

NILCEA DE MOURA FREIRE
DANIEL GARROS

COVID-19 EM PEDIATRIA

DIAGNÓSTICO,
RECOMENDAÇÕES E
CONDUTAS

Uma revisão sistemática da literatura



Pantanal Editora

2021

**Nilcea de Moura Freire
Daniel Garros**

**COVID-19 EM PEDIATRIA:
DIAGNÓSTICO, RECOMENDAÇÕES E CONDUTAS;
UMA REVISÃO SISTEMÁTICA DA LITERATURA**



Pantanal Editora

2021

Copyright© Pantanal Editora
Copyright do Texto© 2021 Os Autores
Copyright da Edição© 2021 Pantanal Editora
Editor Chefe: Prof. Dr. Alan Mario Zuffo
Editores Executivos: Prof. Dr. Jorge González Aguilera
Prof. Dr. Bruno Rodrigues de Oliveira

Diagramação: A editora

Edição de Arte: A editora. Imagens de capa e contra-capas: Canva.com

Revisão: O(s) autor(es), organizador(es) e a editora

Conselho Editorial

- Prof. Dr. Adaylson Wagner Sousa de Vasconcelos – OAB/PB
- Profa. Msc. Adriana Flávia Neu – Mun. Faxinal Soturno e Tupanciretã
- Profa. Dra. Albys Ferrer Dubois – UO (Cuba)
- Prof. Dr. Antonio Gasparetto Júnior – IF SUDESTE MG
- Profa. Msc. Aris Verdecia Peña – Facultad de Medicina (Cuba)
- Profa. Arisleidis Chapman Verdecia – ISCM (Cuba)
- Prof. Dr. Arinaldo Pereira da Silva – UFESSPA
- Prof. Dr. Bruno Gomes de Araújo - UEA
- Prof. Dr. Caio Cesar Enside de Abreu – UNEMAT
- Prof. Dr. Carlos Nick – UFV
- Prof. Dr. Claudio Silveira Maia – AJES
- Prof. Dr. Cleberton Correia Santos – UFGD
- Prof. Dr. Cristiano Pereira da Silva – UEMS
- Profa. Ma. Dayse Rodrigues dos Santos – IFPA
- Prof. Msc. David Chacon Alvarez – UNICENTRO
- Prof. Dr. Denis Silva Nogueira – IFMT
- Profa. Dra. Denise Silva Nogueira – UFMG
- Profa. Dra. Dennyura Oliveira Galvão – URCA
- Prof. Dr. Elias Rocha Gonçalves – ISEPAM-FAETEC
- Prof. Me. Ernane Rosa Martins – IFG
- Prof. Dr. Fábio Steiner – UEMS
- Prof. Dr. Fabiano dos Santos Souza – UFF
- Prof. Dr. Gabriel Andres Tafur Gomez (Colômbia)
- Prof. Dr. Hebert Hernán Soto Gonzáles – UNAM (Peru)
- Prof. Dr. Hudson do Vale de Oliveira – IFRR
- Prof. Msc. Javier Revilla Armesto – UCG (México)
- Prof. Msc. João Camilo Sevilla – Mun. Rio de Janeiro
- Prof. Dr. José Luis Soto Gonzales – UNMSM (Peru)
- Prof. Dr. Julio Cezar Uzinski – UFMT
- Prof. Msc. Lucas R. Oliveira – Mun. de Chap. do Sul
- Profa. Dra. Keyla Christina Almeida Portela – IFPR
- Prof. Dr. Leandris Argente-Martínez – Tec-NM (México)
- Profa. Msc. Lidiane Jaqueline de Souza Costa Marchesan – Consultório em Santa Maria
- Prof. Dr. Marco Aurélio Kistemann – UFJF
- Prof. Msc. Marcos Pisarski Júnior – UEG
- Prof. Dr. Marcos Pereira dos Santos – FAQ
- Prof. Dr. Mario Rodrigo Esparza Mantilla – UNAM (Peru)
- Profa. Msc. Mary Jose Almeida Pereira – SEDUC/PA
- Profa. Msc. Nila Luciana Vilhena Madureira – IFPA
- Profa. Dra. Patrícia Maurer
- Profa. Msc. Queila Pahim da Silva – IFB
- Prof. Dr. Rafael Chapman Auty – UO (Cuba)
- Prof. Dr. Rafael Felipe Ratke – UFMS
- Prof. Dr. Raphael Reis da Silva – UFPI
- Prof. Dr. Ricardo Alves de Araújo – UEMA
- Prof. Dr. Wéverson Lima Fonseca – UFPI
- Prof. Msc. Wesclen Vilar Nogueira – FURG
- Profa. Dra. Yilan Fung Boix – UO (Cuba)
- Prof. Dr. Willian Douglas Guilherme – UFT

Conselho Técnico Científico
- Esp. Joacir Mário Zuffo Júnior
- Esp. Maurício Amormino Júnior
- Esp. Tayronne de Almeida Rodrigues
- Lda. Rosalina Eufrausino Lustosa Zuffo

Ficha Catalográfica

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP)
(eDOC BRASIL, Belo Horizonte/MG)

F866c Freire, Nilcea de Moura.
COVID-19 em pediatria [livro eletrônico]: diagnóstico, recomendações e condutas: uma revisão sistemática da literatura / Nilcea de Moura Freire, Daniel Garros. – Nova Xavantina, MT: Pantanal, 2021. 60p.

Formato: PDF
Requisitos de sistema: Adobe Acrobat Reader
Modo de acesso: World Wide Web
ISBN 978-65-88319-61-1
DOI <https://doi.org/10.46420/9786588319611>

1. COVID-19. 2. Pandemia. 3. Crianças – Saúde. I. Garros, Daniel. II. Título.

CDD 610

Elaborado por Maurício Amormino Júnior – CRB6/2422

O conteúdo dos e-books e capítulos, seus dados em sua forma, correção e confiabilidade são de responsabilidade exclusiva do(s) autor (es) e não representam necessariamente a opinião da Pantanal Editora. Os e-books e/ou capítulos foram previamente submetidos à avaliação pelos pares, membros do Conselho Editorial desta Editora, tendo sido aprovados para a publicação. O download e o compartilhamento das obras são permitidos desde que sejam citadas devidamente, mas sem a possibilidade de alterá-la de nenhuma forma ou utilizá-la para fins comerciais, exceto se houver autorização por escrito dos autores de cada capítulo ou e-book com a anuência dos editores da Pantanal Editora.



Pantanal Editora

Rua Abaete, 83, Sala B, Centro. CEP: 78690-000. Nova Xavantina – Mato Grosso – Brasil.
Telefone (66) 99682-4165 (Whatsapp).
<https://www.editorapantanal.com.br>
contato@editorapantanal.com.br

APRESENTAÇÃO

Objetivo: Através de revisão da literatura pertinente, descrever a infecção por COVID-19 em pediatria, citando a epidemiologia, características específicas na criança, apresentações clínicas, diagnóstico e principais condutas.

Evidências: No período de dezembro 2019 a janeiro 2021 foram revisados 111 artigos publicados, utilizando as palavras chaves: coronavírus disease, COVID-19, infecção pelo SARS-CoV-2, epidemiologia da COVID-19, PIMS-TS, MIS-C nas databases PubMed, Sciello e Cochrane Library.

Resultados: A COVID-19 em pediatria se manifesta de formas variadas, desde casos assintomáticos (15-18%), a quadros com sintomas respiratórios leves, pneumonia, síndrome do distress respiratório agudo pediátrico (PARDS), acometimento do trato gastrointestinal, lesões cutâneas, disfunção renal e neurológica, miocardite, até a mais recente síndrome hiperinflamatória (PIMS-TS OU MIS-C). Evidências científicas demonstram apresentações mais severas da COVID-19 em lactentes; e as comorbidades contribuem para a maior gravidade. Os adolescentes seguem um padrão clínico semelhante aos adultos. A efetividade das vacinas ainda não foi demonstrada em pediatria mas os estudos clínicos estão em andamento.

Conclusão: A infecção pelo SARS-CoV-2 nas crianças têm incidência e prevalência baixas, porém quando sintomáticas cursam com apresentações variadas, podendo se assemelhar a outros quadros pediátricos, sendo necessário um alto índice de suspeita clínica. Lactentes têm maior propensão a doença severa e as patologias de base funcionam como fatores de risco para maior gravidade. Ainda não existe terapia específica para a COVID-19, tornando importante as medidas de suporte.

Vale ressaltar que esta revisão foi feita em meio a pandemia, e novas condutas e terapias irão surgir, permeadas pela evidência científica. Almejamos que em breve possamos celebrar com nossos pacientes a conquista sobre a COVID-19. (Os autores recomendam que dosagens medicamentosas sejam consultadas em fontes apropriadas antes do seu uso e não se responsabilizam por possíveis erros de posologia; os autores não tem conflitos a declarar em relação a esse trabalho, e não endossam nenhum fármaco ou tecnologia citada).

Dedicamos essa publicação aos nossos colegas pediatras e intensivistas pediátricos que estiveram na linha frente durante a pandemia COVID-19. Também aos colegas que perderam a vida, o nosso respeito. Esperamos com esse manuscrito, contribuir para divulgação de conhecimento e melhorar assistência à criança com COVID-19.

Os autores

SUMÁRIO

APRESENTAÇÃO	4
INTRODUÇÃO	8
EPIDEMIOLOGIA	9
CARACTERÍSTICAS ESPECÍFICAS NA CRIANÇA	10
TRANSMISSÃO	11
FISIOPATOLOGIA	12
PRINCIPAIS SINTOMAS E APRESENTAÇÕES CLÍNICAS	14
TIPOS DE APRESENTAÇÃO CLÍNICA	15
Doença Leve	15
Doença Moderada	15
Doença Severa.....	15
Doença Crítica	16
OUTRAS FORMAS DE APRESENTAÇÃO DA DOENÇA COVID-19	17
Lesões Cutâneas.....	17
Síndrome Hiperinflamatória Aguda (PIMS-TS ou MIS-C).....	18
Miocardite.....	20
Sintomas Gastrointestinais.....	21
Disfunção Renal e Injúria Renal Aguda (IRA).....	22
Acometimento Neurológico	22
Cefaleia.....	23
Convulsões	23
Encefalite	23
AVC e eventos vasculares	23
Síndrome de Guillain-Barré (GBS).....	23
DIAGNÓSTICO	25
Detecção viral.....	25
Exames de imagem.....	25
Radiografia de tórax	25
Tomografia de Tórax (TC de Tórax).....	27
Angio-Tomografia.....	29
Ecocardiografia.....	29
TC ou RNM do coração.....	29

Ultrassonografia de abdome.....	30
Ultrassonografia Doppler de membros.....	30
Ultrassonografia pulmonar.....	30
Exames laboratoriais nos pacientes graves	30
INDICAÇÕES DE INTERNAÇÃO DA CRIANÇA COM COVID-19	31
CONDUTAS GERAIS E TERAPÊUTICA NO PACIENTE PEDIÁTRICO	32
Isolamento Respiratório do paciente.....	32
Medidas de prevenção, proteção da equipe e orientações aos contatantes.....	32
Monitoração da oxigenação	33
Oxigenoterapia.....	33
Salbutamol com metered dose inhaler (MDI) com espaçador (puffs)	33
Corticoides.....	33
Transportes.....	34
Fluidoterapia	34
Drogas vasoativas	35
Cateter Nasal de Alto Fluxo (CNAF).....	35
Ventilação Não Invasiva (VNI ou VNIPP).....	36
Ventilação por Pressão Positiva (VPP)	36
Intubação(IOT)	36
Ventilação Protetora	37
Ventilação protetora recomendada.....	38
Bloqueadores Neuromusculares (BNM).....	38
Posição prona.....	38
Manobras de Recrutamento.....	39
Cuidados nos Pacientes em Ventilação Mecânica Invasiva (VMI)	39
Extubação.....	39
Antibioticoterapia/Antivirais/ Imunomoduladores	39
Anticoagulação.....	43
Terapias Adicionais	44
A. Óxido Nítrico Inalatório (NOi)	44
B. Ventilação Oscilatória de Alta Frequência (VOAF)	45
C. Oxigenação por membrana Extracorpórea (ECMO).....	45
Terapias empíricas	45
A. Ivermectina	45
B. Vitamina D.....	46

C. Zinco.....	46
Tratamento da MIS-C	47
VACINAS	48
NOVAS CEPAS DO SARS-CoV-2	49
CONCLUSÃO.....	50
REFERÊNCIAS	51
ÍNDICE REMISSIVO	59
SOBRE OS AUTORES.....	60

INTRODUÇÃO

Uma nova doença, de etiologia viral do tipo RNA de fita positiva e classificado como betacoronavirus, caracterizada por apresentação clínica principalmente pulmonar, começou a ser descrita em dezembro de 2019 na província de Ubei, Wuhan (China). A OMS (Organização Mundial de Saúde) definiu-a como COVID-19 (coronavirus disease 2019) e o vírus recebeu o nome de SARS-CoV-2 (Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus-2). Em menos de 3 meses, a propagação rápida levou a caracterização de uma pandemia em 11 de março de 2020, com milhões de pessoas infectadas mundialmente e mais de 400.000 mortes (1).

Nos adultos (adolescentes parecem seguir um padrão semelhante), a doença se apresenta em sua maioria com quadros respiratórios moderados de pneumonia hipoxêmica; embora possam aparecer síndrome do distress/angústia respiratório do adulto (SDRA), miocardite, trombozes, encefalite e até casos mais graves da “tempestade inflamatória”. Define-se COVID-19 severo nesta faixa etária, e aplicável a alguns adolescentes: dispneia ($FR \geq 30$ incursões por min), $SatO_2 \leq 93\%$, relação $PaO_2/FiO_2 < 300$, e infiltrado pulmonar superior a 50% com 24-48h do início dos sintomas (2). Alguns evoluem com pneumonia progressiva, SDRA e disfunção de múltiplos órgãos (3). Em um largo coorte envolvendo pacientes infectados pelo SARS-CoV-2, 81% tinham manifestação moderada; 14% severa; 5% doença crítica com falência orgânica e mortalidade de 49% (4), a maioria recebeu VPI por tempo prolongado (5).

As crianças têm sido relativamente poupadas desta pandemia, apresentando-se em grande parte assintomáticas, ou com doença respiratória leve (1, 6-10). Entretanto, podem ser vistas manifestações clínicas distintas tais como sintomas gastrointestinais e muco-cutâneos. Formas mais graves podem ocasionar PARDS (síndrome da angústia respiratória) ou SIRS (síndrome da resposta inflamatória sistêmica) associada com disfunção orgânica, injúria renal, alterações neurológicas e miocardite. Mais recentemente, uma apresentação tardia tem sido descrita, como uma síndrome que se assemelha a um choque tóxico presumido (TSS) ou a doença de Kawasaki (KD) (11). Nesta revisão, focaremos nos aspectos pediátricos da COVID-19, discutindo os quadros clínicos, diagnóstico e condutas sugeridas no momento da publicação.

EPIDEMIOLOGIA

A incidência da COVID-19 na infância é relativamente baixa. Em uma série de casos realizada na China com menores de 19 anos, somente 2% foram constatados. Em um estudo de coorte envolvendo crianças (0-18 anos) na Itália, 1,2% foram acometidas (9). Na Coreia, 4,8% da população < 19 anos testou positiva (10).

Registros de prevalência da COVID-19 são limitados na pediatria, considerando que esta faixa etária é raramente testada para o vírus na fase inicial da doença (12). Em 31/01/20 havia 1.179 pessoas infectadas na China; dessas, 74 (0,6%) com idade entre 1,5 a 18 anos, (13). Dados incompletos até 7/02/20 apontavam 34.546 indivíduos positivos na população chinesa; sendo 285(0,8%) de crianças (12). O Centros de Controle e Prevenção de Doenças (CDC) Chinês em fevereiro 2020, demonstrava 44.672 casos; sendo 416 (0,9%) pacientes entre 0 a 9 anos, e 549 (1,2%) de 10 a 19 anos, evidenciando o surgimento precoce desta infecção na infância, durante a pandemia (14). Nos Estados Unidos, menores que 18 anos são responsáveis por aproximadamente 8-10% dos casos confirmados por laboratório, informados ao CDC e o número semanal relatado entre pessoas < 21 anos vem aumentando (15,16).

Em relação aos atendimentos pediátricos, observa-se com frequência, histórias de contato domiciliar. Estudos de prevalência citam taxas de 71,2% e 56% respectivamente (12,13) Entretanto, uma meta-análise incluindo 46 artigos e 551 casos da COVID-19 com idade entre 1 dia-17,5 anos, demonstrou que 87% das crianças tinham exposição a familiar infectado pelo SARS-CoV-2 (17).

Dados referentes as hospitalizações na COVID-19, demonstram internações pediátricas em torno de 5-6%. Nos EUA, dentre 149.760 casos (12/02 a 2/04, 2020), 1,7% < 18 anos; 5,7% das crianças foram internadas, comparadas à 10% da população adulta (18).

Quanto as admissões na terapia intensiva dos pacientes infectados pelo SARS-CoV-2 segundo estudos de casos recentes nos EUA, 20-40% dos adultos hospitalizados precisam de UTI (8, 9); porém na pediatria, este número é em torno de 0,6-5% (19,20,21). Em uma série na China envolvendo 2.143 crianças, 113 (5,6%) apresentavam insuficiência respiratória ou hipóxia, e 13(0,6%) progrediram para PARDS ou disfunção de múltiplos órgãos (DMOS) com necessidade de UTI (19). Uma série nos EUA de 745 pessoas < 18anos (62% das hospitalizações < 1 ano), 15 (2%) foram admitidos em UTI (12/02 a 2/04 2020) (20). O CDC do EUA reportou 2.572 casos de COVID na infância, com 95 hospitalizações e 5% de internações em UTI (21). Entretanto, em um estudo retrospectivo de um único centro terciário que envolveu 46 crianças (0 a 21 anos) hospitalizadas, houve um número maior de admissões em UTIP (28%) do que o reportado na literatura, e esta foi significativamente associada com níveis séricos elevados de PCR, Procalcitonina e Pró-BNP, além de alteração na contagem plaquetas (22).

CARACTERÍSTICAS ESPECÍFICAS NA CRIANÇA

Crianças parecem não ser infectadas pelo SARS-CoV-2 na mesma proporção que os adultos, possivelmente devido à diferença relacionada a variação na expressão do ACE-2 (conversor da angiotensina-2), e da sua atividade de acordo com a faixa etária. Além da variabilidade apresentação na pediatria, outras características são descritas na literatura.

Em relação a doença severa COVID-19, a despeito da raridade, a população < 1 ano parece ter um aumento de risco, como demonstrado no estudo de coorte de 379 casos (23), em que 10% apresentavam $\text{SatO}_2 \leq 92\%$; geralmente, os lactentes experimentam sintomas moderados, tendo maior risco de doença severa quando comparadas as outras idades (19, 21). Um estudo recente também sugere que crianças < 5 anos têm mais sintomas graves do que as mais velhas (24). Entretanto, a taxa de doença respiratória crítica ou severa observada nos adultos, com resposta inflamatória agressiva (aumento da PCR e dímeros-D, associada alteração de função hepática) não é comum na infância (15,16,23).

A coinfeção por outros vírus respiratórios, tem sido descrita na pediatria. Em uma série de 20 casos (25), 40% das crianças com alterações radiológicas apresentavam infecção associada a Influenzae A/B, vírus sincicial respiratório e mycoplasma (25). Um segundo estudo, também evidenciou que outros vírus podem ser isolados em dois terços dos pacientes com diagnóstico de COVID (26).

Similarmente aos adultos, as comorbidades na infância parecem atuar como fatores de risco (17, 27). Um estudo retrospectivo entre 46 UTIS pediátricas Norte-Americanas (14/03 a 3/04 de 2020), que envolveu 48 pacientes infectados pelo SARS-CoV-2, 52% foram meninos, com idade média de 13 anos; 40(83%) tinham doenças prévias; 35(73%) cursaram com sintomas respiratórios, e 18(38%) necessitaram de VPI; 20(23%) apresentavam falência de 2 ou mais órgãos; e 1(2%) precisou de suporte com oxigenação por membrana extracorpórea (ECMO). Dois morreram, e 15 continuavam hospitalizados (3 em VPI e 1 em ECMO). As médias de permanência em UTIP e hospitalar foram de 5 e 7 dias respectivamente, sugerindo, que embora as crianças tenham menos doença severa que a população adulta, as patologias de bases contribuem para o aumento dos riscos em ambas (27).

TRANSMISSÃO

A transmissão interpessoal, ocorre mais comumente durante a exposição em ambiente fechado a alguém infectado pelo SARS-CoV-2, primariamente através de gotículas respiratórias produzidas quando se fala, tosse ou espirra; as partículas podem atingir mucosas (nasal, oral e ocular) de quem está perto; e possivelmente são inaladas até o pulmão. O contágio também pode ocorrer através do contato com superfícies contaminadas ou fômites e levadas pelo próprio indivíduo diretamente para os olhos, nariz ou boca. Contudo, a distância máxima para que se estabeleça a transmissão pelo ar de pessoa a pessoa é incerta, sendo aceito que mais de 1,5 a 2 m se torne muito improvável (28). Casos assintomáticos contribuem para a transmissão, especialmente as crianças podem ser consideradas vetores de disseminação, sendo recomendado mantê-las afastadas dos idosos, o grupo mais vulnerável. Todavia dados recentes sugerem baixa transmissão entre as crianças, inclusive no ambiente escolar (29,30,31).

FISIOPATOLOGIA

O SARS-CoV-2, um beta coronavírus da família coronaviridae, com sequência genética homóloga ao SARS-CoV-1, usa proteínas com forma “spike” na superfície viral, para se ligar ao receptor da enzima conversora da angiotensina (ACE-2) na maioria das células do hospedeiro, com posterior fusão das membranas (6,7); em seguida, utiliza a serina protease transmembrana serina-2 (TIMPRSS2) para preparar o “spike” (32).

A presença deste receptor nos tecidos, determina o tropismo celular do vírus, enquanto a ausência parece proteger contra a injúria pulmonar (6,7). O ACE-2 é expresso no epitélio das vias aéreas, no parênquima pulmonar, nas células renais, no intestino delgado, no endotélio vascular (33) e no SNC (34).

A ação do vírus parece causar não só acometimento orgânico específico localizado, mas pode desencadear resposta anti-inflamatória sistêmica, caracterizados por: ativação macrofágica, liberação de citocinas pró-inflamatórias (IL-1b, IL-6 e Interferon), levando ao aumento da ferritina; e ao mesmo tempo, estimulando a cascata de coagulação, com ativação da anti-trombina e formação excessiva de trombos, traduzidos por valores aumentados de D-dímeros (35).

A resposta da célula T (CD-4 e CD-8) ao SARS-CoV-2 embora seja protetora, é tardia; e parece amplificar a inflamação patogénica na presença de carga viral sustentada no pulmão (36). A associação de casos críticos e fatais com elevados níveis de citocinas e quimiocinas inflamatórias, tem sido relatada, a chamada “tempestade inflamatória” (36). Para efeito didático, a doença COVID-19 foi dividida em 3 fases por Siddiq e col (37).

Fase I (Leve)	Fase II (moderada)	Fase III (Grave)
Momento de replicação viral e ligação destes aos receptores ACE2 presentes nos tecidos do hospedeiro.	Continua a replicação viral com envolvimento pulmonar, traduzido por inflamação e pneumonia, se divide: IIa (sem hipóxia) e IIb (com hipóxia).	Inflamação sistêmica com manifestações extrapulmonares. Ocorrem elevações de citocinas inflamatórias (IL1B, IL-2, IL-6, IL-7), fator estimulador de colônia de granulócitos e macrófagos, alfa-1 antitripsina, TNF-alfa, PCR, Ferritina, e D-dímeros.

<p>Representa o início da infecção, envolvendo o período de incubação, associada a sintomas mais leves tais como: mal estar, febre e tosse seca.</p>	<p>Estão presentes, alterações radiológicas, laboratoriais.</p>	<p>Acontece insuficiência respiratória e choque associado à vasoplegia com colapso cardiovascular.</p>
<p>Os pacientes que permanecem neste estágio, terão bom prognóstico e excelente recuperação.</p>	<p>A maioria dos pacientes procuram atendimento hospitalar nesta fase (37).</p>	<p>A Tempestade inflamatória estimula a ativação da cascata de coagulação levando ao surgimento de fenômenos trombóticos, com prejuízo na perfusão tecidual e oxigenação, piorando a disfunção orgânica (37).</p>

PRINCIPAIS SINTOMAS E APRESENTAÇÕES CLÍNICAS

Até 15-18 % das crianças infectadas pelo SARS-CoV-2 são assintomáticas, e outras podem apresentar sintomas leves tais como febre e ou tosse e não requerem hospitalização (15,17); estas devem ser encaminhadas para casa com orientação de isolamento social por 14 dias e observação do quadro clínico. Apesar da COVID-19 na infância, se caracterizar por apresentações clínicas variadas; todo paciente pediátrico atendido com quadro respiratório durante a pandemia deverá ser considerado caso suspeito. Os sintomas mais comuns na são descritos a seguir.

Em uma série casos positivos realizada na China (15), 15,8% foram assintomáticos, 19,9% apresentavam sintomas de via aérea superior e os mais comuns foram tosse (48,5%) e febre (41,5%). Até abril de 2020, foram publicados 11 estudos pediátricos (21, 24, 38-46) incluindo 643 pacientes, que descreveram os principais sintomas como: febre (57%), tosse (54%), coriza (47,8%), obstrução nasal (29%), diarreia (11%) e vômitos (9%).

Na casuística original do CDC dos EUA (fevereiro a março/2020) (21), das 2.572 crianças relatadas, a maioria sintomática; porém apresentavam menos tosse, febre e taquipneia em relação aos adultos. Entretanto, dos 95 pacientes hospitalizados, 59(62%) eram menores de 1 ano, 5(5%) tinham sintomas graves e foram admitidos na UTI. Evidenciando que a vigilância cuidadosa é necessária nesta faixa etária (46).

Uma meta-análise confirmou que os sintomas mais comuns são: febre (53%), tosse (39%), dor garganta/nasofaringe associado a eritema (14%); 18% foram assintomáticos. Seis tinham doença de base e necessitaram de VPI; e um morreu (17).

Portanto, a COVID-19 na infância, pode se apresentar de formas variadas, desde quadros respiratórios leves a moderados, PARDS, sintomas gastrointestinais, lesões de pele, disfunção orgânica, miocardite, encefalites, até a mais recente Síndrome Hiperinflamatória. O diagnóstico é geralmente suspeitado a partir de uma história de exposição familiar, e as crianças que têm patologias de base são mais propensas a doença severa ou crítica, pobre prognóstico e morte (17). Entretanto, os adolescentes parecem seguir um padrão semelhante aos adultos com pneumonia hipoxêmica e comprometimento posterior do pulmão, alguns evoluem com SDRA (47), podendo também aparecer quadros mais graves como a “Tempestade inflamatória” (36).

TIPOS DE APRESENTAÇÃO CLÍNICA

Descrevemos abaixo, a classificação das formas de apresentações da COVID-19 que podem variar desde casos assintomáticos e leves até doença crítica. (48, 49).

DOENÇA LEVE

Infecção assintomática ou sintomas do trato respiratório superior (congestão faríngea, tosse, dor na garganta) ou febre por um curto período.

Nenhum suporte de oxigênio é requerido.

Nenhuma anormalidade na Radiografia Tórax ou evidência de sepse.

Nenhum teste de rotina é sugerido.

DOENÇA MODERADA

Envolvimento do trato respiratório inferior, com sinais clínicos de pneumonia.

Sintomas tais como: febre, tosse seca podendo evoluir para produtiva, fadiga, cefaleia, vômitos ou diarreia, dor abdominal, mialgia, anosmia e ageusia (49).

Sinais de aumento do trabalho respiratório e aumento da frequência respiratória, mas sem hipoxemia (não há necessidade de oxigênio) (49).

Pondere exames laboratoriais básicos

Considere radiografia de tórax (evidencia imagem de pneumonia).

Alguns pacientes podem não ter sintomas, mas apresentar achados na imagem (TC)

Sem evidência de sepse.

Admissão na enfermaria de pediatria

Recomenda-se coletar “Swab nasofaríngeo” com objetivo de realização de painel viral e RT-PCR para COVID-19 em todos os pacientes com sintomas respiratórios.

DOENÇA SEVERA

Envolvimento do trato respiratório inferior com presença de taquipneia e hipoxemia. A deterioração clínica geralmente ocorre em uma semana (48). Caracteriza-se por achados de dificuldade respiratório ou disfunção multisistêmica (49). Também, podem estar presentes sintomas gastrointestinais no quadro inicial.

Taquipneia: FR ≥ 60 para lactentes com menos 2 meses; FR ≥ 50 para os lactentes de 2 a 11 meses; FR ≥ 40 para crianças acima de 1 ano de idade. (49)

Hipoxemia: saturação < 92%.

Efeitos cardiovasculares: Choque cardiogênico.

Efeitos no SNC: diminuição do nível de consciência, depressão, convulsões ou coma.

Efeitos gastrointestinais: dor abdominal, desidratação, dificuldade alimentar, elevação de enzimas hepáticas.

Disfunção da coagulação, rabdomiólise e outras disfunções orgânicas

Recomenda-se a realização de Radiografia de tórax, se clinicamente a criança apresentar insuficiência respiratória moderada ou grave e aumento da necessidade de oxigênio; e nos casos de hipoxemia não especificada, realizar Tomografia de tórax. Exames laboratoriais incluindo: Gasometria arterial, Troponina e ECG também são sugeridos.

DOENÇA CRÍTICA

Paciente rapidamente pode deteriorar para insuficiência ou falência respiratória e apresentar choque (48).

Falência respiratória com necessidade de VPI (PARDS com hipoxemia persistente).

Choque séptico.

Disfunção orgânica requerendo monitoração invasiva e VPI:

- 1- Injúria/ Falência miocárdica,
- 2- Disfunção hepática/Coagulopatia.
- 3- Injúria renal.
- 4- Disfunção de múltiplos órgãos e sistema (DMOS)

Recomenda-se a realização de Raio X e TC de tórax, Exames laboratoriais completos incluindo: função renal, provas de coagulação com D-Dimeros e Fibrinogenio; e Marcadores inflamatórios (PCR e Ferritina e Procalcitonina); ECG e Ecografia.

OUTRAS FORMAS DE APRESENTAÇÃO DA DOENÇA COVID-19

LESÕES CUTÂNEAS

Um consenso realizado na Espanha (50) a partir do estudo de 375 casos de infecção pelo SARS-CoV-2, classificou as manifestações cutâneas em: 1) Lesões em regiões acrais com áreas de eritema, vesículas ou pústulas (19%); 2) Outras erupções vesiculares (9%); 3) Lesões urticariformes (19%); 4) Erupções macropapulares (47%); 5) Livedo ou necrose (6%) (50). As erupções vesiculares aparecem precocemente (15% antes de outros sintomas), enquanto, as pseudofrieiras surgem tardiamente na evolução da doença (59% após outros sintomas), já as outras parecem surgir concomitante com os sintomas. As lesões acrais relacionam-se a uma apresentação menos severa, e as demais formas com maior gravidade (50).

Uma revisão sistemática dos achados dermatológicos da COVID-19, incluiu 115 relatos de 34 publicações e 996 pacientes. As lesões acrais, lembrando pseudofrieiras, foram as mais presentes (40,4%), aparecendo em adultos jovens (média Id:23,2anos), após os sintomas extracutâneos; o eritema macropapular (21,3%) mais frequentes em adultos (média Id: 53,2 anos), ocorrendo ao mesmo tempo que os sintomas; O rash vesicular afeta 13% dos pacientes, acometendo adultos (média Id:48,3anos), com surgimento posterior a outros sintomas; o rash vascular parecido com livedo ou púrpura foi incomum, atingindo doentes mais velhos (média Id: 77,5 anos), tendo início concomitante com outros sintomas; enquanto o eritema multiforme semelhante a erupção foi infrequente (3,7%) afetando crianças (média Id: 12,2 anos). Portanto, o rash vesicular pode sugerir o diagnóstico inicial da COVID; as lesões acrais podem ser apropriadas para uso epidemiológico e o rash vascular pode ser útil como marcador prognóstico para a doença severa (51).

Ver Figura 1, imagens (A, B, C e D).

Rash cutâneo



Lesões vasculares



Figura 1. Lesões Cutâneas na COVID-19. **A.** Lactente de 3 meses, no 8º dia de doença apresentando erupções macropapulares. **B.** Menino de 10 anos, no 9º dia de doença com eritema multiforme. **C.** Menina de 11 anos no 10º dia de doença, com lesões acrais. **D.** Menino de 5 anos, no 10º dia de doença, apresentando lesões vasculares isquêmicas com necrose em MID, principalmente hálux direito e calcâneo.

SÍNDROME HIPERINFLAMATÓRIA AGUDA (PIMS-TS OU MIS-C)

A Sociedade de pediatria do Reino Unido foi pioneira em alertar para uma nova apresentação relacionada a COVID-19 como sendo uma doença inflamatória multisistêmica, publicando uma série de 8 crianças, previamente saudáveis, a maioria do sexo masculino (62%), com idade média de 11 anos, nos quais 50% havia exposição familiar. O quadro clínico foi caracterizado por: febre prolongada; cefaleia, envolvimento abdominal (57%) (dor abdominal e vômitos); rash cutâneo (54%) com 30% de acometimento das conjuntivas e 20% das membranas mucosas, choque (75%); acometimento miocárdico (54%); injúria renal aguda (38%); e sintomas respiratórios (32%) (52). Estes achados de fato, representariam a evidência de um novo fenômeno afetando crianças assintomáticas, com infecção ou exposição recente pelo SARS-CoV-2, manifestando-se como uma síndrome hiperinflamatória com envolvimento de múltiplos órgãos, semelhante à Doença de Kawasaki (KD) atípica (Kawasaki Disease

Shock Síndrome) ou que lembra a síndrome do choque tóxico presumido (26,43). A nomenclatura desta reação inflamatória ainda não encontrou consenso. O CDC (EUA) a chama de Pediatric Inflammatory Multisystem Syndrome (PIMS-TS) e a OMS cognominou-a de Multisystem Inflammatory Syndrome of Children (MIS-C).

As alterações laboratoriais observadas foram: neutrofilia, aumento da Proteína C reativa, anemia, linfopenia, trombocitopenia, aumento de enzimas hepáticas, hiponatremia, hipoalbumemia, elevação do Lactato, coagulopatia, (aumento dímeros-D) e elevação da Troponina. A maioria apresentava RT-PCR negativo para SARS-CoV-2 e anticorpos (IGG, IGM) positivos, sugerindo mais uma doença mediada via imunidade adquirida do que injúria viral direta (11, 33,52).

Outro estudo foi publicado em junho/20, envolvendo 58 crianças, com idade média de 9 anos, e 57% meninas, com critérios para PIMS-TS (53). O RT-PCR foi confirmado em 26% delas, e os testes sorológicos em 87%; a maioria (78%) tinha evidência de infecção atual ou prévia pelo SARS-CoV-2. Os achados clínicos presentes foram: febre (100%), e sintomas inespecíficos (vômitos 45%, dor abdominal 53%, diarreia 52%), rash cutâneo (52%), envolvimento de conjuntivas (45%). A avaliação laboratorial foi consistente com inflamação evidenciada por: aumento da Proteína C reativa (100%), e da Ferritina (91,4%). Dentre os doentes analisados 50% tiveram choque com evidência bioquímica de disfunção miocárdica, necessidade de fluidoterapia e suporte inotrópico; 79% receberam VPI. Em relação a apresentação clínica, 22,4% tinham KD; 39,6% febre e inflamação sem sinais de choque ou KD; 14% dilatação ou aneurisma da artéria coronária. A comparação entre PIMS-TS, KD e “KD Shock Syndrome” evidenciou diferenças nos achados clínicos e laboratoriais, incluindo: idade média (9; 2,7 e 3,8 anos;) e elevações importantes nos marcadores inflamatórios, tais como Proteína C reativa (média: 229mg/L, versus 67mg/L, e 193mg/L), respectivamente. Os autores concluíram que as crianças hospitalizadas com PIMS-TS têm grande probabilidade de desenvolver doença severa, com manifestações diversas: febre, injúria miocárdica inflamatória, choque, desenvolvimento de aneurisma da artéria coronária. Devido as apresentações serem variadas e pouco específicas, às vezes é difícil diferenciar de outras condições infecciosas e inflamatórias em pediatria (53). As hemoculturas sendo negativas, sugerem ser um processo predominantemente inflamatório, e a avaliação precisa ser criteriosa como descreveremos a seguir.

Numa série de 186 crianças e adolescentes com MIS-C, provenientes de 26 estados dos EUA (15/03 a 26/05 de 2020) (54), os autores utilizaram 6 critérios para o diagnóstico:1) doença severa levando a hospitalização, 2) idade inferior a 21 anos, 3) febre por pelo menos 24 h, 4) evidência laboratorial de inflamação, 5) envolvimento orgânico multisistêmico, 6) confirmação de infecção baseada no RT-PCR/sorologia, ou exposição a pessoa com doença COVID-19. A idade média foi de 8,3 anos; 62% foram meninos; 73% previamente saudáveis; 70% tinham infecção pelo SARS-CoV-2 comprovada. O envolvimento orgânico foi: gastrointestinal (92%), cardiovascular (80%), hematológico (76%),

mucocutâneo (74%), respiratório (74%); Quanto à gravidade dos pacientes: 80% necessitaram internação em UTI, 20% de VPI, 48% de suporte vasoativo e 2% foram a óbito. Em relação a apresentação clínica: 8% apresentavam aneurisma artéria coronária, 40% achados de KD, e 92% tinham pelo menos 4 marcadores inflamatórios aumentados. O uso de terapia imunomoduladora foi comum: Imunoglobulina (77%), Corticoide (49%), Inibidores de IL-6 ou IL-1 (20%). (54).

A OMS define caso provável de MIS-C, a criança ou adolescente de zero a 19 anos com febre há mais de 3 dias associada a 2 dos seguintes critérios (55):

1. Exantema ou conjuntivite não purulenta bilateral ou sinais de inflamação muco-cutânea (oral, mãos ou pés).
2. Hipotensão ou choque
3. Característica de disfunção miocárdica, pericardite, valvulite, ou anormalidades coronarianas (incluindo achados ecocardiográficos ou elevação Troponina/Pró-BNP).
4. Evidência de coagulopatia (TP, TTPA, D-dímero elevados).
5. Problemas gastrointestinais agudos (diarreia, vômitos ou dor abdominal).
6. Marcadores laboratoriais de inflamação elevados: VHS, PCR ou Procalcitonina.
7. Nenhuma alternativa diagnóstica de inflamação, incluindo sepse bacteriana, e síndrome do choque tóxico estafilocócica ou estreptocócica.
8. Infecção recente ou atual pelo SARS-CoV-2 (comprovada pelo RT-PCR ou sorologia) ou exposição conhecida a COVID-19 (55).

Vale ressaltar, que muitos casos (até 45%) de MIS-C são negativos para o vírus (RT-PCR), porém positivos para anticorpos Anti-SARS-CoV-2 em 75%, indicando que a maioria é resultado de infecção prévia pelo SARS-CoV-2 assintomática ou sintomática. Atualmente, há informações limitadas disponíveis sobre os fatores de risco, patogênese, evolução clínica, e tratamento da MIS-C, permanecendo o cuidado de suporte a principal terapêutica (56). Discutiremos as medidas específicas do tratamento posteriormente.

As decisões do manejo da MIS-C devem envolver além do pediatra, o intensivista, também a infectologia, a cardiologia, a hematologia e a reumatologia; a cirurgia pediátrica deve ser incluída quando da presença de quadros abdominais (56,57,58).

MIOCARDITE

Uma série de 20 casos provenientes de 4 centros acadêmicos terciários de Paris (59), em que as crianças foram admitidas na UTIP com choque, febre e suspeita de infecção pelo SARS-CoV-2 demonstrou que 100% apresentavam miocardite com Fração de Ejeção (FE) de 35% (25-55%), aumento da Troponina (269ng/ml;31-4607ng/ml), e hipotensão devido a vasoplegia. Os sintomas prévios à admissão foram dor abdominal e febre com duração média de 6 dias. As alterações laboratoriais revelaram

aumento da PCR (>94 mg/L) e da Procalcitonina (>1,6ng/ml) em 100% das vezes, sem causa infecciosa. Na apresentação clínica, pelo menos um achado de KD estava presente (febre: 100%, rash cutâneo:50%, conjuntivite: 30%, celulite:25%, adenite:10%); entretanto nenhuma tinha KD típica. Uma apresentou RT-PCR e sorologia negativos, porém exibiu uma TC de tórax sugestiva de COVID-19. Em relação a gravidade, 100% necessitaram de drogas vasoativas, e 40% de VPI. Os doentes receberam Imunoglobulina associada a outras terapêuticas como Corticoide, Antagonista de IL-1 e Anticorpo monoclonal IL-6. Todos sobreviveram e receberam alta da UTIP afebril, apresentando função ventricular recuperada.

Um segundo estudo envolvendo 55 crianças com MIS-C descreveu que 64% tinham função ventricular esquerda diminuída, 31% valvulite, 22% derrame pericárdico e 20% anormalidades nas coronárias. Outro estudo mostrou que 49% dos pacientes necessitaram de internação na UTI, 44% tinham evidências de choque, e 4% não sobreviveram. (60)

Portanto, a miocardite aguda com inflamação sistêmica, e a KD atípica pós COVID-19 são emergências severas em pediatria, e o reconhecimento precoce é necessário para referenciar os doentes a um centro apropriado. Suspeita-se de uma resposta imune atrasada ou inadequada, no entanto o mecanismo fisiopatológico não está claro. (59,60).

SINTOMAS GASTROINTESTINAIS

Alguns sintomas gastrointestinais podem aparecer na doença COVID-19, tais como diarreia, vômitos e dor abdominal. Além de apresentações não usuais como apendicite atípica e evidências de íleo terminal, observadas nos exames de imagem tais como Ultrassonografia ou TC de abdome. Os relatos incluem crianças que foram submetidas a laparotomias brancas (52). Também tem sido citado, associação entre alta concentração do vírus na nasofaringe e o aparecimento de diarreia (61).

Os pacientes críticos infectados pelo coronavírus, às vezes desenvolvem complicações gastrointestinais durante a sua estadia hospitalar, incluindo: isquemia intestinal, transaminites, sangramentos gástricos, pancreatite e íleo severo; entretanto, não está claro se estas manifestações são do doente grave ou se relacionam a doença. Um estudo de coorte realizado em Massachusetts (EUA) incluindo 242 casos de infecção pelo SARS-CoV-2 com diagnóstico de SDRA confirmadas pelos critérios de Berlim, e 244 controles, evidenciou altas taxas de complicações gastrointestinais incluindo isquemia mesentérica, sugerindo um fenótipo diferente para SDRA relacionada a COVID (62). A densa expressão do ACE-2 ao longo da linha epitelial possivelmente explique o envolvimento de órgãos abdominais. Enquanto o alto requerimento de opioídes, associado à coagulopatia nestes pacientes, talvez justifique as altas taxas de íleo e de isquemia mesentérica (62).

DISFUNÇÃO RENAL E INJÚRIA RENAL AGUDA (IRA)

A injúria renal aguda é a segunda maior disfunção orgânica no doente infectado pelo SARS-CoV-2 e tem sido observada em mais de 15-50% dos admitidos em UTI, variando com a localização geográfica (EUA x Europa) (8) (63).

Aparecendo por volta de 5 a 9 dias após admissão, a IRA apresenta altas taxas de mortalidade em UTI; e a necessidade de terapia de substituição renal (RRT) nestes pacientes, prolonga a estadia na UTI e no hospital, aumentando os custos (63).

A disfunção renal na COVID-19 pode ter diferentes apresentações clínicas e as causas mais importantes incluem: depleção de volume, mudanças hemodinâmicas, processos trombóticos, patologia glomerular, e rabdomiólise (64). A fisiopatologia pode ser explicada por vários mecanismos, sendo alguns inespecíficos (hipovolemia, nefro-toxicidade por drogas, disfunção cardíaca direta secundária ao uso de alto PEEP); ou injúria viral direta com ativação desbalanceada do sistema renina-angiotensina-aldosterona, ou indireta como elevação das citocinas inflamatórias e estado pro-coagulante (65). A presença de receptores ACE-2 no rim e mais especificamente no túbulo renal, poderia justificar a IRA (63,66).

ACOMETIMENTO NEUROLÓGICO

Uma revisão sistemática em Wuhan (China), reportou achados neurológicos em 214 pacientes hospitalizados com COVID-19 (67), enquanto na França foram descritos em 49 de 58 doentes estudados, incluindo: confusão mental, encefalopatia, sinais do trato cortico-espinhal, e anormalidades da perfusão na Ressonância magnética (RNM) (68).

Em Londres, um relato envolvendo 27 menores de 18 anos, internados com diagnóstico de infecção pelo SARS-CoV-2 e Síndrome Hiperinflamatória Multisistêmica, (69), descreveu 4 pacientes (14,8%) que apresentavam algum sintoma neurológico, incluindo: encefalopatia, cefaleia, sinais de envolvimento do troco cerebral ou cerebelar, fraqueza muscular, e redução dos reflexos. Todos necessitaram de UTIP, e apresentavam mudanças de sinal na RNM; 2 tiveram LCR testados e foram acelulares, com RT-PCR, culturas e teste de bandas oligoclonais negativos; O EEG em 3 deles, evidenciou atividade lentificada; o estudo da condução nervosa e a eletroneuromiografia, em 3 doentes, demonstraram leve miopatia; 4 tiveram testes negativos para N-metil d-aspartato receptor, mielina oligodendrócito glicoproteína e anticorpo aquaporina-4. Os autores concluíram que os sintomas neurológicos podem acometer crianças com COVID-19 envolvendo o SNC e periférico, além de alterações na imagem da RNM, na ausência de achados respiratórios (69).

Os sintomas neurológicos mais comuns nestes pacientes são: cefaleia, anosmia e ageusia. Também tem sido descritos: AVC isquêmico, alteração do nível de consciência, coma, convulsões, e encefalopatia,

meningoencefalite, síndrome de Guillain-Barré, e desordens periféricas (70). Descrevemos a seguir, as principais apresentações:

Cefaleia

Apresentação inicial em até um terço dos pacientes adolescentes e adultos, mais importante do que febre, tosse, dor na garganta e aumento do trabalho respiratório (70). A liberação de citocinas e quimiocinas pelos macrófagos durante os vários estágios da infecção pode levar ao mecanismo de dor (70).

Convulsões

Podem estar associadas a perda da consciência, e têm sido documentadas em outras infecções pelo SARS-CoV. Adicionalmente, convulsões subclínicas são reportadas em 10% dos pacientes críticos, e a presença de desordens convulsivas primárias aumenta a chance de estado de mal epiléptico durante a infecção severa (70).

Encefalite

O MERS-CoV, o SARS-CoV-1 e o SARS-CoV-2 podem invadir o SNC e causar encefalite. Um caso suspeito de meningoencefalite em paciente com doença COVID-19 foi reportado no Japão (71) e a RNM evidenciou restrição da difusão no lobo temporal direito, atrofia do hipocampo e ventriculite; o RT-PCR foi positivo no LCR.

AVC e eventos vasculares

Mao e Col. (67), relataram um estudo coorte, que 5% dos adultos com diagnóstico de COVID-19 hospitalizados em Wuhan, apresentaram AVC. Um trabalho complementar revelou que dentre estes: 11 desenvolveram AVC isquêmico agudo, 1 trombose venosa cerebral e 1 hemorragia cerebral (70). Muitos casos da doença severa são caracterizados por elevação dos marcadores inflamatórios e hipercoagulabilidade, aumentando a probabilidade de doença vascular cerebral (70).

Síndrome de Guillain-Barré (GBS)

Também conhecida como polineuropatia inflamatória aguda desmielinizante (AIDP), geralmente desenvolvida após a doença viral gastrointestinal ou respiratória através da resposta auto-imune mediada por anticorpos. Ambos, AIDP e sua variante AMAN (neuropatia axonal motora aguda), podem ser diagnosticadas posteriormente a infecção pelo SARS-CoV (70). Em uma série de 5 casos de GBS na

COVID-19 relatados na Itália, os pacientes desenvolveram sintomas em média 5 a 10 dias após início do quadro (72).

DIAGNÓSTICO

O diagnóstico é realizado com base na apresentação clínica (algumas vezes a hipoxemia demonstrada na oximetria de pulso pode ser o único achado), e confirmado por testes laboratoriais que detectam a presença do SARS-CoV-2, associada a exames de imagem que podem identificar ou excluir complicações pulmonares (49,73).

Alguns achados laboratoriais nos adultos, se associam a pior prognóstico: linfopenia severa, elevação de D-dímeros, DHL e Troponina; entretanto, é desconhecido se estes têm implicações prognósticas na pediatria (73). Descrevemos abaixo, os principais exames diagnósticos:

DETECÇÃO VIRAL

RT PCR (Reação de Polimerase em Cadeia): principal método descrito na literatura para detecção viral, colhido das secreções respiratórias através de “Swab da nasofaringe” nos casos moderados; e aspirado traqueal nos pacientes em VPI (49,73,74). Existe controvérsia na literatura sobre o corte de diluições aceitáveis para confirmação da presença do vírus, e suas partículas podem gerar detecção por meses após a resolução da doença. A amostra pode também ser obtida por broncoscopia (lavado broncoalveolar), porém deve ser evitada por sua morbidade em pediatria. A presença do vírus em amostras fecais, tem sido evidenciada na população infantil, entretanto implicações relacionadas à transmissão não estão claras (23). Devido à possibilidade de coinfeção a outros vírus em até 40% das crianças com diagnóstico de COVID-19, deve-se solicitar também o teste rápido para VSR e Influenzae, bem como painel viral ampliado, se o serviço dispõe (26,49).

Métodos sorológicos: utilizados na identificação de anticorpos anti-proteínas virais, produzidos durante a infecção; as duas proteínas mais empregadas são a spike (S) e a nucleocapsídeo (N). A resposta imune através da produção de anticorpos demora dias, o que limita o seu uso na fase aguda. Resultados negativos, não afastam a possibilidade de infecção, sendo necessário descartar reação cruzada com outras espécies de coronavírus. A melhor indicação dos testes sorológicos é para os pacientes com sintomas há mais de 1 semana. A detecção da imunoglobulina (IgA) parece ter uma sensibilidade superior a (IgM), enquanto a positividade da (IgG) geralmente ocorre após a segunda semana do início da doença (36).

EXAMES DE IMAGEM

Radiografia de tórax

Solicitar para todos os pacientes com quadros moderados e graves (49,75). O achado mais comum é infiltrado periférico bilateral, seguido de condensação unilateral (49). Quando comparado aos adultos,

crianças também não apresentam alterações consistentes na radiografia de tórax no momento da admissão (42).

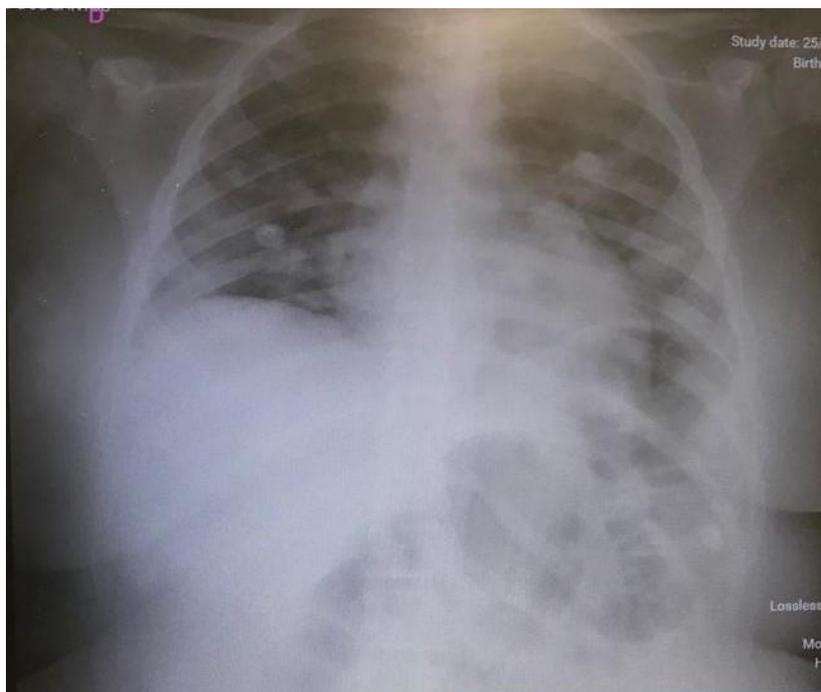


Figura 2. Paciente de 11 anos, feminina, 8º dia de doença. Opacidade confluenta na periferia em ambos os pulmões.

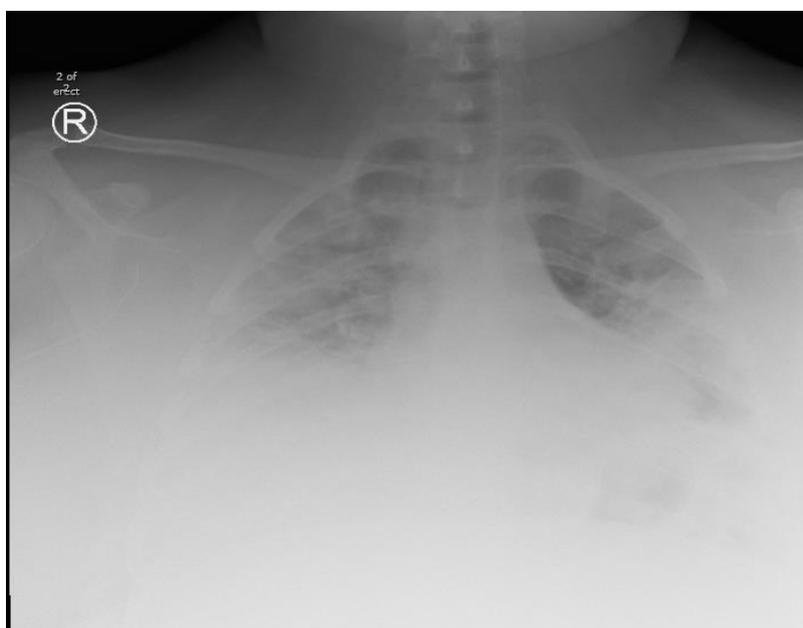


Figura 3. Paciente de 15 anos, feminina, 8º dia de doença, obesa. Opacidade confluenta na zona média esquerda e zonas inferiores, atelectasia na base direita.

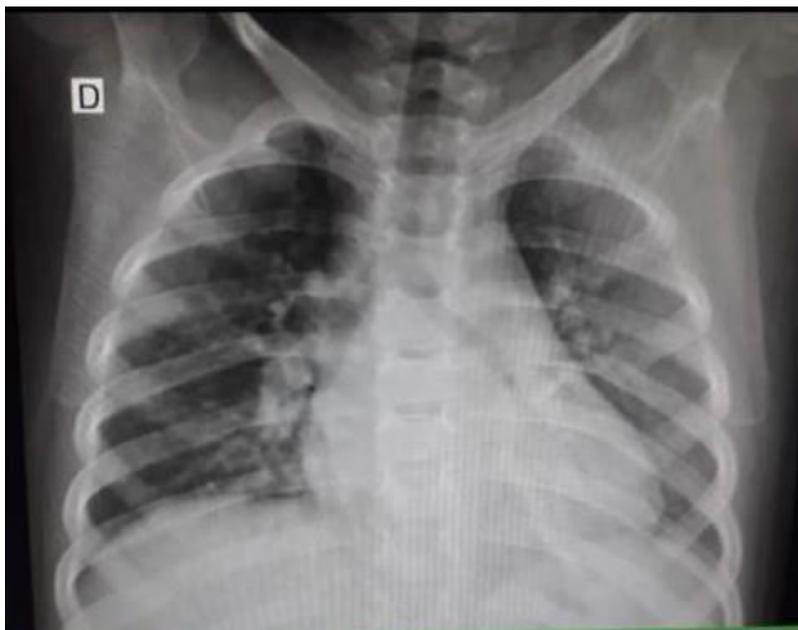


Figura 4. Paciente de 7 anos, masculino, 6º dia de doença. Opacidade na base direita.

Tomografia de Tórax (TC de Tórax)

Não deve ser recomendada rotineiramente nas crianças (49,73), ficando reservada para os pacientes graves. O achado mais comum é infiltrado bilateral com imagem em vidro fosco e pavimentação; consolidações também podem ser vistas (49). Em uma série de 20 crianças em Wuhan, a TC de tórax foi realizada para embasar o diagnóstico; e 80% evidenciaram anormalidades, incluindo opacidade em vidro fosco (60%) e consolidação com sinal do halo (50%) (38). Em uma meta-análise de 551 casos da COVID-19 com idade entre 1 dia-17,5 anos, os achados tomográficos mais frequentes foram: consolidações (33%) e opacidade em vidro fosco (28%), no entanto 36% tinham imagens normais da TC de tórax (17).

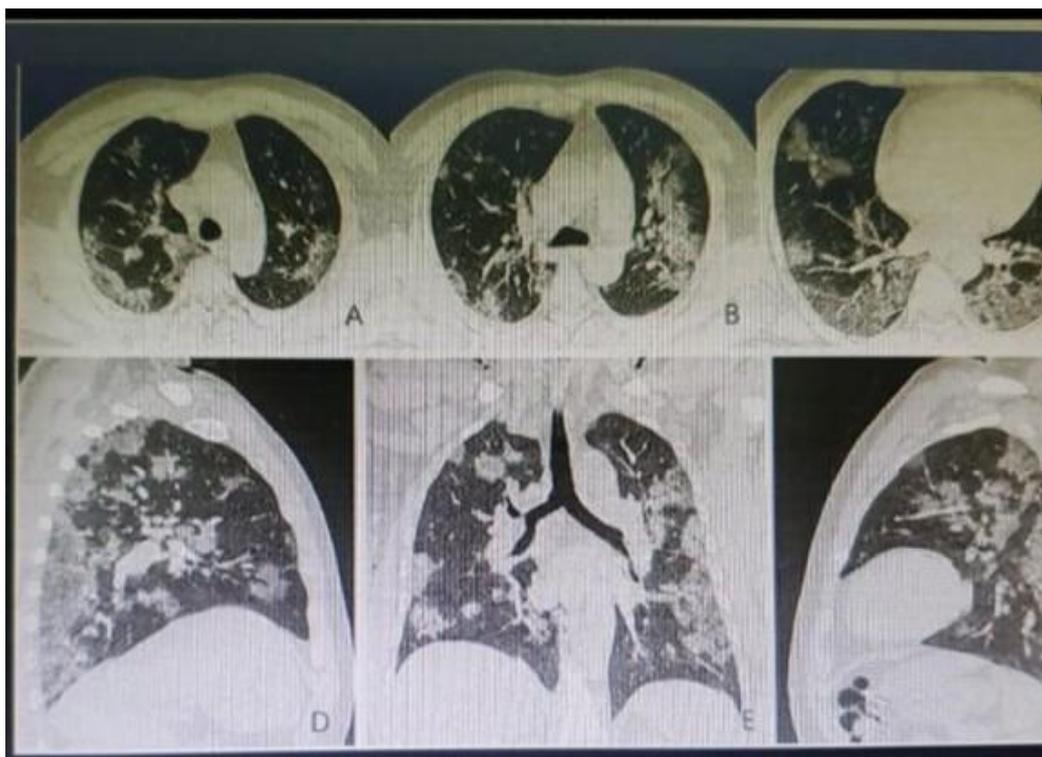


Figura 5. Paciente de 11 anos, feminina, 8º dia de doença. Imagens confluentes na periferia em ambos os pulmões e opacidades em vidro fosco.

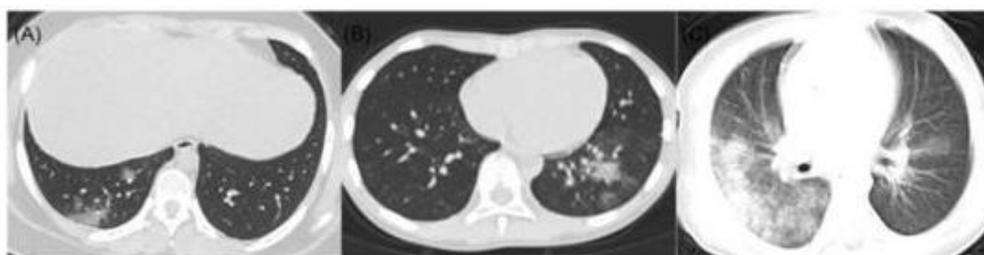


Figura 6. **A.** adolescente 14 anos CT de tórax mostrando imagem em vidro fosco. **B.** Menino de 10 anos, CT de tórax evidenciando consolidação com imagem de halo em lobo inferior esquerdo e opacidades em vidro fosco. **C.** menino de 1 ano CT tórax evidenciando consolidações difusas e opacidade em vidro fosco, com pulmão branco a direita.

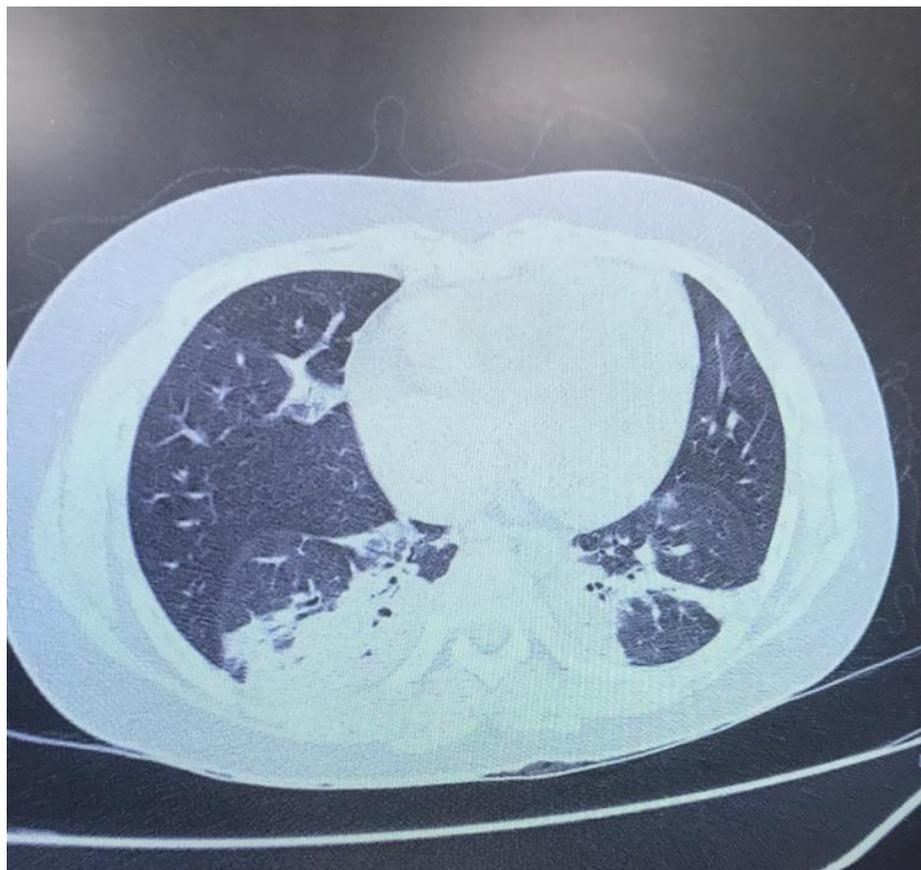


Figura 7. Paciente de 13 anos, feminina, 9º dia de doença. TC de tórax evidenciando consolidações confluentes na parte posterior em ambos os pulmões e opacidades em vidro fosco.

Angio-Tomografia

Indicada para os casos suspeitos de TEP (tromboembolismo pulmonar) associados a COVID-19.

Ecocardiografia

Recomendado nas situações de choque e PARDS para avaliação do débito cardíaco, e exclusão de hipertensão pulmonar. Também indicado na suspeita de MIS-C ou Doença de Kawasaki associadas ao SARS-CoV-2; muito importante nesses pacientes é a realização de Ecografias seriadas, além de um bom seguimento pós alta para acompanhar o aparecimento de doença coronariana e revisão da função cardíaca (11).

TC ou RNM do coração

Podem ser necessárias nos pacientes convalescentes de MIS-C e que persistem com aneurisma da artéria coronariana ou disfunção ventricular esquerda (11, 58).

Ultrassonografia de abdome

Útil para o diagnóstico de ileíte em alguns pacientes COVID-19; e mais especificamente na síndrome hiperinflamatória com sintomas abdominais (58).

Ultrassonografia Doppler de membros

Serve para diagnosticar trombose venosa profunda (TVP) nos casos suspeitos com D-dímeros aumentados, especialmente em adolescentes pós-púberes.

Ultrassonografia pulmonar

Indicado para análise da função pulmonar, e para afastar a presença de derrames pleurais quando há associação de infecções bacterianas.

EXAMES LABORATORIAIS NOS PACIENTES GRAVES

Solicitar: Hemograma, PCR, Procalcitonina, TGO, TGP, Ureia, Creatinina, Gasometria arterial e venosa, Lactato, Ferritina, DHL, TP, TTPA e Fibrinogênio, D-dímeros, eletrólitos e Albumina (49,73).

Na suspeita de MIS-C associado ao SARS-CoV-2, acrescentar: Troponina, pró-BNP, Hemoculturas, Urocultura e Cultura de garganta; Painel viral fecal (incluindo Enterovirus e Adenovirus); Sorologia para Enterovirus, CMV, EBV, Adenovirus, HIV; além de provas inflamatórias como ASLO, ANA e ANCA (11, 33, 52, 58).

INDICAÇÕES DE INTERNAÇÃO DA CRIANÇA COM COVID-19

São consideradas casos graves e com indicação de internação hospitalar:

- 1) Crianças que apresentam sintomas respiratórios e saturação de oxigênio <92%;
- 2) Pneumonia grave, PARDS e quadros críticos;
- 3) Incapacidade de se alimentar ou ingerir líquidos;
- 4) Sinais de alteração da perfusão e choque;
- 5) Quadros de MIS-C e miocardite;
- 6) Disfunção neurológica (letargia, convulsões, alterações do sensorio) (56).

Visando sistematização da assistência, define-se:

Pneumonia Grave: criança com tosse ou dificuldade para respirar e/ou taquipneia associada a pelo menos um dos seguintes achados: cianose central ou saturação < 90-92%, angústia respiratória grave com gemência ou tiragem.

Quadros Críticos (indicação de internação em UTIP): PARDS (síndrome da angústia respiratória grave em pediatria) com comprometimento comprovado da oxigenação (SO_2 <94% a despeito da assistência ventilatória adequada); Sepsis; Choque Séptico; ICC; CIVD; insuficiência renal aguda e disfunção neurológica e quadros graves de MIS-C.

Uma vez estratificada a gravidade do quadro clínico, se deve seguir os princípios preconizados pela OMS para abordagem do paciente COVID-19: identificação, isolamento, diagnóstico e tratamento precoce (56).

CONDUTAS GERAIS E TERAPÊUTICA NO PACIENTE PEDIÁTRICO

Até o presente momento, não há evidência de alguma terapêutica específica para criança com doença COVID-19. Condutas baseadas em terapias experimentais não devem ser recomendadas na pediatria, tornando importante as medidas de suporte. Descreveremos as principais orientações relacionadas ao atendimento do paciente pediátrico, de acordo com as recomendações da OMS e das diversas publicações recentes.

Isolamento Respiratório do paciente

Recomenda-se o isolamento do paciente COVID-19 (48, 49, 75); todos com sintomas leves a moderados e suspeita clínica forte ou doença confirmada através do RT-PCR, devem ficar em isolamento respiratório domiciliar. Nenhum exame está indicado para alta do isolamento ou volta ao trabalho. Deve-se contar 10 dias a partir do primeiro dia de sintomas, desde que sem febre nas últimas 24h; sendo que alguns protocolos recomendam 14 dias (76).

O caso suspeito ou confirmado que chega ao hospital, deverá ser colocado em quarto privativo com porta fechada e o atendimento realizado por equipe devidamente paramentada com os EPIS preconizados, enfatizando a higiene das mãos e a instalação de barreiras para evitar o contato com outros doentes na triagem, além de optar por coorte destas crianças, e limitar o número de profissionais cuidadores.

Pacientes com apresentações graves da COVID-19 (internados em UTI) ou imunossuprimidos poderão ter a duração do isolamento respiratório prolongada por até 20 dias (76).

Medidas de prevenção, proteção da equipe e orientações aos contatantes

A padronização das precauções de controle de infecção inclui: higiene das mãos com água e sabão ou álcool gel à 70%; distanciamento físico (1,5m); e o uso apropriado de equipamento de proteção individual (EPIS) (76). Recomenda-se para o atendimento inicial do paciente COVID-19: avental, luvas, máscara cirúrgica, gorro e visor. As máscaras N-95, FFP2 ou equivalente, ficam reservadas para os procedimentos geradores de aerossóis (intubação, aspiração aberta de vias aéreas, coleta de secreções, VNI e Alto Fluxo), até que provas virais sejam negativas (33, 49, 75). As máscaras N95 exigem provas individualizadas de conformidade com as feições da face do profissional, exigindo testes com campânula e substâncias nociceptivas. Se o profissional sentir o gosto da substância esborrifada dentro da campânula ao usar a máscara, a mesma é inadequada e outro tipo deve ser experimentado até que se encontre a ideal

para o perfil do indivíduo. Só assim se terá certeza de proteção. Visores ou óculos de proteção devem ser utilizados nos quartos de pacientes positivos. Os procedimentos devem ser realizados de preferência, em quarto com pressão negativa, porém essa norma não é obrigatória (77).

As pessoas que tiveram contato de alto risco com paciente COVID-19 sem máscara e a uma distância menor que 1,8m (CDC), também devem ficar em isolamento respiratório por 10 a 14 dias. Considerando que o período de incubação da COVID-19 é entre 2 e 5 dias, podendo chegar a 14 dias, uma estratégia para os contatos próximos e que permanecem assintomáticos, é a realização de RT-PCR nasal colhido entre 6-8 dias após o último dia de contato (78). Se o RT-PCR for negativo, poderá sair do isolamento respiratório em 7 dias, contados a partir do último dia de contato (78).

Monitoração da oxigenação

Recomenda-se para os adultos e adolescentes com insuficiência respiratória hipoxêmica, manter SpO₂ não tão alta como 96% (forte recomendação, moderada qualidade de evidência) (77). As crianças admitidas com suspeita COVID devem ser cuidadosamente observadas, monitorados e reavaliadas, com o objetivo de manter saturação de oxigênio (SO₂) entre (92-96%).

Oxigenoterapia

O *Surviving Sepsis Campaign (SSC)* da Sociedade Americana de Terapia Intensiva, sugere administração de oxigênio se SpO₂<92% e recomenda O₂ se SpO₂<90% nos adultos com COVID-19 (77). A suplementação deste pode ser realizada por Cânula nasal comum, Máscara de venturi ou não reinalante (2). Na pediatria, preferencialmente oferecido por Máscara não reinalante nos pacientes hipoxêmicos em ventilação espontânea, evitando a geração de aerossóis (33,49,75).

Salbutamol com metered dose inhaler (MDI) com espaçador (puffs)

Nas crianças asmáticas e lactentes sibilantes, os “puffs” de salbutamol (MDI) são preferidos. As inalações não devem ser realizadas pela geração de aerossóis (33,49,75).

Corticoides

Devem ser evitados na fase inicial da doença pelo risco de replicação viral. Entretanto, podem ser usados em algumas situações:

1. Na asma moderada e grave (Prednisona ou Metilprednisolona) (33,49);
2. Na MIS-C relacionada a infecção pelo SARS-CoV-2, e na “Tempestade Inflamatória” (Metilprednisolona 1mg/kg/dose de 12/12h por 5 dias) em combinação com Imunoglobulina e outros imunossupressores. Em casos mais graves utilizar a pulsoterapia (30mg/Kg/dia por 3 dias, e depois

em doses anteriores por um total de 14 dias) em combinação com outros imunossupressores, que citaremos posteriormente (11);

3. Na PARDS grave como terapia adjuvante (77). Estudos recentes evidenciam que o uso de corticoide pode reduzir a mortalidade nos pacientes com COVID-19 e SDRA, com um número necessário para tratar (NNT) de 1:25 em pacientes com Oxigenioterapia e 1:8 em pacientes em ventilação mecânica. (3).

A mais forte evidência do uso de corticoides, advém do estudo multicêntrico *Recovery* realizado na Universidade de Oxford, em que 2000 casos hospitalizados de COVID-19 receberam Dexametasona (6mg/dia) durante 10 dias e foram comparados com 4000 controles, sendo demonstrado uma redução da mortalidade em 28 dias, de 33,3% nos doentes em VPI, e de 20% do grupo em ventilação espontânea que necessitou de oxigênio. Os autores concluíram, que os pacientes com diagnóstico de COVID tanto em VPI, como os hipoxêmicos em ventilação espontânea, devem receber Dexametasona por 10 dias (79). Não existem estudos em crianças para corroborar com esses achados; mas a recomendação tem sido amplamente utilizada.

Transportes

Preferencialmente realizados com a utilização de máscaras cirúrgicas nos pacientes sem necessidade de oxigênio; e com Máscaras não reinalantes para os doentes hipoxêmicos em ventilação espontânea (80). A criança grave será transportada intubada e conectada ao respirador que deve ter filtro HMEF ou HEPA acoplado no ramo expiratório. Recomenda-se que a equipe esteja paramentada com os EPIS preconizados (49,75).

Fluidoterapia

O SSC recomenda para ressuscitação volêmica dos pacientes com choque, uso de cristaloides e sugere balanço neutro ou negativo após ressuscitação inicial (77). A maioria dos artigos sugerem normovolemia com estratégia conservadora (75% dos fluidos de manutenção) e o uso de diuréticos com cautela à medida que o balanço hídrico diário permanece positivo. Há um crescente reconhecimento da alta prevalência do acúmulo de líquidos nos doentes críticos e sua potencial associação com maior morbidade e mortalidade pela congestão pulmonar impedindo a troca de oxigênio alveolar (7,8) (33,49,75). Estudos observacionais entre crianças admitidas em UTI, evidenciam ligação entre o excesso de líquidos e o aumento das taxas de complicações incluindo: IRA, ventilação mecânica prolongada e morte (81, 82, 83).

Recomenda-se manter a euvolemia, considerando que 15 a 30% destes pacientes desenvolvem IRA; podendo surgir antes ou durante a internação hospitalar, com aumento do risco de morte. Recente

publicação (64) descreve que cerca de 31% dos doentes COVID-19 ventilados mecanicamente, e 4% dos não ventilados, necessitam de terapia de substituição renal, tornando importante a monitoração desta função orgânica.

Drogas vasoativas

Inotrópicos

A Epinefrina ou a Dobutamina podem ser requeridas em até 70% das crianças COVID-19 com choque persistente e despeito da ressuscitação fluídica inicial; ou em pacientes com diagnóstico de PARDS ventilados com PEEP elevados, na tentativa de melhorar o inotropismo. Considerar Milrinone, para os casos de baixo débito cardíaco com pressão arterial normal e extremidades frias, bem como na suspeita ou presença documentada de hipertensão pulmonar (52).

Na presença de disfunção miocárdica persistente, avaliar a possibilidade de choque cardiogênico associado a MIS-C e afastar miocardite. Nestas situações se deve realizar Ecocardiograma funcional, ECG, dosagem de Troponina seriada e provas hepáticas.

Vasopressores

A Norepinefrina é a droga de escolha para o choque com hipotensão. A Vasopressina, fica reservada como segunda opção, se PAM não for atingida após a titulação da Norepinefrina com Epinefrina, e normalização do cálcio iônico (77).

No choque refratário, sugere-se associar corticoides. Em crianças com choque séptico, a dose recomendada da Metilprednisolona é 50mg/m²/dia ou Hidrocortisona a 1mg/kg/dose a cada 6 horas. Enquanto nos adolescentes com peso > 60 Kg, utiliza-se 200mg/dia (77).

A monitoração hemodinâmica deve ser realizada nos pacientes graves em uso de drogas vasoativas; também nos quadros como MIS-C associados a COVID-19(2). O SSC sugere para os adultos infectados com SARS-CoV-2, o uso de parâmetros hemodinâmicos tais como: temperatura da pele, enchimento capilar, e/ou lactato sérico (77).

Cateter Nasal de Alto Fluxo (CNAF)

O uso do CNAF como modo de suporte ventilatório na COVID-19 tem sido muito debatido pelo risco na geração de aerossóis e disseminação (77). Porém se sabe que muitas pessoas têm sido salvas com essa medida, evitando-se a intubação e seus efeitos deletérios. Alguns guidelines se posicionam contra o uso do CNAF, enquanto outros tais como SSC e a *Society of Critical Care Medicine* sugerem como primeira linha de suporte ventilatório na pneumonia moderada por SARS-CoV-2(77, 84). A equipe deve estar devidamente paramentada, e o doente permanecer em isolamento com máscara cirúrgica em cima das

cânulas de alto fluxo, com porta fechada. Um estudo recente sugere que o uso de máscaras cirúrgicas sobre a cânula de alto fluxo pode reduzir a dispersão dos aerossóis (85). Deve-se optar por fluxos de 1-2L/Kg/min \leq 12kg, e 25-30L/min \geq 12kg (56). Vigiar para a necessidade de escalonar terapia (VNI ou IOT), se não há melhora em 30-60 minutos (49,75). Evidências indicam que o CNAF pode reduzir a taxa de intubação sem afetar a mortalidade em pacientes não selecionados com falência respiratória não hipoxêmica. Entretanto, o atraso na IOT pode aumentar a mortalidade (2).

Ventilação Não Invasiva (VNI ou VNIPP)

O mais recente guideline da *European Respiratory Society/American Thoracic Society* não faz nenhuma recomendação a favor ou contra o uso de VNI durante a pandemia, devido as insuficientes evidências; porém propõe considerar uma triagem cuidadosa para realização da VNI em pacientes selecionados, nos centros com experiência, e com proteção do meio ambiente (86, 87). Enquanto, o *SSC* sugere o uso da VNIPP com monitoração próxima e curto intervalo de reavaliação, nos pacientes COVID-19 com falência respiratória hipoxêmica, se CNAF não é disponível e não há indicação urgente para intubação endotraqueal (77). A VNI será indicada quando a relação (>221 SpO₂/FiO₂ <264) (75) e deve-se preferir o uso de “Capacete Helmet” ou “Máscara Full face” (75); entretanto, quando for necessária a utilização da “Máscara oronasal”, optar por circuito com ramo duplo e filtro “HMEF” ou “HEPA” acoplado ao respirador (75). Dados epidemiológicos, sugerem associação da VNI com a transmissão nosocomial do SARS-CoV-2 (52). Contudo, evidências indicam que esta pode reduzir a intubação e a mortalidade na SDRA moderada (88).

Ventilação por Pressão Positiva (VPP)

A VPP deve ser evitada pela possibilidade de gerar aerossóis. Recomenda-se a hiperoxigenação prolongada prévia a intubação, através do uso de outros suportes ventilatórios não invasivos. Porém. Se for necessária a utilização da VPP, optar por fluxos baixos com filtro HMEF acoplado entre a válvula expiratória e a máscara. Este procedimento deve ser breve, e realizado preferencialmente por 2 pessoas adequadamente paramentadas com os EPIS preconizados, visando menor exposição possível da equipe (49,75).

Intubação(IOT)

Indicada para os casos em que não há melhora da saturação (SO₂ $<$ 92-97% com Fio₂= 60%) a despeito do uso CNAF, VNI e posição prona. A IOT não deve ser postergada nos pacientes em VNI se a relação (SpO₂/FiO₂ $<$ 221); porém, o risco de contaminação da equipe e a hipoxemia do paciente são fatores que dificultam a execução. A intubação deve ser realizada em ambiente fechado, preferencialmente

por vídeo-laringoscopia, e o pessoal mais capacitado no momento deve intubar, em muitos centros sendo o anesthesiologista (39). Alguns manuscritos sugerem o uso de uma caixa de acrílico ou tenda de crupe, mas isso pode tornar a técnica mais difícil. Recomenda-se para o procedimento, a presença de 1 médico, 01 fisioterapeuta e 01 enfermeira, e se possível, deve ser precedido por hiperoxigenação prolongada, evitando-se a VPP. A sequência rápida de intubação (SRI) será administrada, prevenindo tosse e a consequente disseminação viral (49,75). A confirmação da IOT pode ser feita através da capnografia contínua e radiografia de tórax; recomenda-se o uso de sistema fechado de aspiração visando reduzir a produção de aerossóis. A monitoração hemodinâmica durante a intubação é mandatória, pois os pacientes podem apresentar hipotensão, seja pelo uso de PEEP e intravascular desidratado, como pelos efeitos adversos dos sedativos (2).

Ventilação Protetora

A pneumonia por COVID-19 é uma doença específica com achados diversos, tais como hipoxemia severa associada a complacência respiratória com valores próximos ao normal (2, 89). Não está claro a associação com formas diversas de SDRA, que se beneficiariam de uma nova estratégia ventilatória (2, 90). No estudo de Gatinone e col (86) em pacientes adultos, foi sugerido formas de apresentações distintas da pneumonia COVID-19 e uma classificação fenotípica para SDRA em 2 subtipos descritos a seguir, identificados na maioria das vezes pelas imagens da TC de tórax, e são afetados por diferentes mecanismos fisiopatológicos. A sua aplicabilidade na pediatria é ainda desconhecida; embora, os adolescentes parecem apresentar um padrão de pneumonia semelhante aos adultos.

Tipo L: As imagens acometem mais a periferia pulmonar, e caracteriza-se por: elastância diminuída, complacência aumentada, redução da relação ventilação/perfusão pulmonar, baixa recrutabilidade. O primeiro passo para reverter a hipoxemia é o aumento da FIO₂; podendo-se utilizar VNI, CPAP ou CNAF. Nos pacientes em VPI com hipercapnia, pode-se permitir VC (volumes correntes) mais altos (8-9ml/Kg), em face a alta complacência pulmonar, com maior tolerância as mudanças e sem risco de injúria pulmonar induzida pelo ventilador (VILI) (89).

Tipo H: caracterizada por elastância aumentada, complacência reduzida, Shunt D>E, aumento do peso pulmonar e alta recrutabilidade. Estes casos devem ser tratados como SDRA clássica, incluindo: uso de altos PEEPS se hemodinâmica permitir, posição prona precoce, e suporte extracorpóreo se a VPI tradicional falhar (89).

O SSC publicou que os pacientes COVID-19 em ventilação, deveriam ser manejados similar a outros doentes com falência respiratória aguda (77). Salienta-se que o maior objetivo da VPI nesta situação, é evitar injúria pulmonar induzida pelo ventilador (VILI), enquanto facilita as trocas gasosas através da ventilação protetora (2). Por isso, os guidelines sugerem que os intensivistas sigam a recomendação padrão

para o tratamento da SDRA, evitando superdistensão, hiperóxia, e o colapso cíclico alveolar. Abaixo, descrevemos os parâmetros ventilatórios sugeridos.

Ventilação protetora recomendada

VC: 5-7ml/kg sugerido pelo consenso de VPI para a COVID pediátrico (75). O SSC recomenda nos adultos/adolescentes, baixos volumes correntes (6-8ml/kg) (77).

Drive Pressure: 15(75).

PEEP: titular o PEEP para saturação mínima tolerável. Em geral, em torno (8-10 cm H₂O) (75). O SSC sugere, se necessário a utilização de estratégia ventilatória com PEEP>10cmH₂O, deve-se monitorar para o surgimento de barotrauma (77).

Pplatô: 28-32 (evitando a sobrecarga do VD) (75). O SSC recomenda Pplatô <30cmH₂O (77).

FiO₂: Titular FiO₂ para manter SO₂ (92-96%), e PO₂>60 para os casos PARDS moderada; aceitar SO₂ de até 88% para PARDS grave (75).

Hipercapnia permissiva: tolerar CO₂ mais alto, desde que o PH > 7.2 (77)

*SSC: *Surviving Sepsis Campaign*

Bloqueadores Neuromusculares (BNM)

Utilizados nas primeiras 48h, nos casos PARDS graves, difíceis de ventilar (PO₂/FiO₂<150), evitando a assincronia entre paciente/ventilador, e o conseqüente aumento da pressão transpulmonar. O SSC sugere preferencialmente que seu uso seja intermitente; porém, se permanece a falta de sincronia entre o paciente/ventilador, a necessidade de sedação profunda, e da ventilação em posição prona ou o persistente aumento do platô, deve-se optar pela infusão contínua, facilitando a ventilação protetora (77). Os BNM podem ser descontinuados, quando a relação PO₂ /FiO₂>150(77).

Posição prona

Indicada precocemente, devido a sua associação com redução da mortalidade em outras causas de SDRA severa. Sugere-se tempo de prona (12-16h) por dia (77), na vigência de hipoxemia importante (PO₂/FiO₂<150) ou elevadas pressões da via aérea, podendo ser descontinuada quando PO₂/FiO₂>150 (75). Devido à tendência do SARS-CoV-2 afetar a periferia e áreas dorsais do pulmão, a pronação promove a condição ideal para uma resposta positiva a oxigenação (2). Um artigo recente em adultos COVID-19, sugere uso da posição prona nos pacientes conscientes e hipoxêmicos em suporte ventilatório não invasivo, com evidência de melhora da oxigenação (91).

Manobras de Recrutamento

O SSC sugere manobras de recrutamento para os pacientes COVID-19 ventilados mecanicamente com hipoxemia persistente a despeito da otimização da ventilação (77).

Cuidados nos Pacientes em Ventilação Mecânica Invasiva (VMI)

Utilizar filtro HMEF ou HEPA no ramo expiratório do circuito (49,75).

Clampar o tubo endotraqueal, em caso de desconexão (49).

Equipe devidamente paramentada com EPIS preconizados para o atendimento, bem como na realização de procedimentos geradores de aerossóis (49,75).

Evitar fisioterapia respiratória, exceto na presença de muco ou rolha (80).

Definir um supervisor (Coach) para o gerenciamento de pessoal na colocação e retirada dos equipamentos de proteção individual (EPIS) (49).

Extubação

Este procedimento deve ser realizado de maneira programada, evitando-se ao máximo o período de geração de aerossóis e a conseqüente exposição dos profissionais. Alguns manuscritos sugerem o uso de uma caixa de acrílico ou tenda de crupe. A equipe deve estar adequadamente paramentada com os EPIS recomendados. A cânula deverá ser retirada e posta em saco plástico fechado para ser descartada, e o paciente colocado em alguma modalidade de suporte ventilatório previamente definido (49,75).

Antibioticoterapia/Antivirais/Imunomoduladores

Atualmente não há nenhum agente aprovado pelo FDA para o tratamento da COVID-19 em pediatria. Na criança internada, diante da evidência de infecção secundária, antibioticoterapia apropriada deve ser adicionada até resultados de exames (80). Associar o tratamento para Influenzae (oseltamevir por 5 dias) em época de prevalência desse vírus, devido ao risco de coinfeção (25, 26), porém desde o surgimento da pandemia os casos de influenzae praticamente desapareceram ou reduziram. Descrevemos abaixo, a recomendação padrão sugerida:

Casos moderados com pneumonia

Azitromicina acima 1 ano, (10mg/kg no 1º dia seguido de 5mg/kg por 4 dias) ou Claritromicina abaixo de 1 ano + Ampicilina (50mg/kg/dose de 6-6h) ou Amoxicilina (80-90mg/kg/dia de 8/8h) durante 10 dias) (49,75).

Casos graves com sepse

Azitromicina acima 1 ano, (10mg/kg no 1º dia seguido de 5mg/kg por 4 dias) ou Claritromicina abaixo de 1 ano + Cefotaxima ou Ceftriaxone (se suspeita de infecção bacteriana superposta), até resultados de exames (RT-PCR ou IGG/IGM para COVID-19), quando poderemos descalonar terapia (49,75).

Em situações de deterioração clínica, e suspeita de infecção hospitalar

Substituir Ceftriaxone por Piperacilina+ Tazobactam, 300 mg/Kg/dia dividida cada 6 ou 8hrs (38). Associar Vancomicina (15mg/kg/dose de 6-6h, dose máxima de 500mg) para os casos internados com doença severa, desconhecendo se o doente tem Estafilococos Metilcilina resistente (49).

Pacientes hospitalizados nos últimos 6 meses

Substituir Ceftriaxone por Piperacilina+ Tazobactam, 300 mg/Kg/dia dividida cada 6 ou 8hrs (49).

Antivirais e imunomoduladores

Na pediatria, os dados ainda são poucos sobre o uso de antivirais e imunomoduladores. Considerações gerais tais como condições de base, severidade da doença, e potencial toxicidade da droga ou interação medicamentosa, podem sugerir decisões individualizadas (51). A seguir descrevemos os principais antivirais e imunossupressores:

A. Cloroquina/hidroxicloroquina

Drogas utilizadas na população pediátrica para o tratamento e prevenção da malária e artrite reumatoide. Estas medicações têm sido propostas e analisadas em vários estudos experimentais na doença COVID-19, entretanto o uso de rotina não seria recomendado. As Sociedades de Pediatria não as recomendam, devido aos seus efeitos adversos e falta de eficácia comprovada (74).

Até o momento, vários ensaios clínicos randomizados não demonstraram benefício desta medicação no tratamento de adultos hospitalizados com COVID-19 (92), nem como profilático pós-exposição (93), tampouco nos casos leves a moderados, nos primeiros dias de doença. A OMS, o FDA, a Sociedade Americana e Brasileira de Infectologia e o Instituto Nacional de Saúde (NIH) recentemente recomendaram que não sejam usadas, exceto em pesquisas clínicas devido à falta de benefícios comprovados e potencial toxicidade (94). O estudo *Recovery*, demonstrou que após cerca de 28 dias, 25,7% dos pacientes que fizeram uso de hidroxicloroquina haviam morrido, em comparação com 23,5% dos que receberam apenas cuidados hospitalares habituais; concluindo, que não houve efeito benéfico desta

medicação nos pacientes COVID-19 hospitalizados (95). O SSC sugere que as evidências são insuficientes para recomendação nos casos críticos (77).

B. Lapinavir/Ritonavir

Inibidor de proteases do vírus do HIV, que tem atividade *in vitro* contra o SARS-CoV-2. O SSC se posiciona contra o uso rotineiro de antivirais nos pacientes COVID-19 (77), e os painelistas do guideline para tratamento da COVID-19 não recomendam o seu uso ou de outros inibidores das proteases do HIV (AIII) no tratamento destes pacientes (55).

O estudo *Recovery* também demonstrou que estas medicações não oferecem benefício na sobrevida em doentes hospitalizados e podem ter riscos associados.

C. Remdesivir (GS-5734)

Uma pró-droga análoga do nucleosídeo, com metabolismo hepático, que tem efeito inibitório no coronavírus animal e humano, vem sendo testado de forma experimental para o tratamento de casos severos da COVID-19, e foi autorizado pelo FDA para uso nos adultos hospitalizados em estado grave; parece ser eficaz no tempo de recuperação, sendo importante monitorar os seus efeitos adversos mais frequentes, tais como: hipocalcemia, anemia, trombocitopenia, níveis aumentados de transaminases e coloração amarelada da pele (96). Em um estudo randomizado duplo cego conduzido pelo *National Institute for Allergy and Infectious Disease* (NIAID), envolvendo 1063 doentes com apresentações graves da doença, houve redução de 31% no tempo médio de internação (de 15 para 11 dias). Os painelistas do guideline para o tratamento da COVID-19, recomendam o seu uso para os adultos hospitalizados com doença severa nas seguintes situações: a) pacientes não intubados e com $SO_2 < 94\%$, 5mg/kg no primeiro dia, seguido de 2,5 mg/kg dose de manutenção por 5 dias (IA); b) doentes em VPI ou ECMO por 5-10 dias (IB). Nenhuma triagem clínica incluiu crianças (55), no entanto a Sociedade Europeia de Pediatria sugere o seu uso nos quadros respiratórios graves e PARDS em pediatria (97). O SSC sugere o uso de Remdesivir endovenoso apenas para os adultos COVID-19 que não requerem VPI (moderada qualidade de evidência), enquanto se posiciona contra o uso nos pacientes críticos em VPI (77). Uma triagem duplo-cega, placebo controlada que usou o Remdesivir em pacientes adultos COVID-19 com evidência de infecção respiratória baixa, incluiu 1062 pacientes (541 grupo Remdesivir e 521 grupo controle), e observou uma redução do tempo médio de internação (10 dias x 15 dias), bem como redução nas taxas de mortalidade em 15 dias (6,7% x 11,9%) e em 29 dias (11,4% x 15,2%); concluindo que o Remdesivir foi superior ao placebo no encurtamento do tempo de recuperação nestes pacientes (98).

Anakinra

Trata-se de uma versão recombinante e ligeiramente modificada da proteína antagonista do receptor da interleucina-1 (IL-1), utilizado na artrite reumatoide, que tem se mostrado eficaz na redução dos sintomas respiratórios graves relacionados a COVID-19, em que a gravidade está associada a tempestade inflamatória. Em um estudo francês com 29 casos, foi associado a recuperação em mais de 70% dos pacientes, com redução progressiva da proteína C reativa em 21 dias e melhora da função respiratória em 72%; a sobrevivência foi de 90% (99). Esta droga recentemente recomendada na pediatria, em casos de MIS-C refratários ao tratamento com Imunoglobulina e Corticosteroides (97).

D. Tocilizumab

Anticorpo monoclonal anti-receptor de IL-6 humano, que se liga com alta afinidade a este, evitando a ligação da IL-6, tornando-a incapaz de gerar dano imune as células e amenizando a resposta inflamatória. Estudos de avaliação dos imunomoduladores ainda estão em andamento; incluindo o antagonista do receptor de IL-6, como tratamento para síndrome de liberação de citocinas com resposta inflamatória severa tardia presente na COVID-19, que poderão ser úteis em alguns casos graves. A droga pode ser usada em adultos sendo recomendada pelo CDC nos casos críticos. Recentemente, tem sido sugerido o seu uso no tratamento da MIS-C em pediatria não responsiva a Imunoglobulina e Corticoide; entretanto, não se tem dados para uso na PARDS. (97). A dose recomendada é de 4-8mg/kg com dose inicial (400mg infusão contínua em mais de 1h).

H. Infliximab

Trata-se de um anticorpo monoclonal quimérico humano-murino que se liga com alta afinidade as formas solúveis e transmembranais do Fator de Necrose Tumoral alfa (TNF alfa), mas não a linfotoxina (TNF beta). Aprovado para o tratamento de doenças autoimunes, incluindo: colite ulcerativa, Doença de Crohn, Artrite reumatoide e Psoríase. Seu uso tem sido indicado nos casos de MIS-C associada a COVID-19, com função cardíaca normal e dilatação coronariana ou aneurisma, conforme tratamento sugerido pelo KD guideline (97). A administração do Anti-TNF para tratamento destas doenças leva a redução das citocinas inflamatórias (Robison 2020). Sugere-se para o tratamento, uma única dose 5mg/kg de peso.

I. Imunoglobulina

Tem sido sugerida sua utilização na dose 400mg/kg/dia durante 4 a 5 dias ou de 2g/kg nas primeiras 24h, isolada e associada terapias adjuvantes como: Esteroides, Infliximab e Anakinra, para as crianças infectadas pelo SARS-CoV-2 com apresentações clínicas que se enquadram na classificação de

MIS-C (52, 97). Entretanto, o SSC se posiciona contra o uso rotineiro nos pacientes adultos COVID-19(77).

J. Plasma Convalescentes

Coletado de doadores que se recuperam da COVID-19, contendo anticorpos contra o vírus SARS-CoV-2. Embora exista sugestão recente para utilização nos casos graves, o SSC se posiciona recentemente contra a utilização rotineira nos pacientes adultos COVID-19 devido a fraca recomendação e baixa qualidade de evidência (77). Até o momento, não há estudos em crianças.

Anticoagulação

A população adulta COVID-19 tem um risco aumentado de trombose venosa, sendo a incidência da TEP maior que a TVP, que é superior ao AVC, e por sua vez é mais frequente que a obstrução arterial trombótica. O guia clínico para anticoagulação dos pacientes COVID-19(35), sugere profilaxia trombótica para os adultos hospitalizados; e aumento das doses nos casos críticos, recomendando o tratamento com verificação dos níveis de Anti-Xa para as situações com evidência de TVP (35).

Na pediatria, ainda é desconhecido se a infecção pelo SARS-CoV-2 confere risco único para trombose durante a doença crítica (100). Muitas condições adicionais predispoem a formação de trombos e podem estar presentes na criança admitida com COVID-19; os fatores de risco incluem: história pessoal ou familiar de trombose, idade pós-púbere, redução da mobilidade, queimaduras, malignidade, indícios de estase venosa e baixo débito cardíaco, terapia com estrógeno, infecção sistêmica ativa, obesidade, desidratação severa, cirurgia recente ou trauma. Logo, na ausência de um score de risco preditivo, sugere-se que a avaliação do risco pediátrico e considerações da profilaxia anticoagulante devem ser cuidadosamente definidas, especialmente nos casos de MIS-C (100).

As recomendações dos especialistas descritas a seguir, envolvem testes já discutidos, com ênfase no aumento dos D-dímeros e plaquetopenia moderada. O uso de Ultrassom Doppler pode ser considerado nas situações de risco para trombose acima descritas (100).

A. Profilaxia trombótica

Indicada apenas para os adolescentes hospitalizados com pelo menos 2 fatores de risco e sem contraindicações. Também nos casos de MIS-C com D-dímeros abaixo de 2000 ng/ml (97). Dose sugerida: Enoxaparina (1mg/kg 1x dia) para os pacientes com peso abaixo de 60kg, e (40mg 1x dia) acima de 60 kg (100).

B. Anticoagulação terapêutica

Indicada nas crianças que receberam anticoagulação prévia à admissão; para aquelas que fizeram uso de ECMO; e nas que experimentam trombose recorrente relacionadas a acesso venoso, balanceando o risco de sangramento. Também sugerida nos casos de MIS-C com valores de D-dímeros acima de 2000ng/ml (97). Dose sugerida: Enoxaparina (1mg/kg/dose de 12/12h) nos pacientes com peso abaixo de 60kg ou 40mg de 12/12h acima de 60kg, almejando manter o Anti-Xa em níveis terapêuticos (100).

Segue abaixo, Protocolo da UERJ de Anticoagulação de acordo com os valores de D-dímeros, embasado nas recomendações para adultos com doença COVID-19 (101).

D-dímeros acima de 1000: recomenda-se dosagem seriada deste.
D-dímeros entre 3000-5000: Enoxaparina profilática (1mg/kg/dia).
D-dímeros acima de 5000 e com suspeita de trombose venosa: Enoxaparina terapêutica (1mg/kg/dose de 12/12h) e associar Doppler venoso para confirmação.
Anticoagulação plena com heparina fracionada: sugerida nos pacientes adolescentes que apresentem doença trombótica semelhante aos adultos graves. (101, 102,103).
*Valores de D-dímeros em ng/ml

Recentemente, a Sociedade Europeia de Pediatria e de Terapia Intensiva pediátrica recomenda como ponto de corte para Anticoagulação terapêutica na síndrome hiperinflamatória associada a COVID-19(MIS-C), valores de D-dímeros superiores a 2000 ng/ml (97).

C. Trombolítico

Pode ser considerado nas situações de instabilidade hemodinâmica associada a hipóxia refratária ou disfunção ventricular direita, sugerindo o diagnóstico de tromboembolismo pulmonar (TEP) ou nos casos de trombose venosa profunda (TVP) extensa. Porém, esta decisão deve ser coordenada por um time de especialistas, incluindo: intensivista, hematologista e intervencionista (100).

Terapias Adicionais

A. Óxido Nítrico Inalatório (NOi)

Considerar seu uso na PARDS graves quando a vasoconstrição pulmonar hipóxica reflexa é presumida, não existindo melhora da oxigenação a despeito da otimização da ventilação e das medidas de resgate; bem como na hipertensão pulmonar documentada por Ecocardiografia (75). O NOi pode melhorar a oxigenação na falência respiratória refratária, porém não modifica a sobrevida nos casos de

SDRA associados a COVID-19(2). O SSC se posiciona contra o uso rotineiro NOi nos pacientes COVID-19 em VPI (77).

B. Ventilação Oscilatória de Alta Frequência (VOAF)

A princípio contraindicada por ser geradora de aerossol. Alguns serviços com experiência nesta modalidade ventilatória consideram o seu uso nos casos com hipoxemia refratária e redução da complacência pulmonar, titulando a pressão média das vias aéreas (Pwa). Recomenda-se para realização da VOAF, ambientes com pressão negativa (75).

C. Oxigenação por membrana Extracorpórea (ECMO)

Embora a maioria das crianças com COVID-19 apresentem sintomas leves a moderados, algumas desenvolvem insuficiência respiratória grave e PARDS e outras disfunção cardiovascular importante associada aos quadros de MIS-C. A ECMO pode salvar vidas em pacientes com formas graves de Síndrome do desconforto respiratório agudo ou comprometimento cardio-circulatório refratário. Estando indicada em pacientes com alto risco de morte, as decisões devem ser individualizadas na COVID-19.

A oxigenação por membrana extracorpórea Veno-Venosa (V-V) é uma estratégia de resgate, podendo ser indicada na hipoxemia persistente refratária a despeito da utilização de outras medidas, pela evidência da possível melhora na sobrevida (49,75); embora quadros respiratórios graves de PARDS sejam raros na COVID-19 em pediatria. A maior indicação da ECMO do tipo Veno-Arterial (V-A) será para a MIS-C com choque cardiogênico refratário ou vasoplegia com síndrome de perda capilar. Estes casos deveriam ser manejados prontamente e também realizar consulta com especialistas em ECMO.

Contudo, A ECMO pode ser problemática devido ao acúmulo de citocinas e a hipercoagulabilidade da COVID-19 (102). Em uma reportagem inicial com 28 adultos que receberam ECMO, 14 morreram, 9 ainda permaneciam em uso da terapia e somente 5 evoluíam bem (104). Os dados do registro da ELSO internacional, no entanto, mostram uma sobrevida em torno de 50-60% (105).

Logo, a decisão de prover terapias muito avançadas para poucos na pandemia, deve ser contrabalançada com o requerimento de cuidados menos avançados para muitos, refletindo a disponibilidade de pessoal e recursos da instituição. A ECMO somente deve ser realizada em centros com experiência comprovada. As indicações, instalação e manuseio ECMO estão descritas nas orientações ELSO para insuficiência cardíaca e respiratória no site da ELSO (www.else.org).

Terapias empíricas

A. Ivermectina

Droga antiparasitária, também com efeitos na replicação viral do HIV, pesquisas iniciais publicadas *Antiviral Research* apontaram para inibição do SARS-CoV-2 in vitro. Em alguns países Sul Americanos, esta medicação tem sido usada na prevenção da COVID-19, porém, o FDA sugere que não tem eficácia comprovada. Embora existam estudos em andamento, um deles na Universidade de Navarro, porém ainda não há evidência suficiente para seu uso nos adultos ou em pediatria (106). Um estudo duplo-cego, randomizado publicado no JAMA (Março 2021) demonstrou que o uso da Ivermectina não teve eficácia como tratamento em pacientes adultos com sintomatologia moderada e RT-PCR positivo para COVID-19, quando comparado ao grupo placebo (107).

B. Vitamina D

Não há evidência concreta na literatura para o seu uso no tratamento da COVID-19. Entretanto, como preventivo, existe evidência por um estudo retrospectivo em adultos que pacientes com níveis séricos normais teriam doença menos graves (108). Logo, sugere-se continuar as recomendações de administração diária para manutenção da saúde óssea e muscular. A suplementação de 200U/dia nos lactentes, 400U/dia nos pré-escolares, 1000U/dia é sugerida para os escolares e adolescentes. Entretanto, em uma triagem clínica randomizada envolvendo 240 pacientes hospitalizados com doença COVID moderada a severa, o uso de uma única dose de 200.000UI de Vitamina D3, quando comparada com o grupo placebo, não reduziu significativamente o tempo de permanência hospitalar (109).

C. Zinco

Estudos in vitro têm demonstrado que a ação de compostos ionósforos associados a altos níveis de zinco inibem a replicação de diversos vírus RNA, incluindo influenzae, VSR, alguns piconavírus; e no SARS-CoV-2, por inibição da RNA polimerase viral. Porém, ainda sem evidência científica para recomendação formal na COVID-19.

Tratamento da MIS-C

As crianças que se apresentam com febre e inflamação multisistêmica deveriam ser manejadas com estratégias paralelas, incluindo administração de cristalóide e antibiótico precoce para a Síndrome do Choque tóxico presumido (TSS), tais como (Cefalosporinas, Clindamicina e Vancomicina) quando indicado (58). Drogas vasoativas são requeridas para manejo da disfunção cardíaca e choque na maioria das vezes, como descrevemos anteriormente (58).

Recentemente foi sugerido pelas Sociedades Europeias de Pediatria, Neonatologia e Terapia Intensiva Pediátrica, que as terapêuticas de escolha para a PIMS-TS ou MIS-C são dependentes das manifestações fenotípicas (KD-Like ou Apresentação não específica) e dos achados de alto risco ou severidade da doença (97). O primeiro passo para o tratamento, além das medidas gerais de suporte e antibióticos, é o uso de Imunoglobulina endovenosa (2g/kg IV, dose única; ou menos comumente 400mg/kg/dia por 4 a 5 dias) isolada ou em combinação com esteróides (Metilprednisolona, 2mg/kg/dia em 2 doses divididas de 12/12h por 5 dias), e na doença severa ou refratária usar pulsoterapia (30mg/kg/dia com dose máxima de 1000 mg por 3 dias). Reserva-se para segunda linha de tratamento, a terapia biológica com inibidores de IL-1 e IL-6 e TNF (Anakinra, Tocilizumab, Infliximab) (57,58). Também, tem sido sugerido o uso da Heparina de baixo peso molecular para profilaxia trombótica (veja Anticoagulação), e a Aspirina (AAS) como anti-inflamatório em baixas doses (3-5 mg / kg / dia, com dose máxima de 81 mg dia) é a recomendação nos pacientes com MIS-C e achados KD Like, incluindo aneurisma de coronárias ou aorta e trombocitose (58,97). Segue abaixo descrição do tratamento da MIS-C de acordo com as apresentações fenotípicas:

- **MIS-C com Disfunção Miocárdica com ou sem dilatação coronariana:** Imunoglobulina, Corticoide; considerar Anakinra ou Tocilizumab nos casos refratários ao tratamento inicial; Anticoagulação profilática na maioria dos pacientes, e Anticoagulação terapêutica se evidência de trombo ou D-dímeros acima de 2000ng/ml (97);
- **MIS-C com Choque e vasoplegia com Função Cardíaca normal:** Imunoglobulina, Corticoide, Vasopressores (Norepinefrina); considerar Anakinra ou Tocilizumab nos casos refratários ao tratamento inicial; Anticoagulação profilática na maioria, e Anticoagulação terapêutica reservada para os casos de trombose ou D-dímeros acima de 2000ng/ml (97);
- **MIS-C com Função Cardíaca normal e dilatação coronariana (KD):** Imunoglobulina, Corticoide, Aspirina (AAS); e Infliximab para os casos não responsivos (97).

VACINAS

A mensuração da imunidade ao SARS-CoV-19 é a chave para o entendimento da COVID-19. O desenvolvimento rápido de vacinas que vem ocorrendo recentemente, a partir do esclarecimento da resposta imunológica, envolve a produção de anticorpos anti-SARS-CoV-2 (IGA, IGM e IGG), mais especificamente contra as proteínas virais de superfície (S), membrana (M) e nucleosídeo (N) (36). Como um dos maiores feitos da ciência na história da medicina, vacinas foram desenvolvidas, testadas e estiveram prontas para uso em menos de 9 meses. Os dados iniciais são extremamente positivos em milhares de pacientes testados em estudos randomizados e duplo cegos.

Segundo documento emitido pela OMS em 23 de dezembro de 2020, existiam até então, 42 vacinas em fase clínica (10 em fase 3), 151 em fase pré-clínica e 193 candidatas a vacina, (76). Cinco variedades receberam autorização para uso emergencial na Europa e América e já estavam em uso clínico em dezembro de 2020 e início de 2021. Elas são ou baseadas em mRNA (Pfizer-BioNtech e Moderna) ou em uso de Adenovírus carreador atenuado (Astra-Zeneca/Oxford e Jensen & Jensen, para citar apenas 4 delas. O Brasil está utilizando vacinas produzidas em consórcios internacionais com institutos brasileiros.

Alguns países começaram a vacinação pelos profissionais de saúde e residentes em lares para idosos. No Brasil, o início da vacinação ocorreu em 20 de Janeiro de 2021. Em Maio de 2021 o Canada foi o primeiro país do mundo a autorizar o uso de uma vacina (mRNA da Pfizer-BioNtech) em pediatria (faixa etária de 12 a 16 anos), seguido uma semana após pelos Estados Unidos.

NOVAS CEPAS DO SARS-CoV-2

Algumas variantes do SARS CoV-2 surgiram a partir de setembro 2020. Dentre as principais cepas identificadas estão a VOC202012/01 ou B.1.1.7 (descrita pela primeira vez no Reino Unido), e a variante P.1 linhagem B.1.1.28 (identificada inicialmente no Japão) em viajantes procedentes do Amazonas, Brasil (110). Recentemente, vem sendo descritas a variante procedente da África do sul, e a variante (B.1.617.2) proveniente da Índia (considerada mais contagiosa em comparação inicial a variante Britânica).

A variante VOC 202012/01 parece ter aumentado de forma significativa a transmissibilidade em relação as demais, e se tornou dominante em grande parte do Reino Unido. Além disso, foi descrito que pessoas infectadas com esta cepa, podem ter um risco maior de óbito (110).

Segundo o documento “Atualização epidemiológica: variantes de SARS-CoV-2 nas Americas” de 26 de janeiro de 2021, 52,2% dos casos tipificados de SARS-CoV-2 em dezembro de 2020 foram causados pela variante P1; e em janeiro 2021, essa proporção aumentou para 85,4%. Enquanto isso a frequência de outras linhagens diminuiu de 96,3% entre março e novembro de 2020, para 8,3% em janeiro de 2021(110).

Diante da atual situação epidemiológica orienta-se (111):

1. Identificação precoce dos casos suspeitos de Síndrome Gripal (SG) e Síndrome Respiratória Aguda Grave (SRAG) e notificação imediata.
2. Coleta de Amostra para RT-PCR dos casos suspeitos em tempo oportuno (preferencialmente, entre o terceiro e o sétimo dia do início dos sintomas).
3. Isolamento dos casos:
 - A) Indivíduos com SG e confirmação para COVID-19 por qualquer um dos critérios (clínico, clínico-epidemiológico, clínico-imagem ou clínico-laboratorial), recomenda-se o isolamento, podendo ser suspenso após 10 dias do início dos sintomas, desde que 24h afebril e sem uso de antitérmicos.
 - B) Indivíduos com SRAG e confirmação para COVID por qualquer um dos critérios citados acima, recomenda-se o isolamento, podendo-se suspender após 20 dias do início dos sintomas ou após 10 dias com resultado RT-PCR negativo, desde que 24h sem sintomas, sem uso de antitérmicos e remissão dos sintomas respiratórios, mediante avaliação médica.
4. Monitoramento de Contatos: todos os contatantes próximos devem ser isolados e monitorados diariamente por 14 dias após a data do último contato com o caso suspeito ou confirmado de COVID-19, verificando-se o eventual aparecimento de sinais e sintomas compatíveis com doença; e na presença destes, estas pessoas deverão ser encaminhadas imediatamente para avaliação clínica em um serviço de saúde.

CONCLUSÃO

A doença causada por coronavírus (SARS-CoV-2), originada na China em dezembro 2019 e definida pela OMS como COVID-19, é altamente contagiosa, sendo menos frequente na pediatria quando comparada aos adultos. As formas de apresentações são variadas na criança, com diferentes síndromes clínicas e gravidades, tais como: casos assintomáticos, sintomas leves inespecíficos, pneumonias, até a previamente desconhecida Síndrome Inflamatória Multissistêmica (MIS-C ou PIMS-TS). Logo, os sinais e sintomas podem ser semelhantes a outras infecções virais, sendo necessário um alto índice de suspeita clínica.

Ressalta-se na literatura, a presença de coinfeção com outros vírus em até 40% das crianças; também os lactentes e os menores de 5 anos apresentam maior propensão a quadros mais severos; além das comorbidades serem consideradas fatores de riscos adicionais (obesidade sendo frequente), influenciando na gravidade da doença. Os adolescentes parecem cursar com quadros clínicos semelhante aos adultos, com pneumonia hipoxêmica e alguns casos de PARDS.

Infelizmente, ainda não existe nenhuma terapia específica para a COVID-19, tornando importante o tratamento de suporte. Portanto, o entendimento das características da doença é fundamental para a precoce identificação, diagnóstico, e terapêutica, contribuindo para melhorar o prognóstico dos casos severos e redução da mortalidade.

REFERÊNCIAS

1. Jaqueline SM et al. (2020). Coronavirus Disease 2019 in Critical ill Children: A Narrative Review of the Literature. *Pediatr Crit Care Med*.
2. Davis A et al. (2020). Severe Covid-19. *New Engl J Med*, May 15.
3. Zhikang YE et al. (2020). Efficacy and safety of corticosteroids in COVID-19 based on evidence for COVID-19, other coronavirus infections, influenza, community-acquired pneumonia and acute respiratory distress syndrome: a systematic review and meta-analysis. *CMAJ*, doi:10.1503/cmaj 200645.
4. Wu Z et al. (2020). Characteristics of and important lessons from the coronavirus disease 2019(COVID-19) outbreak in China; Summary of a report of 72314 cases from the Chinese Center for Disease Control and Prevention. *JAMA*.
5. Bhatraju PK et al. (2020). Covid-19 in critically ill patients in the Seattle region-cases series, *N Engl J Med*, 382: 2012-2022. doi:10.1056/NEJMoa2004500.
6. Gu H et al. (2016). Angiotensin-converting enzyme 2 inhibits lung injury induced by Respiratory Syncycial Vírus. *Sci Resp*, 6: 19840.
7. Lee PL et al. (2020). Are children less susceptible to COVID-19? *Microbiol Infect*.
8. Wu Z et al. (2020). Characteristics of and important lessons from the coronavirus disease 2019(COVID-19) outbreak. *JAMA*.
9. Livingston E et al. (2020). Coronavirus Disease 2019(COVID-19) in Italy. *JAMA*.
10. Korean Society of Infectious Diseases et al. (2020). Reporter in the epidemiological features of coronavirus disease 2019 (COVID-19). *J. Korean Med Sci*; 35: e112.
11. Jones VG et al. (2020). COVID-19 and Kawasaki Disease: Novel Virus and Novel Case. *Hosp Pediatr*. 10(6): 537-540. doi:10.1542/hpeds.2020-0123
12. Choi S-H et al. (2010). Epidemiology and clinical features of coronavirus disease2019 in children. *CEP* 4: 125-132.
13. Fanf F et al. (2020). Facing the pandemic of 2019 novel coronavirus infections: the pediatric perspectives. *Zhonghua Er Ke Za Zhi*, 58: 81-88.
14. Novel Coronavirus Pneumonia Emergency Response Epidemiology Team (2020). The epidemiological characteristics of on outbreak of 2019 novel coronavirus disease (COVID-19) in China. *Zhonghua Liu Xing Bing XueZa Zhi*, 41:145-151.
15. American Academy of Pediatrics (2019). Children and COVID-19: State-Level Data Report. Available at: <https://services.aap.org/en/pages/2019-novel-coronavirus-covid-19-infections/children-and-covid-19-state-level-data-report/> (Accessed on October 06, 2020).

16. CDC COVID data tracker (2020). Demographic trends of COVID-19 cases and deaths in the US reported to the CDC. Available at: <https://www.cdc.gov/covid-data-tracker/index.html#demographics> (Accessed on October 06, 2020).
17. Zhang L et al. (2020). What we so far about Coronavirus Disease 2019 in children: A meta-analysis of 551 laboratory-confirmed cases. *Pediatric Pulmonology*, 1-13.
18. CDC (2020). Coronavirus Disease 2019 in Children-United States, February 12-April2, Covid-19 Response Team.
19. Dong Y et al. (2020). Epidemiological Characteristics of 2143 pediatric patients with 2019 coronavirus disease in China. *Pediatrics* 2020; online ahead of print. doi:10.1542/peds.2020-0702.
20. EDE (2020). <https://www.ede.gov/mmwr/mm6914e4.htm?scid=mm6914e4w>.
21. CDC COVID-19 Response Team (2020). Coronavirus Disease 2019 in Children-United States, *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*, 69(14): 422-6.
22. Chao Y et al. (2020). Clinical Characteristics and Outcome of Hospitalized and Critically Ill Children and adolescents with Coronavirus Disease 2019 at a Tertiary Care Medical Center in New York City. *J Pediatr*, 223: 14-19.
23. Xu Y et al. (2020). Characteristics of pediatric SARS-CoV-2infection and potential evidence of persistent fecal viral shedding. *Nat Med.*, 26: 502–505.
24. Zheng F et al. (2020). Clinical Characteristics disease 2019 in Hubei, China. *Curr Med Sci*. doi:10.1007/s11596-020-2172-6.
25. Xia W et al. (2020). Clinical and CT features in pediatric patients with COVID-19 infection: Different points from adults. *Pediatr Pulmonol*, 55(5):1169-1174. doi:10.1002/ppul.24718.
26. Heimdal I et al (2019). Human coronavirus in hospitalized children with respiratory tract infections: A 9-years population-based study from Norway. *J Infect Disease*, 219: 1198-1206.
27. Shekerdemian LS et al. (2020). Characteristics and Outcomes of Children with Coronavirus Disease 2019(COVID-19) Infection Admitted to US and Canadian Pediatric Intensive Care Units. *Jama Pediatrics*, 174(9): 868-873. doi:10.1001/jamapediatrics.2020.1948.
28. Coronavirus Disease 2019 (2020). Infection Control Guidance. CDC center for Disease Control and Prevention.
29. Christakis D (2010). School reopening-the pandemic issue that is not getting its due. *JAMA Pediatr*. doi:10.1001jamapediatrics.2020.1892
30. Honein MA et al. (2021). Data and Policy to Guide Opening Schools Safely to Limit the Spread of SARS-CoV-2 Infection. *JAMA*. 2021; 325(9):823–824. doi:10.1001/jama.2021.0374.
31. Zimmerman KO, Akinboyo IC, Brookhart MA, et al. Incidence and Secondary Transmission of SARS-CoV-2 Infections in Schools. *Pediatrics* 2021.doi: 10.1542/peds.2020-048090.

32. Hoffmann M et al. (2020). SARS-CoV-2 cell entry depends on ACE2 and TMPRSS2 and is blocked by a clinically proven protease inhibitor. *Cell*, 181(2): 271-280.e8. doi:10.1016/j.cell.2020.02.052.
33. Jason A (2020) COVID-19 receiving ADE from other coronavirus? *Microbes and Infection*. Journal Homepage: www.elsevier.com/locate/mleint.
34. Chen R et al. (2020). The spatial and cell-type distribution of SARS-CoV-2 receptor ACE2 in human and mouse brain. Published April 9, 2020. doi:10.1101/2020.04.07.030650v1.
35. Barnes DG et al. Thromboembolism and anticoagulant therapy during the COVID-19 pandemic: interim guidance from the anticoagulation forum. *Journal of Thrombosis and Thrombolysis*. 50(1): 72-81. doi:10.1007/s11239-020-02138-z.
36. Grifoni A et al. (2020). Targets of T Cell Responses to SARS-CoV-2 Coronavirus in Humans with COVID-19 Disease and Unexposed Individuals. *Cell*, 1811-13. doi:10.1016/. cell.2020.05.015.
37. Alvarez AE et al. (2020). COVID-19 em crianças e adolescentes. Departamento científico de Pneumologia da Sociedade de Pediatria de São Paulo. Associação de Pediatria de São Paulo. Divulgado em 04 de junho de 2020.
38. Qiu H et al. (2020). Clinical and Epidemiological features of 36 children with coronavirus disease 2019(COVOD-19) in Zhejiang, China: An observational cohort study. *Lancet Infect Dis*. doi:10.1016/s1473-3099(20)30198-5.
39. Wei M et al. (2020) Novel coronavirus infection in hospitalized infants under 1 year of age in China. *JAMA*, 323(13): 1313-14.
40. Cai J et al. (2020). A case series of children with 2019 novel coronavirus infection: Clinical and epidemiological features. *Clin Infect Dis*. doi:10.1093/cid/ciaa198.
41. Chen Z et al. (2020). Diagnosis and treatment recommendation for pediatric coronavirus disease-19[article Chinesse]. *Zhejiang da Xue Xue Bao Yi Bsan*, 49(1): 1-8.
42. Xia W et al. (2020). Clinical and CT features in pediatric patients with COVID-19 infection: Different points from adults. *Pediatr Pulmonol*, 55(5): 1169-74.
43. Liu H et al. (2020). Clinical and CT imaging features of the COVID-19 pneumonia: Focus on pregnant women, and children. *J Infect*. doi:10.1010/j.inf.2020.03.007.
44. Xu XW et al. (2020). Clinical findings in a group of patients infected with the 2019 novel coronavirus (SARS-COV-2) outside of Wuhan Chid: retrospective case series. *BJM*, 368: m606.
45. Zhang C et al. (2020). Clinical characteristics of 34 children with coronavirus disease-2019 in the West of China: A multiple-center cases series. *MeDRxv*. doi:10.1101/2020.03.12.20034686.
46. Lu X et al. (2020). SARS-C V-2 infection in children. *N Engl J Med*. doi: 10.1056/NEJMc2005073.
47. Castagnoli R et al. (2020). Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus-2(SARS-CoV-2) Infection in children and Adolescents. A Systematic Review. *JAMA Pediatr*, 174(9): 882-889.

48. Carlotti AP et al. (2020). COVID-19 Diagnostic and Management Protocol for Pediatric Patients. *Clinics*, 75: e 1894.
49. CPS (2019). <https://www.cps.ca/documents/position/the-acute-management-of-paediatric-coronavirus-disease-2019covid-19>
50. Casas CG et al. Classification of cutaneous manifestations of COVID-19: a rapid prospective National wide consensus study in Spain with 375 cases. *British Journal of Dermatology*, 183(1): 71-77. doi:10.1111/bjd.19163.
51. Daneshgaran G et al. (2020). Cutaneous Manifestations of COVID-19: An Evidence-Based Review. *American Journal of Clinical Dermatology*, 21: 627-639. doi:10.1007/s40257-020-00558-4
52. THELANCET (2020). Hyperinflammatory shock in children during COVID-19 pandemic. doi:10.1016/50140-6736(20)31094-1
53. Whittaker E et al. (2020). Clinical Characteristics of 58 Children with a Pediatric Inflammatory multisystem Syndrome temporally Associated with Sars-Cov-2. *JAMA*. doi:10.100/jama.2020.10369.
54. Feldstein LR et al. (2020). Multisystem Inflammatory Syndrome in U.S Children and Adolescents. *The New England Journal of Medicine*. 383:334-346. doi: 10.1056/NEJMoa2021680.
55. COVID-19 Treatment Guideline Panel (2020). Coronavirus Disease 2019(COVID-19) Treatment Guideline. National Institutes of Health. Available at <https://www.covid19treatmentguidelines.nih.gov/>.
56. Instituto Latino Americano de Sepse (2020). Entrevistas com especialistas:COVID-19 em Pediatria.
57. Harwood R et al. (2020). A National Consensus Management Pathway for Paediatric Inflammatory Multisystem Syndrome temporally associated with COVID -19(PIMS-TS): Results of a National Delphi Process.
58. Carter MJ et al. (2021). Paediatric Inflammatory Multisystem Syndrome Temporally- Associated with SARS-CoV-2 Infection: Na Overview. *Intensive Care Med* 47: 90-93.
59. Grimaud M et al. (2020). Acute myocarditis and multisystem inflammatory emergence disease following SARS-CoV-2 infection in critically ill children. *Ann. Intensive Care*, 10:69.
60. Sanchez-de-Toledo J et al. (Cardiac Abnormalities Seen in Pediatric Patients during the SARS-CoV2 Pandemic: An International Experience. *Clark BC, Journal of the American Heart Association*. doi:10.1161/JAHA.120.0180070.
61. Cheng VCC et al. (2004). Viral replication in the nasopharynx is associated with diarrhoea in patients with severe respiratory syndrome. *Clin Infect Dis*, 38: 467-75.

62. AMA (2020). Gastrointestinal Complications in Critically ill Patients with and without COVID-19. American Medical Association. <https://jamanetwork.com/> by Cris Md, MBA, MSc, Ph Don 09/27/2020.
63. Rubin S et al. (2020). Characterization of kidney injury in critically ill patients with severe coronavirus disease 2019. *Clinical Kidney Journal*, 1-8. doi:10.1093/ckj/sfaa099.
64. NICE (2020). COVID-19 rapid guideline: acute kidney injury in hospital. NICE guideline published: 6 May 2020. www.nice.org.uk/guidance/ng175.
65. Gabarre P et al. (2020). Acute Kidney injury in critically ill patients with COVID-19. *Intens Care Med*. doi:10.1007/s00134-020-06153.
66. Saraswati K et al. (2020). COVID-19 PICU guidelines: for high-and limited-resource settings. *Pediatric Research*, 88: 705-716.
67. Mao L et al. (2020). Neurologic manifestations of hospitalized patients coronavirus disease 2019 in Wuhan, China. *JAMA Neurol*. doi:10.1001/jamaneurol.2020.1127.
68. Helms J et al. (2020). Neurologic features in severe SARS-CoV-2 infection. *N Engl J, Med*, 382: 2268-70.
69. Abdel-Mannan O et al. (2020). Neurological and Radiographic Findings Associated with COVID-19 Infection in Children. *JAMA Neurol*, 77(11):1440–1445. doi:10.1001/jamaneurol.2020.2687.
70. Zubair AS et al. (2020). Neuropathogenesis and Neurologic Manifestations of the Coronaviruses in the Age of Coronavirus Disease 2019: A Review. *JAMA Neurol*, 77(8): 1018–1027. doi:10.1001/jamaneurol.2020.2065.
71. Moriguchi T et al. A first Case of Meningitis/Encephalitis Associated with SARS-Coronavirus-2. *INT Infect Dis.*, 94: 55-58. doi:10.1016/. ijid. 2020.03.062.
72. Toscano G et al. (2020). Guillain-Barré Syndrome Associated with SARS CoV-2. *N Engl J Med.* doi:10.1056/NEJMc2009191.
73. Alberta Health Services (2020). Care of the Hospitalized Pediatric Patient with COVID-19. COVID-19 Pediatric Inpatient Guideline.
74. AMB (2020). Nota de Esclarecimento 22 de março de 2020 (uso de hidroxicloroquina para COVID-19). Sociedade Brasileira de Infectologia filiada a AMB
75. Martin CJ et al. (2020). 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).
76. Ministério da Saúde-Secretaria de Ciência, Tecnologia, Inovação e Insumos estratégicos em Saúde (2020). Informe Semanal de Evidências/COVID-19. Departamento de Ciência e Tecnologia –

Coordenação de Evidências e Informações Estratégicas para Gestão em Saúde. Esplanada dos Ministérios, Brasília Distrito Federal.

77. Akhazzani W et al. (2020). Surviving Sepsis Campaign: guidelines on the management of critically ill adults with Coronavirus Disease 2019(COVID-19), *Intensive Care Med.* doi:10.1007/s00134-020-06022-5.
78. CDC (2010). www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/more/scientific-brief-option-to-reduce-quarantine.html (atualizado 02/12/2020).
79. Horby P et al. (2020). Low-dose dexamethasone reduces death by up to one third in hospitalized patients with severe respiratory complications of COVID-19. Recovery, randomized evaluation of COVID-19 therapy. University of Oxford. 16 June 2020.
80. Johns Hopkins Coronavirus COVID-19 Resource Center (2020). Available et al: <https://gisanddata.maps.arcgis.com/apps/opsdashboard/index.html#/bda7594740fd40299423467b48ecf6>. accessed March 23, 2020.
81. Malrain ML et al. (2014). Fluid overload, resuscitation, and outcomes in critically ill or injured patients; A systematic review with suggestions for clinical practice. *Anesthesiol Intensive Ther*, 46: 361-380.
82. Alobaid R et al. (2018). Association Between fluid balance and outcomes in critically ill children: A systematic review and meta-analysis. *Jama Pediatr*, 172: 257-268.
83. Rashid Alobaid MD et al. (2020). Fluid Accumulation in Critically Ill Children. *Crit Care Med.* doi:10.1097/CCM.0000000000004376.
84. Raouf S et al. (2020). Proning in Patients with Coronavirus Disease 2019 with Respiratory Failure. *Chest*, 158(5): 1992-2002.
85. Leonard S et al. (2020). Preliminary findings on control of dispersion of aerosol and droplets during high-velocity nasal insufflation therapy using a simple surgical mask: implications for the high-flow nasal cannula. *Chest*, 158(3): 1046-1049.
86. Rochwerg B et al. (2017). Official ERS /ATS clinical practice guidelines: noninvasive ventilation for acute respiratory failure. *Am J Resp Crit Care Med.*, 50(2): 67-77.
87. Lahoz ALC et al. (2020). Success of multiprofessional management of noninvasive ventilation; positive COVID-19 pediatric case report. *Int Phys Med Rehab J*, 5(6): 244-248.
88. Thachil J et al. (2020). ISTH interim guidance on recognition and management of coagulopathy in COVID-19. *Journal of Thrombosis and haemostasis.* doi:10.1111/JTH.14810. Acesso em 19/04/2020.
89. Gattinone L et al. (2020). COVID-19 pneumonia: different respiratory treatments for different phenotypes? *Intensive Care Med.* doi:10.1007/s00134-020-06033-2.

90. Xu Li et al. (2020). Acute respiratory failure in COVID-19 it “Typical SDRA? Crit Care, 24:198. doi:10.1186/s13054-020-02911-9.
91. Francis O (2020). Prone position ventilation in non-intubated, spontaneously ventilating patients: New Guidance from the intensive Care Society (UK) and existing evidence. Journal of the Intensive Care Society 0(0): 1-2. doi:10.1177/171143720930604.
92. Geleris J et al. (2020). Observational Study of Hydroxychloroquine in Hospitalized Patients with Covid-19. N Engl J., 382: 2411-2418. doi: 10.1056/NEJMoa2012410.
93. Boulware DR et al. (2020). A Randomized Trial of Hydroxychloroquine as Post-exposure for Covid-19. N Engl J Med, 383:517-525. doi: 10.1056/NEJMoa2016638.
94. SBI (2020). Informe da Sociedade Brasileira de Infectologia sobre o novo Coronavirus N°15:uso de medicamentos para COVID-19.
95. The Recovery Collaborative Group (2020). Effect of Hydroxychloroquine in Hospitalized Patients with COVID-19. N Engl J Med, 383: 2030-2040. doi: 10.1056/NEJMoa2022926.
96. Yeming W et al. (2020). Remdesivir in adults with severe COVID-19: a randomised, double-blind, placebo-controlled, multicentre trial. Publishwd 395(10236): 1569-1578. doi:10.1016/s0140-6736(20)31022-9.
97. Rimensberg P et al. (2020). Caring for Critically Ill Children with Suspected or Proven Coronavirus Disease 2019 Infection: Recommendations by the Scientific Sections Collaborative of the European Society of Pediatric and Neonatal Intensive Care. Pediatr Crit Care Med.
98. Beigel JH et al. (2020). Remdesivir for the Treatment of Covid-19- Final Report. N Engl J Med., 383: 1813-26.
99. Huet T et al. (2020). Anakinra for severe or severe forms of COVID-19. A cohort study. The Lancet Rheumatology, doi:10.1016/s2665-9913 (20)30164-8.
100. Loi M et al. (2020). COVID-19 Anticoagulation Recommendations in Children. Pediatric Blood & Cancer. Letter to The Editor. doi:10.1002/pbc.28485.
101. European Heart Journal-Cardiovascular Pharmacotherapy (2020). Anticoagulation in COVID-19. doi:10.1093/ehjcp/pvaa036.
102. Kloka FA et al. (2020). Incidence of thrombotic complications in critically ill ICU patients with COVID-19. Thrombosis Research. doi:10.1016/j.thromres.2020.04.013.
103. Connors J et al. (2020). COVID-19 and its implications for thrombosis and anticoagulation. Blood American Society of Hematology.
104. Richardson S et al. (2020). Presenting characteristics, comorbidities, and outcomes among 5700 patients hospitalized with COVID-19 in New York City area. JAMA, 323(20):2052–2059. doi:10.1001/jama.2020.6775.

105. Shekar K et al. (2020). Extracorporeal Life Support Organization Coronavirus Disease 2019 Interim Guideline: A Consensus Document from an International Group of Interdisciplinary Extracorporeal Membrane Oxygenation Providers. *ASAIO Journal*, 66(7): 707-721. doi: 10.1097/MAT.0000000000001193.
106. Chaccouour C et al. (2020). The SARS-CoV-2 Ivermectin. Navarra-IS global Trial (SAINT) to Evaluated the Potential of Ivermectin to Reduce COVID-19 Transmission in low risk, non-severe COVID-19 patients in the 48 hours after symptoms onset: A structured summary of a study protocol for a randomized control pilot trial. 21, 498. doi:10.1186/s13063-020-04421-z.
107. López-Medina E et al. (2021). Effect of Ivermectin on time to Resolution of Symptoms among Adults with Mild COVID-19. *JAMA*. doi: 10.1001/jama.2021.3071.
108. Meltzer DO et al. (2020). Association of vitamin D status and other clinical characteristics with COVID-19 test results. *JAMA Netw Open.*, 3(9): e2019722.
109. Murai H et al. (2021). Effect of Single High Dose of Vitamin D3 on Hospital Length of Stay in Patients with Moderate to Severe COVID-19. A Randomized Clinical Trial. *JAMA*, 325(11):1053–1060. doi:10.1001/jama.2020.26848.
110. OPS (2021). Atualização Epidemiológica: variantes de SARS-CoV-2 nas Américas, Organização Panamericana de Saúde.
111. MS (2020). Guia de Vigilância Epidemiológica Emergência de Saúde Pública de Importância Nacional pela Doença pelo Coronavírus 2019, Ministério da Saúde.

ÍNDICE REMISSIVO

A

achados laboratoriais, 25
aneurisma artéria coronária, 20
antibioticoterapia, 39
antivirais, 40, 41
AVC, 22, 23, 43

C

coinfecção, 10, 25, 39
comorbidades, 4, 10
complicações gastrointestinais, 21
coronavírus, 8, 21, 41, 51, 52, 53, 54, 55
corticoides, 34, 35
COVID-19, 1, 3, 4, 8, 9, 10, 12, 14, 15, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 27, 29, 30, 31, 32, 33, 34, 35, 36, 37, 38, 39, 40, 41, 42, 43, 44, 45, 46, 48, 49, 51, 52, 53, 54, 55, 56, 57, 58
Apresentação clínica, 8, 19, 20, 21, 25
Classificação, 15, 37, 42
Epidemiology, 51
hospitalizações, 9
Incidência, 4, 9, 43
Internações em UTI, 9
Prevalência, 4, 9, 39
sintomas, 4, 8, 10, 13, 14, 15, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 24, 25, 30, 31, 32, 42, 49
Sorologia, 19, 20, 21
transmissão, 11, 25, 36

D

Disfunção neurológica, 31
disfunção renal, 4, 22
distanciamento físico, 32
doença crítica, 8, 15, 43
drogas vasoativas, 21, 35

E

Ecocardiografia, 29, 44
encefalite, 8, 23
equipamentos de proteção individual, 39

H

hipercoagulabilidade, 23, 45

I

imunomoduladores, 40, 42
intubação, 32, 35, 36
isolamento respiratório, 32, 33
isolamento social, 14

M

manifestações cutâneas, 17
marcadores inflamatórios, 19, 20, 23
miocardite, 4, 8, 14, 20, 21, 31, 35

P

pandemia, 8, 9, 14, 36, 39
pronação, 38

Q

quadros críticos, 31

R

Radiografia, 15, 16, 25
RT-PCR, 15, 19, 20, 21, 22, 32, 33, 40, 45, 49

S

SARS-CoV-2, 4, 8, 9, 10, 11, 12, 14, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 25, 29, 30, 33, 35, 36, 38, 41, 42, 43, 45, 46, 48, 49, 52, 53, 54, 55, 58
Síndrome Gripal, 49
Síndrome Respiratória Aguda Grave, 49

T

Tomografia, 16, 29

V

VPP, 36, 37

SOBRE OS AUTORES

 **DR. DANIEL GARROS**



Professor clínico de Pediatria do departamento de Pediatria, divisão de Critical Care da Faculdade de Medicina & Odontologia da Universidade de Alberta; “Senior attending”, Diretor do Banco de dados e Líder do Comitê de Qualidade e Segurança da UTI Pediátrica do Stollery Children’ Hospital. Membro do Comitê de Bioética do Complexo Hospitalar da Universidade de Alberta e Professor adjunto do John Dossetor Health Ethics Center, da Universidade de Alberta. “*Knowledge Lead*” / representante da UTI Pediátrica para *Epic databases* na província de Alberta e responsável pelas rotinas clínicas de COVID-19 na UTIP. Membro e Instrutor da ELSO. Membro da equipe de apoio “CISM” (*Critical Incident Stress Management*) da UTIP. Dr. Daniel

Garros tem publicações a respeito de Ética, Cuidados de final de vida, ECMO, Bem-estar profissional, Sofrimento moral, Cuidado paliativo na UTIP, Uso de Cânula Nasal de Alto Fluxo. E-mail contato: dgarros@ualberta.ca.

DRA. NILCEA DE MOURA FREIRE



Graduada em Medicina pela Universidade Federal da Bahia (UFBA); Especialização em Pediatria pela SBP e Terapia Intensiva Pediátrica pela AMIB; Pós-graduação *Latu Sensu* em Neurointensivismo (Hospital Sírio Libanês). Gestão em Saúde (MBI Insper em curso) - Coordenação Médica de UTIS Pediátrica: 1. Hospital Geral Roberto Santos (HGRS) Salvador (BA)(2003-2013); 2. Beneficência Portuguesa de São Paulo (SP)(2014-2018); 3. Hospital Regional São José dos Campos (HRSJC)-ISG (2018 - Até presente momento). Coordenação de Residência Médica em UTI Pediátrica (2003-

2013). Instrutora do PALS (*Pediatric Advanced Life Support*). Dra Nilcea foi Relatora do Consenso Brasileiro de Ventilação Mecânica em Pediatria publicado em 2008, e tem publicações em: Sepsis e Choque Séptico, Distúrbios do Magnésio, Isquemia Cerebral e Endotélio, Ventilação na Asma, Pneumonia Associada à Ventilação Mecânica, Bloqueadores Neuromusculares, Drogas Vasoativas, Ventilação Não invasiva, Suporte Ventilatório Invasivo, e Hipertensão Intracraniana. Participação em Artigos de Genética Médica. Médica Assistente Hospital Samaritano- SP. E-mail contato: nilceafreire@uol.com.br.



ISBN 978-658831961-1



Pantanal Editora

Rua Abaete, 83, Sala B, Centro. CEP: 78690-000

Nova Xavantina – Mato Grosso – Brasil

Telefone (66) 99682-4165 (Whatsapp)

<https://www.editorapantanal.com.br>

contato@editorapantanal.com.br