Residência RP Pediátrica
Publicação Oficial da Sociedade Brasileira de Pediatria
ISSN-Online: 2236-6814

Data de Submissão: 30/06/2020
Data de Aprovação: 01/07/2020

ARTIGO ORIGINAL

Doença inflamatória intestinal e COVID-19: revisão

Inflammatory bowel disease and COVID-19: review

Silvio da Rocha Carvalho[1], Mariana Tschoepke Aires[1], José César da Fonseca Junqueira[1], Marcia Angélica Valladares[1], Mariana Troccoli Souza[1], Critiane Ribeiro Fernandes[1]

Palavras-chave:
Doença de Crohn, Colite Ulcerativa, Coronavírus.

Resumo

Em 11 de março de 2020, a OMS declarou pandêmica a doença causada pelo SARS-CoV-2 (COVID-19), um RNA vírus, detectado inicialmente em dezembro de 2019, na cidade de Wuhan, na China. É uma doença respiratória, transmitida principalmente por aerossóis e gotículas, causando a síndrome respiratória aguda grave entre outras manifestações. A doença de Crohn, a retocolite ulcerativa e a doença inflamatória intestinal não-classificada, são agrupadas sob a designação genérica de doença inflamatória intestinal (DII). São doenças autoimunes, crônicas, recidivantes, com aparente aumento de incidência em todo o mundo. Devido às características das duas doenças, houve preocupações sobre a repercussão da COVID-19 em pacientes portadores de DII. Esta revisão relata tais preocupações.

Keywords:
Crohn Disease, Colitis, Ulcerative, Coronavirus.

Abstract

On March 11, 2020, WHO declared the disease caused by SARS-CoV-2 (COVID-19), an RNA virus, initially detected in December 2019, in the city of Wuhan in China, to be pandemic. It is a respiratory disease, transmitted mainly by aerosols and droplets, causing severe acute respiratory syndrome among other manifestations. Crohn's disease, ulcerative colitis and unclassified inflammatory bowel disease are grouped under the generic name of inflammatory bowel disease (IBD). These are autoimmune, chronic, relapsing diseases, with an apparent increase in incidence worldwide. Due to the characteristics of the two diseases, there were concerns about the repercussions of COVID-19 in patients with IBD. This review reports on such concerns.

[1] Instituto de Puericultura e Pediatria Martagão Gesteira, Gastroenterologia Pediátrica - Rio de Janeiro - RJ - Brasil.

Endereço para correspondência:
Silvio da Rocha Carvalho.
Instituto de Puericultura e Pediatria Martagão Gesteira. Rua Bruno Lobo, nº 50, Cidade Universitária da Universidade Federal do Rio de Janeiro.
Rio de Janeiro - RJ. Brasil. CEP: 21941-912. E-mail: silviocarvalho@ippmg.ufrj.br

A doença de Crohn (DC), a retocolite ulcerativa (RCU) e a doença inflamatória intestinal não-classificada (DII-NC), são agrupadas sob a designação genérica de doença inflamatória intestinal (DII). São doenças autoimunes, crônicas, recidivantes, com aparente aumento de incidência em todo o mundo[1]. As crianças e adolescentes correspondem a 20-30% das DII, sendo mais agressivas e acometendo maior extensão do intestino que no adulto. É chamada DII de início muito precoce quando se manifesta antes de seis anos, sendo mais grave ainda quando iniciada antes de dois anos, necessitando diagnóstico diferencial com imunodeficiências primárias. O diagnóstico da doença inflamatória intestinal pode ser suspeitado baseado em achados clínicos e laboratoriais, sendo o diagnóstico firmado através de exames de imagem, endoscópico e histopatológico[2]. O tratamento envolve o uso de nutrição enteral exclusiva, medicamentos como aminossalicilatos, corticoides, imunossupressores e imunobiológicos, podendo-se ainda recorrer à cirurgia[3].

Em 11 de março de 2020, a OMS declarou pandêmica a doença causada pelo SARS-CoV-2 (COVID-19), um RNA vírus, detectado inicialmente em dezembro de 2019, na cidade de Wuhan, na China. É uma doença respiratória, transmitida principalmente por aerossóis e gotículas, causando a síndrome respiratória aguda grave, entre outras manifestações. Segundo a Academia Americana de Pediatria, nos Estados Unidos 5,6% do total de casos ocorrem em crianças[4]. As crianças parecem ser menos afetadas e com menor gravidade que os adultos, porém casos graves ocorrem na pediatria e lactentes e pré-escolares parecem mais propensos à gravidade[5]. Sintomas gastrointestinais como vômitos, diarreia e náuseas foram encontrados em 12% dos pacientes com COVID-19, aumento de enzimas hepáticas em até 20% e RNA viral nas fezes 41%[6]. Os sintomas gastrointestinais são mais frequentemente encontrados em pacientes com infecção grave[7], ocorrendo sintomas gastrointestinais isolados em 3,4% dos casos[8]. Não há comprovação da transmissão fecal-oral[9].

O SARS-CoV-2 se liga às células alvo através da enzima conversora da angiotensina 2 (ECA-2) presente nas células epiteliais do pulmão, vasos sanguíneos, rins e em grande número no íleo terminal e cólon. Uma pequena quantidade de ECA solúvel circula no plasma pode sequestrar o vírus prevenindo sua ligação com a membrana. Além disso, a entrada do vírus na célula depende da protease transmembrana serina 2 (TMPRSS2). Após penetrar na célula ocorre a translação das proteínas do vírus. Nos pacientes com DII há aumento de ECA solúvel, da TMPRSS2 e, nas regiões inflamadas do íleo terminal e cólon, há aumento da expressão de ECA-2[7,10-12]

Devido às características das duas doenças, houve temor da repercussão da COVID-19 em pacientes portadores de DII. Acredita-se que a DII está relacionada à resposta imunológica exacerbada, possivelmente contra bactérias presentes no microbioma intestinal e em consequência da quebra da tolerância a microrganismos comensais, envolvendo lesões teciduais com liberação de inúmeras citocinas[13]. A presença de receptores ECA-2 nos enterócitos e colonócitos poderia funcionar como facilitadores da infecção, principalmente em pacientes com DII, nos quais se comprovou o aumento desses receptores, indiferente da região estar ou não inflamada[7]. O tratamento da DII baseia-se em imunossupressão, principalmente em crianças, aumentando as incertezas sobre a possibilidade de maior risco e gravidade da COVID-19 nesses pacientes.

Ao contrário dos temores iniciais, até o momento, não parece haver maior risco de adoecimento em portadores de DII. A base de dados internacional *Surveillance Epidemiology of Coronavirus Under Research Exclusion (SECURE-IBD)*[14], criada para monitorar a COVID-19 em pacientes adultos e pediátricos com DII, revela que incidência é baixa (1.572 pacientes), que 70% desses pacientes não necessitaram internação, que 5% dentre os internados usaram UTI e que 3% morreram. A fração relativa às crianças está descrita na Tabela 1. No Brasil foram incluídos 47 casos, independentemente da idade, sendo o oitavo maior número reportado[14]. Dados mostram que, até o momento, não há maior incidência da doença em pacientes com DII comparados à população geral[15]. Além disso, os fatores de risco para o desfecho da doença na população geral parecem ser os mesmos para os pacientes com DII[16].

A expressão da ECA-2 é alta no duodeno e no íleo terminal sendo menor no cólon, enquanto a expressão da TMPRSS2 é maior no cólon e menor no íleo terminal, as duas áreas de maior acometimento na DII. Essa característica poderia fazer do intestino um local secundário de tropismo do SARS-CoV-2. Em modelos experimentais na presença de colite aguda, houve diminuição na expressão de ECA-2 nas células epiteliais colônicas e, na colite crônica, a expressão da ECA-2 se manteve estável ou diminuída, enquanto a da TMPRSS2 se manteve estável nessas mesmas células. Isso parece indicar que em colites agudas e cônicas a expressão da ECA-2 e da TMPRSS2 em células epiteliais colônicas pode estar estável ou diminuída, apesar de que na RCU foi observado discreto aumento na expressão de ECA-2 na colite ativa comparada à inativa. Esses estudos em animais junto com amostras humanas de pacientes com DDI, podem implicar o intestino na infecção pelo SARS-CoV-2, porém o fato de ser portador de DII,

Tabela 1. COVID-19 em crianças com doença inflamatória intestinal.

Idade	Número de casos	Hospitalizados	Ventilação mecânica	Mortes
0-9 anos	6	1	1	0
10-19 anos	83	6	0	0

mesmo que em fase de inflamação, não parece aumentar a expressão da ECA-2 e da TMPRSS2, fazendo com que pacientes com DII não estejam em maior risco para contrair COVID-19[17].

Por outro lado, é observado que pacientes com DII podem apresentar níveis mais elevados de ECA solúvel, principalmente na DC. A forma solúvel é produto da hidrólise da porção que atrela a ECA-2 à membrana celular, tendo nível plasmático muito baixo. A enzima responsável por essa proteólise da ECA-2 está aumentada em pacientes com DII ativa. Isso poderia justificar o aumento plasmático da ECA solúvel nesses pacientes e, poderia gerar competição entre ela e a ECA-2 pela ligação com o SARS-CoV-2, sendo possível fator de limitação e modulação da infecção[7].

Na doença grave causada pelo SARS-CoV-2 ocorre uma hiperinflamação decorrente da liberação de citocinas pró-inflamatórias e anti-inflamatórias, assim como quimiocinas que podem atrair neutrófilos e linfócitos T, dentre outros, guardando semelhança com a síndrome de ativação macrofágica[18]. Esse mecanismo alertou para a possibilidade de ocorrer curso pior da doença nos portadores de DII, já que apresentam exacerbação da resposta imunológica e esse perfil é semelhante ao observado no intestino inflamado de pacientes com DII[11]. De fato, pacientes com DII ativa parecem apresentar piores desfechos[16]. No entanto, pacientes que estão em uso de substâncias como os bloqueadores de citocinas podem se beneficiar não apenas em relação inflamação da mucosa na DII, mas também em relação à prevenção da pneumonia da COVID-19[11]. A relação entre curso pior em pacientes com doença ativa e hiperinflamação não está estabelecida; da mesma forma não se sabe até que ponto as medicações usadas para tratamento da DII interferem positivamente na hiperinflamação da COVID-19.

Nuances nas manifestações gastrointestinais da DII podem ajudar na orientação do tipo de doença. Diarreia e dor abdominal podem ser sintomas comuns, porém um curso mais indolente, com cólicas abdominais, emagrecimento, febre e doença perianal podem estar relacionadas à DC, enquanto a diarreia em pequena quantidade e presença de sangue nas fezes podem se relacionar com a RCU. As alterações em exames laboratoriais muitas vezes não ajudam na diferenciação. O aumento da velocidade de hemossedimentação, da proteína C reativa e das plaquetas, assim como a queda da albumina ou presença de anemia são exames inespecíficos que podem apontar para a DII, sem classificá-la. A avaliação por imagem deve ser feita, de modo geral, como parte integrante do acesso ao intestino delgado, procura de lesões fistulosas e estenoses. A tomografia computadorizada e a ressonância nuclear magnética (RNM) com estereografia de modo geral se equivalem, mas considerando a irradiação, a RNM deve ser a preferida. O diagnóstico da DII assim como sua classificação é dado pela avaliação endoscópica, tanto alta quanto baixa (íleocolonoscopia), complementada pela histopatologia.

Medidas de segurança para o acompanhamento clínico dos pacientes com DII foram propostas durante a pandemia. Considerando o risco de contaminação tanto no trajeto quanto no local de atendimento, para os pacientes ambulatoriais foi proposto atendimento por teleconsulta e orientação por telefone. Medidas de prevenção indicadas pelas autoridades sanitárias como distanciamento social, lavagem das mãos, uso de máscaras, dentre outras, devem ser reforçadas assim como devem ser seguidas as orientações em caso de contaminação de um membro da família. Houve recomendação para estratificação em relação à necessidade dos procedimentos endoscópicos: realizar as emergências, ponderar as urgências e adiar os eletivos. Quando indicada a realização, foi descrita a paramentação adequada e indicado o uso de salas com pressão negativa[8,19-23].

O tratamento da DII envolve principalmente o uso de medicações imunossupressoras. As condutas medicamentosas irão variar de acordo com a intensidade e apresentação das manifestações clínicas. A imunossupressão levou ao temor de risco aumentado nos pacientes com DII, assim como de aumento da carga viral, eliminação prolongada do vírus e prejuízo da resposta por anticorpos[24].

Avaliação sobre os medicamentos usados em pacientes com DII pode ser feita no decorrer da pandemia em alguns centros de tratamento. Os aminossalicilatos, 5-ASA e sulfassalazina, apesar de terem sido relacionados ao risco de infecção grave[25], são considerados seguros e não é recomendada a suspensão do tratamento mesmo na vigência da COVID-19[20,22,26] we have rapidly mobilised inflammatory bowel disease (IBD. Os corticosteroides, usados na indução de remissão da doença e em recaídas, não tem sua segurança definida nos casos de infecção por SARS-CoV-2. Considerando a experiência com os vírus H1N1, SARS-CoV e MERS-CoV, podem prejudicar o *clearence* do vírus e prolongar a viremia[27]. Seu uso pode ser restringido às recaídas, em doses mais baixas que as habituais, e nos pacientes que já estavam em uso, devendo-se reduzir a dose para um mínimo tolerável[20,22,26,27]. Os imunomoduladores (azatioprina, mercaptopurina, tioguanina, metotrexate, tacrolimus e micofenolato mofetil), não parecem aumentar o risco de COVID-19. Relatos envolvendo achados de SARS--CoV-1, SARS-CoV-2 e MERS-CoV, indicam que as tiopurinas parecem inibir a replicação viral assim como os inibidores da calcineurina (tacrolimus e clclosporina). Iniciar o tratamento monoterápico com imunomodulador deve ser evitado por conta do efeito terapêutico demorado e o uso combinado com biológicos deve ser iniciado apenas os casos graves. No caso de crianças com DII com sintomas de SARS-CoV-2, com teste positivo ou não, o imunomodulador deverá ser suspenso até estar assintomática. Nos casos de teste positivo e a criança estar assintomática, a decisão de manter ou suspender a medicação deve ser tomada caso a caso[9,20,22,23,27].

Os biológicos estão amplamente difundidos no tratamento da DII. Já no início de seu uso mudaram o prognóstico dos pacientes. Os anti-TNF-α (aprovados para uso em criança: infliximab e adalimumab) inicialmente geraram receio diante da COVID-19, já que potencialmente poderiam alterar

a imunidade antiviral e a citocina TNF-α encontra-se muito aumentada na infecção pelos SARS-CoV-1, SARS-CoV-2 e MERS-CoV. Um estudo sobre uso de anti-TNF-α em pacientes em choque séptico em UTI não demonstrou risco de piora da infecção. Até o momento não se tem evidência sobre o potencial aumento de risco para COVID-19. Assim, os pacientes em uso dessas medicações devem manter seu regime de dose, intervalo entre as doses e via de administração, mesmo considerando a possibilidade de aplicação subcutânea poder ser feita sob orientação em casa. Os cuidados definidos para o ambiente de infusão dos medicamentos venosos podem garantir a segurança na manutenção dessa via. Ao iniciar o tratamento no contexto atual, deve ser dada preferência ao adalimumab não apenas pela via de administração, mas também pelo menor potencial de formação de anticorpos. O uso de terapia combinada, anti-TNF-α em conjunto com imunomodulador, deve ser reavaliada visto que a associação parece ter maior relação com hospitalização, internação em UTI e mortalidade. O uso dessa combinação é preconizado no sentido de diminuir a formação de anticorpos contra o medicamento; isso justifica a preferência por, nesse momento, iniciar o tratamento com adalimumab[7,9,20,22,23]. Houve proposta para incorporação da testagem do SARS-CoV-2 antes de iniciar o tratamento com biológico, como já é feito com outras doenças[24], permanecendo sob dúvida a sua real necessidade, já que se a testagem for positiva não há tratamento para o vírus e ocorrerá apenas atraso no início do tratamento pela necessidade de isolamento social[28].

Outros agentes são usados no tratamento da DII em adultos, não estando liberados para uso em crianças. O anti-integrina-a4b7 (vedolizumab) parece não aumentar o risco de infecção por SARS-CoV-2, parecendo ter um bom perfil de segurança, devendo ser interrompido em caso de sintomas de COVID-19[7,9,20,22]. O tratamento com anti-IL12/23 (ustekinumab) também parece não aumentar o risco dessa infecção. Essas interleucinas fazem parte da tempestade causada pelo SARS-CoV-2, mas não há dados suficientes que indique seu uso com essa finalidade. Seu perfil de segurança é bom, devendo ser interrompido no caso dessa infecção[7,9,20,22,27]. Os inibidores da *janus kinase* (tofacitinib) inibem a atividade do interferon alfa, podendo aumentar o risco de doenças virais. Por outro lado, inibem várias citocinas, incluindo a IL-6, tendo papel antiviral. Não há evidência de aumento do risco de infecção pelo SARS-CoV-2[9,20,22,27].

As cirurgias eletivas, de uma forma geral foram suspensas, mas é razoável que sejam avaliadas caso a caso. As diretrizes ditadas pelos consensos que envolvem as práticas cirúrgicas devem ser respeitadas. O uso de equipamento de proteção individual é mandatório e o procedimento deve ser realizado em sala com pressão negativa. A realização da cirurgia deverá ser julgada individualmente. De uma forma geral, é consenso que abscessos perianais e outros procedimentos emergenciais, como colectomia em RCU grave e ressecção na DC penetrante, não devam ser adiados. Demais condutas cirúrgicas deverão ser adiadas, após avaliação dos casos[20,22,23].

Em conclusão, não parece haver maior risco para a criança com DII em contrair a COVID-19 do que a população geral. Devem ser seguidos os protocolos de segurança e distanciamento sociais de acordo coma as autoridades sanitárias visando diminuir a possibilidade de contágio. O acompanhamento clínico dos pacientes é fundamental para a manutenção do controle e diagnóstico de recaídas. O uso de teleconsultas é justificável, porém o atendimento presencial pode se tornar imprescindível. Não há evidência de que o tratamento da DII aumente o risco de infecção pelo SARS-CoV-2. A utilização de aminossalicilatos e medicação imunomoduladora não parece aumentar o risco de infecção pelo SARS-CoV-2, assim como o uso de biológicos. Em caso de infecção por esse vírus, as medicações, à exceção dos aminossalicilatos, devem ser suspensas, apesar de não haver certeza dessa necessidade. Não há justificava para troca do anti-TNF-α, havendo justificativa para, em pacientes que iniciarão tratamento, haja preferência pelo adalimumab. Os centros de infusão devem se equipar para evitar infecção e reconhecer a possibilidade do paciente estar com a doença. O uso de corticoides deve ser judicioso, sendo aceito nas recidivas, porém fazendo-se a diminuição da dose o mais breve possível. As endoscopias e cirurgias, quando necessárias devem ser avaliadas a cada caso, porém mantendo-se aquelas de emergência. Uma opção inicial de tratamento é a terapia enteral exclusiva, dentro de suas indicações restritas[29].

REFERÊNCIAS

1. Dalzell AM, Ba'Ath ME. Paediatric inflammatory bowel disease: review with a focus on practice in low- to middle-income countries. Paediatr Int Child Health. 2019 Jan;39(1):48-58.
2. Fuller MK. Pediatric inflammatory bowel disease: special considerations. Surg Clin North Am. 2019 Dez;99(6):1177-83.
3. Veereman G, Hauser B, De Greef E, Devreker T, Huysentruyt K, Lemmens R, et al. Reflections on treatment of IBD in children and adolescents. Immunopharmacol Immunotoxicol. 2018 Dez;40(6):461-4.
4. American Academy of Pediatrics (AAP). Children and COVID-19: state-level data report [Internet]. Illinois, USA: AAP; 2020; [citado 2020 Jun 20]. Disponível em: http://services.aap.org/en/pages/2019-novel-coronavirus-covid-19-infections/children-and-covid-19-state-level-data-report/
5. Safadi MAP. The intriguing features of COVID-19 in children and its impact on the pandemic. J Pediatr (Rio J). 2020 Mai;96(3):265-8.
6. Parasa S, Desai M, Chandrasekar VT, Patel HK, Kennedy KF, Roesch T, et al. Prevalence of gastrointestinal symptoms and fecal viral shedding in patients with coronavirus disease 2019: a systematic review and meta-analysis. JAMA Netw Open. 2020 Jun;3(6):e2011335.
7. Neurath MF. Covid-19 and immunomodulation in IBD. Gut [Internet]. 2020 Abr; [citado 2020 Jun 06]. Disponível em: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7211083/
8. Murray KF, Gold BD, Shamir R, Agostoni C, Pierre-Alvarez R, Kolacek S, et al. Coronavirus disease 2019 and the pediatric gastroenterologist. J Pediatr Gastroenterol Nutr. 2020;70(6):720-6.
9. Łodyga M, Eder P, Dobrowolska A, Reguła J, Rydzewska G. The position statement of the Polish Society of Gastroenterology and the Polish National Consultant in Gastroenterology regarding the management of patients with inflammatory bowel disease during the COVID-19 pandemic. Prz Gastroenterol. 2020;15(2):85-8.

10. Agondi RC, Aun MV, Giavina-Bianchi P. COVID-19, angiotensin-converting enzyme 2 and hydroxychloroquine. Arq Asma Alerg Imunol [Internet]. 2020 Jan; [citado 2020 Jun 20]; 4(1):138-40. Disponível em: http://www.bjai.org.br/detalhe_artigo.asp?id=1075
11. Monteleone G, Ardizzone S. Are patients with inflammatory bowel disease at increased risk for Covid-19 infection?. J Crohns Colitis. 2020 Mar 26; [Epub ahead of print]. DOI: https://doi.org/10.1093/ecco-jcc/jjaa061
12. Hoffmann M, Kleine-Weber H, Schroeder S, Krüger N, Herrler T, Erichsen S, et al. SARS-CoV-2 cell entry depends on ACE2 and TMPRSS2 and is blocked by a clinically proven protease inhibitor. Cell. 2020 Abr;181(2):271-280. e8.
13. Leppkes M, Neurath MF. Cytokines in inflammatory bowel diseases - Update 2020. Pharmacol Res. 2020 Mai;158:104835.
14. SECURE-IBD Database. Coronavirus and IBD Reporting Database [Internet]. Christchurch: SECURE-IBD; 2020; [citado 2020 Jun 28]. Disponível em: https://covidibd.org/
15. Taxonera C, Sagastagoitia I, Alba C, Mañas N, Olivares D, Rey E. 2019 novel coronavirus disease (COVID-19) in patients with inflammatory bowel diseases. Aliment Pharmacol Ther. 2020 Jul;52(2):276-83.
16. Bezzio C, Saibeni S, Variola A, Allocca M, Massari A, Gerardi V, et al. Outcomes of COVID-19 in 79 patients with IBD in Italy: an IG-IBD study. Gut. 2020 Jul;69(7):1213-7.
17. Burgueño JF, Reich A, Hazime H, Quintero MA, Fernandez I, Fritsch J, et al. Expression of SARS-CoV-2 Entry Molecules ACE2 and TMPRSS2 in the Gut of Patients With IBD. Inflamm Bowel Dis. 2020 Jun;26(6):797-808.
18. Cardone M, Yano M, Rosenberg AS, Puig M. Lessons learned to date on COVID-19 hyperinflammatory syndrome: considerations for interventions to mitigate SARS-CoV-2 viral infection and detrimental hyperinflammation. Front Immunol [Internet]. 2020 Mai; [citado 2020 Jun 28]; 11:1131. Disponível em: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7272717/
19. Danese S, Cecconi M, Spinelli A. Management of IBD during the COVID-19 outbreak: resetting clinical priorities. Nat Rev Gastroenterol Hepatol. 2020 Mai;17(5):253-5.
20. Kennedy NA, Jones GR, Lamb CA, Appleby R, Arnott I, Beattie RM, et al. British Society of Gastroenterology guidance for management of inflammatory bowel disease during the COVID-19 pandemic. Gut. 2020 Jun;69(6):984-90.
21. Walsh CM, Fishman DS, Lerner DG, NASPGHAN Endoscopy and Procedures Committee#. Pediatric endoscopy in the era of coronavirus disease 2019: a North American Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition Position Paper. J Pediatr Gastroenterol Nutr. 2020 Jun;70(6):741-50.
22. Queiroz NSF, Barros LL, Azevedo MFC, Oba J, Sobrado CW, Carlos AS, et al. Management of inflammatory bowel disease patients in the COVID-19 pandemic era: a Brazilian tertiary referral center guidance. Clinics. 2020;75:e1909.
23. Fragoso RP, Rodrigues M. COVID-19 and pediatric inflammatory bowel disease: how to manage it?. Clinics. 2020 Jun;75:e1962.
24. Zingone F, Buda A, Savarino EV. Screening for active COVID-19 infection and immunization status prior to biologic therapy in IBD patients at the time of the pandemic outbreak. Dig Liver. 2020 Jun;52(6):604-5.
25. Caron B, Arondel Y, Reimund JM. Covid-19 and inflammatory bowel disease: questions on incidence, severity, and impact of treatment?. Clin Gastroenterol Hepatol. 2020 Jul 2; [Epub ahead of print]. DOI: https://doi.org/10.1016/j.cgh.2020.06.002
26. Al-Ani AH, Prentice RE, Rentsch CA, Johnson D, Ardalan Z, Heerasing N, et al. Review article: prevention, diagnosis and management of COVID-19 in the IBD patient. Aliment Pharmacol Ther. 2020 Jul;52(1):54-72.
27. Sebastian S, Gonzalez HA, Peyrin-Biroulet L. Safety of drugs during previous and current coronavirus pandemics: lessons for IBD. J Crohns Colitis [Internet]. 2020 Jun; [citado 2020 Jun 12]. Disponível em: https://academic.oup.com/ecco-jcc/advance-article/doi/10.1093/ecco-jcc/jjaa120/5855542
28. Festa S, Aratari A, Biasio F, Spurio FF, Papi C. Screening for active COVID-19 infection prior to biologic therapy in IBD patients: Let's not increase our uncertainty without reducing our concerns. Dig Liver Dis. 2020 Mai 26; [Epub ahead of print]. DOI: https://doi.org/10.1016/j.dld.2020.05.037
29. Turner D, Huang Y, Martín-de-Carpi J, Aloi M, Focht G, Kang B, et al. Corona Virus Disease 2019 and Paediatric Inflammatory Bowel Diseases: Global Experience and Provisional Guidance (March 2020) from the Paediatric IBD Porto Group of European Society of Paediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition. J Pediatr Gastroenterol Nutr. 2020 Jun;70(6):727-33.