

MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS DE CRIANÇAS E ADOLESCENTES COM COVID-19: RELATO DOS PRIMEIROS 115 CASOS DO SABARÁ HOSPITAL INFANTIL

Clinical manifestations of children and adolescents with Covid-19: report of the first 115 cases from Sabará Hospital Infantil

Anna Clara Rabha^a , Francisco Ivanildo de Oliveira Junior^a , Thales Araújo de Oliveira^a , Regina Grigolli Cesar^a , Giuliana Fongaro^a , Roberta Ferreira Mariano^a , Clarice Neves Camargo^a , Fátima Rodrigues Fernandes^a , Gustavo Falbo Wandalsen^b

RESUMO

Objetivo: Descrever as manifestações clínicas e a gravidade de crianças e adolescentes acometidos pela COVID-19 atendidos no Sabará Hospital Infantil.

Métodos: Trata-se de estudo transversal, retrospectivo e observacional. Foram analisados os atendimentos (pronto-socorro, enfermaria e Unidade de Terapia Intensiva — UTI) que apresentavam diagnóstico de COVID-19 confirmado por RT-qPCR. A gravidade dos casos foi classificada de acordo com o Consenso Chinês.

Resultados: Entre as 115 crianças incluídas, houve predominância do sexo masculino (57%) e a mediana de idade foi de 2 anos. Vinte e duas crianças foram hospitalizadas, sendo 12 em UTI. Do total, 26% apresentava comorbidades com predomínio de asma (13%). Febre, tosse e coriza foram os sintomas mais frequentes. Sintomas respiratórios foram relatados por 58% das crianças e gastrointestinais por 34%. Três crianças apresentavam-se assintomáticas, 81 (70%) com sintomas de vias aéreas superiores, 15 (13%) com quadro de pneumonia leve e 16 (14%) com pneumonia grave. As crianças hospitalizadas eram mais jovens do que as não hospitalizadas (7 meses vs. 36 meses). Nas hospitalizadas, observamos maior frequência de irritabilidade, dispneia, sonolência, desconforto respiratório, baixa saturação de oxigênio e hepatomegalia. Radiografia de tórax foi realizada por 69 crianças com 45% de exames alterados. Nenhuma criança necessitou de ventilação mecânica e não houve óbitos.

Conclusões: Observamos que crianças e adolescentes acometidos pela Covid-19 apresentaram, em sua maioria, quadros leves e limitados a sintomas de via aérea superior. A gravidade do quadro clínico da Covid-19 foi maior entre as crianças de menor idade que tinham com maior frequência sintomas gastrointestinais e pulmonares.

Palavras-chave: Infecções por coronavírus; Criança; Pneumonia.

ABSTRACT

Objective: To describe the clinical manifestations and severity of children and adolescents affected by COVID-19 treated at Sabará Hospital Infantil.

Methods: This is a cross-sectional, retrospective, and observational study. All cases of COVID-19 confirmed by RT-qPCR of patients seen at the hospital (emergency room, first-aid room, and ICU) were analyzed. The severity of the cases was classified according to the Chinese Consensus.

Results: Among the 115 children included, a predominance of boys (57%) was verified, and the median age was two years. A total of 22 children were hospitalized, 12 in the ICU. Of the total, 26% had comorbidities with a predominance of asthma (13%). Fever, cough, and nasal discharge were the most frequent symptoms. Respiratory symptoms were reported by 58% of children and gastrointestinal symptoms, by 34%. Three children were asymptomatic, 81 (70%) had upper airway symptoms, 15 (13%) had mild pneumonia, and 16 (14%) had severe pneumonia. Hospitalized children were younger than non-hospitalized children (7 months vs. 36 months). In hospitalized patients, a higher frequency of irritability, dyspnea, drowsiness, respiratory distress, low oxygen saturation, and hepatomegaly was observed. Chest radiography was performed in 69 children with 45% of abnormal exams. No child required mechanical ventilation and there were no deaths.

Conclusions: Most of children and adolescents affected by COVID-19 had mild upper airway symptoms. Clinical manifestations of COVID-19 were more severe among younger children who exhibited gastrointestinal and respiratory symptoms more frequently.

Keywords: Coronavirus infections; Child; Pneumonia.

*Autor correspondente. E-mail: gfwandalsen@uol.com.br; gfwandalsen@unifesp.br (G.F. Wandalsen).

^aInstituto Pensi, Sabará Hospital Infantil, Fundação José Luiz Egydio Setúbal, São Paulo, SP, Brasil.

^bEscola Paulista de Medicina, Universidade Federal de São Paulo, São Paulo, SP, Brasil.

Recebido em 07 de agosto de 2020; aprovado em 25 de agosto de 2020; disponível on-line em 30 de novembro de 2020.

INTRODUÇÃO

COVID-19 é o termo utilizado para definir a doença causada pelo novo coronavírus, SARS-CoV-2. Esse vírus surgiu na cidade de Wuhan, província de Hubei, China, no fim de 2019 e rapidamente se espalhou pela Europa, Estados Unidos e outros países da América Latina.¹ Em março de 2020 a Organização Mundial da Saúde (OMS) declarou estado de pandemia.

No dia 26 de fevereiro de 2020 o primeiro caso de COVID-19 foi diagnosticado no Brasil, no município de São Paulo (SP). Até 30 de junho de 2020, data em que a coleta dos casos deste estudo foi finalizada, o Brasil totalizava 1.402.041 casos confirmados, segundo o Ministério da Saúde, com 59.595 óbitos.² Nessa data, o estado de São Paulo registrava 281.380 casos, sendo 15.322 na faixa etária pediátrica (0 a 18 anos incompletos), 5,5% do total de casos no estado.³

Em adultos, a COVID-19 é caracterizada pelo acometimento do sistema respiratório, que, nos casos mais graves, evolui com pneumonia e síndrome respiratória aguda grave.^{4,5} Por motivos ainda não totalmente conhecidos, a apresentação da COVID-19 entre crianças e adolescentes é mais branda, e a letalidade, muito menor.^{1,6,7}

Estudos descrevendo as manifestações da COVID-19 em crianças ainda são escassos, e o número de casos relatados muitas vezes é pequeno.^{7,8} Os objetivos deste estudo foram descrever as manifestações clínicas e a gravidade de crianças e adolescentes acometidos pela COVID-19 atendidos ou hospitalizados em um único hospital privado da cidade de São Paulo e também comparar tais manifestações entre as crianças mais jovens e as menos jovens.

MÉTODO

Trata-se de estudo transversal, retrospectivo e observacional. Foram analisados os atendimentos no pronto-socorro e as hospitalizações em enfermaria e em Unidade de Terapia Intensiva (UTI) do Sabará Hospital Infantil, hospital privado e exclusivamente pediátrico, inserido no sistema suplementar de saúde e localizado na cidade de São Paulo. A instituição conta com 135 leitos e realiza cerca de 140 mil atendimentos por ano.

Selecionaram-se todos os atendimentos de crianças e adolescentes de ambos os sexos, com idades entre 0 e 18 anos incompletos, realizados entre 1º de março e 30 de junho de 2020 e que apresentavam diagnóstico de COVID-19 (CID: B34.2).

As fichas de atendimento e os prontuários médicos foram revisados por uma médica pediatra, que coletou os dados referentes aos sintomas relatados, sinais encontrados no exame físico, exames realizados, medicamentos prescritos, história epidemiológica e evolução.

Foram considerados casos confirmados aqueles com diagnóstico clínico de Covid-19 e teste de RT-qPCR positivo para SARS-CoV-2. A gravidade dos casos foi classificada de acordo com o Consenso Chinês:

- Assintomáticas: as crianças sem sintomas.
- Infecção de via aérea superior (IVAS): as crianças com sintomas respiratórios, mas sem alterações nos exames de imagem do tórax e sem sepse.
- Pneumonia leve: as com sintomas respiratórios e imagens sugestivos de pneumonia viral, mas sem critérios para pneumonia grave.
- Pneumonia grave: as com taquipneia, baixa saturação de oxigênio ($\leq 93\%$), dispneia, alteração do nível de consciência, desidratação ou imagem tomográfica com infiltrados bilaterais ou multifocais.
- Crítico: as que necessitaram de tratamento em UTI com ventilação mecânica ou choque ou falência de múltiplos órgãos.⁹

O estudo foi submetido e aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da instituição (Certificado de Apresentação de Apreciação Ética [CAAE] 31155920.3.0000.5567).

Descreveram-se as variáveis contínuas pela mediana e pelo intervalo interquartil (IIQ) e as variáveis categóricas pela porcentagem. As comparações de frequência foram feitas pelos testes do qui-quadrado e de Fisher, enquanto a comparação das variáveis contínuas se deu pelo teste U de Mann-Whitney. Considerou-se significância quando $p < 0,05$, e o programa utilizado para análise estatística foi o *Statistical Package for the Social Sciences* (SPSS), versão 22.

RESULTADOS

Dos 126 crianças e adolescentes com diagnóstico de COVID-19, 11 foram excluídos do estudo, dois por diagnóstico apenas por sorologia e nove por falta de dados clínicos no prontuário. Entre as 115 crianças incluídas, houve predominância do sexo masculino (57,4%) e a mediana de idade foi de 2 anos (IIQ=11 meses–8 anos). Vinte e duas (19,1%) crianças foram hospitalizadas e, destas, 12 (10,4% do total) necessitaram de cuidados em UTI. As hospitalizações duraram de dois a 11 dias (mediana=4 dias).

Alguma comorbidade foi relatada em 30 (26,1%) casos, com predomínio de asma (13%), outras doenças alérgicas (7%) e prematuridade (4,3%). Corticosteroide inalado (7,8%) e antagonista de receptor de leucotrienos (6,1%) foram os medicamentos de uso contínuo mais frequentes. Em 86 (74,7%) casos, houve relato de comunicante positivo ou suspeito para Covid-19, com amplo predomínio dos pais (65 casos; 75,6%).

Os sintomas mais frequentemente relatados foram febre, tosse e coriza, conforme mostrado na Tabela 1. Sintomas respiratórios foram relatados por 67 (58,3%) crianças e sintomas gastrintestinais por 39 (33,9%). Cinco crianças apresentavam lesões cutâneas, sendo quatro com exantema e uma com urticária.

Em relação à gravidade, três (2,6%) crianças estavam assintomáticas, 81 (70,4%) foram classificadas como apenas IVAS, 15 (13%) com quadro de pneumonia leve e 16 (14%) com pneumonia grave. Nenhuma criança foi classificada com quadro crítico. As crianças com quadro de IVAS eram significativamente mais novas dos que às com quadros moderados e graves (mediana=36 meses [12–96] *vs.* 12 meses [2–36]; $p=0,004$).

A mediana de idade das crianças hospitalizadas foi significativamente inferior à das não hospitalizadas (7 meses [IIQ=2–12] *vs.* 36 meses [12–96]; $p<0,001$). Na comparação dos sintomas e sinais entre as crianças hospitalizadas e as não hospitalizadas, observamos frequência significativamente maior de irritabilidade, dispneia, sonolência, desconforto respiratório, baixa

saturação de oxigênio e hepatomegalia entre os hospitalizados e de cefaleia entre os não hospitalizados.

Cinquenta e oito (50,4%) crianças apresentavam idade até 3 anos incompletos e foram denominadas de crianças mais jovens. Estas foram mais hospitalizadas e necessitaram com maior frequência de cuidados em UTI, conforme mostrado na Tabela 2. Na comparação com as crianças maiores, as mais jovens tinham com maior frequência febre, tosse, inapetência, náuseas e/ou vômitos, diarreia, desconforto respiratório, dispneia e irritabilidade. Apresentaram, ainda, menor frequência de dor abdominal, dor de garganta, mialgia, cefaleia e anosmia (Tabela 2).

Não encontramos nenhuma diferença nas manifestações clínicas entre meninos e meninas, nem na frequência de hospitalização e de cuidados em UTI.

Radiografia de tórax foi realizada por 69 crianças, e 31 (44,9%) apresentaram resultado alterado, com predomínio de imagens compatíveis com espessamento peribroncovascular peri-hilar (28 casos) e opacidades localizadas (seis casos).

Tabela 1 Principais sintomas e sinais apresentados por crianças e adolescentes avaliados e separados pela necessidade ou não de hospitalização.

Característica	Total n=115 (%)	Hospitalizados n=22 (%)	Não hospitalizados n=93 (%)	p-valor
Febre	68,7	77,3	66,7	0,24
Coriza	57,4	54,5	58,1	0,47
Tosse	51,3	63,6	71,4	0,15
Inapetência	21,7	36,4	18,3	0,06
Cefaleia	20,0	4,5	23,7	0,03
Hiperemia orofaringe	20,0	9,1	22,6	0,13
Náuseas/vômitos	17,4	27,3	15,1	0,15
Dispneia	13,9	45,4	6,5	0,001
Desconforto respiratório	13,9	40,9	7,5	0,001
Diarreia	13,0	22,7	10,8	0,13
Irritabilidade	10,4	31,8	5,4	0,02
Dor de garganta	9,6	4,5	10,8	0,34
Mialgia	9,6	4,5	10,8	0,36
Dor abdominal	8,7	4,5	9,7	0,39
Sonolência	6,1	18,2	3,2	0,02
Anosmia	5,2	4,5	5,4	0,68
Lesões cutâneas	4,3	9,1	3,2	0,24
SatO ₂ <93%	4,3	18,2	1,1	0,004
Linfonodomegalia	3,5	9,1	2,2	0,17
Ageusia	2,6	0,0	3,2	0,53
Hepatomegalia	2,6	13,6	0,0	0,006
Sibilos	2,6	9,1	1,1	0,09

Tabela 2 Principais características, sintomas e sinais apresentados pelas crianças mais jovens (idade ≤ 2 anos) e pelas crianças mais velhas e pelos adolescentes (idade ≥ 3 anos) avaliados.

Característica	≤ 2 anos n=58 (%)	≥ 3 anos n=57 (%)	p-valor
Sexo masculino	60,3	54,4	0,32
Hospitalização	31,0	7,0	0,001
UTI	17,2	3,5	0,02
Comorbidade	20,7	31,6	0,23
Febre	81,0	56,1	0,004
Coriza	72,4	42,1	0,001
Tosse	63,8	38,6	0,006
Inapetência	36,2	7,0	0,001
Náuseas/vômitos	25,9	8,8	0,02
Diarreia	24,1	1,8	0,001
Desconforto respiratório	20,7	7,0	0,03
Dispneia	19,0	8,8	0,09
Irritabilidade	17,2	3,5	0,02
Hiperemia orofaringe	13,8	26,3	0,07
Sonolência	10,3	1,8	0,06
Lesões cutâneas	6,9	1,8	0,19
Hepatomegalia	5,2	0,0	0,13
SatO ₂ <93%	5,2	3,5	0,52
Linfonodomegalia	3,4	3,5	0,68
Dor abdominal	3,4	14,0	0,04
Sibilos	3,4	1,8	0,51
Dor de garganta	1,7	17,5	0,004
Mialgia	1,7	17,5	0,004
Cefaleia	1,7	38,6	0,001
Anosmia	0,0	10,5	0,01
Ageusia	0,0	5,3	0,12

UTI: unidade de terapia intensiva.

Dos seis pacientes que realizaram tomografia de tórax, quatro tiveram achados alterados, todos com opacidades em vidro fosco.

Vinte e quatro pacientes foram tratados com antibióticos, 15 em monoterapia e nove em combinação de dois (seis casos) ou três (três casos) antibióticos diferentes. Azitromicina (n=12) foi o antibiótico mais utilizado, seguido pelo ceftriaxona (n=11), amoxicilina com clavulanato (n=8), cefuroxima (n=2), claritromicina (n=2) e levofloxacino (n=1). Suplementação de oxigênio foi necessária para sete das 22 crianças hospitalizadas. Nenhuma criança precisou de ventilação mecânica e não houve óbitos.

Dezenove crianças realizaram teste rápido para *Influenza* (*Influenza* A e B), todas com resultado negativo. Das 11 crianças que participaram de painel para pesquisa de vírus respiratórios, apenas uma apresentou resultado positivo (vírus sincicial respiratório — VSR) — um recém-nascido internado em UTI.

DISCUSSÃO

Os resultados do nosso estudo confirmam achados anteriores que afirmam que crianças acometidas pela COVID-19 apresentam quadros mais leves e menor mortalidade do que adultos.^{1,4,7} Cerca de 70% das crianças acometidas pela COVID-19 manifestaram quadro de IVAS, sem acometimento de vias aéreas inferiores, entretanto vale destacar que, mesmo com apresentação mais branda, 27% dos nossos casos exibiam pneumonia e 19% foram hospitalizados, sendo 10% em UTI, com indicação de cuidados intensivos feita pela equipe que assistia às crianças. O grupo de crianças estudado foi formado pelos que procuraram atendimento em pronto-socorro ou foram hospitalizados, refletindo, assim, as manifestações clínicas dos mais severamente acometidos. É razoável especular que um grande grupo de crianças assintomáticas ou oligossintomáticas nem tenha procurado atenção médica.

Febre, coriza e tosse foram os sintomas mais comuns e os únicos a acometer mais da metade das crianças. Excluídos os sintomas gerais, os sintomas respiratórios foram os mais frequentes (58,3%), seguidos dos gastrointestinais (33,9%). Esse padrão de sintomas é semelhante ao descrito pelas maiores séries de casos pediátricos, principalmente da China e da Europa, e por revisões sistemáticas.^{7,8,10-12}

A gravidade do quadro clínico foi nitidamente maior entre as crianças mais jovens, menores de 3 anos de idade, com frequência de hospitalização quatro vezes superior à das crianças maiores e necessidade de UTI cinco vezes maior (Tabela 2). Esse achado corrobora os encontrados na maior série de casos pediátricos publicada até o momento. No estudo com mais de duas mil crianças chinesas infectadas pelo SARS-CoV-2, a proporção de casos graves foi progressivamente menor com o aumento da idade, indo de 10% nos menores de 1 ano a 3–4% nos adolescentes.¹⁰

Entre as crianças mais jovens, observamos maior frequência de alguns sintomas gerais, como inapetência e irritabilidade, mas também de manifestações respiratórias, como tosse e desconforto respiratório, e manifestações gastrointestinais. A frequência de diarreia foi marcadamente maior entre os menores de 3 anos (24,1 vs. 1,8%). Por outro lado, as crianças maiores apresentaram maior frequência de sintomas dolorosos (dor abdominal, de garganta e de cabeça) e de alterações do olfato e paladar, sintomas comuns entre adultos. É importante destacar que essa comparação deve ser interpretada com cuidado, uma vez que sintomas dolorosos

e alteração de olfato e paladar são dificilmente relatados pelas crianças mais jovens ou percebidos pelos pais.

De forma semelhante a outros estudos pediátricos,^{7,10-12} também constatamos maior frequência de acometimento de crianças do sexo masculino, mas sem diferenças na gravidade e nas manifestações clínicas. Em aproximadamente três quartos dos casos, algum familiar tinha diagnóstico positivo ou suspeito, reforçando os relatos de que as crianças majoritariamente se contaminam em casa.^{11,12}

Asma e outras doenças alérgicas foram as comorbidades mais comuns entre as crianças deste estudo. Assim como relatado em um estudo com 182 crianças hospitalizadas por COVID-19 na China,¹¹ não observamos maior gravidade dos casos entre os asmáticos e alérgicos (dados não mostrados). As infecções respiratórias são os principais desencadeantes de exacerbações de asma nas crianças, e asmáticos usualmente apresentam maior gravidade e complicações por essas infecções. Em nosso estudo apenas dois dos 15 asmáticos apresentaram sibilos durante a COVID-19. A explicação para esse comportamento atípico da infecção pelo SARS-CoV-2 ainda não é bem conhecida, mas há evidências de que a menor expressão do receptor celular do vírus (ACE2) nas células da via aérea de crianças e adultos com asma e/ou alergia respiratória contribua para a menor gravidade dos quadros.¹³

Diversos estudos já relataram a possibilidade não frequente de coinfeção pelo SARS-CoV-2 e por outros vírus. Apesar de não ser o objetivo deste estudo e não ter havido pesquisa sistemática por outros vírus respiratórios, um dos 11 casos em que foi feito painel viral foi positivo para VSR. Nenhum dos testes rápidos para *Influenza* foi positivo. Em um estudo chinês, a coinfeção foi encontrada em 22% dos casos, com predomínio de *Mycoplasma pneumoniae* (19%) e citomegalovírus (3%).¹¹ Em estudo multicêntrico europeu, coinfeção foi encontrada em 5% dos casos pediátricos e foi fator de risco para necessidade de tratamento em UTI,¹² como observado no único caso do nosso estudo.

No nosso estudo, as radiografias de tórax exibiram imagens alteradas em cerca de 45% dos casos em que esse exame foi realizado. A frequência de alterações encontrada foi inferior à observada em adultos⁴ e, de modo geral, os achados foram menos graves. Na compilação de 582 casos de crianças da Europa, 47% dos que fizeram radiografia de tórax tiveram sinais de pneumonia (34% das crianças realizaram as

radiografias de tórax),¹² percentual muito próximo do verificado por nós. No nosso estudo, opacificações em vidro fosco foram as alterações mais frequentes nas tomografias de tórax realizadas, também de modo semelhante ao visto em adultos. O pequeno número de exames feitos (n=6), entretanto, não possibilita conclusões mais sólidas.

Mais recentemente, foram descritos casos de crianças com lesões mucocutâneas semelhantes às encontradas na doença de Kawasaki e acometimento inflamatório de múltiplos órgãos e/ou sistemas associados à infecção pelo SARS-CoV-2.¹⁴ Esses quadros graves e com frequente acometimento do sistema cardiovascular foram denominados de síndrome inflamatória multisistêmica em crianças. Em nosso estudo apenas uma criança apresentou quadro compatível com essa síndrome.

Este estudo apresenta algumas limitações. O levantamento dos dados foi feito nas fichas de atendimento e prontuários médicos de forma retrospectiva, podendo haver imprecisões e omissões nos dados. Os dados de evolução clínica das crianças não hospitalizadas podem não estar completos no caso de procura por atendimento em outro hospital. Apesar dessas limitações, este estudo é, pelo nosso conhecimento, uma das maiores séries de casos pediátricos fora da China. Acreditamos que o conhecimento das particularidades das manifestações clínicas nas crianças possa contribuir para o diagnóstico e manejo dos casos de COVID-19 em crianças e adolescentes.

Em conclusão, notamos que crianças e adolescentes acometidos pela COVID-19 em São Paulo apresentam, em sua maioria, quadros leves e limitados a sintomas de via aérea superior. Quadros de pneumonia foram observados em 27% dos casos e não houve óbitos. Hospitalização foi necessária em 19% dos casos e, entre os hospitalizados, houve maior frequência de sintomas respiratórios. A gravidade do quadro clínico da Covid-19 foi maior entre as crianças pequenas, que apresentaram com maior frequência sintomas gerais, respiratórios e gastrointestinais.

Financiamento

Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (CAPES).

Conflito de interesses

Os autores declaram não haver conflito de interesses.

REFERÊNCIAS

1. Di Nardo M, van Leeuwen G, Loreti A, Barbieri M, Guner Y, Locatelli F, et al. A literature review of 2019 novel coronavirus (SARS-CoV-2) infection in neonates and children. *Pediatr Res*. In press 2020. <https://doi.org/10.1038/s41390-020-1065-5>
2. Brazil - Ministério da Saúde. Painel Coronavírus [homepage on the Internet]. Brasília: Ministério da Saúde; 2020 [cited 2020 Aug 25]. Available from: www.covid.saude.gov.br

3. São Paulo - Secretaria de Saúde do Estado de São Paulo. Boletim completo [cited 2020 Aug 25]. São Paulo: Secretaria de Saúde; 2020. Available from: <https://www.seade.gov.br/coronavirus/>
4. Guan W, Ni Z, Hu Y, Liang W, Ou C, He J, et al. Clinical characteristics of coronavirus disease 2019 in China. *N Engl J Med.* 2020;382:1708-20. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2002032>
5. Zhou F, Yu T, Du R, Fan R, Liu Y, Liu Z, et al. Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. *Lancet.* 2020;395:1054-62. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30566-3](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30566-3)
6. Safadi M. The intriguing features of COVID-19 in children and its impact on the pandemic. *J Pediatr (Rio J).* 2020;96:265-8. <http://dx.doi.org/10.1016/j.jpmed.2020.04.001>
7. Ludvigsson J. Systematic review of COVID-19 in children shows milder cases and a better prognosis than adults. *Acta Paediatr.* 2020;109:1088-95. <https://doi.org/10.1111/apa.15270>
8. Souza T, Nadal J, Nogueira R, Pereira R, Brandão M. Clinical manifestations of children with COVID-19: a systematic review. *Pediatr Pulmonol.* 2020;55:1892-9. <https://doi.org/10.1002/ppul.24885>
9. Shen K, Yang Y, Jiang R, Wang T, Zhao D, Jiang Y, et al. Updated diagnosis, treatment and prevention of COVID-19 in children: experts' consensus statement. *World J Pediatr.* 2020;16:232-9. <https://doi.org/10.1007/s12519-020-00362-4>
10. Dong Y, Mo X, Hu Y, Qi X, Jiang F, Jiang Z, et al. Epidemiological characteristics of 2143 pediatric patients with 2019 coronavirus disease in China. *Pediatrics.* 2020;16:16. <https://doi.org/10.1542/peds.2020-0702>
11. Du H, Dong X, Zhang J, Cao Y, Akdis M, Huang P, et al. Clinical characteristics of 182 pediatric COVID-19 patients with different severities and allergic status. *Allergy.* In press 2020. <https://doi.org/10.1111/all.14452>
12. Götzinger F, Santiago-Gracia B, Noguera-Julian A, Lanaspá M, Lancella L, Carducci F, et al. COVID-19 in children and adolescents in Europe: a multinational, multicenter cohort study. *Lancet Child Adolesc Health.* 2020;4:653-61. [https://doi.org/10.1016/s2352-4642\(20\)30177-2](https://doi.org/10.1016/s2352-4642(20)30177-2)
13. Jackson D, Busse W, Bacharier L, Kattan M, O'Connor G, Wood R, et al. Association of respiratory allergy, asthma, and expression of the SARS-CoV-2 receptor ACE2. *J Allergy Clin Immunol.* 2020;146:203-6. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2020.04.009>
14. Feldstein L, Rose E, Horwitz S, Collins J, Newhams M, Son M, et al. Multisystem inflammatory syndrome in US children and adolescents. *N Engl J Med.* 2020;383:334-46. <https://doi.org/10.1056/nejmoa2021680>