

# MANIFESTAÇÕES EXTRAPULMONARES DE COVID-19 EM CRIANÇAS: UMA REVISÃO SISTEMÁTICA COM CONSIDERAÇÕES FISIOPATOLÓGICAS

Pedro A Pousa<sup>1</sup>; Tamires S C de Mendonça<sup>1</sup>; Eduardo A Oliveira, MD, PhD<sup>2</sup>; Ana Cristina Simões e Silva, MD, PhD<sup>1,2\*</sup>

<sup>1</sup> Laboratório Interdisciplinar de Investigação Médica, Faculdade de Medicina, Universidade Federal de Minas Gerais (UFMG), Belo Horizonte, MG, Brasil  
<sup>2</sup> Unidade de Nefrologia Pediátrica, Departamento de Pediatria, Faculdade de Medicina, UFMG, Brasil  
Autor correspondente: E-mail: [acsilva@hotmail.com](mailto:acsilva@hotmail.com) (A.C.Simões-e-Silva)

## Resumo

Dados epidemiológicos indicam que crianças são menos infectadas e menos propensas a apresentarem formas graves da infecção por Sars-Cov-2. Apesar disso, alguns casos fatais estão sendo reportados, frequentemente associados a manifestações extrapulmonares. Esse trabalho tem como objetivo relatar quais são essas manifestações extrapulmonares mais frequentes, além de discutir aspectos clínicos, epidemiológicos e fisiopatológicos da doença em crianças. Foi realizada uma busca sistemática na literatura visando à identificação de casos pediátricos com manifestações extrapulmonares de COVID-19. As manifestações extrapulmonares identificadas, em ordem decrescente de frequência, foram: gastrointestinais, renais, cardiovasculares, neurológicas, hematológicas e linfáticas, cutâneas, hepáticas, oculares, olfatórias e gustatórias.

## Introdução

Em dezembro de 2019, uma série de casos de pneumonia foram reportados em Wuhan, China. Posteriormente, foi constatado que um novo tipo de betacoronavírus havia surgido, oficialmente nomeado SARS-CoV-2. Pela rota de infecção respiratória, o vírus entra nas células hospedeiras por meio da ligação entre sua proteína viral S (Spike Protein) e a enzima conversora de angiotensina 2 (ECA2) expressa na superfície celular de pneumócitos. Essa ligação leva a endocitose do complexo SARS-CoV-2-ECA2, levando a menor expressão dessa molécula na membrana celular.

A ECA2 é uma importante enzima do Sistema Renina-Angiotensina (SRA), essencial no controle da pressão sanguínea e homeostase corporal. Nesse sentido, suspeita-se que a entrada do vírus via ECA2 pode reduzir sua expressão na superfície celular e causar um desequilíbrio no SRA e isso explicaria quadros clínicos multissistêmicos da doença.

## Objetivo

O resultado esperado desse estudo foi descrever qualitativamente os sinais e sintomas extrapulmonares da infecção por SARS-Cov-2 em crianças atualmente reportados pela literatura, juntamente com características clínicas e epidemiológicas apresentadas. A seguir, foi realizada a revisão e discussão de estudos relacionados aos mecanismos fisiopatológicos desses principais sinais e sintomas encontrados.

## Métodos

Foi realizada uma busca sistemática na literatura visando à identificação de casos pediátricos com manifestações extrapulmonares de COVID-19 no período de janeiro a outubro de 2020. As palavras-chave utilizadas foram “Novel coronavirus” ou “Novel coronavirus 2019” ou “2019 nCoV” ou “COVID-19” ou “SARS-CoV-2” foram pesquisadas no banco de dados do PubMed, associados tanto com filtros de idade ou com termos pediátricos. Dados referentes à identificação do estudo, participantes, fonte de exposição ao vírus, comorbidades e/ou coinfeções, complicações, tratamento principal e desfecho foram extraídos dos artigos e organizados em tabelas. Os critérios de inclusão utilizados foram: (1) População: Crianças (menores de 18 anos) com infecção por SARS-Cov-2 confirmada em laboratório; (2) Desenho de estudo: Estudos retrospectivos (relatos de caso, estudos de caso-controle e estudos transversais); (3) Variáveis descritas: Informações do estudo, características epidemiológicas, características clínicas, achados laboratoriais, sintomas e sinais extrapulmonares, tratamento principal e desfecho. Revisões, dados nacionais agregados e estudos que reportaram dados de um mesmo paciente foram excluídos para evitar publicações duplicadas. Relatos de pacientes assintomáticos ou que apresentaram apenas sintomas respiratórios também foram excluídos.

## Resultados

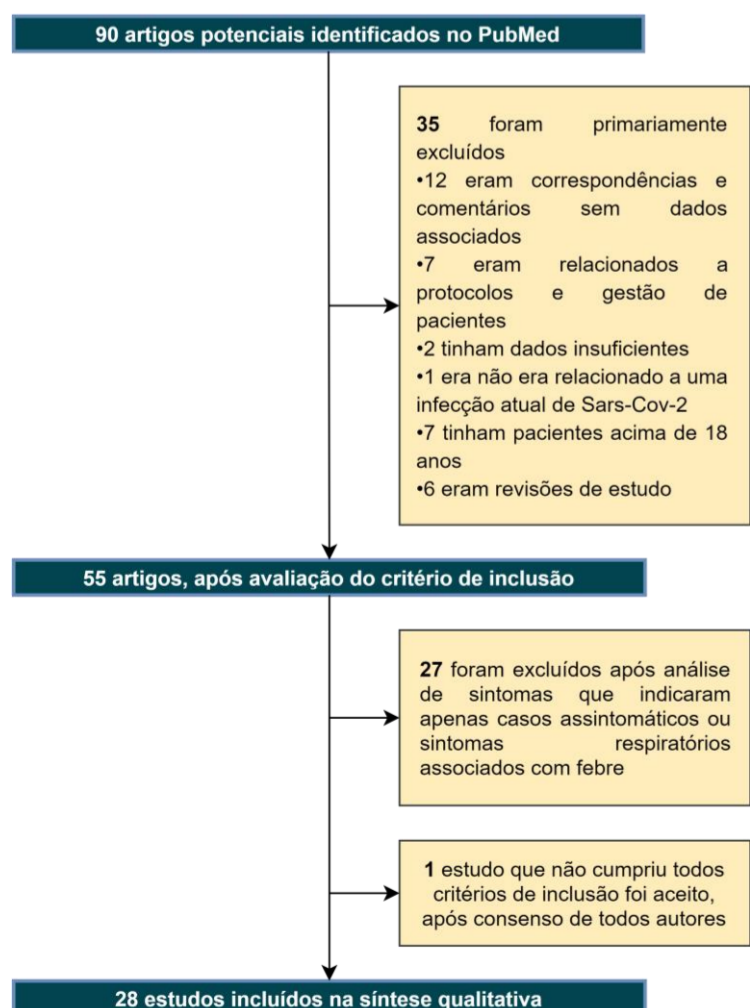


Figura 1 – Diagrama de fluxo de seleção de estudos

## Manifestações Gastrointestinais

Manifestações gastrointestinais são as manifestações extrapulmonares mais comuns em crianças, causando principalmente quadros de diarreia, vômito, dor e desconforto abdominal.

Por meio da ECA2, os enterócitos são vulneráveis à lesão citopática direta causada pela endocitose viral e à desregulação da expressão de ECA2 na superfície celular. A ECA2 está envolvida na absorção de triptofano, sendo que esse peptídeo está diretamente relacionado à composição da flora intestinal.

Meta-análises indicam que adultos e crianças apresentam prevalências similares de apresentações gastrointestinais da doença. Apesar disso, adultos parecem apresentar sintomas gastrointestinais associados mais frequentemente a formas severas da doença. Nossa hipótese para explicar esse fato se baseia na ideia de que crianças apresentam menor expressão de ECA2 em enterócitos e, portanto, estão mais suscetíveis a diarreia pela desregulação da ECA2 e da via do triptofano. Além disso, relatos mostram altos níveis de citocinas inflamatórias (IL-6, IL-10 e TNF- $\alpha$ ) em adultos com diarreia, sendo relacionadas a lesões de múltiplos órgãos e inflamação multissistêmica. Tais dados sugerem que sintomas gastrointestinais em crianças podem estar mais associados a uma resposta primária ao vírus, enquanto em adultos essas manifestações podem estar associadas a uma resposta secundária.



Figura 2 – Sumário e prevalência de manifestações extrapulmonares de COVID-19 em crianças

## Manifestações Renais

Uma meta-análise de pacientes pediátricos infectados por SARS-Cov-2 mostrou que cerca de 4% dos pacientes apresentaram aumento de ureia e 5% exibiram elevação de creatinina. Além disso, um estudo de coorte mostrou que de 15 crianças em tratamento intensivo, 14 apresentaram injúria renal aguda. Esses dados sugerem que manifestações renais de COVID-19 são raras em crianças, porém quando presentes são a principal causa de quadros críticos da doença.

A ligação da proteína S viral a ECA2 causa uma redução na expressão de ECA2 na membrana celular, levando a uma redução da conversão de Angiotensina II (Ang II) em Angiotensina-(1-7). Nesse sentido, um dos mecanismos fisiopatológicos de lesão renal está associado à ligação da Angiotensina II ao receptor do tipo 1 (AT1R), levando a uma resposta inflamatória sistêmica por liberação de citocinas. Crianças podem ser menos suscetíveis a lesões renais e formas graves da doença devido a maior expressão do receptor do tipo 2 (AT2R), quando comparados a adultos, já que a ligação da Ang II ao AT2R leva a efeitos protetores e anti-inflamatórios.

## Doença similar a Kawasaki e Síndrome Inflamatória Multissistêmica

A Doença de Kawasaki (DK) é uma enfermidade rara, com menos de 0,01% de prevalência em crianças, caracterizada por uma vasculite aguda que atinge principalmente artérias de médio calibre. Sua etiologia é desconhecida, porém evidências sugerem que um agente infeccioso inicialmente pode desencadear uma sequência de eventos que levam a doença. Uma possível conexão entre DK e HCoV-NH foi estudada e estabelecida ainda na primeira pandemia de corona vírus no início do século.

Entre 01 de janeiro de 2015 e 17 de fevereiro de 2020, cerca de 19 crianças foram diagnosticadas no Hospital Papa Giovanni XXIII (Bérgamo, Itália). Após o início da pandemia, nesse mesmo hospital, cerca de 10 crianças foram diagnosticadas com DK em apenas 3 meses, sendo que 8 dessas crianças apresentaram testes positivos de IgG e IgM para SARS-Cov-2. Além disso, essas 10 crianças recém-diagnosticadas apresentaram formas mais graves de DK, mostrando não só uma possível associação entre SARS-Cov-2 e DK, mas também que a DK em pacientes de COVID-19 apresenta-se com maior gravidade.

A partir de Abril de 2020, quadros clínicos pediátricos de febre, hipotensão, dor abdominal acentuada, disfunção cardíaca e níveis elevados de citocinas inflamatórias foram relatados e descritos como Síndrome Inflamatória Multissistêmica (MIS-C). Alguns sintomas de DK e MIS-C se sobrepõem, sendo que alguns pacientes pediátricos podem-se encaixar em ambos critérios de diagnóstico. Contudo, fatores clínicos e epidemiológicos distinguem as duas doenças.

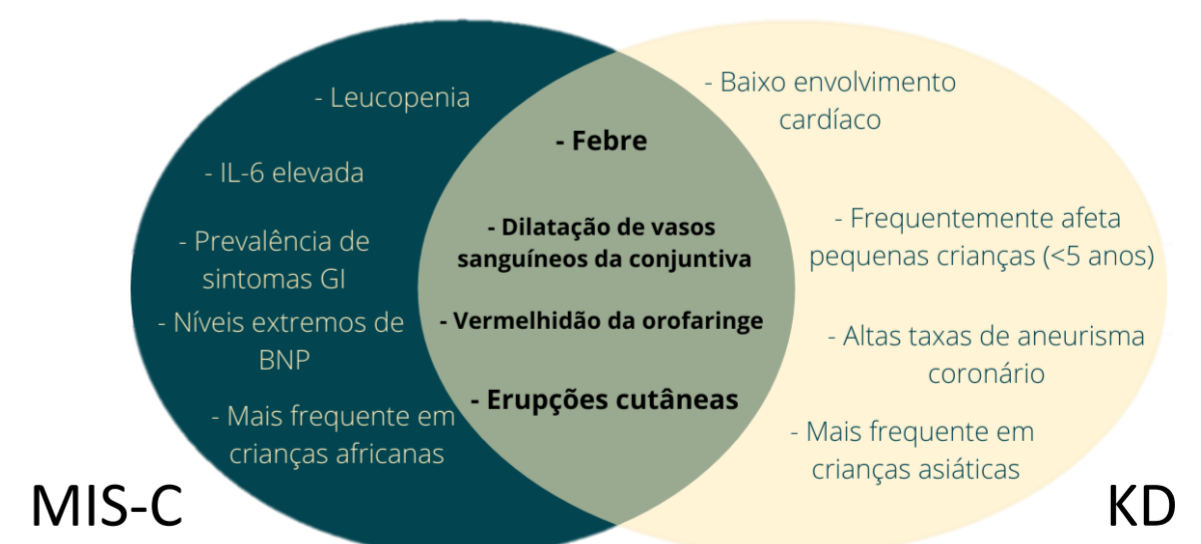


Figura 3 – Sobreposição de sintomas de Síndrome Multissistêmica Inflamatória em crianças e Doença de Kawasaki. GI – gastrointestinais; BNP – Peptídeo Natriurético Cerebral; MIS-C – Síndrome Multissistêmica Inflamatória; KD – Doença de Kawasaki

## Conclusões:

Diferenças no padrão da resposta imune de crianças e variações da expressão tecidual do receptor viral, a ECA2, provavelmente influenciam manifestações clínicas, dados epidemiológicos e a fisiopatologia da doença em pacientes pediátricos.

## Referências:

- POUSA, Pedro A.; MENDONÇA, Tamires S.C.; OLIVEIRA, Eduardo A.; et al. **Extrapulmonary manifestations of COVID-19 in children: a comprehensive review and pathophysiological considerations.** Journal of Pediatrics, p. S0021755720302084, 2020.
- VERDONI, Lucio; MAZZA, Angelo; GERVASONI, Annalisa; et al. **An outbreak of severe Kawasaki-like disease at the Italian epicentre of the SARS-CoV-2 epidemic: an observational cohort study.** The Lancet, v. 395, n. 10239, p. 1771–1778, 2020.
- YE, Qing; WANG, Bill; ZHANG, Ting; et al. **The mechanism and treatment of gastrointestinal symptoms in patients with COVID-19.** American Journal of Physiology-Gastrointestinal and Liver Physiology, v. 319, n. 2, p. G245–G252, 2020.
- ZHANG, Linjie; PERES, Tyele G.; SILVA, Marcus V. F.; et al. **What we know so far about Coronavirus Disease 2019 in children: A meta-analysis of 551 laboratory-confirmed cases.** Pediatric Pulmonology, v. 55, n. 8, p. 2115–2127, 2020.