

Gravidade da infecção por COVID-19 em crianças asmáticas: revisão sistemática

Severity of COVID-19 infection in asthmatic children: a systematic review

DOI:10.34119/bjhrv4n3-152

Recebimento dos originais: 05/04/2021

Aceitação para publicação: 03/05/2021

Thayná Brunelly Dórea Martins

Formação acadêmica mais alta: Acadêmica de medicina

Instituição de atuação atual: Universidade Tiradentes - UNIT

Endereço: Av. Murilo Dantas, 300 - Farolândia, Aracaju - SE, CEP: 49032-490

E-mail: thaynaadorea@gmail.com

Maria Eduarda Pontes da Cunha Castro

Formação acadêmica mais alta: Médica especialista em Alergia e Imunologia, Mestre em Ciências da Saúde pela Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto/USP e professora dos cursos de Medicina da Universidade Tiradentes e da Universidade Federal de Sergipe

Instituição de atuação atual: Universidade Tiradentes - UNIT

Endereço: Av. Murilo Dantas, 300 - Farolândia, Aracaju - SE, CEP: 49032-490

E-mail: mariaeduardapcdecastro@gmail.com

David Martins da Silva Mello

Formação acadêmica mais alta: Acadêmico de medicina

Instituição de atuação atual: Universidade Tiradentes - UNIT

Endereço: Av. Murilo Dantas, 300 - Farolândia, Aracaju - SE, CEP: 49032-490

E-mail: davidmsm1@gmail.com

Beatriz Guimarães Ramos

Formação acadêmica mais alta: Acadêmica de medicina

Instituição de atuação atual: Universidade Tiradentes - UNIT

Endereço: Av. Murilo Dantas, 300 - Farolândia, Aracaju - SE, CEP: 49032-490

E-mail: biaguiramos@gmail.com

RESUMO

Introdução: Em dezembro de 2019, a humanidade começou a vivenciar tempos sem precedentes: O surto da COVID-19. Os primeiros casos surgiram em Wuhan, na província de Hubei, China e se espalharam rapidamente para todo o mundo. Causada pelo vírus SARS-CoV-2, a infecção compromete principalmente o sistema respiratório. A asma é uma doença crônica comum na infância e é um problema de saúde que afeta mais de 300 milhões de pessoas no mundo e apresenta, dentre seus principais desencadeantes, as infecções virais. O objetivo do estudo foi avaliar se a asma é um fator de risco para o desenvolvimento de quadros graves da COVID-19 na população pediátrica. Metodologia: Trata-se de uma revisão sistemática de literatura realizada através da plataforma PUBMED em 01 de março de 2021, com descritores "asthma" e "covid-19" e "children",

tendo sido selecionados 6 artigos. Resultados e discussão: Embora a asma seja a comorbidade mais comum entre as crianças infectadas pelo coronavírus, a doença não parece estar associada a quadros graves de COVID-19. Houve redução de exacerbações por diminuição de gatilhos ambientais, pelo distanciamento social e por maior adesão ao tratamento da doença. Conclusão: asmáticas não apresentam pior prognóstico quando infectadas por SARS-CoV-2.

Palavras-Chave: Asma, Crianças, COVID-19, SARS-CoV-2

ABSTRACT

Introduction: In December 2019, humanity began to experience unprecedented times: The outbreak of COVID-19. The first cases arose in Wuhan, in the province of Hubei, China and spread quickly to the whole world. Caused by the SARS-CoV-2 virus, the infection mainly affects the respiratory system. Asthma is a common chronic disease in childhood and it is a health problem that affects more than 300 million people worldwide and has viral infections as one of its main triggers. The objective of the study was to assess whether asthma is a risk factor for the development of serious cases of COVID-19 in the pediatric population. **Methodology:** This is a systematic literature review carried out through the PUBMED platform on March 1, 2021, with the descriptors' asthma "and" covid-19 "and" children ", with 10 articles selected. **Results and discussion:** Although asthma is the most common comorbidity among children infected with the coronavirus, the disease does not appear to be associated with severe cases of COVID-19. There was a reduction in exacerbations due to a decrease in environmental triggers, social distance and greater adherence to the treatment of the disease. **Conclusion:** asthmatics do not have a worse prognosis when infected with SARS-CoV-2.

Keywords: Asthma, Children, COVID-19, SARS-CoV-2

1 INTRODUÇÃO

Em dezembro de 2019, a humanidade começou a vivenciar um tempo sem precedentes: O surto da COVID-19. Os primeiros casos foram descritos em Wuhan, uma cidade da província de Hubei, na China, com rápida disseminação para o mundo. A Organização Mundial de Saúde declarou Emergência de Saúde Pública em âmbito internacional em 20 de janeiro de 2020 e uma pandemia global em 11 de março de 2020.

A doença já infectou mais de 100 milhões de pessoas e levou a óbito mais de 3 milhões de pessoas entre dezembro de 2019 e abril de 2021 (OMS, 2021). Números muito maiores que os dois últimos surtos causados por outros tipos de coronavírus: A Síndrome Respiratória Aguda Grave (SARS), em 2003, e a Síndrome Respiratória do Oriente Médio (MERS), em 2013.

A COVID-19 é causada pelo SARS-CoV-2, um vírus de RNA fita simples, que faz parte de uma família de vírus chamados coronavírus e que possuem quatro subfamílias nomeadas de alfa, beta, gama e delta-coronavírus. Existem 7 subtipos capazes de infectar

seres humanos. Os Beta-coronavírus são relacionados à maior gravidade, enquanto os Alfa-coronavírus à baixa gravidade. O SARS-CoV-2 é um beta-coronavírus (VELAVAN e MEYER, 2020).

A primeira criança a positivar para SARS-CoV-2 foi um menino de 10 anos que havia visitado Wuhan com seus pais e que apresentou quadro assintomático. No entanto, o mesmo possuía opacidades pulmonares em exame radiológico (CHAN et al.2020). Até o momento, foi visto menor comprometimento em crianças, que geralmente apresentam casos mais brandos ou mesmo assintomáticos, e representam de 1 a 10% dos casos (LUDVIGSSON, 2020).

Por se tratar de uma doença que causa maior comprometimento respiratório, aventou-se inicialmente a hipótese de maior gravidade em pacientes portadores de comorbidades, especialmente aqueles com problemas respiratórios. (KIMURA. et al., 2020).

A asma é uma doença crônica comum na infância e é um problema de saúde que afeta todo o mundo. A etiologia da asma está relacionada, além dos fatores genéticos, aos fatores ambientais como as infecções virais. Apresenta como sintomas típicos sibilância, dispneia e tosse (MIKHAIL e GRAYSON, 2019).

O principal objetivo desse estudo foi avaliar se a asma, a doença crônica respiratória mais comum na infância, seria um fator de risco para o desenvolvimento de quadros graves da COVID-19 na população pediátrica.

2 MATERIAIS E MÉTODOS

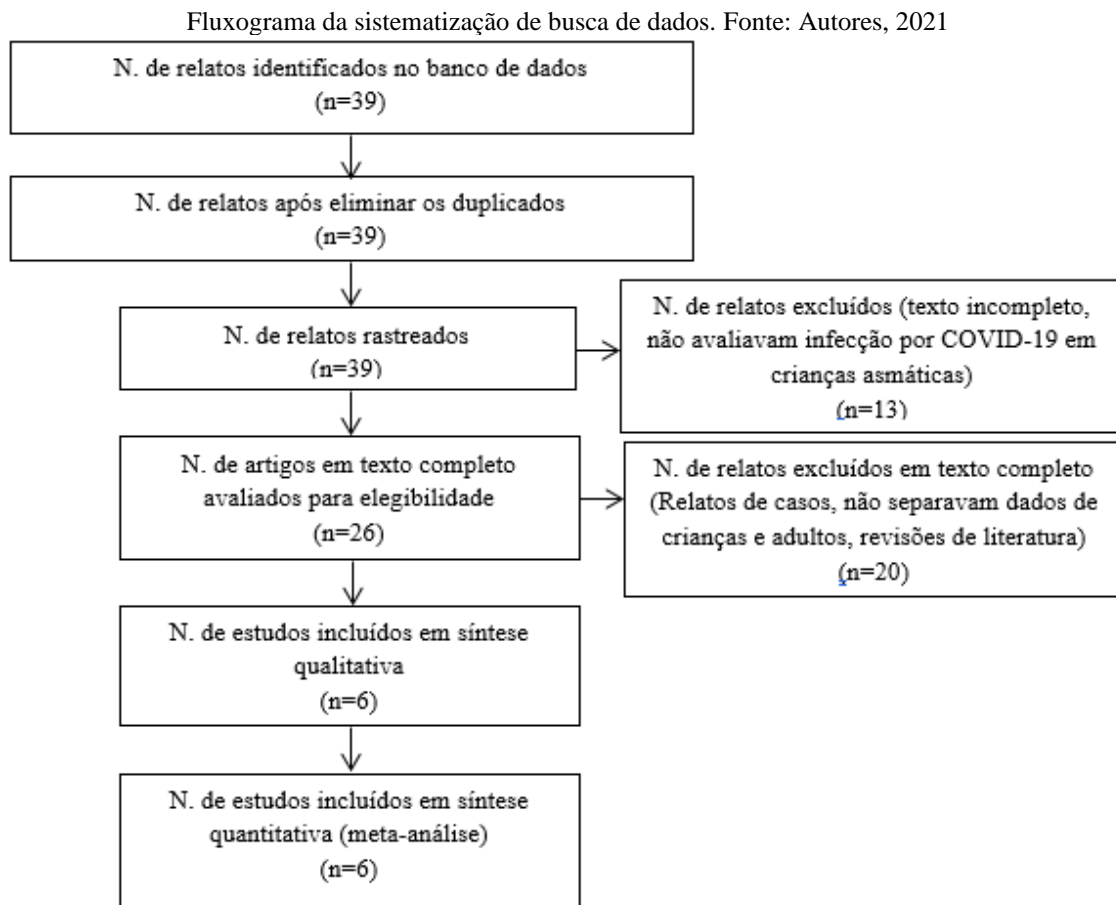
Trata-se de uma revisão sistemática de literatura realizada através da plataforma PUBMED em 01 de março de 2021. Uma busca sistemática foi realizada para avaliar a relação entre Asma e Covid-19 em crianças e adolescentes de 0 a 18 anos. Na pesquisa foram utilizados os seguintes descritores: “asthma” AND “children” AND “COVID-19”.

Os critérios de inclusão foram estudos publicados entre os anos de 2020 e 2021; estudos que abrangessem todos os descritores e palavras-chave selecionadas, que estivessem disponíveis na íntegra e que avaliassem infecção por covid em crianças asmáticas.

Foram excluídos relatos de casos, revisões de literatura e artigos que não separaram os dados entre crianças e adultos.

Ao todo foram encontrados 39 periódicos, vinte e seis artigos preencheram os critérios de inclusão e 20 artigos foram excluídos (artigos 1 relato de caso, 13 revisões de

literatura, 6 artigos que não avaliaram separadamente crianças de adultos). Foram selecionados para a confecção desta revisão sistemática de literatura 6 artigos.



Autoria Própria, 2021

Tabela. Estudos que quantificaram pacientes com quadros leves e os que necessitaram de hospitalização

	Criança asmática com COVID-19	Sintomas leves	Necessidade de hospitalização
CHAO et al. (2020);	11/67 pacientes	11/67 pacientes	0/67 pacientes
DEBIASE et al.(2020);	35/177 pacientes	28/177 pacientes	7/177 pacientes
PAPADOPOULOS et al. (2020);	15/15 pacientes	14/15 pacientes	1/15 pacientes
RUANO et al. (2020);	29/29 pacientes	29/29 pacientes	0/29 pacientes
KRASS et al. (2020)	6/19 pacientes	6/19 pacientes	0/19 pacientes
CIPRANDI et al. (2020);	1/52 pacientes	1/52 pacientes	Não houve relato

Autoria Própria, 2021

3 RESULTADOS E DISCUSSÃO

A asma é uma doença crônica que afeta mais de 300 milhões de pessoas em todo o mundo segundo o The Global Asthma Report 2018, com prevalência de 5 a 10% em

crianças (MIKHAIL e GRAYSON, 2019). É caracterizada pela obstrução reversível do fluxo de ar expiratório causado pela inflamação crônica das vias aéreas, aumento da secreção de muco e hiperresponsividade brônquica (KENNEDY et al, 2019). Tem como principais sintomas tosse seca, taquipnéia, dispnéia e sibilância. Acredita-se que a asma tenha etiologia com componente genético, não modificável, e componentes modificáveis, como as infecções virais na primeira infância. Tais vírus são os gatilhos mais comuns para exacerbação da asma (KENNEDY et al., 2019).

As infecções virais são as principais responsáveis por exacerbações de asma na infância em até 90% dos casos, causadas principalmente pelo Rinovírus, responsável por 60-80% dessas exacerbações atendidas no pronto-socorro, e pelo vírus sincicial respiratório. Outros vírus são influenza, coronavírus, parainfluenza, adenovírus e metapneumovírus (MIKHAIL e GRAYSON, 2019).

Os coronavírus foram descritos pela primeira vez em 1965 após Tyrell e Bynoe cultivarem vírus de pacientes resfriados. São vírus que apresentam um genoma de RNA fita simples, de polaridade positiva e não segmentado. O coronavírus são da ordem *Nidovirales*, que possui 4 famílias: *Coronaviridae*, *Arteriviridae*, *Mesoniviridae* e *Roniviridae*. A família *Coronaviridae* possui 2 subfamílias: *Coronavirinae* e *Torovirinae*. A subfamília *Coronavirinae* possui 4 gêneros: *Alphacoronavirus*, *Betacoronavirus*, *Deltacoronavirus* e *Gammacoronavirus*, onde apenas os 2 primeiros foram descritos infectando seres humanos. O SARS-CoV-2 é um vírus do gênero *Betacoronavirus* (β CoV) na família *Coronaviridae* sob a ordem *Nidovirales* (SANTOS et al., 2015 e HOFFMANN et al., 2020).

O período médio de incubação da doença é de 5,1 dias, os sintomas surgem em aproximadamente 5 dias após esse período. Os infectados apresentam sintomas por 11,5 dias em média a depender do sistema imunológico e idade do paciente (MOHAMADIAN et al., 2021). A doença pode ser assintomática, leve, moderada ou grave. Os principais sintomas em adultos são: tosse seca, febre, dispneia aos pequenos esforços, dores musculares, perda do olfato e paladar, fadiga, dor de cabeça, diarreia entre outros. Vale ressaltar que a patologia pode afetar diversos sistemas no corpo humano e por esse motivo apresenta diversas manifestações clínicas (STRUYF et al., 2020).

Crianças são menos sintomáticas que adultos e idosos e, quando sintomáticas, necessitam menos de hospitalização. Segundo Dados dos Centros de Controle de Doenças (CDC) sobre a COVID - 19, em sua atualização em 31 de agosto de 2020, 96% dos casos em que a idade era conhecida, apenas 8,1% ocorreram em crianças menores de 18 anos e

representaram menos de 0,1% de toda mortalidade. No entanto, o quadro pode ser grave em crianças menores de 1 ano ou portadoras de comorbidades. A resolução do quadro costuma ocorrer entre 1 e 2 semanas (STRUYF et al., 2020).

A COVID-19 é transmitida principalmente por meio de secreções respiratórias de indivíduos infectados que ao entrar em contato com mucosas, principalmente do trato respiratório, inicia o processo de infecção no novo hospedeiro (CARVALHO et al., 2020).

A infecção viral começa com ligação dos vírions com a membrana plasmática das células alvo por meio de uma glicoproteína plasmática. No SARS-Cov-2, a proteína S (Spike), uma proteína transmembrana que facilita a ligação viral com a célula hospedeira, liga-se a enzima conversora de angiotensina 2 (ACE2), receptor do hospedeiro para o vírus que é encontrada em tecidos das vias aérea, pulmões, coração, rins, vasos sanguíneos, entre outros (SANTOS et al., 2015). A captação viral pela clivagem da ACE2 é promovida pela serina protease transmembranar tipo 2 (TMPRSS2), uma protease da célula hospedeira, levando assim o vírus para o meio intracelular. O nucleotídeo viral é então liberado no citoplasma celular e o RNA fará o processo de transcrição e tradução, assim, novos vírions são formados e posteriormente liberados para o meio extracelular (HOFFMANN et al., 2020).

RADZIKOWSKA et al. (2020) realizou uma pesquisa para analisar a expressão de receptores de SARS-CoV-2 em pacientes com comorbidades, como a asma, comparando a um grupo controle sem comorbidades. No grupo controle, não-asmáticos, foi observado expressão de ACE2 abundante no pulmão, principalmente em tecidos epiteliais, como as células epiteliais brônquicas humanas. Biópsias brônquicas demonstraram também que o ACE2 está co-expresso com TMPRSS2. O SLC6A19, transportador de aminoácido neutro que pode bloquear o acesso do TMPRSS2 ao ACE2 e, conseqüentemente, reduzir a infecção ativa, não foi encontrado nessas células e tecidos. Analisando as células epiteliais brônquicas humanas (HBECs) foi possível identificar maior expressão de TMPRSS2 na via aérea de pacientes asmáticos do que no grupo controle, o que sugere uma maior possibilidade de que a clivagem da proteína spike do SARS-CoV-2 seja mais eficiente nesses indivíduos, deixando-os mais susceptíveis à infecção. No entanto, genes relacionados a ACE2 mostraram agrupamento semelhante de co-expressão no controle e na asma. Dessa forma, o estudo sugere que inflamações crônicas subjacentes, como a asma, poderiam levar à regulação positiva de algumas das moléculas relacionadas à infecção pelo SARS-CoV-2, como a ACE2, aumentando a

predisposição desses pacientes. No entanto, outros estudos foram realizados para avaliar o curso da COVID-19 especificamente na população pediátrica, e mostraram que crianças com asma não apresentaram um fator de risco para infecção do SARS-CoV-2. Surpreendentemente, suas exacerbações foram reduzidas durante a pandemia, contrariando o encontrado por RADZIKOWSKA et al. (2020). (RUANO et al., 2020).

Ao estudar biomarcadores de asma, estudo foi realizado com 305 indivíduos de 4 a 60 anos, equilibrada quanto ao sexo (48,9% masculino), onde 49,8% tinham asma. Foi visto que a expressão do gene ACE2 foi significativamente maior conforme o aumento de idade, o que poderia explicar porque, apesar de menor sintomatologia, crianças desempenhariam um papel importante na disseminação do vírus (BUNYAVANICH et al., 2020).

KRASS et al. (2020) realizou um estudo com adolescentes internados, com idade inferior a 18 anos e COVID-19 confirmada por laboratório entre 23 de março e 21 de abril de 2020. Nesse período, vinte e nove pacientes tornaram-se suspeitos, 19(65,5%) deles testaram positivo para COVID-19, e tinham média de idade de 13,9 anos. Os sintomas mais comuns foram dor de garganta (37%), náuseas e vômitos (32%) e tosse (26%). Febre acometeu apenas (5%) paciente. A comorbidade mais comum foi asma (32%). Apenas 1(5%) paciente necessitou de atendimento médico em pronto-socorro. Nenhum paciente necessitou de oxigênio suplementar ou internamento. Quatro (21%) pacientes foram assintomáticos.

RUANO et al. (2020) realizaram estudo em Madrid, Espanha com 212 crianças que possuíam diagnóstico de asma alérgica de acordo com as diretrizes da Global Initiative for Asthma (GINA). As crianças possuíam idade inferior ou igual a 14 anos, com mediana de idade de 10 anos. Sessenta e três eram do sexo masculino, enquanto 76% tinham história familiar de atopia. Foram identificadas 29(14%) crianças como casos prováveis. Todos os pacientes desenvolveram infecção clinicamente leve, sendo sintomas relatados principalmente febre (76%), dor de cabeça (62%), tosse (55%), astenia (52%), mialgia (38%), dispneia (31%), odinofagia (28%), sintomas gastrointestinais (28%) e broncoespasmo leve (24%). O tratamento sintomático foi realizado com Paracetamol (86%), inalador de resgate β -agonista (34%) ou medicamentos para controle da asma em longo prazo (14%). Corticosteroides orais foram utilizados em apenas 1 criança.

Estudo realizado por DEBIASE et al.(2020) no Children's National Hospital, Washington, DC com 177 crianças e adultos jovens com sintomas clínicos e laboratoriais confirmados para COVID-19 mostrou que 133(75%) pacientes não precisaram ser

hospitalizados. Dentre os que precisaram de internação hospitalar, apenas nove (20%) estavam em estado crítico. A média de idade dos pacientes criticamente enfermos foi de 17,3 anos, idade significativamente maior quando comparado à idade média dos não criticamente enfermos que foi de 3,6 anos. No entanto, os extremos de idade na população pediátrica, Crianças <1 ano e adolescentes> 15 anos, foram responsáveis pela maior porcentagem de hospitalizações, uma vez que 14(32%) pacientes possuíam menos de 1 ano de idade e 14(32%) possuíam mais de 15 anos, o que representou um total de 64% das hospitalizações. O diagnóstico de asma foi o mais frequente dentre outras condições médicas subjacentes, presente em 35 pacientes (20%). Embora tenha sido a comorbidade mais prevalente no estudo, não foi mais comum em pacientes hospitalizados, estando presente em apenas 7(16%) pacientes internados, enquanto foi relatada em 28 (21%) pacientes não hospitalizados. Em relação aos criticamente enfermos, o diagnóstico de asma estava presente em 2 dos 11 pacientes (22%) e em 5(14%) dos pacientes não criticamente doentes. Dessa forma, concluiu-se que embora a asma tenha sido a comorbidade mais comum em pacientes pediátricos com infecção por SARS-CoV-2, esse grupo não representou maioria entre os pacientes hospitalizados ou críticos. Isso sugere que exacerbações de asma podem acontecer diante da infecção por SARS-CoV-2, mas os pacientes, em maioria, evoluirão para quadros leves, não sendo um fator de risco relacionado à gravidade da doença (DEBIASE et al., 2020).

O distanciamento social preconizado como forma de reduzir o contágio do SARS-CoV-2 preveniu não apenas a infecção de COVID-19 como também de outras infecções respiratórias como pode ser visto em estudo realizado por KRIVEC et al.(2020), que mostrou que durante a pandemia de COVID-19 as internações de pacientes portadores de asma reduziram significativamente. Em comparação aos últimos 3 anos, no período de 16 de março a 20 de abril de 2020, houve redução nas internações por asma de 71 a 78%. Isso foi atribuído à adesão ao tratamento, menor exposição a aeroalérgenos, melhor qualidade do ar por diminuição de eliminação de gases tóxicos e até mesmo pelo medo dos pais de levar as crianças a hospitais nesse período.

Em estudo realizado por NASCIMENTO et al. (2020) no Hospital Israelita Albert Einstein em São Paulo, Brasil, foram analisadas as internações dos pacientes de 0 a 17 anos com diagnóstico de doenças respiratórias em um período de 5 anos. Compunham a amostra total 2.236 admissões. No período de janeiro de 2015 a março de 2020, período sem isolamento social, as crianças menores de 5 anos representaram 81,3% das internações por doenças respiratórias. No período de abril de 2020 a junho de 2020,

durante o isolamento social, houve redução significativa nas internações, em relação ao mesmo período em anos anteriores, de 45% das internações por doenças respiratórias em crianças menores de 5 anos, além de redução no tempo de internação. Diversos fatores podem ter contribuído para a menor procura por atendimento, incluindo o medo de contágio da COVID-19. No entanto, não houve aumento na busca de pais em como proceder em crises agudas por telefone e as famílias contatadas relataram boa saúde das crianças.

Outros fatores corroboram a hipótese de que a asma na infância não estaria associada a quadros graves de COVID-19. Pesquisa realizada em 37 grandes centros europeus pediátricos de asma e alergia entre setembro de 2019 e julho de 2020 avaliou cerca de 1000 pacientes jovens portadores de asma grave. Esperava-se que ao menos 1% dos jovens tivesse apresentado infecção por COVID-19, no entanto nenhum centro teve conhecimento de pacientes infectados para SARS-CoV-2. Assim, o estudo concluiu que o curso da doença mesmo em pacientes portadores de asma grave é leve ou até mesmo assintomático e que esses pacientes e seus responsáveis foram bem sucedidos em evitar a infecção (KABESCH, 2020).

Em estudo realizado por PAPADOPOULOS et al. (2020), noventa e um especialistas de centros de tratamento de asma no mundo foram questionados sobre a relação da asma com a COVID-19 em seus pacientes, tendo uma população estimada no estudo de mais de 133.000 crianças com asma. Houve casos suspeitos de COVID-19 em 13 dos 91 centros, tendo sido testados 100 pacientes com apenas 15 (15%) obtendo resultados positivos para infecção de SARS-CoV-2. Os sintomas mais frequentemente relatados foram tosse e secreção ou congestão nasal, sendo falta de ar, febre e chiado no peito menos frequentes. Das crianças infectadas por SARS-CoV-2, onze (73%) crianças apresentaram apenas sintomas leves, 3 (20%) crianças apresentaram doença moderada e apenas 1 (6,7%) necessitou de hospitalização. Não houve necessidade de internamento em unidade de terapia intensiva por nenhuma criança. Todos obtiveram recuperação completa.

Em estudo realizado por CHAO et al. (2020) com 1.747 crianças e adolescentes que visitaram o pronto-socorro (PS) de um hospital infantil em Nova York, 194 pacientes foram testados para infecção por SARS-CoV-2, tendo sido comprovada infecção em 67 (34,5%) pacientes. Analisando os pacientes positivos, 11(24,4) possuíam asma, mas essa patologia não esteve relacionada à maior necessidade de internação em unidade de terapia intensiva pediátrica.

CIPRANDI et al. (2020) realizaram um estudo em dois hospitais na Itália que possuíam 52 pacientes pediátricos positivos para infecção por SARS-CoV-2. Dois desses pacientes (4%) possuíam dermatite atópica e rinite alérgica e apenas 1 (2%) paciente possuía asma. De todos os pacientes avaliados, apenas 1 (2%) paciente necessitou de tratamento em unidade de terapia intensiva, não tendo sido relatado se ele possuía alguma comorbidade.

CHAVASSE et al (2020) realizaram um estudo sobre a frequência de apresentações hospitalares agudas com sibilância/asma de crianças e adolescentes de 1 a 17 anos num período de quatro semanas anteriores ao bloqueio nacional no Reino Unido, em 23 de março de 2020, e nas oito semanas seguintes ao bloqueio. Observaram ainda o mesmo período entre 2017 e 2019. Nas semanas anteriores ao bloqueio, a média de pacientes atendidos com sibilância/asma era de 17 por semana, compatível com o mesmo período em anos anteriores. Nas oito semanas após o bloqueio, a média de procura por atendimento de quadros respiratórios agudos caiu para 2 pacientes por semana, uma redução de 90% se comparado ao mesmo período entre 2017 e 2019. fatores podem ter contribuído para o menor número de exacerbações como melhora na qualidade do ar, redução no contato com outros vírus respiratórios em ambientes externos como escola, maior cuidado com higiene dado o momento de pandemia.

4 CONCLUSÃO

Esta é a primeira revisão sistemática sobre o impacto da covid-19 em crianças asmáticas, havendo ainda muito a ser pesquisado sobre o impacto da COVID-19 na população pediátrica portadora de asma. Apesar da grande heterogeneidade metodológica entre os artigos avaliados, no geral as crianças asmáticas não apresentaram pior prognóstico quando infectadas por SARS-CoV-2.

REFERÊNCIAS

RADZIKOWSKA, Urszula et al. Distribution of ACE2, CD147, CD26, and other SARS-CoV-2 associated molecules in tissues and immune cells in health and in asthma, COPD, obesity, hypertension, and COVID-19 risk factors. **Allergy**, v. 75, n. 11, p. 2829-2845, 2020.

CHAO, Jerry Y. et al. Clinical characteristics and outcomes of hospitalized and critically ill children and adolescents with coronavirus disease 2019 at a tertiary care medical center in New York City. *The Journal of pediatrics*, v. 223, p. 14-19. e2, 2020.

DEBIASI, Roberta L. et al. Severe coronavirus disease-2019 in children and young adults in the Washington, DC, metropolitan region. **The Journal of pediatrics**, v. 223, p. 199-203. e1, 2020.

PAPADOPOULOS, Nikolaos G. et al. Impact of COVID-19 on pediatric asthma: practice adjustments and disease burden. **The Journal of Allergy and Clinical Immunology: In Practice**, v. 8, n. 8, p. 2592-2599. e3, 2020.

CIPRANDI, Giorgio et al. Children and adolescents with allergy and/or asthma seem to be protected from coronavirus disease 2019. **Annals of Allergy, Asthma & Immunology**, v. 125, n. 3, p. 361-362, 2020.

RUANO, Francisco Javier et al. Impact of the COVID-19 pandemic in children with allergic asthma. **The Journal of Allergy and Clinical Immunology: In Practice**, v. 8, n. 9, p. 3172-3174. e1, 2020.

KRIVEC, Uros; SELIGER, Andreja Kofol; TURSIC, Janja. COVID-19 lockdown dropped the rate of paediatric asthma admissions. **Archives of Disease in Childhood**, v. 105, n. 8, p. 809-810, 2020.

NASCIMENTO, Milena Siciliano et al. Impact of social isolation due to COVID-19 on the seasonality of pediatric respiratory diseases. **PloS one**, v. 15, n. 12, p. e0243694, 2020.

CHAVASSE, Richard et al. The Indirect Impact of COVID-19 on Children With Asthma. **Archivos de bronconeumologia**, 2020.

KRASS, Polina et al. COVID-19 Outbreak Among Adolescents at an Inpatient Behavioral Health Hospital. **Journal of Adolescent Health**, v. 67, n. 4, p. 612-614, 2020.

BUNYAVANICH, Supinda; DO, Anh; VICENCIO, Alfin. Nasal gene expression of angiotensin-converting enzyme 2 in children and adults. **Jama**, v. 323, n. 23, p. 2427-2429, 2020.

KIMURA, Hiroki et al. Type 2 inflammation modulates ACE2 and TMPRSS2 in airway epithelial cells. **Journal of Allergy and Clinical Immunology**, v. 146, n. 1, p. 80-88. e8, 2020.

KENNEDY, Joshua L.; PHAM, Sarah; BORISH, Larry. Rhinovirus and asthma exacerbations. **Immunology and allergy clinics of North America**, v. 39, n. 3, p. 335, 2019.

MIKHAIL, Irene; GRAYSON, Mitchell H. Asthma and viral infections: An intricate relationship. **Annals of Allergy, Asthma & Immunology**, v. 123, n. 4, p. 352-358, 2019.

HOFFMANN, Markus et al. SARS-CoV-2 cell entry depends on ACE2 and TMPRSS2 and is blocked by a clinically proven protease inhibitor. **cell**, v. 181, n. 2, p. 271-280. e8, 2020.

MOHAMADIAN, Malihe et al. COVID-19; Virologia, Biologia e Novos Diagnósticos de Laboratório. **The journal of gene medicine**, p. e3303, 2020.

STRUYF, Thomas et al. Signs and symptoms to determine if a patient presenting in primary care or hospital outpatient settings has COVID-19 disease. **Cochrane Database of Systematic Reviews**, n. 7, 2020.

KABESCH, Michael. Shielding against SARS-CoV-2 infection is not justified in children with severe asthma. Pediatric Allergy and Immunology, 2020.

SANTOS, Norma Suely de O.; ROMANOS, Maria Teresa V.; WIGG, Marcia Dutra. **Virologia humana**. Grupo Gen-Guanabara Koogan, 2015.

CARVALHO, Jóni Costa et al. Asma e COVID-19: Atualização. **Revista Portuguesa de Imunoalergologia**, v. 28, n. 2, p. 97-109, 2020.

NETWORK, Global Asthma. The Global Asthma Report 2018. Auckland, New Zealand: Global Asthma Network, 2018. (Disponível em: <http://globalasthmareport.org/>, acesso em 30 de abril de 2021)