



LISBOA

UNIVERSIDADE  
DE LISBOA



FACULDADE DE  
**MEDICINA**  
LISBOA

# **TRABALHO FINAL**

## **MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA**

---

Clínica Universitária de Pediatria

### **COVID-19 e asma pediátrica. Que interação?**

Ana Raquel Branco Esteves de Sousa

**Orientado por:**

Professora Doutora Ana Margarida Neves

---

**Junho' 2021**

# Resumo

## COVID-19 e asma pediátrica. Que interação?

Palavras-chave: COVID-19, Asma, Pediatria, Revisão.

### Introdução

COVID-19 é a doença causada pelo novo coronavírus, SARS-CoV-2, considerada pandemia a 11 de Março de 2020 pela Organização Mundial de Saúde (OMS).

Existe uma ampla evidência de que a população pediátrica é menos afetada pela doença apresentando geralmente sintomas leves.

A asma, uma das doenças crónicas mais comuns na criança, foi considerada inicialmente fator de risco para COVID-19. No entanto, apesar das especulações, não é claro se esta pode afetar a suscetibilidade à doença ou a sua gravidade.

### Objetivos

O objetivo deste trabalho é fornecer uma atualização sobre asma pediátrica e COVID-19 de forma a compreender a interação entre ambas.

Pretendemos verificar se a asma pediátrica condiciona um aumento da incidência da infeção ou da gravidade da COVID-19.

### Metodologia

Realizámos uma pesquisa sistemática da literatura (PRISMA) na *Medline* via *PubMed* a 28/08/2020 com o objetivo de encontrar artigos originais que relacionassem COVID-19 e asma pediátrica. Para tal foi usada a seguinte estratégia de pesquisa: *((covid-19) AND ((child) OR (pediatrics))) AND ((allergic asthma) OR (asthma))*. Os critérios de elegibilidade foram artigos originais retrospectivos e descrição de séries de casos clínicos, que

descrevessem a interação entre COVID-19 e asma pediátrica. Foram excluídos artigos de revisão e de opinião. Foi ativada a funcionalidade de notificação por *e-mail* alertando diariamente para a inclusão de novos artigos à pesquisa.

## **Resultados e Conclusão**

Na literatura revista verificou-se que o diagnóstico prévio de asma em idade pediátrica não está associado a uma maior suscetibilidade à infecção por SARS-CoV-2, nem maior gravidade de COVID-19, em comparação com crianças não asmáticas.

# Abstract

## COVID-19 and pediatric asthma. Which interaction?

Keywords: COVID-19, Asthma, Pediatrics, Review.

### Introduction

COVID-19 is the disease caused by the new coronavirus, SARS-CoV-2, considered a pandemic on March 11, 2020 by the World Health Organization (WHO).

There is a large evidence that the pediatric population is less affected by the disease, generally presenting milder symptoms.

Asthma, one of the most common chronic diseases in children, was initially considered a risk factor for COVID-19. However, despite speculation, it is unclear whether this may affect the susceptibility to the disease or the severity.

### Objectives

The objective of this work is to provide an update on pediatric asthma and COVID-19 in order to understand the interaction between both.

We aim to understand if pediatric asthma leads to an increase in the incidence of the infection or in the severity of COVID-19.

### Methodology

We conducted a systematic literature search on Medline via PubMed on 08/28/2020 in order to find original articles that related COVID-19 and pediatric asthma. For this, the following research strategy was used: ((covid-19) AND ((child) OR (pediatrics))) AND ((allergic asthma) OR (asthma)). The eligibility criteria were original retrospective articles and description of clinical case series, describing the interaction between COVID-19 and

pediatric asthma. Review and opinion articles were excluded. The e-mail notification functionality was activated, alerting daily to the inclusion of new articles in the research.

## **Results and Conclusion**

The literature review confirmed that previous diagnosis of allergic asthma in pediatric age is not associated with greater susceptibility to infection by SARS-CoV-2, nor with greater severity of COVID-19, compared to non-asthmatic children.

O Trabalho Final é da exclusiva responsabilidade do seu autor, não cabendo qualquer responsabilidade à FMUL pelos conteúdos nele apresentados.

# Índice

Resumo.....	1
Abstract .....	3
Introdução.....	6
<b>Objetivos</b> .....	7
Materiais e Métodos.....	8
<b>Estratégia de pesquisa</b> .....	8
<b>Critérios de Elegibilidade</b> .....	9
<b>Seleção dos artigos</b> .....	9
Resultados.....	10
<b>Características dos estudos</b> .....	11
<b>Relação entre asma e maior risco de desenvolvimento de COVID-19</b> .....	11
<b>Relação entre asma e gravidade de COVID-19</b> .....	12
Discussão.....	14
<b>Limitações, perspectivas e novos estudos</b> .....	16
Conclusão .....	18
Referências Bibliográficas .....	19

# Introdução

A COVID-19 é uma doença causada pelo vírus da síndrome respiratória aguda grave-coronavírus 2 (SARS-CoV-2). Foi identificada primeiramente em Wuhan, China, em dezembro de 2019. Devido à sua elevada taxa de transmissão, a infecção pelo SARS-CoV-2 rapidamente se disseminou por todo o mundo, tendo sido declarada como emergência global de saúde pública a 30 de janeiro de 2020 e como pandemia a 11 de março de 2020 pela Organização Mundial de Saúde (OMS). Até final de 2020 contabilizaram-se mais de 83 milhões de infecções e mais de 1,8 milhões de mortes em todo o mundo<sup>1</sup>.

Os dados epidemiológicos até ao momento têm demonstrado de forma consistente que as crianças são menos suscetíveis à infecção por SARS-CoV-2 do que os adultos<sup>2</sup>. Quando infetadas, a doença tem, em regra, um curso mais leve, sendo que a maioria não necessita de internamento, quer em enfermaria geral, quer em unidade de cuidados intensivos. A taxa de mortalidade é também muito baixa neste grupo etário<sup>3</sup>.

A infecção por SARS-CoV-2 tem formas de apresentação variáveis, podendo ser assintomática, apresentar um curso clínico ligeiro com febre, tosse seca, fadiga, anósmia, ageusia ou dispneia ou um curso clínico grave com pneumonia, insuficiência respiratória, síndrome de dificuldade respiratória aguda (SDRA), coagulação intravascular disseminada (CID) ou morte<sup>4</sup>.

Particularmente em idade pediátrica foi identificada uma nova síndrome rara, a síndrome inflamatória multissistémica temporamente associado à COVID-19 (PIMS-TS), similar à doença de Kawasaki. A apresentação clínica cursa com febre, doença grave e o envolvimento de dois ou mais sistemas de órgãos (cardíaco, renal, respiratório, hematológico, gastrointestinal, dermatológico ou neurológico), em combinação com evidência laboratorial de inflamação e evidência de infecção por SARS-CoV-2 na criança ou em contactos próximos<sup>5</sup>.

Inicialmente vários fatores foram apontados como potenciais fatores de risco para o desenvolvimento de COVID-19 grave. Entre eles encontravam-se a idade avançada e a presença de algumas co-morbilidades como doenças cardíacas, doenças renais, hipertensão, obesidade, diabetes e doenças respiratórias crónicas<sup>6</sup>.

Paralelamente o Centro para Controle e Prevenção de Doenças e a Academia Americana de Alergia, Asma e Imunologia consideraram a asma um provável fator de risco para COVID-19 grave<sup>7</sup>. Tal seria justificado pelo facto de a COVID-19 afetar predominantemente o trato respiratório e de se saber que as pessoas asmáticas apresentam infeções virais respiratórias mais graves e prolongadas do que os doentes sem asma<sup>8</sup>. No entanto, estudos observacionais primordiais não conseguiram confirmar esta hipótese.

Uma vez que as infeções respiratórias virais são um *trigger* frequente para exacerbações de asma<sup>9</sup>, havia também um risco teórico da COVID-19 poder contribuir para tal. Uma vez mais, os dados existentes até ao momento não parecem apoiar esta teoria. Na verdade, já em 2003 o anterior surto de síndrome respiratória aguda grave por coronavírus não foi associado ao aumento de exacerbações de asma, como havia sido proposto<sup>10</sup>.

Sendo o SARS-CoV-2 um vírus altamente contagioso, a distância social é uma intervenção fulcral para a diminuição da sua propagação. Assim, houve a necessidade de um reajustamento dos serviços de saúde de forma a prestar apoio a todos os doentes tentando simultaneamente protegê-los da COVID-19, com a criação de consultas não presenciais<sup>11</sup>. A telemedicina começou a ser amplamente utilizada seguindo as diretrizes internacionais de asma e alergia, que se atualizaram em resposta à pandemia, causando várias mudanças na prática clínica nos serviços de Imunoalergologia e Pediatria<sup>12</sup>.

## **Objetivos**

Neste artigo é revista de forma sistemática a evidência atual no sentido de fornecer uma atualização sobre asma pediátrica e COVID-19 de forma a compreender a interação entre ambas.

Desta forma, pretendemos avaliar se a asma pediátrica condiciona um aumento da suscetibilidade à infeção ou da gravidade da COVID-19.

# Materiais e Métodos

Foi realizada uma pesquisa sistemática da literatura com o objetivo de rever artigos originais que relacionassem COVID-19 e asma pediátrica. Como base para a realização da revisão sistemática foram usadas as *guidelines* PRISMA<sup>13</sup>.

## Estratégia de pesquisa

Foi realizada uma pesquisa sistemática da literatura na *Medline* via *PubMed* a 28/08/2020. Foi aplicado um filtro para selecionar apenas artigos em que o texto completo estivesse disponível e foi ativada a funcionalidade de notificação via *e-mail* alertando diariamente para a inclusão de novos artigos à pesquisa até 31 de Dezembro de 2020, data definida pelos autores Ana Raquel Sousa e Ana Margarida Neves.

Para pesquisar artigos originais que relacionassem COVID-19 e asma pediátrica foi usada a seguinte estratégia de pesquisa: ("covid 19"[All Fields] OR "covid 19"[MeSH Terms] OR "covid 19 vaccines"[All Fields] OR "covid 19 vaccines"[MeSH Terms] OR "covid 19 serotherapy"[All Fields] OR "covid 19 serotherapy"[Supplementary Concept] OR "covid 19 nucleic acid testing"[All Fields] OR "covid 19 nucleic acid testing"[MeSH Terms] OR "covid 19 serological testing"[All Fields] OR "covid 19 serological testing"[MeSH Terms] OR "covid 19 testing"[All Fields] OR "covid 19 testing"[MeSH Terms] OR "sars cov 2"[All Fields] OR "sars cov 2"[MeSH Terms] OR "severe acute respiratory syndrome coronavirus 2"[All Fields] OR "ncov"[All Fields] OR "2019 ncov"[All Fields] OR (("coronavirus"[MeSH Terms] OR "coronavirus"[All Fields] OR "cov"[All Fields])) AND 2019/11/01:3000/12/31[Date - Publication])) AND ("child"[MeSH Terms] OR "child"[All Fields] OR "children"[All Fields] OR "child s"[All Fields] OR "children s"[All Fields] OR "childrens"[All Fields] OR "childs"[All Fields] OR ("paediatrics"[All Fields] OR "pediatrics"[MeSH Terms] OR "pediatrics"[All Fields] OR "paediatric"[All Fields] OR "pediatric"[All Fields])) AND (((("allergic"[All Fields] OR "allergical"[All Fields] OR "allergically"[All Fields] OR "allergics"[All Fields] OR "allergization"[All Fields] OR "allergizing"[All Fields])) AND ("asthma"[MeSH Terms] OR "asthma"[All Fields] OR "asthmas"[All Fields] OR "asthma s"[All Fields])) OR

("asthma"[MeSH Terms] OR "asthma"[All Fields] OR "asthmas"[All Fields] OR "asthma s"[All Fields])).

## **Critérios de Elegibilidade**

Os critérios de inclusão:

Foram considerados apenas artigos originais prospectivos e retrospectivos e descrição de séries de casos clínicos ou casos clínicos individuais, que descrevessem a interação entre COVID-19 e asma pediátrica.

Foram excluídos artigos de revisão e de opinião e publicações duplicadas.

## **Seleção dos artigos**

Na pesquisa inicial foram identificados 133 artigos. Através da leitura do título e resumo dos artigos e após a aplicação dos critérios de elegibilidade pré-definidos, foram excluídos 111 artigos.

Nos artigos que apresentassem dados de adultos e de crianças, foram extraídos apenas os dados relativos à idade pediátrica.

Os dados dos 23 artigos pré-selecionados foram inseridos numa tabela de *Microsoft Excel*, incluindo nome do primeiro autor, país, período de observação, idade e número de crianças integradas no estudo, número de crianças asmáticas, número de crianças positivas para COVID-19, bem como o subgrupo de crianças asmáticas positivas para COVID-19, resultados do estudo e conclusões.

Após a leitura integral destes 23 artigos, 14 foram excluídos tendo sido 9 artigos analisados e incluídos na revisão.

# Resultados

Autor	Local	Período	Idade	Nº de crianças incluídas no estudo	Nº de crianças asmáticas	Número de crianças positivas para COVID-19	Nº de crianças asmáticas positivas para COVID-19	Maior risco COVID-19	Maior gravidade COVID-19
<b>Hurst et al.<sup>14</sup></b>	Carolina do Norte, EUA	7 abril - 16 julho de 2020	<21 anos	382 (testadas)	34	289	19	Não	-
<b>Ibrahimi et al.<sup>15</sup></b>	Melbourne, Austrália	21 março-19 abril 2020	0-18 anos	433 (testadas)	47	4	1	-	Não
<b>DeBiasi et al.<sup>16</sup></b>	Washington DC, EUA	15 março-30 abril 2020	0-21 anos	1804 (testadas)	-	177	35	-	Não
<b>Chao et al.<sup>17</sup></b>	Montefiore, Nova Iorque, EUA	15 março - 13 abril	≤21 anos	194 (testadas)	-	67	11	-	Não
<b>Picão de Carvalho et al.<sup>18</sup></b>	Lisboa, Portugal	11 março-18 junho	≤18 anos	1278 (testadas)	-	103	3	Não	-
<b>Ciprandi et al.<sup>19</sup></b>	Lombardia e Ligúria, Itália	-	<21 anos	52 (hospitalizadas)	1	52	1	Não	-
<b>Lovinsky-Desiret et al.<sup>20</sup></b>	Nova Iorque, EUA	11 fevereiro-7 maio 2020	<21 anos	55 (hospitalizadas)	13	55	13	-	Não
<b>Du et al.<sup>21</sup></b>	Wuhan, China	28 janeiro-28 fevereiro 2020	0-16 anos	182 (hospitalizadas)	1	182	1	Não	Não
<b>Rabha et al.<sup>22</sup></b>	São Paulo, Brasil	1 março-30 junho 2020	0-18 anos	115 (consultadas e hospitalizadas)	15	115	15	-	Não
<b>Total</b>	-	-	-	4495	111	1044	95	-	-

## **Características dos estudos**

Os 9 artigos da análise final englobam dados de um total de 4495 crianças. Destas, 4091 eram crianças que foram testadas para COVID-19, tendo sido 640 positivas. Outras 404 crianças estudadas foram acompanhadas em ambulatório ou internamento, por serem COVID-19 positivas previamente selecionadas.

Todos os indivíduos estudados tinham idade inferior ou igual a 21 anos.

Apenas 8 artigos especificam o período de observação. Dentro desses 8 artigos, 7 referem-se a períodos compreendidos entre 28 de Janeiro e 30 de Junho de 2020, variando entre si consoante o início do período de confinamento obrigatório decretado pelo respetivo país ou região, e 1 artigo refere-se ao período de 7 de Abril a 16 de Julho de 2020.

Os estudos desenvolveram-se em diferentes localizações geográficas: 4 estudos nos EUA, um estudo em Itália, um estudo na Austrália, um estudo na China, um estudo no Brasil e um estudo em Portugal.

## **Relação entre asma e maior risco de desenvolvimento de COVID-19**

De notar que a prevalência global de asma pediátrica ronda os 14%, existindo variabilidade de região para região, segundo o estudo ISAAC<sup>23</sup>.

Hurst *et al.* observaram 382 crianças testadas para SARS-CoV-2, cujas comorbilidades mais frequentes foram obesidade (IMC > percentil 95; 28%) e asma (9%). Testaram positivo 289 crianças sendo 7% asmáticas, enquanto no subgrupo das crianças não infetadas, 16% eram asmáticas ( $p=0,009$ ). A asma esteve sub-representada nas crianças infetadas em comparação com o subgrupo das crianças não infetadas<sup>14</sup>.

Picão de Carvalho *et al.* estudaram 103 crianças com teste SARS-CoV-2 positivo, sendo que apenas 3 crianças tinham como comorbilidade a asma<sup>18</sup>.

Ciprandi *et al.* observaram 52 crianças e jovens internados com COVID-19, sendo apenas um doente asmático (2%)<sup>19</sup>.

De forma similar, Du *et al.* observaram 182 crianças internadas com COVID-19, sendo apenas uma delas asmática (0,6%)<sup>21</sup>.

Assim, o diagnóstico prévio de asma não esteve associada a um maior risco de infeção SARS-CoV-2 em comparação com crianças não asmáticas. Pelo contrário, alguns estudos chegam a apontar a asma como um fator protetor para COVID-19.

## **Relação entre asma e gravidade de COVID-19**

Ibrahim *et al.* observaram 433 crianças testadas para SARS-CoV-2. Apenas 4 crianças testaram positivo, tendo uma delas um diagnóstico prévio de asma. Quando comparado o curso clínico da COVID-19 nos 4 doentes não pareceu haver diferenças entre a criança asmática e as restantes 3, sendo os sintomas mais comuns odinofagia e cefaleia. Apenas uma das crianças teve febre não sendo a que tinha o diagnóstico prévio de asma. Todas tiveram recuperação total em ambulatório sem necessidade de tratamento ou internamento<sup>15</sup>.

DeBiase *et al.* estudaram 1804 crianças testadas para SARS-CoV-2, tendo 177 tido um resultado positivo (9,8%). Destas 177 crianças, 44 tiveram necessidade de ser hospitalizadas. Embora a asma tenha sido a condição subjacente mais encontrada no estudo, não foi mais comum nas crianças hospitalizadas (7/44; 16%) em comparação com as não hospitalizadas (28/133; 21%;  $P = 0,46$ ). Mesmo dentro do subgrupo das crianças hospitalizadas, não foi mais prevalente nos pacientes críticos (2/11; 22%) em comparação com as crianças não criticamente doentes (5/35; 14%;  $P = 0,62$ )<sup>16</sup>.

Chao *et al.* estudaram 67 crianças e jovens que testaram positivo para SARS-CoV-2, de um total de 194 testados. Dentro do subgrupo de crianças com resultado positivo, 46 foram hospitalizadas e 21 seguidas em ambulatório. As comorbilidades mais frequentes foram obesidade, em primeiro lugar, e asma, em segundo. O estudo apenas nos apresenta o número de doentes com asma no subgrupo das crianças hospitalizadas sendo que das crianças internados em pediatria geral 8 tinham asma (24,2%) e das internadas em UTIP (Unidade Terapia Intensiva Pediátrica) 3 tinham asma (23,1%) ( $p=0,99$ ). A diferença não foi estatisticamente significativa e, portanto, o facto de uma criança ser asmática não condicionou uma maior probabilidade de ter COVID-19 grave e maior necessidade de internamento em UTIP<sup>17</sup>.

Lovinsky-Desir *et al.* observaram 55 crianças hospitalizadas com COVID-19, sendo que 13 tinham um diagnóstico prévio de asma. O curso clínico dos pacientes asmáticos e não asmáticos foi comparado, não se tendo verificado diferenças no tempo de internamento, tempo de intubação, necessidade de traqueostomia, readmissão ou morte<sup>20</sup>.

Du *et al.* não observaram diferenças entre crianças COVID-19 alérgicas e não alérgicas na incidência da doença, características clínicas, laboratoriais e achados imunológicos<sup>21</sup>.

Rabha *et al.* observaram 115 crianças positivas para SARS-CoV-2, sendo 15 delas asmáticas. Não foi encontrada maior gravidade de COVID-19 nas crianças asmáticas em comparação com crianças sem comorbilidades<sup>22</sup>.

Desta forma, estes 6 estudos não apontam a asma como fator de risco para maior gravidade de COVID-19.

# Discussão

Dos 9 artigos integrados nesta revisão, 4 estudos verificaram que o diagnóstico prévio de asma não aumentou a suscetibilidade à infecção por SARS-CoV-2<sup>14,18-19,21</sup>. Ciprandi *et al.* apontam até a asma como fator protetor contra o vírus<sup>19</sup>. Adicionalmente, 6 estudos concluíram que, quando infetadas, as crianças asmáticas não tiveram piores cursos clínicos da doença em comparação com crianças sem comorbidades<sup>15-17,20-22</sup>, afastando a suspeita inicial de que a asma pudesse ser um fator de risco para COVID-19 grave.

Outras revisões sistemáticas já publicadas sobre o tema concluíram, igualmente, que as preocupações iniciais sobre crianças asmáticas poderem ser mais suscetíveis à infecção pelo novo vírus não se concretizaram. No entanto, à data das suas publicações, a literatura existente ainda era muito escassa, sendo um tema ainda controverso e pouco claro<sup>24,25</sup>.

Em relação aos dados em adultos, a literatura disponível até ao momento confirma uma associação entre DPOC e gravidade da COVID-19, mas há ambiguidade em relação à asma. Uma vez que o SARS-CoV-2 foi identificado primeiramente na China, os estudos iniciais sobre as comorbidades mais associadas ao vírus foram publicados nesse país e não apontavam asma ou doença alérgica como fator de risco<sup>26,27</sup>.

À medida que o vírus se propagou pelo mundo, foram publicados artigos europeus e, à semelhança dos iniciais, também não encontraram relação entre asma e COVID-19<sup>28,29</sup>.

No Reino Unido, Docherty *et al.* observaram que a asma foi uma das 5 comorbidades mais reportadas, mas não verificaram nenhuma associação com uma maior mortalidade<sup>30</sup>.

Também em Portugal foram feitos alguns estudos neste sentido direcionados para a idade pediátrica. Num estudo com 200 crianças internadas com COVID-19, apenas 3 eram asmáticas<sup>31</sup>.

Assim, na maioria dos estudos, a asma não esteve associada a um aumento de risco de infecção SARS-CoV-2 ou a formas mais graves da doença, não sendo, ainda assim, tão consensual nos estudos em adultos em comparação com a idade pediátrica.

Os resultados destes estudos, principalmente os preliminares desenvolvidos na China, que não identificaram a asma como fator de risco significativo para doença COVID-19 grave, impulsionaram o surgimento de novos estudos com o objetivo de identificar características fisiopatológicas da asma que pudessem estar associadas a esta baixa incidência de COVID-

19 grave. Sabe-se que o SARS-CoV-2 é transmitido por via respiratória, que se deposita nas mucosas oral ou nasal e que entra nas células do hospedeiro para posterior replicação. Esta entrada é mediada pela ligação da proteína S (*spike protein*) do vírus ao recetor da enzima conversora de angiotensina 2 (ECA2), presente nas células do trato respiratório inferior. Fisiopatologicamente, a enzima (ECA2) está envolvida nos mecanismos regulatórios do sistema renina-angiotensina, moduladores da hipertensão arterial, reduzindo a quantidade de angiotensina II e promovendo uma diminuição da tensão arterial<sup>32</sup>.

A *upregulation* com aumento de expressão do recetor da ECA2 aumenta *in vitro* a suscetibilidade ao SARS-CoV-2. Examinando os fatores de risco para COVID-19 grave, verificou-se que há um *aumento da expressão* do recetor da ECA2 em indivíduos mais idosos, com hipertensão, diabetes e tabagismo, o que poderá explicar a sua associação com a gravidade da doença<sup>33</sup>.

Jackson *et al.* testaram a hipótese de a asma e outras doenças alérgicas condicionarem uma subexpressão do gene ECA2 nas células das vias aéreas de crianças e adultos, o que explicaria a diminuição da suscetibilidade à infeção e que poderia eventualmente estar relacionada com maior presença de outro tipo de recetores nos alérgicos. Os autores observaram que a expressão de ECA2 está significativamente diminuída no epitélio nasal de crianças com sensibilização alérgica e asma, sendo os níveis mais baixos de ECA2 apresentados em crianças com atopia e asma atópica, sendo uma possível explicação para os resultados aqui apresentados<sup>34</sup>.

Sendo o SARS-CoV-2 um vírus altamente contagioso, a distância social é uma intervenção fulcral para a diminuição da sua propagação. Assim, houve a necessidade de um reajustamento dos serviços de saúde com a criação de consultas não presenciais. A telemedicina começou a ser amplamente utilizada seguindo as diretrizes internacionais de asma e alergia, que se atualizaram em resposta à pandemia<sup>12</sup>.

Vários estudos, em diferentes localizações geográficas, compararam o número de consultas e internamentos por asma no mesmo período temporal (Março a Maio), nos últimos 3 a 5 anos. Todos eles observaram uma diminuição do número de consultas e internamentos por asma e um menor tempo médio de internamento. As taxas de mortalidade mantiveram-se semelhantes, bem como a prescrição terapêutica para o controlo da asma<sup>35,36,37</sup>.

Para justificar esta aparente melhoria do controlo da asma, os autores apontam vários fatores decorrentes do aumento das medidas preventivas, como o distanciamento social, o encerramento das escolas, a permanência na residência e uso de equipamento de proteção individual, o que permitiu uma diminuição da exposição a alérgenos externos, melhoria da qualidade do ar<sup>38</sup>, diminuição da prática de exercício físico e diminuição da exposição a outros vírus respiratórios, sendo estes *triggers* já conhecidos para crises de asma<sup>39</sup>.

Por outro lado, o próprio medo do paciente ou familiares, quando ainda se considerava a asma como fator de risco para COVID-19, terá levado ao aumento da adesão à terapêutica para controlo da asma<sup>40</sup>.

Estes resultados são importantes para, no futuro, se tentar alterar a epidemiologia da asma, o que poderá passar por uma reestruturação dos modelos escolares: turmas mais pequenas, corredores amplos e medidas de higiene de nível semelhante às utilizadas durante a pandemia. No geral, medidas que visem diminuir a disseminação viral nas escolas.

### **Limitações, perspetivas e novos estudos**

A maior parte dos estudos existentes até ao momento descrevem números de casos com infeção SARS-CoV-2 por faixa etária, sendo que alguns apenas apresentam dados de adultos, ficando pouco clara a associação entre asma em idade pediátrica e COVID-19 nesses artigos.

Também a suscetibilidade e risco de COVID -19 grave entre as crianças com asma poderá ser diferente dependendo da idade, da gravidade e grau de controlo da doença.

Por outro lado, fica também a dúvida se os resultados aqui apresentados serão transversais a todas as estirpes de SARS-CoV-2 que vão sendo continuamente descobertas e a todos os tipos de asma, uma vez que os resultados apresentados são mais verificados para asma alérgica, havendo até um estudo coreano em população adulta que observou que pacientes com asma não alérgica tiveram um risco maior de positividade do teste SARS-CoV-2 e piores resultados clínicos de COVID-19 do que pacientes com asma alérgica<sup>41</sup>.

Apesar dos dados aqui apresentados, é provável que fatores adicionais além da expressão de ECA2 modulem a resposta ao SARS-CoV-2 em indivíduos com alergia e asma, à semelhança do que ocorre com outros vírus respiratórios, sendo que a sua descoberta pode fornecer informações importantes sobre a patogênese da doença.

Neste âmbito e dado o número limitado de casos em idade pediátrica, mais estudos dirigidos a crianças asmáticas são essenciais para determinar a real associação entre a asma pediátrica e COVID-19.

# Conclusão

Na literatura revista verificou-se que o diagnóstico prévio de asma em idade pediátrica não está associado a uma maior suscetibilidade à infeção por SARS-CoV-2, nem maior gravidade da COVID-19.

# Referências Bibliográficas

---

<sup>1</sup> <https://www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019>. Acessado em 31 de dezembro de 2020.

<sup>2</sup> Davies, N. G., Klepac, P., Liu, Y., Prem, K., Jit, M., CMMID COVID-19 working group, & Eggo, R. M. (2020). Age-dependent effects in the transmission and control of COVID-19 epidemics. *Nature Medicine*, 26(8), 1205–1211. <https://doi.org/10.1038/s41591-020-0962-9>

<sup>3</sup> Ding, Y., Yan, H., & Guo, W. (2020). Clinical characteristics of children with COVID-19: a meta-analysis. *Frontiers in Pediatrics*, 8, 431. <https://doi.org/10.3389/fped.2020.00431>

<sup>4</sup> Wu, Z., & McGoogan, J. M. (2020). Characteristics of and important lessons from the coronavirus disease 2019 (COVID-19) outbreak in China: summary of a report of 72 314 cases from the chinese center for disease control and prevention. *Journal of the American Medical Association*, 323(13), 1239–1242. <https://doi.org/10.1001/jama.2020.2648>

<sup>5</sup> Nakra, N. A., Blumberg, D. A., Herrera-Guerra, A., & Lakshminrusimha, S. (2020). Multi-system inflammatory syndrome in children (MIS-C) following SARS-CoV-2 infection: review of clinical presentation, hypothetical pathogenesis, and proposed management. *Children (Basel)*, 7(7), 69. <https://doi.org/10.3390/children7070069>

<sup>6</sup> Onder, G., Rezza, G., & Brusaferro, S. (2020). Case-fatality rate and characteristics of patients dying in relation to COVID-19 in Italy. *Journal of the American Medical Association*, 323(18), 1775–1776. <https://doi.org/10.1001/jama.2020.4683>

<sup>7</sup> Centers for disease control and prevention. Coronavirus disease 2019 (COVID - 19): people at high risk. <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/need-extra-precautions/asthma.html>. Acessado em 20 de dezembro de 2020.

<sup>8</sup> Corne, J. M., Marshall, C., Smith, S., Schreiber, J., Sanderson, G., Holgate, S. T., & Johnston, S. L. (2002). Frequency, severity, and duration of rhinovirus infections in asthmatic and non-asthmatic individuals: a longitudinal cohort study. *Lancet (London, England)*, 359(9309), 831–834. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(02\)07953-9](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(02)07953-9)

<sup>9</sup> Jartti, T., & Gern, J. E. (2017). Role of viral infections in the development and exacerbation of asthma in children. *The Journal of Allergy and Clinical Immunology*, 140(4), 895–906. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2017.08.003>

<sup>10</sup> Van Bever, H. P., Chng, S. Y., & Goh, D. Y. (2004). Childhood severe acute respiratory syndrome, coronavirus infections and asthma. *Pediatric Allergy and Immunology : official*

---

publication of the European Society of Pediatric Allergy and Immunology, 15(3), 206–209. <https://doi.org/10.1111/j.1399-3038.2004.00137.x>

<sup>11</sup> Wosik, J., Fudim, M., Cameron, B., Gellad, Z. F., Cho, A., Phinney, D., Curtis, S., Roman, M., Poon, E. G., Ferranti, J., Katz, J. N., & Tchong, J. (2020). Telehealth transformation: COVID-19 and the rise of virtual care. *Journal of the American Medical Informatics Association*, 27(6), 957–962. <https://doi.org/10.1093/jamia/ocaa067>

<sup>12</sup> Global strategy for asthma management and prevention (2020 update). [https://ginasthma.org/wp-content/uploads/2020/04/GINA-2020-full-report\\_-final-\\_wms.pdf](https://ginasthma.org/wp-content/uploads/2020/04/GINA-2020-full-report_-final-_wms.pdf)

<sup>13</sup> Moher, D., Liberati, A., Tetzlaff, J., Altman, D. G., & PRISMA Group (2010). Preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses: the PRISMA statement. *International Journal of Surgery (London, England)*, 8(5), 336–341. <https://doi.org/10.1016/j.ijsu.2010.02.007>

<sup>14</sup> Hurst, J. H., Heston, S. M., Chambers, H. N., Cunningham, H. M., Price, M. J., Suarez, L., Crew, C. G., Bose, S., Aquino, J. N., Carr, S. T., Griffin, S. M., Smith, S. H., Jenkins, K., Pfeiffer, T. S., Rodriguez, J., DeMarco, C. T., De Naeyer, N. A., Gurley, T. C., Louzao, R., Zhao, C., Kelly, M. S. (2020). SARS-CoV-2 Infections among children in the biospecimens from respiratory virus-exposed kids (BRAVE Kids) study. *Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America*, ciaa1693. Advance online publication. <https://doi.org/10.1093/cid/ciaa1693>

<sup>15</sup> Ibrahim, L. F., Tosif, S., McNab, S., Hall, S., Lee, H. J., Lewena, S., Daley, A. J., Crawford, N. W., Steer, A. C., Bryant, P. A., & Babl, F. E. (2020). SARS-CoV-2 testing and outcomes in the first 30 days after the first case of COVID-19 at an Australian children's hospital. *Emergency Medicine Australasia*, 32(5), 801–808. <https://doi.org/10.1111/1742-6723.13550>

<sup>16</sup> DeBiasi, R. L., Song, X., Delaney, M., Bell, M., Smith, K., Pershad, J., Ansusinha, E., Hahn, A., Hamdy, R., Harik, N., Hanisch, B., Jantusch, B., Koay, A., Steinhorn, R., Newman, K., & Wessel, D. (2020). Severe coronavirus disease-2019 in children and young adults in the Washington, DC, Metropolitan Region. *The Journal of Pediatrics*, 223, 199–203.e1. <https://doi.org/10.1016/j.jpeds.2020.05.007>

<sup>17</sup> Chao, J. Y., Derespina, K. R., Herold, B. C., Goldman, D. L., Aldrich, M., Weingarten, J., Ushay, H. M., Cabana, M. D., & Medar, S. S. (2020). 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*, 223, 14–19.e2. <https://doi.org/10.1016/j.jpeds.2020.05.006>

<sup>18</sup> Picão de Carvalho, C., Castro, C., Sampaio Graça, I., Lorenzo, C., Barbosa Rodrigues, A., Inácio, R., Prata, F., Mouzinho, A., Pinto, S., & Marques, J. G. (2020). Série de casos de 103 crianças com infeção por SARS-CoV-2 em Portugal [case series of 103 children with SARS-

---

CoV-2 infection in Portugal]. *Acta Medica Portuguesa*, 33(12), 795–802. <https://doi.org/10.20344/amp.14537>

<sup>19</sup> Ciprandi, G., Licari, A., Filippelli, G., Tosca, M. A., & Marseglia, G. L. (2020). Children and adolescents with allergy and/or asthma seem to be protected from coronavirus disease 2019. *Annals of allergy, asthma & immunology: official publication of the American College of Allergy, Asthma, & Immunology*, 125(3), 361–362. <https://doi.org/10.1016/j.anai.2020.06.001>

<sup>20</sup> Lovinsky-Desir, S., Deshpande, D. R., De, A., Murray, L., Stingone, J. A., Chan, A., Patel, N., Rai, N., DiMango, E., Milner, J., & Kattan, M. (2020). Asthma among hospitalized patients with COVID-19 and related outcomes. *The Journal of Allergy and Clinical Immunology*, 146(5), 1027–1034.e4. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2020.07.026>

<sup>21</sup> Du, H., Dong, X., Zhang, J. J., Cao, Y. Y., Akdis, M., Huang, P. Q., Chen, H. W., Li, Y., Liu, G. H., Akdis, C. A., Lu, X. X., & Gao, Y. D. (2020). Clinical characteristics of 182 pediatric COVID-19 patients with different severities and allergic status. *Allergy*, 76(2), 510–532. <https://doi.org/10.1111/all.14452>

<sup>22</sup> Rabha, A. C., Oliveira Junior, F. I., Oliveira, T. A., Cesar, R. G., Fongaro, G., Mariano, R. F., Camargo, C. N., Fernandes, F. R., & Wandalsen, G. F. (2020). Clinical manifestations of children and adolescents with covid-19: report of the first 115 cases from sabará hospital infantil. *Revista Paulista de Pediatria: orgao oficial da Sociedade de Pediatria de Sao Paulo*, 39, e2020305. <https://doi.org/10.1590/1984-0462/2021/39/2020305>

<sup>23</sup> Mallol, J., Crane, J., von Mutius, E., Odhiambo, J., Keil, U., Stewart, A., & ISAAC Phase Three Study Group (2013). The international study of asthma and allergies in childhood (ISAAC) phase three: a global synthesis. *Allergologia et Immunopathologia*, 41(2), 73–85. <https://doi.org/10.1016/j.aller.2012.03.001>

<sup>24</sup> Castro-Rodriguez, J. A., & Forno, E. (2020). Asthma and COVID-19 in children - a systematic review and call for data. *MedRxiv: the preprint server for health sciences*, 2020.05.04.20090845. <https://doi.org/10.1101/2020.05.04.20090845>

<sup>25</sup> Abrams, E. M., Sinha, I., Fernandes, R. M., & Hawcutt, D. B. (2020). Pediatric asthma and COVID-19: The known, the unknown, and the controversial. *Pediatric Pulmonology*, 55(12), 3573–3578. <https://doi.org/10.1002/ppul.25117>

<sup>26</sup> Zhang, J. J., Dong, X., Cao, Y. Y., Yuan, Y. D., Yang, Y. B., Yan, Y. Q., Akdis, C. A., & Gao, Y. D. (2020). Clinical characteristics of 140 patients infected with SARS-CoV-2 in Wuhan, China. *Allergy*, 75(7), 1730–1741. <https://doi.org/10.1111/all.14238>

<sup>27</sup> Lupia, T., Scabini, S., Mornese Pinna, S., Di Perri, G., De Rosa, F. G., & Corcione, S. (2020). 2019 novel coronavirus (2019-nCoV) outbreak: A new challenge. *Journal of Global Antimicrobial Resistance*, 21, 22–27. <https://doi.org/10.1016/j.jgar.2020.02.021>

- 
- <sup>28</sup> Grasselli, G., Zangrillo, A., Zanella, A., Antonelli, M., Cabrini, L., Castelli, A., Cereda, D., Coluccello, A., Foti, G., Fumagalli, R., Iotti, G., Latronico, N., Lorini, L., Merler, S., Natalini, G., Piatti, A., Ranieri, M. V., Scandroglio, A. M., Storti, E., Cecconi, M. (2020). Baseline characteristics and outcomes of 1591 patients infected with SARS-CoV-2 admitted to ICUs of the Lombardy region, Italy. *Journal of the American Medical Association*, 323(16), 1574–1581. <https://doi.org/10.1001/jama.2020.5394>
- <sup>29</sup> Barrasa, H., Rello, J., Tejada, S., Martín, A., Balziskueta, G., Vinuesa, C., Fernández-Miret, B., Villagra, A., Vallejo, A., San Sebastián, A., Cabañes, S., Iribarren, S., Fonseca, F., Maynar, J., & Alava COVID-19 Study Investigators (2020). SARS-CoV-2 in spanish intensive care Units: early experience with 15-day survival in Vitoria. *Anaesthesia, Critical Care & Pain Medicine*, 39(5), 553–561. <https://doi.org/10.1016/j.accpm.2020.04.001>
- <sup>30</sup> Docherty A.B., Harrison E.M., Green C.A., Hardwick H.E., Pius R., Norman L. et al. (2020). Features of 16,749 hospitalised UK patients with COVID -19 using the ISARIC WHO clinical characterisation protocol. *MedRxiv*. <https://doi.org/10.1101/2020.04.23.20076042>.
- <sup>31</sup> Saraiva, B. M., Garcia, A. M., Silva, T. M., Gouveia, C., & Brito, M. J. (2021). Clinical and therapeutic approach to hospitalized COVID-19 patients: a pediatric cohort in Portugal. *Acta Medica Portuguesa*, 10.20344/amp.15360. Advance online publication. <https://doi.org/10.20344/amp.15360>
- <sup>32</sup> Jia, H. P., Look, D. C., Shi, L., Hickey, M., Pewe, L., Netland, J., Farzan, M., Wohlford-Lenane, C., Perlman, S., & McCray, P. B., Jr (2005). ACE2 receptor expression and severe acute respiratory syndrome coronavirus infection depend on differentiation of human airway epithelia. *Journal of Virology*, 79(23), 14614–14621. <https://doi.org/10.1128/JVI.79.23.14614-14621.2005>
- <sup>33</sup> Brake, S. J., Barnsley, K., Lu, W., McAlinden, K. D., Eapen, M. S., & Sohal, S. S. (2020). Smoking Upregulates Angiotensin-converting enzyme-2 receptor: a potential adhesion site for novel coronavirus SARS-CoV-2 (Covid-19). *Journal of Clinical Medicine*, 9(3), 841. <https://doi.org/10.3390/jcm9030841>
- <sup>34</sup> Jackson, D. J., Busse, W. W., Bacharier, L. B., Kattan, M., O'Connor, G. T., Wood, R. A., Visness, C. M., Durham, S. R., Larson, D., Esnault, S., Ober, C., Gergen, P. J., Becker, P., Togias, A., Gern, J. E., & Altman, M. C. (2020). Association of respiratory allergy, asthma, and expression of the SARS-CoV-2 receptor ACE2. *The Journal of Allergy and Clinical Immunology*, 146(1), 203–206.e3. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2020.04.009>
- <sup>35</sup> Araujo, O. R., Almeida, C. G., Lima-Setta, F., Prata-Barbosa, A., Colleti Junior, J., & Brazilian Research Network in Pediatric Intensive Care (BRnet-PIC) (2020). The impact of the novel coronavirus on brazilian PICUs. *Pediatric Critical Care Medicine: a journal of the society of critical care medicine and the world federation of pediatric intensive and critical care societies*. Advance online publication. <https://doi.org/10.1097/PCC.0000000000002583>

---

<sup>36</sup> Taquechel, K., Diwadkar, A. R., Sayed, S., Dudley, J. W., Grundmeier, R. W., Kenyon, C. C., Henrickson, S. E., Himes, B. E., & Hill, D. A. (2020). Pediatric asthma health care utilization, viral testing, and air pollution changes during the COVID-19 pandemic. *The Journal of Allergy and Clinical Immunology*. In practice, S2213-2198(20)30824-2. Advance online publication. <https://doi.org/10.1016/j.jaip.2020.07.057>

<sup>37</sup> Chavasse, R., Almario, A., Christopher, A., Kappos, A., & Shankar, A. (2020). The indirect impact of COVID-19 on children with asthma. *Archivos de bronconeumologia*, 56(11), 768–769. Advance online publication. <https://doi.org/10.1016/j.arbres.2020.07.003>

<sup>38</sup> Liu, F., Wang, M., & Zheng, M. (2021). Effects of COVID-19 lockdown on global air quality and health. *The Science of the Total Environment*, 755(Pt 1), 142533. <https://doi.org/10.1016/j.scitotenv.2020.142533>

<sup>39</sup> McCarty, J. C., & Ferguson, B. J. (2014). Identifying asthma triggers. *Otolaryngologic Clinics of North America*, 47(1), 109–118. <https://doi.org/10.1016/j.otc.2013.08.012>

<sup>40</sup> Gajaweera, H., Oladele, D., & Connett, G. (2021). Evaluation of the impact of shielding to avoid COVID-19 infection on respiratory symptoms in children with severe asthma. *Archives of Disease in Childhood*, 106(4), e23. <https://doi.org/10.1136/archdischild-2020-320498>

<sup>41</sup> Yang, J. M., Koh, H. Y., Moon, S. Y., Yoo, I. K., Ha, E. K., You, S., Kim, S. Y., Yon, D. K., & Lee, S. W. (2020). Allergic disorders and susceptibility to and severity of COVID-19: A nationwide cohort study. *The Journal of Allergy and Clinical Immunology*, 146(4), 790–798. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2020.08.008>

---

.