

RECOMENDAÇÕES PARA MANEJO DOS PACIENTES COM DOENÇAS IMUNOMEDIADAS INFLAMATÓRIAS NA INFÂNCIA E ADOLESCÊNCIA DURANTE A PANDEMIA DA COVID-19

SPSP – Sociedade de Pediatria de São Paulo

Texto divulgado em 28/05/2020

Relatora: Gecilmara Pileggi

Departamento Científico de Reumatologia da Sociedade de Pediatria de São Paulo

Diante da preocupação com o anúncio da pandemia de infecção pelo SARS-CoV-2 (novo coronavírus 2019) pela Organização Mundial de Saúde (OMS), que causa a doença conhecida como COVID-19, e da declaração de estado de contenção pelo Ministério da Saúde (MS) do Brasil e Organização Pan-Americana de Saúde (OPAS), vimos prestar esclarecimentos e atualizações acerca do tema.

Este documento visa atualizar e esclarecer sobre manejo dos pacientes com doenças imunomediadas inflamatórias crônicas, da infância e adolescência, frente a pandemia de “*Coronavirus Disease 2019*” (COVID-19), causada por um novo agente infeccioso denominado “*Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus-2*” (SARS-CoV-2).

O coronavírus é um vírus RNA envelopado, distribuído amplamente entre humanos, outros mamíferos e pássaros, e que causa sintomas respiratórios, gastrointestinais e neurológicos. Seis espécies de coronavírus são conhecidas como causadoras de doença em humanos. Exemplos recentes são a Síndrome Respiratória Aguda Grave (SARS-CoV) e a Síndrome Respiratória do Oriente Médio (MERS-CoV). O novo coronavírus 2019 (SARS-CoV-2) é um vírus diferente desses outros dois e causa a doença COVID-19 (Coronavirus Disease).¹

Epidemiologia

Desde os primeiros relatos de casos de Wuhan, o surto de SARS-CoV-2 seguiu um crescimento exponencial e se espalhou rapidamente por toda a China, levando o Comitê de Emergência da OMS a declarar uma emergência de saúde global em 30 de janeiro de 2020 e em 11 de março como uma pandemia.²

A rápida disseminação da doença do coronavírus 2019 (COVID-19), causada pela Síndrome Respiratória Aguda Grave Coronavírus 2 (SARS-CoV-2), levou a uma pandemia global, com indivíduos infectados de todas as idades, residentes em quase todos os países do mundo. Embora as infecções assintomáticas tenham sido de fato descritas, sua prevalência exata ainda é desconhecida. Para estimar a proporção de indivíduos assintomáticos, todas as 3711 pessoas a bordo do navio Diamond Princess foram testadas e a porcentagem de indivíduos assintomáticos foi de 17,9% (IC 95% 15,5–20,2%).³

Características clínicas

A COVID-19 se manifesta após um período médio de incubação de cerca de 5 dias (IC 95%, 4,5 a 5,8 dias), com um intervalo de 0 a 24 dias e a grande maioria (97,5%) dos pacientes se torna sintomática 11,5 dias (IC, 8,2 a 15,6 dias) da infecção. Os sintomas clássicos semelhantes aos da gripe incluem inicialmente febre, tosse seca, fadiga, rinorreia, mialgia e menos frequentemente dor de cabeça e diarreia. Muitos pacientes parecem relatar perda de olfato e paladar durante ou após a infecção por SARS-CoV-2.³

A infecção pode progredir, afetando o trato respiratório inferior, induzindo dispneia, aumento da frequência respiratória, diminuição da saturação de oxigênio, até insuficiência respiratória, choque séptico e disfunção multiorgânica.

Dados laboratoriais geralmente mostram linfopenia, diminuição da albumina, altos valores de proteína C reativa (PCR), taxa de sedimentação de eritrócitos (VHS) e desidrogenase de lactato. Níveis circulantes significativamente altos de citocinas e quimiocinas foram observados em pacientes com infecção por COVID-19, com concentrações plasmáticas de IL-2, IL-7, IL-10, G-CSF, IP-10, MCP-1, MIP-1A, e TNF- α sendo mais alto em pacientes de UTI do que em pacientes que não são de UTI. Níveis mais altos de neutrófilos, AST, LDH e PCR e menor nível de plaquetas e albumina são descritos em pacientes refratários, enquanto a idade avançada, presença de doenças subjacentes e marcadores inflamatórios elevados parecem ser preditores de um desfecho fatal.^{4,5}

COVID-19 em crianças

A população pediátrica parece ser afetada em proporções muito menores que os adultos, com apenas 2% dos casos descritos em pacientes com menos de 20 anos de idade. Crianças de 1 a 10 anos representam apenas 0,9% dos casos de COVID-19, enquanto crianças e adolescentes de 10 a 19 anos representam 1,2% dos 44.672 casos confirmados. Em um estudo epidemiológico na China, Dong et al. estudaram as características de 2.143 pacientes pediátricos com infecção suspeita ou confirmada, encontrando um curso assintomático leve ou moderado em 94,1% dos casos.⁶⁻⁸ Na Itália, apenas cerca de 1% dos casos positivos têm menos de 18 anos de idade e nenhuma morte foi registrada antes dos 29 anos de idade.

O espectro de manifestações clínicas observadas na idade pediátrica inclui febre (geralmente de baixo grau), tosse, hiperemia orofaringe, taquicardia e taquipneia, menos usualmente rinorreia, diarreia, vômito e fadiga. Na maioria, hemograma, PCR e VHS dentro dos limites de normalidade. Enquanto em adultos a contagem de linfócitos e plaquetas, níveis de PCR e albumina foram propostos como sinais de infecção grave, em crianças o potencial valor prognóstico desses indicadores ainda não é claro.⁶⁻¹⁴

No entanto, vale relatar que recentemente um alerta foi emitido na Espanha e Inglaterra por pediatras que trabalham com terapia intensiva, pela observação do aumento de números de casos com evolução atípica e severa. O alerta relatava que os casos têm em comum dor abdominal, alterações cardíacas e sintomas gastrointestinais e que cursam com características sobrepostas da

síndrome do choque tóxico e da doença atípica de Kawasaki com parâmetros sanguíneos consistentes com COVID-19 grave em crianças.¹⁵ Inclusive um relato de caso Kawasaki típico em lactente de 6 meses.¹⁶

Doenças imunomediadas reumáticas e risco de infecções

Pacientes com Doenças imunomediadas reumáticas são mais propensos a infecções, especialmente durante os períodos de atividade da doença. Além disso, drogas utilizadas para tratamento imunomoduladores e imunossupressores podem aumentar essa suscetibilidade às infecções, sendo estes desfechos os eventos adversos graves mais comuns que podem estar relacionados a agentes biológicos.^{17,18}

É importante ressaltar que, de relevância para a epidemia de COVID-19, nos estudos acima mencionados, o sistema respiratório era geralmente o local preferido de infecções. No que diz respeito especificamente às infecções virais, a Influenza tem sido bastante estudada, também pela possibilidade de vacinação sazonal. A incidência de COVID-19 entre estes pacientes ainda é desconhecida.

Pontos práticos para reumatologistas pediátricos

Atualmente, esses especialistas têm sido confrontados diariamente por pacientes e seus familiares, solicitando informações sobre como proceder em relação a consultas agendadas, manutenção da terapia, principalmente quando são administradas por via endovenosa, devido ao possível aumento da suscetibilidade à infecção. Sociedades científicas, como a Sociedade Europeia de Reumatologia Pediátrica, emitiram recomendações, assim como a Sociedade Brasileira de Pediatria (SBP).

Em geral, é de consenso de todas que devemos seguir as orientações e recomendações de cada país, do Ministério da Saúde ou órgão nacional de saúde pública, sempre enfatizando a importância das medidas propostas para prevenção, como: evitar contato com indivíduos infectados e impedindo a disseminação de vírus. Além disso, manter o distanciamento social seguro de pelo menos 1 metro, higienizar as mãos com sabão ou álcool e, ao tossir ou espirrar, bloquear com o antebraço e não com as palmas das mãos.

A procura a salas de pronto atendimento deve ser evitada, a menos que seja estritamente necessário. Por exemplo, caso o paciente apresente febre ou sintomas respiratórios, deve contatar seu médico ou pediatra da atenção primária. As consultas ambulatoriais de rotina devem ser postergadas, caso paciente esteja com doença controlada.

No momento, as recomendações sugerem a continuação de todas as terapias imunomoduladoras/imunossupressoras, uma vez que a retirada dos medicamentos pode levar a reativação da doença de base, o que pode levar a um maior risco infeccioso.^{14,19-25}

Comunicação com pacientes e minimização do risco

- Os pacientes devem ser orientados e aconselhados a manter as medidas preventivas gerais, como distanciamento social, uso de máscaras e higiene das mãos.
Orientar os pacientes a buscar fontes oficiais de informações e contatar linhas de comunicação do governo para informações sobre a COVID-19.
- Faça contato com os pacientes e estimule-os a realizar atividades que melhorem o seu bem-estar físico e mental. Oriente-os a fazer contato com grupos de apoio à pacientes e/ou outras instituições confiáveis, que possam ajudá-los a reduzir a ansiedade. A Sociedade Brasileira de Reumatologia (SBR), por exemplo, tem disponibilizado vídeos e orientações nesta direção.
- Reduzir contatos presenciais não essenciais com o sistema de saúde, avaliando as possibilidades de teleconsultas, contatos telefônicos, por mensagens de texto e ou e-mails, formas alternativas de envio de receitas, documentos e pedidos de exames laboratoriais e, eventualmente, aumentar o intervalo entre as doses de medicamentos intravenosos.

Recomendações gerais²⁶

- Atentar para a possibilidade de que o tratamento imunomodulador/imunossupressor possa interferir com a apresentação da COVID-19, como, por exemplo, ausência de febre pelo uso de corticosteroides ou não elevação da proteína C reativa, no caso do uso de inibidores do receptor de interleucina-6.
- Se um paciente reumático apresenta sintomas sugestivos da COVID-19, siga as orientações do governo sobre investigação e tratamento clínico inicial de possíveis casos. Isso inclui informações sobre testes e isolamento de pacientes. O Ministério da Saúde do Brasil publicou as Diretrizes para Diagnóstico e Tratamento da COVID-19.
- Discuta com cada paciente os benefícios do tratamento em comparação com os riscos de infecção. Considere se são necessárias alterações em seus medicamentos durante a atual pandemia, incluindo: dosagem, via de administração e modo de dispensação.
- De acordo com a Sociedade Brasileira de Infectologia (SBI), o uso profilático de medicamentos deve ser desaconselhado, incluindo hidroxicloroquina/cloroquina e azitromicina. O uso compassivo ou experimental de medicamentos, ou seja, acesso a drogas que ainda não têm registro na Anvisa para a indicação a qual será usada, pode ser indicado principalmente em doenças que ameaçam a vida e sem alternativa terapêutica, como o caso da COVID-19.

Tratamento de pacientes reumatológicos na ausência de infecção ou exposição ao SARS-COV2

- Se a doença estiver sob controle, não interromper com o tratamento em andamento, seja com hidroxicloroquina/cloroquina (HXQ/CQ), sulfasalazina (SSZ), metotrexate (MTX), leflunomida (LEF), imunossupressores (tacrolimus, ciclosporina, micofenolato mofetil, azatioprina), biológicos e anti-inflamatórios não esteroidais (AINEs).
- O tratamento com medicações que causam depleção de células B, como, por exemplo, o rituximabe, deve ser, na dependência da atividade de doença, se possível, postergado.

- Em pacientes com doenças inflamatórias sistêmicas ou com ameaça a órgãos vitais (como, por exemplo, nefrite lúpica ou vasculites), as doses de imunossupressores não deveriam ser reduzidas e corticoides podem ser iniciados.
- Para pacientes com doença em atividade moderada a grave ou casos novos, tanto os DMARDs convencionais como os biológicos, podem ser iniciados.

Pacientes com infecção presumida ou diagnóstico de COVID-19

- Seguir orientações dos órgãos oficiais locais para a condução dos casos.
- Continuar o uso de hidroxicloroquina.
- Não interrompa subitamente corticoides, fazer ajuste de doses gradual se julgar necessário. O uso de corticoide em doses maiores ou forma de pulsoterapias pode ser utilizado, caso o paciente apresentar piora da atividade da doença e não houver outras alternativas.
- A interrupção temporária dos medicamentos imunomoduladores como csDMARDs e terapias biológicas deve ser considerada, mediante fluxograma a seguir. Em casos selecionados e como parte de decisão compartilhada, o uso de anti-rIL-6 pode ser continuado.
- A suspensão deve ser mantida até que seja possível um teste negativo ou após 2 semanas sem sintomas.

Referências

1. Coronaviridae Study Group of the International Committee on Taxonomy. The species Severe acute respiratory syndrome-related coronavirus: classifying 2019-nCoV and naming it SARS-CoV-2. *Nat Microbiol*. 2020;5:536-44.
2. WHO [homepage on the Internet]. Coronavirus disease 2019 (COVID-19) Situation Report – 99 [cited 2020 Apr 28]. Available from: https://www.who.int/docs/default-source/coronavirus/situation-reports/20200428-sitrep-99-covid-19.pdf?sfvrsn=119fc381_2
3. Wu Z, McGoogan JM. Characteristics of and important lessons from the Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) outbreak in China: Summary of a report of 72314 cases from the Chinese Center for Disease Control and Prevention. *JAMA*. 2020.
4. Du Y. Clinical features of 85 fatal cases of COVID-19 from Wuhan: a retrospective observational study. *Am J Respir Crit Care Med*. 2020.
5. Li LQ. 2019 novel coronavirus patients' clinical characteristics, discharge rate and fatality rate of meta-analysis. *J Med Virol*. 2020.
6. Qiu H, Clinical and epidemiological features of 36 children with coronavirus disease 2019 (COVID-19) in Zhejiang, China: an observational cohort study. *Lancet Infect Dis*. 2020.

7. Su L. The different clinical characteristics of corona virus disease cases between children and their families in China - the character of children with COVID-19. *Emerg Microbes Infect.* 2020;9:707-13.
8. Dong Y. Epidemiology of COVID-19 among children in China. *Pediatrics.* 2020.
9. She J, Liu L, Liu W. COVID-19 epidemic: disease characteristics in children. *J Med Virol.* 2020.
10. Kelvin AA, Halperi S. COVID-19 in children: the link in the transmission chain. *Lancet Infect Dis.* 2020.
11. Brodin P. Why is COVID-19 so mild in children? *Acta Paediatr.* 2020.
12. Hong H. Clinical characteristics of novel coronavirus disease 2019 (COVID-19) in newborns, infants and children. *Pediatr Neonatol.* 2020;61:131-2.
13. Cruz AT, Zeichner SL. COVID-19 in children: initial characterization of the pediatric disease. *Pediatrics.* 2020.
14. Costi S, Caporali R, Cimaz R. Dealing with COVID-19 in a Pediatric Rheumatology Unit in Italy. *Paediatr Drugs,* 2020.
15. Nathan N, Prevost B, Corvol H. Atypical presentation of COVID-19 in young infants. *The Lancet.* 2020.
16. Jones VG.. COVID-19 and Kawasaki disease: novel virus and novel case. *Hosp Pediatr.* 2020.
17. Verstegen RH. Towards therapeutic drug monitoring of TNF inhibitors for children with juvenile idiopathic arthritis: a scoping review. *Rheumatology (Oxford).* 2020;59:386-97.
18. Marino AT, Cimaz R. Risks associated with use of TNF inhibitors in children with rheumatic diseases. *Expert Rev Clin Immunol.* 2019;15:189-98.
19. RQ Cron, Chatham WW. The question of whether to remain on therapy for chronic rheumatic diseases in the setting of the Covid-19 pandemic. *J Rheumatol.* 2020.
20. EG Favalli, Agape E, Caporali R. Incidence and clinical course of COVID-19 in patients with connective tissue diseases: a descriptive observational analysis. *J Rheumatol.* 2020.
21. Xu G. Clinical pathway for early diagnosis of COVID-19: updates from experience to evidence-based practice. *Clin Rev Allergy Immunol.* 2020.
22. Favalli EG. What is the true incidence of COVID-19 in patients with rheumatic diseases? *Ann Rheum Dis.* 2020.

23. Licciardi F. COVID-19 and what pediatric rheumatologists should know: a review from a highly affected country. *Pediatr Rheumatol Online J.* 2020;18:35.
24. Henderso LA. On the alert for cytokine storm: immunopathology in COVID-19. *Arthritis Rheumatol.* 2020.
25. Reynolds SD. Systemic immunosuppressive therapy for inflammatory skin diseases in children: expert-consensus-based guidance for clinical decision making during the COVID-19 pandemic. *Pediatr Dermatol.* 2020.
26. Sociedade Brasileira de Reumatologia [homepage on the Internet]. Atualização das recomendações para os profissionais de saúde sobre o manejo/atendimento de pacientes com doenças reumáticas frente à infecção pelo SARS-Cov-2 [cited 2020 May 20]. Available from: <http://www.reumatologia.org.br/downloads/pdf/Atualiza%C3%A7%C3%B5es%20Recomenda%C3%A7%C3%B5es%20em%20Doen%C3%A7as%20Reumaticas%202029%2004%2020.pdf>