



Data de Submissão: 24/03/2021

Data de Aprovação: 30/05/2021

ARTIGO DE REVISÃO

## Análise epidemiológica e clínica da infecção pelo novo coronavírus na população pediátrica: uma revisão sistemática

*Epidemiological and clinical analysis of infection with the new coronavirus in the pediatric population: a systematic review*

Larissa Nicolini de Santa<sup>1</sup>, Mateus de Oliveira Prado<sup>1</sup>, Mônica Baratto Vedovatto<sup>1</sup>, Jäder Pereira Almeida<sup>2</sup>

### Palavras-chave:

Infecções por  
Coronavírus,  
Síndrome Respiratória  
Aguda Grave,  
Síndrome de Resposta  
Inflamatória Sistêmica,  
Coronavírus,  
Criança,  
Revisão Sistemática.

### Resumo

**Objetivo:** O objetivo central deste estudo é revisar sistematicamente a literatura, a fim de analisar epidemiologicamente e clinicamente a infecção pelo novo coronavírus no público pediátrico. **Métodos:** Para realizar tal análise, foram selecionados artigos através de uma estratégia de busca estruturada nos bancos de dados do PubMed, Cochrane e SciELO. Os artigos foram selecionados de acordo com as recomendações do *Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-analysis Protocol (PRISMA-P)*. E o protocolo de revisão (Prospero) foi registrado na York University sob o seguinte número de identificação: CRD CRD42020197304. **Resultados:** A pesquisa bibliográfica identificou 985 artigos. Após a triagem metodológica, 6 estudos foram elegíveis para esta revisão sistemática. O número de participantes variou de 10 a 43 crianças com idades entre 1 mês e 16 anos com predomínio da população masculina. A apresentação clínica foi variável, e pode se mostrar desde formas assintomáticas, o que representa a grande maioria, até casos graves que resultam em óbito. Nos casos sintomáticos, a doença, geralmente, se manifesta através de sintomas leves do trato respiratório. Já, em quadros mais graves, os pacientes podem cursar com insuficiência respiratória e síndrome inflamatória multissistêmica. **Conclusão:** Estudos tem demonstrado que crianças tem apresentações clínicas mais brandas quando comparadas com adultos, além de recuperação mais rápida e melhor prognóstico. A causa para a diferença na manifestação da doença não está completamente elucidada com várias hipóteses sendo estudadas. Em termos de tratamento, os cuidados oferecidos são apenas suportivos, visando conforto do paciente e manejo das comorbidades.

<sup>1</sup> Universidade Positivo, Medicina - Curitiba - PR - Brasil.

<sup>2</sup> Santa Casa de Misericórdia de Belo Horizonte, Medicina - Belo Horizonte - Minas Gerais - Brasil.

### Endereço para correspondência:

Larissa Nicolini de Santa.

Universidade Positivo. Rua Prof. Pedro Viriato Parigot de Souza, nº 5300, Cidade Industrial de Curitiba.

Curitiba - PR. Brasil. CEP: 81280-330. E-mail: laridesanta@hotmail.com



#### Keywords:

Coronavirus Infections,  
Severe Acute  
Respiratory Syndrome,  
Systemic Inflammatory  
Response Syndrome,  
Coronavirus,  
Child,  
Systematic Review.

## Abstract

**Objective:** The main objective of this study is to systematically review the literature in order to analyze epidemiologically and clinically the infection by the new coronavirus in the pediatric public. **Methods:** To carry out such an analysis, articles were selected through a structured search strategy in the databases of PubMed, Cochrane and SciELO. The articles were selected according to the recommendations of the Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-analysis Protocol (PRISMA-P). And the review protocol (Prospero) was registered at York University under the following identification number: CRD CRD42020197304. **Results:** The literature search identified 985 articles. After methodological screening, 6 studies were eligible for this systematic review. The number of participants ranged from 10 to 43 children aged between 1 month and 16 years old with a predominance of the male population. The clinical presentation was variable, and it can show from asymptomatic forms, which represents the vast majority, to severe cases that result in death. In symptomatic cases, the disease usually manifests itself through mild symptoms of the respiratory tract. In more severe cases, patients may have respiratory failure and multisystemic inflammatory syndrome. **Conclusion:** Studies have shown that children have milder clinical presentations when compared to adults, in addition to faster recovery and better prognosis. The cause for the difference in the manifestation of the disease is not completely elucidated with several hypotheses being studied. In terms of treatment, the care offered is only supportive, aiming at patient comfort and management of comorbidities.

## INTRODUÇÃO

A doença do coronavírus 2019 (COVID-19) é uma doença respiratória causada pelo novo coronavírus (SARS-CoV-2)<sup>1</sup>. Em dezembro de 2019, os primeiros casos de COVID-19 foram relatados em Wuhan, China, desde então, os números têm crescido rapidamente, atingindo todos os continentes<sup>2</sup>. Em relatório, a Organização Mundial de Saúde reportou mais de 122 milhões de casos pelo mundo e 2,7 milhões de mortes desde o início da pandemia até 21 de março de 2021<sup>3</sup>.

O período de incubação do agente etiológico varia entre 1 e 14 dias. Nos casos sintomáticos a doença, geralmente, se manifesta através de sintomas de infecção respiratória como tosse, febre e fadiga. No entanto, a apresentação clínica é variável, e pode se mostrar desde formas assintomáticas até casos graves que resultam em óbito<sup>4</sup>. Na população pediátrica, a doença pode se manifestar também através de rinorreia, congestão nasal, mialgia e sintomas gastrointestinais como vômitos, náusea, diarreia e dor abdominal podendo evoluir para quadros graves com insuficiência respiratória e síndrome inflamatória multissistêmica<sup>5</sup>.

Estudos tem demonstrado que crianças tem apresentações clínicas mais brandas quando comparadas com adultos, além de recuperação mais rápida e melhor prognóstico, menos alterações laboratoriais e menos alterações radiológicas<sup>5-7</sup>. A causa para a diferença na manifestação da doença não está completamente elucidada com várias hipóteses sendo estudadas, como maior resposta imune inata, menor resposta de citocinas inflamatórias. Cerca de 83% das crianças que tiveram a doença apresentaram histórico positivo para contato com pessoas com COVID-19, sendo a maioria contato familiar<sup>7</sup>. Ainda é incerto se casos assintomáticos são transmissores da doença, no entanto, é conhecido que mesmo crianças assintomáticas podem ter alta carga viral no corpo<sup>8</sup>.

Em termos de tratamento, a doença ainda não possui medicação específica, sendo os cuidados oferecidos de suporte com ventilação mecânica invasiva e não invasiva, visando conforto do paciente e manejo das comorbidades<sup>5</sup>.

No entanto, dados em literatura com maiores evidências científicas a respeito do tópico são escassos e se torna necessário a realização de mais estudos para o esclarecimento do assunto. Assim, esse estudo buscou sistematizar as manifestações clínicas e epidemiológicas da COVID-19 presentes na população pediátrica.

## MÉTODOS

Os artigos foram selecionados de acordo com as recomendações do *Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-analysis Protocol (PRISMA-P)* responsáveis pela coordenação do processo de feitura de metanálises e revisões sistemáticas<sup>9,10</sup>. O protocolo de revisão (Prospero) foi registrado na York University sob o seguinte número de identificação: CRD CRD42020197304.

### População, exposição e desfechos

Esta revisão sistemática incluiu estudos com pacientes pediátricos, que foram definidos como crianças com idade menor de 18 anos, com diagnóstico de COVID-19, que avaliaram manifestações clínicas, diagnóstico, desfechos prevalentes e resultados da infecção por COVID-19 em pacientes pediátricos.

Os artigos foram selecionados através de uma estratégia de busca estruturada nos bancos de dados: PubMed, Cochrane e SciELO. Foram usados os seguintes termos do *Medical Subjects Heading (MeSH)*: “child”, “children”, “childhood”, “preschool”, “infant”, “babies”, “baby”, “neonates”, “paediatrics”, “paediatric”, “pediatrics”, “pediatric”, “coronavirus”, “COVID-19”, “COVID”, “severe acute respiratory syndrome”, “SARS”. Esses termos foram adaptados para uso em outros bancos de dados bibliográficos em combinação com filtros de banco de dados específicos para estudos clínicos, ensaio clínico, ensaio clínico controlado, estudos observacionais e ensaios clínicos randomizados. As pesquisas nesses bancos de dados foram feitas entre junho e julho de 2020, sem restrições de idioma.

## **Critérios de seleção**

Os critérios de inclusão refletem aqueles observados acima para os participantes/populações, bem como os seguintes tipos de estudo: ensaios clínicos randomizados e estudos observacionais. Não houve restrição de etnia, idioma, país, sexo, idade (desde que menores de 18 anos) e ano de publicação. Não foram incluídas pesquisas com dados insuficientes ou que não podiam ser extraídos, que não houvesse texto disponível, com conjuntos de dados sobrepostos e com modelos de estudo *in vitro* ou animal.

Os critérios de exclusão foram: publicações duplicadas, faixa etária não condizente com a proposta da revisão sistemática (adultos e idosos), artigos que tratam de outros vírus ou apenas citam coronavírus, pacientes pediátricos oncológicos, estudos ainda em andamento e sem resultados definitivos, pesquisas inacessíveis, temas e desenhos de estudos não adequados para a proposta da revisão.

## **Análise e síntese dos dados**

Os títulos de todos os artigos encontrados foram avaliados por dois revisores de forma independente, a fim de identificar e remover possíveis artigos duplicados ou estudos que não respondiam à questão central desta revisão. Aqueles potencialmente elegíveis para inclusão foram submetidos à leitura dos resumos e, posteriormente, leitura abrangente do texto completo. A decisão sobre a seleção final foi feita durante uma reunião de consenso. Os dados foram extraídos quanto ao título do artigo, nome do primeiro autor, desenho do estudo, país, periódico ao qual foi publicado, instituição realizadora, ano de publicação, nível de evidência, idade da amostra, gêneros, comorbidades, características clínicas (sinais, sintomas e duração), exames feitos para diagnóstico, exames laboratoriais principais, exames de imagem, tratamentos, classificação de gravidade, desfecho e conclusão estatisticamente significantes. A análise foi feita de acordo com a abordagem *Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses (PRISMA)*.

O número de estudos analisados em cada nível de avaliação foi demonstrado no diagrama PRISMA incluído (Figura 1). Os artigos excluídos foram classificados da seguinte forma: grupo 1, duplicados; grupo 2, faixa etária não condizente com a proposta da revisão (adultos ou idosos); grupo 3, artigos que tratam de outros vírus ou apenas citam coronavírus; grupo 4, pacientes pediátricos oncológicos; grupo 5, estudos ainda em andamento (sem resultados definitivos); grupo 6, artigos inacessíveis; grupo 7, tema não adequado para o propósito desta revisão; grupo 8, desenhos de estudos não adequados à proposta da revisão. Os estudos foram avaliados quanto à avaliação da qualidade das evidências e para fornecer um resumo dos achados dos estudos incluídos com a abordagem da *Oxford Centre for Evidence-based Medicine*<sup>11</sup> conforme recomendado pela Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no Sistema Único de Saúde (CONITEC). Nessa abordagem, os estudos são classificados em níveis de evidências 1A, 1B, 1C, 2A, 2B, 2C, 3A, 3B, 4C e 5D, sendo C e D baixa qualidade e A,

B e 1C estudos de alta qualidade. Limitações metodológicas, inconsistências, imprecisões, evidências indiretas e viés de publicação podem reduzir o nível de evidência, enquanto a magnitude do efeito, a resposta à dose e o controle de todos os fatores de confusão plausíveis podem aumentar a qualidade das evidências.

## **RESULTADOS**

A pesquisa bibliográfica identificou 985 artigos. Após a triagem metodológica, 6 estudos foram elegíveis para esta revisão sistemática. A Figura 1 descreve as etapas de inclusão e exclusão do estudo.

Os 6 estudos incluídos foram publicados no ano de 2020. Entre os 6 estudos avaliados, 2 eram coortes retrospectiva, 2 coorte prospectiva e 2 caso-controle. Os países de realização foram: 4 estudos realizados na China, 1 na Itália e 1 na França. A Tabela 1 resume as características do estudo de todas as publicações incluídas.

Conforme observado na Tabela 1, o número de participantes variou de 10 a 43 crianças com idades entre 1 mês e 16 anos com predomínio da população masculina. Os sintomas mais comumente relatados pelos autores foram dispneia, febre, tosse e diarreia/vômitos<sup>12-15</sup>. Observados com menor frequência foram rinorreia e odinofagia, sendo que houve poucos casos com alterações neurológicas ou sinais de falência cardíaca, renal ou hepática. Os estudos de Toubiana et al. (2020)<sup>16</sup> e Verdoni et al. (2020)<sup>17</sup> perceberam um quadro de doença de Kawasaki em crianças com infecção atual ou anterior por coronavírus. Qiu et al. (2020)<sup>13</sup> relataram que comparativamente aos casos em adultos da mesma cidade, as crianças apresentaram uma prevalência menor de febre, tosse, pneumonia, proteína C-reativa (PCR) e forma grave.

As comorbidades relatadas no estudo de Wang et al. (2020)<sup>12</sup> foram leucemia linfoblástica aguda em remissão e obesidade primária. Em outro estudo, 5 eram obesos<sup>16</sup>. Já Zhang et al. (2020)<sup>15</sup> relataram uma criança com asma, uma convulsão febril, uma com defeito do septo atrial, uma com nefroblastoma e infecção mista em 62% dos pacientes de 12 a 72 meses.

Dentre as alterações laboratoriais relatadas estiveram leucocitose/leucopenia, linfopenia, elevação de provas inflamatórias (PCR, velocidade de hemossedimentação (VHS), ferritina e procalcitonina), aumento de transaminases hepáticas e redução de albumina. Wang et al. (2020)<sup>12</sup> encontraram maiores níveis de leucócitos, ácido úrico e marcadores inflamatórios nos quadros mais severos em comparação a quadros leves, enquanto pouca diferença foi encontrada nos níveis de contagem linfocitária. Xu et al. (2020)<sup>14</sup> referiram que houve poucas alterações ou alterações em pequeno grau dos exames laboratoriais em 90% dos pacientes.

Qiu et al. (2020)<sup>13</sup> descreveram variáveis significativamente diferentes entre os casos leves e moderados sendo menor contagem linfocitária, maiores temperaturas corporais, maior nível de procalcitonina, D-dímero e creatinquinase-MB (CKMB) associado aos casos de maior gravidade. Além disso,

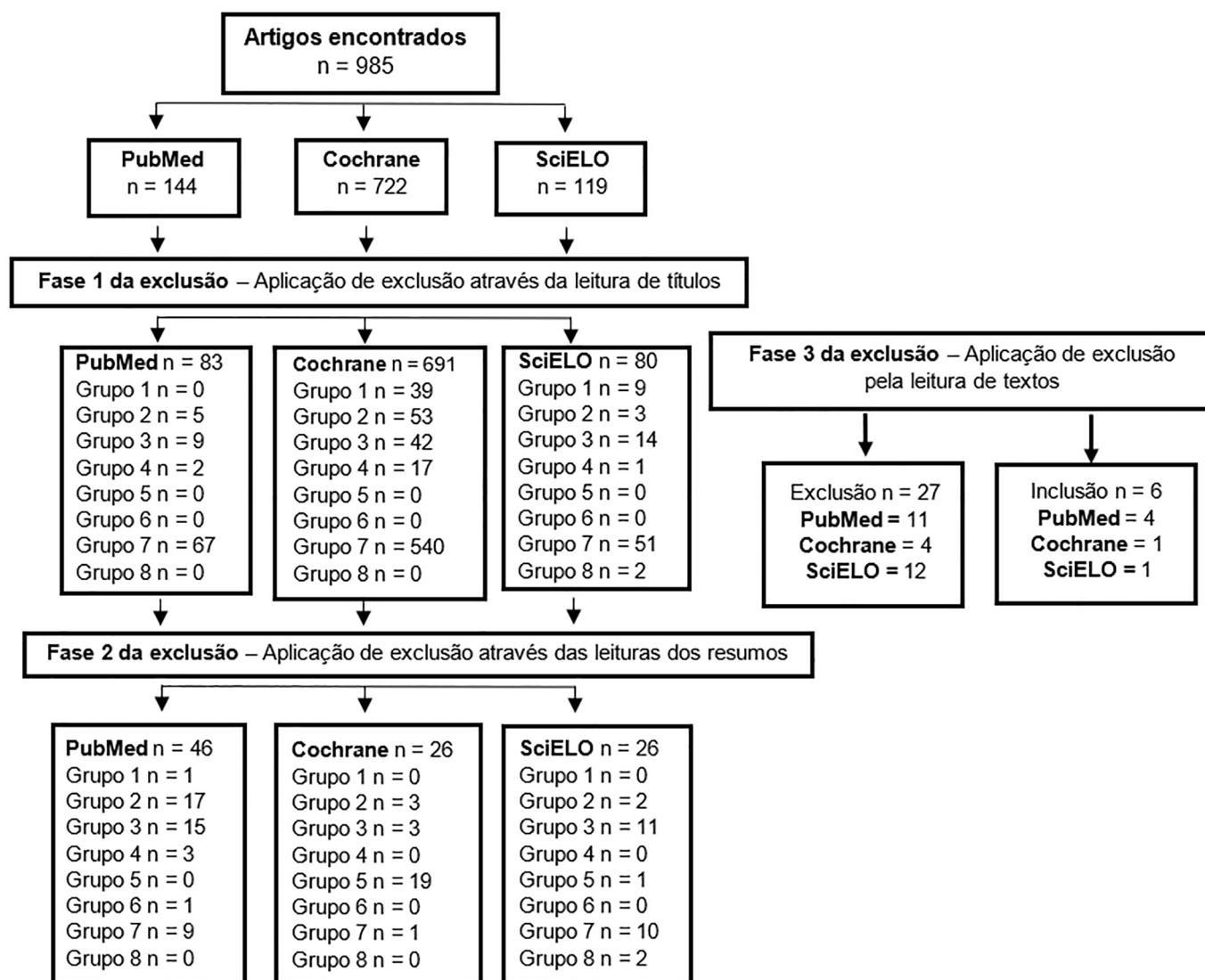


**Figura 1.** Etapas do processo de seleção para inclusão de artigos na revisão sistemática.

crianças mais velhas apresentaram menor contagem de linfócitos, elevação de procalcitonina e menor creatinoquinase (CK) que os mais jovens.

No estudo realizado por Zhang et al. (2020)<sup>15</sup>, 50% das crianças apresentaram elevação de linfócitos, 59% elevação de PCR, 82% elevação de lactato desidrogenase (LDH), 78% redução de pré-albumina e 85% redução de proteína amiloide A sérica e nenhum apresentou alteração de CK ou CKMB.

Em um estudo foram encontradas alterações de imagem em todos os casos graves em contraste com cerca de metade dos quadros leves. As alterações de imagem radiológica mais comuns foram opacidade em vidro fosco na tomografia computadorizada (TC), marcações pulmonares grosseiras e consolidações e houve predileção (75%) pelo lobo inferior esquerdo do pulmão<sup>12</sup>. Já Qiu et al. (2020)<sup>13</sup> referiram que metade das crianças apresentaram opacidade em vidro fosco na TC. Já Xu

et al. (2020)<sup>14</sup> relata que os pacientes apresentaram apenas marcações pulmonares grosseiras sem sinais de pneumonia (PNM) à radiografia (RX) e opacidade em vidro fosco na TC de metade das crianças. Zhang et al. (2020)<sup>15</sup> relataram consolidações pulmonares em 82% dos pacientes na admissão, apenas 3% de opacidade em vidro fosco e 6% sem alterações radiológicas.

Analisando-se complicações, hospitalizações em unidade de terapia intensiva (UTI) e/ou casos graves e críticos houve apenas 1 óbito relatado por Wang et al. (2020)<sup>12</sup>. O estudo apontou elevação das células *natural killer* (NK), bilirrubina total e comprometimento de mais de 3 segmentos pulmonares como fatores associados a quadros de maior gravidade. O mesmo autor descreve como PNM grave se no mínimo 1 critério estiver presente: frequência respiratória (FR):  $\geq 70$  vezes/min ( $< 1$  ano),  $\geq 50$  vezes/min ( $\geq 1$  ano); saturação de oxigênio capilar ( $\text{SatO}_2$ )  $< 92\%$ , sofrimento respiratório, cianose, apneia intermitente, alteração de consciência, sonolência, coma ou convulsão, recusa alimentar

**Tabela 1.** Dados coletados e sintetizados dos estudos selecionados.

|                                                       |                                                                                                                                         |                                                                                                                                                                                                                                                  |                                                                                                                          |                                                                                                                                                                                                                                       |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |                                                                                                                                 |
|-------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| TÍTULO DO ARTIGO                                      | Children hospitalized with severe COVID-19 in Wuhan                                                                                     | Clinical and epidemiological features of 36 children with coronavirus disease 2019 (COVID-19) in Zhejiang, China: an observational cohort study                                                                                                  | Characteristics of pediatric SARS-CoV-2 infection and potential evidence for persistent fecal viral shedding             | Na outbreak of severe Kawasaki-like disease at the Italian Epicentre of the SARS-CoV-2 epidemic: an observational cohort study                                                                                                        | Kawasaki-like multisystem inflammatory syndrome in children during the COVID-19 pandemic in Paris, France: prospective observational study                                                                                                                                                                                  | Clinical and epidemiological characteristics of pediatric SARS-CoV-2 infections in China: a multicenter case series             |
| PRIMEIRO AUTOR                                        | Wang, Yanli                                                                                                                             | Qiu, Haiyan                                                                                                                                                                                                                                      | Xu, Yi                                                                                                                   | Verdoni, Lucio                                                                                                                                                                                                                        | Toubiana, Julie                                                                                                                                                                                                                                                                                                             | Zhang, Che                                                                                                                      |
| DESENHO DE ESTUDO                                     | Caso controle retrospectivo                                                                                                             | Coorte retrospectivo                                                                                                                                                                                                                             | Coorte prospectivo                                                                                                       | Caso controle retrospectivo                                                                                                                                                                                                           | Coorte prospectivo                                                                                                                                                                                                                                                                                                          | Série de casos                                                                                                                  |
| PAÍS                                                  | China                                                                                                                                   | China                                                                                                                                                                                                                                            | China                                                                                                                    | Itália                                                                                                                                                                                                                                | França                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      | China                                                                                                                           |
| PERIÓDICO                                             | Pediatric infectious disease journal                                                                                                    | The Lancet                                                                                                                                                                                                                                       | Nature Medicine                                                                                                          | The Lancet                                                                                                                                                                                                                            | The BMJ                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     | PLoS Medicine                                                                                                                   |
| INSTITUIÇÃO                                           | Hospital Infantil de Wuhan                                                                                                              | Hospital Infantil de Ningbo, Terceiro Hospital Afiliado da Universidade Médica e Hospital Central de Wenzhou.                                                                                                                                    | Centro Médico Feminino e Infantil de Guangzhou.                                                                          | Unidade Geral de Pediatria do Hospital Papa Giovanni XXIII                                                                                                                                                                            | Departamento de Pediatria Geral de um Hospital Universitário em Paris                                                                                                                                                                                                                                                       | 4 hospitais na China Ocidental, pela Universidade de medicina de Hubei.                                                         |
| ANO DE PUBLICAÇÃO                                     | 2020                                                                                                                                    | 2020                                                                                                                                                                                                                                             | 2020                                                                                                                     | 2020                                                                                                                                                                                                                                  | 2020                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        | 2020                                                                                                                            |
| NÍVEL DE EVIDÊNCIA DO ESTUDO                          | 3B                                                                                                                                      | 2B                                                                                                                                                                                                                                               | 2B                                                                                                                       | 3B                                                                                                                                                                                                                                    | 2B                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          | 4C                                                                                                                              |
| N                                                     | 43                                                                                                                                      | 36                                                                                                                                                                                                                                               | 10                                                                                                                       | *Grupo 1: 19<br>**Grupo 2: 10                                                                                                                                                                                                         | 21                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          | 34                                                                                                                              |
| IDADE                                                 | Média: 6,89                                                                                                                             | 1-16 anos, média: 8,3 anos.                                                                                                                                                                                                                      | 2 meses a 15 anos                                                                                                        | Média: Grupo 1: 3 anos.<br>Grupo 2: 7,5 anos.                                                                                                                                                                                         | Média: 7,9 anos.                                                                                                                                                                                                                                                                                                            | 1 a 14 (mediana 33,00) meses.                                                                                                   |
| SEXO                                                  | Masculino: 27 (62%)<br>Feminino: 16 (38%)                                                                                               | Feminino: 13 (36%)<br>Masculino: 23 (54%)                                                                                                                                                                                                        | Masculino: 6<br>Feminino: 4                                                                                              | Grupo 1: masculino: 7<br>feminino: 12<br>Grupo 2: masculino: 7<br>feminino: 3                                                                                                                                                         | Masculino: 12<br>Feminino: 9                                                                                                                                                                                                                                                                                                | Masculino: 14 (41%)<br>Feminino: 20 (59%)                                                                                       |
| COMORBIDADES                                          | Menino 8 anos: leucemia linfoblástica aguda em remissão. E menino 15 anos: obesidade primária (IMC: 33,1)                               | NR                                                                                                                                                                                                                                               | NR                                                                                                                       | NR                                                                                                                                                                                                                                    | 5 pacientes: IMC > p 97                                                                                                                                                                                                                                                                                                     | 6 pacientes (18%): 2 Mononucleose infecciosa***, 1 nefroblastoma, 1 defeito do septo atrial, 1 convulsão febril e 1 asma.       |
| CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS (SINAIS, SINTOMAS E DURAÇÃO) | Grave: dispneia 7 (87,5%), febre 5 (62,5%), tosse 5 (62,5%), GI 3 (37,5%). Não grave: febre 31 (88,6%), tosse 31 (88,6%), GI 8 (22,9%). | Assintomáticos 10 (28%); febre 13 (36%); tosse 7 (19%); odinofagia 2 (6%); congestão faríngea 1 (3%); dispneia 1 (3%); GI 2 (6%). PNM + febre/tosse 11 (30%); PNM isolada 8 (22%). Sem PNM 10 (28%): 5 (14%) apenas febre e 2 (5%) apenas tosse. | Febre 7 (%), tosse 5 (%), dor de garganta 4 (%), congestão nasal e rinorreia 2 (%) e diarreia 3 (%), assintomática 1 (%) | Grupo 2**: 5 (50%) forma clássica e 5 (50%) forma incompleta. 4 (40%) alterações orofaringe, 1 (10%) linfadenopatia cervical. 2 (20%) conjuntivite, alterações orofaringe e erupção cutânea. 1 (10%) conjuntivite e rash polimórfico. | GI 20 (95%); cefaleia, tosse, coriza, febre 9 (42%); irritabilidade 12 (57%); confusão/irritação meníngea 6 (29%); derrame pericárdico 10 (48%); derrame pleural 3 (14%), miocardite 16 (76%); 2 ↑ intervalo QT e arritmia. Derrame peritoneal 4 (19%); AACx em 2 dos 4 (50%); peritonite asséptica 1 (5%); anosmia 1 (5%). | Febre (76%), tosse (62%), expectoração (21%), vômitos (12%) e diarreia (12%). Quadro moderado em 23 (96%) com menos de 72 meses |

Continuação tabela 1.

| EXAMES PARA O DIAGNÓSTICO  | RT-PCR de swabs da nasofaringe superior                                                                                                                                                                                                                       | RT-PCR íru nasofaringe superior                                                                                        | RT-PCR de íru nasofaríngeo e RT-PCR de esfregaço retal                                                                                                                                                                                                                                                                    | RT-PCR íru nasofaríngeo e orofaríngeo e IgM e IgG de SARS-CoV-2                                                                                                                                                                                                                                                                                          | RT-PCR e anticorpos IgG para SARS-CoV-2                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    | RT-PCR de íru nasofaríngeo ou orofaríngeo para SARS-CoV-2                                                                                                                                                                                                                                                        |
|----------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| OUTROS EXAMES LABORATÓRIOS | <p>↑ Leucócitos, ↑ PCR-hs, ↑ IL-6, ↑ IL-10 e ↑ D-dímero, ↑ Bilirrubina Total, ↑ Ácido Úrico, ↑ linfócitos NK (CD16+/56+) em graves.</p>                                                                                                                       | <p>↑ CK-MB e ↓ linfócitos em 11 (31%), ↓ Leucócitos em 7 (19%), ↑ procalcitonina em 6 (17%). ↑ ALT e AST em 3(8%).</p> | <p>↑ IL-17F 7(70%) e ↑ IL-22, IL-6 5(50%). ↑ Procalcitonina 5(50%), ↑ VHS 3(30%), ↑ PCR 4(40%), ↓ Leucócito 3(30%), ↓ neutrófilo 4(40%), ↑ leucócito e ↓ linfopenia 3(30%), ↑ transaminase 1(10%), ↓ Hb 1(10%). ↑ TTPA 2(20%), ↑ TP 1(10%). ↓ Albumina 2(20%), ↑ LDH 2(20%), ↑ glicemia 2(20%). E ↑ ferritina 1(10%).</p> | <p>↑ proBNP em todos (100%). ↑ VHS, ↑ PCRww, ↑ ferritina, ↑ leucócitos, ↑ neutrófilos, ↓ linfócitos, trombocitopenia, ↓ Na em 8(84,5%). ↑ AST, ↑ ALT, ↑ TGL em 7(87%) do grupo 2, ↑ fibrinogênio em 9(90%), ↑ dímero-D em 8 (80%). ↑ Troponina I em 5(55%). ↑ IL-6 em 4(40%). ↓ NK em 4. Hemocultura estéril em todos. CPK média 85 IU/L em 1 (10%).</p> | <p>↑ Leucócitos, írus filios, PCR, procalcitonina e IL-6 em 21 (100%). ↓ Linfócitos e média Hb 86 g/L em 17 (81%). ↓ Na e ↓ albumina em 20 (95%). ↑ ALT em 62%. ↑ γ-GT em 76%. ↑ Lipase em 10 (63%), ↑ Dímero-D em 19 (95%), ↑ Troponina em 17 (81%) e ↑ BNP em 14 (78%). RT-PCR SARS-CoV-2 (+) em 8 (38%); IgG contra SARS-CoV-2 (+) em 19 (90%). IgG mediano de 5,4.</p> | <p>↑ Linfócitos em 17 (50%). ↓ Pré-albumina em 25 (78%), ↑ SAA em 17 de 20 (85%) e ↑ PCR-hs em 17 de 29 (59%), ↑ LDH em 28 de 34 (82%) e ↑ α-HBDH em 25 de 34 (74%).</p>                                                                                                                                         |
| EXAMES DE IMAGEM           | <p>Graves: vidro fosco 3 (37,5%) e consolidação 2 (25,0%). Não graves: vidro fosco (45,7%) e consolidação (20,0%). Média de SP: 5,50 em graves e não graves: 1,50. Lobo inferior esquerdo (100%). Lobo inferior direito (75,0% graves e 27,6% não graves)</p> | <p>TC: 19 (53%) opacidade em vidro fosco.</p>                                                                          | <p>RX: Marcações pulmonares grosseiras (7). TC de tórax: opacidades em vidro fosco (5).</p>                                                                                                                                                                                                                               | <p>US: depressão da função ventricular esquerda, regurgitação valvar mitral e derrame pericárdico em 2 (20%). RX: infiltrados mono ou bilaterais mínimos em cinco (50%). TC de tórax: espessamento pulmonar bibasilar em 2 (20%). 2 (20%) aneurisma de coronária esquerda (&gt; 4 mm), FE 48% e 40%; 1 derrame pericárdico.</p>                          | <p>Opacidades em vidro fosco, consolidação irregular e anormalidades intersticiais em oito (44%). Ecocardiografia: anormalidades nas artérias coronárias em oito (38%), dilatações em cinco (24%) e aumento da visibilidade coronária em três (14%) pacientes.</p>                                                                                                         | <p>TC de tórax: Alterações em 28 (82%): unilaterais (41%) e bilaterais (41%). Opacidade em vidro fosco (3%). Progressão da lesão em 18 de 28 (64%) durante internação. Início tardio (4-5 dias) na TC de tórax em 4 de 34 (12%). Ausência de lesões em 2 de 34 (6%). Lesões ainda na alta em 24 de 32 (75%).</p> |
| TRATAMENTOS                | <p>Oxigenoterapia (100% dos graves), 5 (13,5%) ventilação mecânica não invasiva, 3 (8,1%) intubação endotraqueal e ventilação invasiva sob hipóxia progressiva.</p>                                                                                           | <p>Aerossolização Interferon α 2x/dia em 36 (100%), 14 (39%) lopinavir-ritonavir 2x/dia e 6 (17%) oxigenoterapia.</p>  | <p>Interferon α spray oral (8.000 U, 2 pulverizações, 3x/dia) em 10. Azitromicina 10 mg/kg/dia por 5 dias e IGIV 300mg/kg/dia por 3 dias (1).</p>                                                                                                                                                                         | <p>IG IV 2g/kg para todos. Corticoide em 4 (16%) do grupo 1 e 8 (80%) do grupo 2. Aspirina 50-80mg/kg/dia (caso Kobayashi &lt;5) por 5 dias ou 30mg/kg/dia + corticoide 2 mg/kg/dia por 5 dias (caso Kobayashi ≥5), depois corticoide por 2 semanas. Aspirina até 48 horas de ausência de febre, depois, dose 3-5mg/kg/dia por 8 semanas.</p>            | <p>IG IV (2g/kg) por média de 5 dias e aspirina (3-5mg/kg/dia) em 21 (100%). Corticoide (2-10mg/kg/dia) em 7 (33%). Cefalosporina de 3ª geração em 18(86%) em média de 6,5 dias. 2ª infusão IG IV (2g/kg) em 5(24%), com corticoide (2mg/kg/dia) em 4 pacientes resistentes.</p>                                                                                           | <p>Nebulização interferon-α 2x/dia (100%). Ribavirina em 15 (44%) 2x/dia. Medicina tradicional chinesa em 20 (59%). Antibióticos em 11 antes do diagnóstico de COVID-19 e suspensos após confirmação. Azitromicina em 9 (26%) por infecções írus-bacterianas. Corticosteroide 5 (15%) e oxigênio 3 (9%).</p>     |

|                            |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |                                                                                                                                                                                                                                                                   |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |
|----------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| CLASSIFICAÇÃO DE GRAVIDADE | PNM grave (mín. 1 critério): FR: $\geq 70$ vezes/min (<1 ano), $\geq 50$ vezes/min ( $\geq 1$ ano); SatO <sub>2</sub> <92%; hipóxia: respiração assistida, cianose, apneia intermitente; consciência: sonolência, coma ou convulsão; recusa/dificuldade alimentar com sinais de desidratação.                                                                                                          | Alterações radiográficas, diminuição dos linfócitos, elevação da temperatura corporal e níveis elevados de procalcitonina, D-dímero e creatina quinase MB foram associadas à gravidade da COVID-19.                                                                                                                                                               | NR                                                                                                                                                                                                                                                                | NR                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      | NR                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              | NR                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |
| DESFECHO E RESULTADO FINAL | TC alterada no 1º dia, nº maior de segmentos pulmonares acometidos, bilateralidade foram associados à gravidade da COVID-19 em crianças. Redução no tamanho e na gravidade da lesão está associada a melhora da hipóxia. Elevação do IL-6 está associada à gravidade. Disfunção da coagulação hepatobiliar e intravascular pode sugerir disfunção múltipla dos órgãos. Apenas 1 paciente grave morreu. | Crianças mais velhas tinham linfócitos↓, procalcitonina↑ e CK↓ em comparação com as mais jovens. Pneumonia foi mais frequente na COVID-19 do que na influenza H1N1. Prevalência significativamente menor de valores que indicam a gravidade da doença, como febre, tosse, pneumonia, proteína C-reativa elevada e tipo de doença grave em comparação com adultos. | Eliminação viral no trato digestivo pode ser maior e durar mais do que no trato respiratório, no entanto, não há evidências de infectividade viral em esfregaços fecais. As apresentações leves e atípicas da infecção em crianças podem dificultar sua detecção. | Diferenças entre grupos: idade média (3 vs. 7,5 anos), envolvimento cardíaco (2 de 19 vs. 6 dos 10), KDSS (0 de 19 vs. 5 de 10), MAS (0 de 19 vs. 5 de 10), esteroides adjuvantes (3 de 19 vs. 8 de 10). O grupo 1: 19 diagnosticados em 5 anos, grupo 2: 10 diagnosticados em 1 mês (incidência 0,3 por mês vs. 10 por mês). Incidência da DK: grupo 1: 0,019% vs. 3,5% grupo 2. Grupo 2: menor nº de leucócitos, linfócitos e plaquetas que o grupo 1. Critérios para KDSS e MAS positivos em 5(50%) no grupo 2 vs. Nenhum no grupo 1. Sete (70%) do grupo 2 com Kobayashi $\geq 5$ pontos vs. Dois (10%) do grupo 1. | Nenhuma morte foi registrada. A associação temporal entre o início da pandemia na França e os resultados dos testes para SARS-CoV-2 com doença semelhante a Kawasaki sugere uma relação causal. Apenas um teve sintomas de COVID-19, a maioria teve IgG positivo, sugerindo que a DK seja por reação imunológica pós-viral. A síndrome Kawasaki-like associada à COVID-19 difere da DK clássica por ter: maior ascendência africana, sintomas GI agudos predominantes, instabilidade hemodinâmica e miocardite. | Infecção mista em 13 (62%) pacientes foi mais comum entre 12 e 72 meses, e 12 (92%) desses foram moderados. Sugere-se que a infecção mista não aumentou a proteção para COVID-19. 79% de todos os casos moderados foram de idade <72 meses, sugerindo que idade pré-escolar é mais suscetível desenvolver infecção por SARS-CoV-2. Atribui-se que alta prevalência de assintomáticos e doença mais branda na pediatria possa propagar potencialmente a doença no surto. |

AACx: Abdome agudo cirúrgico; ALT: Alanina aminotransferase; AST: Aspartato aminotransferase; CPK: Creatinofosfoquinase; DK: Doença de Kawasaki; FE: Fração de ejeção; GI: Gastrointestinal; IG IV: Imunoglobulina intravenosa; KDSS: Síndrome do choque da doença de Kawasaki; MAS: Síndrome da ativação macrofagocitária; Pro-BNP: Pró-peptídeo natriurético cerebral; RT-PCR: Reação da transcriptase reversa seguida pela reação em cadeia da polimerase; TGL: Triglicerídeos; TTPA: Tempo de tromboplastina parcial ativada; TP: Tempo de protrombina; US: Ultrassonografia;  $\alpha$ -HBDH:  $\alpha$ -hidroxibutirato desidrogenase;  $\gamma$ -GT:  $\gamma$ -glutamilttransferase. \*Grupo 1: Pacientes de jan-2015 a fev-2020. \*\*Grupo 2: Pacientes de fev-2020 a abr-2020. \*\*\*Considerada pelo estudo (6) como uma comorbidade.

com sinais de desidratação. Além disso, Qiu et al. (2020)<sup>13</sup> e Wang et al. (2020)<sup>12</sup> relataram maior tempo de permanência hospitalar e maior duração de sintomas e maior tempo para negatização da reação em cadeia da polimerase em tempo real (RT-PCR) nos casos graves quando comparado aos casos não graves.

No estudo de Wang et al. (2020)<sup>12</sup> foi oferecido apenas suporte ventilatório e oxigenoterapia. Em outros três estudos<sup>13-15</sup> foi utilizado também interferon- $\alpha$  em 100% das crianças. Não houve

nenhum estudo que incluiu o uso de antimaláricos. Além disso, Zhang et al. (2020)<sup>15</sup> e Qiu et al. (2020)<sup>13</sup> utilizaram também antivirais como lopinavir/ritonavir e ribavirina. Ainda houve autores que ofereceram tratamento antibiótico com azitromicina ou cefalexina e corticosteroides aos pacientes. E, nos dois estudos que os pacientes apresentaram doença de Kawasaki ou *Kawasaki-like*, receberam imunoglobulina intravenosa (IGIV), aspirina e corticoide conforme necessário pela comorbidade<sup>16,17</sup>.

## DISCUSSÃO

A pandemia da COVID-19 trouxe à tona a necessidade de pesquisas relacionadas ao assunto para reconhecimento precoce dos sinais e sintomas, tratamento adequado e isolamento social dos infectados ou suspeitos. A velocidade de publicação e quantidade de informações disponíveis é tanta que se tornou necessário uma revisão deste conteúdo disponível, facilitando o acesso e a compreensão da doença na população pediátrica.

A alta transmissibilidade da COVID-19 se mostrou semelhante à encontrada na síndrome respiratória aguda grave (SARS) e influenza A (H1N1). Comparando a presença de pneumonia por COVID-19, SARS e H1N1, observa-se que os dois primeiros se assemelham em relação à prevalência, 53% e 65%, respectivamente. Já H1N1, foi de apenas 11%<sup>13</sup>.

O coronavírus possui um tempo médio estimado de incubação de 5,2 dias<sup>14</sup> e dentre todos os sintomas que pode causar, destacam-se como os principais que acometem o público infantil, a febre e tosse seca<sup>13-15</sup>. Sintomas gastrointestinais como vômitos e diarreia foram observados por Zhang et al. (2020)<sup>15</sup> como os primeiros sintomas, ao contrário do que foi visto por Xu et al. (2020)<sup>14</sup> que não observou letargia, dispneia, mialgia, cefaleia, náuseas, vômitos e desorientação, comumente encontrados em adultos.

A maioria das crianças infectadas foram assintomáticas (94%)<sup>13,15</sup> e dentre a pequena parcela sintomática a maioria foi de casos leves<sup>12</sup>, com tempo de recuperação do quadro em torno de 3 a 4 dias<sup>15</sup>. A prevalência de febre, tosse, pneumonia, PCR elevada e doença grave foi significativamente menor em comparação aos adultos<sup>13,20,21</sup>. A forma mais branda da COVID-19 nas crianças traz como pressuposto uma resposta inflamatória reduzida nessa população, já que seu sistema imunológico ainda não está completamente formado se comparado aos adultos<sup>13,15</sup>.

Dois estudos analisados são discordantes quanto à hipótese. O estudo de Qiu et al. (2020)<sup>13</sup> coloca que as crianças apresentaram uma RT-PCR menor do que os adultos, no qual sugere menor resposta imunológica no grupo pediátrico. Por outro lado, o estudo de Zhang et al. (2020)<sup>15</sup> observou que a positividade da RT-PCR foi semelhante a encontrada em adultos, sugerindo resposta imunológica parecida entre adultos e crianças. Aventou-se também a hipótese da exposição repetitiva das crianças mais jovens a diversos vírus ser um fortalecedor de seu sistema imunológico, fazendo assim, com que estas tenham cursos mais brandos<sup>15</sup>.

Foi observado que as células T ativadas e elevação de interleucina-6 (IL-6) estão relacionadas a doença mais grave em crianças, diferentemente dos adultos, em que a neutropenia e linfopenia estão associados<sup>12</sup>. Por outro lado, as células NK, IL-6 e IL-10 se encontram em menor expressão em casos leves<sup>12</sup>, o que sugere que citocinas são importantes fatores preditores da doença grave<sup>17</sup>.

Os fatores que podem estar relacionados à gravidade da doença são disfunção orgânica, hepatobiliar e coagulação

intravascular, sendo vistos pela alteração de bilirrubinas, ácido úrico, tempo de atividade da protrombina e D-dímero. Variáveis clínico-demográficas como idade, sexo, índice de massa corporal (IMC) elevado e sinais e sintomas clínicos não apresentaram associação estatisticamente significativa para COVID-19 grave em crianças<sup>12,16</sup>.

Quanto ao RT-PCR, o estudo de Wang et al. (2020)<sup>12</sup> relata que o teste permaneceu por mais tempo positivo em crianças graves se comparado as não graves. Já, em contrapartida, os estudos de Qiu et al. (2020)<sup>13</sup> e Zhang et al. (2020)<sup>15</sup> demonstram que o tempo necessário para a negatificação não sofre influência da gravidade da doença. Desta forma, é aconselhável utilizar o RT-PCR exame padrão-ouro apenas para diagnóstico e não para seguimento da doença<sup>18</sup>.

Coinfecções por vírus respiratórios e bactérias não foram relatadas no estudo de Xu et al. (2020)<sup>14</sup>, contrapondo o estudo de Zhang et al. (2020)<sup>15</sup> que encontrou em 47% dos casos, sendo mais comum em crianças entre 12 e 72 meses de idade. Logo, não há indícios de proteção contra a COVID-19 em casos de coinfeção<sup>15</sup>.

Após o início da pandemia de SARS-CoV-2 em Bergamo – Itália, houve aumento de 30 vezes na incidência mensal de doença de Kawasaki em comparação aos últimos 5 anos ( $p < 0,0001$ ). Neste grupo de pacientes, em sua maioria, há evidências de infecção atual ou prévia, o que sugere associação entre o coronavírus e a doença de Kawasaki<sup>16,17</sup>. A resposta imunológica à infecção pelo coronavírus sugeriu maior gravidade no desenvolvimento da síndrome *Kawasaki-like* em relação a forma clássica da doença de Kawasaki. No entanto, é importante ressaltar, que a síndrome *Kawasaki-like* ainda se encontra como condição rara, não afetando mais do que 1 criança a cada 1.000 expostas ao vírus<sup>17</sup>.

O estado pró-inflamatório juntamente com a disfunção orgânica, denominada de síndrome inflamatória multissistêmica pediátrica associada à infecção pelo SARS-CoV-2, traz em voga a reação imunológica forte que este vírus, em particular, pode causar ao hospedeiro se comparado aos demais vírus<sup>16</sup>. Logo, uma monitorização do quadro, mesmo após alta hospitalar, é sugerida pelos estudos<sup>13,15</sup>.

As formas de transmissão do vírus encontradas foram predominantemente por contato com infectados e história de exposição em áreas endêmicas<sup>13</sup>. Ademais, Xu et al. (2020)<sup>14</sup> sugere a existência de uma transmissão fecal-oral pela persistência da positividade dos esfregaços retais mesmo após a negatificação do *swab* nasofaríngeo. É possível avaliar a possibilidade da negatificação do esfregaço retal como um parâmetro da determinação do momento para o término do isolamento<sup>14</sup>. No entanto, a realização de *swab* retal é uma prática incomum para diagnóstico de coronavírus e não foi abordado em nenhum outro artigo selecionado nesta revisão sistemática, além da infectividade do coronavírus por excreção fecal não ser comprovada<sup>14</sup>.

Nas alterações laboratoriais de pacientes pediátricos, observou-se, no estudo de Zhang et al. (2020)<sup>15</sup> que os níveis

de proteína amiloide A sérica (SAA) esteve presente na maioria dos pacientes (85%) e juntamente ao RT-PCR normalizaram de forma drástica após 7 dias de doença. Citado por Zhang et al. (2020)<sup>15</sup>, Yip et al. (2005)<sup>22</sup> encontrou uma relação estatisticamente significativa entre a elevação da SAA e a extensão de pneumonia por SARS-CoV-1, esta informação torna necessário mais estudos acerca da correlação entre a SAA elevada e extensão de pneumonia por SARS-CoV-2. Porém, seu uso rotineiro deve ser avaliado, visto que é pouco difundido e aplicado no Brasil, como também, pela limitação do estudo em apresentar um baixo nível de evidência científica (4C)<sup>11</sup>.

Quanto aos achados radiográficos, quase metade dos pacientes pediátricos não apresentaram alterações sugestivas de infecção por COVID-19<sup>13</sup>. Por não haver correlação entre o curso da doença e a imagem nos casos leves a moderados, não é indicado o uso da radiografia como predição de prognóstico<sup>15</sup>. Já os pacientes graves apresentavam TC com achados positivos no primeiro dia de internação, sendo o acometimento de mais de três segmentos pulmonares associados à maior gravidade da pneumonia ( $p=0,006$ )<sup>12</sup>. Desta forma, recomenda-se que o monitoramento com exames de imagem seja realizado nos casos graves, pois, além de haver chance de rápida progressão das lesões e padrão de início tardio, há correlação entre a melhoria do padrão tomográfico e melhora clínica do paciente<sup>12,15</sup>.

Mesmo após a coleta e análise criteriosa desses estudos, é grande a dúvida em torno do porquê as crianças ainda são um público menos propício a desenvolver quadros graves pelo coronavírus. Vários estudos sugerem motivos e levantam hipóteses, como visto ao longo do artigo, porém estudos com fortes evidências e boas metodologias precisam de tempo para serem realizados de forma adequada aos padrões científicos.

A presente pesquisa proporcionou a reunião e análise de estudos presentes no meio científico com intenção de facilitar o acesso aos profissionais da saúde brasileiros sobre o tema. Houve também, ausência de vies de seleção pela metodologia PRISMA-P aplicada, sendo selecionados, ao final, estudos de vários países que tivessem um bom nível de evidência. Ressalta-se que o tamanho amostral obtido pelos estudos é pequeno e, portanto, há maior probabilidade de ocorrência de erro aleatório do tipo 2 ou  $\beta$ . No momento da seleção dos artigos houve estudos brasileiros em estágio de pré-publicação o que contribuiu para que não fossem incluídos. Nossa pesquisa deve servir de estímulo para a realização de novos trabalhos sobre o tema, aprimorando os conhecimentos sobre esse assunto.

## REFERÊNCIAS

1. Stower H. Clinical and epidemiological characteristics of children with COVID-19. *Nat Med*. 2020 Abr;26(4):465. DOI: <https://doi.org/10.1038/s41591-020-0846-z>
2. Du Toit A. Outbreak of a novel coronavirus. *Nat Rev Microbiol*. 2020 Jan;18:123. DOI: <https://doi.org/10.1038/s41579-020-0332-0>

3. World Health Organization (WHO). Weekly epidemiological update on COVID-19 - 23 March 2021 [Internet]. Geneva: WHO; 2021; [acesso em 23 de Março de 2021]. Disponível em: <https://www.who.int/publications/m/item/weekly-epidemiological-update-on-covid-19---23-march-2021>
4. Huang X, Wei F, Hu L, Wen L, Chen K. Epidemiology and clinical characteristics of COVID-19. *Arch Iran Med*. 2020;23(4):268-71. DOI: <https://doi.org/10.34172/aim.2020.09>
5. Li Y, Guo F, Cao Y, Li L, Guo Y. Insight into COVID-2019 for pediatricians. *Pediatr Pulmonol*. 2020 Mar;55(5):E1-E4. DOI: <https://doi.org/10.1002/ppul.24734>
6. 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 Set;71(6):1547-51. DOI: <https://doi.org/10.1093/cid/ciaa198>
7. Zimmermann P, Curtis N. COVID-19 in children, pregnancy and neonates: a review of epidemiologic and clinical features. *Pediatr Infect Dis J*. 2020 Jun;39(6):469-77. DOI: <https://doi.org/10.1097/INF.0000000000002700>
8. Cai J, Xu J, Lin D, Yang Z, Xu L, Qu Z, et al. A case series of children with 2019 novel coronavirus infection: clinical and epidemiological features. *Clin Infect Dis*. 2020 Set;71(6):1547-51. DOI: <https://doi.org/10.1093/cid/ciaa198>
9. Shamseer L, Moher D, Clarke M, Ghersi D, Liberati A, Petticrew M, et al. Preferred reporting items for systematic review and meta-analysis protocols (PRISMA-P) 2015 elaboration and explanation. *Syst Rev*. 2015 Set;4(1):1. DOI: <https://doi.org/10.1186/2046-4053-4-1>
10. Moher D, Liberati A, Tetzlaff J, Altman DG; The PRISMA Group. Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses: The PRISMA Statement. *PLoS Med*. 2009 Jul;6(7):e1000097. DOI: <https://doi.org/10.1371/journal.pmed.1000097>
11. Howick J, Phillips B, Ball C, Sackett D, Badenoch D, Straus S, et al. Oxford Centre for Evidence-Based Medicine: levels of evidence [Internet]. Oxford: Oxford Centre for Evidence-Based Medicine (CEBM); 2009; [acesso em 23 de Março de 2021]. Available from: <https://www.cebm.ox.ac.uk/resources/levels-of-evidence/ocebml-levels-of-evidence>
12. Wang Y, Zhu F, Wang C, Wu J, Liu J, Chen X, et al. Children hospitalized with severe COVID-19 in Wuhan. *Pediatr Infect Dis J*. 2020 Jul;39(7):e91-e4. DOI: <https://doi.org/10.1097/INF.0000000000002739>
13. Qiu H, Wu J, Hong L, Luo Y, Song Q, Chen D. Clinical and epidemiological features of 36 children with coronavirus disease 2019 (COVID-19) in Zhejiang, China: an observational cohort study. *Lancet Infect Dis*. 2020 Jun;20(6):689-96. DOI: [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(20\)30198-5](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(20)30198-5)
14. 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>
15. Zhang C, Gu J, Chen Q, Deng N, Li J, Huang L, et al. Clinical and epidemiological characteristics of pediatric SARS-CoV-2 infections in China: a multicenter case series. *PLoS Med*. 2020 Jun;17(6):e1003130. DOI: <https://doi.org/10.1371/journal.pmed.1003130>
16. 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. *BMJ*. 2020;369:m2094. DOI: <https://doi.org/10.1136/bmj.m2094>
17. Verdoni L, Mazza A, Gervasoni A, Martelli L, Ruggeri M, Ciuffreda M, et al. An outbreak of severe Kawasaki-like disease at the Italian epicentre of the SARS-CoV-2 epidemic: an observational cohort study. *Lancet*. 2020 Jun;395(10239):1771-8. DOI: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)31103-X](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)31103-X)
18. Ministério da Saúde (BR). Secretaria de Atenção Primária à Saúde (SAPS). Protocolo de manejo clínico do coronavírus (COVID-19) na atenção primária à saúde. Brasília (DF): Ministério da Saúde; 2020.

19. Amadei JR, Ferraz VC. Guia para elaboração de referências: Vancouver - ICMJE. Bauru (SP): Universidade de São Paulo (USP); 2019.
20. Silva J, Argentino A, Dulaba L, Bernardelli R, Campiolo E. COVID-19 em pediatria: um panorama entre incidência e mortalidade. *Resid Pediatr.* 2020;10(3):1-4.
21. Lopes C, Guzzi G, Silva SBIM, Oliveira L, Alves J, Pinto M, et al. Infecção pelo SARS-CoV-2 em crianças menores de 2 anos: série de casos. *Resid Pediatr.* 2020;10(3):1-4.
22. Yip TTC, Chan JWM, Cho WCS, Yip TT, Wang Z, Kwan TL, et al. Protein chip array profiling analysis in patients with severe acute respiratory syndrome identified serum amyloid a protein as a biomarker potentially useful in monitoring the extent of pneumonia. *Clin Chem.* 2005 Jan;51(1):47-55. DOI: <https://doi.org/10.1373/clinchem.2004.031229>