 Apr 22.
24. Chang TH, Wu JL, Chang LY. Clinical characteristics and diagnostic challenges of pediatric COVID-19: A systematic review and meta-analysis. *J Formos Med Assoc.* 2020;119:982-9.
25. Mahase E. Covid-19: Cases of inflammatory syndrome in children surge after urgent alert. *BMJ.* Epub 2020 May 15.
26. Riphagen S, Gomez X, Gonzalez-Martinez C, Wilkinson N, Theocharis P. Hyperinflammatory shock in children during COVID-19 pandemic. *Lancet.* Epub 2020 may 7.
27. Viner RM, Whittaker E. Kawasaki-like disease: emerging complication during the COVID-19 pandemic. *Lancet.* Epub 2020 may 13.
28. 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-CoV-2 epidemic: an observational cohort study. *Lancet.* Epub 2020 may 13.
29. Wang W, Xu Y, Gao R, Lu R, Han K, Wu G, et al. Detection of SARS-CoV-2 in Different Types of Clinical Specimens. *JAMA;* 2020.
30. To KK, Tsang OT, Leung WS, Tam AR, Wu TC, Lung DC, et al. Temporal profiles of viral load in posterior oropharyngeal saliva samples and serum antibody responses during infection by SARS-CoV-2: an observational cohort study. *Lancet Infect Dis;* 2020.
31. Tay MZ, Poh CM, Rénia L, MacAry PA, Ng LFP. The trinity of COVID-19: immunity, inflammation and intervention. *Nature Reviews Immunology;* 2020.
32. Lauer SA, Grantz KH, Bi Q, Jones FK, Zheng Q, Meredith HR, et al. The Incubation Period of Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) From Publicly Reported Confirmed Cases: Estimation and Application. *Ann Intern Med;* 2020.
33. Tahamtan A, Ardebili A. Real-time RT-PCR in COVID-19 detection: issues affecting the results. *Expert Rev Mol Diagn.* 2020;1:1-10.
34. Corman VM, Landt O, Kaiser M, Molenkamp R, Meijer A, Chu DK, et al. Detection of 2019 novel coronavirus (2019-nCoV) by real-time RT-PCR. *Euro Surveill.* 2020;25:45-52.
35. He X, Lau EH, Wu P, Deng X, Wang J, Hao X, et al. Temporal dynamics in viral shedding and transmissibility of COVID-19. *Nat Med.* 2020.
36. Liu Y, Yan LM, Wan L, Xiang TX, Le A, Liu JM, et al. Viral dynamics in mild and severe cases of COVID-19. *Lancet Infect Dis.* 2020.
37. Hogan CA, Caya C, Papenburg J. Rapid and simple molecular tests for the detection of respiratory syncytial virus: a review. *Expert Rev Mol Diagn.* 2018;18:617-29.



## Associação de Pediatria de São Paulo

Departamento de Pediatria da Associação Paulista de Medicina

Rua. Maria Figueiredo, 595 – 10º andar CEP 04002.003 – Paraíso - S. Paulo/SP

Fones/Fax: 3289-5320 - 3284-9809 - 3284-0308 - 3289-5320

[www.spsp.org.br](http://www.spsp.org.br)

[e-mail:pediatria@spsp.org.br](mailto:pediatria@spsp.org.br)

38. Leber AL, Everhart K, Daly JA, Hopper A, Harrington A, Schreckenberger P, et al. Multicenter Evaluation of BioFire FilmArray Respiratory Panel 2 for Detection of Viruses and Bacteria in Nasopharyngeal Swab Samples. *J Clin Microbiol.* 2018;56.
39. BioMerieux. BioMerieux. FilmArray Respiratory Panel 2.1. 2020. Available from: <https://www.biofire.com/covid-19/>. BioMerieux. Available from: <https://www.biofire.com/covid-19/>.
40. Abbott. Abbott. ID-NOW™. Available from: <https://www.alere.com/en/home/product-details/id-now-covid-19.html>.
41. Qiagen. Qiagen. QIAstat-Dx Respiratory 2019-nCoV Panel™. 2020. Available from: <https://www.qiagen.com/us/insights-magazine/testing-for-coronavirus>.
42. Cheng MP, Papenburg J, Desjardins M, Kanjilal S, Quach C, Libman M, et al. Diagnostic Testing for Severe Acute Respiratory Syndrome-Related Coronavirus-2: A Narrative Review. *Ann Intern Med.* 2020.
43. Petherick, A. Developing antibody tests for SARS-CoV-2. *Lancet.* 2020;395:1101-2.
44. Farnsworth CW, Anderson NW. SARS-CoV-2 Serology: Much Hype, Little Data. *Clin Chem.* 2020.
45. Yong SEF, Anderson DE, Wei WE, Pang J, Chia WN, Tan CW, et al. Connecting clusters of COVID-19: an epidemiological and serological investigation. *Lancet Infect Dis.* 2020.
46. Shen K, Yang Y, Wang T, Zhao D, Jiang Y, Jin R, et al. Diagnosis, treatment, and prevention of 2019 novel coronavirus infection in children: experts' consensus statement. *World J Pediatr.* 2020.
47. Salehi S, Abedi A, Balakrishnan S, Gholamrezanezhad A. Coronavirus Disease 2019 (COVID-19): A Systematic Review of Imaging Findings in 919 Patients. *AJR Am J Roentgenol.* 2020.
48. Xia W, Shao J, Guo Y, Peng X, Li Z, Hu D. Clinical and CT features in pediatric patients with COVID-19 infection: Different points from adults. *Pediatr Pulmonol.* 2020.
49. Li B, Shen J, Li L, Yu C. Radiographic and Clinical Features of Children with 2019 Novel Coronavirus (COVID-19) Pneumonia. *Indian Pediatr.* 2020.
50. Ye Z, Zhang Y, Wang Y, Huang Z, Song B. Chest CT manifestations of new coronavirus disease 2019 (COVID-19): a pictorial review. *Eur Radiol.* 2020.
51. Duan YN, Zhu YQ, Tang LL, Qin J. CT features of novel coronavirus pneumonia (COVID-19) in children. *Eur Radiol.* 2020.
52. Vaduganathan M, Vardeny O, Michel T, McMurray JJV, Pfeffer MA, Solomon SD. Renin-Angiotensin-Aldosterone System Inhibitors in Patients with Covid-19. *N Engl J Med.* 2020.
53. Brodin, P. Why is COVID-19 so mild in children? *Acta Paediatr.* 2020.
54. Ruggiero A, Attinà G, Chiaretti A. Additional hypotheses about why COVID-19 is milder in children than adults. *Acta Paediatr.* 2020.
55. Khaddour K, Sikora A, Tahir N, Nepomuceno D, Huang T. Case Report: The Importance of Novel Coronavirus Disease (COVID-19) and Coinfection with Other Respiratory Pathogens in the Current Pandemic. *Am J Trop Med Hyg.* 2020.
56. Kim D, Quinn J, Pinsky B, Shah N, Brown I. Rates of Co-infection Between SARS-COV-2 and Other Respiratory Pathogens. *JAMA.* Epub 2020 Apr 15.
57. Jiang S, Liu P, Xiong G, Yang Z, Wang M, Li Y, et al. Coinfection of SARS- COV-2 and Multiple Respiratory Pathogens in Children. *Clin Chem Lab Med* 2020 April. *Clin Chem Lab Med.* Epub 2020 Apr 20.



## Associação de Pediatria de São Paulo

Departamento de Pediatria da Associação Paulista de Medicina

Rua. Maria Figueiredo, 595 – 10º andar CEP 04002.003 – Paraíso - S. Paulo/SP

Fones/Fax: 3289-5320 - 3284-9809 - 3284-0308 - 3289-5320

[www.spsp.org.br](http://www.spsp.org.br)

[e-mail:pediatria@spsp.org.br](mailto:pediatria@spsp.org.br)

58. Wu D, Lu J, Ma X, Liu Q, Wang D, Gu Y, et al. Coinfection of Influenza Virus and Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 (SARS-COV-2). *Ped Infect Dis J*. 2020.
59. Richardson S, Hirsch J, Narasimhan M, Crawford J, McGinn T, Davidson K, Northwell COVID-19 Research Consortium. Presenting Characteristics, Comorbidities, and Outcomes Among 5700 Patients Hospitalized With COVID-19 in the New York City Area. *JAMA*. 2020.
60. Lin D, Liu L, Zhang M, Hu Y, Yang Q, et al. Co-infections of SARS-COV-2 with Multiple Common Respiratory Pathogens in Infected Patients. *Sci China Life Sci*. 2020;63:606-9.
61. Shen KL, Yang YH, Jiang RM, Wang TY, Zhao DC, Jiang Y, et al. Updated diagnosis, treatment and prevention of COVID-19 in children: experts' consensus statement (condensed version of the second edition). *World J Pediatr*. 2020;1-8.
62. Singh T, Heston SM, Langel SN, Blasi M, Hurst JH, Fouda GG, et al. Lessons from COVID-19 in children: Key hypotheses to guide preventative and therapeutic strategies. *Clin Infect Dis*. 2020.
63. Chiotos K, Hayes M, Kimberlin DW. Multicenter initial guidance on use of antivirals for children with COVID-19/SARS-CoV-2. *J Pediatric Infect Dis Soc*. Epub 2020 Apr 22.
64. Sociedade Brasileira de Pediatria - SBP. Nota de alerta - COVID – 19: Protocolo de Diagnóstico e Tratamento em Unidade de Terapia Intensiva Pediátrica. Rio de Janeiro: Sociedade Brasileira de Pediatria. Available from: <https://www.sbp.com.br/imprensa/detalhe/nid/covid-19-protocolo-de-diagnostico-e-tratamento>.
65. Carlotti AP, Carvalho WB, Johnston C, Rodriguez IS, Delgado AF. COVID-19 Diagnostic and Management Protocol for Pediatric Patients. *Clinics (Sao Paulo)*. 2020;75:46-61.
66. NIH. COVID-19 Treatment Guidelines Panel. Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Treatment Guidelines. National Institutes of Health. Available from: <https://www.covid19treatmentguidelines.nih.gov/>.
67. Beigel JH, Tomashek KM, Dodd LE. Remdesivir for the Treatment of Covid-19 - Preliminary Report. *N Engl J Med*. Epub 2020 May 22.
68. Sociedade Brasileira de Pediatria - SBP. Nota de alerta: Cloroquina/Hidroxicloroquina para tratamento da COVID-19 em crianças e adolescentes: parecer Científico da Sociedade Brasileira de Pediatria. Rio de Janeiro: SBP; 2020. Available from: [https://www.sbp.com.br/fileadmin/user\\_upload/22549c-NA\\_-\\_Cloroquina-Hidroxicl\\_tratamento\\_COVID-19\\_crc-adlsc.pdf](https://www.sbp.com.br/fileadmin/user_upload/22549c-NA_-_Cloroquina-Hidroxicl_tratamento_COVID-19_crc-adlsc.pdf).
69. GINA. Global Strategy for Asthma Management and Prevention. Available from: <https://ginasthma.org/reports/>

### **\*Relatores:**

**Alfonso Eduardo Alvarez:** *Pneumologista pediátrico e presidente do Departamento Científico de Pneumologia da Sociedade de Pediatria de São Paulo*

**Lenisa Scarpel de M. Bolonetti:** *Pneumologista pediátrica e secretária do Departamento Científico de Pneumologia da Sociedade de Pediatria de São Paulo*

**Luiz Vicente Ribeiro Ferreira da Silva Filho:** *Médico Assistente da Unidade de Pneumologia do Instituto da Criança HCFMUSP e pneumologista pediátrico do Hospital Israelita Albert Einstein*

**Marina Buarque de Almeida:** *Pneumologista pediátrica e vice-presidente do Departamento Científico de Pneumologia da Sociedade de Pediatria de São Paulo*