



CURSO DE MEDICINA

TAMY SAMESHIMA LORDÊLO BURY

**COMPLICAÇÕES CARDIOVASCULARES EM CRIANÇAS E ADOLESCENTES
COM SÍNDROME INFLAMATÓRIA MULTISSISTÊMICA PEDIÁTRICA
ASSOCIADA À COVID-19: UMA REVISÃO SISTEMÁTICA**

SALVADOR

2023

Tamy Sameshima Lordêlo Bury

**COMPLICAÇÕES CARDIOVASCULARES EM CRIANÇAS E ADOLESCENTES
COM SÍNDROME INFLAMATÓRIA MULTISSISTÊMICA PEDIÁTRICA
ASSOCIADA À COVID-19: UMA REVISÃO SISTEMÁTICA**

Trabalho de Conclusão de Curso, apresentado ao curso de graduação em Medicina da Escola Bahiana de Medicina e Saúde Pública, como para aprovação parcial no 4º ano de do curso de Medicina.

Orientadora: Prof.^a Dr.^a Juliana Rebouças de Oliveira.

Salvador

2023

AGRADECIMENTOS

Agradeço, primeiramente, à minha família, a maior base de tudo em minha vida e com quem aprendi sobre o amor e dedicação em suas formas mais puras. Em especial, agradeço aos meus pais, Kyoko e Paulo, por me inspirarem a cada dia e me ensinarem a acreditar no meu potencial; e ao meu irmão, Kim, pela parceria de sempre. O apoio de vocês foi essencial.

Aos meus amigos, que estiveram comigo durante essa jornada, compartilhando medos, angústias e conquistas na faculdade e na vida, meus sinceros agradecimentos. Dividir esses momentos com vocês tornou tudo mais leve.

Agradeço aos professores que tanto me ensinaram a cada etapa da construção desse trabalho. À minha orientadora, Prof^a. Juliana Rebouças, pela disponibilidade, atenção e confiança, e ao meu tutor de Metodologia da Pesquisa, Prof. Juarez Dias, que se mostrou muito presente e solícito, me incentivando a entregar o meu máximo sempre.

RESUMO

Introdução: A Síndrome Inflamatória Multissistêmica Pediátrica (SIM-P) é uma síndrome febril presente em crianças e adolescentes acometidos, na maioria dos casos, pela COVID-19. É caracterizada por um quadro de hiper inflamação multissistêmica e febre persistente, podendo ocorrer, em casos mais graves, disfunção de múltiplos órgãos, principalmente do sistema cardiovascular. **Objetivos:** Analisar a prevalência e características das complicações cardiovasculares em crianças e adolescentes menores de 19 anos com SIM-P associada à COVID-19, entre o período de 2020 e 2022; além das manifestações clínicas, estratégias terapêuticas, evolução e desfecho dos casos. **Métodos:** Trata-se de uma revisão sistemática de literatura. Foi realizada uma busca nas bases MEDLINE/PubMed, SciELO e Cochrane Library, utilizando operadores booleanos (and, or, not) e os descritores “pediatric multisystem inflammatory disease” AND “COVID-19” AND (“cardiovascular disease” OR “disease cardiovascular” OR diseases cardiovascular”). Foram selecionados artigos caracterizados como estudos observacionais, cuja avaliação metodológica foi realizada através da iniciativa STROBE – Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology. **Resultados:** 68 estudos foram identificados por meio da pesquisa nas bases de dados, dos quais 4 foram elegíveis para a revisão. Desses, dois eram estudos retrospectivos e dois prospectivos. A mediana da idade variou entre 6 e 8 anos, e o sexo masculino mostrou-se mais prevalente em três dos quatro artigos. O achado mais encontrado foi a febre, presente em 100% dos pacientes incluídos nos estudos, enquanto a presença de dor abdominal variou entre 60 e 70,5%. Outras manifestações como vômitos, diarreia, *rash* cutâneo e choque também foram descritos, porém com maiores variações entre os estudos. A estratégia terapêutica mais utilizada foi a imunoglobulina intravenosa, relatada em todos os artigos e variando entre 70-91% dos casos, seguida dos glicocorticoides, antibióticos, antiplaquetários e anticoagulantes. As principais complicações cardiovasculares relatadas foram divididas em achados enzimáticos, eletrocardiográficos e ecocardiográficos. As alterações enzimáticas foram registradas em três artigos, com elevação de troponina variando entre 16 e 85% e de BNP (peptídeo natriurético do tipo B), 25 e 82%. Apenas um dos artigos relatou alterações eletrocardiográficas, com taquicardia sinusal presente em 36% dos pacientes e a repolarização anormal, em 18%. As alterações ecocardiográficas foram as mais registradas. A presença de disfunção miocárdica variou de 15 a 39%, as alterações coronarianas, de 12 a 29%, a efusão pericárdica, de 12 a 64% e o acometimento valvar foi a única complicação registrada em apenas dois dos quatro artigos, variando de 21 a 68%. A mediana de hospitalização variou entre 9 e 11 dias, e dois artigos obtiveram registros de morte, em 4 e 9% dos pacientes. **Conclusão:** Evidencia-se, portanto, uma pequena taxa de mortalidade registrada nos estudos, apesar da grande variedade e alta prevalência das sequelas cardiovasculares em pacientes acometidos pela síndrome.

Palavras-chave: síndrome inflamatória multissistêmica pediátrica, doença cardiovascular, COVID-19, crianças

ABSTRACT

Introduction: Multisystem Inflammatory Syndrome in Children (MIS-C) is a febrile syndrome present in children and adolescents affected, in most cases, by COVID-19. It is characterized by a condition of multisystem hyper-inflammation and persistent fever, and in more severe cases, dysfunction of multiple organs, especially the cardiovascular system, may occur.

Objectives: To analyze the prevalence and characteristics of cardiovascular complications in children and adolescents under 19 years of age with MIS-C associated with COVID-19, between 2020 and 2022; in addition to clinical manifestations, therapeutic strategies, evolution and outcome of cases.

Methods: This is a systematic literature review. A search was carried out in the MEDLINE/PubMed, SciELO and Cochrane Library databases, using boolean operators (and, or, not) and the descriptors “pediatric multisystem inflammatory disease” AND “COVID-19” AND (“cardiovascular disease” OR “cardiovascular disease” OR cardiovascular diseases”). Articles characterized as observational studies were selected, whose methodological evaluation was carried out through the STROBE initiative – Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology.

Results: 68 studies were identified through database searches, 4 of which were eligible for review. Two of these were retrospective studies and two were prospective. The median age varied between 6 and 8 years, and the male sex was more prevalent in three of the four articles. The most common finding was fever, present in 100% of patients included in the studies, while the presence of abdominal pain varied between 60 and 70.5%. Other manifestations such as vomits, diarrhea, skin rash and shock were also described, but with greater variations between studies. The most used therapeutic strategy was intravenous immunoglobulin, reported in all articles and varying between 70-91% of cases, followed by glucocorticoids, antibiotics, antiplatelet agents and anticoagulants. The main cardiovascular complications reported were divided into enzymatic, electrocardiographic and echocardiographic findings. Enzymatic changes were recorded in three articles, with troponin elevations varying between 16 and 85% and BNP (B-type natriuretic peptide), 25 and 82%. Only one of the articles reported electrocardiographic changes, with sinus tachycardia present in 36% of patients and abnormal repolarization in 18%. Echocardiographic changes were the most recorded. The presence of myocardial dysfunction ranged from 15 to 39%, coronary changes from 12 to 29%, pericardial effusion from 12 to 64% and valve involvement was the only complication recorded in only two of the four articles, ranging from 21 to 68%. The median hospitalization varied between 9 and 11 days, and two articles recorded deaths, in 4 and 9% of patients.

Conclusion: Therefore, there is a small mortality rate recorded in studies, despite the wide variety and high prevalence of cardiovascular sequelae in patients affected by the syndrome.

Keywords: multisystem inflammatory syndrome in children, cardiovascular disease, COVID-19, children

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

BNP	<i>Brain Natriuretic Peptide</i> (Peptídeo Natriurético do tipo-B)
CDC	<i>Centers for Disease Control</i> (Centro de Controle e Prevenção de Doenças)
CEP	Comitê de Ética em Pesquisa
COVID-19	<i>Coronavirus Disease 2019</i> (Doença de Coronavírus 2019)
DeCS	Descritores em Ciências da Saúde
DK	Doença de Kawasaki
ECA-2	Enzima Conversora de Angiotensina 2
MeSH	<i>Medical Subject Headings</i>
MERS	<i>Middle East Respiratory Syndrome</i> (Síndrome Respiratória do Oriente Médio)
NT-pró-BNP	N-terminal pró-peptídeo Natriurético tipo-B
PCR	Proteína C Reativa
PRISMA	<i>Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analysys</i>
RCPCH	<i>Royal College of Paediatrics and Child Health</i> (Colégio Real de Pediatria e Saúde Infantil do Reino Unido)
SARS	<i>Severe Acute Respiratory Syndrome</i> (Síndrome Respiratória Aguda Grave)
SARS-Cov-2	<i>Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2</i> (Coronavírus 2 da Síndrome Respiratória Aguda Grave)
SIM-P	Síndrome Inflamatória Multissistêmica Pediátrica
STROBE	<i>Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology</i>
VHS	Velocidade de Hemossedimentação

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO	8
2	OBJETIVOS	10
2.1	Objetivo Primário	10
2.2	Objetivos Secundários	10
3	REVISÃO DE LITERATURA	11
3.1	O SARS-CoV-2	11
3.2	A Síndrome Inflamatória Multissistêmica Pediátrica	11
3.2.1	Fisiopatologia	12
3.2.2	Manifestações clínicas	12
3.2.3	Complicações cardiovasculares	13
3.2.4	Critérios diagnósticos	13
3.2.5	Tratamento	14
4	METODOLOGIA	16
4.1	Desenho do estudo	16
4.2	Estratégia de busca	16
4.3	Identificação e seleção dos artigos	16
4.3.1	Critérios de inclusão	17
4.3.2	Critérios de exclusão	17
4.4	População do estudo	17
4.4.1	Critérios de inclusão	17
4.4.2	Critérios de exclusão	17
4.5	Variáveis do estudo	17
4.6	Extração dos dados	18
4.7	Avaliação da qualidade metodológica	18
4.8	Aspectos éticos	18
5	RESULTADOS	19
5.1	Identificação e seleção dos estudos	19
5.2	Avaliação da qualidade metodológica	21
5.3	Características dos estudos incluídos	22
5.4	Características das amostras populacionais	22
5.5	Características clínicas	23
5.6	Tratamento	25
5.7	Complicações cardiovasculares, evolução e desfecho	27

5.8	Limitações dos estudos.....	29
6	DISCUSSÃO	31
7	CONCLUSÃO	34
	REFERÊNCIAS.....	35
	ANEXO A – Escala STROBE para avaliação de qualidade metodológica.....	41

1 INTRODUÇÃO

Em dezembro de 2019, surgiu na cidade de Wuhan, na China, o *Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2* (SARS-CoV-2), o novo coronavírus responsável pela COVID-19 (*Coronavirus Disease 2019*), uma doença respiratória infecciosa que se espalhou rapidamente pelo mundo, constituindo um grave problema de saúde global^{1,2}. Desde então, a pandemia do coronavírus resultou em grande morbimortalidade³, tendo sido registrados, até agosto de 2023, um total de 770.437.327 casos confirmados de COVID-19 no mundo, incluindo 6.956.900 mortes⁴.

No início da pandemia, a maioria dos casos de COVID-19 reportados eram em adultos, e os poucos casos confirmados em crianças correspondiam a forma assintomática ou sintomática leve da doença^{1,5}. Naqueles que desenvolvem sintomas, as principais manifestações clínicas são: febre, tosse, dor de garganta, taquicardia, rinorreia, congestão nasal, taquipneia, diarreia, vômitos, mialgia, hipoxemia e dor torácica – em pacientes entre 1 e 18 anos de idade^{1,2,6} – e febre, tosse, rinorreia, congestão nasal, taquipneia e vômitos nos menores de 1 ano⁶.

Não obstante, em abril de 2020, durante o pico da pandemia na Europa, foi identificado na Inglaterra um aumento no número de casos de crianças e adolescentes com quadros de inflamação multissistêmica grave após diagnóstico confirmado de infecção pelo SARS-CoV-2^{5,7}. Posteriormente, essa condição foi denominada, pelo *Centers for Disease Control*/Centro de Controle e Prevenção de Doenças (CDC), de Síndrome Inflamatória Multissistêmica Pediátrica (SIM-P)^{1,8}. Caracterizada por um quadro de febre persistente, hipotensão, dor abdominal, vômitos, diarreia, conjuntivite não purulenta e rash cutâneo, semelhante à Doença de Kawasaki incompleta (DK) e à síndrome do choque tóxico^{7,9}. Casos severos da doença podem cursar com disfunção miocárdica, choque cardiogênico, falência de múltiplos órgãos e tempestade de citocinas¹⁰. Apesar das similaridades no quadro clínico da SIM-P e da DK, como a presença de febre, rash cutâneo e conjuntivite não purulenta, os pacientes com SIM-P são geralmente mais velhos, têm envolvimento gastrointestinal e cardiovascular, linfopenia e níveis elevados de marcadores inflamatórios^{11,12}

O diagnóstico da SIM-P pode ser feito com base nos critérios estabelecidos pelo *Royal College of Paediatrics and Child Health*/ Colégio Real de Pediatria e Saúde Infantil do Reino Unido, pelo *Centers for Disease Control and Prevention*/Centro de Controle e Prevenção de Doenças,

dos Estados Unidos, ou pela Organização Mundial de Saúde (OMS), e inclui parâmetros clínicos, epidemiológicos e laboratoriais^{13,8,14}.

A ocorrência da SIM-P pós-COVID-19 e suas repercussões nos pacientes pediátricos estão sendo cada vez mais estudadas, tornando crescente a discussão acerca dos fatores predisponentes para o desenvolvimento de complicações decorrentes dessa associação. Dentre estas, as complicações cardíacas são umas das mais prevalentes, e já foram reportados vários graus de alterações enzimáticas, eletrocardiográficas e ecocardiográficas^{15,14}.

Diante disso, é inegável a importância de ampliar os estudos sobre as complicações cardiovasculares desenvolvidas por pacientes com SIM-P associada à COVID-19, em suas formas leve e grave, considerando o estado emergente da doença e suas implicações no desfecho de cada indivíduo. Nesse sentido, faz-se necessário um estudo que reúna evidências científicas acerca dessa questão, visando contribuir com o conhecimento da comunidade científico-acadêmica sobre a prevalência, o perfil epidemiológico e os fatores predisponentes para o desenvolvimento das complicações cardíacas na SIM-P pós-COVID-19.

2 OBJETIVOS

2.1 Objetivo Primário

Analisar a prevalência e características das complicações cardiovasculares em crianças e adolescentes menores de 19 anos com Síndrome Inflamatória Multissistêmica Pediátrica (SIM-P) associada à COVID-19, entre o período de 2020 e 2022

2.2 Objetivos Secundários

- Descrever as principais características clínicas associadas à COVID-19
- Descrever as estratégias terapêuticas utilizadas
- Descrever a evolução e desfecho dos casos

3 REVISÃO DE LITERATURA

3.1 O SARS-CoV-2

Os coronavírus (CoVs) são vírus envelopados constituídos por genoma de RNA, não segmentado, de cadeia simples e senso positivo^{11,13,16-18}. Pertencem à família *Coronaviridae*, a qual é subdividida em quatro gêneros: alfa (α), beta (β), gama (γ) e delta (δ)¹³. Os vírus pertencentes à essa família geralmente provocam doenças do trato respiratório, como infecções de vias aéreas superiores, pneumonia, bronquiolite e laringotraqueobronquite¹¹.

O SARS-CoV-2 faz parte do gênero β , juntamente com o SARS-CoV (coronavírus causador da Síndrome Respiratória Aguda Grave ou SARS) e o MERS-CoV (coronavírus causador da Síndrome Respiratória do Oriente Médio ou MERS)^{11,13,16-19}. Esses vírus compartilham algumas sequências genômicas, mas a capacidade de disseminação do SARS-CoV-2 é muito maior e mais rápida em comparação aos demais^{11,13,16-19}.

A transmissão do SARS-CoV-2 ocorre através de inalação de gotículas respiratórias de um indivíduo infectado e/ou contato com superfícies contaminadas pelo vírus¹⁷. O vírus entra na célula humana por meio da interação com o receptor da enzima conversora de angiotensina 2 (ECA-2), que é expresso nos pneumócitos tipo 2, epitélio renal e gastrointestinal, miócitos cardíacos, endotélio vascular e, em pequena parte, nas células imunes^{13,18,20}. Essa ligação ocorre com auxílio da proteína *spike S*, que, após sofrer alterações conformacionais, garante a fusão do envelope viral com a membrana celular e, posteriormente, a endocitose do material genético do vírus²⁰. A partir disso, ocorre replicação do SARS-CoV-2 e regulação negativa do receptor ECA-2, prejudicando o funcionamento do Sistema Renina Angiotensina Aldosterona (SRAA). Arelado a esse processo, ocorre uma resposta imune com intensa produção de citocinas pró-inflamatórias, configurando a chamada “tempestade de citocinas”, e esses fatores favorecem a lesão de órgãos vitais, podendo levar à falência múltipla de órgãos^{20,21}.

3.2 A Síndrome Inflamatória Multissistêmica Pediátrica

A SIM-P ou síndrome inflamatória multissistêmica pediátrica temporalmente associada à COVID-19 é uma síndrome febril presente em crianças e adolescentes acometidos, na maioria dos casos, pela COVID-19, sendo, portanto, uma síndrome pós-infecciosa caracterizada por um

quadro de hiper inflamação multissistêmica, febre persistente e disfunção de múltiplos órgãos^{3,8,10,22}.

3.2.1 Fisiopatologia

A principal característica imunopatológica da SIM-P é a elevação dos níveis de citocinas plasmáticas, tais como IL-6, IL-8, IFN γ , IL-17, TNF α e IL-10^{21,23,24}. Essas substâncias são inespecíficas para delimitar as vias imunopatogênicas próprias da doença, por também apresentarem aumento em pacientes com infecção aguda pelo SARS-CoV-2, mas, entre estas, IL-17, TNF α e IL-10 apresentaram os maiores níveis na SIM-P em comparação à COVID-19 em sua fase aguda^{17,21}.

Apesar de a patogenia da SIM-P ainda permanecer incerta, um marcador que fornece mais indicativos sobre esse mecanismo é a enzima fosfolipase A2, uma proteína frequentemente elevada na SIM-P²¹. Associado a isso, demonstrou-se aumento do recrutamento de monócitos, da atividade fagocitária e da ativação de linfócitos T, com uma resposta inflamatória mediada pela expansão de imunoglobulinas^{23,24}.

3.2.2 Manifestações clínicas

O quadro clínico da SIM-P é marcado, principalmente, pela presença de febre, um sintoma universal da doença^{3,17}. A maioria dos pacientes tem envolvimento sistêmico importante, apresentando manifestações gastrointestinais (82-87%) – dor abdominal, diarreia, vômitos; manifestações cardiovasculares (70-80%) – aneurisma de artéria coronária, arritmias, disfunção miocárdica; manifestações hematológicas (68-81%); manifestações mucocutâneas (69-76%) – rash cutâneo, conjuntivite não purulenta; manifestações respiratórias (14-47%) – infecção do trato respiratório superior, dispneia, pneumonia) e, menos comumente, manifestações neurológicas (22-55%) – cefaleia, disartria, ataxia cerebelar – e manifestações renais (3-38%) – insuficiência renal aguda^{1,3,8,17,22,25,26}.

3.2.3 Complicações cardiovasculares

Dentre as manifestações decorrentes da SIM-P, as complicações cardiovasculares são umas das mais prevalentes¹⁷. Cerca de 70% a 80% das crianças hospitalizadas com SIM-P desenvolvem complicações cardiovasculares, incluindo dilatações de artéria coronária, disfunção miocárdica, arritmias e distúrbios de condução^{14,25,27,28}.

O mecanismo fisiopatológico da disfunção miocárdica na SIM-P ainda não é claro, mas é comum, nesses pacientes, a elevação dos níveis de biomarcadores cardíacos como BNP (peptídeo natriurético do tipo-B), NT-pró-BNP (N-terminal pró-peptídeo natriurético tipo-B) e troponina¹⁷.

Arritmias e distúrbios de condução – bloqueio atrioventricular, taquiarritmias – costumam ser frequentes em indivíduos acometidos por SIM-P e, por isso, a realização do eletrocardiograma é essencial^{15,28}. As alterações eletrocardiográficas mais comuns incluem: prolongamento de intervalo PR, redução da amplitude do complexo QRS, variações na onda T e no segmento ST^{17,29,30}. Sob a perspectiva ecocardiográfica, as anormalidades de artéria coronária estão presentes em até 66% dos casos¹⁵, sendo a maioria dilatações e pequenos aneurismas, apesar de existirem alguns relatos de aneurismas gigantes, de maior gravidade^{15,17,29}. Além dessas, também é comum ocorrer regurgitação tricúspide e mitral, efusão pericárdica e disfunção ventricular esquerda com redução da fração de ejeção – principalmente em pacientes sob necessidade de cuidados intensivos^{15,17,29}.

3.2.4 Critérios diagnósticos

Um caso de SIM-P pode ser definido seguindo critérios de 3 instituições: a Organização Mundial de Saúde (OMS), o Centro de Controle e Prevenção de Doenças (CDC) e o *Royal College of Paediatrics and Child Health/Colégio Real de Pediatria e Saúde Infantil do Reino Unido (RCPCH)* (Tabela 1)³¹⁻³³.

Tabela 1. Critérios diagnósticos da Síndrome Inflamatória Multissistêmica Pediátrica associada à COVID-19

Organização	OMS	CDC	RCPCH
Idade	0 a 19 anos	< 21 anos	Criança (idade não especificada)
Febre	≥ 3 dias	≥ 38,0°C por ≥ 24 horas	> 38,5°C, persistente
Evidência laboratorial de inflamação	Elevação dos níveis de VHS, PCR ou procalcitonina	Elevação dos níveis de VHS, PCR, procalcitonina, fibrinogênio, D-dímero, LDH ou elevação dos níveis de IL-6, neutrofilia, linfopenia e albuminemia	Neutrofilia, linfopenia e elevação dos níveis de PCR
Principais achados	2 ou mais dos seguintes fatores: rash cutâneo, conjuntivite bilateral não purulenta ou sinais de inflamação mucocutânea (oral, em mãos ou pés); hipotensão ou choque; características de disfunção miocárdica, pericardite, valvulite ou anormalidades coronarianas (achados ecocardiográficos ou elevação de troponina/NT-proBNP); evidência de coagulopatia (elevação do TP, TPPa e D-dímero) e manifestações gastrointestinais (diarreia, vômitos ou dor abdominal)	Envolvimento orgânico (cardíaco, renal, respiratório, hematológico, gastrointestinal, dermatológico ou neurológico)	Evidência de disfunção única ou múltipla de órgãos (desordem cardíaca, respiratória, renal, gastrointestinal, neurológica ou choque)
Exclusão de outras causas	Ausência de outra causa microbiana de inflamação, incluindo sepse bacteriana e síndrome do choque estafilocócico ou estreptocócico	Ausência de diagnósticos alternativos plausíveis	Exclusão de qualquer outra causa microbiana, incluindo sepse bacteriana, síndrome do choque estafilocócico ou estreptocócico e infecções associadas à miocardite, como enterovírus
Infecção pelo SARS-CoV-2	Evidência de infecção por COVID-19 (RT-PCR, teste antigênico ou sorologia positiva) ou contato com pacientes com COVID-19	Infecção aguda ou recente por SARS-CoV-2 comprovada por RT-PCR, sorologia ou teste antigênico, ou exposição à COVID-19 no intervalo de 3 a 4 semanas antes do início dos sintomas	Resultado positivo ou negativo do teste PCR para SARS-CoV-2

VHS: velocidade de hemossedimentação, *PCR*: proteína C reativa, *LDH*: lactato desidrogenase, *IL-6*:interleucina-6, *NT-próBNP*: N-terminal pró-peptídeo natriurético tipo-B, *TP*: tempo de protrombina, *TPPa*: tempo de tromboplastina parcial ativado, *RT-PCR*: reação de transcriptase reversa seguida de reação em cadeia da polimerase.

Fontes: OMS, CDC, RCPCH31–33.

3.2.5 Tratamento

O tratamento da SIM-P baseia-se na gravidade dos sintomas e tem como metas, estabilizar pacientes cujas manifestações apresentam ameaça à vida – como o choque, diminuindo a

inflamação sistêmica e restaurando a função dos órgãos, e prevenir sequelas a longo prazo, tais como algumas complicações cardiovasculares^{34,35}. Pacientes atendendo aos critérios diagnósticos devem ser monitoradas a nível hospitalar, com exceção daqueles com doença moderada, estabilidade hemodinâmica e ausência de disfunção orgânica – estes devem ser acompanhados clínica e laboratorialmente, tendo em vista o risco de progressão da doença³⁵.

A primeira etapa do tratamento consiste na avaliação volêmica e da função cardíaca do paciente, pois caso haja redução da função cardíaca, será necessária uma monitorização mais minuciosa e possível uso de diuréticos, enquanto a presença de choque implica na realização de expansão volêmica^{34,35}. Em seguida, realiza-se a administração de medicações conforme cada necessidade, sendo a imunoglobulina intravenosa (IgIV), os glicocorticoides e os agentes biológicos componentes da terapia imunomoduladora as principais modalidades terapêuticas utilizadas na SIM-P^{8,34,35}.

Em relação ao uso de imunoglobulina intravenosa, é recomendada para todos os pacientes hospitalizados, com administração em dose única a 2g/kg^{8,34,35}. Os glicocorticoides devem ser usados como terapia adjunta em pacientes com doença severa ou como intensificação do tratamento na doença refratária, sendo a metilprednisolona o fármaco mais utilizado e com resultados mais efetivos que a dexametasona³⁵. A metilprednisolona deve ser administrada na dosagem de 1-2mg/kg/dia em casos de choque ou doenças ameaçadoras aos órgãos e de 10-30 mg/kg/dia IV para doença refratária à IgIV^{8,34,35}. Somado a isso, o uso de agentes biológicos como anakinra (antagonista do receptor IL-1), tocilizumab (inibidor do IL-6) e infliximab (anticorpo monoclonal contra TNF α) também podem ser considerados no manejo ao paciente com SIM-P, em casos de tempestade de citocinas específicas^{8,34,35}.

Além da terapia inicial imunomoduladora, a terapia antiplaquetária e anticoagulante também é válida na SIM-P, tendo em vista a presença de alterações na cascata de coagulação e o risco do desenvolvimento de eventos trombóticos em pacientes com a doença³⁴. A administração de aspirina em pequenas doses (3-5 mg/kg/dia, máximo de 81 mg/dia) deve ser considerada para todos os pacientes hospitalizados como profilaxia trombótica, salvo contraindicações, devendo ter seu uso continuado por ao menos um mês após o diagnóstico³⁵. Concomitantemente, o uso de anticoagulantes profiláticos ou terapêuticos também possui recomendações e deve ser avaliado caso a caso^{8,34,35}.

4 METODOLOGIA

4.1 Desenho do estudo

Trata-se de uma revisão sistemática de literatura, seguindo os critérios do *PRISMA – Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses*³⁶.

4.2 Estratégia de busca

Foi realizada uma busca sistematizada nas principais bases de dados da literatura internacional – MEDLINE/PubMed, Scielo e Cochrane Library, utilizando operadores booleanos (and, or, not), palavras-chave e descritores em saúde evidenciados pelo Descritores em Ciências da Saúde (DeCS) e *Medical Subject Headings* (MeSH).

Os estudos foram identificados com base na estratégia de busca PECO, acrônimo para *Population* (P), *Exposition* (E), *Comparison* (C) e *Outcomes* (O):

P: Pacientes menores de 19 anos

E: Pacientes com Covid-19 complicada e SIM-P

C: Pacientes com Covid-19 não complicada, sem SIM-P

O: Complicações cardíacas

Foram utilizados os seguintes descritores na busca: “*pediatric multisystem inflammatory disease*” [MeSH Terms] AND “COVID-19” [MeSH Terms] AND (“*cardiovascular disease*” OR “*disease cardiovascular*” OR “*diseases cardiovascular*”). Além disso, foi realizada busca manual nas referências bibliográficas dos estudos selecionados, a fim de somarem ao trabalho e à revisão da literatura.

4.3 Identificação e seleção dos artigos

Os trabalhos foram identificados por dois pesquisadores independentes que fizeram, inicialmente, a leitura dos títulos e resumos dos artigos pré-selecionados a partir da pesquisa dos bancos de dados eletrônicos, a fim de identificar somente os estudos que preenchessem corretamente os critérios de inclusão e exclusão. Em seguida, foram excluídos os artigos duplicados, através do uso da plataforma *Rayyan – Intelligent Systematic Review*³⁷.

Posteriormente, realizou-se a leitura dos textos completos, assegurando os critérios da revisão sistemática.

4.3.1 Critérios de inclusão

Foram selecionados estudos originais, publicados no período entre 2020 e 2022, que tiveram o seu texto completo em português ou inglês. Apenas artigos caracterizados como estudos observacionais (coorte, caso controle e observacionais) foram incluídos.

4.3.2 Critérios de exclusão

Foram excluídos artigos caracterizados como relatos de caso, séries de caso, revisões de literatura e revisões sistemáticas, *scoping review*, *letters*, opiniões e artigos não disponíveis na íntegra.

4.4 População do estudo

Foram selecionados artigos que incluíssem pacientes menores de 19 anos, com diagnóstico de SIM-P.

4.4.1 Critérios de inclusão

Pacientes com diagnóstico de SIM-P associada à COVID-19, segundo critérios da OMS, CDC ou RCPCH.

4.4.2 Critérios de exclusão

Foram excluídos pacientes com diagnóstico de cardiopatia prévia.

4.5 Variáveis do estudo

As seguintes variáveis foram analisadas em cada estudo: idade, sexo, critério diagnóstico usado para a SIM-P (OMS, CDC ou RCPCH), manifestações clínicas, tratamento utilizado, presença de complicações cardíacas (alterações enzimáticas, eletrocardiográficas e ecocardiográficas) e evoluções/desfecho.

4.6 Extração dos dados

Os dados foram retirados de cada artigo e sintetizados em um formulário de coleta pré-definido. Foram extraídas as seguintes características dos estudos: título, referência, tipo de estudo (coorte, caso controle ou prevalência), ano e país de publicação e tamanho da amostra.

4.7 Avaliação da qualidade metodológica

A avaliação da qualidade metodológica foi realizada através da iniciativa STROBE – *Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology*³⁸.

4.8 Aspectos éticos

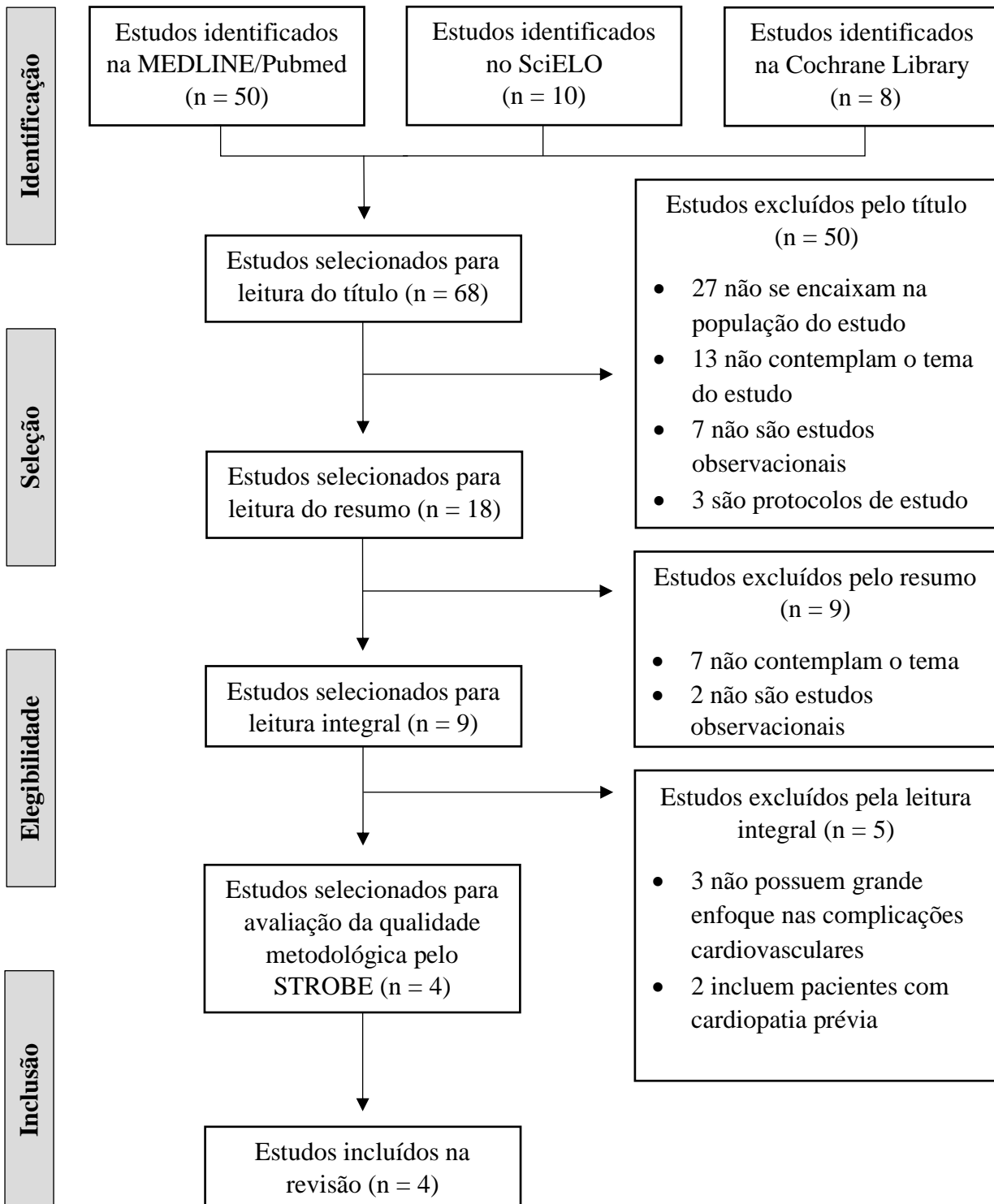
Por se tratar de uma revisão sistemática, a aprovação pelo Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) é dispensada, de acordo com a resolução 466/12 do Ministério da Saúde. Não há conflitos de interesse.

5 RESULTADOS

5.1 Identificação e seleção dos estudos

Por meio da pesquisa nas bases de dados, foram identificados 68 estudos (50 no MEDLINE/Pubmed, 10 no SciELO e 8 na Cochrane Library), dos quais nenhum era duplicata, conforme análise dos registros na plataforma *Rayyan – Intelligent Systematic Review*³⁷. Não foram encontrados artigos elegíveis por busca manual. Após a leitura dos títulos, 50 artigos foram excluídos (27 tratavam de pacientes sem diagnóstico de SIM-P, apenas de COVID-19; 13 não contemplavam o tema do estudo; 7 eram estudos não observacionais – revisões sistemáticas e séries de casos; 3 eram protocolos de estudo). Portanto, 18 artigos foram selecionados para leitura dos resumos, dos quais 9 foram excluídos (7 não contemplavam o tema e 2 não eram estudos observacionais). Assim, 9 estudos foram selecionados para a leitura na íntegra, dos quais 5 foram excluídos (3 não possuíam enfoque nas complicações cardiovasculares e 2 incluíam pacientes com cardiopatia prévia). Ao final do processo de seleção, 4 estudos foram selecionados para avaliação da qualidade metodológica pela iniciativa STROBE³⁸ e todos obtiveram pontuação acima de 86%, sendo incluídos na revisão sistemática para análise qualitativa (Figura 1).

Figura 1. Fluxograma de seleção dos estudos *PRISMA*



5.2 Avaliação da qualidade metodológica

Os artigos foram avaliados com base nos 22 critérios presentes na ferramenta STROBE³⁸. Para cada critério cumprido, foi atribuído nota 1 (cor verde); para cada critério parcialmente cumprido foi atribuído nota 0,5 (cor amarela) e para cada critério que não foi cumprido foi atribuído nota zero (cor vermelha). Ao final da aplicação do STROBE, o estudo de Acevedo et al.³⁹ (2021) foi o que obteve a maior pontuação (95,4%), seguido de Cavalcanti et al.⁴⁰ (2022) (93,1%), Torres et al.⁴¹ (2020) (86,35) e Lozano-Espinosa et al.⁴² (2022) (84%). Considerando o nível de qualidade metodológica dos artigos analisados, todos os quatro foram incluídos nessa revisão (Quadro 1).

Quadro 1. Checklist de avaliação metodológica dos estudos pela Iniciativa STROBE³⁸

Pontuação	Torres et al. ⁴¹ (2020)	Acevedo et al. ³⁹ (2021)	Lozano-Espinosa et al. ⁴² (2022)	Cavalcanti et al. ⁴⁰ (2022)
1. Título e resumo				
2. Antecedentes científicos				
3. Objetivos				
4. Desenho de estudo				
5. Ambiente				
6. Participantes (métodos)				
7. Variáveis				
8. Fontes de dados				
9. Viés				
10. Tamanho do estudo				
11. Variáveis quantitativas				
12. Métodos estatísticos				
13. Participantes (resultados)				
14. Dados descritivos				
15. Dados de desfecho				
16. Principais resultados (resultados)				
17. Outras análises				
18. Principais resultados (discussão)				
19. Limitações				
20. Interpretação				
21. Validade externa				
22. Financiamento				
Total	19 (86,3%)	21 (95,4%)	18,5 (84%)	20,5 (93,1%)

5.3 Características dos estudos incluídos

Foram selecionados quatro estudos para a revisão sistemática, dentro os quais, dois eram estudos observacionais retrospectivos e prospectivos e dois retrospectivos. Um estudo ocorreu no Chile, dois na Colômbia e um no Brasil. Todos os artigos foram publicados entre 2020 e 2022. A duração do estudo variou de 2 a 12 meses e o período do estudo, de março de 2020 a março de 2021 (Quadro 2).

Quadro 2. Características gerais dos estudos selecionados

Estudos	País	Desenho do estudo	Duração do estudo (meses)	Período do estudo
Torres et al. ⁴¹ (2020)	Chile	Estudo observacional retrospectivo e prospectivo	2	Maio – Junho 2020
Acevedo et al. ³⁹ (2021)	Colômbia	Estudo observacional retrospectivo e prospectivo	10	Abril 2020 – Janeiro 2021
Lozano-Espinosa et al. ⁴² (2022)	Colômbia	Estudo observacional retrospectivo	12	Abril 2020 – Março 2021
Cavalcanti et al. ⁴⁰ (2022)	Brasil	Coorte retrospectivo	9	Março 2020 – Novembro 2020

5.4 Características das amostras populacionais

As amostras populacionais dos estudos foram selecionadas de acordo com os critérios diagnósticos do CDC (Torres et al.⁴¹ (2020)), da OMS (Acevedo et al.³⁹ (2021) e Lozano-Espinosa et al.⁴² (2022)) e da RCPCH (Cavalcanti et al.⁴⁰ (2022)), sendo que no estudo de Torres et al.⁴¹ (2020) apenas pacientes menores de 15 anos foram incluídos. O tamanho amostral variou entre 27 e 78 pacientes, totalizando 105, incluídos nessa revisão. A mediana de idade variou entre 6 e 7 anos, e o sexo prevalente foi o masculino em 3 dos 4 estudos, variando entre 46% e 59% em relação ao sexo feminino (Quadro 3).

Quadro 3. Características das amostras populacionais

Estudos	Crítérios de elegibilidade	Tamanho amostral	Idade (mediana)	Sexo masculino n (%)
Torres et al. ⁴¹ (2020)	Pacientes < 15 anos com diagnóstico de SIM-P segundo os critérios do CDC	27 pacientes	6 anos	14 (52)
Acevedo et al. ³⁹ (2021)	Pacientes com idade entre 1 mês e 18 anos, internadas em UTI pediátrica, diagnosticadas com SIM-P (segundo critérios da OMS) e com evidência de infecção por COVID-19	78 pacientes	7 anos	46 (59)
Lozano-Espinosa et al. ⁴² (2022)	Pacientes < 18 anos com critérios diagnósticos de SIM-P segundo a OMS	28 pacientes	7 anos	15 (54)
Cavalcanti et al. ⁴⁰ (2022)	Pacientes com SIM-P associada à COVID-19 de acordo com os critérios da RCPCH, com idade limite de 18 anos e 11 meses	57 pacientes	8 anos	26 (46)

5.5 Características clínicas

A febre foi o achado mais prevalente, estando presente em 100% dos pacientes dos estudos incluídos. A presença de dor abdominal variou entre 60% e 70,5%. A ocorrência de vômitos e diarreia também foram comuns nos pacientes, tendo o primeiro variado entre 48% e 74% e o segundo, entre 36% e 70,5%. O *rash* cutâneo foi descrito em 3 dos 4 artigos, e mostrou alta incidência no estudo de Cavalcanti et al.⁴⁰ (2022) (80%), apesar dos números menores no estudo de Torres et al.⁴¹ (2020) (52%) e Lozano-Espinosa et al.⁴² (2022) (54%). O choque foi descrito nos estudos de Acevedo et al.³⁹ (2021), Lozano-Espinosa et al.⁴² (2022) e Cavalcanti et al.⁴⁰ (2022), e esteve presente na maioria dos pacientes no primeiro estudo (68/78 – 87%). Outras manifestações como hipotensão arterial e arritmias foram descritas apenas no artigo de Acevedo et al.³⁹ (2021), com incidências de 78% e 6%, respectivamente (Quadro 4).

Quadro 4. Principais características clínicas apresentadas

Estudos	Febre n (%)	Dor abdominal n (%)	Vômitos n (%)	Diarreia n (%)	Rash cutâneo n (%)	Choque n (%)	Hipotensão n (%)	Arritmia n (%)
Torres et al. ⁴¹ (2020)	27 (100)	17 (63)	13 (48)	17 (63)	14 (52)	-	-	-
Acevedo et al. ³⁹ (2021)	78 (100)	55 (70,5)	58 (74)	55 (70,5)	-	68 (87)	61 (78)	5 (6)
Lozano- Espinosa et al. ⁴² (2022)	28 (100)	18 (64)	20 (71)	10 (36)	15 (54)	17 (61)	-	-
Cavalcanti et al. ⁴⁰ (2022)	57 (100)	34 (60)	34 (60)	23 (40)	46 (80)	31 (54)	-	-

5.6 Tratamento

Diversas estratégias foram adotadas no tratamento dos pacientes dos estudos, mas a que prevaleceu foi a imunoglobulina intravenosa, relatada em todos os artigos e variando entre 70% e 91% dos casos. O uso de glicocorticoides também esteve presente em todos os estudos, porém em menor frequência (63%-82%). Além desses agentes, foi reportado o uso de antibióticos nos artigos de Torres et al.⁴¹ (2020) (89%) e Lozano-Espinosa et al.⁴² (2022) (64%), antiplaquetários no trabalho de Torres et al.⁴¹ (2020) (44%) e Lozano-Espinosa et al.⁴² (2022) (39%). Por fim, o uso de anticoagulantes foi registrado em 3 dos 4 estudos, variando entre 44% e 67% dos casos (Quadro 5).

Quadro 5. Principais estratégias terapêuticas utilizadas

Estudos	Antibióticos n (%)	Antiplaquetários n (%)	Anticoagulantes n (%)	Imunoglobulina intravenosa n (%)	Glicocorticoides n (%)
Torres et al. ⁴¹ (2020)	24 (89)	-	18 (67)	19 (70)	17 (63)
Acevedo et al. ³⁹ (2021)	-	34 (44)	34 (44)	71 (91)	55 (70)
Lozano- Espinosa et al. ⁴² (2022)	18 (64)	11 (39)	18 (64)	25 (89)	23 (82)
Cavalcanti et al. ⁴⁰ (2022)	-	-	-	50 (87)	40 (70)

5.7 Complicações cardiovasculares, evolução e desfecho

As principais manifestações cardiovasculares relatadas foram divididas em achados enzimáticos, eletrocardiográficos e ecocardiográficos. As alterações enzimáticas de elevação de troponina e BNP foram relatadas nos estudos de Acevedo et al.³⁹ (2021), Lozano-Espinosa et al.⁴² (2022) e Cavalcanti et al.⁴⁰ (2022). A primeira esteve presente em 51%, 85% e 16% dos pacientes de cada estudo, respectivamente, e a segunda em 82% e 25% para os dois primeiros estudos, não sendo relatada por Cavalcanti et al.⁴⁰ (2022). Em relação às alterações eletrocardiográficas, foram descritas por Lozano-Espinosa et al.⁴² (2022) a taquicardia sinusal (36%) e a repolarização anormal (18%). Os outros estudos não relataram achados no eletrocardiograma. As alterações ecocardiográficas foram as mais exploradas. A disfunção miocárdica foi relatada em todos os artigos, com incidência variando de 15% a 39% entre os estudos. As alterações de coronárias também foram comuns e oscilaram entre 12% e 29%. A efusão pericárdica, por sua vez, foi o achado ecocardiográfico mais presente, e sua maior incidência foi no estudo de Lozano-Espinosa et al.⁴² (2022), que demonstrou 64% dos pacientes com esse achado. O acometimento valvar foi descrito por Acevedo et al.³⁹ (2021) e Lozano-Espinosa et al.⁴² (2022), com incidência de 21% e 68%, respectivamente (Quadro 6).

Quadro 6. Complicações cardiovasculares

Estudos	Alterações enzimáticas n (%)		Alterações eletrocardiográficas n (%)		Alterações ecocardiográficas n (%)			
	Troponina elevada	BNP* elevado	Taquicardia sinusal	Repolarização anormal	Disfunção miocárdica	Alterações coronarianas	Efusão pericárdica	Acometimento valvar
Torres et al. ⁴¹ (2020)	-	-	-	-	4 (15)	3 (12)	12 (46)	-
Acevedo et al. ³⁹ (2021)	38 (51)	27 (82)	-	-	14 (19)	19 (25)	27 (36)	16 (21)
Lozano- Espinosa et al. ⁴² (2022)	24 (85)	7 (25)	4 (36)	2 (18)	11 (39)	8 (29)	18 (64)	19 (68)
Cavalcanti et al. ⁴⁰ (2022)	8 (16)	-	-	-	9 (16)	7 (12)	7 (12)	-

* Peptídeo Natriurético tipo B

A mediana de hospitalização variou entre 9 e 11 dias. Dos pacientes incluídos, 44% necessitaram de ventilação mecânica invasiva no estudo de Torres et al.⁴¹ (2020), 28% no de Acevedo et al.³⁹ (2021), 11% no de Lozano-Espinosa et al.⁴² (2022) e 12% no artigo de Cavalcanti et al.⁴⁰ (2022). A morte foi um desfecho presente apenas nos estudos de Acevedo et al.³⁹ (2021) (9%) e Lozano-Espinosa et al.⁴² (2022) (4%). Nenhum dos pacientes estudados por Torres et al.⁴¹ (2020) e Cavalcanti et al.⁴⁰ (2022) veio a óbito (Quadro 7).

Quadro 7. Evolução e desfecho

Estudos	Hospitalização mediana (dias)	Ventilação mecânica invasiva n (%)	Morte n (%)
Torres et al. ⁴¹ (2020)	9	12 (44)	0 (0)
Acevedo et al. ³⁹ (2021)	11	22 (28)	7 (9)
Lozano-Espinosa et al. ⁴² (2022)	10	3 (11)	1 (4)
Cavalcanti et al. ⁴⁰ (2022)	10	7 (12)	0 (0)

5.8 Limitações dos estudos

Todos os estudos apresentaram limitações. Acevedo et al.³⁹ (2021) foi o que apresentou mais limitações (quatro), enquanto Lozano-Espinosa et al.⁴² (2022) e Cavalcanti et al.⁴⁰ (2022) apresentaram apenas duas. Entre as principais limitações registradas, esteve a subnotificação dos casos de SIM-P, a indisponibilidade de dados clínicos, as restrições de inclusão de pacientes nas amostras populacionais, entre outras (Quadro 8).

Quadro 8. Limitações dos estudos

Estudos	Limitações
Torres et al. ⁴¹ (2020)	A análise de alguns desfechos definitivos e complicações cardiovasculares foi comprometida; houve possível subnotificação da SIM-P; apenas pacientes < 15 anos foram incluídos.
Acevedo et al. ³⁹ (2021)	Possivelmente houve subnotificação dos casos de SIM-P; pode ter ocorrido viés de informação, pois apenas pacientes graves foram analisados; não foi possível comparar a progressão da doença em casos menos severos; nem todas as variantes do SARS-CoV-2 haviam sido reportadas no país durante a realização do estudo.
Lozano-Espinosa et al. ⁴² (2022)	Não foi possível fazer a comparação com outros centros do país; não foi possível realizar o seguimento dos pacientes.
Cavalcanti et al. ⁴⁰ (2022)	Não houve padronização no gerenciamento e requisição de exames complementares nem documentação de história de exposição dos pacientes ao SARS-CoV-2.

6 DISCUSSÃO

O presente estudo buscou avaliar a prevalência das complicações cardiovasculares nos pacientes pediátricos acometidos pela SIM-P, bem como as principais características clínicas da síndrome, as estratégias terapêuticas utilizadas, a evolução e o desfecho dos casos.

Em primeira análise, é interessante ressaltar que, apesar da origem da britânica da SIM-P, os 4 artigos incluídos nessa revisão, por serem os únicos que atendiam aos critérios de inclusão e exclusão estabelecidos, têm origem em países latino-americanos. Além disso, percebe-se uma grande variação no tempo de duração entre os estudos (2 a 12 meses) e no tamanho amostral de cada população estudada. No que tange aos dados demográficos, apenas o estudo de Cavalcanti et al.⁴⁰ (2022) apresentou uma ligeira predominância da população feminina em relação à masculina. Isso pode decorrer de uma coincidência amostral, já que na maioria dos casos registrados, o sexo masculino prevalece⁴³. Ademais, a mediana da idade variou de 6 a 8 anos entre os trabalhos analisados, o que é concordante com as medianas encontradas em outros estudos^{44,45}. No entanto, alguns estudos mostraram que a SIM-P pode afetar uma ampla faixa etária, com uma gama de pacientes entre 2 e 16 anos^{44,45}.

Quanto às características clínicas, é comum que os pacientes apresentem uma variedade de sintomas, com diferentes incidências em cada caso^{46,47}. Nessa revisão, a febre foi a manifestação predominante em todos os estudos, estando presente em 100% dos pacientes inclusos nos 4 artigos da revisão, assim como foi demonstrado por Alkan et al.⁴⁸ (2021). Houve uma pequena discrepância entre os estudos na distribuição dos outros achados, sendo que Torres et al.⁴¹ (2020) obteve diarreia como a segunda manifestação mais prevalente, Acevedo et al.³⁹ (2021) e Lozano-Espinosa et al.⁴² (2022), vômitos e Cavalcanti et al.⁴⁰ (2022), rash cutâneo. A dor abdominal também apresentou grande incidência, com menor variação entre os estudos.

O tratamento preconizado da SIM-P tem como estratégia preferencial o uso isolado da imunoglobulina intravenosa⁴⁹. Nos estudos avaliados, essa foi a principal linha de tratamento adotada, seguida pelo uso de glicocorticoide. Apesar dessa prevalência, McArdle et al.⁴⁹ (2022) não encontrou evidências que comprovem diferença na evolução dos pacientes tratados com imunoglobulina, glicocorticoide ou com a associação dos dois. Em contrapartida, o estudo realizado por Oudali et al.⁵⁰ (2021) demonstrou desfechos mais favoráveis no uso combinado dos métodos do que no uso isolado da imunoglobulina.

Lozano-Espinosa et al.⁴² (2022) apresentou o maior número de pacientes com complicações cardiovasculares, com certa discrepância na proporção de casos de disfunção miocárdica (39%) e efusão pericárdica (64%), em comparação com os outros estudos. Cavalcanti et al.⁴⁰ (2022), por exemplo, registrou apenas 16% dos casos com disfunção miocárdica e 12% com efusão pericárdica, e representou o estudo com o menor índice dessas e outras complicações. Apesar da ausência de dados sobre alterações enzimáticas em alguns dos artigos incluídos na revisão, a ocorrência de elevação de troponina, BNP, NT-pro-BNP e D-dímero já foi registrada em diversos estudos, com uma proporção maior de elevação do BNP em pacientes com quadros mais graves da SIM-P^{45,46,48,51,52}. Conforme descrito na revisão, distúrbios de condução costumam ser comuns em pacientes com SIM-P. Uma coorte realizada em 2020 obteve o achado de bloqueio atrioventricular de primeiro grau em 19% dos casos incluídos, dos quais nenhum deles evoluiu para bloqueio de segundo ou terceiro grau⁵³, embora essa progressão tenha sido encontrada em pacientes com outras doenças infecciosas ou inflamatórias, conforme relatado em estudos prévios^{54,55}. Nessa mesma coorte, outras alterações como prolongamento do intervalo QTc, ritmo atrial ectópico, alterações inespecíficas do intervalo ST e onda T e bloqueio do ramo direito foram reportadas⁵³. Nesta revisão, achados similares foram descritos em apenas um dos artigos analisados.

A necessidade de uso de ventilação mecânica variou de 11 a 44% entre os estudos, mas sem uma relação aparentemente direta com o desfecho de morte, já que apenas dois dos estudos apresentaram registros de mortalidade, sendo o maior deles o do artigo de Acevedo et al.³⁹ (2021), em que 9% dos pacientes apresentaram esse desfecho. Por outro lado, esse também foi o estudo que apresentou maior mediana de tempo de internação, em dias (11), em comparação aos outros (9 e 10).

A revisão sistemática, embora uma ferramenta valiosa para sintetizar evidências, possui limitações. Por ser um processo de análise de estudos pré-existentes, pode haver influência da qualidade e do escopo desses estudos originais. Além disso, a aplicação de certos critérios de exclusão e inclusão, destinados a assegurar maior qualidade nos estudos escolhidos, resultou em uma amostra reduzida de artigos, os quais também apresentaram restrições. Alguns dos artigos selecionados não demonstraram grande detalhamento sobre as complicações cardiovasculares em específico, resultando em falta de profundidade na análise final dos dados. Ademais, existem estudos cinzentos, os quais referem-se a um tipo de material de pesquisa que não é amplamente publicado em canais tradicionais de divulgação científica, como revistas

acadêmicas. Ainda há possibilidade de estudos cinzentos selecionados, que são aqueles com resultados positivos ou interessantes, enquanto os que apresentam resultados neutros ou negativos podem ser negligenciados. Essa visão de seleção pode distorcer a compreensão geral dos resultados.

Com isso, é importante ressaltar como um ponto restritivo deste estudo, que se configura como uma revisão sistemática, é a sua não caracterização enquanto pesquisa inédita, considerando-se a utilização de dados secundários como base para sua elaboração. Portanto, é apresentado ao leitor uma visão panorâmica da Síndrome Inflamatória Multissistêmica Pediátrica com base nos dados sintetizados.

7 CONCLUSÃO

Esta revisão possibilitou a comparação de diferentes grupos de estudo, abordando o amplo espectro da SIM-P e suas múltiplas características. Evidencia-se, portanto, uma pequena taxa de mortalidade registrada nos estudos, apesar da grande variedade e alta prevalência das sequelas cardiovasculares em pacientes acometidos pela síndrome, sendo que a elevação de troponina e BNP, a efusão pericárdica e as alterações valvares foram as complicações com maiores registros dentre as analisadas no estudo.

Diante desse cenário, é válida a realização de novos estudos nos próximos anos, para investigar a evolução dessas manifestações à longo prazo de pacientes com SIM-P após exposição ao COVID-19.

REFERÊNCIAS

1. Yasuhara J, Kuno T, Takagi H, Sumitomo N. Clinical characteristics of COVID-19 in children: A systematic review. *Pediatr Pulmonol* [Internet]. 4 de outubro de 2020. Acesso em: [11 set 2022];55(10):2565–75. Disponível em: [https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/ppul.24991].
2. Nikolopoulou GB, Maltezou HC. COVID-19 in Children: Where do we Stand? *Arch Med Res* [Internet]. janeiro de 2022. Acesso em: [12 set 2022];53(1):1–8. Disponível em: [https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S018844092100148X].
3. Kim, M; Murthy, S; Goldman R. Post-COVID-19 multisystem inflammatory syndrome in children. *Canadian Family Physician* [Internet]. 2021. Acesso em: [11 set 2022];67(8):594–6. Disponível em: [https://doi.org/10.46747/cfp.6708594].
4. Organização Mundial de Saúde. WHO Coronavirus (COVID-19) Dashboard [Internet]. 2022. Acesso em: [14 set 2022]. Disponível em: [https://covid19.who.int/].
5. Relvas-Brandt L de A, Gava C, Camelo FS, Porto VBG, Alves RFS, Costa MSC Da, et al. Síndrome inflamatória multissistêmica pediátrica: estudo seccional dos casos e fatores associados aos óbitos durante a pandemia de COVID-19 no Brasil, 2020. *Epidemiologia e Serviços de Saúde* [Internet]. 2021. Acesso em: [11 set 2022];30(4):1–14. Disponível em: [http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S2237-96222021000400303&tlng=pt].
6. Cui X, Zhao Z, Zhang T, Guo W, Guo W, Zheng J, et al. A systematic review and meta-analysis of children with coronavirus disease 2019 (COVID-19). *J Med Virol* [Internet]. 28 de fevereiro de 2021. Acesso em: [14 set 2022];93(2):1057–69. Disponível em: [https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/jmv.26398].
7. Rowley AH. Understanding SARS-CoV-2-related multisystem inflammatory syndrome in children. *Nat Rev Immunol* [Internet]. 2020. Acesso em: [11 set 2022];20:453–4. Disponível em: [http://dx.doi.org/10.1038/s41577-020-0367-5].
8. Esposito S, Principi N. Multisystem Inflammatory Syndrome in Children Related to SARS-CoV-2. *Pediatric Drugs* [Internet]. 2021. Acesso em: [12 set 2022];23(2):119–29. Disponível em: [https://doi.org/10.1007/s40272-020-00435-x].
9. Nakra N, Blumberg D, Herrera-Guerra A, Lakshminrusimha S. Multi-System Inflammatory Syndrome in Children (MIS-C) Following SARS-CoV-2 Infection: Review of Clinical Presentation, Hypothetical Pathogenesis, and Proposed Management. *Children* [Internet]. 1º de julho de 2020. Acesso em: [27 mai 2022]; 7(7): 69. Disponível em: [https://doi.org/10.1007/s40272-020-00435-x].
10. Gottlieb M, Bridwell R, Ravera J, Long B. Multisystem inflammatory syndrome in children with COVID-19. *American Journal of Emergency Medicine* [Internet]. 2021. Acesso em: [11 set 2022]; 49:148–52. Disponível em: [https://doi.org/10.1016/j.ajem.2021.05.076].

11. Alsohime F, Temsah M hani, Al-nemri AM, Somily AM, Al-subaie S. COVID-19 infection prevalence in pediatric population: Etiology , clinical presentation , and outcome. *J Infect Public Health* [Internet]. 2020. Acesso em: [11 set 2022];13(12):1791–6. Disponível em: [<https://doi.org/10.1016/j.jiph.2020.10.008>].
12. Zhang QY, Xu BW, Du JB. Similarities and differences between multiple inflammatory syndrome in children associated with COVID-19 and Kawasaki disease: clinical presentations, diagnosis, and treatment. *World Journal of Pediatrics* [Internet]. 2021. Acesso em: [11 set 2022];17(4):335–40. Disponível em: [<https://doi.org/10.1007/s12519-021-00435-y>].
13. Jiang L, Tang K, Levin M, Irfan O, Morris SK, Wilson K, et al. COVID-19 and multisystem inflammatory syndrome in children and adolescents. *Lancet Infect Dis* [Internet]. 2020. Acesso em: [11 set 2022];20(11):e276–88. Disponível em: [[http://dx.doi.org/10.1016/S1473-3099\(20\)30651-4](http://dx.doi.org/10.1016/S1473-3099(20)30651-4)].
14. Sperotto F, Friedman KG, Son MBF, VanderPluym CJ, Newburger JW, Dionne A. Cardiac manifestations in SARS-CoV-2-associated multisystem inflammatory syndrome in children: a comprehensive review and proposed clinical approach. *Eur J Pediatr* [Internet]. 15 de fevereiro de 2021. Acesso em: [19 out 2022];180(2):307–22. Disponível em: [<https://link.springer.com/10.1007/s00431-020-03766-6>].
15. Hejazi OI, Loke YH, Harahsheh AS. Short-term Cardiovascular Complications of Multi-system Inflammatory Syndrome in Children (MIS-C) in Adolescents and Children. *Curr Pediatr Rep* [Internet]. 2021. Acesso em: [14 set 2022];9(4):93–103. Disponível em: [<https://doi.org/10.1007/s40124-021-00258-5>].
16. Bukulmez H. Current Understanding of Multisystem Inflammatory Syndrome (MIS-C) Following COVID-19 and Its Distinction from Kawasaki Disease. *Curr Rheumatol Rep* [Internet]. 3 de agosto de 2021. Acesso em: [11 set 2022];23(8):58. Disponível em: [<https://link.springer.com/10.1007/s11926-021-01028-4>].
17. Kabeerdoss J, Pilania 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. *Rheumatol Int* [Internet]. 2021. Acesso em: [11 set 2022];41(1):19–32. Disponível em: [<https://doi.org/10.1007/s00296-020-04749-4>].
18. She J, Liu L, Liu W. COVID-19 epidemic: Disease characteristics in children. *J Med Virol* [Internet]. 15 de julho de 2020. Acesso em: [19 out 2022];92(7):747–54. Disponível em: [<https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/jmv.25807>].
19. Hu B, Guo H, Zhou P, Shi ZL. Characteristics of SARS-CoV-2 and COVID-19. *Nat Rev Microbiol* [Internet]. 6 de março de 2021. Acesso em: [19 out 2022];19(3):141–54. Disponível em: [<https://www.nature.com/articles/s41579-020-00459-7>].
20. Hickmann MFG, Vieira Alexandre RC, Gallart Morra RO, Pereira TV, Barroso SPC, Neto M de L, et al. Fisiopatologia da COVID-19 e alvo farmacológico tromboimunológico. *VITTALLE - Revista de Ciências da Saúde* [Internet]. 22 de dezembro de 2020. Acesso em: [19 out 2022];32(3):30–4. Disponível em: [<https://periodicos.furg.br/vittalle/article/view/12021>].

21. Vella LA, Rowley AH. Current Insights Into the Pathophysiology of Multisystem Inflammatory Syndrome in Children. *Curr Pediatr Rep* [Internet]. 2021. Acesso em: [9 nov 2022];9(4):83–92. Disponível em: [<https://doi.org/10.1007/s40124-021-00257-6>].
22. Abrams JY, Godfred-Cato SE, Oster ME, Chow EJ, Koumans EH, Bryant B, et al. Multisystem Inflammatory Syndrome in Children Associated with Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2: A Systematic Review. *Journal of Pediatrics* [Internet]. 2020. Acesso em: [27 may 2022];226:45–54.e1. Disponível em: [<https://doi.org/10.1016/j.jpeds.2020.08.003>].
23. Bartsch YC, Wang C, Zohar T, Fischinger S, Atyeo C, Burke JS, et al. Humoral signatures of protective and pathological SARS-CoV-2 infection in children. *Nat Med* [Internet]. 2021. Acesso em: [5 nov 2022];27(3):454–62. Disponível em: [<http://dx.doi.org/10.1038/s41591-021-01263-3>].
24. Ankrum J. Outsourcing glucose management to AI. *Sci Transl Med* [Internet]. 7 de outubro de 2020. Acesso em: [5 nov 2022];12(564):1–10. Disponível em: [<https://www.science.org/doi/10.1126/scitranslmed.abe8120>].
25. Feldstein LR, Rose EB, Horwitz SM, Collins JP, Newhams MM, Son MBF, et al. Multisystem Inflammatory Syndrome in U.S. Children and Adolescents. *New England Journal of Medicine* [Internet]. 2020. Acesso em: [27 mai 2022];383(4):334–46. Disponível em: [<https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa2021680>].
26. Lopes AKKL e S, Bueno AS de O, Eisenhardt LS, Kamiyama SY, Mendonça MM, Amorim DK, et al. Características clínicas e epidemiológicas da síndrome inflamatória multissistêmica em bebês e crianças associada à Covid-19 - revisão sistemática / Clinical and epidemiological characteristics of the multisystemic inflammatory syndrome in babies and chil. *Brazilian Journal of Health Review* [Internet]. 29 de outubro de 2021. Acesso em: [27 mai 2022];4(5):23531–50. Disponível em: [<https://brazilianjournals.com/index.php/BJHR/article/view/38744>].
27. Yonker LM, Gilboa T, Ogata AF, Senussi Y, Lazarovits R, Boribong BP, et al. Multisystem inflammatory syndrome in children is driven by zonulin-dependent loss of gut mucosal barrier. *Journal of Clinical Investigation* [Internet]. 15 de julho de 2021. Acesso em: [5 nov 2022];131(14):1–12. Disponível em: [<https://www.jci.org/articles/view/149633>].
28. Wu EY, Campbell MJ. Cardiac Manifestations of Multisystem Inflammatory Syndrome in Children (MIS-C) Following COVID-19. *Curr Cardiol Rep* [Internet]. 2021. Acesso em: [27 mai 2022];23(11). Disponível em: [Cardiac Manifestations of Multisystem Inflammatory Syndrome in Children (MIS-C) Following COVID-19].
29. Valverde I, Singh Y, Sanchez-de-Toledo J, Theocharis P, Chikermane A, Di Filippo S, et al. Acute Cardiovascular Manifestations in 286 Children With Multisystem Inflammatory Syndrome Associated With COVID-19 Infection in Europe. *Circulation* [Internet]. 5 de janeiro de 2021. Acesso em: [8 nov 2022];143(1):21–32. Disponível em: [<https://www.ahajournals.org/doi/10.1161/CIRCULATIONAHA.120.050065>].
30. Regan W, O’Byrne L, Stewart K, Miller O, Pushparajah K, Theocharis P, et al. Electrocardiographic Changes in Children with Multisystem Inflammation Associated

- with COVID-19. *Journal of Pediatrics* [Internet]. 2021. Acesso em: [8 nov 2022];234:27-32.e2. Disponível em: [<https://doi.org/10.1016/j.jpeds.2020.12.033>].
31. WHO. Multisystem inflammatory syndrome in children and adolescents temporally related to COVID-19: Scientific brief [Internet]. World Health Organization. 2020. Acesso em: [9 nov 2022]. Disponível em: [<https://www.who.int/publications/i/item/multisystem-inflammatory-syndrome-in-children-and-adolescents-with-covid-19>].
 32. Centers for Disease Control and Prevention Health Alert Network (HAN). Multisystem Inflammatory Syndrome in Children (MIS-C) Associated with Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) [Internet]. 2020. Acesso em: [9 nov 2022]. Disponível em: [<https://emergency.cdc.gov/han/2020/han00432.asp>].
 33. Royal College of Paediatrics and Child Health. Guidance: Paediatric multisystem inflammatory syndrome temporally associated with Cov-19 [Internet]. Royal College of Paediatrics and Child Health. 2020. Acesso em: [9 nov de 2022]. p. 1–6. Disponível em: [<https://www.rcpch.ac.uk/resources/paediatric-multisystem-inflammatory-syndrome-temporally-associated-covid-19-pims-guidance>].
 34. Henderson LA, Canna SW, Friedman KG, Gorelik M, Lapidus SK, Bassiri H, et al. American College of Rheumatology Clinical Guidance for Multisystem Inflammatory Syndrome in Children Associated With SARS–CoV-2 and Hyperinflammation in Pediatric COVID-19: Version 2. *Arthritis & Rheumatology* [Internet]. 15 de abril de 2021. Acesso em: [9 nov 2022];73(4):e13–29. Disponível em: [<https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/art.41616>].
 35. Mahmoud S, El-Kalliny M, Kotby A, El-Ganzoury M, Fouda E, Ibrahim H. Treatment of MIS-C in Children and Adolescents. *Curr Pediatr Rep* [Internet]. 2022. Acesso em: [9 nov 2022];10(1):1–10. Disponível em: [<https://doi.org/10.1007/s40124-021-00259-4>].
 36. Page MJ, McKenzie JE, Bossuyt PM, Boutron I, Hoffmann TC, Mulrow CD, et al. The PRISMA 2020 statement: An updated guideline for reporting systematic reviews. *The BMJ* [Internet]. 2021. Acesso em: [27 mai 2023];372. Disponível em: [<https://www.bmj.com/content/372/bmj.n71>].
 37. Rayyan - Intelligent Systematic Review [Internet]. Acesso em: [25 nov 2022]. Disponível em: [<https://www.rayyan.ai/>].
 38. Von Elm E, Altman DG, Egger M, Pocock SJ, Gøtzsche PC, Vandenbroucke JP. The Strengthening of Reporting of Observational Studies in Epidemiology (STROBE): guidelines for reporting observational studies. *Lancet* [Internet]. 2007. Acesso em: [24 nov 2022];370(9596):1453–7. Disponível em: [<https://www.strobe-statement.org/>].
 39. Acevedo L, Piñeres-Olave BE, Niño-Serna LF, Vega LM, Gomez IJA, Chacón S, et al. Mortality and clinical characteristics of multisystem inflammatory syndrome in children (MIS-C) associated with covid-19 in critically ill patients: an observational multicenter study (MISCO study). *BMC Pediatr* [Internet]. 2021. Acesso em: [14 mai 2023];21(1):1–12. Disponível em: [<https://doi.org/10.1186/s12887-021-02974-9>].

40. Cavalcanti A, Islabão A, Magalhães C, Veloso S, Lopes M, do Prado R, et al. Paediatric inflammatory multisystem syndrome temporally associated with SARS-CoV-2 (PIMS-TS): a Brazilian cohort. *Advances in Rheumatology* [Internet]. 2022. Acesso em: [19 mai 2023];62(1). Disponível em: [<https://doi.org/10.1186/s42358-022-00237-4>].
41. Torres JP, Izquierdo G, Acuña M, Pavez D, Reyes F, Fritis A, et al. Multisystem inflammatory syndrome in children (MIS-C): Report of the clinical and epidemiological characteristics of cases in Santiago de Chile during the SARS-CoV-2 pandemic. *International Journal of Infectious Diseases* [Internet]. 2020. Acesso em: [14 mai 2023];100:75–81. Disponível em: [<https://www.ijidonline.com/action/showPdf?pii=S1201-9712%2820%2930691-3>].
42. Lozano-Espinosa DA, Camacho-Moreno G, López-Cubillos JF, Díaz-Maldonado AS, León-Guerra OJ, Galvis-Trujillo DM, et al. Multisystem Inflammatory Syndrome in Children (MIS-C) temporally related to COVID-19: the experience at a pediatric reference hospital in Colombia. *Rev Paul Pediatr* [Internet]. 2022. Acesso em: [14 mai 2023];41:e2021267. Disponível em: [<https://www.scielo.br/j/rpp/a/FL8MSQtszPK5rbJ5gG8vKTJ/?lang=em>]
43. Yasuhara J, Watanabe K, Takagi H, Sumitomo N, Kuno T. COVID-19 and multisystem inflammatory syndrome in children: A systematic review and meta-analysis. *Pediatr Pulmonol* [Internet]. 2021. Acesso em: [14 mai 2023];56(5):837–48. Disponível em: [<https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/ppul.25245>].
44. Kaushik S et al. Multisystem Inflammatory Syndrome in Children Associated with Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 Infection (MIS-C): A Multi-institutional Study from New York City. *J Pediatr* [Internet]. 2020. Acesso em: [16 ago 2023];224(1):24–9. Disponível em: [<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32553861/>].
45. Patnaik S, Jain MK, Ahmed S, Dash AK, Ram Kumar P, Sahoo B, et al. Short-term outcomes in children recovered from multisystem inflammatory syndrome associated with SARS-CoV-2 infection. *Rheumatol Int* [Internet]. 2021. Acesso em: [ago 16 2023];41(11):1957–62. Disponível em: [<https://doi.org/10.1007/s00296-021-04932-1>].
46. Rostami-Maskopae F, Ladomenou F, Razavi-Amoli SK, Navaeifar MR, Hajjalibeig A, Shahbaznejad L, et al. Clinical characteristics and outcomes of the multisystem inflammatory syndrome in children (MIS-C) following COVID-19 infection in Iran: A multicenter study. *PLoS One* [Internet]. 2022. Acesso em: [16 ago 2023];17(9 September):1–12. Disponível em: [<http://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0274104>].
47. Chandran J, James EJ, Verghese VP, Sathish Kumar T, Kala Ranjini Sundaravalli E, Vyasam S. Clinical Spectrum of Children With Multisystem Inflammatory Syndrome Associated With SARS-CoV-2 Infection. *Indian Pediatr* [Internet]. 2021. Acesso em: [16 ago 2023];58(10):955–8. Disponível em: [<https://link.springer.com/content/pdf/10.1007/s13312-021-2330-3.pdf>].
48. Alkan G, Sert A, Oz SKT, Emiroglu M, Yılmaz R. Clinical features and outcome of MIS-C patients: an experience from Central Anatolia. *Clin Rheumatol* [Internet]. 2021. Acesso em: [16 ago 2023];40(10):4179–89. Disponível em: [<https://doi.org/10.1007/s10067-021-05754-z>]

49. McArdle AJ, Vito O PH. Treatment of Multisystem Inflammatory Syndrome in Children. *Pediatrics* [Internet]. 2022. Acesso em: [16 ago 2023];150(Supplement 3):S67–S67. Disponível em: [https://publications.aap.org/pediatrics/article/150/Supplement%203/S67/190042/Treatment-of-Multisystem-Inflammatory-Syndrome-in].
50. Ouldali N, Toubiana J, Antona D, Javouhey E, Madhi F, Lorrot M, et al. Association of Intravenous Immunoglobulins plus Methylprednisolone vs Immunoglobulins Alone with Course of Fever in Multisystem Inflammatory Syndrome in Children. *JAMA - Journal of the American Medical Association* [Internet]. 2021. Acesso em: [16 ago 2023];325(9):855–64. Disponível em: [https://jamanetwork.com/journals/jama/fullarticle/2776054].
51. Hejazi OI, Loke YH, Harahsheh AS. Short-term Cardiovascular Complications of Multi-system Inflammatory Syndrome in Children (MIS-C) in Adolescents and Children. Vol. 9, *Current Pediatrics Reports*. Springer Science and Business Media, LLC [Internet]; 2021. Acesso em: [14 set 2022]. p. 93–103. Disponível em: [https://doi.org/10.1007/s40124-021-00258-5].
52. Zhao Y, Patel J, Huang Y, Yin L, Tang L. Cardiac markers of multisystem inflammatory syndrome in children (MIS-C) in COVID-19 patients: A meta-analysis. Vol. 49, *American Journal of Emergency Medicine*. W.B. Saunders [Internet]; 2021. Acesso em: [27 set 2023]. p. 62–70. Disponível em: [https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0735675721004277].
53. Choi NH, Fremed M, Starc T, Weller R, Cheung E, Ferris A, et al. MIS-C and cardiac conduction abnormalities. *Pediatrics* [Internet]. 1º de dezembro de 2020. Acesso em: [27 set 2023];146(6). Disponível em: [https://publications.aap.org/pediatrics/article/146/6/e2020009738/33550/MIS-C-and-Cardiac-Conduction-Abnormalities].
54. Karacan M, Işıkay S, Olgun H, Ceviz N. Asymptomatic rhythm and conduction abnormalities in children with acute rheumatic fever: 24-hour electrocardiography study. *Cardiol Young* [Internet]. dezembro de 2010. Acesso em: [27 set 2023];20(6):620–30. Disponível em: [http://www.journals.cambridge.org/abstract_S104795111000079X].
55. Bolourchi M, Silver ES, Liberman L. Advanced Heart Block in Children with Lyme Disease. *Pediatr Cardiol* [Internet]. 15 de março de 2019. Acesso em: [27 set 2023];40(3):513–7. Disponível em: [http://link.springer.com/10.1007/s00246-018-2003-8].

ANEXO A – Escala STROBE para avaliação de qualidade metodológica

STROBE Statement—checklist of items that should be included in reports of observational studies

	Item No	Recommendation
Title and abstract	1	(a) Indicate the study's design with a commonly used term in the title or the abstract (b) Provide in the abstract an informative and balanced summary of what was done and what was found
Introduction		
Background/rationale	2	Explain the scientific background and rationale for the investigation being reported
Objectives	3	State specific objectives, including any prespecified hypotheses
Methods		
Study design	4	Present key elements of study design early in the paper
Setting	5	Describe the setting, locations, and relevant dates, including periods of recruitment, exposure, follow-up, and data collection
Participants	6	(a) <i>Cohort study</i> —Give the eligibility criteria, and the sources and methods of selection of participants. Describe methods of follow-up <i>Case-control study</i> —Give the eligibility criteria, and the sources and methods of case ascertainment and control selection. Give the rationale for the choice of cases and controls <i>Cross-sectional study</i> —Give the eligibility criteria, and the sources and methods of selection of participants (b) <i>Cohort study</i> —For matched studies, give matching criteria and number of exposed and unexposed <i>Case-control study</i> —For matched studies, give matching criteria and the number of controls per case
Variables	7	Clearly define all outcomes, exposures, predictors, potential confounders, and effect modifiers. Give diagnostic criteria, if applicable
Data sources/ measurement	8*	For each variable of interest, give sources of data and details of methods of assessment (measurement). Describe comparability of assessment methods if there is more than one group
Bias	9	Describe any efforts to address potential sources of bias
Study size	10	Explain how the study size was arrived at
Quantitative variables	11	Explain how quantitative variables were handled in the analyses. If applicable, describe which groupings were chosen and why
Statistical methods	12	(a) Describe all statistical methods, including those used to control for confounding (b) Describe any methods used to examine subgroups and interactions (c) Explain how missing data were addressed (d) <i>Cohort study</i> —If applicable, explain how loss to follow-up was addressed <i>Case-control study</i> —If applicable, explain how matching of cases and controls was addressed <i>Cross-sectional study</i> —If applicable, describe analytical methods taking account of sampling strategy (e) Describe any sensitivity analyses

Continued on next page

Results		
Participants	13*	(a) Report numbers of individuals at each stage of study—eg numbers potentially eligible, examined for eligibility, confirmed eligible, included in the study, completing follow-up, and analysed (b) Give reasons for non-participation at each stage (c) Consider use of a flow diagram
Descriptive data	14*	(a) Give characteristics of study participants (eg demographic, clinical, social) and information on exposures and potential confounders (b) Indicate number of participants with missing data for each variable of interest (c) <i>Cohort study</i> —Summarise follow-up time (eg, average and total amount)
Outcome data	15*	<i>Cohort study</i> —Report numbers of outcome events or summary measures over time <i>Case-control study</i> —Report numbers in each exposure category, or summary measures of exposure <i>Cross-sectional study</i> —Report numbers of outcome events or summary measures
Main results	16	(a) Give unadjusted estimates and, if applicable, confounder-adjusted estimates and their precision (eg, 95% confidence interval). Make clear which confounders were adjusted for and why they were included (b) Report category boundaries when continuous variables were categorized (c) If relevant, consider translating estimates of relative risk into absolute risk for a meaningful time period
Other analyses	17	Report other analyses done—eg analyses of subgroups and interactions, and sensitivity analyses
Discussion		
Key results	18	Summarise key results with reference to study objectives
Limitations	19	Discuss limitations of the study, taking into account sources of potential bias or imprecision. Discuss both direction and magnitude of any potential bias
Interpretation	20	Give a cautious overall interpretation of results considering objectives, limitations, multiplicity of analyses, results from similar studies, and other relevant evidence
Generalisability	21	Discuss the generalisability (external validity) of the study results
Other information		
Funding	22	Give the source of funding and the role of the funders for the present study and, if applicable, for the original study on which the present article is based

*Give information separately for cases and controls in case-control studies and, if applicable, for exposed and unexposed groups in cohort and cross-sectional studies.

Note: An Explanation and Elaboration article discusses each checklist item and gives methodological background and published examples of transparent reporting. The STROBE checklist is best used in conjunction with this article (freely available on the Web sites of PLoS Medicine at <http://www.plosmedicine.org/>, Annals of Internal Medicine at <http://www.annals.org/>, and Epidemiology at <http://www.epidem.com/>). Information on the STROBE Initiative is available at www.strobe-statement.org.