

Campus Realengo

Curso de Graduação em Farmácia

Robertha Bach Barreto

**Manejo terapêutico da
COVID-19 na população
pediátrica: uma revisão da
literatura.**

Rio de Janeiro

2022

ROBERTHA BACH BARRETO

**MANEJO TERAPÊUTICO DA COVID-19 NA POPULAÇÃO
PEDIÁTRICA: UMA REVISÃO DA LITERATURA.**

Trabalho de Conclusão de Curso
apresentado ao Instituto Federal do Rio
de Janeiro, como requisito parcial para a
obtenção do grau de Bacharel em
Farmácia.

Orientadora: Prof^a Dr^a Mariana Martins
Gomes Pinheiro.

Rio de Janeiro
2022

ROBERTHA BACH BARRETO

MANEJO TERAPÊUTICO DA COVID-19 NA POPULAÇÃO PEDIÁTRICA: UMA
REVISÃO DA LITERATURA.

Trabalho de Conclusão de
Curso apresentado ao Instituto
Federal do Rio de Janeiro como
requisito parcial para a
obtenção do grau de Bacharel
em Farmácia.

Aprovado em: 18/02/2022.

Banca Examinadora



Profª Drª Mariana Martins Gomes Pinheiro - (Orientadora - IFRJ/ Campus
Realengo)



Profª Msc. Fatima Cristina Alves de Araujo - (Membro Interno - IFRJ/ Campus
Realengo)



Profª Drª Aline Damico de Azevedo - (Membro interno - IFRJ/ Campus
Realengo)



Prof. Drº Murilo Marinho de Castro Lima - (Suplente - Membro Interno - IFRJ/
Campus Realengo)

AGRADECIMENTOS

A razão de eu ter chegado até aqui, chama-se Deus, que me sustentou não apenas nestes anos de graduação, como em toda a minha existência. Ele, manifestando sua bondade, escolheu pessoas que são o motivo de eu nunca desistir, e através delas, me abençoou de forma grandiosa.

Dedico esta graduação aos meus pais, Heloisa e Paulo, meus avós Gilberto, Maria (*in memoriam*) e Jocilia, meus irmãos Raquel e Rodrigo, meu noivo Bruno, meus sobrinhos Mariana, Maria Kristal, Matheus e Arthur, e aos meus verdadeiros amigos. Essas pessoas foram confiadas a me conduzir à realização deste sonho. Sem eles não seria possível. Cada um, de uma forma, contribuiu de maneira decisiva, principalmente os meus pais. Nunca vou esquecer o que fizeram por mim.

Após tantas saídas do conforto de casa e do desejo desesperado de estar perto, eles me fortalecem, ainda que distantes. O apoio incondicional da minha família me fez vitoriosa. Obrigada!

Meus queridos professores Mariana, Murilo, Aline, Fátima, Paula, Camila e Meriane, são os heróis que eu sou fã. Aos três primeiros citados, não consigo traduzir em palavras o quão necessários foram para mim. Por muitas vezes fui acolhida e ouvida, o que me impactou de forma tão grandiosa que eu só desejo que mais pessoas possam sentir o que estou sentindo agora, muita alegria. As quatro últimas citadas talvez nem saibam do meu apreço, mas achei que não haveria forma melhor que neste espaço tão especial.

Agradeço à doutora Eugênia, que abriu as portas de sua farmácia em um momento tão inseguro e conturbado para todos nós durante a pandemia. Obrigada por ter confiado em mim.

Obrigada, IFRJ. Obrigada, meu amado *campus* Realengo que foi a minha segunda casa durante todos esses anos, por ter me dado tanto conhecimento a nível técnico e pessoal, resiliência e dedicação.

Muito obrigada por tudo. No meu coração está impresso um pouco de cada um de vocês, que seguirão comigo por toda jornada como, finalmente, farmacêutica. Gratidão.

BARRETO, ROBERTHA BACH. *Manejo terapêutico da COVID-19 na população pediátrica: uma revisão da literatura*. 43 f. Trabalho de Conclusão de Curso. Graduação em Farmácia, Instituto Federal de Educação, Ciência e Tecnologia do Rio de Janeiro (IFRJ), Campus Realengo, Rio de Janeiro, RJ, 2022.

RESUMO

A COVID-19 é uma doença infecciosa causada pelo coronavírus SARS-CoV-2, que desencadeia um espectro de doenças respiratórias e atinge indivíduos de todas as idades. Altamente contagiosa, a doença se disseminou por todo o mundo rapidamente, tendo sido declarada uma pandemia no Brasil em março de 2020. Dentre os sintomas da infecção manifestados por pacientes pediátricos, vale ressaltar os mais comuns como febre, coriza, tosse e dispneia. Existem evidências acerca da prevalência de casos menos graves em pacientes pediátricos, onde aproximadamente 90% desta população seja diagnosticada de modo assintomático, leve ou moderado. Contudo, até 6,7% dos casos podem ocorrer de forma grave, sendo relatadas ocorrências severas como síndrome inflamatória multissistêmica pediátrica (SIM-P), síndrome do desconforto respiratório agudo (SDRA), síndrome inflamatória multissistêmica em crianças (MIS-C) e sepse. As primeiras informações descobertas acerca da profilaxia são medidas não farmacológicas que seguem válidas nos dias atuais, como uso adequado de máscara, higienização das mãos e distanciamento social, ainda que o processo de vacinação mundial esteja progredindo. As características epidemiológicas e a apresentação clínica da COVID-19 sofrem atualizações diariamente. As abordagens de tratamento em pacientes pediátricos ainda são escassas para garantir a eficácia e segurança de algum protocolo terapêutico, principalmente quanto a limitações farmacocinéticas e farmacodinâmicas. O que consta na literatura científica reflete uma maior consistência na farmacoterapia adotada para adultos, sendo necessários ajustes quando para uso pediátrico. Dentre os fármacos mais repetidos na literatura, em geral, considera-se o uso de imunomoduladores como dexametasona e tocilizumabe, além dos antivirais oseltamivir, remdesivir e molnupiravir.

Palavras-chaves: COVID. Pediatria. Terapia farmacológica. Medicamentos.

BARRETO, ROBERTHA BACH. *Therapeutic management of COVID-19 in the pediatric population: a literature review*. 43 f. Trabalho de Conclusão de Curso. Graduação em Farmácia, Instituto Federal de Educação, Ciência e Tecnologia do Rio de Janeiro (IFRJ), Campus Realengo, Rio de Janeiro, RJ, 2022.

ABSTRACT

COVID-19 is an infectious disease caused by the SARS-CoV-2 coronavirus, which triggers a spectrum of respiratory illnesses and affects individuals of all ages. Highly contagious, the disease quickly spread throughout the world, having been declared a pandemic in Brazil in March 2020. Among the symptoms of infection manifested by pediatric patients, the most common are fever, runny nose, cough and dyspnea. There is evidence about the prevalence of less severe cases in pediatric patients, where approximately 90% of this population is diagnosed as asymptomatic, mild or moderate. However, up to 6.7% of cases can occur in a severe form, with severe occurrences such as pediatric multisystem inflammatory syndrome (P-SIM), acute respiratory distress syndrome (ARDS), multisystem inflammatory syndrome in children (MIS-C) and sepsis. The first information discovered about prophylaxis are non-pharmacological measures that are still valid today, such as the proper use of a mask, hand hygiene and social distancing, even though the global vaccination process is progressing. The epidemiological characteristics and clinical presentation of COVID-19 are updated daily. Treatment approaches in pediatric patients are still scarce to ensure the efficacy and safety of any therapeutic protocol, especially regarding pharmacokinetic and pharmacodynamic limitations. What appears in the scientific literature reflects a greater consistency in the pharmacotherapy adopted for adults, being necessary adjustments for pediatric use. Among the most repeated drugs in the literature, in general, the use of immunomodulators such as dexamethasone and tocilizumab, in addition to the antivirals oseltamivir, remdesivir and molnupiravir, is considered.

Keywords: COVID. Pediatrics. Pharmacological therapy. Medicines.

LISTA DE FIGURAS

- Figura 1 Estágio clínico e a sugestão de gerenciamento da infecção nos pacientes pediátricos.
- Figura 2 Estrutura química da molécula da Dexametasona.
- Figura 3 Estrutura do anticorpo monoclonal Tocilizumabe.
- Figura 4 Estrutura química da molécula da Azitromicina.
- Figura 5 Estrutura química da molécula da Cloroquina.
- Figura 6 Estrutura química da molécula da Hidroxicloroquina.
- Figura 7 Estrutura química da molécula da Ivermectina.
- Figura 8 Estrutura química da molécula do Oseltamivir.
- Figura 9 Estrutura química da molécula do Lopinavir.
- Figura 10 Estrutura química da molécula do Ritonavir.
- Figura 11 Estrutura química da molécula do Remdesivir.
- Figura 12. Estrutura química da molécula do Molnupiravir.

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

COVID	Coronavirus disease
CHKD	Children's Hospital of The King's Daughters
CQ	Cloroquina
FDA	Food and Drug Administration
HCQ	Hidroxicloroquina
HIV	Vírus da Imunodeficiência Humana
IL-1 α	Interleucina-1 alfa
IL-1 β	Interleucina-1 beta
IL-10	Interleucina-10
IL-6	Interleucina-6
LPV/r	Lopinavir/ritonavir
MIS-C	Síndrome inflamatória Multissistêmica em crianças
MS	Ministério da Saúde
NIH	National Institute of Health
OMS	Organização Mundial de Saúde
RCT	Estudo Randomizado Controlado
RED	Remdesivir
RNA	Ácido ribonucleico
SARS-CoV-2	Síndrome Respiratória Aguda Grave coronavírus 2
SDRA	Síndrome do Desconforto Respiratório Agudo
SIM-P	Síndrome Inflamatória Multissistêmica Pediátrica
SRAG	Síndrome Respiratória Aguda Grave
TNF- α	Fator de necrose tumoral alfa
UTI	Unidade de Terapia Intensiva
QTc	Intervalo corrigido da frequência cardíaca

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação. Elaborada por Karina
Barbosa dos Santos Bibliotecária - CRB 7 n° 6212

B273

Barreto, Robertha Bach

Manejo terapêutico da COVID-19 na população pediátrica: uma
revisão da literatura / Robertha Bach Barreto, 2021.

43f.:il.

Trabalho de conclusão de curso (Bacharel em Farmácia)
Instituto Federal do Rio de Janeiro, 2021.

Orientador(a): Prof^a Dr^a Mariana Martins Gomes Pinheiro

COBIB/CReal

CDU 615

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO	6
1.2 OBJETIVOS	11
1.2.1 Objetivo geral	11
1.2.2 Objetivos específicos.....	11
1.3 METODOLOGIA.....	12
2 DESENVOLVIMENTO	13
2.1 RESULTADOS E DISCUSSÃO.....	13
2.1.1 Manejo farmacoterapêutico na pediatria	15
3 CONSIDERAÇÕES FINAIS	32
REFERÊNCIAS	33

1 INTRODUÇÃO

A COVID-19, doença infecciosa causada pelo novo coronavírus (SARS-CoV-2), surgiu a primeira vez na cidade de Wuhan, na China. A infecção viral provoca um espectro de doenças respiratórias incluindo pneumonia grave e síndrome da angústia respiratória aguda. Em 31 de dezembro de 2019, houve 27 relatos de uma síndrome respiratória de etiologia desconhecida, na mesma província chinesa. O isolamento e notificação do referido patógeno ocorreu em 7 de janeiro de 2020 (CHAKRABARTY *et al.*, 2020). No Brasil, a primeira notificação de um caso confirmado de COVID-19 recebida pelo Ministério da Saúde (MS) aconteceu em 26 de fevereiro de 2020 (SAFADI, 2020).

A doença se disseminou com velocidade por todo o mundo, em poucos meses. Até que em março de 2020, foi declarada uma pandemia pela Organização Mundial da Saúde (OMS). Atualmente, com mais de um ano e meio da existência da pandemia, embora o processo de vacinação pelo mundo inteiro esteja progredindo, a profilaxia mais assertiva ainda consiste no uso adequado de máscara, higienização das mãos e distanciamento social (SAFADI, 2020).

O objeto de estudo do presente trabalho tem como escopo o público pediátrico que, conforme definição conjunta do Conselho Federal de Medicina, Comissão Nacional de Residência Médica e Sociedade Brasileira de Pediatria, a especialidade de Pediatria tem como abrangência o atendimento da criança (0 a 12 anos) e do adolescente (12 a 18 anos) (CRM-ES, 2017).

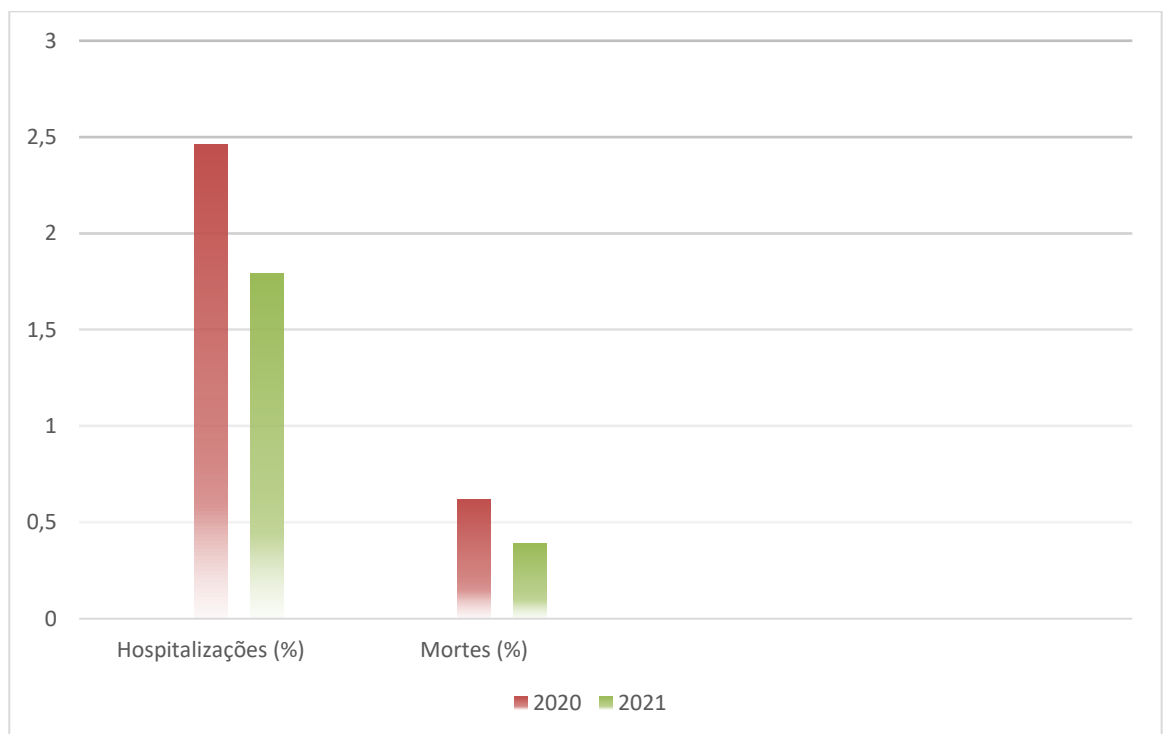
De acordo com Kabeerdoss (2020), geralmente o SARS-CoV-2 promove um estado clínico de menor gravidade em crianças do que em adultos. Dentre o quadro de pacientes, as crianças representam cerca de 1% a 5% dos casos diagnosticados, conforme apontado por Chiotos e colaboradores (2020). Esta característica leva à possíveis hipóteses, como menor expressão de receptores ao vírus, exposição recente a outros coronavírus - proteção cruzada, imunidade inata mais desenvolvida, entre outros (SAFADI, 2020).

Contudo, até 6,7% dos casos podem se apresentar de forma grave. Em pacientes menores de 1 ano de idade que possuam doenças subjacentes, são observadas ocorrências severas como síndrome inflamatória multissistêmica pediátrica (SIM-P), síndrome do desconforto respiratório agudo (SDRA), síndrome

inflamatória multissistêmica em crianças (MIS-C) e sepse, como afirmam Ludvigsson (2020); Schwartz (2020) e Haslak (2020).

As características epidemiológicas da COVID-19 na população pediátrica, baseadas nos dados oficiais dos boletins epidemiológicos exibidos pelo Ministério da Saúde do Brasil foram retratadas no Gráfico 1. Os dados refletem a análise das taxas de letalidade e hospitalizações de crianças e adolescentes (0 a 19 anos) por síndrome respiratória aguda grave (SRAG). O período de comparação das taxas compreende o início da pandemia, em 2020, até 01 de março de 2021 (SAFADI, 2020).

Gráfico 1 - Taxas de hospitalizações e mortes decorrentes da COVID-19 em crianças e adolescentes de 0 a 19 anos em 2020 e 2021.



Fonte: Adaptado de SAFADI, 2020.

Como observado, a análise revelou que no ano de 2020, 2,46% dos casos resultaram em hospitalizações e 0,62% em mortes. Já no ano de 2021, 1,79% dos casos culminaram em hospitalizações, e 0,39% em mortes. Desta forma, em 2021, ficou clara a menor proporção de hospitalizações e mortes das crianças e adolescentes em comparação com 2020.

Embora os dados epidemiológicos sejam atualizados frequentemente, existe a coincidência de características clínicas e laboratoriais com outras condições já conhecidas, como a doença de Kawasaki, síndrome de choque tóxico estafilocócico e estreptocócico e síndrome de ativação macrofágica (KABEERDOSS, 2020). Entretanto, várias publicações vêm destacando uma possível relação da SIM-P à COVID-19, onde a infecção por SARS-CoV-2 (vírus causador da COVID-19) apresenta características únicas, possibilitando assim sua diferenciação destas outras doenças (SAFADI, 2020).

A cartilha disponível na base dados BMJ Best Practice (2020) do Brasil, aponta que os pacientes pediátricos apresentam sintomas mais comuns da infecção, como febre, coriza, tosse e dispneia, além de pneumonia em casos clínicos mais complexos. Estima-se que, aproximadamente, 90% dos pacientes pediátricos são diagnosticados de modo assintomático, leve ou moderado.

O termo neonatal compreende o período de 28 dias após o nascimento. Acerca desta população, raros são os relatos presentes na literatura científica mundial acerca da síndrome respiratória aguda grave. Ainda há poucas informações sobre o papel da proteção oferecida pelos anticorpos maternos, bem como a possibilidade de respostas inflamatórias em fetos e neonatos após a exposição pré-natal ao SARS-CoV-2 (KAPPANAYIL *et al.*, 2021).

Segundo estudos do Centers for Disease Control and Prevention realizados em 2020, de 2.572 casos pediátricos, apenas 15 crianças necessitaram de cuidados intensivos com 3 mortes confirmadas. Outro estudo apontou que entre 48 crianças hospitalizadas em Unidades de Terapia Intensiva (UTI) nos Estados Unidos e no Canadá, 18 delas (38%) necessitaram de ventilação invasiva, 16 sobreviveram, e 2 evoluíram à óbito (FELDSTEIN, 2020).

As características epidemiológicas e a apresentação clínica da COVID-19 sofrem atualizações diariamente, e as abordagens de tratamento em pacientes pediátricos ainda são escassos para garantir a eficácia de algum protocolo farmacoterapêutico. O que consta na literatura científica reflete uma maior consistência na farmacoterapia adotada para adultos, sendo necessários ajustes quando para uso pediátrico (LEVIN, 2020). No entanto, serão mencionados no decorrer desta revisão, os medicamentos utilizados como adjuvantes no controle dos sintomas e infecções secundárias.

Os antirretrovirais Lopinavir-ritonavir (LPV/r), inibidores de protease do vírus do HIV, surgem como uma opção no manejo farmacoterapêutico. Tais fármacos são indicados para o tratamento da Síndrome da Imunodeficiência Adquirida em adultos e utilizados também em pacientes pediátricos, a partir dos 14 dias de vida. Os resultados de um ensaio clínico randomizado, controlado e aberto em pacientes adultos hospitalizados diagnosticados com infecção por SARS-CoV-2, não mostraram efeito terapêutico significativo do LPV/r quando comparado ao tratamento padrão. Atualmente, a eficácia desse tratamento é questionada, pelo menos no que tange a sua empregabilidade na forma tardia, ou seja, a medicação antiviral incorporada no dia 13 dos sintomas clínicos. Contudo, seu uso precoce deverá ser avaliado nas primeiras 72 horas de infecção (BHIRMRAJ *et al.* 2020, CAO *et al.*, 2020).

Dentre os ensaios clínicos alternativos em andamento, o Tocilizumabe, um anticorpo monoclonal que age contra o receptor da interleucina 6 (IL-6), foi proposto para pacientes gravemente enfermos com COVID-19. O fármaco promove bloqueio do receptor da IL-6 através da competição pelo receptor (NAQVI *et al.*, 2020). Ele inibe outras citocinas pró-inflamatórias, como interleucina 1 (IL-1) e fator de necrose tumoral-alfa (TNF- α), e promove regulação de citocinas anti-inflamatórias, como o antagonista do receptor IL-1 e interleucina 10 (IL-10) (YOUNIS *et al.*, 2021). Essas citocinas agem acelerando a progressão e gravidade da doença. A administração de Tocilizumabe requer a determinação de IL-6 previamente, e 24 horas após a última dose (INGRATTA *et al.*, 2020).

O antiviral remdesivir também é cogitado em ensaios clínicos para a COVID-19. O fármaco atua interferindo na ação da RNA polimerase viral, induzindo uma redução na produção de RNA pelo vírus. Nos Estados Unidos, a Food and Drug Administration (FDA) autorizou o seu uso de emergência em casos de infecção grave em 2020, uma vez que os ensaios clínicos demonstraram que o tempo de recuperação era mais curto em alguns pacientes tratados com remdesivir (XU *et al.*, 2020). Várias sociedades científicas sugerem o remdesivir como o fármaco de escolha para pacientes pediátricos com infecção severa, sendo a infusão intravenosa a via de administração de melhor escolha. Os efeitos colaterais observados incluem hipotensão relacionada à infusão, náuseas, vômitos, sudorese, calafrios e elevação nos níveis de enzimas hepáticas (SHEAHAN *et al.*, 2020).

Os glicocorticoides sistêmicos também são considerados no manejo farmacoterapêutico da COVID-19. A exemplo da dexametasona, que teve sua eficácia avaliada em um estudo randomizado controlado (RCT) comandado pelo grupo RECOVERY, em pacientes adultos hospitalizados com em tratamento da infecção por SARS-CoV-2.

Com o total de 6.425 pacientes distribuídos aleatoriamente em dois grupos, 2.104 pacientes compuseram o grupo de dexametasona, e 4.321 o grupo de tratamento padrão. O grupo de dexametasona recebeu uma dose de 6mg diariamente, por 10 até dias. O resultado do estudo revelou taxa de mortalidade expressivamente menor no grupo tratado com dexametasona. Dos pacientes que recebiam ventilação de suporte, houve redução de mortalidade. Dentre os que não recebiam suporte respiratório, houve piora do estado de saúde e óbitos (GROUP RC, 2020). Portanto, o uso da dexametasona foi aprovado em pacientes com doença grave que necessitem de suporte respiratório.

Diante deste cenário, o presente trabalho se propõe a revisar a aplicabilidade dos medicamentos propostos em relação à infecção pelo novo coronavírus, buscando colaborar com o enfrentamento à doença contribuindo através do conhecimento científico. Vale salientar que nesta pesquisa bibliográfica não há intenção de recomendar qualquer tratamento ou validar a eficácia de qualquer fármaco; estando então limitada a comparar e discutir tecnicamente o manejo farmacológico da COVID-19 na população pediátrica.

1.2 OBJETIVOS

1.2.1 Objetivo geral

Realizar um levantamento bibliográfico do manejo terapêutico da COVID-19 aplicado em pacientes pediátricos, revendo os fármacos mais abordados, suas limitações nesta faixa etária, e as possíveis interações medicamentosas com fármacos empregados no tratamento de doenças relacionadas a COVID-19.

1.2.2 Objetivos específicos

- Compilar os medicamentos adotados na prática clínica para tratamento da infecção por SARS-CoV-2 frente a faixa etária pediátrica considerando aspectos da farmacocinética clínica;
- Correlacionar as propriedades farmacodinâmicas dos medicamentos citados com maior frequência, bem como suas características estruturais, frente ao quadro clínico da COVID-19;
- Verificar as possíveis reações adversas em que os pacientes estão susceptíveis.

1.3 METODOLOGIA

O delineamento deste trabalho segue os princípios de uma revisão sistemática das fontes de artigos, assegurando o rigor metodológico de uma revisão bibliográfica, onde o objetivo consiste em identificar o manejo terapêutico da COVID-19 na população pediátrica.

O levantamento bibliográfico foi realizado nas seguintes bases de dados científicas: Literatura Latino-americana e do Caribe em Ciências da Saúde (LILACS), Scientific Electronic Library Online (SCIELO), Google Acadêmico e Pubmed, através da combinação de descritores e busca isolada de cada um deles, sendo selecionados com base nos critérios de inclusão e contextualização de relevância atual. Tais critérios compreendem a utilização de artigos na Língua Portuguesa, Inglesa e Espanhola, das referidas bases de dados.

Estão sendo utilizadas as palavras-chave: “COVID pediatria”, “Tratamento COVID pediatria”, “Medicamentos COVID infantil”, operador booleano “AND”: “COVID pediatrics AND treatment”, buscando as suas traduções do inglês e espanhol para o português. Como ferramenta avaliativa das palavras-chave escolhidas, são utilizados os descritores em Ciências da Saúde (DeCS) da Biblioteca Virtual de Saúde, e os descritores em língua inglesa Medical Subject Headings (MeSH).

O período de busca estabelecido compreende os trabalhos publicados entre janeiro de 2020 a dezembro de 2021, utilizando-se os campos de título, resumo e palavras-chave. Desta forma, foram selecionadas publicações e, posteriormente, excluídas aquelas que não apresentavam a relação esperada com o tema.

2 DESENVOLVIMENTO

2.1 RESULTADO E DISCUSSÃO

Durante o enfrentamento da COVID-19, inúmeras pesquisas científicas e estudos clínicos foram realizados a partir de medicamentos já disponíveis no mercado farmacêutico com possível potencial no controle dos sintomas. Dada a urgência diante do avanço da pandemia desde março de 2020, foram considerados como potenciais fármacos para COVID-19 aqueles já utilizados e conhecidos para outras patologias, sejam de etiologia crônica e/ou patogênica.

Além desse desafio terapêutico, surge a necessidade de adequação dos protocolos de tratamento para pacientes pediátricos, já que em crianças o manejo terapêutico requer ajustes, como posologia. Isso se deve há uma série de limitações que possibilitem extrapolar os protocolos clínicos aplicados em indivíduos adultos para as crianças, que vão desde impedimentos na realização de ensaios clínicos de medicamentos por parte do Comitê de Ética, bem como aspectos farmacocinéticos, visto que o organismo infantil apresenta um perfil diferenciado nos processos farmacocinéticos de absorção, distribuição, metabolismo e excreção de medicamentos.

No que compreende a pesquisa e desenvolvimento de medicamentos para uso infantil, a farmacocinética e a farmacodinâmica são o ponto chave, pois determinam a linha tênue entre risco de segurança e benefício clínico. Segundo Lutz e colaboradores (2021), a simulação dos modelos farmacocinéticos e farmacodinâmicos diminuem a necessidade de ensaios clínicos, podendo então avaliar eficácia e segurança sob várias condições fisiológicas, com a vantagem de não submeter pacientes pediátricos a estudos clínicos.

Contudo, dada a urgência imposta pela gravidade do alastramento da pandemia por COVID-19, não seria uma opção apenas aguardar o desenvolvimento de novas moléculas de fármacos. Assim, uma alternativa encontrada para o controle da progressão da doença consistiu no escalonamento de doses utilizadas em pessoas adultas, respeitando as limitações fisiológicas dos pacientes pediátricos. Dessa forma, os medicamentos considerados e empregados no manejo terapêutico

da referida patologia já apresentam evidente atividade biológica, principalmente com ação antiviral.

Quanto ao curso da COVID-19 na pediatria, Rodriguez-Gonzalez e colaboradores (2020) apontaram que crianças acometidas pela COVID-19 apresentaram alterações vasculares e cardíacas, como arritmias, choque cardiogênico, falência cardíaca, hipertensão pulmonar, miocardite e pericardite, e, ressaltaram a possibilidade do desenvolvimento de outras patologias concomitantes à COVID.

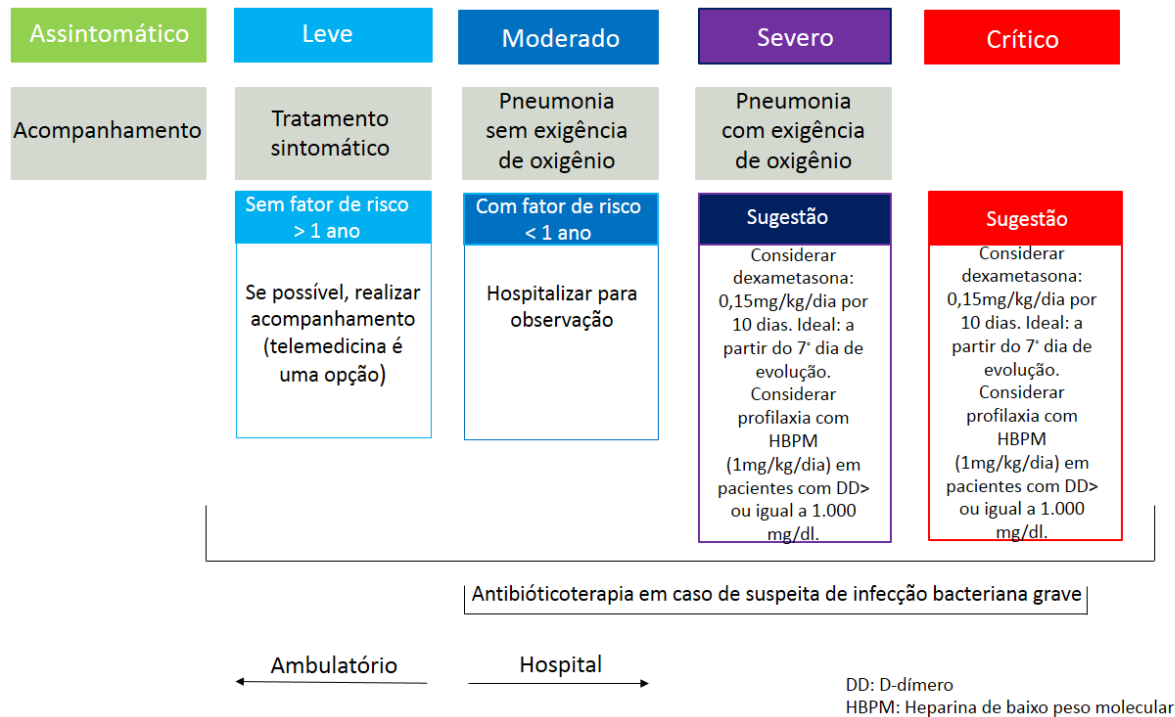
Segundo Zareef (2020), em indivíduos dentro da faixa etária pediátrica, a maioria dos casos de infecção ocorre de forma leve. Entretanto, ainda que em menor gravidade, é um fato que o vírus possa se manifestar de forma grave no organismo infantil, gerando então complicações e/ou infecções secundárias. Dentre essas complicações clínicas, estão as pneumonias, como a síndrome do desconforto respiratório agudo (SDRA), síndrome inflamatória multissistêmica em crianças (MIS-C) e sepse (HASLAK *et al.*, 2020; LUDVIGSSO, 2020; SCHVARTZ, 2020).

Os pacientes pediátricos devem receber suporte adequado dos sintomas, tal como redução da febre, controle da saturação com suporte de oxigênio e manutenção da hidratação quando necessário, por exemplo. Em relação ao tratamento farmacológico da COVID-19, este deve ser individualizado, levando em consideração o histórico médico e o estado de saúde atual da criança (AHMED *et al.*, 2020).

Assim, os medicamentos antivirais, imunomoduladores e de uso *off-label* foram considerados como possíveis opções terapêuticas para a COVID-19 e avaliadas quanto a sua utilização nos pacientes pediátricos. Destaca-se que tais medicamentos são restritos a casos de internação, não sendo prescritos aos que farão tratamento domiciliar (WATI, 2020; ZAREEF, 2020).

Dessa forma, o manejo farmacoterapêutico da infecção por SARS-CoV-2 nos pacientes pediátricos deverá estar correlacionado com a condição clínica, o estágio da doença e a sugestão de gerenciamento terapêutico nesses pacientes, conforme representado na Figura 1.

Figura 1. Estágio clínico e a sugestão de gerenciamento da infecção nos pacientes pediátricos.



Fonte: Adaptado de AZURMENDI, 2020

Neste trabalho, serão apresentados os medicamentos com maior frequência de aplicação no manejo terapêutico na COVID-19, correlacionando suas propriedades farmacológicas com os aspectos clínicos da doença.

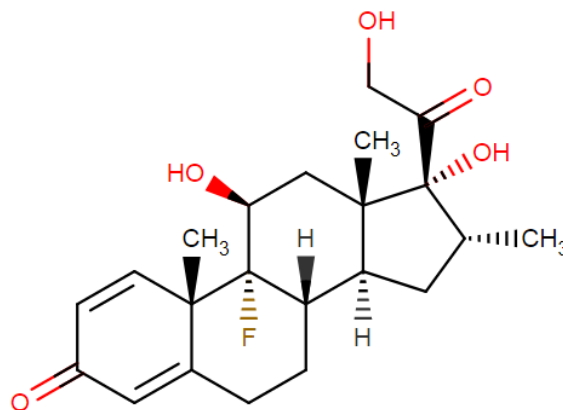
2.1.1 Manejo farmacoterapêutico na pediatria

DEXAMETASONA

A dexametasona é um potente anti-inflamatório e imunomodulador pertencente à classe dos glicocorticoides (Figura 2). Sua ação consiste na inibição indireta da enzima fosfolipase A2, e conseqüentemente, ocorre a inibição do metabolismo do ácido araquidônico. Portanto não haverá a formação de mediadores inflamatórios, como prostaglandinas, tromboxano e leucotrienos. Além disso, a dexametasona pode regular a resposta imune direcionada aos antígenos ao reduzir a migração de neutrófilos para o local da inflamação, provocando apoptose de

basófilos, eosinófilos, linfócitos e monócitos (MCKAY, 2003). Por essas razões, a dexametasona é considerada no tratamento de diversas patologias de caráter inflamatório, justificando seu emprego no manejo terapêutico da COVID-19, sendo verificado efeito imunomodulador frente a infecção por SARS-CoV-2 no trato respiratório (BELL *et al.*, 2021).

Figura 2- Estrutura química da molécula da Dexametasona.



Fonte: DrugBank

O protocolo de tratamento divulgado pelo *Children's Hospital of The King's Daughters* (CHKD), foi um dos primeiros a ser divulgado nos Estados Unidos no ano de 2020. Com ênfase na importância do atendimento médico a qualquer paciente, sem exceção, este protocolo preconiza o emprego da dexametasona no tratamento dos pacientes que requerem suporte respiratório, inclusive ventilação mecânica e oxigênio.

O grupo colaborativo RECOVERY realizou um estudo randomizado controlado, onde o objetivo do estudo consiste em testar uma variedade de potenciais tratamentos para pacientes hospitalizados com COVID-19. Assim, foi avaliada a eficácia do tratamento com dexametasona em pacientes adultos hospitalizados com COVID-19. Com o total de 6.425 pacientes distribuídos aleatoriamente em dois grupos, 2.104 pacientes compuseram o grupo de dexametasona, e 4.321 o grupo de tratamento padrão. O grupo tratado com uma dose de 6 mg de dexametasona por via intravenosa diariamente, por 10 até dias, apresentou como resultado uma taxa de mortalidade expressivamente menor comparado ao outro grupo. Dos pacientes que recebiam ventilação de suporte,

houve redução de mortalidade. Dentre os que não recebiam suporte respiratório, houve piora do estado de saúde e óbitos (GROUP RC, 2020).

Younis e colaboradores (2021) destacam que a dose e posologia adequadas de dexametasona, consiste em 0,15 mg/kg/dia por um período de até 10 dias (dose máxima de 6 mg) para pacientes pediátricos em quadros de COVID-19. Ainda aponta a importância de se monitorar o paciente quanto aos efeitos adversos que podem ocorrer como hipertensão e hiperglicemia.

TOCILIZUMABE

O tocilizumabe é um anticorpo monoclonal que atua bloqueando o receptor da interleucina-6 (IL-6) através da competição ao receptor (Figura 3) (NAQVI *et al.*, 2020). Além da IL-6, inibe outras citocinas pró-inflamatórias, como IL-1 e TNF- α , e promove regulação destes mediadores inflamatórios através do antagonista aos receptores de IL-1 e IL-10, por exemplo (YOUNIS *et al.*, 2021).

Figura 3 - Estrutura do anticorpo monoclonal tocilizumabe.



Fonte: Adaptado de DrugBank.

Em razão da inibição de citocinas pró-inflamatórias, o tocilizumabe tem sido considerado em pacientes críticos que apresentam um quadro clínico denominado de “tempestade de citocinas”, caracterizado pela liberação progressiva e acentuada de citocinas pró-inflamatórias, o que resulta na maioria dos casos na evolução grave da infecção viral, sendo assim um agente farmacológico importante no manejo da fase inflamatória da COVID-19 (INGRATTA *et al.*, 2020).

Naqvi e colaboradores (2020) destacam um relato clínico de uma paciente gestante de 35 anos de idade internada com COVID-19 e que apresentava um quadro progressivo da doença, com reduzida capacidade respiratória e elevação

dos níveis de IL-6 e proteína C reativa. A paciente foi tratada com a administração de tocilizumabe 400 mg por via intravenosa. Os níveis séricos de IL-6 se elevaram inicialmente, porém, em resposta ao tratamento houve uma diminuição destes no sexto dia de internação. Ao término do tratamento, a paciente apresentou melhora nos marcadores inflamatórios séricos, sem necessidade de oxigênio e outros sintomas clínicos.

Ingratta e colaboradores (2020) destacam que tocilizumabe deve ser empregado clinicamente em pacientes com níveis elevados de IL-6 e/ou D-dímero (>35 ng/ml e >400 ng/ml, respectivamente) ou em aumento progressivo. A autora destaca ainda que tal administração requer verificação da dosagem de IL-6, antes e 24 horas após a última dose.

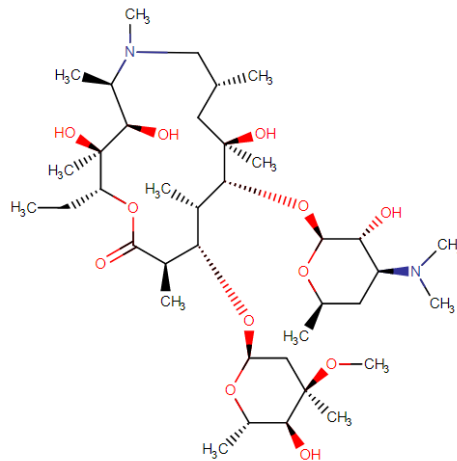
Younis e colaboradores (2021) consideram o tocilizumabe para tratamento da população pediátrica com COVID-19 na dose única e posologia adequadas de 12 mg/kg (dose máxima de 800mg) para crianças com peso superior a 30 kg e de 8 mg/kg (dose máxima de 800mg) para as que possuam peso inferior a 30 kg.

As observações clínicas de Younis e colaboradores (2021) apontam como efeitos adversos mais frequentes distúrbios gastrointestinais, hepatite, neutropenia, linfopenia, anemia e hipersensibilidade. Ingratta e colaboradores (2020) citam ainda efeitos como dor de cabeça, hipertensão, tontura, enzimas transaminases elevadas, aumento do colesterol e coceira. Além do risco aumentado de infecções bacterianas, virais e/ou fúngicas graves oportunistas.

AZITROMICINA

A azitromicina é um antimicrobiano de amplo espectro pertencente à classe dos agentes macrolídeos. Apresenta um anel de 15 membros, com um nitrogênio substituído por metil em vez de um grupo carbonil na nona posição no anel de aglicona, a azitromicina se diferencia dos outros fármacos pertencentes à mesma classe (Figura 4) (FOHNER *et al.*, 2017).

Figura 4 – Estrutura química da molécula da Azitromicina.



Fonte: DrugBank

Seu mecanismo de ação consiste na ligação à subunidade 50S do ribossomo da bactéria, impedindo assim a transferência dos aminoácidos conduzidos pelo RNA transportador para a cadeia polipeptídica em formação, impedindo o prolongamento da cadeia, resultando na inibição da síntese proteica bacteriana (SALVARANI, 2020).

As observações clínicas descritas na literatura, não apontam estudos clínicos significativos que comprovem a eficácia da azitromicina como monoterapia no tratamento da COVID-19. Entretanto, Kaddoura e colaboradores (2020) argumenta que a azitromicina é capaz de inibir a entrada do vírus nas células, demonstrando assim efeitos antivirais e anti-inflamatórios. Rossoni e colaboradores (2021) afirma que a ação antibacteriana é importante devido a possibilidade de infecções bacterianas secundárias em casos de infecção por SARS-CoV-2.

Younis e colaboradores (2021) recomendam que a dose e posologia adequadas de azitromicina para uso pediátrico no tratamento da COVID-19 consista em uma dose de ataque de 10 mg/kg e, posteriormente, dose diária de 5 mg/kg durante 4 dias. Segundo Rossoni e colaboradores (2021), considerando também a ação anti-inflamatória e antiviral do medicamento, a dose diária sugerida é de 10 mg/kg durante 5-10 dias.

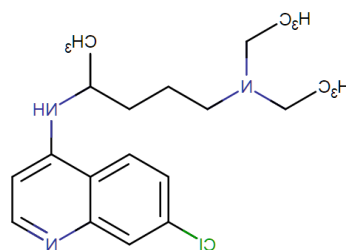
O emprego da azitromicina pode promover reações adversas como eventos gastrointestinais, como cólicas abdominais e diarreia, dor de cabeça, erupções cutâneas, arritmias cardíacas (prolongamento do intervalo QTc, bradicardia) (YOUNIS *et al.*, 2021).

Destaca-se, a partir de trabalhos de Mercurio e colaboradores (2020) que avaliaram o uso de azitromicina e hidroxicloroquina, que tal associação torna-se um tratamento inseguro ao paciente devido ao maior risco de prolongamento do QTc (intervalo corrigido da frequência cardíaca), podendo ocasionar quadros de arritmia cardíaca. Já a Sociedade Americana de Pediatria desaconselha o emprego da azitromicina associada à hidroxicloroquina (CHIOTOS, 2020).

CLOROQUINA (CQ) / HIDROXICLOROQUINA (HCQ)

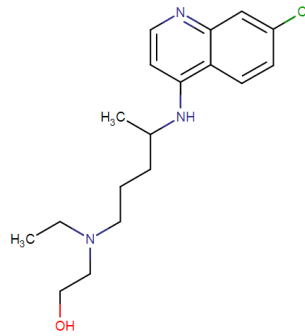
A cloroquina e a hidroxicloroquina são derivados sintéticos de quinina, empregadas na profilaxia e tratamento da malária, doenças reumáticas e autoimunes, apresentando atividade imunomoduladora e anti-inflamatória (Figura 5 e 6) (MERCURO *et al.*, 2020). Exibem eficácia também contra infecções bacterianas e virais. Atuam reduzindo a síntese de ácido siálico e sua ligação a gangliosídeos, promovendo elevação das células dendríticas e consequente aumento das células T citotóxicas, responsáveis por diminuir a resposta inflamatória (YOUNIS *et al.*, 2021).

Figura 5 – Estrutura química da molécula da Cloroquina.



Fonte: DrugBank

Figura 6 – Estrutura química da molécula da Hidroxicloroquina.



Fonte: DrugBank

Segundo Mehra e colaboradores (2020), estudos observacionais de grande porte apontam o crescimento na taxa de mortalidade de pacientes hospitalizados aos quais foi administrado CQ e HCQ. Em um estudo de coorte foi analisada a eficácia da hidroxicloroquina em 4.716 pacientes, onde 1.561 desses pacientes receberam uma dose de 400 mg de HCQ duas vezes ao dia, e 3.155 permaneceu sob tratamento usual de atendimento. O resultado deste estudo demonstrou evolução do quadro clínico para necessidade de ventilação mecânica no grupo que recebeu HCQ e maior ocorrência de óbitos. Alguns destes óbitos foram relacionados a eventos cardíacos (HORBY *et al.*, 2020).

A utilização de hidroxicloroquina em crianças, assim como em adultos foi também desaconselhada (GOVIL-DALELA & SIVASWAMY, 2021). Considerando possíveis interações medicamentosas, os dados da literatura reportaram que a utilização de cloroquina ou de hidroxicloroquina pode promover impactos no sistema cardiovascular como a síndrome do QTc longo, e deve ser utilizada com cuidado em crianças com depressão e que fazem uso de antidepressivos tricíclicos, como amitriptilina e imipramina (Zeitlinger *et al.*, 2020).

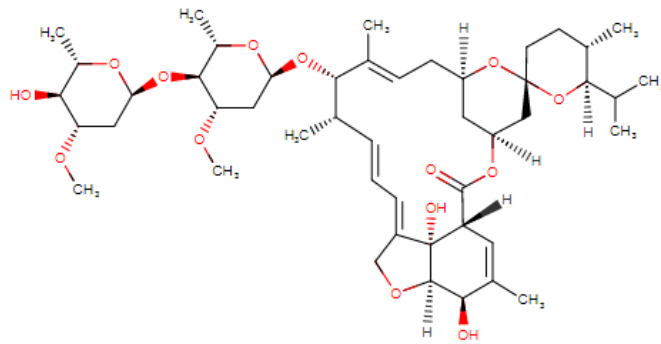
Ingratta e colaboradores (2020) aponta possíveis reações adversas decorrentes da terapia com CQ e HCQ, tais como diarreia, enzimas hepáticas elevadas, náuseas, vômito, miopatia, dor de cabeça, retinopatia e arritmias cardíacas com prolongamento do intervalo QTc.

Tais resultados derivam da avaliação terapêutica adotada para indivíduos adultos. Não foram encontradas na literatura científica evidências clínicas que sustentem o uso da CQ e HCQ em pacientes pediátricos. Inclusive, uma série de estudos sugere a descontinuação do uso de CQ e HCQ no tratamento da COVID-19 por demonstrarem ineficácia e grave risco aos pacientes (GELERIS *et al.*, 2020).

IVERMECTINA

A ivermectina, um análogo semissintético da avermectina B1a (abamectina), é um agente antiparasitário de amplo espectro, e seu mecanismo de ação consiste na paralisia tônica da musculatura ocasionando imobilização dos parasitos (Figura 7) (BRUNTON; CHABNER; KNOLLMANN, 2012).

Figura 7 - Estrutura química da molécula da Ivermectina.



Fonte: DrugBank

Um estudo anterior à pandemia de COVID-19, apontou as propriedades anti-inflamatórias da ivermectina, descrevendo uma potente ação supressora da resposta inflamatória induzida pelo LPS bacteriano, diminuindo a produção de citocinas pró-inflamatórias, como TNF- α , interleucina-1 beta (IL-1 β) e IL-6 (ZHANG *et al.* 2008). Em relação a infecção por SARS-CoV-2, Lehrer e Rheinstein (2020) propõe que a ivermectina possa inibir a entrada do vírus da célula hospedeira, bem como a replicação viral, através do bloqueio da interação entre o receptor da proteína ACE2 e o receptor *spike* do SARS-CoV-2. A ACE2 é uma proteína transmembrana endógena, expressa na superfície das células saudáveis, que permite a entrada do vírus na célula hospedeira através da ligação com o receptor *spike*. Portanto, ao se ligar à RNA polimerase viral dependente de RNA, a ivermectina pode impedir a replicação viral (RAJTER *et al.*, 2020).

Desta forma, a ivermectina provavelmente se justifica no manejo farmacoterapêutico da COVID-19 por ser capaz de reduzir o quadro inflamatório comum nos pacientes infectados.

Um estudo de coorte retrospectivo, realizado no sul da Flórida, com 280 indivíduos adultos com infecção confirmada por SARS-CoV-2, avaliou a atividade da ivermectina no tratamento da COVID-19 enfatizando as taxas de mortalidade por eventos pulmonares graves, quantidade de extubações e tempo de hospitalização. Dentre os pacientes participantes do estudo, 173 receberam uma dose diária de 200 mg/kg de ivermectina por via oral. Os resultados demonstraram que o emprego da ivermectina proporcionou diminuição dos eventos pulmonares graves associadas à mortalidade, associando-o então a redução da taxa de mortalidade geral. Entretanto, não foi observada evolução considerável nas taxas de extubação ou tempo de hospitalização (RAJTER *et al.*, 2020).

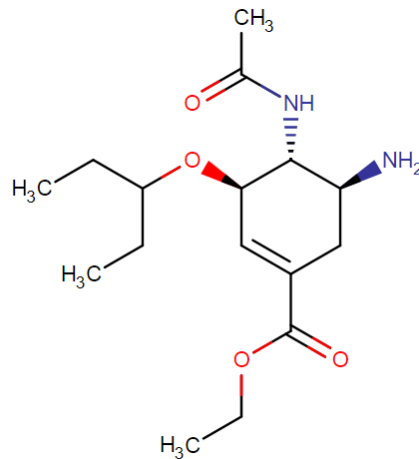
Em virtude da falta de estudos e ensaio clínicos, e conseqüente falta de evidências que endossem o uso da ivermectina como alternativa eficaz no tratamento da COVID-19 na população pediátrica, seu uso na prática clínica não deve ser sustentado apenas pelos fundamentos atuais, visto que são voltados a pessoas adultas, onde os efeitos adversos possíveis, geralmente, consistem em náusea, tontura, prurido, taquicardia, dismenorrea e cefaleia (RAJTER *et al.*, 2020).

OSELTAMIVIR

O oseltamivir é um medicamento antiviral que atua alterando a configuração no sítio ativo da enzima neuraminidase, inibindo assim a sua atividade. Deste modo, ocorre agregação viral na superfície celular e redução da disseminação do vírus no trato respiratório. É utilizado como anti-influenza A e B por pacientes acima de 1 ano de idade (EDWARD; CHARLES, 2012).

Comercializado sob o nome Tamiflu[®], o fosfato de oseltamivir é um pró-fármaco éster etil do carboxilato de oseltamivir que, por sua vez, é um análogo de estado de transição do ácido siálico (Figura 8) (EDWARD; CHARLES, 2012).

Figura 8 - Estrutura química da molécula do Oseltamivir.



Fonte: DrugBank

Na literatura científica não foram encontrados estudos que avaliassem a eficácia do oseltamivir como monoterapia ou em associação a outros medicamentos no manejo terapêutico da COVID-19. Entretanto, Götzinger e colaboradores (2020) descrevem um estudo de coorte multicêntrico do uso *off-label* do oseltamivir em pacientes pediátricos. O estudo envolveu 582 pacientes pediátricos de até 18 anos, com infecção por SARS-CoV-2 confirmada, em 82 instituições de saúde de 25 países da Europa, onde o oseltamivir foi o quarto medicamento mais usado após hidroxicloroquina, remdesivir e lopinavir/ritonavir, respectivamente durante a pandemia da COVID-19. A utilização dos fármacos citados foi associada à necessidade de internação em unidade de terapia intensiva (UTI).

Coenen e colaboradores (2020) em seu estudo retrospectivo pautado nas atividades antivirais do oseltamivir analisaram o seu espectro de ação frente a outros coronavírus. Tal estudo realizado em 15 países europeus entre os anos de 2016 e 2018 com pacientes pediátricos infectados com coronavírus não SARS-CoV-2 e revelaram uma aceleração no tempo de recuperação dentre as crianças que receberam o fármaco.

Entretanto, em alguns casos considera-se a administração do oseltamivir no manejo terapêutico da COVID-19 em pacientes pediátricos. Sendo a recomendação apontada por Rossoni e colaboradores (2021) com as seguintes doses e posologias para via oral: <3 meses: 12 mg; 3-5 meses: 20 mg; 6-11 meses: 25 mg; <15kg: 30 mg; 15-23 kg: 45 mg; 23-40 kg: 60 mg; ≥40 kg: 75 mg. Congruentemente, Younis e colaboradores (2021) apontam as seguintes dose de acordo com o peso da criança,

10-15 kg: 30 mg; 15-23 kg: 45 mg; 24-40 kg: 60 mg; ≥ 40 kg: 75 mg. Todas as doses em questão são administradas duas vezes ao dia, por cinco dias.

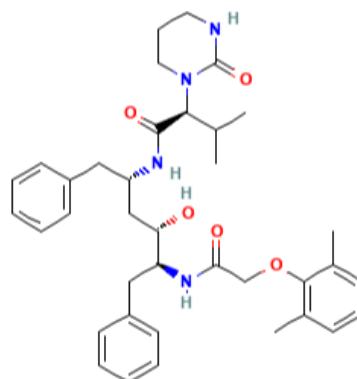
Destaca-se que o oseltamivir é um fármaco que exibe baixo perfil de interações medicamentosas e não há indicação de ajuste da dose em pacientes com insuficiência hepática leve a moderada. Sendo assim, é sugerido que sua utilização seja segura em adultos e crianças em tratamento de até 10 dias, incluindo os que possuem patologias como insuficiência hepática e renal leve a moderada, inclusive em pacientes imunocomprometidos (DAVIES, 2010).

O emprego clínico do oseltamivir pode causar efeitos adversos como náuseas, distúrbios gastrointestinais, arritmias, congestão nasal, fadiga, tontura, insônia, dificuldade de concentração, dor de cabeça e hipersensibilidade (YOUNIS *et al.*, 2021).

LOPINA VIR/RITONA VIR (LPV/r)

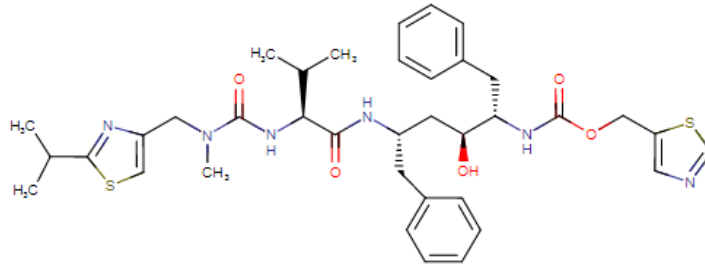
O lopinavir (Figura 9) e o ritonavir (Figura 10) são medicamentos antirretrovirais que inibem a protease do vírus do HIV-1, impedindo a formação de progênie s virais maduras e infecciosas. Esses agentes são comercializados em associação devido à baixa biodisponibilidade oral e extensa biotransformação do ritonavir, que inibe o metabolismo do lopinavir mediado por CYP3A, resultando, assim, em exposição aumentada do fármaco, o que também justifica a associação (CHANDWANI, 2008).

Figura 9 – Estrutura química da molécula do Lopinavir.



Fonte: PubChem

Figura 10 – Estrutura química da molécula do Ritonavir.



Fonte: DrugBank

Inúmeros estudos foram desenvolvidos a fim de avaliar a eficácia do lopinavir/ritonavir para o manejo terapêutico da infecção por SARS-CoV-2. Cao e colaboradores (2020) conduziram um ensaio clínico aberto, randomizado e controlado em que foi avaliado a eficácia da associação LPV/r em 199 pacientes adultos hospitalizados para tratamento da COVID-19 na forma grave. Não foram observados resultados satisfatórios no que compreende diferenças significativas no tempo de melhora clínica ou diminuição da mortalidade, culminando na não recomendação de LPV/r. Por outro lado, o estudo não constatou efeitos adversos inesperados.

Em um outro estudo clínico, com mesmo perfil, citado por Chiotos (2020) conduzido com adultos em tratamento hospitalar da infecção por SARS-CoV-2 e com infecções respiratórias secundárias, foram analisadas as possíveis vantagens de LPV/r. Novamente, a eficácia foi questionada já que não foi observado benefício clínico após o emprego da associação nas primeiras 72 horas após a infecção.

A dose e posologia pediátrica sugerida e citada por Ingratta e colaboradores (2020), consiste em 16/4 mg/kg, duas vezes ao dia, durante 7-14 dias para crianças de 14 dias a 6 meses. Na faixa etária entre 6 meses a 18 anos, com peso entre 7-15 kg, recomenda-se 12/3 mg/kg, duas vezes ao dia. Já para este grupo etário onde o peso varia de 15-40 kg, a indicação é de 10/2,5 mg/kg duas vezes ao dia. Younis e colaboradores (2021) propõe que crianças que possuam, no mínimo, 4 dias vida, até que completem seu primeiro ano, devem receber 300/75 mg, duas vezes ao dia, durante 7 dias. E para pacientes de 1-18 anos, 12/3 mg/kg, duas vezes ao dia, durante 7 dias.

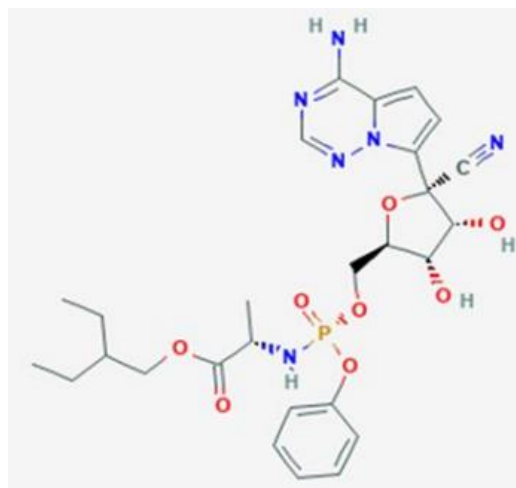
As possíveis reações adversas em casos mais graves são toxicidade hepática, pancreatite e distúrbios da condução cardíaca (prolongamento do intervalo QTc). Além de dislipidemia com triglicerídeos e colesterol elevados, diarreia, erupções cutâneas, dor de cabeça, hipertensão e discrasias sanguíneas (YOUNIS *et al.*, 2021).

Estudos clínicos apontaram o potencial risco da utilização de lopinavir/ritonavir com ribavirina, quando lopinavir/ritonavir sejam uma possibilidade de uso na condição de inacessibilidade ou contraindicação do remdesivir (CHIOTOS, 2020, VENTURINI, 2020).

REMDESIVIR (RED)

O remdesivir é um análogo do nucleosídeo C-adenosina formulado com um pró-fármaco utilizado como agente antiviral por promover a inibição da RNA polimerase viral (Figura 11) (HU *et al.*, 2020). Através de sua forma ativa que compete com o trifosfato de adenosina, o RED se liga à RNA polimerase dependente e impede a ligação dos nucleosídeos endógenos ao RNA viral em crescimento interrompendo a replicação intracelular, o que provoca uma redução na produção de RNA viral (EASTMAN *et al.*, 2020).

Figura 11 - Estrutura química da molécula do Remdesivir.



Fonte: PubChem

RED foi desenvolvido e avaliado em ocasião da epidemia de Ebola, tendo sido demonstrada sua atividade de amplo espectro contra outros tipos de vírus de

RNA, como caso do SARS-CoV, alvo de potente atividade demonstrada *in vitro* descrito por Sanders e colaboradores (2020).

Embora muitos fármacos para tratamento da COVID-19 na população pediátrica estejam em estudo clínico, o RED recebeu destaque para o tratamento de casos severos devido a inibição efetiva do SARS-CoV-2 *in vitro* confirmada, inicialmente, por Wang e colaboradores (2020).

Estudos posteriores, como o de Mechinieni e colaboradores (2021) demonstraram que o RED interfere na replicação da RNA polimerase dependente de RNA do SARS-CoV-2.

Posteriormente, os estudos de Lutz e colaboradores (2021) avaliaram um protocolo de tratamento do RED em pacientes pediátricos com peso corporal entre 2,5 e 40 kg na dose de 5 mg/kg por via intravenosa (IV), por 0,5 h no primeiro dia, e 2,5 mg/kg por via IV por 0,5 h, diariamente a partir do segundo dia seguindo até o décimo dia. Os autores descreveram que as crianças que receberam esse protocolo apresentaram resposta eficaz frente a COVID-19.

Especialistas da *American Pediatric Infectious Diseases Society* apoiam a utilização do antiviral remdesivir em pacientes de, no mínimo, 12 anos de idade que possuam patologias graves, desde que as funções renais e hepáticas estejam normais (CHIOTOS, 2020).

Beigel e colaboradores (2020) conduziram um estudo duplo-cego, randomizado e controlado por placebo, durante 10 dias, envolvendo 1.062 pacientes adultos hospitalizados para tratamento da COVID-19 com evidência de infecção do trato respiratório inferior, a fim de avaliar a eficácia do remdesivir em relação ao placebo. Dentre os participantes, 541 receberam, via intravenosa, dose de ataque de 200 mg, e 100 mg nos 9 dias posteriores. Os resultados mostraram que o grupo que recebeu remdesivir apresentou período de recuperação significativamente menor do que o grupo placebo. Sendo ainda, evidenciando a diminuição na taxa de mortalidade após 15 dias do início do tratamento contra 29 dias do grupo placebo.

Em estudo multicêntrico randomizado, duplo-cego, controlado divulgado pela revista *Lancet*, teve por objetivo avaliar a efetividade do RED na melhora clínica de 237 pacientes hospitalizados para tratamento da COVID-19. Os resultados demonstraram que 158 pacientes até tiveram melhora, mas não um progresso associado ao RED (YEMING *et al.*, 2020). Posteriormente, National Institute of Health (NIH) publicou dados de um estudo controlado e randomizado que incluiu

1.063 pacientes hospitalizados em estado grave com COVID-19, onde o emprego do RED provocou recuperação 31% mais rápida dos pacientes (NIH, 2020).

Portanto, conforme afirma Ingratta e colaboradores (2020), diversos comitês científicos endossam o emprego de remdesivir como agente de escolha no manejo terapêutico de pacientes pediátricos com infecção grave. Sendo a dose e posologia pediátrica sugerida, citada por Humeniuk e colaboradores (2020), consiste em dose de ataque de 5 mg/kg, e, posteriormente, 2,5 mg/kg, uma vez ao dia, por até 9 dias, para crianças que pesem até 40 kg. Younis e colaboradores (2021) sugerem para crianças de peso inferior a 40 kg, dose de ataque de 5 mg/kg, seguidas de doses de 2,5 mg/kg. Para crianças que pesem 40 kg ou mais, dose de ataque de 200 mg, seguidas de doses de 100 mg, uma vez ao dia, durante 5-10 dias.

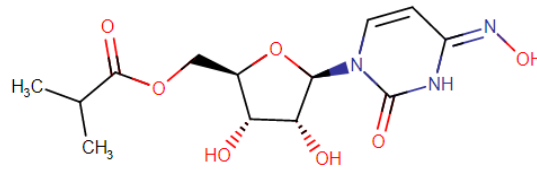
Apesar do remdesivir provocar efeitos adversos relevantes, ele demonstra ser muito eficaz no tratamento da COVID-19 na pediatria. Mechineni e colaboradores (2021) reportaram que pode ocorrer toxicidade renal após uma exposição prolongada, entre 5-10 dias de uso da medicação. Bertolini e colaboradores (2020) relataram hepatotoxicidade e aumento de bilirrubina e das enzimas hepáticas alanina transaminase, aspartato transaminase, fosfatase alcalina. Destaca-se ainda a hipotensão relacionada à infusão acompanhada de um quadro de náusea, vômito, sudorese e calafrios (SHEAHAN *et al.*, 2020).

Ainda que mais estudos da farmacocinética do RED em crianças sejam necessários, sua utilização clínica tem apontado o sucesso no tratamento, sendo o aprovado para crianças a partir de 12 anos de idade, gravemente hospitalizadas e que apresentam, pelo menos, 40 kg de peso corporal, conforme os estudos reportados (JO *et al.*, 2021).

MOLNUPIRAVIR

O molnupiravir, um isopropil éster análogo do nucleosídeo, é um pró-fármaco convertido por esterases plasmáticas do hospedeiro ao nucleosídeo ativo beta-D-N4-hidroxicitidina (Figura 12) (TOOTS *et al.*, 2020). É o antiviral de uso oral mais recentemente testado para a COVID-19. Seu mecanismo de ação consiste em inibir a reprodução e transcrição do material genético viral em sua forma trifosfato, causando mutações através do ataque à RNA polimerase dependente de RNA (KABINGER *et al.*, 2021).

Figura 12 - Estrutura química da molécula do molnupiravir.



Fonte: DrugBank

Como um agente mutagenizante, o molnupiravir promove uma espécie de “catástrofe de erros” durante a replicação viral. E dessa forma, as cadeias de RNA virais formadas ligadas ao fármaco, induzem a síntese de mais RNA com mutações (TOOTS *et al.*, 2020). Estudos apontam a capacidade do molnupiravir em inibição do SARS-CoV-2 no tecido pulmonar humano (WAHL *et al.*, 2021) e bloqueio da transmissão deste coronavírus (COX, 2021).

Ainda não foi possível a condução de estudos clínicos que avaliassem a eficácia e segurança do molnupiravir no público pediátrico, dado a recente descoberta deste antiviral. Entretanto, de acordo com Singh (2021), quando empregado em casos leves a moderados de COVID-19 pode reduzir a progressão da doença se administrado em até 5 dias do início dos sintomas, diminuindo assim hospitalizações e óbitos. Embora este medicamento mostre um cenário otimista, são necessárias mais evidências e comprovação acerca de sua eficácia.

Khoo e colaboradores (2021) avaliaram a toxicidade limitante da dose de molnupiravir em um estudo de fase 1 aberto, randomizado e controlado aplicado a pacientes adultos com infecção confirmada por SARS-CoV-2, dentro de 5 dias do início dos sintomas. Os pacientes foram agrupados de acordo com tratamento por diferentes doses de molnupiravir (300, 600 e 800 mg) administrados duas vezes ao dia por 5 dias por via oral. Todos os pacientes apresentaram efeitos adversos leves, concluindo-se então que a dose mais alta, de 800 mg duas vezes ao dia, promovia probabilidade de 0,9% de causar toxicidade. Assim, o molnupiravir foi considerado seguro a uma concentração plasmática dentro da faixa-terapêutica.

Em um ensaio clínico de fase 2 duplo-cego, randomizado e multicêntrico com pacientes com COVID-19 leve a moderado foi avaliado diferentes doses (200, 400 e 800 mg) de molnupiravir quanto a segurança e tolerabilidade. O percentual de cura nas doses avaliadas em estudo foram 91,3% de pacientes tratados com 200 mg,

78,7% com 400 mg e 92,5% com 800 mg, testando negativo para SARS-CoV-2. No grupo tratado na maior dose foram relatados os seguintes efeitos adversos, como dor de cabeça, insônia e níveis aumentados de alanina aminotransferase, sendo que um indivíduo desenvolveu insuficiência respiratória aguda; enquanto que no grupo tratado com 400 mg, dois indivíduos apresentaram redução na saturação de oxigênio e acidente vascular cerebral (FISCHER *et al.*, 2021).

Mahase (2021) retrata que o estudo clínico de fase 3 duplo-cego e randomizado visando avaliar a eficácia e segurança do novo antiviral molnupiravir, observou que em 1.850 adultos infectados por SARS-CoV-2, mas não internados, revelou uma importante atenuação na taxa de hospitalização, além de diminuir em 50% a ocorrência de óbitos entre os infectados. Ademais, a eficácia do fármaco se manteve frente a variante SARS-CoV-2 (gama, delta ou mu).

Segundo Singh e colaboradores (2021) é imprescindível a avaliação do desempenho do molnupiravir nas infecções emergentes após a vacinação, a fim de se compreender as possíveis interações, de modo a garantir a segurança da administração em indivíduos imunizados. Além disto, o mecanismo de ação mutagênico, supostamente, pode conduzir o vírus também a criar estratégias de mutação, resultando no aumento da resistência (KABINGER *et al.*, 2021).

4 CONSIDERAÇÕES FINAIS

Embora novos fármacos estejam sendo considerados para o tratamento da COVID-19 na população pediátrica, a afirmativa da necessidade de mais estudos acerca da farmacocinética clínica é unânime entre os autores pesquisados neste presente trabalho.

O farmacêutico, presente desde a pesquisa e desenvolvimento de novos fármacos até o momento da dispensação do medicamento à população, é um profissional capacitado para discorrer acerca do assunto. A ocorrência da pandemia promoveu um destaque no âmbito da atenção e assistência farmacêutica devido ao isolamento social, onde as pessoas buscaram auxílio fora do ambiente hospitalar, o que tornou mais evidente a relevante atuação deste profissional.

Sabe-se que na prática, a realização de estudos clínicos em crianças possui um fator limitante, como por exemplo, a licença do Comitê de Ética. No entanto, cabe aos pesquisadores buscar estratégias que possibilitem a realização destes estudos de forma menos invasiva, ou formas de tornar possível a simulação de modelos farmacocinéticos e farmacodinâmicos.

Considerando o que se sabe até a data da busca dos artigos, os fármacos mencionados com mais ênfase no manejo terapêutico pelos autores pesquisados consistem, em geral, no uso de imunomoduladores como a dexametasona e tocilizumabe, e antivirais como o remdesivir e o molnupiravir, o fármaco testado mais recentemente, onde estudos demonstraram uma dose diária tolerável sem ocorrência de eventos adversos graves até cinco dias.

REFERÊNCIAS

- Ahmed S, Karim MM, Ross AG, Hossain MS, Clemens JD, Sumiya MK, *et al.* A five-day course of ivermectin for the treatment of COVID-19 may shorten the duration of the illness. **Int J Infect Dis.** 2020; 103: 214–6
- Andrea Maciel de Oliveira Rossoni; Tatiane Hirose; Adriana Koliski; Marcelo Rodrigues; Valéria Cabral Neves; Lucciano Massuda; Tony Tannous Tahan; Débora Carla Chong-Silva **Resid Pediatr.** 2021;11(1):1-5 – Artigo
Original DOI: 10.25060/residpediatr-2021.v11n1-441
- AZURMENDI, Daniela Pavez; *et al.* Recomendaciones para el diagnóstico y manejo farmacológico en pacientes pediátricos con infección por SARS-CoV-2 (COVID-19). **Revista Chilena de Infectología**, [S.L.], v. 37, n. 6, p. 625-645, dez. 2020.
- BELL JL, *et al.* Dexametasona em pacientes hospitalizados com Covid-19 - Preliminary Report. **The New England journal of medicine.** (2021), V.41, n 1, pp. 19 – 32, 2021. Disponível em:
<https://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMoa2021436#article> Acesso em: 21 ago. 2021
- Beigel JH, Tomashek KM, Dodd LE, Mehta AK, Zingman BS, Kalil AC, *et al.* Remdesivir for the treatment of Covid-19 - final report. **N Engl J Med.** 2020.<https://doi.org/10.1056/NEJMoa2007764>.

BHIRMRAJ A *et al.* Infectious Disease Society of America Guidelines for the Treatment and Management of Patients with Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). **Clinical Infectious Diseases**.

MCCARTHY, J; LOUKAS, A.; HOTEZ, P.J. As Bases Farmacológicas da Terapêutica de Goodman & Gilman. 12. ed. Porto Alegre: AMGH, 2012.

CAMPOS, L.R. *et al.* Síndrome inflamatória multissistêmica pediátrica (MIS-C) temporariamente associada ao SARS-CoV-2. **Residência Pediátrica**. V10, n2, P-348. Acesso em: 17 ago. 2021.

CAO B *et al.* A Trial of Lopinavir–Ritonavir in Adults Hospitalized with Severe Covid-19. **The New England Journal Of Medicine**. Disponível em: <https://www.nejm.org/doi/pdf/10.1056/NEJMoa2001282> . Acesso em: 19 ago. 2021

Centers for Disease Control and Prevention (CDC). **CENTERS FOR DISEASE CONTROL AND PREVENTION**. Coronavirus Disease 2019 in Children - United States, February 12 - April 2, 2020. Morbidity and Mortality Weekly Report, v.69, n. 14, 2020. Disponível em: <https://www.cdc.gov/mmwr/volumes/69/wr/mm6914e4.htm> Acesso em: 17 ago. 2021

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.

CHAKRABARTI, S.S. *et al.* **COVID-19 in India: Are Biological and Environmental Factors Helping to Stem the Incidence and Severity?** *Agin Dis*,11(3): 480–488, 2020.

Children's Hospital of the Daughters of the King. CHKD treatment guideline for COVID-19 in children; 2020.

Chiotos K., Hayes M., Kimberlin DW, Jones SB, James SH, Pinninti SG, *et al.* Orientação multicêntrica inicial sobre o uso de antivirais para crianças com doença coronavírus 2019 / síndrome respiratória aguda grave coronavírus 2. **J Pediatric Infect Dis Soc**. 2020; 9 (6): 701–15.

CHIOTOS, Kathleen *et al.*, L. **JOURNAL OF THE PEDIATRIC INFECTIOUS DISEASES SOCIETY** Multicenter Initial Guidance on Use of Antivirals for Children With Coronavirus Disease 2019/Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus. [S.L.], v. 9, n. 6, p. 701-715, 22 abr. 2020. Oxford University Press (OUP). <http://dx.doi.org/10.1093/jpids/piaa045>. Disponível em: <https://academic.oup.com/jpids/article/9/6/701/5823622>. Acesso em 20 ago. 2021.

Coenen S, van Der Velden AW, Cianci D, Goossens H, Bongard E, Saville BR, *et al.* Oseltamivir for coronavirus disease: exploratory posthoc analysis of an open-label, pragmatic, randomized, controlled clinical trial in European primary care from 2016 to 2018. **Br J Gen Pract**. 2020; 70: e444–9

Davies BE. Oseltamivir pharmacokinetics: an oral antiviral for the treatment and prophylaxis of influenza in diverse populations. *J Antimicrob Chemother*. 2010; 65 (Supplement 2): ii5-10

CRM-ES. Limite etário mínimo. Atendimento de paciente. Ambulatório. Serviço de urgência e emergência, PARECER CONSULTA N.º 32/2017, aprovação plenária: 27/02/2018.

Cox, R. M., Wolf, J. D. & Plemper, R. K. Therapeutically administered ribonucleoside analogue MK-4482/EIDD-2801 blocks SARS-CoV-2 transmission in ferrets. **Nat. Microbiol.** 6, 11–18 (2021).

Dulek DE, Fuhlbrigge RC, Tribble AC, Connelly JA, Loi MM, El Chebib H, *et al.* Multidisciplinary guidance on the use of immunomodulatory therapies for acute coronavirus disease 2019 in pediatric patients. **J Pediatric Infect Dis Soc** 2020; 9 (6): 716-37

DrugBank <https://go.drugbank.com/drugs/DB06273>

Eastman RT, Roth JS, Brimacombe KR, Simeonov A, Shen M, Patnaik S, *et al.* Remdesivir: a review of its discovery and development leading to emergency use authorization for the treatment of COVID-19. **ACS Cent Sci.** 2020. <https://doi.org/10.1021/acscentsci.0c00489>.

EDWARD, P.A; CHARLES, F. As Bases Farmacológicas da Terapêutica de Goodman & Gilman. 12. ed. Porto Alegre: AMGH, 2012.

EMC. Tamiflu 75 mg cápsulas duras. 2020

FELDSTEIN, Leora R. Multisystem Inflammatory Syndrome in U.S. Children and Adolescents. **The New England Journal Of Medicine.** Estados Unidos, p. 1-13. 2020. Disponível em: <https://www.nejm.org/doi/pdf/10.1056/NEJMoa2021680?articleTools=true>. Acesso em: 17 ago. 2021.

Fischer W., Eron JJ, Holman W., *et al.* Molnupiravir, an oral antiviral treatment for COVID-19. **medRxiv 2021 prepress**, <https://doi.org/10.1101/2021.06.17.21258639>. 2021.06.17.21258639.

Fohner AE, Sparreboom A, Altman RB, Klein TE: PharmGKB Summary: Macrolide antibiotic pathway, pharmacokinetics/pharmacodynamics Pharmacogenetics. **Genomic.** 2017 abr;27(4):164-167. doi: 10.1097/FPC.0000000000000270

Geleris J, Sun Y, Platt J, *et al.* Observational study of hydroxychloroquine in hospitalized patients with Covid-19. **N Engl J Med.** 2020; 382 (25): 2411–8.

Götzinger F, Santiago-García B, Noguera-Julián A, Lanasma M, Lancella L, Carducci FIC, *et al.* COVID-19 in children and adolescents in Europe: a multinational, multicenter cohort study. **Lancet Child & Adolesc Health.** 2020; 4: 653–61.

Group RC, Horby P, Lim WS, Emberson JR, Mafham M., Bell JL, *et al.* Dexamethasone in hospitalized patients with Covid-19 - preliminary report. **N Engl J Med.** 2020; 43 (3): 183.

Ingratta, A *et al.* Tratamiento farmacológico de Covid-19 en pediatría. Comité de Farmacovigilancia del Hospital General de Niños Pedro de Elizalde. **Revista Pediátrica Elizalde**, Argentina, v. 11, n. 1, p. 1-6, dez. 2020.

Haşlak F, Yıldız M, Adrovic A, Barut K, Kasapçopur Ö. Childhood rheumatic diseases and the COVID-19 pandemic: an intriguing link and a new horizon. **Balkan Med J.** 2020; 37: 184–8.

Horby P., Mafham M., Linsell L., Bell JL, Staplin N., Emberson JR, *et al.* Effect of hydroxychloroquine on hospitalized patients with COVID-19. **N Engl J Med.** 2020. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2022926>.

Hu Hu W, Chang L, Yang Y, *et al.* Pharmacokinetics and tissue distribution of remdesivir and its nucleotide monophosphate, nucleotide triphosphate and nucleoside metabolites in mice. **Acta Pharmacologica Sinica** [Internet]. 2020; Disponível em: <http://www.nature.com/articles/s41401-020-00537-9>.

Humeniuk R, Mathias A, Cao H, *et al.* Safety, tolerability and pharmacokinetics of Remdesivir, an antiviral for the treatment of COVID 19, in healthy subjects. **Clinical and Translational Science** [Internet]. 2020; cts.12840.

J. M. Sanders; M. L. Monogue, *et al.* Pharmacologic Treatments for Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). **A Review. JAMA**, 2020. <https://doi.org/10.1001/jama.2020.6019>

KABEERDOSS J, Pilia RK, Karkhele R, Kumar TS, Danda D, Singh S. Severe COVID-19, multisystem inflammatory syndrome in children, and Kawasaki disease: immunological mechanisms, clinical manifestations and management. **National Library Of Medicine**. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33219837/> . Acesso em: 17 ago. 2021.

Kabinger, F., Stiller, C., Schmitzová, J. *et al.* Mechanism of molnupiravir-induced SARS-CoV-2 mutagenesis. **Nat Struct Mol Biol** 28, 740–746 (2021). <https://doi.org/10.1038/s41594-021-00651-0>

Kaddoura M, Allbrahim M, Hijazi G, Soudani N, Audi A, Alkalamouni H, *et al.* COVID-19 therapeutic options under investigation. **Front Pharmacol.** 2020; 11: 1196

KAPPANAYIL M. *et al.* **Multisystem inflammatory syndrome in a neonate, temporally associated with prenatal exposure to SARS-CoV-2: a case report.** *Lancet Child Adolesc Health.* 2021 Apr;5(4):304-308. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33675696/> Acesso em 21. ago. 2021.

KATZUNG, Bertram G. (Org.). **Farmacologia básica e clínica.** 13. ed. Porto Alegre: AMGH, 2017, ISBN 9788580555967.

Khoo SH, Fitzgerald R, Fletcher T, *et al.* Optimal dose and safety of molnupiravir in patients with early SARS-CoV-2: a Phase I, open-label, dose-escalation, randomized, controlled trial [Online ahead of print] **J Antimicrob Chemother**

2021. <https://doi.org/10.1093/jac/dkab318>. dkab318.

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).

Lehrer S, Rheinstein PH. Ivermectin binds to the SARS-CoV-2 spike receptor binding domain attached to ACE2. **In Vivo**. 2020; 34: 3023–6.

LEVIN M. Childhood Multisystem Inflammatory Syndrome - A New Challenge in the Pandemic. **The New England Journal Of Medicine**. Disponível em: <https://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMe2023158>. 2020.

Ludvigsson JF. A systematic review of COVID-19 in children shows milder cases and a better prognosis than in adults. **Acta Paediatr**. 2020; 109: 1088–95.

LUTZ, Justin D.; MATHIAS, Anita; ALEMÃO, Polina; PIKORA, Cheryl; REDDY, Sunila; KIRBY, Brian J. Physiologically based pharmacokinetic modeling of remdesivir and its metabolites to support dose selection for the treatment of patients pediatrics with COVID-19. **Clinical And Therapeutic Pharmacology**, v. 109, n. 4, p. 1-9, abr. 2021.

Mahase E. Covid-19: Molnupiravir reduces risk of hospital admission or death by 50% in at-risk patients, reports MSD. **BMJ** 2021; 375: n2422.

McKay L, Cidlowski J. Physiologic and pharmacologic effects of corticosteroids. In: Holland-Frei Cancer Medicine. **DC Becker**; 2003. p. 6

Mehra MR, Desai SS, Ruschitzka F, Patel AN. hydroxychloroquine or chloroquine with or without a macrolide for the treatment of COVID-19: a multinational registry analysis. **Lanceta**. 2020. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)31180-6](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)31180-6)

Mercurio NJ, Yen CF, Shim DJ, *et al*. Risk of QT interval prolongation associated with the use of hydroxychloroquine with or without concomitant azithromycin among hospitalized patients testing positive for coronavirus disease 2019 (COVID-19). **JAMA Cardiol**. 2020. <https://doi.org/10.1001/jamacardio.2020.1834>

Naqvi, Mariam MD; Zakowski, Phillip MD; Glucksman, Lindsey MD; Smithson, Sarah DO, MS; Burwick, Richard M. MD, MPH Tocilizumab and Remdesivir in a Pregnant Patient With Coronavirus Disease 2019 (COVID-19), **Obstetrics & Gynecology**: November 2020 - Volume 136 - Issue 5 - p 1025-1029 doi: 10.1097/AOG.0000000000004050

NIH Clinical Trial Shows Remdesivir Accelerates Recovery from Advanced COVID-19. <https://www.niaid.nih.gov/news-events/nih-clinical-trialshows-remdesivir-accelerates-recovery-advanced-covid-19>

PRACTICE, Bmj Best. Doença do coronavírus 2019 (COVID-19). 2020. **BMJ BEST PRACTICE** Disponível em: <https://www.sbmfc.org.br/wp-content/uploads/2020/06/BMJ-22-6-20.pdf>

PubChem <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/121304016>

Raoult D, Houpiquian P, Tissot Dupont H, Riss JM, Arditi-Djiane J, Brouqui P. Treatment of Q fever endocarditis: comparison of 2 regimens containing doxycycline and ofloxacin or hydroxychloroquine. **Arch Intern Med.** 1999; 159 (2): 167-173. doi:10.1001 / archinte.159.2.167

Rajter JC, Sherman MS, Fattah N., Vogel F, Sacks J, Rajter JJ. Study ICON (Ivermectina in COVID-19): Ivermectin use is associated with lower mortality in hospitalized patients with COVID-19. Disponível em SSRN 3631261. 2020

SÁFADI, Marco Aurélio Palazzi. The intriguing features of COVID-19 in children and its impact on the pandemic. **Jornal de Pediatria.** São Paulo, p. 265-268. jun. 2020.

Salvarani C, Dolci G, Massari M, Merlo DF, Cavuto S, Savoldi L, et al. Effect of tocilizumab versus standard care on clinical worsening in hospitalized patients with COVID-19 pneumonia: a randomized clinical trial. **JAMA Intern Med.** 2020; 181 (1): 24–31.

Schwartz RA, Suskind RM. Azithromycin and COVID-19: Early use immediately at the first signs of this infection in adults and children, an approach worth considering. **Dermatol Ther.** 2020; 33: 13785.

Schwartz A, Belot A, Kone-Paut I. Pediatric inflamatório multisystem syndrome and reumatic disease during SARSCoV-2 pandemic. **Front Pediatrics.** 2020; 8: 605807.

SHEAHAN T *et al.* Comparative therapeutic efficacy of remdesivir and combination lopinavir, ritonavir and interferon beta against MERS-CoV. **Nature Communications;** 2020. Disponível em: <https://www.nature.com/articles/s41467-019-13940-6>.

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>

Singh, Awadhesh Kumar. Molnupiravir in COVID-19: A systematic review of the literature. **Elsvier,** Índia, v. 15, n. 6, p. 1-12, dez. 2021.

Teich VD, Klajner S, Almeida FAS, Dantas ACB, Laselva CR, Torritesi MG, *et al.* Epidemiological and clinical characteristics of patients with COVID-19 in Brazil. **Einstein** (São Paulo). 2020; 18: eA06022.

Toots M, Yoon JJ, Hart M, Natchus MG, Pintor GR, Plemper RK. Efficacy Paradigms quantitative analysis of the clinical influenza drug candidate EIDD-2801 in the ferret model. **Transl Res** 2020; 218: 16e28.

Venturini E, Montagnani C, Garazzino S, Dona D, Pierantoni L, Lo Vecchio A, *et al.* Treatment of children with COVID-19: position paper of the Italian Society for Pediatric Infectious Diseases. **Ital J Pediatr.** 2020; 46: 139.

Xu X *et al.* Tratamento eficaz de pacientes graves com COVID-19 com tocilizumabe, **PROCEEDINGS OF THE NATIONAL ACADEMY OF SCIENCES OF THE UNITED STATES OF AMERICA.** 2020. 117 (20): 10970-10975. de 2021. Disponível em: <https://www.pnas.org/content/117/20/10970> Acesso em 20 ago. 2021.

Wahl, A. *et al.* SARS-CoV-2 infection is effectively treated and prevented by EIDD-2801. **Nature** 591, 451–457 (2021).

Wati DK, Manggala AK. Overview of managing children with COVID-19. **Clin Exp Pediatr.** 2020; 63: 345–54

Yeming Wang, MD *et al.* Remdesivir in adults with severe COVID-19: a randomised, double-blind, placebocontrolled, multicentre trial. **The Lancet.** [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)31022-9](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)31022-9).

Younis NK, Zareef RO, Al Hassan SN, Bitar F, Eid AH, Arabi M. Hydroxychloroquine in COVID-19 patients: pros and cons. **Front Pharmacol.** 2020.<https://doi.org/10.3389/fphar.2020.597985>
YOUNIS, N.K. *et al.* **COVID-19: potential therapeutics for pediatric patients.** *Pharmacological Reports*, 73:1520–1538, 2021.

Zhang X, Song Y, Ci X, An N, Ju Y, Li H, *et al.* Ivermectin inhibits LPS-induced inflammatory cytokine production and improves LPS-induced survival in mice. **Inflamm Res.** 2008; 57: 524–9

Zareef RO, Younis NK, Bitar F, Eid AH, Arabi M. COVID-19 in pediatric patients: a focus on patients with CHD. **Front Cardiovasc Med.** 2020.<https://doi.org/10.3389/fcvm.2020.612460>

Zeitlinger, M., Koch, B.C.P., Bruggemann, R. *et al.* Pharmacokinetics/Pharmacodynamics of Antiviral Agents Used to Treat SARS-CoV-2 and Their Potential Interaction with Drugs and Other Supportive Measures: A Comprehensive Review by the PK/PD of Anti-Infectives Study Group of the European Society of Antimicrobial Agents. **Clin Pharmacokinet** 59, 1195–1216 (2020). <https://doi.org/10.1007/s40262-020-00924->

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>