



CURSO DE MEDICINA

VICTORIA MENDONÇA COSTA SILVA

**SÍNDROME INFLAMATÓRIA MULTISSISTÊMICA PEDIÁTRICA E DOENÇA
KAWASAKI “LIKE” RELACIONADA À INFECÇÃO POR SARS-CoV-2: UMA
REVISÃO SISTEMÁTICA**

SALVADOR

2022

Victoria Mendonça Costa Silva

**SÍNDROME INFLAMATÓRIA MULTISSISTÊMICA PEDIÁTRICA E DOENÇA
KAWASAKI “LIKE” RELACIONADA À INFECÇÃO POR SARS-CoV-2: UMA
REVISÃO SISTEMÁTICA**

Trabalho de Conclusão de Curso
apresentado à Escola Bahiana de
Medicina e Saúde Pública como
requisito parcial para aprovação no 4º
ano do curso de Medicina.

Orientador: Dr. Eloina Nunes.

Salvador

2022

AGRADECIMENTOS

Agradeço, primeiramente a Deus, por ser presença constante em minha vida e nunca me desamparar. A meus pais, Jorge e Rosângela, por todo amor, carinho e compreensão. A vocês serei eternamente grata por todo esforço e dedicação, sempre me apoiando e incentivando a correr atrás dos meus sonhos.

Agradeço imensamente ao professor Juarez Dias, sem o qual esse trabalho não se concretizaria, que se dedicou em todos os momentos, sempre estando disposto a me ajudar e guiar por esse novo caminho. Em tempo, sou agradecida pela parceria também da minha orientadora, Eloina Nunes.

RESUMO

Introdução: A Covid-19 é uma doença causada pelo Novo Coronavírus (SARS-CoV-2), com surgimento no ano de 2019, que pode desencadear desde quadros assintomáticos a síndromes respiratórias graves e óbitos em adultos, tendo, majoritariamente, manifestações leves em crianças e adolescentes. No entanto, é crescente o número de casos de Doença de *Kawasaki* (DK) e Síndrome Inflamatória Multissistêmica Pediátrica (SIM-P) em crianças infectadas pelo SARS-CoV-2, com complicações cardiovasculares relevantes. **Objetivo:** Investigar a associação entre COVID-19 e SIM-P e/ou DK em pacientes pediátricos. **Metodologia:** Trata-se de uma Revisão Sistemática da literatura, com estudos observacionais produzidos entre os anos de 2019 a 2021. A coleta de dados foi feita nas bases de dados MEDLINE/PubMed, *Cochrane Library* e Scielo através da busca de palavras-chave pelo DECs e MeSH e operadores booleanos “AND” e “OR”. A presente revisão foi consolidada utilizando-se do checklist PRISMA. **Resultados:** Após obtenção de trezentos e sessenta artigos por busca ampla, seguindo de exclusão por duplicidade ou inadequação ao tipo de estudo, tema, análise de títulos e/ou resumos, seis estudos foram validados pela ferramenta STROBE e incluídos nessa Revisão Sistemática. Aspectos como sintomatologia, idade e sexo foram analisados em 100% dos artigos, que indicaram aumento das manifestações gastrointestinais e mucocutâneas na associação entre Covid-19 e DK e/ou SIM-P, com padrão de inflamação generalizada e aumento das complicações cardiovasculares, além de predominância do sexo masculino, em crianças maiores de cinco anos de idade. Os estudos foram falhos em determinar desfecho à longo prazo, bem como em fornecer taxas de letalidade concretas. **Conclusão:** É necessária a realização de mais artigos sobre o tema, com amostras maiores e maior tempo de seguimento, para se firmar a associação entre Covid-19 e o desencadeamento de SIM-P e DK, como síndromes inflamatórias em crianças, além aprimorar o entendimento da evolução dos quadros à logo prazo e estabelecer, de modo sólido, sua taxa de letalidade.

Palavras-Chave: Covid-19. Doença de *Kawasaki*. Síndrome Inflamatória Multissistêmica Pediátrica. Crianças.

ABSTRACT

Introduction: Covid-19 is a disease caused by the Novel Coronavirus (SARS-CoV-2), which appeared in 2019 and it is capable of triggering since asymptomatic disease till conditions like severe respiratory syndromes and deaths in adults, with mostly mild manifestations in children and teenagers. However, the number of cases of *Kawasaki Disease* (KD) and Pediatric Multisystem Inflammatory Syndrome (SIM-P) is increasing in children infected with SARS-CoV-2, with relevant cardiovascular complications. **Objective:** To investigate the association between Covid-19 and SIM-P and/or DK in pediatric patients. **Methodology:** This is a Systematic Review of the literature, with observational studies produced between the years of 2019 and 2021. Data collection was carried out in the MEDLINE/PubMed, Cochrane Library and Scielo databases by searching for the keywords provided by DECs and MeSH and using Boolean operators like “AND” and “OR”. This review was consolidated using the PRISMA checklist. **Results:** After obtaining three hundred and sixty articles by broad search, followed by exclusion due to duplicity or inadequacy to the type of study, theme, analysis of titles and/or abstracts, six studies were validated by the STROBE tool and included in this Systematic Review. Aspects such as symptomatology, age and sex were analyzed in 100% of the articles, which indicated an increase in gastrointestinal and mucocutaneous manifestations in the association between Covid-19 and KD and/or SIM-P, with a pattern of generalized inflammation and an increase in cardiovascular complications, in addition to male predominance in children over five years of age. Studies have failed to determine long-term outcome as well as to provide concrete case-fatality rates. **Conclusion:** It is necessary to carry out more articles on the subject, with larger samples and longer follow-up time, to establish the association between Covid-19 and the triggering of SIM-P and KD, in addition to improve the understanding of the evolution of the cases in the long term and establish, in a solid way, its case-fatality rates.

Keywords: Covid-19. *Kawasaki Disease*. Pediatric Multisystem Inflammatory Syndrome. Children.

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO	6
2 OBJETIVOS	9
3 REVISÃO DE LITERATURA	10
4 METODOLOGIA	15
4.1 Desenho do estudo	15
4.2 Critérios de inclusão	15
4.3 Critérios de exclusão	15
4.4 Instrumentos de coleta de dados	15
4.5 Variáveis	15
4.6 Instrumento para avaliação da qualidade dos artigos	16
5 RESULTADOS	17
5.1 Seleção dos artigos	17
5.2 Avaliação dos artigos pelos critérios STROBE	19
5.3 Características gerais dos estudos selecionados	20
5.4 Características particulares dos estudos selecionados	21
6 DISCUSSÃO	27
7 CONCLUSÃO	31
REFERÊNCIAS	33
ANEXO A	38

1. INTRODUÇÃO

A Covid-19, doença causada pelo Novo Coronavírus (SARS-CoV-2), tomou proporções mundiais a partir do final de 2019, alcançando a marca de mais de 6.124.396 mortes no mundo, ao final de março de 2022¹.

Esse vírus, SARS-CoV-2, surgiu na China, na província de Wuhan, sendo considerado um vírus de origem em animais silvestres, mais especificamente, de morcego. O contato entre esse tipo de animal e os seres humanos se deve a uma questão cultural local, que valoriza uma alimentação considerada mais exótica para o ocidente, com diferentes espécies de seres silvestres. Isso acaba por facilitar a contaminação e transmissão rápida do vírus, responsável por causar a atual pandemia². No entanto, não é a primeira vez que uma situação como essa acontece. Em 2003, ocorreu a pandemia do SARS-CoV, causando surtos de Síndrome Respiratória Aguda Grave, e em 2012 o Oriente Médio foi afetado pela Síndrome Respiratória do Oriente Médio, causada pelo MERS-CoV. Esses três vírus, SARS-CoV, MERS-CoV e SARS-CoV-2, pertencem à mesma família viral, *Coronaviridae*, todos com característica de zoonose e capacidade de causar grande impacto na sociedade³.

O SARS-CoV-2 é caracterizado como um RNA-vírus, envelopado, de fita simples e que contém a glicoproteína espicular (S), proteínas do próprio envelope (E), de membrana (M) e do nucleocapsídeo (N). Sua grande capacidade de infectividade se deve a essa glicoproteína S, responsável por se ligar ao receptor da célula hospedeira e promover a entrada do vírus nas células dos seres humanos^{2,3}.

Dessa forma, assim como outras pandemias que já assolaram o mundo em tempos passados, como a peste bubônica no século XIV e a Gripe Espanhola no início do século XX, a pandemia do Novo Coronavírus vem deixando estragos por onde passa. Os prejuízos perpassam pelo setor econômico, que foi globalmente abalado, causando muito desemprego; social, já que foi estabelecido o isolamento social, nunca visto por um período de tempo tão longo, a fim de tentar frear a propagação do vírus; educacional, mudando toda a estrutura de ensino-aprendizagem já estabelecida há muito tempo no mundo, entre vários outros setores da vida em comunidade que também tiveram de ser alterados⁴.

O vírus é transmitido principalmente por contato direto ou gotículas respiratórias, podendo causar desde quadros assintomáticos, até mais graves, como com a Síndrome Respiratória Aguda Grave e o óbito. Os mais afetados pelo SARS-CoV-2 costumam ser os idosos e portadores de doenças crônicas, enquanto as crianças costumam desenvolver quadros mais leves, aparentemente por um menor desenvolvimento do sistema imune, hipótese que ainda precisa ser confirmada⁵. No Brasil, desde o início da pandemia até o atual momento – 29 de março de 2022 – já se somam mais de 29.882.397 casos confirmados⁶.

Diante desse panorama, surgiram relatos, inicialmente no Reino Unido e depois em diversas partes do globo, de crianças com uma resposta inflamatória acentuada associada aos casos de Covid-19, conhecida como Síndrome Inflamatória Multissistêmica Pediátrica (SIM-P), que pode levar a quadros graves^{7,8}. Ademais, também se percebeu manifestações da Doença de *Kawasaki* (DK) e *Kawasaki-like* relacionada à infecção por SARS-CoV-2, sendo essa uma vasculite autolimitada previamente existente. Essa patologia exhibe potencial de acometer vasos de médio calibre e gerar cardiopatias adquiridas e quadros graves, com possibilidade de formação de aneurismas nas artérias coronárias⁷.

A DK, antes da Covid-19 considerada pouco comum, e a SIM-P apresentam em seu quadro clínico febre alta prolongada, de pelo menos 5 dias, com hiperemia de mucosas, vômitos e déficits circulatórios, podendo repercutir diretamente no sistema cardíaco⁷. Dessa forma, tais síndromes podem acometer o coração com arritmias, miocardite, aneurismas coronarianos, hipotensão arterial, choque cardiogênico e até mesmo óbito⁹.

No estado da Bahia, segundo o Boletim Epidemiológico do dia 29 de março de 2022, foram confirmados 118 casos de SIM-P, dos quais seis evoluíram para óbito, afetando mais crianças do sexo masculino, na faixa dos 0 aos 4 anos¹⁰. No Brasil, dados disponibilizados pelo Boletim Epidemiológico da semana 11 (de 13 a 19 de março de 2022) indicam 1630 casos confirmados de SIM-P, relacionados à Covid-19, com 102 óbitos¹¹. Já quanto à DK, sua epidemiologia varia de acordo com o local do globo, sendo mais frequente no Japão no período pré-pandemia, com cerca de 112 casos por 100.000 crianças, enquanto nos Estados Unidos a incidência variava de cerca de 9 a 32 casos por 100.000

crianças. Com a pandemia, sabe-se que os casos de DK se difundiram largamente pelo mundo, não estando mais tão restrita aos países asiáticos. No entanto, seus dados epidemiológicos ainda são incertos, pela grande associação com os casos de SIM-P¹².

Assim sendo, é notável que a SIM-P e a DK associadas à infecção por SARS-CoV-2 em crianças ainda são uma novidade no meio clínico, não estando completamente esclarecido o grau de associação entre as patologias e as possíveis repercussões fisiopatológicas e de manejo do paciente. Além disso, ressalta-se o maior risco à vida em quadros pediátricos de infecção pela Covid-19 quando relacionados à SIM-P e DK, haja vista o grande número de complicações cardiológicas importantes. Portanto, com o surgimento de novas descobertas sobre o tema e publicações recentes de Estudos Observacionais, uma Revisão Sistemática dessa literatura se mostra relevante, a fim de preencher tal lacuna do conhecimento científico.

2. OBJETIVOS

2.1. Geral

Analisar a associação entre COVID-19 e SIM-P e DK em pacientes pediátricos no período de 2020 a junho/2021.

2.2. Específicos

- Descrever o perfil demográfico, clínico e laboratorial dos pacientes acometidos pela Covid-19 junto à SIM-P/DK e sua evolução;
- Determinar taxas de letalidade da DK e SIM-P associadas à Covid-19.

3. REVISÃO DE LITERATURA

O Novo Coronavírus pode ser descrito como pertencente a ordem *Nidovirales*, família *Coronaviridae* e subfamília *Betacoronavirus*, com infectividade em mamíferos¹³. Assim foi denominado por possuir glicoproteínas estruturais que se arranjam na forma de coroa, conferindo sua característica de destaque. Além disso, o SARS-CoV-2 é descrito como um RNA vírus, de fita simples, envelopado e que utiliza da sua proteína S como meio mais importante para se fundir à membrana da célula hospedeira².

A Organização Mundial da Saúde (OMS) traz que cerca de 80% dos casos confirmados de Covid-19 podem vir a ter apresentação assintomática ou oligossintomática, enquanto os outros 20% representam quadros mais graves, com necessidade de hospitalização por manifestação de dispneia e dessaturação¹⁴. Na população adulta, é de conhecimento clínico que a infecção pelo Novo Coronavírus tem potencial de causar pneumonia intersticial severa por desinibição da cascata inflamatória, com grande liberação de citocinas – o que se tornou conhecido como “tempestade de citocinas” – e forte ativação do sistema imune inato do paciente enfermo¹⁵.

Atualmente, sabe-se que o vírus pode permanecer incubado por volta de 14 dias, em média de 3 a 5 dias, e tem sua transmissão por via direta, através do contato com gotículas emitidas por pessoas infectadas, e indireta, por interação com superfícies contaminadas, o que é um pouco menos comum¹⁴. Na identificação de um caso positivo de Covid-19, é possível se deparar com indivíduos que vão desde o perfil assintomático ou oligossintomático, até a apresentação de sinais e sintomas de uma Síndrome Gripal comum ou da Síndrome Respiratória Aguda Grave (SRAG). Nos casos sintomáticos mais leves, é comum que o paciente informe como queixa: febre, cefaleia, tosse, dor de garganta, corrimento nasal, anosmia, ageusia, dentre outros, enquanto na SRAG prevalecem os sintomas de dispneia ou dor torácica ou sinais de dessaturação, com $SpO_2 < 95\%$, ou sinais de cianose¹⁴.

O diagnóstico para os casos de Covid-19 deve ser feito com a utilização de critérios clínicos e laboratoriais. Na avaliação clínica, deve-se explorar a presença ou ausência de quadro sintomático compatível e se há história de

interação prévia, nos 14 dias antecedentes ao aparecimento dos sintomas, com indivíduos que vieram a ser diagnosticados com infecção pelo Novo Coronavírus, embora essa procura por um contato prévio com pessoas infectadas seja dificultada e pouco factível pela disseminação comunitária do vírus¹⁶. Já na avaliação laboratorial, pode-se fazer uso do *Reverse transcription polymerase chain reaction*, RT-PCR, para identificação de material genético viral nas amostras de fluidos das vias aéreas de pacientes com casos suspeitos, sendo esse considerado o padrão ouro para diagnóstico. Além disso, ainda é possível lançar mão de Testes Sorológicos, que fazem detecção de anticorpos, principalmente, Imunoglobulina G (IgG) e Imunoglobulina M (IgM), e Testes Rápidos que, a depender do método escolhido, podem identificar antígenos virais ou anticorpos nas amostras coletadas¹⁶.

Diante desse cenário, os pacientes pediátricos se destacam por apresentarem, em sua maioria, um curso mais leve de doença causada pelo SARS-CoV-2. Ainda não é bem estabelecido na literatura atual qual o motivo para esse fato, mas pesquisas recentes levantam hipóteses quanto ao menor desenvolvimento do sistema imune infantil, que por ainda não ter atingido maturidade nos seus mecanismos de defesa, não possui autonomia suficiente para gerar uma ampla resposta inflamatória. Ademais, especula-se que esses pacientes mais jovens possuam receptores celulares ainda em desenvolvimento, o que pode vir a dificultar a invasão da célula hospedeira pelo vírus, bem como o uso da vacina BCG, que é capaz de fortalecer o sistema imune, principalmente nos primeiros anos de vida⁵.

No entanto, crianças também podem manifestar quadros mais graves da patologia em questão, com possibilidade inclusive de óbito. Isso pode acontecer pelo agravamento da condição inflamatória inerente à infecção pelo SARS-CoV-2, que ocorre em algumas crianças por meio das Síndromes Inflamatórias, sendo elas, principalmente, a SIM-P e a DK⁷.

Em todo o Brasil, segundo dados da última Nota Técnica publicada pela Sociedade Brasileira de Pediatria, crianças e jovens de 0 a 19 anos, no ano de 2020, representaram 2,46% das hospitalizações por Covid-19 (14.638/594.587) e 0,62% das mortes (1.203/191.552). Já no ano de 2021, até 01 de março, essa população representou 1,79% das hospitalizações (2.057/114.817) e 0,39% dos

óbitos por Covid-19 (121/30.305). Dessa forma, a letalidade da infecção pelo SARS-CoV-2 em associação à SRAG entre 0 e 19 anos foi 8,2% em 2020 e de 5,8% em 2021, até o mês de março¹⁷. Por sua vez, o estado da Bahia apresentou nos anos de 2020 a 2022 (até o dia 29 de março) 11.832 casos confirmados de Covid-19 em menores de 1 ano, 22.125 casos de 1 a 4 anos, 30.396 na faixa dos 5 a 9 anos e 119.045 casos na população de 10 a 19 anos. Desse total, até o dia 29 de março de 2022 foram contabilizados 118 registros de SIM-P no estado baiano, com uma maior prevalência na faixa dos 0 a 4 anos de idade (47,46%), sendo que do todo, 6 foram à óbito¹⁰.

Desse modo, a SIM-P vem sendo descrita como um acontecimento pós-infecção pelo Novo Coronavírus, uma vez que tende a se manifestar cerca de 4 semanas após o pico da sintomatologia da doença, como uma inflamação generalizada de aspecto grave⁹.

Os pacientes pediátricos que desenvolvem a SIM-P manifestam uma clínica semelhante à DK, sepse bacteriana e choque tóxico, podendo também apresentar quadros de abdome agudo. Essas apresentações devem estar associadas a uma elevação dos marcadores de inflamação para afirmar gravidade clínica, sendo os principais: Proteína-C reativa (PCR), Ferritina, D-Dímero, Peptídeo Natriurético Atrial, Troponinas, Creatinoquinase (CK), CK-MB, Procalcitonina⁷. Dessas crianças acometidas pela SIM-P, a média de idade foi de 8 anos, com maioria do sexo masculino, sendo os maiores danos causados ao trato gastrointestinal, sistema cardiovascular, hematológico, mucocutâneo e respiratório. Grande parte desses pacientes necessitou de acompanhamento em terapia intensiva pela gravidade do quadro¹⁸.

Já quanto à DK, uma afecção previamente conhecida e autolimitada, houve um aumento exponencial da quantidade de seus casos em meio à pandemia, sendo essa patologia responsável por desencadear um quadro inflamatório vascular, que acomete vasos de pequeno e médio calibre. A média de idade para o seu surgimento, antes de estar associada à Covid-19, era de crianças menores de 5 anos, com maior prevalência aos 2 anos de idade, afetando mais meninos que meninas⁸. Todavia, com a pandemia atual, os casos de DK passaram a se concentrar mais em idades um pouco mais avançadas, na média dos 7,7 anos, sem discrepâncias quanto ao sexo, em sua maioria¹⁹.

A DK necessita de critérios já bem descritos para seu diagnóstico, sendo eles: febre durante mais de cinco dias e quatro dos sintomas – exantema, mudanças em mucosa oral, conjuntivite, edemas de mãos ou pés e linfadenopatia com diâmetro maior que 1,5 cm. Existe ainda a DK incompleta, em que não são necessários pelo menos quatro dos sintomas já descritos para acompanhar a febre a fim de se estabelecer seu diagnóstico clínico²⁰.

Em relação a sua fisiopatologia, a DK pode se desenvolver por uma resposta exacerbada do sistema imune à infecção viral, com larga ativação macrofágica e liberação de citocinas pró-inflamatórias. Esse processo costuma ocorrer após a fase de maior exacerbação da Covid-19, por volta de 4 semanas depois do período de infecção aguda, sendo investigada sua relação com uma ampla replicação de anticorpos virais, formação de complexos imunes, estímulo à resposta celular ou uma combinação de todos esses fatores. Logo, somando o processo inflamatório já inerente à Covid-19 com à DK, ocorre a fragilização das paredes vasculares de médio e pequeno calibre, possibilitando a ocorrência dos aneurismas coronarianos. Isso também é facilitado pela formação dos imunocomplexos e ativação do sistema complemento, bem como pela formação de células T que respondem ao Novo Coronavírus e têm potencial de aumentar a resposta inflamatória do hospedeiro e possivelmente danificar órgãos nesse processo⁸.

Dessa forma, para relacionar a SIM-P e DK à Covid-19 é necessário ter positividade no teste RT-PCR – infecção aguda - ou sorologia positiva para IgM ou IgG, além das características de inflamação sistêmica exacerbadas. Logo, após admissão hospitalar, esses pacientes devem ser manejados com imunoglobulinas, corticoterapia, anti-inflamatórios e antibióticos, a depender do nível de gravidade de cada quadro. Além disso, o ecocardiograma é indicado para reconhecimento de danos às artérias coronárias e início das medidas terapêuticas, caso necessário^{7,8}.

É válido ainda destacar que o tratamento para DK é feito principalmente com infusão intravenosa de imunoglobulinas, na dose estabelecida de 2g/Kg pelo período de duração da febre com elevação da Proteína-C Reativa, capaz de diminuir a formação de aneurismas coronarianos de 25% para 4%²⁰. Pode-se ainda associar Aspirina ao tratamento, em doses intermediárias a elevadas, e

corticoides, como Metilprednisolona (2mg/Kg/dia - intravenosa) e Prednisolona (via oral)¹².

Diante disso, ressalta-se a extrema importância da vacinação contra a Covid-19 também para o público pediátrico e jovem, a fim de reduzir não só o número de casos da doença, bem como sua transmissibilidade e agravamento, através da manifestação da DK e SIM-P, sendo essa imunização comunitária, portanto, essencial²¹. Logo, é importante destacar o fato de que a imunização para crianças e jovens entre 5 e 17 anos já está acontecendo no Brasil²².

Dessarte, embora para a população adulta sejam disponibilizadas diferentes vacinas, que atuam de formas diversas, como por vírus inativado, vetores virais, RNA mensageiro e unidades proteicas²², para as crianças e os adolescentes, no Brasil, as opções são menores. Para a população de 6 a 17 anos, é ofertada a vacina que age por meio do vírus atenuado, com uso aprovado no dia 20 de janeiro de 2022. Além dessa, para a faixa etária de 5 a 11 anos, em dose pediátrica, e de 12 a 17 anos, em dose adulta, também está autorizada o uso da vacina que inocula RNA mensageiro. Essas são as únicas opções com segurança e eficácia comprovada por meio de ensaios clínicos para a faixa etária de 5 a 17 anos, até o momento, fevereiro de 2022²².

Portanto, mesmo com a imunização sendo realizada nos jovens, a população infantil ainda se mantém exposta a maior chance de infecção viral, até mesmo por falta de entendimento completo no que se refere à proteção individual, sendo esse grupo mais novo o de maior taxa de acometimento por SIM-P e DK. Ou seja, é fundamental que os estudos e campanhas de vacinação continuem avançando, a fim de que toda a população possa ser imunizada²³.

4. METODOLOGIA

4.1. Desenho do estudo

Trata-se de uma Revisão Sistemática da literatura.

4.2. Critérios de inclusão

Foram coletados artigos que se encaixaram no desenho de Estudos Observacionais, produzidos durante os anos de 2019 a 2021. Tais artigos deveriam ter sido produzidos com pacientes pediátricos e adolescentes, menores que 19 anos, que tinham desenvolvido o quadro de SIM-P e/ou DK, associados a uma infecção prévia pelo SARS-CoV-2, confirmada por positividade de RT-PCR ou Teste Sorológicos.

4.3. Critérios de exclusão

Foram excluídos artigos de revisão, metanálises, relatos de casos e *letters*. Além disso, artigos em outros idiomas que não o inglês, português e espanhol também não foram incluídos no estudo.

4.4. Instrumentos de coleta de dados

A coleta de dados foi realizada nas bases de dados eletrônicas MEDLINE/PubMed, *Cochrane Library* e Scielo através da busca pela combinação dos descritores em saúde, evidenciados pelo Descritores em Ciências da Saúde (DECS) e *Medical Subject Headings* (MeSH): “*Child*”, “*Kids*”, “*Pediatric*”, “*COVID-19 Virus Disease*” “*COVID-19 Virus Infection*”, “*nCoV Infection*”, “*Coronavirus Disease-19*”, “*2019 Novel Coronavirus Disease*”, “*SARS-CoV-2 Infection*”, “*COVID-19 Pandemic*”, “*Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus*”, “*Kawasaki Syndrome*”, “*Lymph Node Syndrome, Mucocutaneous*”, “*Mucocutaneous Lymph Node Syndrome*”, “*Pediatric Inflammatory Multisystem Syndrome*” “*Kawasaki-like disease*” e “*Multisystem Inflammatory Syndrome in Children*” e os booleanos “*AND*” e “*OR*”. Os termos pesquisados, seguindo a estratégia PICO como base para a revisão sistemática, foram a combinação dos descritores e dos booleanos.

4.5. Variáveis

- Sexo (masculino/feminino);
- Idade (anos);
- Tempo para o surgimento dos sinais e sintomas de DK e SIM-P após teste positivo para infecção por SARS-CoV-2 (semanas);
- Covid-19 (teste positivo ou negativo);
- Desenvolvimento de DK;
- Desenvolvimento de SIM-P;
- Evolução: cura ou óbito.

4.6. Instrumento para avaliação da qualidade dos Artigos

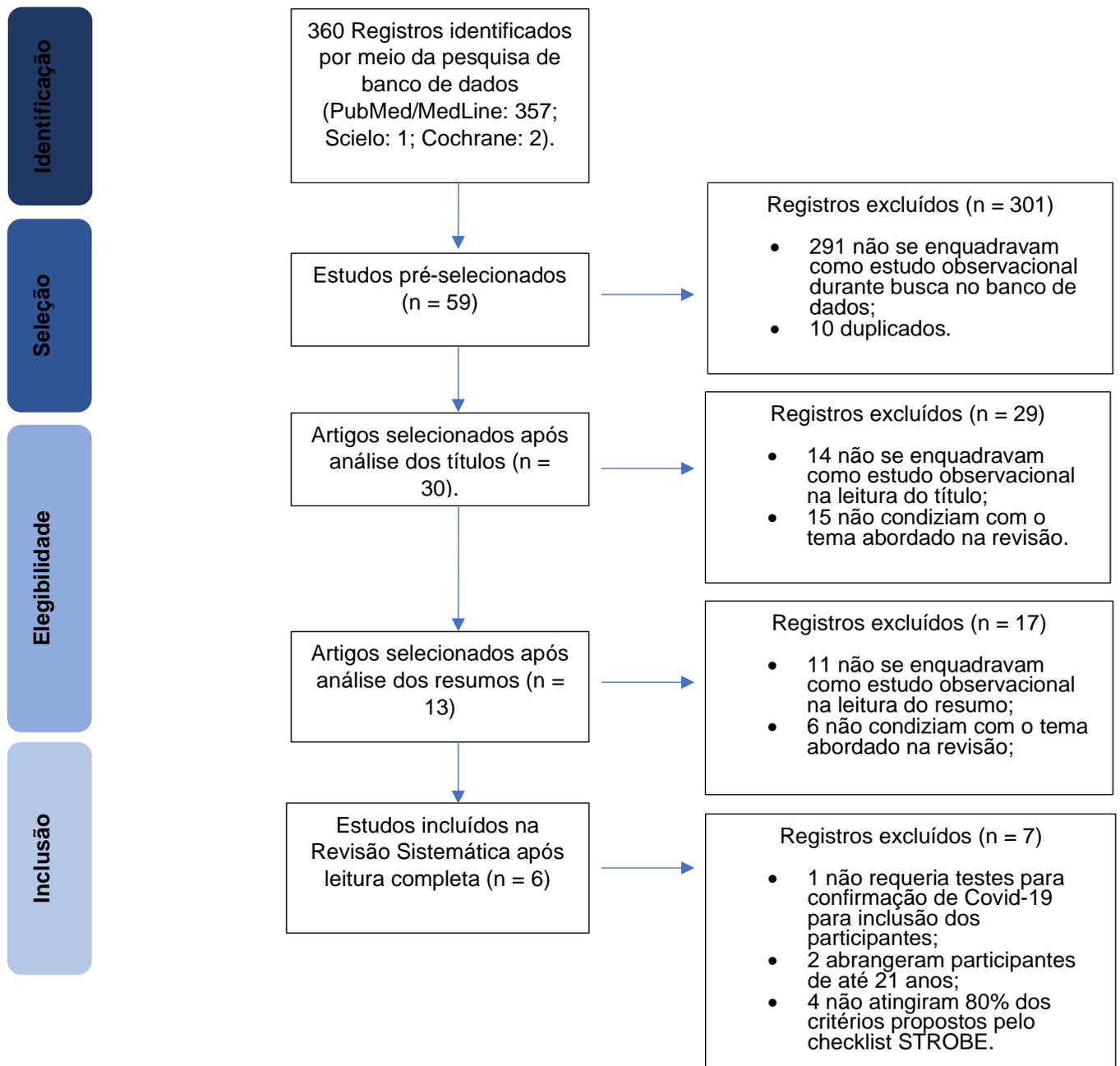
A ferramenta PRISMA *for Reporting Systematic Reviews and Meta-analyses*^{24,25} foi utilizada como forma de autenticação pós-conclusão da presente revisão sistemática, tanto nas suas versões regulamentadas em inglês (original) e português. Já para avaliação de relevância e qualidade dos artigos observacionais envolvidos na presente revisão, foi utilizado o *STrengthening the Reporting of OBservational studies in Epidemiology* (STROBE)^{26,27}, consolidado nas versões em inglês e português, tendo sido adotada a meta de alcance mínimo de 80% dos critérios trazidos no seu checklist para inclusão dos estudos.

5. RESULTADOS

5.1 Seleção dos artigos

Dos 360 artigos reunidos pela ampla estratégia de busca, 291 foram excluídos na própria base de dados, por não se caracterizarem como estudos observacionais. Seguiu-se, então para análise dos títulos e resumos, a partir das quais houve exclusão por adequação ao tema, duplicação e tipo do estudo, obtendo-se 13 artigos para leitura integral (Figura 1). Desses, sete foram retirados por não se enquadrarem aos critérios de inclusão previamente definidos e/ou não atingirem 80% (17,5 pontos) dos critérios propostos pela ferramenta STROBE²⁷. (Quadro 1). Logo, seis estudos foram analisados na Revisão Sistemática.

Figura 1 – Fluxograma dos estudos avaliados nesta revisão.



5.2 Avaliação dos artigos pelos critérios STROBE

Quadro 1 – Checagem de viés com o uso do checklist STROBE.

Itens	Lima-Setta, F., et al ²⁸ . 2020	Toubiana, J., et al ²⁹ . 2021	García-Salido, A., et al ³⁰ . 2020	Farias, E., et al ³¹ . 2020	Cattalini, M., et al ³² . 2021	Davies P., et al ³³ . 2020	Ramcharan T., et al ³⁴ . 2020	Verdoni L., et al ¹⁵ . 2020	Chalumeau, M., et al ³⁵ . 2020	Poirault, C., et al ³⁶ . 2020
1	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●
2	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●
3	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●
4	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●
5	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●
6	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●
7	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●
8	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●
9	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●
10	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●
11	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●
12	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●
13	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●
14	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●
15	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●
16	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●
17	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●
18	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●
19	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●
20	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●
21	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●
22	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●
TOTAL	19,5	16,5	20,5	15	18,5	19	19	19	14	16,5

Legenda: ● Ponto integral (1,0) ● Meio ponto (0,5) ● Não pontuou (0)

5.3 Características gerais dos estudos selecionados

Ao total, foram selecionados seis^{15,28,30,32-34} artigos para a presente Revisão Sistemática, sendo todos os estudos observacionais, de coorte, com caráter prospectivo ou retrospectivo, dos quais quatro se caracterizam como multicêntricos. Os artigos em questão, publicados entre os anos de 2020 e 2021, tinham como objetivo avaliar a associação entre a Covid-19 e o desenvolvimento da SIM-P/PIMS-TS (Síndrome Multissistêmica Inflamatória Pediátrica Temporalmente Associada a COVID-19) e DK em crianças, menores de 19 anos. Essas pesquisas foram realizadas em países europeus, como Espanha, Itália e Reino Unido, e no Brasil, como representante da América do Sul, englobando um total de 401 pacientes para o tamanho amostral, variando de 15 a 149 indivíduos. As idades dos participantes dos estudos oscilaram entre 3 e 11 anos e o tempo de coleta de dados variou do período de 1 a 5 meses, com média de 84,2 dias (Quadro 2).

Quadro 2 – Características gerais dos artigos selecionados para a revisão sistemática.

Autores	País	Ano	Tamanho da amostra	Média de idade (anos)	Tempo de coleta de dados (dias)
Lima-Setta, F., et al ²⁸ .	Brasil	2020	56	6,2	150
García-Salido, A., et al ³⁰ .	Espanha	2020	74	8,1	105
Cattalini, M., et al ³² .	Itália	2021	149	3	120
Davies P., et al ³³ .	Reino Unido	2020	78	11	40
Ramcharan T., et al ³⁴ .	Reino Unido	2020	15	8,8	30
Verdoni L., et al ¹⁵ .	Itália	2020	29	7,5	60

5.4 Características particulares dos estudos selecionados

O estudo multicêntrico de coorte prospectiva desenvolvido por Lima-Setta F. et al. (2020)²⁸ abrangeu uma amostra em que apenas 55% dos pacientes tiveram positividade para infecção por SARS-CoV-2, ou por RT-PCR ou por testes sorológicos. Nesse estudo, foram incluídos apenas participantes que se encaixaram na definição para SIM-P, sendo a apresentação multissistêmica inflamatória mais observada na forma de DK (46%), seguida pela DK incompleta (29%), disfunção cardíaca aguda (18%), síndrome do choque tóxico (5%) e da ativação macrofágica (2%). Essas crianças apresentaram sintomatologia positiva por cerca de 5 dias antes do período de hospitalização e febre com média de 6 dias de duração. Além disso, os sintomas de maior prevalência foram relacionados ao sistema gastrointestinal (71%) e dermatológico (68%), sendo que os sinais de choque, impondo maior gravidade ao quadro, foram identificados em 59% dos pacientes, representados por taquicardia, hipotensão e tempo de preenchimento capilar aumentado. Sintomas respiratórios graves não foram muito recorrentes. Desse modo, o artigo identificou um tempo médio de estadia na Unidade de Terapia Intensiva Pediátrica (UTIP) de seis dias, com um óbito entre os 56 pacientes. No entanto, o estudo não foi capaz de identificar o tempo do aparecimento dos sintomas multissistêmicos inflamatórios após a positividade dos testes para Covid-19 ou se há ocorrência dessa síndrome durante fase aguda da doença, além de ser limitado por um pequeno número de pacientes em sua amostra.

Por sua vez, no estudo espanhol de García-Salido A. et al. (2020)³⁰, 61 (82,4%) participantes foram detectados com infecção por SARS-CoV-2, confirmada através de RT-PCR ou testes sorológicos; os outros 13 (17,6%) em que não houve confirmação da Covid-19, eram casos de grande suspeita pelas suas características clínicas e epidemiológicas ou se encaixavam nos critérios de definição para SIM-P. Dos 74 pacientes, 45 foram conceituados como portadores de SIM-P, sendo que desses, alguns também condiziam como DK. Observou-se, ainda, que o grupo de pacientes com teste positivo para Covid-19 e sintomatologia de SIM-P possuíam idade mais avançada e maior peso, quando comparados a crianças infectadas pelo Novo Coronavírus, sem sintomas de SIM-P. Além disso, os sintomas respiratórios também não foram prevalentes

nesse estudo, destacando o acometimento gastrointestinal, acompanhado de fadiga, além da manifestação de febre (100%) e dos sintomas de choque e disfunção cardíaca aguda de forma mais sobressalente nos pacientes com diagnóstico de SIM-P. Nessa coorte prospectiva, 18 pacientes necessitaram de intubação orotraqueal por falência respiratória (61,1%) ou falência hemodinâmica (38,9%). A média de estadia na UTIP foi de 5 dias para os casos com SIM-P e de 6,5 dias para o grupo apenas de Covid-19 ($p=0,523$). Ocorreram três óbitos, apenas entre os participantes do grupo que não desenvolveu SIM-P. O prognóstico foi dito como favorável na maioria dos casos, sem mortes entre os casos de SIM-P, sendo o estudo limitado por fatores como a impossibilidade de incluir todos os pacientes com sintomas de SIM-P, para além das UTIPs, e de realizar um acompanhamento dos casos à longo prazo.

Já o estudo de Cattalini et al. (2021)³², de caráter observacional retrospectivo, reuniu participantes com o diagnóstico de DK ou Doença de “*KawaCovid*” (DKC). Dessarte, 69 pacientes foram definidos como DK, 27 como DK incompleta e 53 como DKC. Das 149 crianças do estudo, 136 foram testadas para Covid-19 por RT-PCR e/ou testes sorológicos, obtendo apenas 54 resultados positivos, sendo esse número de positificações mais prevalente no grupo DKC. Foi observada maior recorrência dos sintomas gastrointestinais e respiratórios no grupo DKC, enquanto para a DK apenas, notou-se maior acometimento de pele e mucosas. A estadia média hospitalar foi de 11 dias, com maior duração e taxa de admissão na UTIP pelo grupo DKC, sem registro de mortes entre os grupos, mas com maior necessidade de drogas vasoativas e ventilação invasiva para a DKC. Após alta, os pacientes obtiveram seguimento do caso por volta de 39,9 dias. Entretanto, o estudo é limitado, pois não conseguiu concluir se a DKC é uma forma mais agressiva da DK, desencadeada pela Covid-19, ou se é uma nova doença. Logo, traz também a possibilidade de o quadro ocorrer por desenvolvimento de uma inflamação multissistêmica à exposição ao vírus, causando as afecções intestinais, respiratórias e cardíacas, como também acontece na SIM-P e na PIMS-TS.

No que diz respeito ao artigo multicêntrico conduzido por Davies P. et al. (2020)³³, foi agregada uma amostra de indivíduos com diagnóstico de SIM-P e admissão nas UTIPs. Como sintomatologia principal, observou-se febre, choque,

dor abdominal, diarreia e vômitos, com menor prevalência de exantema, conjuntivite e sintomas respiratórios. Do total, 35 participantes foram testados sorologicamente para infecção por SARS-CoV-2, com 33 casos positivos, sendo que 45 se enquadraram nas definições para SIM-P. Sendo assim, das 78 crianças, 36 receberam ventilação mecânica invasiva e três, oxigenação por membrana extracorpórea (ECMO). Logo, o estudo chegou à conclusão de que a PIMS-TS pode indicar uma condição imunológica de ocorrência pós-Covid-19, com incidência de 1-5% dos casos em necessidade de cuidados intensivos e dois óbitos durante o estudo. Por fim, o artigo se encontra limitado por não prover acompanhamento à longo prazo dos seus pacientes, além de ter realizado teste sorológicos para SARS-CoV-2 em menos da metade da amostra.

Ainda no mesmo ano, Ramcharan T. et al. (2020)³⁴, elaboraram um estudo com pacientes que se encaixavam no quadro de PIMS-TS. Dessa forma, 100% dos participantes apresentaram febre, 87% sintomas gastrointestinais, 53% sintomas de DK incompleta, 27% mialgia e letargia generalizadas e 67% hipotensão sistêmica com necessidade de ressuscitação por fluidos. Logo, dois pacientes tiveram RT-PCR positivos para Covid-19 e 12 foram testados sorologicamente, recebendo resultados positivos em todos os casos por análise de IgG, IgA e IgM. Dos 15 pacientes, 10 precisaram ser admitidos na UTIP, com estadia média de quatro dias, sendo que desses, oito necessitaram de suporte ventilatório (quatro com ventilação mecânica e quatro com cânula nasal de alto fluxo). Ao final do estudo, não houve mortes. Todavia, há grande limitação pelo pequeno número de casos explorados, além da realização de acompanhamento apenas durante as internações, sem seguimento à longo prazo.

Por fim, o artigo retrospectivo escrito por Verdoni L. et al. (2020)¹⁵ foi embasado em uma amostra dividida em 2 grupos, por data de apresentação dos sintomas similares à DK, tanto no período pré-pandemia quanto pandemia. Dessa forma, o grupo 1 corresponde aos achados nos 5 anos precedentes ao surgimento da Covid-19, contendo 19 participantes, enquanto o grupo 2 traz os dados achados durante a pandemia, totalizando 10 participantes. Assim sendo, das crianças do grupo 2 todos foram diagnosticados com DK ou DK incompleta. Além disso, durante o tempo do estudo, os participantes foram testados para infecção pelo Novo Coronavírus no mínimo 2 vezes, sendo que dois componentes do grupo 2

obtiveram RT-PCR positivos e oito dos 10 apresentaram IgG positivo ao teste sorológico, estando o IgM também positivo em três desses casos. Para o quadro clínico, cinco pacientes apresentaram a forma completa da DK, enquanto os outros cinco cursaram com a DK incompleta; na DK completa, foram manifestados os seguintes sinais e sintomas: febre, conjuntivite não exsudativa, alterações inflamatórias nas mãos e nos pés e eritema polimórfico, com anormalidades orais em 80% desses casos. Já na DK incompleta observou-se: três ou menos critérios para diagnóstico de DK, relacionados a achados laboratoriais ou ecocardiografia com resultados anormais. Ademais, 50% dos pacientes do grupo 2 também apresentaram síndrome do choque da DK, com hipotensão e sinais de hipoperfusão. Em contrapartida, o grupo 1 reuniu 19 crianças com diagnóstico de DK no período pré-pandemia. Não houve nenhum caso de hipotensão e hipoperfusão nesse grupo. Portanto, diante dos achados avaliados, o estudo se limita por possuir uma quantidade de casos pequena, além de não explicitar a ocorrência ou não de óbitos em ambos os grupos.

Quadro 3 – Principais sintomatologias, testes e diagnósticos identificados nos estudos selecionados, segundo autor e sexo. 2020-2021.

Autores	Sexo	Sinais e sintomas	Diagnósticos	Teste para Covid-19	Tratamento
Lima-Setta, F., et al ²⁸ .	39 M 17 F	Dor abdominal (54%), diarreia (54%), vômitos (38%), exantema (68%), prostração (54%), dor de cabeça e irritabilidade (48%), taquicardia (43%), hipotensão (30%), tempo de enchimento capilar aumentado (29%), sintomas respiratórios (46%).	DK (46%) DKi (29%)	RT-PCR Teste de imunodiagnóstico rápido Ensaio de imunoabsorção enzimática (ELISA)	Imunoglobulina intravenosa, corticosteroides, enoxaparina, ácido acetilsalicílico, antibióticos, suporte respiratório.
García-Salido, A., et al ³⁰ .	45 M 29 F	Sintomas gastrointestinais, febre, hipotensão, manifestações cutâneas, fadiga.	SIM-P (61%) DK Síndrome do Choque Tóxico	RT-PCR Testes sorológicos	Drogas vasoativas, noradrenalina, dopamina, antibióticos, corticosteroides, antivirais (Remdesivir), suporte respiratório.
Cattalini, M., Et al ³² .	84 M 65 F	Dor abdominal, diarreia, vômitos, irritabilidade, exantema, conjuntivite, dispneia, taquipneia.	DK (46%) DKi (18%) DKC (36%)	RT-PCR Testes sorológicos	Drogas vasoativas, glicocorticoides, imunoglobulina intravenosa, ácido acetil salicílico, hidroxicloroquina, tocilizumabe, antivirais, antibióticos, agentes vasoativos.
Davies P., et al ³³ .	52 M 26 F	Febre (100%), dor abdominal (62%), diarreia (64%), choque (87%), vômitos (63%), exantema (45%), conjuntivite (29%).	PIMS-TS SIM-P	RT-PCR Testes sorológicos	Imunoglobulina intravenosa, corticoides, agentes de imunomodulação biológica, terapia antiviral, drogas vasoativas.
Ramcharan T., Et al ³⁴ .	11 M 4 F	Sintomas gastrointestinais, mialgia, letargia, hipotensão, febre.	PIMS-TS DK DKi	RT-PCR Testes sorológicos	Imunoglobulina intravenosa, glicocorticoides, aspirina, antibióticos, suporte respiratório.
Verdoni L., et al ¹⁵ .	7 M* 3 F*	Febre, conjuntivite, eritema polimórfico, exantema, hipotensão, hipoperfusão, diarreia, irritação de meninges.	DK DKi	RT-PCR Testes sorológicos	Imunoglobulina intravenosa, aspirina, corticosteroides, suporte ventilatório.

Legenda: M= sexo masculino/ F = sexo feminino/ DKi = Doença de Kawasaki incompleta/ (*) = Amostra referente ao “Grupo 2”.

Quadro 4 – Principais achados laboratoriais e cardiovasculares, comorbidades, desfechos e letalidade, descritos nos estudos selecionados, segundo autor. 2020-2021.

Autores	Achados laboratoriais alterados	Acometimento cardiovascular	Comorbidades	Desfecho	Letalidade
Lima-Setta, F., et al ²⁸ .	PCR, VHS, PCT, Ferritina, IL-6, Troponina, NT-proBNP, CK, CKMB, TP, TTPa, D-dímero, Fibrinogênio.	Derrame pericárdico leve (50%), disfunção ventricular E (27%), dilatação coronariana (27%).	Doenças neurológicas crônicas (5), asma (1), defeito cardíaco congênito (2), subnutrição (1), obesidade (1), diabetes (1), adenoleucodistrofia (1).	Alta hospitalar (94,6%), transferência hospitalar (3,6%) e óbitos (1,8%).	1,8%
García-Salido, A., et al ³⁰ .	PCR, PCT, neutrofilia, Troponina-T, NT-proBNP, linfopenia, Lactato desidrogenase, plaquetopenia, IL-6.	Disfunção ventricular (30%), dilatação de artérias coronárias D e E, aneurismas coronarianos (4%).	Hígidos (100%) – em relação ao grupo com SIM-P.	Alta hospitalar (87,8%), óbitos (4%). Não esclarecido (8,2%)	0*
Cattalini, M., et al ³² .	PCR, Fibrogênio, Ferritina, Troponina-T, Troponinas, D-dímero, NT-proBNP, TP, TTPa, VHS, leucopenia, linfopenia, plaquetopenia.	Miocardite (23%), Pericardite (14%), Insuficiência valvar (13%), anormalidades coronarianas (23%), insuficiência cardíaca (13%).	Não foram citadas.	Alta hospitalar (100%), óbitos (0%).	0
Davies P., et al ³³ .	PCR, Ferritina, D-dímero, Troponinas, neutrofilia, linfopenia, plaquetopenia.	Aneurismas coronarianos (23%), dilatação heterogênea de artérias coronárias (13%).	Graves (2), leves (15). Não houve especificação do tipo de comorbidade.	Alta da UTIP (96%), permanência na UTIP (1%), óbitos (3%).	3%
Ramcharan T., et al ³⁴ .	PCR, Ferritina, VHS, Troponina I, CK, NT-proBNP, D-dímero.	Aneurismas coronarianos (6,7%), dilatação de artérias coronárias (40%), coronárias proeminentes (47%).	Não foram citadas.	Alta hospitalar (100%), óbitos (0%).	0
Verdoni L., et al ¹⁵ .	PCR, VHS, D-dímero, NT-proBNP, Ferritina, Troponina-I, CK, IL-6, linfopenia, trombocitopenia.	Aneurisma coronariano (20%), fração de ejeção reduzida (20%), regurgitação de valva mitral (20%), derrame pericárdico (10%)**.	Não foram citadas.	Alta hospitalar (100%)**.	Não informada.

Legenda: TP= Tempo de Protrombina/ E= esquerda/ D= direita/ PCT= Procalcitonina/ (*)= não houve mortes entre os pacientes com SIM-P/ (**)= Porcentagens relacionadas aos componentes do “Grupo 2”.

6. DISCUSSÃO

A partir dos dados coletados através dessa revisão sistemática, é possível observar congruência de grande parte dos achados com a realidade da prática médica e com os demais registros em ampla literatura.

Com exceção de um entre o total de artigos analisados, Cattalini et al³², a média de idade dos pacientes afetados variou de 6,2 a 11 anos^{15,28,30,33,34}. Essa faixa etária é mais avançada do que a conhecida para o desenvolvimento da DK de maneira isolada, como divulgado pela Sociedade Brasileira de Pediatria, que estabelece uma predominância em crianças menores de 5 anos³⁷. Portanto, atrela-se esse fato, até o presente momento, à associação da Covid-19 à DK, que pode ser o agente viral responsável pelo desenvolvimento tardio de uma resposta inflamatória generalizada. Além disso, também se observou um maior número de casos dentre os pacientes do sexo masculino, o que também já acontecia na DK, embora ainda não seja completamente estabelecida a razão para tal discrepância entre os sexos, mas levanta-se a suspeita de diferentes componentes biológicos genéticos que possam influenciar na resposta imune³⁷.

Quanto à sintomatologia, aspecto investigado em 100% dos artigos avaliados, quando não associada a nenhum tipo de síndrome inflamatória agravante, a Covid-19 costuma manifestar em crianças e adolescentes de até 19 anos, majoritariamente sintomas respiratórios, como febre, tosse, taquipneia e cefaleia, característicos de infecção de vias aéreas superiores e inferiores, e gastrointestinais, como a diarreia⁷. A DK, por sua vez, está intimamente relacionada aos sintomas mucocutâneos, como febre, exantema, conjuntivite e linfonodopatias³⁷. Dessa forma, os resultados obtidos indicam uma mudança dos padrões de apresentação das doenças de forma isolada, revelando maior porcentagem de manifestações gastrointestinais e cutâneas, além de uma inflamação generalizada mais grave, aflorada através da SIM-P. A probabilidade é de que isso aconteça devido a um descontrole do sistema imune, frente à infecção pelo vírus, que serve de gatilho para intenso acionamento dos mecanismos inflamatórios de defesa, que podem acabar lesionando o próprio hospedeiro, e não a uma resposta direta ao SARS-CoV-2³⁸.

Todos os estudos também abordaram alterações relevantes de marcadores inflamatórios e de coagulação, como PCR, VHS, Ferritina e D-dímero, o que confere um aspecto agravante da infecção pelo Novo Coronavírus, quando atrelada ao desenvolvimento da SIM-P e DK^{28,30,32,33,34,15}. Isso pode justificar as maiores taxas de possibilidade de evolução do quadro para um choque, bem como maior dano ao sistema cardiovascular. Logo, bem como acontece na DK, mas não é de costume apenas no quadro de Covid-19, quando associadas, foi notada maior propensão para ocorrência de danos cardiovasculares severos. Em 50% dos artigos foi descrito o desenvolvimento de aneurismas coronarianos^{33,34,15}, além de outras condições graves, como miocardite, derrame pericárdico e disfunção valvar^{28,30,32}. A partir de então, percebe-se que o quadro inflamatório desenvolvido por meio da SIM-P é realmente mais marcante e preocupante do que a inflamação inerente à infecção pelo SARS-CoV-2, separadamente à DK, na qual não se costuma observar tantas complicações⁷.

Outro aspecto de destaque é que na grande maioria dos estudos não foram obtidos testes positivos para Covid-19 em 100% da amostra^{28,30,32,34}. Ou seja, na maior parte dos casos a ocorrência da infecção pelo Novo Coronavírus pôde ser confirmada através de RT-PCR (infecção aguda) ou testes sorológicos positivos, com obtenção de IgM e/ou IgG (anticorpo de fase aguda e de memória, respectivamente). No entanto, em algumas situações, para parcela dos integrantes, apenas a sintomatologia e o contato com casos positivos foi o suficiente para inclusão como parte da amostra estudada^{28,30,32,34}. Logo, isso pode indicar que a ocorrência das síndromes inflamatórias seja desencadeada durante ou após o período de infecção viral aguda, sendo seu desenvolvimento mais comum cerca de 2 a 4 semanas após o pico agudo viral. A partir desses achados, as hipóteses já descritas por outros pesquisadores da área, de que a SIM-P e DK possam estar atreladas à Covid-19 por causa direta do vírus perde um pouco de força, enquanto a ideia de que há uma descompensação do sistema imune pós infecção aguda, com larga ação de anticorpos, imunocomplexos, atividade celular e/ou tempestade de citocinas, vem ganhando cada vez mais espaço³⁸.

A taxa de letalidade entre os pacientes dos estudos também é uma informação de notoriedade, uma vez que indica gravidade dos quadros de infecção por

SARS-CoV-2 quando relacionada à SIM-P e DK. Portanto, dos seis artigos, apenas um não informou o número de óbitos entre as crianças e os adolescentes envolvidos, Verdoni (2020)¹⁵, enquanto outros três^{30,32,34} indicaram letalidade nula em sua amostra. Por sua vez, os estudos de Lima-Setta (2021)²⁸ e Davies (2020)³³ contrastam com os valores apresentados anteriormente, divulgando uma taxa de letalidade de 1,8% e 3%, respectivamente. A partir de então, é plausível levantar a hipótese de que a maior taxa de letalidade se encontre no Reino Unido, local de condução do artigo de Davies, mesmo essa sendo uma nação com maior nível de desenvolvimento social e na área da saúde, pois lá foram relatados os primeiros casos de SIM-P pós-período de surto da Covid-19, em 2020, o que contribuiu, possivelmente, para uma falta de experiência no manejo dessa condição⁸. Em contrapartida, o Brasil, considerado país ainda em desenvolvimento, pode ter manifestado menor taxa de letalidade, através do estudo de Lima-Setta (2021)²⁸, exatamente por não ter se configurado como epicentro da pandemia, com a ocorrência de casos de modo um pouco mais tardio do que se observou nos países europeus, o que lhe garantiu mais tempo para aprender a lidar com o panorama em questão^{7,8}.

Ainda em tempo, é importante destacar que todos os 6 artigos^{15,28,30,32-34} se limitam por receberem pontuação incompleta ou nula para o critério número 9, de viés, do *checklist* STROBE, que tem por finalidade avaliar a validade interna dos artigos. Logo, pode-se concluir não foram especificadas todas as medidas cabíveis tomadas a fim de se evitar fontes de viés, o que reduz um pouco a confiabilidade dos estudos. Além disso, os critérios de número 12 e 13, de métodos estatísticos e seleção dos participantes, respectivamente, também não foram completamente atingidos em 83% dos artigos, diminuindo ainda mais sua validade interna, por não evidenciarem transparência dos passos seguidos, o que facilita a ocorrência de erros sistemáticos e aleatórios.

Os estudos também são limitados por possuírem amostras pequenas, o que dificulta uma perspectiva mais geral dos casos de SIM-P e DK associadas à Covid-19 em crianças e adolescentes, favorecendo uma visão mais localizada e direcionada dos fatos. Ademais, muitos dos seis artigos alegam não terem acompanhado a amostra à longo prazo, a fim de poder avaliar melhor as repercussões, principalmente cardiovasculares, ao decorrer do tempo, fato que

prejudica as conclusões para o encerramento da investigação dos casos. Por fim, outras limitações pontuais, mas que também comprometem o desenvolvimento e associação das situações, foram quanto à dificuldade para especificar o tempo de aparecimento dos sintomas de SIM-P e DK após positividade dos testes para o Novo Coronavírus, bem como realizar o diagnóstico diferencial entre DK e SIM-P, testar toda a amostra e esclarecer quantidade de óbitos entre os pacientes (1 artigo não referiu a taxa de letalidade).

Dessa forma, os artigos trouxeram resultados importantes para o cenário atual e ainda desconhecido imposto pelo Novo Coronavírus, principalmente acerca de faixa etária, sintomatologia e complicações dos casos de SIM-P e DK associadas à Covid-19, mas que ainda têm relevantes limitações para se estabelecerem de modo comprovado no meio científico.

7. CONCLUSÃO

Os estudos incluídos na presente revisão sistemática se mostraram relevantes quanto aos dados de associação entre a Covid-19 e os casos de SIM-P e DK em crianças e adolescente menores de 19 anos, com desfechos similares quanto à sintomatologia, perfil demográfico e laboratorial e complicações desenvolvidas, com divergências significativas nas taxas de letalidade encontradas, mas com bom prognóstico geral.

Dessarte, os artigos apontam para uma mudança de perfil sintomático na associação das patologias em questão, com aumento das manifestações gastrointestinais e mucocutâneas. Além disso, todos os estudos também indicam a ocorrência do quadro inflamatório generalizado, por meio da SIM-P e DK, em uma faixa etária mais avançada do que aquela esperada para a DK, acima dos 5 anos. Os marcadores inflamatórios e de coagulação também sofreram alterações positivas para quadro inflamatório severo nas crianças acometidas pela SIM-P e DK, com ocorrência de complicações cardiovasculares de grande porte em uma porcentagem menor dos casos. No entanto, os estudos divergiram quanto às taxas de letalidade, indicando uma necessidade de aprofundamento maior nesse aspecto, porém com predomínio de bom prognóstico.

Não obstante, os artigos abordados abrangeram amostras pequenas, sem acompanhamento à longo prazo dos seus pacientes, se limitando também por não esclarecerem completamente as medidas adotadas para evitar a ocorrência de viés. Logo, é necessária a realização de novas pesquisas e estudos na área, que englobem um tamanho amostral mais robusto e com maior tempo de seguimento, a fim de se determinar de maneira mais clara e efetiva a associação e causalidade entre Covid-19 e a manifestação das síndromes inflamatórias, como SIM-P e DK, em crianças, além de proporcionar um entendimento melhor da resolução dos quadros à logo prazo e estabelecer, concretamente, sua taxa de letalidade.

Portanto, conclui-se que é imprescindível a vacinação completa contra o SARS-CoV-2 para a população infantil, incluindo doses de reforço, principalmente naqueles maiores de 5 anos, para os quais a vacina já está sendo ofertada e é exatamente a faixa etária a partir da qual se manifestam mais casos de SIM-P e

DK, associados à Covid-19. Em consonância, é importante que essa vacinação continue a avançar de forma decrescente na escala etária, buscando também imunizar as crianças mais novas, reduzindo ainda mais as possibilidades de propagação do vírus.

Outro ponto relevante no combate a essas patologias é o preparo da equipe de saúde, que deve estar pronta e alerta para reconhecer e levantar a suspeita de SIM-P e DK frente a quadros de inflamação generalizada em crianças e adolescentes, devendo ser mandatória a realização de testes rápidos com detecção de antígenos para se afastar ou confirmar novos casos de Covid-19. Desse modo, os sistemas de saúde também devem estar capacitados, a fim de poder ofertar leitos de UTIPs, bem como exames e equipamentos de suporte que sejam necessários para manejo dos quadros, desde os mais simples até os mais graves. Isso posto, será possível aumentar as taxas de sucesso no tratamento contra a Covid-19 e SIM-P e/ou DK em crianças, evitando ainda a ocorrência de óbitos e maior disseminação viral.

REFERÊNCIAS

1. World Health Organization. WHO - Coronavirus (COVID-19) Dashboard. 2021 Acesso em [22 mar 2021]. [Internet] Disponível em: [https://covid19.who.int/].
2. Arafat O, Khalil K, Khalil S. SARS-CoV-2: taxonomia, origem e constituição. *Rev Med (São Paulo)*. 2020;99(5). Acesso em [14/05/2021]. [Internet] Disponível em [http://dx.doi.org/10.11606/issn.1679-9836.v99i5p473-479].
3. Souza LC, Silva TO, Pinheiro AR, Santos FS. SARS-CoV, MERS-CoV e SARS-CoV-2: uma revisão narrativa dos principais Coronavírus do século. *Brazilian J Heal Rev*. 2021;4(1):1419–39. Acesso em [14/05/2021]. [Internet] Disponível em [https://doi.org/10.34119/bjhrv4n1-120].
4. Silva DSC, Santos MB, Soares MJN. Impactos causados pela COVID-19: um estudo preliminar. *Rev Bras Educ Ambient*. 2020;15(4):128–47. Acesso em [15/05/2021]. [Internet] Disponível em [https://doi.org/10.34024/revbea.2020.v15.10722].
5. BRASIL. Departamento Científico de Pneumologia SBPT. COVID-19 em crianças: envolvimento respiratório. Nota Alerta SBP. 2020;(2 de Abril):1–9. Acesso em [21/03/2021]. [Internet] Disponível em [https://www.sbp.com.br/fileadmin/user_upload/22430d-NA_-_COVID-19_em_crianças-_envolvimento_respiratorio.pdf].
6. BRASIL. Ministério da Saúde. Painel de casos de doença pelo coronavírus 2019 (COVID-19) no Brasil. 2022. Acesso em [29/03/2022]. [Internet] Disponível em [https://covid.saude.gov.br/].
7. BRASIL. Ministério da Saúde, Fundação Oswaldo Cruz I. Covid-19 e Saúde da Criança e do Adolescente. *Fiocruz*. 2020;53(9):70. Acesso em [21/03/2021]. [Internet] Disponível em [http://www.iff.fiocruz.br/pdf/covid19_saude_crianca_adolescente.pdf].
8. Shakeel S, Hassali MAA. Post-COVID-19 Outbreak of Severe Kawasaki-like Multisystem Inflammatory Syndrome in Children. *Malays J Med Sci*. 2021;28(1):109–16. Acesso em [23/03/2021]. [Internet] Disponível em [https://doi.org/10.21315/mjms2021.28.1.14].
9. BRASIL. Ministério da Saúde. Síndrome Inflamatória Multissistêmica Pediátrica associada à COVID-19. *Telessaúde RS-UFRGS*. 2020. Acesso em [14/05/2021]. [Internet] Disponível em [https://www.ufrgs.br/telessauders/documentos/notas/Nota_Sindrome_Inflamatoria_Multissistemica_Pediatrica.pdf].
10. BAHIA. Governo do Estado da Bahia. Boletim Epidemiológico COVID-19 - Bahia. 2022. [Internet] Disponível em [http://www.saude.ba.gov.br/wp-content/uploads/2022/03/BOLETIM_ELETRONICO_BAHIAN_735___29032022.pdf]. Acesso em [29/03/2022].
11. BRASIL. Ministério da Saúde. Boletim epidemiológico especial 105 - Doença pelo Novo Coronavírus (COVID-19). 2022. Acesso em [29/03/22].

- [Internet] Disponível em [<https://www.gov.br/saude/pt-br/centrais-de-conteudo/publicacoes/boletins/boletins-epidemiologicos/covid-19/2022/boletim-epidemiologico-no-105-boletim-coe-coronavirus.pdf/@@download/file/Boletim%20Epidemiol%C3%B3gico%20N%C2%BA%20105%20-%20Boletim%20COE%20Coronav%C3%ADrus.pdf>].
12. Castro PA, Urbano LMF, Costa IMC. Doença de Kawasaki. *Anais Brasileiros de Dermatologia*. 2009;84(4):317–29. Acesso em [15/05/2021]. [Internet] Disponível em [<https://doi.org/10.1590/S0365-05962009000400002>].
 13. BRASIL. Ministério da Saúde. Protocolo de Tratamento do Novo Coronavírus (2019-nCoV). 2020;1 edição:32. Acesso em [15/05/2021]. [Internet] Disponível em [<https://portalarquivos2.saude.gov.br/images/pdf/2020/fevereiro/05/Protocolo-de-manejo-clinico-para-o-novo-coronavirus-2019-ncov.pdf>].
 14. SANTA CATARINA. Governo de Santa Catarina, SUS. Manual De Orientações Da Covid-19 Orientações Da Covid-19. 2020;19:66. Acesso em [22/03/2021]. [Internet] Disponível em [<https://www.saude.sc.gov.br/coronavirus/arquivos/Manual de Orientações da COVID-19 vírus SARS-CoV-2 Santa Catarina 27 de agosto.pdf>].
 15. Verdoni L, Mazza A, Gervasoni A, Martelli L, Ruggeri M, Ciuffreda M, et al. An outbreak of severe Kawasaki-like disease at the Italian epicentre of the SARS-CoV-2 epidemic: an observational cohort study. *Lancet* [Internet]. 2020;395(10239):1771–8. Acesso em [21/03/2021]. [Internet] Disponível em [[http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)31103-X](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(20)31103-X)].
 16. BRASIL. Ministério da Saúde. Sobre a doença: COVID-19. 2021. Acesso em [23/04/2021]. [Internet] Disponível em [<https://coronavirus.saude.gov.br/sobre-a-doenca>].
 17. BRASIL. Sociedade Brasileira de Pediatria. Nota Técnica Dados Epidemiológicos da Covid-19 em Pediatria. 2021;17–22. Acesso em: [23/05/2021]. [Internet] Disponível em [https://www.sbp.com.br/fileadmin/user_upload/22972b-NT_-_Dados_Epidem_COVID-19_em_Pediatria.pdf].
 18. Feldstein LR, Rose EB, Horwitz SM, Collins JP, Newhams MM, Son MBF, et al. Multisystem Inflammatory Syndrome in U.S. Children and Adolescents. *N Engl J Med*. 2020;383(4):334–46. Acesso em [21/03/2021]. [Internet] Disponível em [<https://doi.org/10.1056/NEJMoa2021680>].
 19. Santos BS, Santos FS, Ribeiro ER. Clinical-epidemiological relation between sars-cov-2 and kawasaki disease: an integrative literature. *Rev Paul Pediatr*. 2020;1–8. Acesso em [23/05/2021]. [Internet] Disponível em [<https://doi.org/10.1590/1984-0462/2021/39/2020217>].
 20. McCrindle BW, Rowley AH, Newburger JW, Burns JC, Bolger AF, Gewitz M, et al. Diagnosis, treatment, and long-term management of Kawasaki disease: A scientific statement for health professionals from the American Heart Association. Vol. 135, *Circulation*. 2017. 927–999 p. Acesso em

- [15/04/2021]. [Internet] Disponível em [https://doi.org/10.1161/CIR.000000000000484].
21. Sato HK, Giamberardino HI, Andrade SD De, Faria SM De, Gurgel RQ. Atualização: Vacinas COVID-19. Dep Científico Imunizações 2019 - 2021. 2021;1–13. Acesso em [23/05/2021]. [Internet] Disponível em [https://www.sbp.com.br/fileadmin/user_upload/22908d-GPA-Vacinas_COVID19_-_Atualizacao.pdf].
 22. BRASIL. Ministério da Saúde. Plano Nacional de Operacionalização Da Vacinação Contra a Covid-19. 2022;136. Acesso em [17/02/2022]. [Internet] Disponível em [https://www.gov.br/saude/pt-br/coronavirus/publicacoes-tecnicas/guias-e-planos/plano-nacional-de-vacinacao-covid-19].
 23. BRASIL. Fundação Oswaldo Cruz – Fiocruz. Vacina contra a COVID-19. 2021. Acesso em [19/11/2021]. [Internet] Disponível em [https://portal.fiocruz.br/vacinas-covid-19].
 24. Liberati A, Altman DG, Tetzlaff J, Mulrow C, Gøtzsche PC, Loannidis JPA, et al. The PRISMA statement for reporting systematic reviews and meta-analyses of studies that evaluate healthcare interventions: explanation and elaboration. *BMJ*. 2009;339. Acesso em [07/02/2022]. [Internet] Disponível em [https://doi.org/10.1136/bmj.b2700].
 25. Saenger ALF, Caldas CP, Motta LB. Cross-cultural adaptation of the PRISMA-7 instrument for use in Brazil: Evaluation of conceptual, item, and semantic equivalences. *Cadernos de Saúde Pública*. 2016;32(9):1–7. Acesso em [07/02/2022]. [Internet] Disponível em [https://doi.org/10.1590/0102-311X00072015].
 26. Von Elm E, Altman D, Egger M, et al. The strengthening the reporting of observational studies in epidemiology (STROBE) statement: Guidelines for reporting observational studies. *International Journal of Surgery*. 12, 1495–1499 (2014). Acesso em [07/02/2022]. [Internet] Disponível em [https://doi.org/10.1016/j.ijsu.2014.07.013].
 27. Malta M, Cardoso LO, Bastos FI, Magnanini MMF, Silva CMFP. Iniciativa STROBE: subsídios para a comunicação de estudos observacionais. *Revista de Saúde Pública*. 2010;44(3):559–65. Acesso em [07/02/2022]. [Internet] Disponível em [https://doi.org/10.1590/s0034-89102010000300021].
 28. Lima-Setta F, Magalhães-Barbosa MC, Rodrigues-Santos G, Figueiredo EA, Jacques ML, Zeitel RS, et al. Multisystem inflammatory syndrome in children (MIS-C) during SARS-CoV-2 pandemic in Brazil: a multicenter, prospective cohort study. *J Pediatr (Rio J)*. 2021;97(3):354–61. Acesso em [02/08/2021]. [Internet] Disponível em [https://doi.org/10.1016/j.jped.2020.10.008].
 29. Toubiana J, Cohen JF, Brice J, Poirault C, Bajolle F, Curtis W, et al. Distinctive Features of Kawasaki Disease Following SARS-CoV-2 Infection: a Controlled Study in Paris, France. *J Clin Immunol*. 2021;41(3):526–35. Acesso em [02/08/2021]. [Internet] Disponível em

- [<https://doi.org/10.1007/s10875-020-00941-0>].
30. García-Salido A, Vicente JC, Hofheinz SB, Ramírez JB, Barrio MS, Gordillo IL, et al. Severe manifestations of SARS-CoV-2 in children and adolescents: from COVID-19 pneumonia to multisystem inflammatory syndrome: a multicentre study in pediatric intensive care units in Spain. *Crit Care*. 2020;24(1):666. Acesso em [02/08/2021]. [Internet] Disponível em [<https://doi.org/10.1186/s13054-020-03332-4>].
 31. Farias ECF, Piva JP, Mello ML, Nascimento LM, Costa CC, Machado MM, et al. Multisystem inflammatory syndrome associated with coronavirus disease in children: A multi-centered study in Belém, Pará, Brazil. *Pediatr Infect Dis J*. 2020;39(11):E374–6. Acesso em [02/08/2021]. [Internet] Disponível em [<https://doi.org/10.1097/INF.0000000000002865>].
 32. Cattalini M, Paolera SD, Zunica F, Bracaglia C, Giangreco M, Verdoni L, et al. Defining Kawasaki disease and pediatric inflammatory multisystem syndrome-temporally associated to SARS-CoV-2 infection during SARS-CoV-2 epidemic in Italy: results from a national, multicenter survey. *Pediatr Rheumatol*. 2021;19(1):1–11. Acesso em [02/08/2021]. [Internet] Disponível em [<https://doi.org/10.1186/s12969-021-00511-7>].
 33. Davies P, Evans C, Kanthimathinathan HK, Lillie J, Brierley J, Waters G, et al. Intensive care admissions of children with paediatric inflammatory multisystem syndrome temporally associated with SARS-CoV-2 (PIMS-TS) in the UK: a multicentre observational study. *Lancet Child Adolesc Heal*. 2020;4(9):669–77. Acesso em [02/08/2021]. [Internet] Disponível em [[https://doi.org/10.1016/S2352-4642\(20\)30215-7](https://doi.org/10.1016/S2352-4642(20)30215-7)].
 34. Ramcharan T, Nolan O, Lai CY, Prabhu N, Krishnamurthy R, Richter AG, et al. Paediatric Inflammatory Multisystem Syndrome: Temporally Associated with SARS-CoV-2 (PIMS-TS): Cardiac Features, Management and Short-Term Outcomes at a UK Tertiary Paediatric Hospital. *Pediatr Cardiol*. 2020;41(7):1391–401. Acesso em [02/08/2021]. [Internet] Disponível em [<https://doi.org/10.1007/s00246-020-02391-2>].
 35. Chalumeau M, Toubiana J, Levy C, Allali S, Jung C, Leruez-Ville M, Varon E, et al. Association between SARS-CoV-2 infection and Kawasaki-like multisystem inflammatory syndrome: A retrospective matched case–control study, Paris, France, April to May 2020. *Eurosurveillance*. 2020;25(48):1–4. Acesso em [02/08/2021]. [Internet] Disponível em [<https://doi.org/10.2807/1560-7917.ES.2020.25.48.2001813>].
 36. Poirault C, Toubiana J, Corsia A, Bajolle F, Fourgeaud J, Angoulvant F, et al. Kawasaki-like multisystem inflammatory syndrome in children during the covid-19 pandemic in Paris, France: prospective observational study. *BMJ*. 2020;369:m2094. Acesso em [02/08/2021]. [Internet] Disponível em [<http://dx.doi.org/10.1136/bmj.m2094>].
 37. Gonçalves R, Silva S. Kawasaki disease: the importance of early recognition. *Residência Pediátrica*. 2019;9(3):222–7. Acesso em [09/02/2022]. [Internet] Disponível em [<https://doi.org/10.25060/residpediatr-2019.v9n3-05>].

38. Campos L, Almeida R, Goldenzon A, Rodrigues M, Sztajnbok F, Lino K, et al. Multisystem Inflammatory Syndrome In Children (MIS-C) Temporally Associated With COVID-19 - An Update. *Residência Pediátrica*. 2021;11(1):1–14. Acesso em [13/02/2022]. [Internet] Disponível em [[https://doi.org/ 10.25060/residpediatr-2021.v11n1-574](https://doi.org/10.25060/residpediatr-2021.v11n1-574)].

ANEXOS

ANEXO A - Itens do checklist STROBE para avaliação dos artigos:

Título e Resumo:

1. Indique o desenho do estudo no título ou no resumo, com termo comumente utilizado.

Disponibilize no resumo um sumário informativo e equilibrado do que foi feito e do que foi encontrado.

Introdução:

- Contexto e Justificativa:
2. Detalhe o referencial teórico e as razões para executar a pesquisa.
- Objetivos:
3. Descreva os objetivos específicos, incluindo quaisquer hipóteses pré-existentes.

Métodos:

- Desenho do estudo:
4. Apresente, no início do artigo, os elementos-chave relativos ao desenho do estudo.
- Contexto (setting):
5. Descreva o contexto, locais e datas relevantes, incluindo os períodos de recrutamento, exposição, acompanhamento (follow-up) e coleta de dados.
- Participantes:
6. Estudos de Coorte: Apresente os critérios de elegibilidade, fontes e métodos de seleção dos participantes. Descreva os métodos de acompanhamento.
Estudos de Caso-Control: Apresente os critérios de elegibilidade, as fontes e o critério-diagnóstico para identificação dos casos e os métodos de seleção dos controles. Descreva a justificativa para a eleição dos casos e controles
Estudo Seccional: Apresente os critérios de elegibilidade, as fontes e os métodos de seleção dos participantes.
- Estudos de Coorte: Para os estudos pareados, apresente os critérios de pareamento e o número de expostos e não expostos.
- Estudos de Caso-Control: Para os estudos pareados, apresente os critérios de pareamento e o número de controles para cada caso.

- Variáveis:
7. Defina claramente todos os desfechos, exposições, preditores, confundidores em potencial e modificadores de efeito. Quando necessário, apresente os critérios diagnósticos.
 - Fontes de dados/ Mensuração:
 8. Para cada variável de interesse, forneça a fonte dos dados e os detalhes dos métodos utilizados na avaliação (mensuração). Quando existir mais de um grupo, descreva a comparabilidade dos métodos de avaliação.
 - Viés:
 9. Especifique todas as medidas adotadas para evitar potenciais fontes de viés.
 - Tamanho do estudo:
 10. Explique como se determinou o tamanho amostral.
 - Variáveis quantitativas:
 11. Explique como foram tratadas as variáveis quantitativas na análise. Se aplicável, descreva as categorizações que foram adotadas e porquê.
 - Métodos estatísticos:
 12. Descreva todos os métodos estatísticos, incluindo aqueles usados para controle de confundimento.
 Descreva todos os métodos utilizados para examinar subgrupos e interações.
 Explique como foram tratados os dados faltantes (“missing data”).
 Estudos de Coorte: Se aplicável, explique como as perdas de acompanhamento foram tratadas.
 Estudos de Caso-Controle: Se aplicável, explique como o pareamento dos casos e controles foi tratado.
 Estudos Seccionais: Se aplicável, descreva os métodos utilizados para considerar a estratégia de amostragem.
 Descreva qualquer análise de sensibilidade.

Resultados:

- Participantes:
13. Descreva o número de participantes em cada etapa do estudo (ex: número de participantes potencialmente elegíveis, examinados de acordo com critérios de elegibilidade, elegíveis de fato, incluídos no estudo, que terminaram o acompanhamento e efetivamente analisados).

Descreva as razões para as perdas em cada etapa.

Avalie a pertinência de apresentar um diagrama de fluxo.

- Dados descritivos:

14. Descreva as características dos participantes (ex: demográficas, clínicas e sociais) e as informações sobre exposições e confundidores em potencial. Indique o número de participantes com dados faltantes para cada variável de interesse.

Estudos de Coorte: Apresente o período de acompanhamento (ex: média e tempo total).

- Desfecho:

15. Estudos de Coorte: Descreva o número de eventos-desfecho ou as medidas-resumo ao longo do tempo.

Estudos de Caso-Controle: Descreva o número de indivíduos em cada categoria de exposição ou apresente medidas-resumo de exposição.

Estudos Seccionais: Descreva o número de eventos-desfecho ou apresente as medidas-resumo.

- Resultados principais:

16. Descreva as estimativas não ajustadas e, se aplicável, as estimativas ajustadas por variáveis confundidoras, assim como sua precisão (ex: intervalos de confiança). Deixe claro quais foram os confundidores utilizados no ajuste e porque foram incluídos. Quando variáveis contínuas forem categorizadas, informe os pontos de corte utilizados.

Se pertinente, considere transformar as estimativas de risco relativo em termos de risco absoluto, para um período de tempo relevante.

- Outras análises

17. Descreva outras análises que tenham sido realizadas. Ex: análises de subgrupos, interação, sensibilidade.

Discussão:

- Resultados principais:

18. Resuma os principais achados relacionando-os aos objetivos do estudo.

- Limitações:

19. Apresente as limitações do estudo, levando em consideração fontes potenciais de viés ou imprecisão. Discuta a magnitude e direção de vieses em potencial.

- Interpretação

20. Apresente uma interpretação cautelosa dos resultados, considerando os objetivos, as limitações, a multiplicidade das análises, os resultados de estudos semelhantes e outras evidências relevantes.

- Generalização:

21. Discuta a generalização (validade externa) dos resultados.

Outras informações:

- Financiamento:

22. Especifique a fonte de financiamento do estudo e o papel dos financiadores. Se aplicável, apresente tais informações para o estudo original no qual o artigo é baseado.