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

Data de Submissão: 13/05/2021
Data de Aprovação: 18/06/2021

ARTIGO DE REVISÃO

COVID-19 e suas manifestações nas crianças: uma revisão da literatura

COVID-19 and its manifestations in children: a literature review

Ana Flávia Lacotis[1], Ana Clara Benites-Ciani-de-Carvalho-Oliveira[1], Carolina Magalhães-Britto-Rodrigues[1], Rodrigo Afonso da Silva Sardenberg[2]

Palavras-chave:
Infecções por Coronavírus, Vírus da SARS, Insuficiência Respiratória, Medicina de Emergência Pediátrica.

Resumo

A doença por coronavírus é um desafio de saúde pública global. Ao seu alto índice de variação o vírus pode se adaptar ao hospedeiro, o vírus pode causar graves doenças humanas, inclusive em crianças. O artigo é uma revisão da literatura por meio de pesquisas sobre COVID-19 em crianças, publicadas nas bases de dados realizados Med e MEDLINE, entre novembro de 2019 e março de 2021. Os sinais clínicos são semelhantes aos de outras doenças infantis, podendo evoluir para dispneia, vômitos, diarreia, letargia, tosse e febre. Na visão de tórax pediátrica, visível em áreas subplenas e irregulares bilaterais que podem ser irregulares em áreas esparsas, e/ou ou seja infiltrada na área externa ou externamente visível ou secundária. Dada a diversidade de sintomas e a maioria das pesquisas sobre COVID-19 com foco em adultos, os serviços de saúde melhoram os planos de tratamento para tratar pacientes pediátricos infectados com o vírus.

Keywords:
Coronavirus Infections, SARS Virus, Respiratory Insufficiency, Pediatric Emergency Medicine.

Abstract

Coronavirus disease is a global public health challenge. Due to its high rate of mutation to adapt to the host, the virus can cause serious human diseases, including in children. The article is a literature review using research on COVID-19 in children, published in the PubMed and Medline database, between November 2019 to March 2021. The clinical signs are similar to other childhood respiratory diseases, and may progress to dyspnea, vomiting, diarrhea, lethargy, cough, and fever. On pediatric chest tomography, we found multiple irregular bilateral opacities in ground glass, which can be sparse and irregular, and/or infiltrate the middle third or periphery of the lung or subpleural. Given the diversity of symptoms and most research on COVID-19 with an adult focus, health services need to improve specific treatment plans to treat pediatric patients infected with the virus.

[1] União dos Grandes Lagos, Centro de Pesquisas Avançadas - São José do Rio Preto - SP - Brasil.
[2] Hospital Cirurgião Torácico Alemão Oswaldo Cruz, Departamento de Cirurgia Torácica - São Paulo - SP - Brasil.

Endereço para correspondência:
Ana Flávia Lacotis.
União das Faculdades dos Grandes Lagos. Rua Dr. Eduardo Nielsem, nº 960, Jardim Novo Aeroporto.
São José do Rio Preto- SP. Brasil. CEP: 15030-070. E-mail: aflacotis@hotmail.com

DOI: 10.25060/residpediatr-2021.v11n2-630

Este trabalho está licenciado sob uma Creative Commons Attribution 4.0 International License.

INTRODUÇÃO

A pandemia de coronavírus de 2019 (COVID-19) tornou-se um desafio global de saúde pública, levando a milhares de mortes diariamente no mundo[1]. Mais de 100 milhões de pessoas foram infectadas em todo o mundo, e a doença causou quase 2,6 milhões de mortes. O continente norte-americano é a área mais afetada pela doença, com mais de 53 milhões de casos confirmados, seguido pela Europa (41 milhões), depois Sudeste Asiático, Mediterrâneo Oriental, África e Pacífico Ocidental[2]. Apesar dos grandes esforços para conter a pandemia e desenvolver uma vacina ideal, o número de pacientes infectados e de mortes aumenta a cada dia.

Formalmente referido como SARS-CoV-2 (síndrome respiratória aguda grave do coronavírus 2), o vírus é uma cepa única de RNA que nunca foi identificada em humanos. Possui alta taxa de mutação para se adaptar ao hospedeiro, pode ser transmitida por aerossóis e tem a capacidade de levar condições graves em humanos - inclusive nas crianças[3]. A doença tem várias manifestações clínicas principais que podem afetar os rins, vias respiratórias , cardiovasculares e sistema nervoso central[4]. O quadro grave da doença é causado por "tempestades de citocinas" pró-inflamatórias e não controladas, como interleucina (IL)-6, fator de necrose tumoral-α (TNF-α) e IL-1β. Além disso, foi relatado que o SARS-CoV-2 pode se beneficiar da inibição da enzima conversora de angiotensina 2 (ACE2), que é um mediador tecidual protetor no processo de lesão pulmonar induzida por um interferon específico[4-9].

Em relação aos dados de pacientes pediátricos, um laboratório dos Estados Unidos mostrou que dos 149.760 casos confirmados de COVID-19 entre fevereiro de 2020 e abril de 2020, um total de 2.572 (1,7%) ocorreu em menores de 18 anos[10]. As pessoas nessa faixa etária representam menos de 5% do total de pacientes com COVID-19 no mundo[11]. Em 8 de fevereiro de 2021, de 2.060 pacientes com síndrome de inflamação de múltiplos sistemas (MIS-C) , 30 morreram nos EUA. O Centro de Controle e Prevenção de Doenças (CDC) dos Estados Unidos estimou que 1,9% dos casos positivos de COVID-19 foram de crianças de zero a quatro anos, enquanto 9,4% dos diagnósticos ocorreram na faixa etária de 5 a 17 anos[12,13]. Além disso, aproximadamente dois terços dos pacientes com a síndrome recorreram à unidade de terapia intensiva (UTI).

De acordo com a literatura, adultos, principalmente idosos, apresentam alto risco de desenvolver síndrome respiratória aguda grave (SARS), desenvolver complicações graves e óbito[14]. As crianças com COVID-19 parecem ter um curso clínico mais leve do que os adultos e há menos relatos de óbitos[15,16]. No entanto, além de eliminar o vírus nas secreções nasais, os pacientes pediátricos também podem desempenhar um papel importante na transmissão da doença, incluindo evidências de eliminação fecal em semanas após o diagnóstico, o que é um desafio para o controle da infecção[17].

A Organização Mundial da Saúde (OMS) recomenda o teste para todos os casos suspeitos, mas as crianças infectadas podem não apresentar os sintomas típicos[16]. As razões para o menor risco de infecção grave por coronavírus em crianças ainda são incertas. Uma das hipóteses é que diferentes faixas etárias apresentam diferentes respostas imunes[18]. Ao contrário de bebês e crianças com imunidade inata diferente, uma vez que um adulto é infectado, é mais provável que tenha uma resposta imune desequilibrada, levando a uma tempestade de citocinas, que geralmente está associada a danos pulmonares e prognóstico ruim.

Outra hipótese que explica a menor gravidade da COVID-19 em crianças está relacionada à expressão de ACE2 em células epiteliais alveolares tipo I e tipo II. ACE2 é o receptor SARS-CoV-2 e é necessário para futura replicação em células hospedeiras e vírus[19]. Portanto, a expressão limitada de ACE2 parece proteger as crianças de doenças mais graves.

Assim, ao constatar carência de informações, o objetivo deste estudo é compilar as características clínicas, laboratoriais e radiológicas das manifestações clínicas da COVID-19 em crianças de 0 a 18 anos.

MATERIAIS E MÉTODOS

Esta revisão de literatura foi realizada por meio de busca ativa de dados nas bases de dados PubMed e MEDLINE, SciELO, complementada com o site do Ministério da Saúde do Brasil e da Sociedade Brasileira de Pediatria no período de novembro de 2019 a março de 2021. As palavras de busca foram: " infecções por coronavírus "; " vírus SARS "; " insuficiência respiratória "; " medicina de emergência pediátrica ". Incluímos publicações em inglês e português contendo informações de pacientes de 0 a 18 anos com exames confirmados para COVID-19. Não houve limite de país de estudo ou área de conhecimento, e foram excluídos artigos sem relação com o tema estudado ou que abordassem apenas a doença em adultos.

RESULTADOS

Manifestações clínicas

Os sinais e sintomas iniciais da COVID-19 podem ser semelhantes a outras infecções respiratórias, portanto, a suspeita diagnóstica deve ser baseada em manifestações clínicas relacionadas à epidemiologia. Condições leves melhoram à medida que a doença progride. Na ausência de hipoxemia, em alguns casos moderados, pode evoluir para pneumonia e desconforto respiratório. Em casos graves, a saturação de oxigênio no sangue diminui e há sonolência, perda de apetite, convulsões associadas à SRAG, insuficiência cardiovascular, hepática e renal[20]. As principais características e manifestações na população pediátrica são mencionadas na Tabela 1.

Uma revisão sistemática analisou 38 estudos com 1.124 casos da doença e o sintoma mais comum foi febre, responsável por 47,5% dos casos, seguido de tosse (41,5%), sintomas respiratórios superiores (11,2%), diarreia (8,1%), náusea /vômitos (7,1%), fadiga (5,0%) e dispneia (3,5%),

Tabela 1. Sintomas clínicos, manifestações e evolução da MIS-C na população pediátrica.

Autor e Data	Tipo de estudo	Idade em anos (mediana)	MIS-C	Sintomas Clínicos	Resultado
15 de março de 2020[15]	Revisão sistemática da literatura	6.7	Não	Febre 41,5% (71/171); Diarréia 8,8% (15/171); Fadiga 7,6% (13/171); Rinorreia 7,6% (13/171); Vômitos 6,4 (11/171) Congestão nasal 5,3% (9/171); Taquipneia na admissão 28,7% (49/171); Taquicardia na admissão 42,1% (72/171)	Em contraste com os adultos infectados, a maioria das crianças infectadas parece ter um curso clínico mais leve. Infecções assintomáticas não eram incomuns.
Junho de 2020[26]	Estudo observacional prospectivo.	7.9	Sim	síndrome de choque K D 57% (12); Miocardite 76% (16); gastrointestinais 100% (21);	Alta proporção de crianças e adolescentes apresentavam sintomas gastrointestinais, síndrome do choque da doença de Kawasaki e eram de ascendência africana.
29 de julho de 2020[29]	Estudo multicêntrico prospectivo e meta-análise.	4	Sim	Febre 76% (59/79); Tosse 51% (40/79); Taquipneia 50% (39/79); SpO 2 baixa (<92%) 29% (23/79); Prostração 24% (19/79); Retração torácica 23% (18/79); Corrimento nasal 22% (17/79); Diarréia 21% (16/79); Recusa de comer 21% (16/79); Vômitos 21% (16/79); Desidratação 17% (13/79); Asa nasal bate 10% (8/79) ; Gemendo 9% (7/79); Cianose 6% (5/79); Hipotensão 6% (5/79); Garganta avermelhada 4% (3/79);	A letalidade foi baixa e as doenças crônicas e outras comorbidades tiveram papel importante no desenvolvimento das formas graves da doença. Ao contrário de outros estudos, a idade inferior a um ano não foi associada a pior prognóstico. Os pacientes com MIS apresentaram sintomas mais graves, níveis mais elevados de biomarcadores inflamatórios e maior predominância do sexo masculino.
agosto de 2020[52]	Revisão sistemática.	8.6	Sim	sintomas gastrointestinais 71% (553/783) ; dor abdominal 36% (285/783) ; diarreia 27% (214/783) ; vômitos 25% (196/783); erupções cutâneas 42% (330/783); tosse 4,5%(35/783) ; dor de garganta 4% (32/783);	1,5% (12/783) morreram. (A causa da morte não foi declarada para a maioria dos pacientes).
Junho de 2020[53]	Série de casos.	9	Sim	Vômitos 45% (26/58); Dor abdominal 53% (31/58); Diarréia 52% (30/58); Erupção cutânea 52% (30/58); conjuntival 45% (26/58); Choque e necessidade de suporte inotrópico ou ressuscitação volêmica 50% (29/58); Dilatação da artéria coronária ou aneurisma 14% (8/58);	PIMS-TS comparável com KD e com síndrome de choque KD apresentou idade mais avançada (9 anos) e maior elevação de marcadores inflamatórios, como proteína C-reativa (229mg).
setembro de 2020[67]	Relatos de casos e séries de casos.	9	Sim	F sempre 100% (505/502); sintomas gastrointestinais 88% (442/502); C onjuntivite ou injeção conjuntival 50% (184/368); Manifestações orais 57% (112/201); E dema/ eritema de pés e mãos 47,5% (19/40); Linfodinia cervical 42,5 % (37/84);	MIS-C devido ao SARS-CoV-2 é uma doença grave em crianças e adolescentes em idade escolar, sua complicação pode desencadear hipotensão cardíaca, desconforto respiratório, trombose e lesão renal aguda - 7/505 crianças morreram (1,4%).

Continuação **Tabela 1.**

julho 2020[68]	Revisão sistemática.	6	Sim	F sempre 64,2% (72/119); Tosse 34,8% (39/112) ; Diarreia 13,4% (15/112) ; Vômitos 6,3% (7/12); Dispneia 10,7% (12/112);	A confirmação rápida de COVID-19 em crianças com sintomas leves ou mesmo quaisquer sintomas é essencial para evitar maior disseminação, complicações e o desenvolvimento de um estado inflamatório grave.
Janeiro de 2021[69]	Revisão sistemática e meta-análise.	9,3	Sim	febre 99,3% (804/809); GI 87,3% (564/653); sintomas respiratórios 40,7% (259/488); sintomas neurológicos 36,00% (98/459).	Os pacientes MIS-C apresentaram maior incidência de falência de órgãos, sintomas gastrointestinais e DC quando comparados aos KD.

Legendas: 1n- doença de Kawasaki (KD); 2 - Síndrome inflamatória multissistêmica em crianças (MIS-C); 3 - Manifestações gastrointestinais (GI); 4 - Disfunções cardíacas.

Tabela 2. Sinais e sintomas nos pacientes infantis.

Apresentação clínica e sintomas	Número de pacientes
Febre	(47,5)
Tosse	(41,5)
Sintomas nasais	(11,2)
Diarréia	(8,1)
Náusea	(7,1)
Vômito	(7.1)
Fadiga	(5%)
Dispnéia	(3.5)

conforme mencionado na Tabela 2[1]. Embora as manifestações gastrointestinais (GI) não sejam comuns, elas podem ser os únicos sintomas de COVID-19 em crianças[1,3,21,22].

Em um estudo de caso controlado, foram identificados 126 pacientes pediátricos, dos quais 33 estavam infectados com COVID-19[1]. No questionário, 15% das crianças infectadas (todas com mais de 11 anos) relataram insônia e/ou sintomas gastrointestinais[1]. Outro sintoma relatado por outro autor é a dispneia, principalmente em menores de um ano[1]. A dispneia é comum em pacientes com estágios moderados a graves da doença[1].

Em outro estudo, foi relatado que bebês menores de seis meses apresentavam sintomas gastrointestinais, como vômitos, diarreia e dor abdominal, dados semelhantes ao estudo que citamos anteriormente[10,11]. Além da letargia, nariz entupido e tosse também podem ocorrer[10,11]. Em estudos retrospectivos sobre manifestações dermatológicas da COVID-19, os achados cutâneos têm sido relatados com pouca frequência e não estão bem caracterizados, que incluem: erupções maculopapulares, urticária, lesões vesiculares e livedo reticular transitório[23-25].

Há um grupo de pacientes com idade média de dez anos que desenvolve síndrome hiperinflamatória envolvendo múltiplos órgãos e são classificados como síndrome inflamatória de múltiplos sistemas pediátrico (MIS-C). Esses pacientes com MIS-C geralmente apresentam febre, sintomas gastrointestinais, choque e sintomas da doença de Kawasaki (DK), incluindo erupção cutânea, conjuntivite, inchaço dos membros, alterações na mucosa oral e linfadenopatia cervical[2,26,27]. De acordo com o boletim epidemiológico do Ministério da Saúde do Brasil, de 1º de abril de 2020 a 2 de janeiro de 2021, foram confirmados 646 casos de MIS-C pediátrico associado à COVID-19 em crianças e adolescentes de até 19 anos. Destes, 41 pacientes morreram, dos quais 51,2% eram crianças de até quatro anos de idade[22].

Em um estudo multicêntrico prospectivo, realizado em 19 UTIs no Brasil, foram avaliados 79 pacientes pediátricos com COVID-19. Em que dez deles apresentaram MIS-C. A média de idade foi de quatro anos, 54% eram do sexo masculino (80% MIS-C) e 41% (20% MIS-C) tinham comorbidades prévias como doenças neuromusculares (principalmente encefalopatia não progressiva)[28]. Um total de 60% apresentava uma condição semelhante aos pacientes com DK e 60% também apresentavam sintomas respiratórios. No grupo MIS-C, os sintomas foram mais graves, como taquipneia (60%), baixa $SatO_2$ (40%), prostração (60%), gemido (30%), hipotensão (20%), asa nasal batimento cardíaco (20%) e cianose (10%), bem como sintomas gastrointestinais (40-60%) - mais frequentes do que no grupo não-MIS-C. O grupo não-MIS-C foi a maioria (87%) e apresentou os seguintes sintomas: quadro respiratório (68%) manifestado com pneumonia (n=23); bronquiolite (n=10); outras causas (n=14). Além disso, estes apresentavam febre (75%), tosse (53%), taquipneia (49%), $SpO_{2\ baixa}$ (<92%) (28%), prostração (19%), retração torácica (25%), corrimento nariz (24%), diarreia (18%), vômito (15%), desidratação (13%), aumento do nariz (9%), gemido (6%), cianose (6%), hipotensão (4%) e vermelhidão garganta (3%)[28]. Pacientes sem MIS-C apresentaram os mesmos sintomas clássicos de COVID-19 durante a doença que aqueles com MIS-C, exceto pelas manifestações clássicas de MIS-C: DK, disfunção cardíaca (DC), síndrome do choque tóxico, síndrome de ativação de macrófagos (MAS)[28].

Laboratório

Os dados laboratoriais iniciais podem apresentar hemograma normal ou leucopenia leve relacionada à linfopenia[7,22,29]. Certos marcadores inflamatórios, como velocidade de hemossedimentação (VHS) e proteína C reativa (PCR), também

podem estar relacionados ao aumento da procalcitonina[29]. Em casos mais graves, pode haver aumento do dímero D, lactato desidrogenase (LDH), enzimas hepáticas (ALT, AST) e creatinina sérica[3,7,26,27]. A expressão de antígenos virais em células infectadas e o pico de formação de imunocomplexos IgG também podem ativar e causar inflamação, SARS e falência múltipla de órgãos[26,28-30].

Diagnóstico

O teste de transcrição reversa molecular e reação em cadeia da polimerase (RT-PCR) envolve a reação em cadeia da polimerase em tempo real após a obtenção da transcrição reversa do RNA. Considerado o padrão ouro, sua coleta é feita com um cotonete no nariz até a nasofaringe. Quando uma criança é infectada com um grande número de vírus, ela deve ser verificada na primeira semana de sintomas. O antígeno pode ser detectado pelo teste rápido, indicado para pacientes assintomáticos que tiveram contato com paciente infectado. A coleta ideal é cerca de cinco dias após o contato com o paciente ou na primeira semana de sintomas. Por fim, por meio da identificação de anticorpos séricos , podem ser realizados testes sorológicos, indicados para pacientes que já tiveram a doença[19,31,32].

Exames de imagem

As características radiológicas pulmonares de pacientes pediátricos com COVID-19 foram comparadas com achados de duas revisões sistemáticas e metanálises publicadas recentemente[33-35]. Essa comparação mostrou que os pacientes pediátricos tinham cerca de três vezes mais chances de ter uma tomografia computadorizada normal em comparação com adultos com COVID - 19 (35,7% das crianças versus 8,4%-10,24%)[32-34]. Os danos bilaterais durante o COVID-19 são mais comuns em adultos do que em crianças. O achado mais comum em crianças foi a opacidade em vidro fosco (37,2%), seguida de consolidações ou infiltrados pneumônicos (22,3%)[33-35].

A TC de tórax precoce é importante para pacientes sintomáticos. Alguns pacientes com teste negativo são tratados como casos suspeitos de acordo com as lesões típicas mostradas na TC de tórax. Os achados tomográficos fornecem evidências não apenas para o diagnóstico precoce, mas também para o isolamento do paciente infectado. Os achados mais comuns da TC de tórax encontrados foram opacidades em vidro fosco (OGP) subpleurais uni ou bilaterais e consolidações com sinais de halo adjacentes. Consolidações com sinais de halo ao redor representam até 50% dos casos e, portanto, devem ser consideradas como sinais típicos nesta população[36]. Em crianças, há menor diversidade nos achados de TC de tórax em comparação com adultos, com apenas um pequeno número de pacientes pediátricos apresentando múltiplos lobos afetados. A TC de tórax também pode mostrar opacidades em vidro fosco e consolidação segmentar em ambos os pulmões. Em casos graves, as crianças podem apresentar acometimento bilateral[37-39].

DISCUSSÃO

Em relação às manifestações clínicas, as crianças podem apresentar sintomas menos típicos que os adultos[23,24] . Uma revisão sistemática realizada de janeiro de 2020 a março de 2020 mostrou que as crianças representavam até 5% dos casos diagnosticados com COVID- 19 em 45 artigos notificados[40]. Portanto, embora casos graves tenham sido relatados, a COVID-19 em crianças parece ser menos grave do que em adultos[24,41].

MIS-C é uma combinação de DK típica/atípica , síndrome de choque de K awasaki , síndrome do choque tóxico e MAS/linfohistiocitose hemofagocítica[2]. A doença de Kawasaki é um tipo de vasculite sistêmica aguda primária, de etiologia desconhecida, mais comum na infância[25,42]. A apresentação típica da DK definida pela American Heart Association (AHA) é caracterizada por febre persistente por mais de cinco dias associada a pelo menos mais quatro indicadores clínicos: febre por cinco dias ou mais, conjuntivite não purulenta, língua semelhante a framboesa, orofaringe eritema, lábio leporino, eritema e edema de mãos e pés com descamação periungueal e aumento de linfonodos cervicais[43-46]. A DK atípica ou incompleta deve ser considerada em todas as crianças com febre inexplicável por mais de mais de cinco dias associados a dois ou três dos principais achados clínicos da DK[47]. A síndrome do choque de Kawasaki di sease é uma forma rara, muitas vezes associada à miocardite e requer cuidados intensivos durante seu curso inicial[48,49]. Por fim, a MAS é uma condição com risco de vida e é um subconjunto da linfohistiocitose hemofagocítica (HLH). As características clínicas incluem persistência febre alta, hepatoesplenomegalia, linfadenopatia, manifestações hemorrágicas e quadro semelhante à sepse[50].

Dados da literatura apontam para diferentes características clínicas dos pacientes com MIS-C, incluindo febre com inflamação, choque MIS-C com miocardite e DK clássica[27,30,42,43,51]. Um estudo de série de casos incluiu 58 crianças hospitalizadas com critérios de definição para MIS-C pediátrico temporariamente associado à SARS, incluindo febre, inflamação sistêmica e disfunção orgânica. Destes, todos apresentavam febre e sintomas inespecíficos, como dor abdominal (53%), exantema cutâneo (52%) e infecção conjuntival (45%); 29 (50%) desenvolveram choque e necessitaram de suporte inotrópico ou ressuscitação volêmica; 13 (22%) preencheram os critérios diagnósticos para DK; e 8 (14%) apresentavam dilatação ou aneurisma da artéria coronária[52]. O desenvolvimento de MIS-C está relacionado à produção de anticorpos na resposta imune causada pelo vírus, e não está diretamente relacionado à replicação do vírus. Além disso, grupos étnicos específicos (descendentes de hispânicos e africanos) confirmaram o papel de locus genético associado aos casos mais graves. Diante desses dados, é notável que pacientes com MIS-C geralmente requerem cuidados especiais e tratamento ativo[27,30].

Em comparação com os testes sorológicos, a sensibilidade de detecção da reação de RT-PCR é baixa e é afetada por muitos fatores externos, como tempo de amostragem, tipo de

coleta e desempenho do kit. A sensibilidade do teste sorológico varia de 72,7 a 100%. No entanto, o teste sorológico pode ser negativo em pacientes no estágio inicial da infecção[53-55]. Vale ressaltar que a pesquisa envolvendo anticorpos foi realizada em adultos, portanto, deve-se ter cautela na aplicação desses resultados em crianças e adolescentes[56,57]. Além das secreções nasais, a remoção prolongada do vírus das fezes aumenta a possibilidade de transmissão em crianças[58]. Em estudo retrospectivo, realizado em quatro hospitais chineses entre janeiro e março de 2020, mesmo após swabs nasais serem negativos, oito em cada dez crianças com COVID-19 apresentaram swabs retais positivos, indicando uma cadeia de transmissão fecal- oral[59].

Nos estágios iniciais da doença ou em pacientes com sintomas leves, a radiografia de tórax pode não mostrar achados relevantes. Apenas 20% das radiografias de pacientes com COVID-19 não apresentaram alterações[60]. Portanto, a radiografia de tórax não é recomendada como primeira opção para o manejo do paciente devido à sua baixa sensibilidade ao GGO. O American College of Radiology (ACR) recomenda TC de tórax para triagem ou diagnóstico de COVID-19[61].

Uma revisão sistemática da literatura analisou 45 artigos publicados entre 2019 e 2020 e os achados diagnósticos em crianças foram semelhantes aos de adultos, com febre e desconforto respiratório como sintomas prevalentes , mas menos crianças parecem ter desenvolvido pneumonia[62]. Marcadores inflamatórios elevados foram menos comuns em crianças e a linfocitopenia pareceu ser rara[62]. Sugere-se que o ACE2 seja um receptor celular para o vírus e que as crianças sejam menos sensíveis ao COVID-19 do que os adultos, devido à menor maturidade e função (ex. capacidade de ligação) do ACE2[40,63,64]. Além disso, as crianças costumam ter infecções respiratórias durante o inverno e, portanto, podem apresentar mais anticorpos juntamente com o fato de que o sistema imunológico da criança ainda está em desenvolvimento e pode responder aos patógenos de forma diferente do adulto[65,66].

Em estudo com 505 crianças com idade média de nove anos, a febre foi utilizada como sintoma obrigatório para inclusão no laudo. Entre eles, (82,2%) sobreviveram e sete (1,4%) crianças morreram; o restante permaneceu hospitalizado[67]. Sintomas como dor abdominal, vômitos e/ou diarreia estiveram presentes em 442 das 502 crianças (88,0%). Os sinais clínicos de DK têm ocorrido com frequência: erupção cutânea (59,2%), conjuntivite ou infecção conjuntival (50,0%), alterações orais definidas como queilite e/ou “língua em morango” (55,7%), edema ou eritema de mãos e pés (47,5 %) e linfadenopatia cervical (42,5%). O contato familiar com suspeita ou confirmação de SARS-CoV-2 foi relatado em 83 de 252 (32,9%) crianças (Tabela 3)[67].

Em uma pesquisa com 917 pacientes com idade média de 9,3 anos, com MIS-C e infecção confirmada por COVID-19 , foram encontrados valores elevados de marcadores inflamatórios, D -dímero e marcadores cardíacos. Além disso, pacientes com MIS-C apresentaram maior incidência de disfunção miocárdica, dilatação ou aneurisma de artéria coronária e sintomas gastrointestinais quando comparados com DK (Tabela 3)[67,68]. Portanto, os mecanismos nas manifestações clínicas entre crianças e adultos ainda precisam ser determinados.

Tabela 3. Espectro de sinais e sintomas entre COVID-19, MIS-C e KD.

Tipo de doença	Características clínicas
Clássico COVID-19	Assintomático; Febre; Sintomas respiratórios; Sintomas gastrointestinais.
MIS-C	Febre; Sintomas gastrointestinais mais elevados quando comparados com KD; Sintomas respiratórios; Inflamação sistêmica; Elevação de marcadores inflamatórios; Disfunção miocárdica, dilatação ou aneurisma da artéria coronária; Falência do órgão.
KD	Febre; Erupção cutânea; Conjuntivite ou infecção conjuntival; Alterações orais (língua em morango); Edema ou eritema das mãos e pés; Linfadenopatia cervical.

Corroborando esses dados, o estudo brasileiro citado em nossos resultados comparou pacientes com MIS-C (12%) e não-MIS-C (87%)[28]. Ressalta-se que os sintomas clássicos da COVID-19 estão presentes em ambos os grupos; entretanto, as manifestações comuns da MIS-C (KD, DC, síndrome do choque tóxico, MAS) são apresentadas apenas por este grupo, o que, portanto, o diferencia. Curiosamente, comorbidades prévias (obesidade, doença respiratória crônica, doença oncohematológica, desnutrição, diabetes, prematuridade e doença hepática crônica) são relatadas apenas em pacientes sem SMI-C[28]. Este estudo apresenta algumas limitações, principalmente devido ao pequeno tamanho dos subgrupos e por envolver apenas pacientes brasileiros. Apesar dessas limitações, acredita-se que este estudo possa ter contribuído para uma melhor compreensão da COVID-19, pois descreve a primeira grande série de pacientes internados em UTI no hemisfério sul.

CONCLUSÃO

A maioria das crianças tem um arco favorável ao ser diagnosticada com COVID-19, e suas manifestações clínicas podem ser diferentes das dos adultos. Além disso, em relação à febre e sintomas respiratórios, também podemos considerar as manifestações cutâneas e gastrointestinais como parte da doença em crianças. Alterações na TC de tórax podem resultar em opacidade da membrana de vidro subpleural com halos circundantes, o que torna esse exame um método eficaz para identificar manifestações pulmonares. Como muitos hospitais estão cientes dessas condições, é muito importante desenvolver um plano de tratamento específico para pacientes pediátricos com COVID-19. Embora as crianças não pareçam

apresentar sintomas graves, o prognóstico das crianças com doenças de base pode ser pior, com o desenvolvimento de MIS-C pediátrico que compartilha características clínicas e laboratoriais da DK (típica ou atípica), síndrome do choque tóxico estafilocócico e estreptocócico, sepse bacteriana e SAM. A pesquisa sobre as formas de transmissão pode ajudar a prevenir novas alterações e futuras complicações cardíacas e respiratórias. Finalmente, mais estudos são necessários para desenvolver um melhor diagnóstico e tratamento do MIS-C.

REFERÊNCIAS

1. Souza TH, Nadal JA, Nogueira RJN, Pereira RM, Brandão MB. Clinical manifestations of children with COVID-19: a systematic review. Pediatr Pulmonol. 2020 Jun;55(8):1892-9. DOI: https://doi.org/10.1002/ppul.24885
2. World Health Organization (WHO). Coronavirus disease panel (COVID-19) [Internet]. Geneva: WHO; 2021. Available from: https://covid19.who.int/
3. Pal M, Berhanu G, Desalegn C, Kandi V. Severe acute respiratory syndrome coronavirus-2 (SARS-CoV-2): an update. Cureus. 2020 Mar;12(3):e7423. DOI: https://doi.org/10.7759/cureus.7423
4. Asselah T, Durantel D, Pasmant E, Lau G, Schinazi RF. COVID-19: discovery, diagnostics and drug development. J Hepatol. 2021 Jan;74(1):168-84. DOI: https://doi.org/10.1016/j.jhep.2020.09.031
5. Ledford H. How does COVID-19 kill? Uncertainty is hampering doctors' ability to choose treatments. Nature. 2020 Apr;580(7803):311-2. DOI: https://doi.org/10.1038/d41586-020-01056-7
6. Mehta P, McAuley DF, Brown M, Sanchez E, Tattersall RS, Manson JJ, et al. COVID-19: consider cytokine storm syndromes and immunosuppression. Lancet. 2020 MAr;395(10229):1033-4. DOI: https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30628-0
7. Pedersen SF, Ho YC. SARS-CoV-2: a storm is raging. J Clin Invest. 2020 Mar;130(5):2202-5. DOI: https://doi.org/10.1172/JCI137647
8. Wang F, Hou H, Luo Y, Tang G, Wu S, Huang M, et al. The laboratory tests and host immunity of COVID-19 patients with different severity of illness. JCI Insight. 2020 Apr;5(10):e137799. DOI: https://doi.org/10.1172/jci.insight.137799
9. Chen G, Wu D, Guo W, Cao Y, Huang D, Wang H, et al. Clinical and immunological features of severe and moderate coronavirus disease 2019. J Clin Invest. 2020 Mar;130(5):2620-9. DOI: https://doi.org/10.1172/JCI137244
10. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). CDC COVID-19 Response Team. Coronavirus Disease 2019 in Children - United States, February 12-April 2, 2020. MMWR Morb Mortal Wkly Rep. 2020 Apr;69(14):422-6. DOI: https://doi.org/10.15585/mmwr.mm6914e4
11. Meena J, Yadav J, Saini L, Yadav A, Kumar J. Clinical features and outcome of SARS-CoV-2 infection in children: a systematic review and meta-analysis. Indian Pediatr. 2020 Jun;57(9):820-6. DOI: https://doi.org/10.1007/s13312-020-1961-0
12. King JA, Whitten TA, Bakal JA, McAlister FA. Symptoms associated with a positive result for a swab for SARS-CoV-2 infection among children in Alberta. CMAJ. 2021 Jan;193(1):E1-E9. DOI: https://doi.org/10.1503/cmaj.202065
13. Rubens JH, Akindele NP, Tschudy MM, Sick-Samuels AC. Acute covid-19 and multisystem inflammatory syndrome in children. BMJ. 2021;372:n385. DOI: https://doi.org/10.1136/bmj.n385
14. Arentz M, Yim E, Klaff L, Lokhandwala S, Riedo FX, Chong M, et al. Characteristics and outcomes of 21 critically Ill patients with COVID-19 in Washington state. JAMA. 2020 Mar;323(16):1612-14. DOI: https://doi.org/10.1001/jama.2020.4326
15. Lu X, Zhang L, Du H. SARS-CoV-2 infection in children. N Engl J Med. 2020 Apr;382(17):1663-5. DOI: https://doi.org/10.1056/NEJMc2005073
16. Wang Y, Liu Y, Liu L, Wang X, Luo N, Li L. Clinical outcomes in 55 patients with severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 who were asymptomatic at hospital admission in Shenzhen, China. J Infect Dis. 2020 Jun;221(11):1770-4. DOI: https://doi.org/10.1093/infdis/jiaa119
17. Jiehao C, Jin X, Daojiong L, Zhi Y, Lei X, Zhenghai Q, et al. A case series of children with 2019 novel coronavirus infection: clinical and epidemiological features. Clin Infect Dis. 2020 Sep;71(6):1547-51. DOI: https://doi.org/10.1093/cid/ciaa198
18. Safadi MAP. The intriguing features of COVID-19 in children and its impact on the pandemic. J Pediatr (Rio J). 2020 May/Jun;96(3):265-8. DOI: https://doi.org/10.1016/j.jped.2020.04.001
19. Mostardeiro LR, Antoniolli ECA, Xavier JW. Coronavirus in pediatrics: report of two cases and review of the literature. J Bras Patol Med Lab. 2020;56(1):1-4.
20. Rodriguez-Morales AJ, Cardona-Ospina JA, Gutiérrez-Ocampo E, Gutiérrez-Ocampo E, Villamizar-Peña R, Holguin-Rivera Y, et al. Clinical, laboratory and imaging features of COVID-19: A systematic review and meta-analysis. Travel Med Infect Dis. 2020 Mar/Apr;34:101623. DOI: https://doi.org/10.1016/j.tmaid.2020.101623
21. Balla M, Merugu GP, Patel M, Koduri NM, Gayam V, Adapa S, et al. COVID-19, modern pandemic: a systematic review from front-line health care providers' perspective. J Clin Med Res. 2020;12(4):215-29. DOI: https://doi.org/10.14740/jocmr4142
22. Ministry of Health (BR). Pediatric multisystem inflammatory syndrome (SIM-P), temporarily associated with covid-19 in 2020 [Internet]. Brasília (DF): Ministry of Health; 2021. Available from: https://www.gov.br/saude/pt-br/media/pdf/2021/fevereiro/01/boletim_epidemiologico_svs_3.pdf
23. Casas CG, Català A, Hernández GC, Rodríguez-Jiménez P, Fernández-Nieto D, Rodríguez-Villa Lario A, et al. Classification of the cutaneous manifestations of COVID-19: a rapid prospective nationwide consensus study in Spain with 375 cases. Br J Dermatol. 2020 Apr;183(1):71-7. DOI: https://doi.org/10.1111/bjd.19163
24. Recalcati S. Cutaneous manifestations in COVID-19: a first perspective. J Eur Acad Dermatol Venereol. 2020 Mar;34(5):e212-e3. DOI: https://doi.org/10.1111/jdv.16387
25. Manalo IF, Smith MK, Cheeley J, Jacobs R. A dermatologic manifestation of COVID-19: transient livedo reticularis. J Am Acad Dermatol. 2020 Aug;83(2):700. DOI: https://doi.org/10.1016/j.jaad.2020.04.018
26. Toubiana J, Poirault C, Corsia A, Bajolle F, Fourgeaud J, Angoulvant F, et al. Kawasaki-like multisystem inflammatory syndrome in children during the covid-19 pandemic in Paris, France: prospective observational study. 2020 Jun;369:m2094. DOI: https://doi.org/10.1136/bmj.m2094
27. Lawrensia S, Henrina J, Wijaya E, Suciadi LP, Saboe A, Cool CJ. Pediatric inflammatory multisystem syndrome temporally associated with SARS-CoV-2: a new challenge amid the pandemic. SN Compr Clin Med. 2020;2:2077-85. DOI: https://doi.org/10.1007/s42399-020-00602-8
28. Prata AB, Lima FS, Santos GR, Lanziotti VS, Castro RE, Souza DC, et al. Pediatric patients with COVID-19 admitted to Intensive Care Units in Brazil: a prospective multicenter study. J Pediatr (Rio J). 2020 Sep/Oct;96(5):582-92. DOI: http://dx.doi.org/10.1016/j.jped.2020.07.002
29. Mozzini C, Girelli D. The role of neutrophil extracellular traps in COVID-19: only an hypothesis or a potential new field of research?. Thromb Res. 2020 Jul;191:26-7. DOI: https://doi.org/10.1016/j.thromres.2020.04.031
30. Sood M, Sharma S, Sood I, Sharma K, Kaushik A. Emerging evidence on multisystem inflammatory syndrome in children associated with SARS-CoV-2 infection: a systematic review with meta-analysis. SN Compr Clin Med. 2021 Jan;3:38-47. DOI: https://doi.org/10.1007/s42399-020-00690-6
31. Joseph T. International pulmonologist's consensus on COVID-19. 2nd ed. 2020.
32. Dong Y, Mo X, Hu Y, Qi X, Jiang F, Jiang Z, et al. Epidemiology of COVID-19 among children in China. Pediatrics. 2020 Jun;145(6):e20200702. DOI: https://doi.org/10.1542/peds.2020-0702
33. Dias HCMV, Carneiro M, Michelin L, Vidal CFL, Costa LATJ, Ferreira CES, et al. Serological tests for COVID-19: interpretation and practical applications. J Infect Control [Internet]. 2020 Jun; 9(2):1-41. Available from: https://jic-abih.com.br/index.php/jic/article/view/316
34. Hoffman T, Nissen K, Krambrich J, Rönnberg B, Akaberi D, Esmaeilzadeh M, et al. Evaluation of a COVID-19 IgM and IgG rapid test; an efficient tool for assessment of past exposure to SARS-CoV-2. Infect Ecol Epidemiol. 2020 Apr;10(1):1754538. DOI: https://doi.org/10.1080/20008686.2020.1754538

35.Bao C, Liu X, Zhang H, Li Y, Liu J. Coronavirus disease 2019 (COVID-19) CT findings: a systematic review and meta-analysis. J Am Coll Radiol. 2020 Jun;17(6):701-9. DOI: https://doi.org/10.1016/j.jacr.2020.03.006

36.Zhu J, Zhong Z, Li H, Ji P, Pang J, Li B, et al. CT imaging features of 4121 patients with COVID-19: a meta-analysis. J Med Virol. 2020 Apr;92(7):891-902. DOI: https://doi.org/10.1002/jmv.25910

37.Nino G, Zember J, Sanchez-Jacob R, Gutierrez MJ, Sharma K, Linguraru MG. Pediatric lung imaging features of COVID-19: a systematic review and meta-analysis. Pediatr Pulmonol. 2021 Sep;56(1):252-63. DOI: https://doi.org/10.1002/ppul.25070

38.Araújo Filho JAB, Sawamura MVY, Costa AN, Cerri GG, Nomura CH. Pneumonia por COVID-19: qual o papel da imagem no diagnóstico?. J Bras Pneumol. 2020;46(2):e20200114.

39.Carlotti APCP, Carvalho WB, Johnston C, Gilio AE, Marques HHS, Ferranti JF, et al. Update on the diagnosis and management of COVID-19 in pediatric patients. Clinics (Sao Paulo). 2020;75:e2353. DOI: https://doi.org/10.6061/clinics/2020/e2353

40.Ludvigsson JF. Systematic review of COVID-19 in children shows milder cases and a better prognosis than adults. Acta Paediatr. 2020 Mar;109(6):1088-95. DOI: https://doi.org/10.1111/apa.15270

41.Centers for Disease Control and Prevention (CDC). COVID-19 Response Team. Coronavirus Disease 2019 in Children - United States, February 12-April 2, 2020. MMWR Morb Mortal Wkly Rep. 2020 Apr;69(14):422-6. DOI: https://doi.org/10.15585/mmwr.mm6914e4

42.Centers for Disease Control and Prevention (CDC). COVID-19 response team. Severe outcomes among patients with coronavirus disease 2019 (COVID-19) - United States, February 12-March 16, 2020. MMWR Morb Mortal Wkly Rep. 2020 Mar;69(12):343-6. DOI: https://doi.org/10.15585/mmwr.mm6912e2

43.Schnabel A, Hedrich CM. Childhood vasculitis. Front Pediatr. 2019 Jan;6:421. DOI: https://doi.org/10.3389/fped.2018.00421

44.Danjani AS, Bisno AL, Chung KJ, Durack DT, Gerber MA, Kaplan EL, et al. Prevention of rheumatic fever. A statement for health professionals by the Committee on Rheumatic Fever, Endocarditis, and Kawasaki Disease of the Council on Cardiovascular Disease in the Young, the American Heart Association. Circulation. 1988 Oct;78(4):1082-1086. DOI: https://doi.org/10.1161/01.cir.78.4.1082

45.Dajani AS, Taubert KA, Gerber MA, Shulaman ST, Ferrieri P, Freed M, et al. Diagnosis and therapy of Kawasaki disease in children. Circulation. 1993 May;87(5):1776-80. DOI: https://doi.org/10.1161/01.cir.87.5.1776

46.Muta H, Ishii M, Iemura M, Suda K, Nakamura Y, Matsuishi T. Effect of revision of Japanese diagnostic criterion for fever in Kawasaki disease on treatment and cardiovascular outcome. Circ J. 2007;71(11):1791-3. DOI: https://doi.org/10.1253/circj.71.1791

47.Witt MT, Minich LL, Bohnsack JF, Young PC. Kawasaki disease: more patients are being diagnosed who do not meet American heart association criteria. Pediatrics. 1999 Jul;104(1):e10.

48.Castro PA, Urbano LMF, Costa IMC. Kawasaki disease. An Bras Dermatol. 2009 Ago;84(4):317-31.

49.Kanegaye JT, Wilder MS, Molkara D, Frazer JR, Pancheri J, Tremoulet AH, et al. Recognition of a shock syndrome of Kawasaki disease. Pediatrics. 2009 May;123:e783-9. DOI: https://doi.org/10.1542/peds.2008-1871

50.Li Y, Zheng Q, Zou L, Wu J, Guo L, Teng L, et al. Kawasaki disease shock syndrome: clinical features and possible use of IL-6, IL-10 and IFN-γ as biomarkers for early recognition. Pediatr Rheumatol Online J. 2019 Jan;17:1. DOI: https://doi.org/10.1186/s12969-018-0303-4

51.Lerkvaleekul B, Vilaiyuk S. Macrophage activation syndrome: early diagnosis is key. Open Access Rheumatol. 2018 May;10:117-28. DOI: https://doi.org/10.2147/OARRR.S151013

52.Radia T, Williams N, Agrawal P, Harman K, Weale J, Cook J, et al. Multi-system inflammatory syndrome in children & adolescents (MIS-C): a systematic review of clinical features and presentation. Paediatr Respir Rev. 2020 Jun;38:51-7. DOI: https://doi.org/10.1016/j.prrv.2020.08.001

53.Whittaker E, Bamford A, Kenny J, Kaforou M, Jones CE, Shah P, et al. Clinical characteristics of 58 children with a pediatric inflammatory multisystem syndrome temporally associated with SARS-CoV-2. JAMA. 2020 Jun;324(3):259-69. DOI: https://doi.org/10.1001/jama.2020.10369

54.Akca UK, Kesici S, Ozsurekci Y, Aykan HH, Batu ED, Atalay E, et al. Kawasaki-like disease in children with COVID-19. Rheumatol Int. 2020 Sep;40(12):2105-15. DOI: https://doi.org/10.1007/s00296-020-04701-6

55.Wikramaratna PS, Paton RS, Ghafari M, Lourenço J. Estimating the false-negative test probability of SARS-CoV-2 by RT-PCR. medRxiv. 2020 Oct 14; [Epub preprint]. DOI: https://doi.org/10.1101/2020.04.05.20053355

56.Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Interim guidelines for COVID-19 antibody testing in clinical and public health settings [Internet]. Atlanta: CDC; 2020. Available from: https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/lab/resources/antibody-tests-guidelines.html?deliveryName=USCDC_2067-DM29085

57.Carlotti APCP, Carvalho WB, Johnston C, Gilio AE, Marques HHS, Ferranti JF, et al. Update on the diagnosis and management of COVID-19 in pediatric patients. Clinics (São Paulo). 2020;75:e2353. DOI: https://doi.org/10.6061/clinics/2020/e2353 - ref é igual a n. 39.

58.Jiehao C, Jin X, Daojiong L, Zhi Y, Lei X, Zhenghai Q, et al. A case series of children with new coronavirus infection in 2019: clinical and epidemiological characteristics. Clin Infect Dis. 2020 Sep;71(6):1547-51. DOI: https://doi.org/10.1093/cid/ciaa198

59.Xu Y, Li X, Zhu B, Liang H, Fang C, Gong Y, et al. Characteristics of pediatric SARS-CoV-2 infection and potential evidence for persistent fecal viral shedding. Nat Med. 2020 Mar;26(4):502-5. DOI: https://doi.org/10.1038/s41591-020-0817-4

60.Wong HYF, Lam HYS, Fong AH, Leung ST, Chin T, Lo CSY, et al. Frequency and distribution of chest radiographic findings in patients positive for COVID-19. Radiology. 2020 Mar;296(2):E72-E8. DOI: https://doi.org/10.1148/radiol.2020201160

61.American College of Radiology (ACR). Recommendations for the use of chest radiography and computed tomography (CT) for suspected COVID-19 infection [Internet]. Virginia: ACR; 2020. Available from: https://www.acr.org/Advocacy-and-Economics/ACR-Position-Statements/Recommendations-for-Chest-Radiography-and-CT-for-Suspected-COVID19-Infection

62.Xia W, Shao J, Guo Y, Peng X, Li Z, Hu D. Clinical and tomographic characteristics in pediatric patients with COVID-19 infection: different points from adults. Pediatr Pulmonol. 2020 Mar;55(5):1169-74. DOI: https://doi.org/10.1002/ppul.24718

63.Li W, Moore MJ, Vasilieva N, Sui J, Wong SK, Berne MA, et al. Angiotensin-converting enzyme 2 is a functional receptor for the SARS coronavirus. Nature. 2003 Nov;426(6965):450-4.

64.Zhou P, Yang XL, Wang XG, Hu B, Zhang L, Zhang W, et al. A pneumonia outbreak associated with a new coronavirus of probable bat origin. Nature. 2020 Feb;579:270-3. DOI: https://doi.org/10.1038/s41586-020-2012-7

65.Wrapp D, Wang N, Corbett KS, Goldsmith A, Hsieh CL, Abiona O, et al. Cryo-EM structure of the 2019-nCoV spike in the prefusion conformation. Science. 2020 Mar;367(6483):1260-3. DOI: https://doi.org/10.1126/science.abb2507

66.Eastin C, Eastin T. Epidemiological characteristics of 2143 pediatric patients with 2019 coronavirus disease in China. J Emerg Med. 2020 Apr;58(4):712-3. DOI: https://doi.org/10.1016/j.jemermed.2020.04.006

67.Aronoff SC, Hall A, Del Vecchio MT. The natural history of severe acute respiratory syndrome coronavirus 2-related multisystem inflammatory syndrome in children: a systematic review. J Pediatric Infect Dis Soc. 2020 Dec;9(6):746-51. DOI: https://doi.org/10.1093/jpids/piaa112

68.Yasuhara J, Kuno T, Takagi H, Sumitomo N. Clinical characteristics of COVID-19 in children: a systematic review. Pediatric Pulmonol. 2020 Jul;55(10):2565-75. DOI: https://doi.org/10.1002/ppul.24991

69.Yasuhara J, Watanabe K, Takagi H, Sumitomo N, Kuno T. COVID-19 and multisystem inflammatory syndrome in children: a systematic review and meta-analysis. Pediatric Pulmonol. 2020 Jan;56(5):837-48. DOI: https://doi.org/10.1002/ppul.25245