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

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

ARTIGO DE REVISÃO

Revisão narrativa de literatura sobre a COVID-19 em Pediatria: fatores de mau prognóstico

Narrative literature review on COVID-19 in Pediatrics: factors of poor prognosis

Ana Caroline Oliveira de Lima Grossi[1], Arnoldo Bulle Filho[2], Bárbara Ferreira Khouri[2], Gabriela Regatieri Pinto[2], Edmara Laura Campiolo[3]

Palavras-chave:
Infecções por Coronavírus, Criança, Prognóstico, Comorbidade.

Resumo

Objetivos: O objetivo desta revisão narrativa é sintetizar os principais conhecimentos a respeito das características clínicas e dos fatores de mau prognóstico referentes à infecção pelo SARS-CoV-2 em crianças, dada a importância desses dados para um melhor manejo dos casos. Dessa forma, pretende-se conferir visibilidade às lacunas que demandam esclarecimentos. **Métodos:** Foi realizada uma busca bibliográfica de materiais disponíveis em meio eletrônicos de diversas bases de dados renomadas, como *The New England Journal of Medicine*, Sociedade Brasileira de Pediatria, PubMed, entre outras. **Resultados:** Foram selecionados 34 artigos, todos com publicações datadas no ano de 2020, provenientes de fontes confiáveis e de grande impacto. A maioria dos estudos selecionados apresentaram pacientes pediátricos que desenvolveram uma forma mais branda da COVID-19, especialmente devido a diferenças envolvidas no receptor do vírus no organismo das crianças e ao desenvolvimento da sua imunidade. Apesar disso, foi possível aferir, com a realização desta revisão narrativa, que, quando associadas com outras comorbidades como cardiopatia, diabetes, obesidade, hepatopatias e outras, a COVID-19 tem desfechos diversos, sendo eles, na maioria das vezes, mais agressivos e com pior prognóstico. **Conclusão:** Ainda que se manifeste de forma mais branda ou assintomática em pacientes pediátricos, é mandatório conhecer os fatores de mau prognóstico para a COVID-19 nesse grupo. O presente artigo desvela a necessidade de novos estudos e relatos capazes de elucidar de forma plena e consistente o curso dessa patologia em crianças.

Keywords:
Coronavirus Infections, Child, Prognosis, Comorbidity.

Abstract

Objectives: The objective of this narrative review is to synthesize the main knowledge regarding the clinical characteristics and the poor prognostic factors related to COVID-19 infection in children, given the importance of these data for better case management. Therefore, it is intended to give visibility to the gaps that require clarification. **Methods:** A bibliographic search was made for materials available in electronic media from several renowned databases, such as The New England Journal of Medicine, Brazilian Society of Pediatrics, PubMed, among others. **Results:** 34 articles were selected, all of them with publications dated in 2020, from reliable and high impact sources. Most of the selected studies showed pediatric patients who developed a milder form of COVID-19, especially due to differences involved in the virus receptor in the children's body and the development of their immunity. Despite this, it was possible to verify, with this narrative review, that, when associated with other comorbidities such as heart disease, diabetes, obesity, liver disease and others, COVID-19 has different outcomes, being, in most cases, more aggressive and with a worse prognosis. **Conclusion:** Although it is milder or asymptomatic in pediatric patients, it is mandatory to know the factors of poor prognosis for COVID-19 in this group. This article reveals the need for new studies and reports capable of fully and consistently elucidating the course of this pathology in children.

[1] Universidade Estadual de Londrina, Residente Pediatria - Londrina - Paraná - Brasil.
[2] Pontifícia Universidade Católica do Paraná - Campus Londrina, Acadêmico de Medicina - Londrina - Paraná - Brasil.
[3] Pontifícia Universidade Católica do Paraná, Preceptora de Pediatria - Londrina - Paraná - Brasil.

Endereço para correspondência:
Ana Caroline Oliveira de Lima Grossi.
Universidade Estadual de Londrina. Rodovia Celso Garcia Cid, PR 445 Km 380, Campus Universitário Cx. Postal 10.011. Londrina - PR, Brasil. CEP: 86.057-970. E-mail: anacarolineolima@gmail.com

INTRODUÇÃO

Em dezembro de 2019, na província de Wuhan, China, surgiram relatos de pacientes que haviam desenvolvido um tipo de pneumonia de origem desconhecida. Após alguns testes foi concluído que a pneumonia era causada por um novo vírus da família *Coronaviridae*, denominado SARS-CoV-2, que origina uma doença posteriormente denominada, pela Organização Mundial da Saúde (OMS), de COVID-19[1]. No dia 11 de março de 2020, após atingir uma escala global, a OMS declarou que a contaminação pelo SARS-CoV-2 havia se tornado uma pandemia.

A média de idade dos pacientes acometidos varia entre 49 e 56 anos. Pacientes idosos, que têm comorbidades (diabetes, doenças pulmonares crônicas, doenças cardiovasculares e câncer) e imunocomprometidos mostraram-se especialmente propensos a quadros mais graves e admissão em unidades de terapia intensiva (UTI). Os pacientes pediátricos, por sua vez, representam uma parcela pequena em relação a esses grupos[2].

Sugere-se que isso aconteça porque, em crianças, diferentemente dos pacientes adultos, as imunidades celular e humoral são menos desenvolvidas e não têm uma capacidade de resposta inflamatória exacerbada. Por esse motivo, como o surgimento de citocinas inflamatórias contribui de forma incisiva para a sepse viral com choque e falência de múltiplos órgãos, os quadros pediátricos são mais brandos[3].

Assim, dada essa condição de menor prevalência e gravidade quando comparada à população geral, quantidades reduzidas de estudos concentraram-se em detalhar o quadro pediátrico da COVID-19. Diante da importância de informações consistentes para o melhor manejo dos casos, o objetivo central do presente estudo consiste em sintetizar e elucidar os principais conhecimentos e lacunas a respeito das características clínicas e dos fatores de mau prognóstico referentes à infecção por COVID-19 em crianças.

MÉTODOS

O presente estudo trata-se de uma revisão narrativa de literatura. Para a realização deste trabalho foi realizada busca manual em periódicos e em publicações de órgãos internacionais e nacionais de grande impacto, entre os quais destacam-se: *New England Journal of Medicine*, *The Lancet, Pediatrics*, Organização Mundial da Saúde, Sociedade Brasileira de Pediatria, e busca automática em bases de dados internacionais tais como: PubMed, Cochrane, SciELO e *Google Scholar*. As palavras-chave utilizadas para as buscas foram: "*coronavirus*", "*COVID-19*", "*pediatric patients*", *"children"*, *"clinical characteristics"*, "*prognosis*" e "*risk factors*". Foram selecionadas 34 publicações, dentre elas estudos randomizados, revisões sistemáticas, estudos prospectivos e outras publicações dos órgãos supracitados.

Os critérios de inclusão utilizados como base foram trabalhos que estivessem no idioma inglês, português ou italiano e possuíssem relevância ao estudo abordado. Os critérios de exclusão foram trabalhos em idiomas diferentes aos citados ou com vieses que comprometessem os resultados.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

Em pacientes pediátricos, a infecção por SARS-CoV-2 tem se mostrado relativamente rara e leve, com aproximadamente 2,4% do total de casos relatados entre indivíduos com menos de 19 anos. Uma proporção muito pequena de menores de 19 anos desenvolve doença grave (2,5%) ou crítica (0,2%)[4]. Para ilustrar isso, em um estudo realizado na China com 44.672 pacientes com diagnóstico de COVID-19 confirmado, as crianças de 0 a 9 anos de idade representaram apenas 0,9% dos casos (416 pacientes) e não houve nenhuma evolução para óbito. Pacientes entre 10 e 19 anos somaram 1,2% do total (549 casos), com apenas 1 óbito de um adolescente de 13 anos. Notoriamente, as descrições de casos iniciais revelam uma tendência em lactentes, crianças e adolescentes em apresentar quadros assintomáticos: em uma série de 731 pacientes pediátricos com confirmação laboratorial da infecção pela COVID-19, na China, 97% eram assintomáticos, tinham sintomas leves ou moderados[5].

O vírus SARS-CoV-2 usa o receptor da enzima conversora de angiotensina-2 (ECA2) das células como receptor para entrada no corpo humano. Diferenças na distribuição, maturação e funcionamento desses receptores virais são frequentemente mencionadas como possíveis motivos da divergência entre a incidência do vírus nas diversas faixas etárias. Apesar de alguns estudos mostrarem que a quantidade de ECA2 diminui progressivamente com a idade, acredita-se que nas crianças a maturidade e a função, como a capacidade de ligação, dessa enzima, principalmente nas células epiteliais alveolares do tipo I e II, seja menor do que em adultos[6,7,8,9]. Outros estudos apontam também que esse receptor está envolvido em mecanismos de proteção do pulmão, por exemplo, contra lesões pulmonares graves induzidas pela infecção causada por vírus respiratório, além de proteger contra lesões pulmonares agudas graves que podem ser desencadeadas por sepse, aspiração ácida, SARS e o vírus letal da infecção por influenza aviária A H5N1[7].

A entrada do vírus pelo receptor de ECA2 no corpo humano gera complicações sistêmicas que envolvem diversos órgãos como coração, fígado, pâncreas e rins, além de alterações linfocitárias e no sistema imune[9,10].

Além disso, as crianças costumam ter infecções respiratórias, por exemplo, pelo vírus sincicial respiratório (RSV) no inverno e podem produzir níveis mais altos de anticorpos contra vírus do que os adultos[6]. Vale lembrar que a gripe pode causar mais a síndrome do desconforto respiratório agudo (SDRA) em adultos e muito menos nas crianças[11].

Ademais, pode existir uma relação entre fatores de exposição e hospedeiro. As crianças geralmente estavam bem cuidadas em casa e podem ter tido menos exposição ao patógeno[6].

O quadro clínico desse grupo de pacientes, quando sintomáticos, é caracterizado comumente por febre, tosse seca e fadiga; alguns apresentam sintomas gastrointestinais, incluindo desconforto abdominal, náuseas, vômitos, dor abdominal e diarreia. Geralmente a recuperação ocorre em 1-2 semanas após o início da doença[11].

Conforme o Ministério da Saúde, devem ser estratificados como graves casos de síndrome gripal que apresentem dispneia ou os sinais e sintomas de gravidade ou comorbidades que contraindiquem o isolamento domiciliar. Em crianças, os sinais e sintomas de gravidade incluem aqueles que representam déficit no sistema respiratório (falta de ar ou dificuldade para respirar; ronco, retração sub/intercostal severa; cianose central; batimento da asa de nariz; movimento paradoxal do abdome; bradipneia e ritmo respiratório irregular; saturação de oximetria de pulso <95% em ar ambiente; taquipneia; déficit no sistema cardiovascular; sinais e sintomas de hipotensão; diminuição do pulso periférico) e aqueles considerados de alerta adicionais (inapetência para amamentação ou ingestão de líquidos; piora nas condições clínicas de doenças de base; alteração do estado mental; confusão e letargia; convulsões)[12].

A respeito das comorbidades que contraindicam acompanhamento ambulatorial, foram encontradas nessa revisão as seguintes disposições:

Cardiopatias

Até o momento não existem dados referentes à incidência da COVID-19 especificamente em crianças com cardiopatia congênita, entretanto, um documento publicado pelas Sociedades Brasileiras de Pediatria, de Cardiologia e de Cirurgia Cardiovascular nos dá um posicionamento oficial conjunto em relação às cardiopatias. Segundo ele, deve-se lembrar que existem dois grupos bastante distintos em relação ao comportamento diante da COVID-19, sendo eles os seguintes: (a) cardiopatias congênitas ou adquiridas sem repercussão hemodinâmica e cardiopatias que foram corrigidas por cirurgia ou cateterismo e que estejam clinicamente bem e sem sinais de insuficiência cardíaca: neste grupo, o risco é semelhante ao da população pediátrica geral e a evolução da doença provavelmente será benigna na maioria dos casos; (b) cardiopatias congênitas ou adquiridas que apresentem repercussão hemodinâmica significativa (insuficiência cardíaca, hipertensão pulmonar ou hipoxemia) e cardiopatias que já foram submetidas à correção cirúrgica, porém mantêm os sinais de repercussão: este é um grupo de risco para a COVID-19 pois poderá apresentar agravamento das condições ventilatórias de forma mais precoce e intensa diante desta infecção[13].

Nesse grupo de pacientes alguns cuidados devem ser ressaltados como o uso com cautela de ibuprofeno e corticosteroides (outros medicamentos como diuréticos, betabloqueadores, anticoagulantes e inibidores da ECA e BRA não há evidências para suspensão) e a atualização da carteira de vacinação das crianças e adultos cardiopatas - especialmente contra influenza, vírus sincicial respiratório e pneumococo[13].

O documento ainda menciona que embora não haja dados específicos referentes à COVID-19 em crianças transplantadas, essas são um grupo de alto risco para infecções virais devido ao estado de imunossupressão a que estão submetidas podendo ter uma evolução muito rápida e altíssima gravidade[13].

Diabetes e obesidade

Não há evidência de que crianças com condições endócrinas bem gerenciadas (incluindo diabetes mellitus tipo 1) têm maior risco de serem infectadas ou de desenvolverem quadros graves[14]. No entanto, em casos de diabetes mellitus mal controlado, a hiperglicemia crônica afeta negativamente a função imunológica e aumenta o risco de morbimortalidade, sendo associada a complicações orgânicas[15]. Existem algumas indicações de que crianças saudáveis, mas severamente obesas, têm maior risco de infecção pulmonar complicada[14].

Em um estudo realizado em Genebra, na Suíça, foram realizados 1.199 testes PCR para o coronavírus (SARS-CoV-2) no qual 57 pacientes pediátricos testaram positivo. Foi descrito nesse documento características clínicas de três adolescentes que apresentaram choque séptico. Todos os três pacientes relatados apresentavam um índice de massa corporal maior do que o percentil 97 para a idade, o que levanta a questão da obesidade como fator de risco para doença grave, conforme relatado em estudos com adultos[16].

Doenças hepáticas

Em geral, ainda há poucas informações claras a respeito da influência de doenças hepáticas na evolução da infecção pelo SARS-CoV-2 ou vice-versa, principalmente em crianças, porém a lesão hepática encontrada é geralmente leve, com aumentos transitórios de enzimas hepáticas e sem relatos de óbitos por descompensação hepática grave em hepatopatas prévios[8,17].

Estudos indicam que maiores níveis de alanina aminotransferase (ALT), plaquetopenia e hipoalbuminemia no momento da admissão do paciente acometido por COVID-19 estavam relacionados a um índice maior de mortalidade. Contudo, não foi esclarecido se estas alterações laboratoriais seriam decorrentes de hepatopatias prévias, lesão hepática causada pelo vírus ou uma resposta inflamatória exacerbada com coagulação intravascular disseminada[8].

O acometimento hepático na infecção pelo coronavírus pode cursar em hepatopatas prévios ou não. Um estudo evidenciou que alterações nas enzimas hepáticas em adultos estavam presentes em 14% a 53% dos casos, sendo que os casos mais graves de acometimento hepáticos só foram observados em casos muito graves da COVID-19[18,19]. Um estudo mostrou que em crianças com quadro grave de infecção pelo coronavírus, 50% apresentavam alterações de enzimas do fígado, porém sem nenhuma piora do quadro hepático[20]. Até o momento não há relatos de grave acometimento hepático por coronavírus em crianças[21].

Erros inatos da imunidade

Até o momento não há estudos ou relatos sobre a infecção por coronavírus em pacientes com erros inatos da imunidade (EII), porém a Sociedade Brasileira de Pediatria, juntamente com outros órgãos, emitiu um posicionamento esclarecendo os pontos principais da correlação da COVID-19 com os EII e os estratificando em grupos de risco diferentes. Os pacientes portadores de imunodeficiências primárias em geral possuem a mesma probabilidade de serem infectados pelo SARS-CoV-2 que a população em geral, porém apresentam diferentes riscos para cursar com a doença grave, dependendo do tipo de defeito do sistema imune apresentado[21].

Os pacientes portadores de EII são divididos em três grupos de risco distintos para a infecção por coronavírus, de acordo com o tipo de defeito imunológico. São eles: 1. extremamente vulneráveis (ex. imunodeficiência combinada de células T e B); 2. moderadamente vulneráveis (ex. agamaglobulinemia congênita); e, 3. baixo risco (ex. deficiência seletiva de IgA)[21].

Pacientes do grupo 1 são considerados os mais delicados e devem seguir à risca todas as medidas para grupos de risco, principalmente de isolamento social. Pacientes do grupo 2 e 3 também devem seguir o isolamento social e demais medidas preventivas, porém de acordo com as determinações para a população geral[22,21].

Outras comorbidades

Além das supracitadas, a Secretaria de Atenção Primária à Saúde também refere: asma mal controlada; fibrose cística com infecções recorrentes; displasia broncopulmonar com complicações; crianças com doença pulmonar crônica da prematuridade; transplantados de órgãos sólidos e de medula óssea; portadores de doenças cromossômicas e com estados de fragilidade imunológica, a exemplo da Síndrome de Down[12].

CONCLUSÃO

Em conclusão, ainda que represente uma condição de menor prevalência e com resultados clínicos mais favoráveis, é mandatório conhecer os fatores de mau prognóstico em quadros pediátricos da COVID-19. A presente revisão confere visibilidade a várias lacunas desse tema, as quais carecem de novos estudos capazes de elucidá-las de forma plena e consistente.

Conflitos de interesse

Esse trabalho não recebeu recursos financeiros de nenhuma organização comercial e não apresenta conflitos de interesse.

REFERÊNCIAS

1. Zhu N, Zhang D, Wang W, Li X, Yang B, Song J, et al. A novel coronavirus from patients with pneumonia in China, 2019. N Engl J Med. 2020 Jan;382(8):727-33. DOI: https://doi.org/10.1056/NEJMoa2001017
2. Sociedade Brasileira de Pediatria (SBP). Departamento Científico de Infectologia. Orientações a respeito da Infecção pelo SARS-CoV-2 (conhecida como COVID-19) em crianças [Internet]. Rio de Janeiro (RJ): SBP; 2020 Mar; [acesso em 2020 Abr 20]. Disponível em: https://www.sbp.com.br/fileadmin/user_upload/Covid-19-Pais-DC-Infecto-DS__Rosely_Alves_Sobral_-convertido.pdf
3. Sociedade Brasileira de Pediatria (SBP). COVID-19 em crianças: envolvimento respiratório [Internet]. Rio de Janeiro (RJ): SBP; 2020 Abr; [acesso em 2020 Abr 15]. Disponível em: https://www.sbp.com.br/imprensa/detalhe/nid/covid-19-em-criancas-envolvimento-respiratorio/
4. World Health Organization (WHO). Report of the WHO-China joint mission on coronavirus disease 2019 (COVID-19) [Internet]. Geneva: WHO; 2020; [acesso em 2020 Mai 09]. Disponível em: https://www.who.int/docs/default-source/coronaviruse/who-china-joint-mission-on-covid-19-final-report.pdf
5. Feng Z, Li Q, Zhang Y, Wu Z, Dong X, Ma H, et al. The novel coronavirus pneumonia emergency response epidemiology. The epidemiological characteristics of an outbreak of 2019 novel coronavirus diseases (COVID-19) — China, 2020. China Center for Disease Control and Prevention Weekly. 2020;2(8):113-22. DOI: https://doi.org/10.46234/ccdcw2020.032
6. Dong Y, Mo X, Hu Y, Qi X, Jiang F, Jiang Z, et al. Epidemiological of COVID-19 among children in China. Pediatrics. 2020 Jun;145(6):e20200702. DOI: https://doi.org/10.1542/peds.2020-0702
7. Lee PI, Hu YL, Chen PY, Huang YC, Hsueh PR. Are children less susceptible to COVID-19?. J Microbiol Immunol Infect. 2020 Jun;53(3):371-2. DOI: https://doi.org/10.1016/j.jmii.2020.02.011
8. Zhou F, Yu T, Du R, Fan G, Liu Y, Liu Z, et. al. Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. Lancet. 2020 Mar;395(10229):1054-62. DOI: https://doi.org/10.1016/s0140-6736(20)30566-3
9. Mehta P, McAuley DF, Brown M, Sanchez E, Tattersall RS, Manson JJ. COVID-19: consider cytokine storm syndromes and immunosuppression. Lancet. 2020;395(10229):1033-4. DOI: https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30628-0
10. Zhang H, Penninger JM, Li Y, Zhong N, Slutsky AS. Angiotensin-converting enzyme 2 (ACE2) as a SARS-CoV-2 receptor: molecular mechanisms and potential therapeutic target. Intensive Care Med. 2020 Mar;46(4):586-90. DOI: https://doi.org/10.1007/s00134-020-05985-9
11. Cao Q, Chen YC, Chen CL, Chiu CH. SARS-CoV-2 infection in children: transmission dynamics and clinical characteristics. J Formos Med Assoc. 2020 Mar;119(3):670-3. DOI: https://doi.org/10.1016/j.jfma.2020.02.009
12. Secretaria de Atenção Primária à Saúde (SAPS). Protocolo de manejo clínico do coronavírus (COVID-19) na Atenção Primária à Saúde. Brasília (DF): SAPS; 2020.
13. Sociedade Goiana de de Pediatria (SGP). A criança com cardiopatia nos tempos de COVID-19 [Internet]. Goiás (GO): SGP; 2020; [acesso em 2020 Mai 20]. Disponível em: https://www.sbp.com.br/filiada/goias/noticias/noticia/nid/a-crianca-com-cardiopatia-nos-tempos-de-covid-19/
14. European Society of Pediatric Endocrinology (ESPE). COVID-19 information for children and adolescents living with endocrine conditions including type 1 diabetes mellitus [Internet]. Bristol, UK: ESPE; 2020 Mar; [acesso em 2020 Mai 07]. Disponível em: https://www.eurospe.org/news/item/14064/COVID-19-information-for-children-and-adolescents-living-with-endocrine-conditions-including-type-1-diabetes-mellitus
15. Puig-Domingo M, Marazuela M, Giustina A. COVID-19 and endocrine diseases. A statement from the European Society of Endocrinology. Endocrine. 2020 Apr;68:2-5. DOI: https://doi.org/10.1007/s12020-020-02294-5
16. Dallan C, Romano F, Siebert J, Politi S, Lacroix L, Sahyoun C. Septic shock presentation. Lancet Child Adolescent Health. 2020 Jul;4642(20):19-21. DOI: https://doi.org/10.1016/S2352-4642(20)30164-4
17. Sociedade Brasileira de Pediatria (SBP). Doenças hepáticas crônicas e transplante hepático em tempos de COVID-19 [Internet]. Rio de Janeiro (RJ): SBP; 2020; [acesso em 2020 Mai 07]. Disponível em: https://www.sbp.com.br/imprensa/detalhe/nid/doencas-hepaticas-cronicas-e-transplante-hepatico-em-tempos-de-covid-19/

18. Chen N, Zhou M, Dong X, Qu J, Gong F, Han Y, et al. Epidemiological and clinical characteristics of 99 cases of 2019 novel coronavirus pneumonia in Wuhan, China: a descriptive study. Lancet. 2020 Fev;395(10223):507-13. DOI: https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30211-7

19. Xu Z, Shi L, Wang Y, Zhang J, Huang L, Zhang C, et al. Pathological findings of COVID-19 associated with acute respiratory distress syndrome. Lancet Respir Med. 2020 Apr;8(4):420-2. DOI: https://doi.org/10.1016/S2213--2600(20)30076-X

20. Sun D, Li H, Lu XX, Xiao H, Ren J, Zhang FR, et al. Clinical features of severe pediatric patients with coronavirus disease 2019 in Wuhan: a single center's observational study. World J Pediatr. 2020 Mar;16:251-9. DOI: https://doi.org/10.1007/s12519-020-00354-4

21. Sociedade Brasileira de Pediatria (SBP). A COVID-19 em pacientes pediátricos com erros inatos da imunidade posicionamento conjunto [Internet]. Rio de Janeiro (RJ): SBP; 2020; [acesso em 2020 Mai 07]. Disponível em: https://www.sbp.com.br/imprensa/detalhe/nid/a-covid-19-em-pacientes--pediatricos-com-erros-inatos-da-imunidade-posicionamento-conjunto/

22. United Kingdom Primary Immunodeficiency Network (UKPIN). Advice for healthcare professionals looking after patients with Immunodeficiency regarding COVID-19 [Internet]. London, UK: UKPIN; 2020 Mar; [acesso em 2020 Mai 07]. Disponível em: https://www.ukpin.org.uk/docs/default--source/default-document-library/ukpin_risk_stratification_covid19_finalac6baa9cd4eb6fe9b40eff00005026c1.pdf