



Aspectos da fisiopatologia da COVID-19 na infância

Aspects of the pathophysiology of COVID-19 in childhood

Aspectos de la fisiopatología de la COVID-19 en la infancia

Alessandro Trevisan Monteiro¹, Cristiane Medianeira Savian², Regina Gema Santini Costenaro², Bianca Zimmermann dos Santos².

RESUMO

Objetivo: Identificar as produções científicas desenvolvidas sobre a fisiopatologia da COVID-19 na infância. **Revisão bibliográfica:** O número de casos confirmados da COVID-19 entre crianças é pequeno quando comparado às outras faixas etárias. A maior parte dos casos, entre crianças, permanece assintomático. As crianças com COVID-19 apresentam sintomatologia mais leve e menor número de hospitalização e complicações com risco de vida. Tem sido descrito casos graves da doença como a Síndrome Inflamatória Multissistêmica em crianças. Compreender a invasão viral por meio da proteína Spike, células epiteliais ACE 2 e pela serina protease-2 transmembrana, pode explicar a diminuição de casos pediátricos. Esse grupo possui diminuição destas proteínas, contribuindo também para entender o funcionamento dos sinais e sintomas pediátricos. Quanto a transmissão, acreditava-se que as crianças, devido a sua sintomatologia mais branda, contribuísem pouco para sua proliferação, porém atualmente há evidências de que elas podem sim espalhar a infecção. **Considerações finais:** É provável que as crianças tenham diferenças em suas respostas imunes ao vírus. Ao abranger esta população em novas pesquisas científicas, talvez seja possível aumentar o preparo para enfrentar novas mutações emergentes tanto da SARS-CoV-2, como de outras patologias virais, transcendendo novas endemias e pandemias, preparando-se e protegendo o futuro desta população.

Palavras-chave: Fisiopatologia, Criança, Lactente, COVID-19, SARS-CoV-2.

ABSTRACT

Objective: To identify the scientific productions developed on the pathophysiology of COVID-19 in childhood. **Bibliographic review:** The number of confirmed cases of COVID-19 among children is small when compared to other age groups. Most cases among children remain asymptomatic. Children with COVID-19 have milder symptoms and fewer hospitalizations and life-threatening complications. Severe cases of the disease such as Multisystem Inflammatory Syndrome have been described in children. Understanding the viral invasion through its Spike protein to the ACE 2 epithelial cells and through the transmembrane serine protease 2 may explain the decrease in pediatric cases. This group has these proteins, also to understand the functioning of pediatric signs and symptoms. As for transmission, it was believed that children, due to their milder symptoms, contributed little to its proliferation, but there is currently evidence that they can spread the infection. **Final considerations:** Children are likely to have differences in their immune responses to the virus. By covering this population in new scientific research, it may be possible to increase the preparedness to face new mutations emerging from both SARS-CoV-2 and other viral pathologies, transcending new endemics and pandemics, preparing and protecting the future of this population.

Keywords: Pathophysiology, Child, Infant, COVID-19, SARS-CoV-2.

¹ Instituto Federal do Tocantins (IFTO), Araguaína - TO.

² Universidade Franciscana (UFN), Santa Maria - RS.

RESUMEN

Objetivo: Identificar las producciones científicas desarrolladas sobre la fisiopatología de la COVID-19 en la infancia. **Revisión bibliográfica:** El número de casos confirmados de COVID-19 entre niños es pequeño en comparación con otros grupos de edad. La mayoría de los casos entre los niños permanecen asintomáticos. Los niños con COVID-19 tienen síntomas más leves y menos hospitalizaciones y complicaciones potencialmente mortales. Se han descrito casos graves de la enfermedad como el Síndrome Inflamatorio Multisistémico en niños. Comprender la invasión viral a través de la proteína Spike, las células epiteliales ACE 2 y la serina proteasa-2 transmembrana puede explicar la disminución de los casos pediátricos. Este grupo tiene una disminución de estas proteínas, lo que también contribuye a comprender el funcionamiento de los signos y síntomas pediátricos. En cuanto a la transmisión, se creía que los niños, por sus síntomas más leves, poco contribuían a su proliferación, pero actualmente hay evidencia de que pueden propagar la infección. **Consideraciones finales:** Es probable que los niños tengan diferencias en sus respuestas inmunitarias al virus. Al cubrir a esta población en nuevas investigaciones científicas, puede ser posible aumentar la preparación para enfrentar nuevas mutaciones emergentes tanto del SARS-CoV-2 como de otras patologías virales, trascendiendo nuevas endemias y pandemias, preparando y protegiendo el futuro de esta población.

Palabras clave: Fisiopatología, Niño, Bebé, COVID-19, SARS-CoV-2.

INTRODUÇÃO

Vários casos de pneumonia grave de etiologia desconhecida, foram relatados na China, na cidade de Wuhan, província de Hubei, com início em dezembro de 2019. No prazo de sete dias, um novo Coronavírus, agora chamado de Síndrome Respiratória Aguda Grave Coronavírus-2 (SARS-CoV-2 (*Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2*)), foi identificado como sendo a causa. O vírus espalhou-se rapidamente pelo país e com a globalização mundial e o encurtamento das distâncias, originado pela industrialização (meios de transporte), fez com que a doença alcançasse quase todos os países, levando ao patamar de pandemia mundial, declarada pela Organização Mundial da Saúde (OMS) em 11 de março de 2020 (ZIMMERMANN PE e CURTIS NI, 2020; RAJAPASKE NI e DIXIT RA, 2021; LÓPEZ-SAMPAIO S, et al., 2021; FREUDENBERG S, et al., 2022).

Os coronavírus são uma família de fita simples envelopados de vírus de RNA que podem infectar humanos e animais. Divididos em quatro gêneros: alfa, beta, gama e delta. Os gêneros alfa e beta possuem as sete configurações que infectam humanos, porém, quatro coronavírus humanos (hCoVs) atingem crianças e adultos, causando infecções leves do trato respiratório superior que são: alfacoronavírus e betacoronavírus (RAJAPASKE NI e DIXIT RA, 2021).

Em 20 anos, duas formas graves e fatais em humanos surgiram mundialmente, do tipo betacoronavírus: SARS-CoV-1, MERS-CoV e, em 2020, o SARS-CoV-2. Ambos SARS-CoV-1 e o SARS-CoV-2 utilizam o receptor da enzima conversora de angiotensina-2 (ACE-2) para contaminar as células. Esse receptor é presente em vários tipos de tecidos, cita-se pulmão, intestino delgado, coração, células endoteliais arteriais e venosas e células musculares lisas arteriais. Mais recentemente, estudos sugerem que a proteína Spike (S) glicosilada do SARS-CoV-2 tem a princípio uma afinidade 10 vezes maior para se ligar a ACE-2 do que o SARS-CoV-1, o que pode explicar sua rápida transmissão e contaminação (RAJAPASKE NI e DIXIT RA, 2021).

Embora a pandemia mundial da infecção por SARS-CoV-2 (COVID-19 (coronavirus disease 2019)), os dados das variadas apresentações clínicas, contaminação, gravidade e prognóstico em crianças e adolescentes é limitado. Porém, muitos artigos têm revelado relatos que descrevem algumas particularidades da infecção nessa faixa etária (MARTINS MA, et al., 2021). Nos primeiros estágios da pandemia de COVID-19, o número de casos confirmados entre crianças era relativamente pequeno e acreditava-se que elas raramente eram afetadas pelo SARS-CoV-2 (LADHANI SN, et al., 2020). Estudos posteriores demonstraram que crianças e adolescentes são suscetíveis à infecção por SARS-CoV-2, porém um grande percentual de crianças é assintomático, sendo assim, existe uma prevalência de infecção subestimada devido ao menor número de testes em crianças (BI Q, et al., 2020).

De maneira geral, as crianças com COVID-19 apresentam sintomatologia mais leve e menor número de hospitalização e complicações com risco de vida (DONG Y, et al., 2020). Porém, tem sido descrito casos graves da doença como a Síndrome Inflamatória Multissistêmica em crianças (MIS-C) (BIGLARI HN, et al., 2021).

O risco de transmissão de uma pessoa assintomática com infecção por SARS-CoV-2 é menor do que aquela que apresenta os sintomas (LI F, et al., 2021). Sendo assim, nos primeiros estudos da doença acreditava-se que as crianças, devido a sua sintomatologia apresentar-se de maneira mais branda, não contribuíssem muito para a proliferação do SARS-CoV-2. Entretanto, estudos posteriores demonstraram evidências de que as crianças pudessem ser capazes de espalhar a infecção (DEBIASI L e DELANEY M, 2021).

Embora as medidas de controle sem precedentes na história, com o intuito de abrandar a contaminação mundial, a pandemia caracterizou-se por diversos problemas sociais, econômicos e estruturais, causando um verdadeiro caos nos sistemas de saúde. O SARS-CoV-2 apresenta um enorme desafio para a assistência. Com o crescimento de pessoas imunizadas pelas vacinas, os riscos agora são referentes à mutação viral, assim como a desigualdade de pessoas vacinadas entre municípios, estados ou mesmo entre países e as que optam por não serem vacinadas (FREUDENBERG S, et al., 2022).

Ainda obscura, a comunidade científica tem se esforçado para entender os mecanismos virais dessa patologia e sua afinidade e capacidade de infecção de alguns órgãos, sua forma inflamatória e com ataque sistêmico, causando prejuízos ao organismo até mesmo ao cessar da patologia. Com o aparecimento de novas cepas do SARS-CoV-2 coligadas ao crescimento do número de crianças infectadas e suas manifestações clínicas mais abrangentes e graves, profissionais e pesquisadores têm dado mais atenção às infecções nessa faixa etária.

Neste contexto, o objetivo deste estudo foi identificar as produções científicas desenvolvidas sobre a fisiopatologia da COVID-19 na infância.

REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

Segundo a OMS (2022), até o 12 de março de 2022, tem-se a nível mundial de 452.201.564 casos confirmados de COVID-19, totalizando 6.029.852 mortes. No Brasil, a Secretária de Vigilância em Saúde (2022), informou que em 2020, 10.356 crianças de 0 a 11 anos de idade foram confirmadas com COVID-19, totalizando 772 óbitos, em 2021, 12.921 com 727 óbitos na mesma população, que foram notificadas com a Síndrome Respiratória Aguda Grave (SRAG) por COVID-19, representando 29,26% casos e 1,46% óbitos a cada 100 mil habitantes nessa faixa etária, e até a 9ª semana de 2022, foram 4.306 casos confirmados com 191 óbitos em crianças dos zero aos 5 anos.

As infecções virais (IVs) têm sido um grande obstáculo para recém-nascidos e crianças em todo o mundo, sendo a maior causa de hospitalização e a segunda maior causa de óbito infantil. Para minimizar o avanço patológico, o sistema imunológico infantil é essencial e, a primeira linha de defesa como resposta precoce a essas infecções. Em bebês a resposta imunológica é crítica, pois seu sistema de defesa ainda está em construção, não tendo muitas vezes memória imunológica para reconhecer o patógeno, o que pode acarretar respostas inadequadas aumentando a gravidade com possíveis consequências a longo prazo. Além de recordação imunológica deficiente e infecções recorrentes (SACCO K, et al., 2022).

Entre as crianças, na maioria dos casos apresentam sintomas leves a moderados (83%), assintomáticos (13%) e graves (3%) (DONG Y, et al., 2020). Os quadros mais leves da COVID-19 em crianças comparadas às outras faixas etárias, assim como taxas menores de letalidade, ainda não estão definidas, hipóteses estão sendo estudadas. Os casos graves associados às comorbidades como patologias vasculares e diabetes, são vinculadas a uma pequena proporção pediátrica em relação à adulta. Durante os dois primeiros anos da pandemia, escolas e creches não funcionaram, e o distanciamento social, possibilitou as crianças passarem mais tempo em casa, reduzindo sua exposição ao vírus, diferentemente dos adultos que tinha seus afazeres diários como trabalhar e fazer compras (EASTIN C e EASTIN T, 2020; CASTELLANOS E, et al., 2020).

Com duração média dos sintomas da fase aguda da doença de $11,5 \pm 5,7$, essa fase caracteriza-se por doença pulmonar aguda que pode manifestar-se por pneumonia e síndrome do desconforto respiratório agudo (SDRA). Assim como atinge outros órgãos e sistemas como hematológico, renal, cardiovascular, digestivo, neurológico, endocrinológico, oftalmológico e dermatológico, podendo apresentar sinais e sintomas constantes como fadiga, dispneia, dor torácica, palpitações, sintomas gastrointestinais, confusão mental, ansiedade e depressão entre outros (GUPTA A, et al., 2020; DESAI AD, et al., 2022) (**Figura 1**).

Embora a infecção pela COVID-19 possa ser totalmente assintomática em crianças infectadas, os casos sintomáticos possuem quadros leves da patologia, e incluem tosse, febre, dor de garganta, diarreia e/ou êmese e rinorreia. Pneumonia em 60% dos casos, espessamento brônquico leve e opacidades em vidro fosco foram achados radiológicos, em crianças assintomáticas (MUSTAFA NM e SELIM LA, 2020; WILLIAMS PH, et al., 2020) (**Figura 1**).

Uma meta-análise foi realizada com objetivo de identificar estudos sobre a COVID-19 no período entre 25 de dezembro de 2019 a 30 de abril de 2020. Foram incluídos 48 estudos com uma amostra total de 5.829 pacientes pediátricos, em todas as idades estando em risco da COVID-19. Cerca de 20% foram assintomáticos (IC 95%: 14%-26%; $I^2 = 91,4\%$); 33% sintomas leves (IC 95%: 23%-43%; $I^2 = 95,6\%$); e 51% moderado (IC 95%: 42%-61%; $I^2 = 93,4\%$). As manifestações clínicas apresentadas foram febres em 51% dos casos (IC 95%: 45%-57%; $I^2 = 78,9\%$); e tosse 41% (IC 95%: 35%-47%, $I^2 = 81,0\%$). Os achados laboratoriais comuns foram leucócitos normais 69% (IC 95%: 64%-75%; $I^2 = 58,5\%$); linfopenia 16% (IC 95%: 11%-21%; $I^2 = 76,9\%$); e creatina-quinase elevada 37% (IC 95%: 25%-48%; $I^2 = 59,0\%$). As características de imagem frequentes foram imagens normais 41% (IC 95%: 30%-52%; $I^2 = 93,4\%$); e opacidade em vidro fosco 36% (IC 95%: 25%-47%; $I^2 = 92,9\%$). Entre as crianças menores de um ano, os casos mais graves foram cerca de 14% (IC 95%: 13%-34%; $I^2 = 37,3\%$), sendo um motivo de preocupação. Além disso, vômitos ocorreram em 33% dos casos (IC 95%: 18%-67%; $I^2 = 0,0\%$). Os autores concluíram que os pacientes pediátricos com COVID-19 podem apresentar doença mais leve com manifestações clínicas atípicas e linfopenia rara. Também, a alta incidência dos casos mais graves e sintomas de vômito merecem atenção em crianças menores de um ano de idade (CUI X, et al., 2021) (**Figura 2**).

Outra revisão sistemática da literatura, foi realizada por Patel NA (2020), com objetivo de elucidar uma melhor compreensão do impacto global da COVID-19 na população pediátrica. Dez estudos, sendo duas séries de casos e oito revisões retrospectivas de prontuários, numa amostra total de 2.914 pacientes pediátricos com COVID-19 foram incluídos. Do total de pacientes 56% eram do sexo masculino, com idade entre um dia de vida a 17 anos. Cerca de 79% relataram não ter comorbidades e, dos 21% com comorbidades, as mais comuns foram asma, imunossupressão e doenças cardiovasculares. Dos pacientes pediátricos testados positivos para uma infecção por SARS-CoV-2, eram assintomáticos em 14,9% das vezes. Os pacientes apresentaram tosse (48%), febre (47%) e dor de garganta/faringite (28,6%), mais comumente do que sintomas respiratórios superiores/rinorreia/espirros/congestão nasal (13,7%), vômitos/náuseas (7,8%) e diarreia (10,1%). Os valores laboratoriais medianos, incluindo aqueles para leucócitos, contagem de linfócitos e PCR, estavam dentro dos intervalos de referência, com exceção dos níveis de procalcitonina, que estavam ligeiramente elevados em crianças com COVID-19 (os níveis medianos de procalcitonina variaram de 0,07 a 0,5 ng/mL). Tomografia Computadorizada (TC) com achados unilaterais de imagem estão presentes em 36% dos casos, enquanto 64% dos pacientes pediátricos com COVID-19 tiveram achados bilaterais. A taxa de mortalidade de crianças hospitalizadas com COVID-19 foi de 0,18 %. O autor concluiu que diferentemente dos adultos, a maioria das crianças infectadas parece ter um curso mais leve e ter melhores resultados gerais. Cuidados adicionais podem ser necessários para crianças com comorbidades e crianças menores (**Figura 2**).

Em 26 de abril de 2020, no Reino Unido, crianças com febre e outros sintomas juntamente com a SARS-CoV-2 foram detectadas pelo Centro de Investigação de Doenças Americano (CDC). Nessa mesma época o *Royal College Pediatrics*, comunicou que alguns pacientes pediátricos com COVID-19 apresentavam quantidade inflamatória importante, com características clínicas de outras patologias conhecidas e de outras doenças inflamatórias como a Doença de Kawasaki. Algumas crianças apresentavam sintomas gastrointestinais atípicos, necessitando de acompanhamento em Unidades de Tratamento Intensivo (UTIs) e

acompanhamento médico de outras áreas, como cardiologia, nefrologia entre outros. A partir daí o CDC criou uma classificação, que ficou conhecida como Síndrome Inflamatória Multissistêmica em Crianças (MIS-C) (CDC, 2020; WILLIAMS PH, et al., 2020) (**Figura 2**). Outros estudos também consideram que exista uma inflamação na infância e possa estar associada à SARS-CoV-2, similar a da doença de Kawasaki, sendo necessário o acompanhamento a longo prazo dos pacientes para avaliar os efeitos colaterais associados a infecção pela COVID-19 (SANTOS MS, e ANDRIGHETTO SSMT, 2022).

Estudos mostraram o principal receptor celular do SARS-CoV-2, a Enzima Conversora de Angiotensina 2 (ACE 2), a qual favorece a sua entrada na célula do hospedeiro. Acredita-se que em crianças a ACE 2 seja imatura e com funcionalidade reduzida, o que levaria a uma menor capacidade de infecção. A imaturidade do sistema imunológico infantil também estaria ligada a uma resposta celular diferente do que em adultos. Entende-se que as IVs de repetição mais comuns nas crianças, tornem-se, também outro possível fator protetor, visto que há uma maior circulação de anticorpos (EASTIN C e EASTIN T, 2020; GOLDMAN RD, 2020) (**Figura 3**).

A ACE 2, encontrada em diversos tecidos do corpo humano, permite que o SARS-CoV-2 atinja as células por meio de suas proteínas Spike pela serina protease 2 transmembrana. Esses receptores são encontrados em células epiteliais, calciformes nasais, gastrointestinais, beta pancreáticas e podócitos renais, sendo que o dano tecidual direto pode ser a fonte primária de apresentação do patógeno. Estudos iniciais apresentaram as células epiteliais com grande número de ACE 2 levando a diferenciação da integridade da barreira dos vasos sanguíneos exacerbando uma conjuntura pro coagulativa (GUPTA A, et al., 2020; HOFFMANN M, et al., 2020; QI F, et al., 2020) (**Figura 3**).

Kopanja S (2022), realizaram uma análise detalhada de anticorpos IgG específicos para antígenos derivados de SARS-CoV-2 e Domínio de Ligação ao Receptor (RBD) por ELISA em 26 crianças escolares positivas para SARS-CoV-2 com curso leve ou assintomático da doença e com grupo controle. A capacidade da resposta do anticorpo para bloquear a ligação de RBD-ACE2 e a neutralização do vírus foi avaliada. Os resultados foram comparados com os de uma população adulta com COVID-19. Após COVID-19 leve, anticorpos IgG anti-S e RBD específicos foram desenvolvidos por 100% e 84,6% dos indivíduos pediátricos, respectivamente. Nenhuma diferença foi observada em relação aos sintomas e sexo. Os anticorpos montados reconheceram epítopos conformacionais da proteína Spike e foram capazes de neutralizar o vírus até um título de ≥ 80 e inibir a interação ACE2-RBD em até 65%. As respostas IgG específicas para SARS-CoV-2 em crianças foram semelhantes a pacientes adultos levemente afetados. Pacientes pediátricos assintomáticos e levemente afetados por SARS-CoV-2 desenvolvem uma resposta de anticorpos específica para SARS-CoV-2, que é comparável em relação ao antígeno, reconhecimento de epítopos e capacidade de inibir a interação RBD-ACE2 à observada em pacientes adultos após casos leves da COVID-19 (**Figura 3**).

Em um estudo longitudinal, foram aplicados multi-ômicas (análise de biomarcadores solúveis, proteômica, expressão gênica de célula única e análise de repertório imunológico) para traçar o perfil de crianças com COVID-19 (n = 110) e MIS-C (n = 76), juntamente com controles pediátricos saudáveis (pHCs) (n = 76). COVID-19 foi caracterizada por respostas robustas de Interferon Tipo I (IFN), enquanto assinaturas dependentes de IFN e NF- κ B proeminentes no tipo II, ativação de matrissomas e níveis aumentados de proteína de pico circulante foram detectados em MIS-C, sem correlação com Status de PCR do SARS-CoV-2 no momento da admissão. A expansão transitória de clonótipos células T TRBV11-2 em MIS-C foi associada a assinaturas de inflamação e ativação de células T. A associação de MIS-C com a combinação dos alelos HLA A*02, B*35 e C*04 sugere suscetibilidade genética. As células B MIS-C mostraram maior carga de mutação do que COVID-19 e pHC. Esses resultados identificam assinaturas imunopatológicas distintas em COVID-19 e MIS-C que podem ajudar a definir melhor a fisiopatologia desses distúrbios e orientar a terapia (SACCO K, et al., 2022) (**Figura 3**).

O diagnóstico precoce, baseado em exame clínico e exames laboratoriais, e o tratamento adequado dos casos de MIS-C são fundamentais para diminuição das complicações graves como choque e alterações cardiovasculares, reduzindo o número de óbitos por essa condição (LOPES AB, et al., 2022). Alguns fatores podem complicar o prognóstico dos casos de MIS-C como crianças menores de um ano, demora no

diagnóstico, pacientes imunocomprometidos ou portadores de doenças crônicas (HENDERSON LA, et al., 2021). A MIS-C apresenta índice de mortalidade de 0 a 5,3%, mesmo sendo considerado baixo, é bem maior quando comparada a mortalidade geral da criança com COVID-19. O cardiovascular é o sistema mais envolvido em cerca de 80 a 85% dos casos (TORAIH EA, et al., 2021).

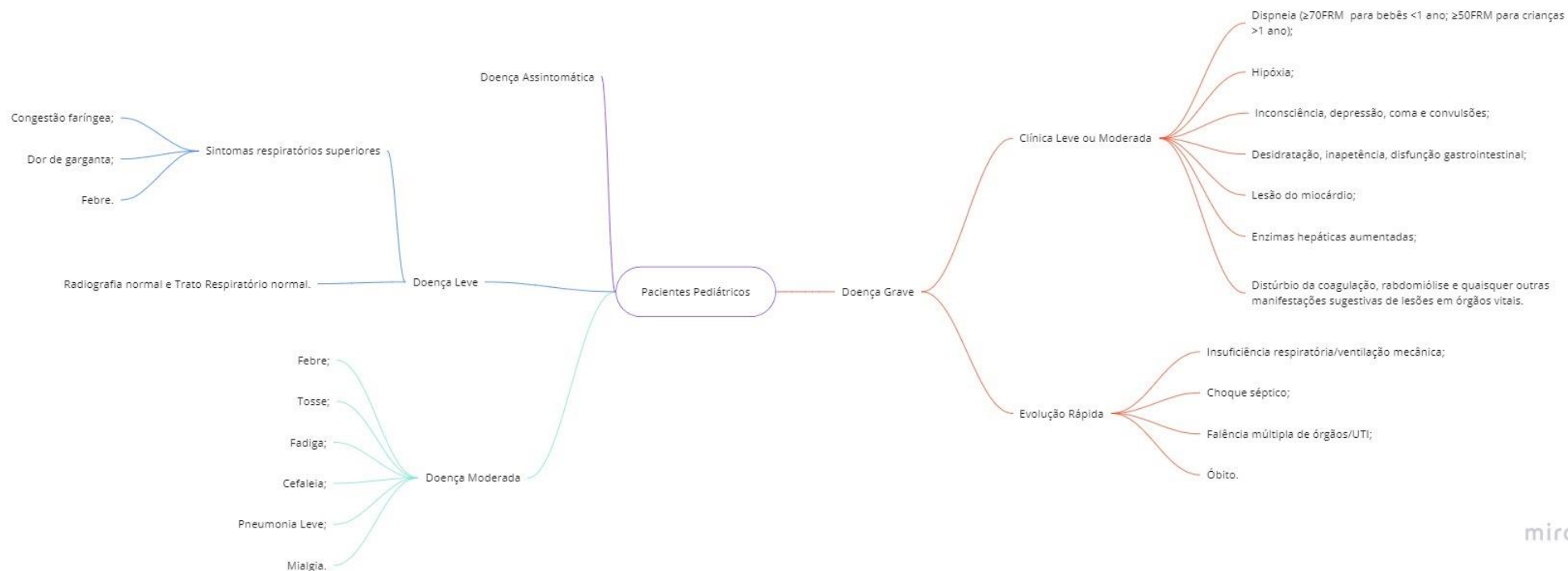
O tratamento baseia-se no controle dos sintomas e no agravamento da patologia nas crianças com MIS-C. São utilizados guias práticos com objetivo de orientar a equipe de saúde sobre a abordagem e suas complicações em pacientes com a COVID-19 (WOHLGEMUTH CS, et al., 2021). Dentre elas estão as fisioterapêuticas (HOLANDA TN, et al., 2022) e medicamentosa (HENDERSON LA, et al., 2021). Uma equipe multidisciplinar, incluindo o infectologista, reumatologista, cardiologista, hematologista e intensivista, é necessária para atuar de forma mais efetiva (ALSAIED T, et al., 2021).

Torna-se relevante salientar que os estudos científicos frente ao novo SARS-CoV-2, criaram uma barreira de proteção a população pediátrica, os tempos de isolamento social e os dias sem aulas, trouxeram a este grupo uma proteção extra. A imunização só foi possível, por entender o mecanismo de ação do vírus e sua fisiopatologia ao ataque de nossas células. Provavelmente, esse nicho da população que é frequentemente atingida por IVs, beneficiou-se pela imunogenicidade de suas células de defesa.

Porém, as células altamente especificadas para defesa do organismo, estão em análise frequente de novas cepas e mutações virais. Sinais e sintomas clínicos devem ser observados e trazidos à comunidade científica para que novos estudos possam ser realizados a fim de proteger esta população frágil e com maiores índices de infecção. Embora todos os dias a comunidade científica depara-se com diversas patologias, a pandemia pelo novo Coronavírus trouxe, além de uma visão mais específica, a reponsabilidade que profissionais de diversas áreas têm com esta faixa etária, tem no sentido de proteção como de estudos específicos que devem surgir nos próximos meses.

Não só a mutação viral, mas a periodicidade de IVs, em várias épocas do ano, alcançando números mundiais estratosféricos, reforçam a urgência de novos trabalhos/estudos, que possam contribuir com a diminuição do contágio/transmissão, afetando diretamente em nossa capacidade de reação e tratamento destas patologias.

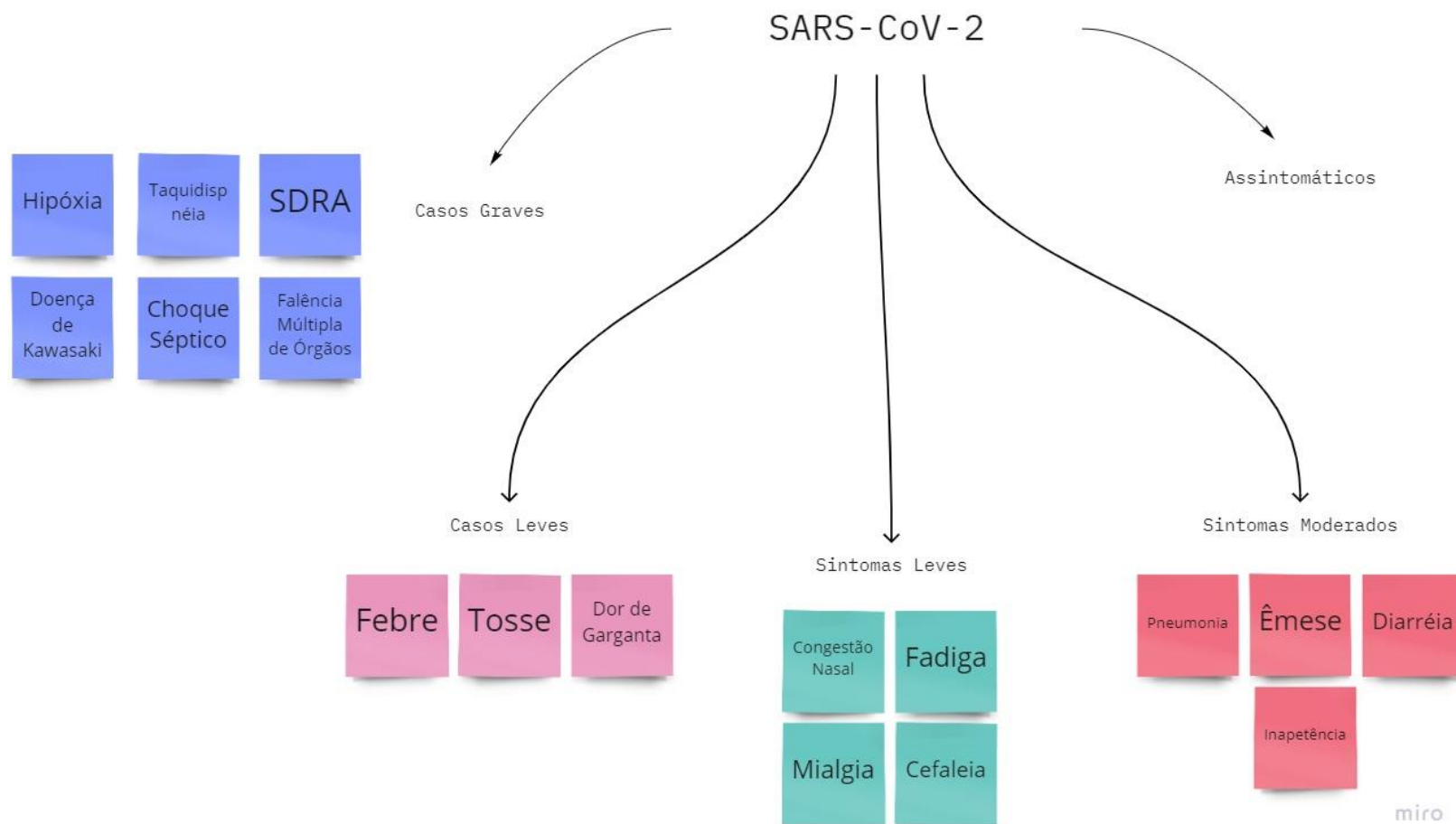
Figura 1 - Mapa mental dos sinais e sintomas da COVID-19 na infância.



Nota: Software utilizado: Miro.

Fonte: Monteiro AT, et al., 2023. Fundamentado em: Zhang C, et al., 2020; Bai KMD, et al., 2020; Desai AD, et al., 2022.

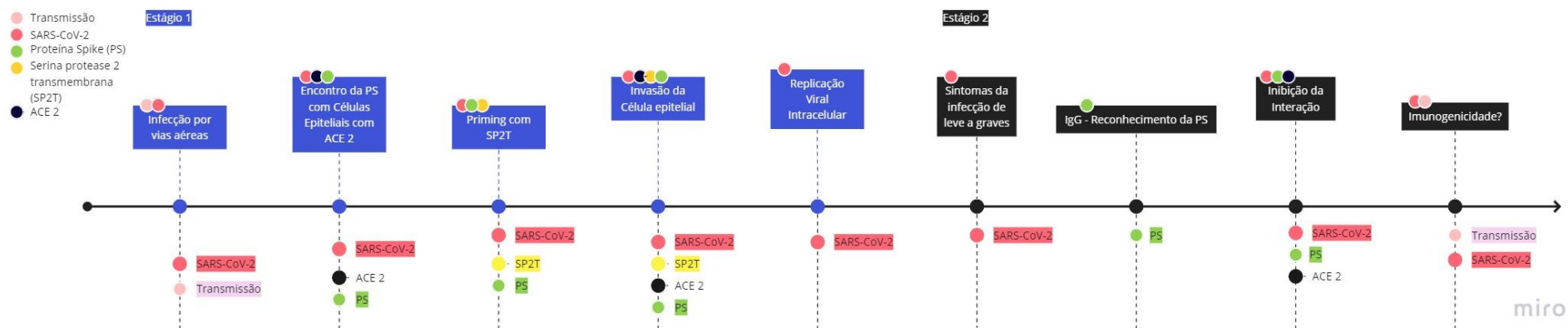
Figura 2 - Organização dos e sintomas da COVID-19 na infância.



Nota: Software utilizado: Miro.

Fonte: Monteiro AT, et al., 2023. Fundamentado em: Zhang C, et al., 2020; Bai KMD, et al., 2020; Desai AD, et al., 2022.

Figura 3 - Linha do tempo da fisiopatologia da infecção da COVID-19.



Nota: Software utilizado: Miro.

Fonte: Monteiro AT, et al., 2023. Fundamentado em: Zhang C, et al., 2020; Bai KMD, et al., 2020; Desai AD, et al., 2022.

CONSIDERAÇÕES FINAIS

Inicialmente as crianças não apresentaram índices altos de contágio nem sintomas graves da COVID-19. Porém, o contágio e a transmissão aumentaram no ano de 2022, devido a mutação e a capacidade do vírus em compreender a fisiopatologia imunológica do ser humano. É provável, que as crianças tenham diferenças em suas respostas imunes aos vírus, seja por ataques frequentes das IVs, proteção imunológica recebida da mãe durante a gestação ou uma menor predisposição a estados pró-inflamatórios, menos comorbidades e expressão diferencial de ACE 2 onde o SARS-CoV-2 tem maior afinidade. Ao abranger esta população em novas pesquisas científicas, talvez seja possível aumentar o preparo para enfrentar novas mutações emergentes tanto da SARS-CoV-2, como de outras patologias virais, transcendendo novas endemias e pandemias, preparando-se e protegendo o futuro desta população. Quanto às limitações do estudo, é preciso considerar que a revisão narrativa é um tipo de revisão que trabalha temas abrangentes sem evidenciar a metodologia de seleção dos artigos. Assim, não apresenta critérios explícitos para a busca e análise crítica dos trabalhos primários. Além disso, a busca pelos estudos não precisa esgotar as fontes de informações. Assim, pode haver viés de seleção. Entretanto, é importante considerar que este tipo de revisão dá fundamentação teórica aos trabalhos científicos.

REFERÊNCIAS

1. ALSAIED T, et al. Review of cardiac involvement in multisystem inflammatory syndrome in children. *Circulation*, 2021; 143(1): 78-88.
2. BAI KMD, et al. Clinical Analysis of 25 COVID-19 Infections in Children. *The Pediatric Infectious Disease Journal*, 2020; 39(7): e100-e103.
3. BI Q, et al. Epidemiology and transmission of COVID-19 in 391 cases and 1286 of their close contacts in Shenzhen, China: a retrospective cohort study. *The Lancet Infectious Diseases*, 2020; 20(8): 911-919.
4. BIGLARI HN, et al. Acute transverse myelitis of childhood due to novel coronavirus disease 2019: the first pediatric case report and review of literature. *Iranian Journal of Child Neurology*, 2021; 15(1): 107-112.
5. BRASIL. Manuais do Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. 2022. In: Boletim epidemiológico especial: COVID-19. Disponível em <https://www.gov.br/saude/pt-br/centrais-de-contenido/publicacoes/boletins/boletins-epidemiologicos/covid-19/2022/boletim-epidemiologico-no-112-boletim-coe-coronavirus.pdf/view>. Acessado em: 9 de julho de 2022.
6. CASTELLANOS E, et al. Epidemiología y manifestaciones clínicas de COVID-19 en niñe. *Instituto Nacional de Salud de El Salvador*, 2020; 4(3): 58-68.
7. CUI X, et al. A systematic review and meta-analysis of children with coronavirus disease 2019 (COVID-19). *Journal of Medical Virology*, 2021; 93(2): 1057-1069.
8. THE CENTERS FOR DISEASE CONTROL AND PREVENTION (CDC). Disease Control and Prevention. 2020. In: Information for healthcare providers about multisystem inflammatory syndrome in children (MIS-C). Disponível em www.cdc.gov/mis-c/hcp/. Acessado em 09 jul. 2022.
9. DESAI AD, et al. "Long-term complications of COVID-19." *American Journal of Physiology*, 2022; 322(1): C1-C11.
10. DEBIASI L e DELANEY M. Symptomatic and asymptomatic viral shedding in pediatric patients infected with severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2): under the surface. *JAMA Pediatric*, 2021; 175(1): 16-18.
11. DONG Y, et al. Epidemiology of COVID-19 among children in China. *Pediatrics*, 2020; 145(6): 1-10.
12. EASTIN C e EASTIN T. Epidemiological characteristics of 2143 pediatric patients with 2019 coronavirus disease in China. *The Journal of Emergency Medicine*, 2020; 58(4): 712-713.
13. FREUDENBERG S, et al. "Pandemia COVID-19: o que aprendemos e o que esperar no futuro?." *Seminários em Medicina Nuclear*, 2022; 52(1): 86-89.
14. GOLDMAN RD. Coronavirus disease 2019 in children: surprising findings in the midst of a global pandemic. *College of Family Physicians of Canada*, 2020; 66(5): 332-334.
15. GUPTA A, et al. Extrapulmonary manifestations of COVID-19. *Nature Medicine*, 2020; 26: 1017-1032.

16. HENDERSON LA, et al. American College of Rheumatology Clinical Guidance for Multisystem Inflammatory Syndrome in Children Associated with SARS-CoV-2 and Hyper inflammation in Pediatric COVID-19: Version 2. *Arthritis & Rheumatology*, 2021; 73(4): 13-29.
17. HOFFMANN M, et al. SARS-CoV-2 Cell Entry Depends on ACE2 and TMPRSS2 and Is Blocked by a Clinically Proven Protease Inhibitor. *Cell*, 2020; 181(2): 271-280.
18. HOLANDA TN, et al. Intervenções fisioterapêuticas no manejo de pacientes pediátricos frente as complicações da COVID-19: revisão integrativa. *Revista Eletrônica Acervo Saúde*, 2022; 15(6): e10213.
19. KOPANJA S, et al. Characterization of the antibody response to SARS-CoV-2 in a mildly affected pediatric population. *Pediatric Allergy and Immunology*, 2022; 33(2): 1-10.
20. LADHANI SN, et al. COVID-19 in children: analysis of the first pandemic peak in England. *Archives of Disease in Childhood.*, 2020; 105(12): 1180-1185.
21. LI F, et al. Household transmission of SARS-CoV-2 and risk factors for susceptibility and infectivity in Wuhan: a retrospective observational study. *The Lancet. Infectious Diseases*, 2021; 21(5): 617-628.
22. LOPES AB, et al. Síndrome Inflamatória Multissistêmica Pediátrica associada à Covid-19: revisão narrativa. *Revista Eletrônica Acervo Científico*, 2022; 42: e10436.
23. LÓPEZ-SAMPAIO A, et al. Síndrome de COVID-19 persistente. Una revisión narrativa. *Revista Clínica Espanola*, 2021; 222(4): 241-250.
24. MARTINS MA, et al. Atualização sobre infecção por SARS-CoV-2 em crianças. *Revista de Pediatria e Saúde Infantil Internacional*, 2021; 41(1): 56-64.
25. MUSTAFA NM e SELIM LA. Characterisation of COVID-19 pandemic in paediatric age group: a systematic review and meta-analysis. *Journal of Clinical Virology*, 2020; 128(104395): 1-10.
26. NIKOLOPOULOU GB e MALTEZOU HC. COVID-19 in Children: Where do we Stand?. *Archives of Medical Research*. 2022; 53(1): 1-8.
27. ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DA SAÚDE (OMS). Painel da OMS sobre o coronavírus (COVID 19). 2022. Disponível em <https://covid19.who.int/>. Acessado em 9 jul. 2022.
28. PATEL NA. Pediatric COVID-19: Systematic review of the literature. *American Journal of Otolaryngology*, 2020; 41(102573): 1-9.
29. QI F, et al. Single cell RNA sequencing of 13 human tissues identify cell types and receptors of human coronaviruses. *Biochemical and Biophysical Research Communications*, 2020; 526: 135–140.
30. RAJAPASKE NI e DIXIT RA. Infecções humanas e novas por coronavírus em crianças: uma revisão. *Revista de Pediatria e Saúde Infantil Internacional*, 2021; 41(1): 36-55.
31. ROYCHOUDHURY S, et al. Viral Pandemics of the Last Four Decades: Pathophysiology, Health Impacts and Perspectives. *International Journal of Environmental Research and Public Health*, 2020; 17(24): 1-39.
32. SACCO K, et al. Immunopathological signatures in multisystem inflammatory syndrome in children and pediatric COVID-19. *Nature Medicine*, 2022; 28: 1050–1062.
33. SANTOS MS e ANDRIGHETTO SSMT. Síndrome Inflamatória Multissistêmica Pediátrica e Doença de Kawazaki: as diferenças e manifestações clínicas na Pediatria. *Revista Eletrônica Acervo Médico*, 2022; 2: e9740.
34. TORAIH EA, et al. Multisystem inflammatory syndrome in pediatric COVID-19 patients: a meta-analysis. *World Journal of Pediatrics*, 2021; 17(2): 141-151.
35. WILLIAMS PH, et al. "SARS-CoV-2 in children: spectrum of disease, transmission and immunopathological underpinnings." *Pathology*, 2020; 52(7): 801-808.
36. WOHLGEMUTH CS, et al. Manejo da fisioterapia no âmbito hospitalar no paciente pediátrico com COVID-19: relato de casos. *Fisioterapia hospitalar no paciente pediátrico com COVID-19. Revista Paulista de Pediatria*, 2021; 39(e202023): 1-7.
37. ZHANG C, et al. Clinical and epidemiological characteristics of pediatric SARS-CoV-2 infections in China: A multicenter case series. *PLoS Medicine*, 2020; 17(6): 1-15.
38. ZIMMERMANN PE e CURTIS NI. COVID-19 in Children, Pregnancy and Neonates: A Review of Epidemiologic and Clinical Features. *The Pediatric Infectious Disease Journal*, 2020; 39(6): 469-477.