

Fármacos utilizados no tratamento do COVID-19 em pediatria: revisão integrativa Drugs used for COVID –19 treatment in pediatrics: an integrative review

Kennedy Ferreira Bonifácio ¹

Sarah Kelly Souza de Carvalho Faria²

Alcidésio Sales de Souza Júnior ³

¹Residente em Saúde da Criança - Escola Superior de Saúde (ESCS) – Secretaria de Estado de Saúde do Distrito Federal. Graduado em Farmácia pela Universidade de Brasília (UnB). Contato: kennedyf679@gmail.com

²Residente em Saúde da Criança- Escola Superior de Saúde (ESCS) – Secretaria de Estado de Saúde do Distrito Federal. Graduada em Farmácia pela Universidade de Brasília (UnB). Contato: skscarvalho@gmail.com

³Doutor em Desenvolvimento Inovação Tecnológica em Medicamentos pela Universidade Federal do Ceará/UFRN/UFRPE/UFPB, Preceptor do Programa de Residência Multiprofissional em Saúde da Criança, Hospital Materno Infantil de Brasília. Contato: alcidessiojr@gmail.com

RESUMO

A pandemia causada pelo novo coronavírus (2019-nCoV) tem causado milhares de mortes, sendo buscadas vacinas ou tratamentos específicos. Crianças não têm apresentado alta gravidade. Pretendeu-se identificar tratamentos disponíveis para a pediatria. Realizou-se revisão bibliográfica integrativa, incluindo estudos publicados entre o período de 1º de Janeiro e 24 de Abril de 2020, utilizando-se as palavras-chave: *2019-nCOV*; *COVID-19*; *SARS-CoV-2* e *Pediatrics*. Foram pesquisados os bancos de dados PubMed, Periódicos CAPES, Science Direct, Scielo, Biblioteca Virtual em Saúde e Lilacs. Um total de 10 artigos foram considerados elegíveis. Entre as principais classes terapêuticas citadas estavam os antivirais lopinavir/ritonavir, oseltamivir, o uso do interferon e de imunoglobulinas. Quase todos os tratamentos mencionados foram considerados potencialmente eficazes contra o COVID-19, no entanto ensaios clínicos são necessários para tal confirmação visto que há

poucos estudos e que o uso dos medicamentos mencionados se encontra baseado no tratamento de outras doenças respiratórias.

Palavras-chave: 2019-nCoV; COVID-19; SARS-CoV-2; Pediatrics.

ABSTRACT

The pandemic caused by the new coronavirus (2019-nCoV) has been causing thousands of deaths, being searched vaccines or specific treatments. Children have not shown high severity. The aim of this article was to identify available treatments for children. An integrative review of studies recently published between January 1st and April 24th of 2020 was carried out, using the keywords: 2019-nCoV; COVID-19; SARS-CoV-2 and pediatrics. The PubMed, Periódicos CAPES, Science Direct, Scielo, Biblioteca Virtual em Saúde and Lilacs databases were searched. A total of 10 articles were considered eligible. Among the main therapeutic classes cited were antivirals lopinavir/ritonavir, oseltamivir, the use of interferon and immunoglobulins. Almost all the treatments mentioned were considered to be potentially effective against COVID-19, however clinical trials are necessary for such confirmation since there are few studies and the use of the mentioned drugs is based on the treatment of other respiratory diseases.

Keywords: 2019-nCoV; COVID-19; SARS-CoV-2; Pediatrics.

INTRODUÇÃO

Casos graves relacionados a complicações respiratórias têm sido reportados desde dezembro de 2019 na China, levando a Organização Mundial da Saúde (OMS) a emitir alerta sobre a circulação de um novo coronavírus (2019-nCoV), causador da síndrome respiratória aguda severa 2 (SARS-CoV-2)¹. Os sintomas mais comuns da infecção incluem febre, coriza, tosse, dispneia, além de pneumonia em casos mais complexos². A gravidade da manifestação do novo coronavírus pode ser influenciada pela presença de comorbidade no indivíduo afetado, a exemplo de hipertensão e obesidade³.

Segundo dados do *Centers for Disease Control and Prevention* (CDC) até o início do mês de abril, mais de 890 mil casos haviam sido reportados ao redor do mundo com mais de 45 mil mortos, incluindo 290.279 infectados nos Estados Unidos dos quais 5.443 vieram a óbito. Entre os 149.082 casos dos quais a idade era conhecida, 2.572 eram menores de 18 anos, sendo a maioria dos casos de baixa severidade, embora tenham sido reportadas 3 mortes

infantis no mesmo período⁴. Em relação ao Brasil, até a data de 29 de abril de 2020 haviam 78.162 casos, sendo a região sudeste a mais afetada, com um total de óbitos de 5.466⁵. Essa mortalidade é baixa em indivíduos abaixo de 19 anos, tendo sido registrados 9 óbitos pela SARS-CoV-2⁶.

Algumas hipóteses têm sido levantadas em torno da predominância de casos leves em crianças acometidas pelo COVID-19. A infecção mais branda na infância pode ser atribuída ao sistema imunológico ainda em desenvolvimento, sendo assim, o esperado é que a resposta inflamatória não seja tão pronunciada quanto em um adulto⁷. A presença de receptores conversores de angiotensina 2 (ACE2) no corpo humano pode ter papel determinante no desenvolvimento da doença. Isso aconteceria devido ao fato do receptor ACE2 também interagir com o 2019-nCoV⁸. É possível que na infância a expressão dessa proteína seja reduzida e uma vez que a entrada do vírus nos pneumócitos dependa dessa interação, o resultado seria a baixa susceptibilidade de crianças ao novo coronavírus⁹.

As terapias medicamentosas adotadas atualmente no tratamento de infecções por COVID-19, fazem referência ao uso de antivirais e glicocorticoides como adjuvantes em quadros mais graves. Ainda que haja estudos sobre o uso desses medicamentos a maior parte está relacionada à população adulta, sendo necessário a adaptação dessas condutas para pediatria¹. Dessa forma, pretende-se identificar possíveis tratamentos farmacológicos destinados a crianças infectadas pelo 2019-nCoV.

MÉTODOS

Uma revisão bibliográfica integrativa foi realizada, sendo usadas as palavras-chave “2019-nCoV” ou “COVID-19” ou “SARS-CoV-2” e “Pediatrics” nos bancos de dados PubMed, Periódicos CAPES, *Science Direct*, *Scielo*, Biblioteca Virtual em Saúde e Lilacs. Para serem incluídos os artigos deveriam estar escritos na língua inglesa, terem sido publicados entre o período de 1º de janeiro e 24 de abril de 2020 e deveriam mencionar no título ou resumo do manuscrito tratamentos utilizados para o COVID-19 em pacientes pediátricos. Dos artigos inicialmente selecionados, foram excluídos aqueles que não discorriam sobre tratamentos em seu conteúdo, além daqueles que estavam duplicados. Outras referências foram buscadas nos estudos incluídos, utilizando-se os mesmos critérios de inclusão e exclusão mencionados anteriormente. Os resultados foram apresentados em forma de texto.

RESULTADOS

De um total de 195 artigos inicialmente identificados nas bases de dados, somente 7 artigos foram considerados elegíveis após a remoção de duplicatas e considerando os critérios de exclusão e inclusão predeterminados para este estudo. Outros três artigos foram incluídos após as referências dos artigos selecionados serem verificadas, totalizando 10 artigos (Tabela I). Dentre as reações adversas dos fármacos descritos para o tratamento do COVID-19, verificou-se uma variedade de eventos a depender da dose ou da susceptibilidade do indivíduo (Tabela II).

DISCUSSÃO E CONCLUSÃO

Esta revisão foi realizada em estudos publicados recentemente sobre o tratamento da doença COVID-19 em pacientes pediátricos. A farmacoterapia do COVID-19 em pediatria ainda é escassa, sendo os artigos encontrados relacionados a relatos de casos e revisões da literatura o que limita abordar terapias seguras e eficazes para essa população.

Os artigos analisados citavam um conjunto de ações e tratamentos, portanto não se sabe ao certo se a recuperação dos pacientes se deu necessariamente pelos medicamentos citados ou aos cuidados clínicos gerais recebidos. Parte desses artigos abordavam a farmacoterapia em caráter experimental, não tendo dados robustos que indiquem a eficácia desses fármacos. Alguns estudos citaram a eficácia de alguns dos medicamentos *in vitro*^{12,17} ou no tratamento de outras doenças como a síndrome respiratória do Oriente Médio (MERS)^{12,14,17} e a síndrome respiratória aguda grave (SARS)^{14,16,17} em crianças e/ou adultos, sugerindo potenciais efeitos benéficos, embora os dados sejam muito preliminares para serem usados como justificativa para uso clínico no tratamento do SARS-CoV-2.

Os medicamentos mais mencionados na Tabela I para o tratamento do COVID-19 pertencem a classe dos antivirais (remdesivir, lopinavir/ritonavir e ribavirina) destes somente a ribavirina foi citada por *Zimmermann et al*¹⁷ como ineficaz ou até mesmo prejudicial devido ao seu potencial em causar anemia hemolítica ou disfunção do fígado. *Chiotos et al*¹² contraindica a associação de ribavirina com lopinavir/ritonavir em crianças devido a sua potencial toxicidade, mencionada anteriormente, e ausência de estudos que comprovem sua eficácia.

A associação lopinavir/ritonavir foi citada por *Chiotos et al*¹² em comparação com o uso do remdesivir em um dos estudos mencionados no artigo, o remdesivir apresentou bons resultados clínicos no tratamento de MERS enquanto a associação lopinavir/ritonavir teve resultados inconsistentes ou de menor magnitude, não sendo mencionada tal comparação no

tratamento do SARS-CoV-2. *Chandwani e Shuter*³¹, ao analisarem esses fármacos no tratamento do HIV em sua revisão, concluíram que os perfis de segurança, eficácia e farmacocinética em pacientes pediátricos com menos de 6 meses de idade não foram estabelecidos sendo os efeitos colaterais mais frequentemente relatados diarreia, náusea e vômito.

Embora citado em 6 dos artigos analisados a eficácia do interferon para o tratamento do COVID-19 é inconclusiva. *Zimmermann et al*¹⁷ cita o uso do interferon, lopinavir/ritonavir e glicocorticoides para tratar pacientes pediátricos infectados pelo 2019-nCoV que apresentem complicações (choque séptico, encefalite, etc), porém o mesmo questiona a eficácia do interferon visto que não há benefícios claros em relação ao uso do mesmo no tratamento da SARS ou MERS. *Shen et al*¹⁶ afirma que o uso do interferon pode reduzir a carga viral no início da infecção.

Esta revisão de literatura apresenta limitações em decorrência de haver escassez no número de estudos disponíveis que envolvam a população pediátrica. Informações detalhadas dos tratamentos utilizados e suas eficácias ainda são incertas e de caráter experimental, sendo os antivirais mais relatados nos artigos consultados. Apesar disso, pesquisadores do mundo estão empenhados em buscar alternativas a fim de encontrarem tratamentos eficazes e seguros para pessoas infectadas por esse vírus.

CONFLITOS DE INTERESSE

Sem conflitos de interesse.

REFERÊNCIAS

1. Tezer H, Demirdağ T. Novel coronavirus disease (COVID-19) in children. *Turkish Journal of Medical Sciences*. 2020; 50: 592-603. <https://doi.org/10.3906/sag-2004-174>
2. Rothan H, Byrareddy S. The epidemiology and pathogenesis of coronavirus disease (COVID-19) outbreak. *Journal of Autoimmunity*. 2020; 109: 102433. <https://doi.org/10.1016/j.jaut.2020.102433>
3. Muniyappa R, Gubbi S. COVID-19 pandemic, coronaviruses, and diabetes mellitus. *American Journal of Physiology-Endocrinology and Metabolism*. 2020; 318 (5): 736-741.

4. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Coronavirus Disease 2019 in Children — United States, February 12–April 2, 2020. *Morbidity and Mortality Weekly Report*, v.69, n. 14, 2020.
5. Brasil. Ministério Da Saúde. Coronavírus/Brasil. Painel Coronavírus. Disponível em: <<https://covid.saude.gov.br/>>. Acesso em 30 abr. 2020.
6. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Boletim Epidemiológico. COE Nº 11, Abr. 2020. Disponível em: <https://www.saude.gov.br/images/pdf/2020/April/18/2020-04-17---BE11---Boletim-do-COE-21h.pdf>.
7. Li Y, Guo F, Cao Y, Li L, Guo Y. Insight into COVID-2019 for pediatricians. *Pediatric Pulmonology*. 2020; 55 (5).
8. Vaduganathan M, Vardeny O, Michel T, McMurray J, Pfeffer M, Solomon S. Renin–Angiotensin–Aldosterone System Inhibitors in Patients with Covid-19. *New England Journal of Medicine*. 2020;382(17):1653-1659. <https://doi.org/10.1056/NEJMsr2005760>.
9. Yonker L, Shen K. Lessons unfolding from pediatric cases of COVID-19 disease caused by SARS-CoV-2 infection. *Pediatric Pulmonary*. 2020; 55 (5): 1085-1086. <https://doi.org/10.1002/ppul.24748>
10. Calvo C, López-Hortelano M, Vicente J, Martínez J. Recommendations on the clinical management of the COVID-19 infection by the «new coronavirus» SARS-CoV2. Spanish Paediatric Association working group. *Anales de Pediatría (English Edition)*. 2020.
11. Li Y, Guo F, Cao Y, Li L, Guo Y. Insight into COVID-2019 for pediatricians. *Pediatric Pulmonology*. 2020;55(5).
12. Chiotos K, Hayes M, Kimberlin D, Jones S, James S, Pinninti S et al. Multicenter Initial Guidance on Use of Antivirals for Children With Coronavirus Disease 2019/Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2. *Journal of the Pediatric Infectious Diseases Society*. 2020.
13. Sun D, Li H, Lu X, Xiao H, Ren J, Zhang F et al. Clinical features of severe pediatric patients with coronavirus disease 2019 in Wuhan: a single center’s observational study. *World Journal of Pediatrics*. 2020. <https://doi.org/10.1007/s12519-020-00354-4>
14. Lu Q, Shi Y. Coronavirus disease (COVID-19) and neonate: What neonatologist need to know. *Journal of Medical Virology*. 2020; 92 (6):564-567.

15. Chen Z, Fu J, Shu Q, Chen Y, Hua C, Li F et al. Diagnosis and treatment recommendations for pediatric respiratory infection caused by the 2019 novel coronavirus. *World Journal of Pediatrics*. 2020.
16. Shen K, Yang Y, Wang T, Zhao D, Jiang Y, Jin R et al. Diagnosis, treatment, and prevention of 2019 novel coronavirus infection in children: experts' consensus statement. *World Journal of Pediatrics*. 2020. <https://doi.org/10.1007/s12519-020-00343-7>
17. Zimmermann P, Curtis N. Coronavirus Infections in Children Including COVID-19. *The Pediatric Infectious Disease Journal*. 2020;39 (5): 355-368. <https://doi.org/10.1097/INF.0000000000002660>
18. Rahimzadeh G, Ekrami Noghabi M, Kadkhodaei Elyaderani F, Navaeifar M, Enayati A, Manafi Anari A et al. COVID-19 Infection in Iranian Children: A Case Series of 9 Patients. *Journal of Pediatrics Review*. 2020:139-144.
19. Shen K, Yang Y. Diagnosis and treatment of 2019 novel coronavirus infection in children: a pressing issue. *World Journal of Pediatrics*. 2020. <https://doi.org/10.1007/s12519-020-00344-6>
20. Devaux C, Rolain J, Colson P, Raoult D. New insights on the antiviral effects of chloroquine against coronavirus: what to expect for COVID-19?. *International Journal of Antimicrobial Agents*. 2020; 105938.
21. Merino Argumániz C, Sáez de La Fuente I, Molina Collado Z, Suárez Pita D, Mestre Gómez B, Sanchez Izquierdo JA. La hidroxiclороquina, un fármaco potencialmente letal. *Med Intensiva*. 2017; 41: 257-259.
22. Poetker D, Reh D. A Comprehensive Review of the Adverse Effects of Systemic Corticosteroids. *Otolaryngologic Clinics of North America*. 2010;43(4):753-768. <https://doi.org/10.1016/j.otc.2010.04.003>
23. Kapoor A, Pandurangi U, Arora V, Gupta A, Jaswal A, Nabar A et al. Cardiovascular risks of hydroxychloroquine in treatment and prophylaxis of COVID-19 patients: A scientific statement from the Indian Heart Rhythm Society. *Indian Pacing and Electrophysiology Journal*. 2020.
24. Jin Y, Cai L, Cheng Z, Cheng H, Deng T, Fan Y et al. A rapid advice guideline for the diagnosis and treatment of 2019 novel coronavirus (2019-nCoV) infected pneumonia (standard version). *Military Medical Research*. 2020;7(1).
25. Cao B, Wang Y, Wen D, Liu W, Wang J, Fan G et al. A Trial of Lopinavir–Ritonavir in Adults Hospitalized with Severe Covid-19. *New England Journal of Medicine*. 2020.

26. Kitching A, Roche A, Balasegaram S, Heathcock R, Maguire H. Oseltamivir adherence and side effects among children in three London schools affected by influenza A(H1N1)v, May 2009 – an internet-based cross-sectional survey. *Eurosurveillance*. 2009; 14 (30).
27. Tullu MS. Oseltamivir. *Journal of Postgraduate Medicine*. 2009; 55 (3): 225-230. 10.4103/0022-3859.57411
28. Grein J, Ohmagari N, Shin D, Diaz G, Asperges E, Castagna A et al. Compassionate Use of Remdesivir for Patients with Severe Covid-19. *New England Journal of Medicine*. 2020.
29. Khalili J, Zhu H, Mak N, Yan Y, Zhu Y. Novel coronavirus treatment with ribavirin: Groundwork for an evaluation concerning COVID-19. *Journal of Medical Virology*. 2020.
30. Lian N, Xie H, Lin S, Huang J, Zhao J, Lin Q. Umifenovir treatment is not associated with improved outcomes in patients with coronavirus disease 2019: A retrospective study. *Clinical Microbiology and Infection*. 2020.
31. Chandwani, A, Shuter J. Lopinavir/ritonavir in the treatment of HIV-1 infection: a review. *Therapeutics and Clinical Risk Management*. 2008; Volume 4: 1023-1033.

Tabela I – Resumo dos achados reportados nos artigos selecionados.

ESTUDO	DROGAS MENCIONADAS	TIPO DE ARTIGO	RESULTADOS	CATEGORIA DOS FÁRMACOS
Calvo, C.; Tagarro, A. et al ¹⁰	1. Lopinavir/ritonavir	Carta ao Editor	1. Eficácia incerta.	Antivirais
	2. Remdesivir		2. Uso off-label.	
Li, Y.; Guo, F. et al ¹¹	Interferon	Relato de Caso	1. Eficácia incerta.	Proteína
Chiotos, K.; Hayes, M. et al ¹²	1. Remdesivir	Painel de especialistas	1. Eficácia comprovada <i>in vitro</i> e em animais.	1. Antiviral
	2. Hidroxicloroquina e cloroquina		2. Eficácia incerta <i>in vitro</i> .	2. Antimalárico
	3. Lopinavir/ritonavir		3. Eficácia incerta.	3. Antivirais
Sun, D.; et al ¹³	1. Ribavirina	Série de casos	Eficácia não mencionada.	1. Antiviral
	2. Oseltamivir			2. Antiviral
	3. Interferon			3. Proteína
	4. Medicina Tradicional Chinesa			4. Medicina Tradicional Chinesa
	5. Glicocorticoide			5. Glicocorticoide
	6. Imunoglobulinas			6. Imunoglobulinas
Lu, Q.; Shi, Y. ¹⁴	1. Remdesivir	Artigo de revisão	1. Eficácia não mencionada. 2, 3 e 4. Combinações potenciais com eficácia não comprovada.	1. Antiviral
	2. Rapamicina/daptomicina			2. imunossupressor/antibiótico
	3. Mercaptopurina/melatonina			3. Antineoplásico/ hormônio
	4. Toremifeno/emodina			4. Antineoplásico/antraquinona
Chen, Z.; et al ¹⁵	1. Interferon	Artigo de revisão	1. Eficácia não mencionada. 2. Eficácia incerta. 3. Eficácia não mencionada, mas indica-se o uso de 3 a 5 dias. 4. Eficácia incerta.	1. Proteína
	2. Lopinavir/ritonavir			2. Antivirais
	3. Metilprednisolona			3. Glicocorticoide
	4. Imunoglobulinas			4. Imunoglobulinas

Tabela I – continuação.

Shen, K.; Yang, Y.; et al¹⁶	1.	Interferon	Artigo de revisão	1.	Eficácia comprovada	1.	Proteína
	2.	Lopinavir/ritonavir		2.	Eficácia incerta.	2.	Antivirais
	3.	Umifenovir		3.	Eficácia incerta	3.	Antiviral
	4.	Oseltamivir		4.	Eficácia incerta	4.	Antiviral
	5.	Metilprednisolona		5.	Eficácia não mencionada.	5.	Glicocorticoide
	6.	Imunoglobulinas		6.	Eficácia incerta.	6.	Imunoglobulinas
	7.	Medicina Tradicional Chinesa		7.	Eficácia não mencionada.	7.	Medicina Tradicional Chinesa
Zimmermann, P.; et al¹⁷	1.	Interferon	Artigo de revisão	1.	Eficácia incerta	1.	Proteína
	2.	Glicocorticoide		2.	Eficácia incerta	2.	Glicocorticoide
	3.	Lopinavir/ritonavir		3.	Eficácia incerta	3.	Antivirais
	4.	Imunoglobulinas		4.	Eficácia incerta	4.	Imunoglobulinas
	5.	Cloroquina		5.	Eficácia mencionada <i>in vitro</i> .	5.	Antimalárico
	6.	Immucillin-A		6.	Eficácia incerta	6.	Antiviral
Rahimzadeh, G.; et al¹⁸	1.	Oseltamivir	Série de casos	1.	Eficácia não mencionada.	1.	Antivirais
	2.	Lopinavir/ritonavir		2.	Eficácia não mencionada.	2.	Antiviral
	3.	Cloroquina		3.	Eficácia não mencionada.	3.	Antimalárico
Shen, K.; Yang, Y. H.¹⁹	Interferon	Editorial	1.	Eficácia incerta	Proteína		

Tabela II - Reações adversas dos principais medicamentos adotados

Fármacos	Reações Adversas
CLOROQUINA	Retinotoxicidade, fadiga, convulsões, hepatite, hipopotassemia, além de ação sobre o sistema cardiovascular: efeito inotrópico negativo, aumento do intervalo QT e <i>torsades de pointes</i> . ^{20,21}
GLICOCORTICÓIDES	Distúrbios psiquiátricos, diminuição da densidade óssea, hipertensão, hiperglicemia, úlcera péptica, susceptibilidade a infecção. ²²
HIDROXICLOROQUINA	Ação inotrópica negativa, aumento do intervalo QT, e em circunstâncias raras pode evoluir para estado de <i>torsades de pointes</i> . ^{21,23}
INTERFERON	Mialgia, febre, supressão da medula óssea. ²⁴
LOPINA VIR/RITONAVIR	Efeitos ligados ao trato gastrointestinal como náusea, gastrite, diarreia. Além disso, também podem ocorrer manifestações cutâneas como erupções, prolongamento do intervalo QT, e insuficiência hepática. ²⁵
OSELTAMIVIR	Náuseas, diarreia, dores abdominais, arritmias, insônia, dificuldade de concentração. ^{26,27}
REMDESIVIR	Insuficiência renal, aumento das enzimas hepáticas, diarreia, hipotensão, e disfunção de múltiplos órgãos. ²⁸
RIBAVIRINA	Hemólise, hepatotoxicidade. ²⁹
UMIFENOVIR	Náusea e diarreia. ³⁰