



Data de Submissão: 15/08/2020

Data de Aprovação: 11/09/2020

ARTIGO ORIGINAL

Sugestão de abordagem sistematizada da COVID-19 na população pediátrica

Proposal of systematic approach of COVID-19 in pediatric population

Andrea Maciel de Oliveira Rossoni¹, Tatiane Hirose¹, Adriana Koliski¹, Marcelo Rodrigues¹, Valéria Cabral Neves¹, Lucciano Massuda¹, Tony Tannous Tahan¹, Débora Carla Chong-Silva¹

Palavras-chave:

Síndrome Respiratória
Aguda Grave,
Tratamento
Farmacológico,
Infecções por
Coronavírus,
Criança.

Resumo

Introdução: Elaborar um protocolo de abordagem da COVID-19 na pediatria é um desafio, uma vez que as recomendações atuais se baseiam muito mais na realidade evidenciada pelos casos em adultos. Entretanto, um protocolo que auxilie na condução dos casos suspeitos e confirmados em unidades pediátricas, pode ser útil, apesar que a maioria dos casos graves respiratórios em crianças tem como principal etiologia outros vírus. **Objetivos:** Sugerir uma abordagem sistematizada e prática da criança na pandemia do novo coronavírus. **Resultados:** Sistematizar, desde a organização do espaço para atendimento, paramentação da equipe, classificação clínica, investigação etiológica e laboratorial, categorização dos casos suspeitos até a abordagem farmacológica propriamente dita. **Conclusões:** Diante de tantas incertezas, é fundamental organizar o atendimento do pediatra e amenizar riscos, equívocos e angústias durante esta pandemia.

Keywords:

Severe Acute
Respiratory Syndrome,
Treatment Outcome,
Coronavirus Infections,
Child.

Abstract

Introduction: Developing an approach protocol for COVID-19 in pediatrics is a great challenge, since the current recommendations are much more based on the reality evidenced by cases in adults. However, a protocol that assists in the management of suspected and confirmed cases in pediatric units can be useful, despite the fact that most severe respiratory cases in children have other viruses as their main etiology. **Objectives:** To suggest a systematic and practical approach to children in the new coronavirus pandemic. **Results:** Systematize, from the organization of the space for assistance, team IPE use, clinical classification, etiological, and laboratory investigation, categorization of suspected cases to the pharmacological approach. **Conclusions:** In the face of so many uncertainties, it is essential to organize pediatric care and mitigate risks, mistakes and anxieties during this pandemic.

¹ Hospital de Clínicas - Universidade Federal do Paraná, Departamento de Pediatria - Curitiba - Paraná - Brasil.

Endereço para correspondência:

Débora Carla Chong-Silva.

Complexo Hospital de Clínicas UFPR. Rua Gen. Carneiro, 181, Alto da Glória, Curitiba, PR Brasil. CEP: 80060-900. E-mail: debchong@uol.com.br

INTRODUÇÃO

Em 11 de março de 2020 a Organização Mundial de Saúde declarou a pandemia pelo novo coronavírus^{1,2}.

O novo coronavírus, denominado De SARS-CoV-2, é um RNA vírus da subfamília *Coronavirinae*, cuja doença causada foi denominada COVID-19¹⁻³.

As crianças, por razões ainda em investigação, apresentam curso clínico mais leve da doença, porém desempenham um papel importante na disseminação do vírus na comunidade¹⁻³.

Elaborar um protocolo de tratamento da COVID-19 na pediatria é um desafio, pois as recomendações atuais baseiam-se muito mais na realidade evidenciada pelos casos em adultos. Entretanto, um protocolo que auxilie na condução dos casos suspeitos e confirmados em unidades pediátricas, pode ser útil, mesmo lembrando que maioria dos casos graves respiratórios em crianças tem como principal etiologia outros vírus, como o vírus sincicial respiratório, entre outros.

Sugerimos uma abordagem sistematizada, desde a organização do espaço para atendimento, paramentação da equipe, classificação clínica, investigação etiológica e laboratorial, categorização dos casos suspeitos, até a abordagem farmacológica propriamente dita, buscando auxiliar pediatras e especialistas neste momento crítico.

Abordagem sistematizada proposta

- 1) TRIAGEM;
- 2) PARAMENTAÇÃO ADEQUADA;
- 3) AVALIAÇÃO CLÍNICA e CLASSIFICAÇÃO DE RISCO;
- 4) ABORDAGEM TERAPÊUTICA;
- 5) CATEGORIZAÇÃO DOS CASOS (escore de probabilidade de COVID-19) e TESTAGEM.

1. TRIAGEM

A triagem rápida deve ser realizada na entrada do paciente e acompanhante ao serviço de saúde, por equipe devidamente paramentada, para identificar e separar sintomáticos respiratórios agudos (suspeitos de COVID-19) e assintomáticos. O paciente pediátrico e seu acompanhante devem ser questionados quanto à presença dos seguintes sintomas: tosse, febre, coriza, mialgia, dor de garganta, falta de ar e diarreia; além da história de contato com caso confirmado ou suspeito de COVID-19 nos últimos 14 dias. Caso o paciente e/ou acompanhante apresentem 1 ou mais respostas positivas, devem ser encaminhados, após higienização das mãos com álcool 70%, com máscara cirúrgica ao local reservado no pronto atendimento pediátrico, para atendimento dos casos suspeitos (salas isoladas e equipe paramentada adequadamente)¹⁻³.

CASO SUSPEITO

- Toda criança com quadro respiratório, independente da presença de febre ou doença de base (mesmo que asma) ou sem sintomas respiratórios, mas com responsável sintomático;
- Criança com outros sintomas não respiratórios, como digestivos, serão avaliados caso a caso.

2. PARAMENTAÇÃO ADEQUADA

Nos atendimentos aos casos suspeitos de COVID-19, a equipe deve estar devidamente paramentada de acordo com as normas determinadas pela comissão de controle de infecção hospitalar: uso de gorro descartável, avental, máscara cirúrgica (se risco de geração de aerossóis utilizar a máscara N95 ou PFF-2), óculos ou *face shield* e luvas descartáveis⁴.

EPIs NECESSÁRIOS PARA A EQUIPE:

- Gorro, Avental, Máscara, Óculos ou *face shield*, Luva ("GAMOL")
 - Para procedimentos que gerem aerossóis a máscara deve ser a N95 ou PFF-2.

3. AVALIAÇÃO CLÍNICA e CLASSIFICAÇÃO DE RISCO

Os pacientes, após triagem inicial, são avaliados pela equipe assistente no pronto atendimento e classificados de acordo com a gravidade^{1-3,5}.

PACIENTES DE RISCO

- Menores de 1 ano de idade ou
- Portadores de **comorbidades**

SINAIS DE GRAVIDADE

- Taquipneia ou desconforto respiratório e/ou
- Saturação < 95% em ar ambiente e/ou
- Febre por mais de 3 dias e/ou
- Prostração, sinais de toxemia, choque ou sepse e/ou
- Piora nas condições clínicas de doença preexistente.

QUADRO LEVE

- Sintomas inespecíficos: febre, fadiga, tosse, anorexia, mal-estar, dor muscular, dor de garganta, congestão nasal ou cefaleia;
- Febre pode estar ausente e sintomas gastrointestinais podem estar presentes;

QUADRO MODERADO

- **Pneumonia sem complicações ou sinais de alerta;**
- A febre mais frequente, tosse ou dificuldade respiratória e taquipneia, **ainda sem hipoxemia;**
- Alguns casos podem se manifestar sem sinais e sintomas clínicos de gravidade, mas **apresentando tomografia alterada** com a presença de lesões pulmonares subclínicas.

QUADRO GRAVE

- **Pneumonia com dispneia e/ou**
- **Cianose central, saturação < 95%, sinais de angústia respiratória e/ou**
- Sinais sistêmicos de alerta: dificuldade de sucção ou beber, letargia ou inconsciência ou convulsões.

QUADRO CRÍTICO

- Síndrome respiratória aguda grave (SRAG) e/ou
- Choque e/ou
- Encefalopatia e/ou
- Lesão miocárdica e insuficiência cardíaca e/ou
- Distúrbios da coagulação e/ou
- Lesão renal aguda.

4. ABORDAGEM TERAPÊUTICA

A abordagem terapêutica deve ser iniciada conforme a classificação de gravidade de cada caso. Vale lembrar que os casos classificados como leves devem receber tratamento domiciliar⁶⁻¹³.

Quadro respiratório sem sinais de gravidade ou doença de base	Quadro respiratório com sinais de alerta	SRAG Sepses com ou sem disfunções de órgãos
Tratamento domiciliar	Internação em enfermaria	Internação em UTI
• Sem necessidade de exames laboratoriais; • Em pacientes com comorbidades considerar realizar radiografia de tórax, HMG e provas bioquímicas; • Antitérmicos; evitar anti-inflamatórios; • Osetamivir (nos casos de síndrome gripal); • Considerar amoxicilina se suspeitar de infecção bacteriana; • Avaliar necessidade de corticoide e broncodilatador. Manter as medicações de uso contínuo; • Isolamento domiciliar de toda família por 14 dias (do início dos sintomas); • Orientar sinais de gravidade, com necessidade de retorno ao serviço: piora ou persistência febre, sinais de desconforto respiratório e queda do estado geral.	• Suporte ventilatório, se necessário (máscara não retilante ou cateter nasal, máximo de 3l/min); para manter saturação ≥95%; • Osetamivir (nos casos de síndrome gripal); • Considerar ampicilina se suspeitar de infecção bacteriana; • Avaliar necessidade de corticoide e broncodilatador; • Coletar virologia (RT-PCR) e HMC; • Monitorização hemodinâmica e laboratorial; • Controle radiológico e laboratorial conforme a necessidade; • Observar sinais de gravidade: deterioração clínica e disfunção orgânica.	• Suporte ventilatório (O₂ Venturi/nebulização, CAF, VNI ou IOT) – protocolo de redução de aerossóis; • Suporte hemodinâmico; • Osetamivir (nos casos de síndrome gripal); • Considerar ceftriaxona + oxacilina se suspeitar de infecção bacteriana; • Avaliar necessidade de corticoide e broncodilatador; • Coletar virologia (RT-PCR) e HMC; • Monitorização hemodinâmica e laboratorial; • Controle radiológico e laboratorial conforme a necessidade.
Uso restrito de nebulizadores. Caso indispensável orientar equipe assistente para uso de EPIs para precauções de aerossóis (máscara N95 ou PFF-2).		Para avaliar saturação medir a oximetria por pelo menos um minuto, em mais de um membro.

Legenda: HMC = Hemograma; CAF = Cânula de alto fluxo; VNI = Ventilação não invasiva; IOT = Intubação orotraqueal; RT-PCR = Transcrição reversa e reação em cadeia da polimerase.

EXAMES NECESSÁRIOS

- **Quadros leves:**
 - Não realizar exames. Em pacientes com comorbidades considerar realizar radiografia de tórax, hemograma e/ou provas bioquímicas.
- **Quadros moderados à críticos:**
 - Hemograma, proteína C reativa, hemocultura, virologia (SARS-CoV-2 e outros vírus), gasometria arterial, uréia, creatinina, dosagem de eletrólitos.
- **Avaliar nos casos graves:**
 - TGO/TGP, TAP, LDH, ferritina, CK, CK-MB, D-dímero e troponina
- Radiografia de tórax na suspeita de pneumonia
- Tomografia de tórax na piora clínica ou sinais de complicação

Antibióticos

- Ampicilina: 200mg/kg/d, 6/6h, por 7 d
 - Ceftriaxona: 80mg/kg/d, 24/24h, por 7 d
 - Oxacilina: 200mg/kg/d, 6/6h, por 7 d
- Se considerar benefício do uso da **Azitimicina** (ação anti-inflamatória, anti-viral ou antibiótica)
Azitimicina: 10 mg/kg, 1x/d, por 5-10 dias

Antivirais

- Oseltamivir (12/12h, por 5 d):
- | | |
|------------------------|--------------------|
| Nos < 1 ano: | Nos ≥ de 1 ano: |
| < 3 meses: 12 mg dose; | < 15kg: 30 mg; |
| 3 – 5 meses: 20 mg; | 15 a 23 kg: 45 mg; |
| 6 – 11 meses: 25 mg; | 23 a 40 kg: 60 mg; |
| | ≥ 40 kg: 75 mg |

Quadro 1. Orientações para intubação em pacientes com suspeita de COVID-19:

1. Paramentação, conforme protocolo institucional com N95 ou PFF-2 (deve existir um kit de EPI para um potencial segundo intubador);
2. Organizar a equipe de assistência deixando claro a função de cada um durante o procedimento. Um médico (o mais experiente em manejo de vias aéreas críticas), um enfermeiro e um fisioterapeuta;
3. Carro de parada checado e na porta de entrada do quarto do paciente;
4. Procedimento de intubação realizado com a porta fechada;
5. O VPM deve ser montado sem a jarra de aquecimento e posicionando o filtro HEPA no final da via expiratória.

Montagem do sistema fechado para intubação:

1. Conectar o conjunto bolsa-válvula (AMBU) à fonte de oxigênio;
2. Conectar filtro HME entre o AMBU e a máscara;
3. Iniciar com o menor fluxo de oxigênio possível (6-7 L/min) para manter saturação >94%, evitar ventilação assistida pelo potencial de aerossol e contaminação do ambiente e profissionais;
- ***Não ventilar até que o paciente esteja intubado***
4. A cânula endotraqueal deve estar fechada com uma pinça ou ocluída com embolo de seringa de 5ml;
5. Fazer a laringoscopia após sequência rápida de intubação (atropina, midazolam e succinilcolina), considerar lidocaína (supressor do reflexo laríngeo, dose 1,5mg/kg, 3' antes da indução) e cetamina (não causa instabilidade hemodinâmica e tem propriedade broncodilatadora, dose 2mg/kg);
6. Inserir a cânula endotraqueal ocluída;
7. Insuflar o balonete;
8. Acoplar a cânula à VPM, desclampar a cânula;
9. Iniciar ventilação.

Quadro 2. Atendimento fisioterapêutico e procedimentos geradores de aerossóis.

- **Procedimentos de alto risco:** aspiração e coleta de secreção das vias aéreas superiores, auxílio da intubação traqueal, extubação traqueal eletiva, trocas de filtros de barreira, dos circuitos dos respiradores e dos sistemas de aspiração fechado, além do manuseio direto do paciente para posicionamento.
- Uso de nebulizadores e manejo oxigenoterapia devem ser realizados com paramentação adequada, em quartos isolados e preferencialmente com pressão negativa.
- Manter a pressão de **cuff** entre 25 a 30cmH₂O, de forma a evitar vazamento.
- Recomenda-se o uso de circuito de aspiração fechado.
- Utilizar o índice de oxigenação (IO) com a fórmula de cálculo (IO= MAP x FiO₂ x 100/PaO₂), para a classificação da gravidade da SDRA pediátrica.
 - SDRA leve (4<IO<8);
 - SDRA moderada (8<IO<16);
 - SDRA grave (IO>16).
- Manter a monitorização e o controle da pressão de distensão pulmonar (**driving pressure**) em valores ≤15cmH₂O com pressão de platô limitada à 28cmH₂O.

Legenda dos Quadros 1 e 2: CK = Creatinina quinase total; CK-MB = Creatinina quinase subunidade M e B; FiO₂ = Fração de oxigênio; HME = Heat and moisture exchanger; HEPA = High efficiency particulate arrestance; LDH = Lactato desidrogenase; MAP = Pressão média das vias aéreas; PaO₂ = Pressão parcial de oxigênio; SDRA = Síndrome do desconforto respiratório agudo; TAP = Tempo de protrombina ativada; TGO = Transaminase glutâmica oxalacética; TGP = Transaminase glutâmica pirúvica; VPM = Ventilação pulmonar mecânica.

5. CATEGORIZAÇÃO DOS CASOS (escore de probabilidade de COVID-19) e TESTAGEM

Os pacientes que apresentam critérios para internamento podem ser categorizados para direcionamento do local onde serão internados e sua evolução durante o internamento. Na evolução para que se confirme a categoria do caso deve ser realizada a testagem (RT-PCR ou sorologia ou teste rápido (TR))^{1-3,6}.





ESCORE DE PROBABILIDADE PARA COVID- PEDIATRIA

NOME: _____ RG CHC: _____

CRITÉRIOS ADMISSÃO

CASO SUSPEITO (pelo menos 1 dos critérios abaixo)

CRITÉRIO CLÍNICO

☐ Sintomas respiratórios

☐ Febre persistente sem causa

☐ Sintoma gastrointestinal

☐ Outro: _____

CRITÉRIO EPIDEMIOLÓGICO

☐ Contato com caso confirmado

☐ Contato com caso suspeito

CRITÉRIO RADIOLÓGICO

☐ Radiografia sugestiva

☐ USG sugestiva

☐ TAC sugestiva

Data de início dos primeiros sintomas:

____/____/____

FORMS preenchido em:

____/____/____

☐ **CASO NÃO SUSPEITO**

Ausência de todos critérios acima

CRITÉRIOS NA EVOLUÇÃO DOS CASOS SUSPEITOS

☐ **CASO CONFIRMADO**

EXAME POSITIVO

☐ PCR

☐ Sorologia/TR

☐ **CASO ALTA PROBABILIDADE**

EXAME NEGATIVO

☐ PCR

☐ Sorologia/TR

DEMAIS CRITÉRIOS

☐ Critério clínico

☐ Critério radiológico

☐ Critério epidemiológico

☐ **CASO BAIXA PROBABILIDADE**

EXAME NEGATIVO

☐ PCR

☐ Sorologia/TR

DEMAIS CRITÉRIOS

☐ Clínica justificada por outro diagnóstico

☐ Critério radiológico não sugestivo

☐ Critério epidemiológico não sugestivo

EXAMES LABORATORIAIS PARA SARS-COV-2:

EXAME	DATA	RESULTADO

Períodos oportunos para considerar validade de um exame:

- PCR: entre o 3º e o 7º dia do início dos sintomas;
- Sorologia/Teste Rápido (TR): após o 7º dia (ideal após o 15º dia);

Obs: Para casos de alta probabilidade, com primeiro PCR negativo, deve ser coletado um 2º PCR (intervalo de 48h entre eles) ou sorologia, a depender da data do início de sintomas.

6. CONSIDERAÇÕES RELEVANTES

- A decisão pelo uso de **antibióticos** deve ser individualizada, principalmente se há suspeita de infecção bacteriana associada⁶⁻¹³.
- O uso do **oseltamivir** empírico é indicado para os casos suspeitos de **síndrome gripal/SRAG**, independentemente da gravidade, até o momento do resultado da PCR para o coronavírus e deve ser mantido se a virologia para influenza for positiva⁶⁻¹³.

- O uso do **corticosteroide sistêmico** deve ser cauteloso e excepcional. Vale lembrar que dada à falta de eficácia comprovada na COVID-19 e os possíveis danos (atraso no *clearance* do vírus da via respiratória), os corticosteroides devem ser evitados de rotina e utilizados a menos que outras situações clínicas se imponham, como exacerbação de asma ou DPOC e choque séptico. O seu uso pode ser considerado nos quadros de COVID-19 associados à piora rápida e progressiva de lesões pulmonares, encefalite ou encefalopatia, síndrome hemofagocítica e outras complicações graves⁶⁻¹⁷.
- Em 16 de junho de 2020, a Universidade de Oxford publicou os resultados preliminares do estudo RECOVERY (*Randomized Evaluation of COVID-19 thERapy*), estudo clínico randomizado com grupo controle, que demonstrou que a dose de 6mg de dexametasona por via oral ou via endovenosa 1x/dia por 10 dias reduziu a mortalidade nos pacientes em ventilação mecânica ou que necessitavam de oxigênio (sendo indicada a sua utilização pelo Sociedade Brasileira de Infectologia). A Sociedade Brasileira de Pediatria, por meio de nota de alerta, ressalta que o grupo de avaliação da dexametasona no estudo para a população pediátrica ainda está em fase de recrutamento, exigindo cuidado para não extrapolar resultados obtidos em adultos para as crianças. Orienta ainda sobre as consequências à saúde com o abuso e uso sem recomendação médica dos corticosteroides (distúrbios hidro-eletrolíticos, alterações musculoesqueléticas e gastrointestinais, reações dermatológicas, distúrbios psiquiátricos, danos dos sistemas endócrino, oftálmico, metabólico, imunológico, hematológico e cardiovascular)^{6,7,13-17}.
- Crianças com asma devem manter o tratamento de manutenção (corticosteroides inalados, broncodilatadores de longa ação, imunobiológicos ou imunoterapia)⁵.
- Não há no momento evidências científicas que indiquem **tratamentos específicos da COVID-19 para as crianças**. A orientação que os tratamentos propostos sejam avaliados em estudos clínicos controlados, com anuência dos pais ou responsáveis, tanto de antivirais (remdesivir ou lopinavir/ritonavir) como os tratamentos adjuvantes (inibidores de IL-6, interferon-beta 1b ou plasma convalescente)^{6,7,12-17}.
- Em estudos anteriores, a **azitromicina** demonstrou ser eficaz *in vitro* contra os vírus da zika e ebola, além de prevenir infecções graves do trato respiratório quando administrada em pacientes com infecção viral. Para o tratamento da COVID-19, o uso da azitromicina, se justificaria por várias

suposições: efeito antiviral, efeito anti-inflamatório descrito para a droga (auxiliaria na ação anti-inflamatória da fase aguda e crônica) e efeito antibacteriano (uma vez que a coinfeção bacteriana em pacientes com COVID-19 é frequente), lembrando do bom perfil de segurança da droga em adultos e crianças. Inúmeros estudos em andamento (93 estudos até 26/06 no <https://www.clinicaltrials.gov>) devem, em breve, esclarecer se o uso da azitromicina, isoladamente ou associada a outras drogas, é eficaz para o tratamento da COVID-19, especialmente em crianças⁷⁻¹¹.

- Deve ser desencorajado o uso da **nebulização**, pelo risco de dispersão de aerossóis. Quando o uso for indispensável e em ambiente hospitalar (ex.: tratamento da crupe e tratamento da fibrose cística) a equipe assistente deve ser alertada para uso de EPIs com proteção para aerossóis (máscara N95 ou PFF-2). O uso de nebulização para tratamentos de manutenção (corticoides, antibióticos, entre outros) em crianças sem exacerbação e em domicílio, não precisam e não devem ser interrompidos⁵.
- Até o momento, não há estudos sobre a **anticoagulação** em crianças com COVID-19. Estudos retrospectivos com pacientes adultos com COVID-19, comprovaram a existência de coagulação intravascular disseminada com valores de D-dímero alterados, sugerindo que a terapia anticoagulante melhora o prognóstico em pacientes graves, especialmente aqueles com D-dímero marcadamente elevado. Em crianças críticas, com infecção confirmada pelo novo coronavírus, a decisão da terapia anticoagulante deve ser cautelosa, individualizada e discutida pela equipe assistente¹⁸.
- O **calendário vacinal** deve ser mantido atualizado, seguindo as orientações da Sociedade Brasileira de Pediatria e da Sociedade Brasileira de Imunizações, com as adaptações necessárias nos serviços de saúde para a proteção dos pacientes e da equipe evitando o aumento de casos de doenças imunopreveníveis^{5,13}.

A montagem de protocolos para a população pediátrica é necessária e imperativa, porém, as mudanças constantes nos relatos científicos, especialmente das condutas farmacológicas e a escassez de estudos envolvendo esta população, faz destes protocolos uma missão desafiadora.

AGRADECIMENTOS

Agradeço aos chefes das Unidade de Pediatria (UNIPED) do Complexo do Hospital de Clínicas da Universidade Federal do Paraná, *Enf. Maria Gabriela Mendes Pereira, Enf. Mayara Caroline Barbieri, Enf. Laressa Manfio Monteiro e Dr. Eduardo Kaehler Meister*. Ao chefe da Unidade de Terapia Intensiva Pediátrica, *Prof. Dr. José Eduardo Carreiro*. Ao chefe do Departamento de

Pediatria da Universidade Federal do Paraná, *Prof. Dr. Rubens Cat* e ao colega pneumologista pediátrico *Prof. Dr. Carlos Antônio Riedi*, pelas contribuições e importante apoio no desafio de elaborar este protocolo que atendessem nossas crianças nesta pandemia.

REFERÊNCIAS

1. Dong Y, Mo X, Hu Y, Qi X, Jiang F, Jiang Z, et al. Epidemiological characteristics of 2143 pediatric patients with 2019 coronavirus disease in China. *Pediatrics*. 2020 Jun;145(6):e20200702.
2. Shi Y, Tan M, Chen X, Liu Y, Huang J, Ou J, et al. Immunopathological characteristics of coronavirus disease 2019 cases in Guangzhou, China. *Immunology*. 2020 Mai;160(3):261-8. DOI: <https://doi.org/10.1101/2020.03.12.20034736>.
3. Zheng F, Liao C, Fan QH, Chen HB, Zhao XG, Xie ZG, et al. Clinical characteristics of children with coronavirus disease 2019 in Hubei, China. *Curr Med Sci*. 2020 Mar;40:275-80. DOI: <https://doi.org/10.1007/s11596-020-2172-6>.
4. She J, Liu L, Liu W. COVID-19 epidemic: disease characteristics in children. *J Med Virol*. 2020 Jul;92(7):747-54.
5. Sociedade Brasileira de Pediatria (SBP). Orientações aos pacientes e cuidadores de crianças com asma na pandemia de COVID-19 [Internet]. Rio de Janeiro: SBP; 2020; [acesso em 2020 Jun 08]. Disponível em: https://www.sbp.com.br/fileadmin/user_upload/DC_Alergia_-_Covid-19.pdf
6. Italian Thoracic Society (ITS). Associazione Italiana Pneumologi Ospedalieri (AIPO). Italian Respiratory Society (SIP). Managing the respiratory care of patients with COVID-19 [Internet]. Milão: ITS/AIPO/SIP; 2020; [acesso em 2020 Jun 10]. Disponível em: <http://www.sipirs.it/cms/wp-content/uploads/2020/03/Managing-the-Respiratory-care-of-patients-with-COVID-19.pdf>
7. World Health Organization (WHO). COVID-19 clinical management of severe acute respiratory infection (SARI) when COVID-19 disease is suspected. Interim guidance 13 March 2020 [Internet]. Geneva: WHO; 2020; [acesso em 2020 Jun 08]. Disponível em: <https://apps.who.int/iris/handle/10665/33144>
8. Gautret P, Lagier JC, Parola P, Hoang VT, Meddeb L, Mailhe M, et al. Hydroxychloroquine and azithromycin as a treatment of COVID-19: results of an open-label non-randomized clinical trial. *Int J Antimicrob Agents*. 2020 Jul;56(1):e105949. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ijantimicag.2020.105949>
9. Bacharier LB, Guilbert TW, Mauger DT, Boehmer S, Beigelman A, Fitzpatrick AM, et al. Early administration of azithromycin and prevention of severe lower respiratory tract illnesses in preschool children with a history of such illnesses: a randomized clinical trial. *JAMA*. 2015 Nov;314(19):2034-44.
10. Damle B, Vourvahis M, Wang E, Leane J, Corrigan B. Clinical pharmacology perspectives on the antiviral activity of azithromycin and use in COVID-19. *Clin Pharmacol Ther*. 2020 Abr;108(2):201-11. DOI: <https://doi.org/10.1002/cpt.1857>
11. Site <https://www.clinicaltrials.gov> [acesso em 2021 AGO 04], pesquisa Covid19 x Azithromycin, resultado em <https://clinicaltrials.gov/ct2/result?cond=Covid19&term=azithromycin&cntry=&state=&city=&dist=>
12. Zhang L, Peres T, Silva MVF, Camargos P. What we know so far about coronavirus disease 2019 in children: a meta-analysis of 551 laboratory-confirmed cases. *Pediatr Pulmonol*. 2020 Jun;55(8):2115-27.
13. Sociedade Brasileira de Pediatria (SBP). COVID-19 em crianças: envolvimento respiratório [Internet]. Rio de Janeiro: SBP; 2020; [acesso em 2020 Jun 16]. Disponível em: <https://www.sbp.com.br/imprensa/detalhe/nid/covid-19-em-criancas-envolvimento-respiratorio/>
14. Sociedade Brasileira de Pediatria (SBP). Síndrome inflamatória multissistêmica em crianças e adolescentes provavelmente associada à COVID-19: uma apresentação aguda, grave e potencialmente fatal [Internet]. Rio de Janeiro: SBP; 2020; [acesso em 2020 Jun 10]. Disponível em: <https://www.sbp.com.br/imprensa/detalhe/nid/sindrome-inflamatoria-multissistêmica-em-criancas-e-adolescentes-provavelmente-associada-a-covid-19-uma-apresentacao-aguda-grave-e-potencialmente-fatal/>
15. Wang, Y, Zhu F, Wang C, Wu J, Liu J, Che X, et al. Children hospitalized with severe COVID-19 in Wuhan. *Pediatr Infect Dis J*. 2020 Jul;39(7):e91-e4.
16. Shen K, Yang Y, Wang T, Zhao D, Jiang Y, Jin R, et al. Diagnosis, treatment, and prevention of 2019 novel coronavirus infection in children: experts' consensus statement. *World J Pediatr*. 2020 Jun;16(3):223-31.
17. Sociedade Brasileira de Pediatria (SBP). Comunicado aos Pediatras! Uso de dexametasona no tratamento da COVID-19. Posicionamento dos departamentos científicos de alergia, endocrinologia e pneumologia – SBP [Internet]. Rio de Janeiro: SBP; 2020; [acesso em 2020 Jun 16]. Disponível em: https://www.sbp.com.br/fileadmin/user_upload/22602b-NA_-_Uso_de_dexametasona_tratamento_COVID19.pdf
18. Ferranti JF, Rodriguez IS, Motta E, Johnston C, Carvalho WBB, Delgado AF. Beyond ventilatory support: challenges in general practice and in the treatment of critically ill children and adolescents with SARS-CoV-2 infection. *Rev Assoc Med Bras*. 2020 Abr;66(4):521-7.