

Insuficiência Cardíaca em Crianças e Adolescentes Acometidos por Covid-19: Uma Revisão Sistemática da Literatura

Heart Failure in Children and Adolescents with Covid-19: A Systematic Review of the Literature

Lucas Quaresma Martins,¹  Gabriel Ribeiro de Souza,¹  Daniel Garcia da Gama Alves,¹  Kaylane Fernanda Costa de Melo,¹  Paula Cordeiro Aguiar de Almeida,¹  Ádria Rayane Lima Cascaes,¹  Antonio Maria Zacarias Araújo Monteiro² 

Universidade do Estado do Pará,¹ Belém, PA – Brasil

Centro Universitário do Estado do Pará,² Belém, PA – Brasil

Resumo

Fundamento: As alterações estruturais/funcionais do sistema cardiovascular causadas pela COVID-19 podem estar relacionadas a quadros de Insuficiência Cardíaca (IC) – especialmente em crianças e adolescentes –, à medida que o vírus SARS-CoV-2 invade os cardiomiócitos, causando disfunção cardíaca.

Objetivo: Verificar como a COVID-19 se configura como um fator de risco para o desenvolvimento de IC em crianças e adolescentes.

Métodos: Trata-se de uma Revisão Sistemática da literatura, cujos dados foram coletados por meio das bases de dados PubMed, BVS e SciELO, com o seguimento das recomendações do protocolo PRISMA. Os descritores das buscas foram definidos com base no DeCS/MeSH.

Resultados: Foram identificados 685 estudos: 418 no banco de dados Pubmed, 264 no BVS e três no SciELO. Após a exclusão de 160 artigos duplicados e da aplicação do filtro por título e resumo, foram selecionados 14 estudos para a leitura na íntegra, dentre os quais 10 foram incluídos no texto final. Todos os artigos foram publicados entre 2020 e 2022, sendo 10 estudos de coorte (oito retrospectivos e dois prospectivos). Seis artigos abordaram a Síndrome Inflamatória Multissistêmica Pediátrica (SIM-P), e quatro abordaram a redução da fração de ejeção do ventrículo esquerdo dos pacientes com COVID-19.

Conclusões: Majoritariamente, os pacientes recuperaram-se sem sequelas cardiovasculares detectadas, apesar de a SIM-P possuir uma forma grave de acometimento sistêmico que levou a óbitos em alguns estudos. Nesse sentido, a realização de um número maior de pesquisas e de estudos mais abrangentes acerca da temática é recomendada.

Palavras-chave: Insuficiência Cardíaca; Criança; Adolescente; COVID-19; SARS-CoV-2.

Abstract

Background: Cardiovascular structural/functional changes caused by COVID-19 may be related to the presence of heart failure (HF), especially in children and adolescents, as the SARS-CoV-2 virus invades cardiomyocytes, leading to cardiac dysfunction.

Objective: To assess the mechanism by which COVID-19 becomes a risk factor for the development of HF in children and adolescents.

Methods: This was a systematic literature review of articles indexed in PubMed, BVS and SciELO, following the PRISMA recommendations. DeCS/MeSH descriptors were used in the search.

Results: A total of 685 studies were identified: 418 in Pubmed, 264 in BVS and three in SciELO. After exclusion of 160 duplicate articles, and analysis of titles and abstracts, 14 articles were read in full, and 10 selected for the final sample. All articles were published between 2020 and 2022; there were 10 cohort studies (eight retrospective and two prospective). Six articles addressed the Multisystem Inflammatory Syndrome in Children (MIS-C), and four articles addressed the reduction in left ventricular ejection fraction in COVID-19 patients.

Conclusions: Most patients recovered without cardiovascular sequelae, although MIS-C may cause severe systemic failure, which led to death in some studies. More research and more comprehensive studies on this theme are warranted.

Keywords: Heart Failure; Child; Adolescent; COVID-19; SARS-CoV-2.

Full texts in English - <https://www.abcheartfailure.org/>

Correspondência: Lucas Quaresma Martins •

Universidade do Estado do Pará - Centro de Ciências Biológicas e da Saúde – Travessa Perebebuí, 2623. CEP 66087-662, Belém, PA – Brasil

E-mail: lucasquaresmamartins@gmail.com

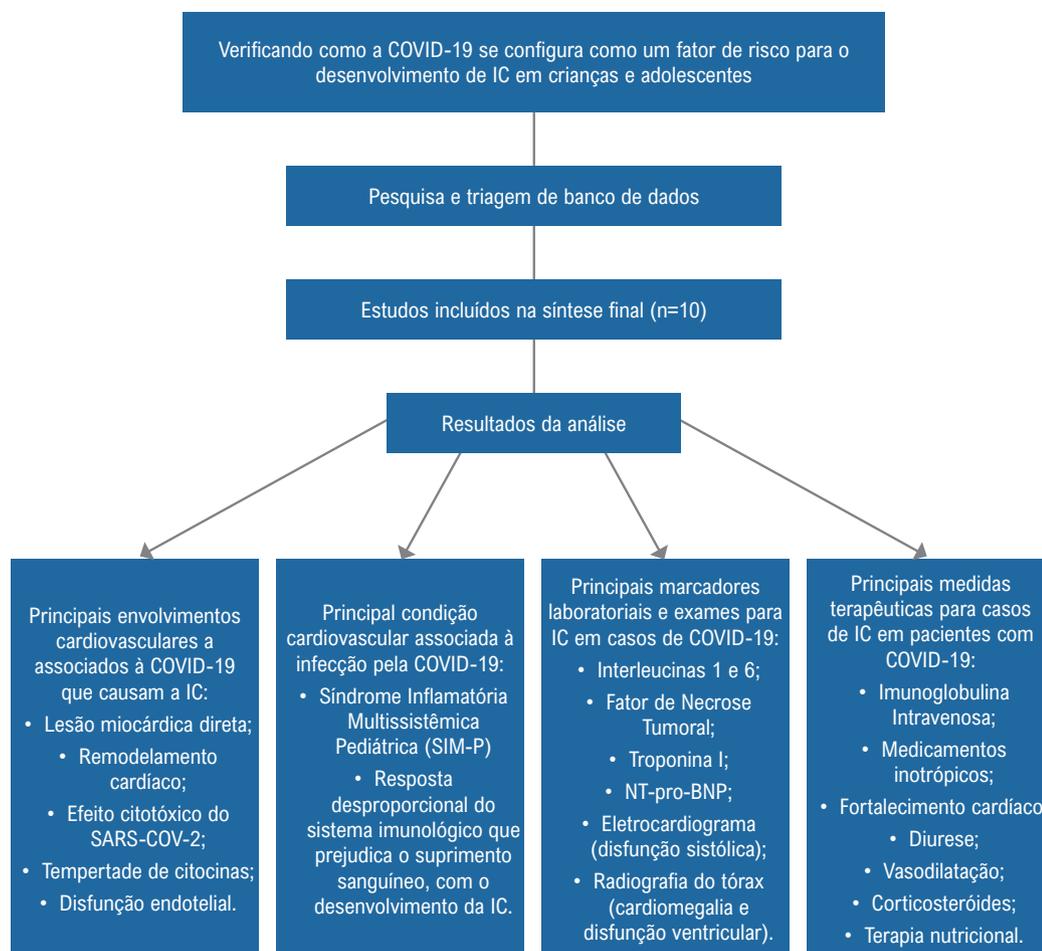
Artigo recebido em 01/02/2024, revisado em 04/04/2024, aceito em 09/04/2024

Editor responsável pela revisão: Luis Beck-da-Silva

DOI: <https://doi.org/10.36660/abchf.20240001>

Figura Central: Insuficiência Cardíaca em Crianças e Adolescentes Acometidos por Covid-19: Uma Revisão Sistemática da Literatura

ABC Heart Failure & Cardiomyopathy



ABC Heart Fail Cardiomyop. 2024; 4(2):20240001

Introdução

Segundo a Sociedade Brasileira de Cardiologia, a insuficiência cardíaca (IC) é uma síndrome clínica complexa, em que o coração não contrai ou relaxa de maneira suficientemente eficiente para atender as demandas metabólicas teciduais, ou o faz exclusivamente com pressões de enchimento acima do considerado fisiológico. Assim, a IC pode ser desencadeada por alterações estruturais ou funcionais associadas à diminuição do débito cardíaco e/ou às elevadas pressões de enchimento.¹

Tais alterações patológicas podem se associar a enfermidades que afetam o sistema cardiovascular do indivíduo, a exemplo da COVID-19, doença infectocontagiosa considerada como pandêmica no ano de 2020.² Essa doença se relaciona à IC na medida em que o seu agente etiológico, o vírus SARS-CoV-2, invade os miócitos cardíacos, causando disfunção miocárdica e

outras complicações cardiovasculares, com uma taxa de mortalidade de 52%.^{3,4}

Quanto às manifestações e aos desfechos da COVID-19 em diferentes faixas etárias, o quadro clínico é menos agressivo em crianças que em adultos e idosos, por especificidades fisiológicas que interferem na progressão da doença. Os pacientes pediátricos apresentam mais comumente febre baixa, tosse, rinorreia e dor de garganta.⁵ No entanto, com o avanço no conhecimento científico acerca da COVID-19, novos desfechos associados ao sistema cardiovascular e à IC foram registrados, a exemplo da Síndrome Inflamatória Multissistêmica Pediátrica (SIM-P), a qual acomete o aparato circulatório do paciente infante.⁶

Por conseguinte, os possíveis prejuízos sistêmicos às crianças e aos adolescentes infectados pela COVID-19 e a sua relação com quadros de IC são notáveis. Contudo, a escassez de estudos que abordam concomitantemente

essas enfermidades, associando-as à faixa etária, é um fator limitante para a elaboração de abordagens terapêuticas assertivas.⁷ Com isso, a presente pesquisa tem o objetivo de verificar como a COVID-19 configura-se como um fator de risco para o desenvolvimento IC em crianças e adolescentes. Desse modo, esse estudo contribuirá à comunidade científica e à sociedade ao agregar conhecimentos relevantes acerca do tema.

Métodos

Tipo de estudo

O presente estudo trata-se de uma revisão sistemática da literatura, cujo propósito é realizar um levantamento bibliográfico ordenado e organizado de estudos representativos acerca de um fenômeno relacionado à área da saúde. Nesse sentido, o tema foi elaborado utilizando a estratégia PICO (P: população/pacientes; I: interesse/intervenção; C: comparação/controle; O: *outcome*/desfecho) com a questão norteadora: “Como a COVID-19 configura-se como um fator de risco para o desenvolvimento de IC em crianças e adolescentes?”. O estudo seguiu as recomendações do protocolo PRISMA (Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses) no intuito de reduzir vieses.⁸ A pesquisa não precisou ser aprovada pelo Comitê de Ética em Pesquisa por ser uma Revisão de Literatura, logo, utilizou somente dados secundários.

Coleta de dados e filtragem

Os dados foram colhidos por meio de busca nas bases de dados on-line *US National Library of Medicine National Institutes of Health* (PubMed) e Biblioteca Virtual em Saúde (BVS), *Scientific Electronic Library Online* (SciELO), no dia 12 de maio de 2023. Foram utilizados descritores obtidos da plataforma DeCS/MeSH (Descritores em Ciências da Saúde/Medical Subject Headings), sendo eles: Insuficiência Cardíaca, COVID-19, SARS-CoV-2, Coronavírus, Criança, Pediatria e Adolescente, considerando também suas variações em outros idiomas. Para garantir a combinação entre os termos, utilizou-se os operadores booleanos AND e OR. Nesse sentido, foi utilizada a seguinte estratégia de busca: “Insuficiência Cardíaca” AND (Covid-19 OR SARS-COV-2 OR Coronavírus) AND (Criança OR Pediatria OR Adolescente).

Para a filtragem de artigos foram utilizadas três etapas de seleção: (1) busca em base de dados com seleção de filtros e descritores citados e exclusão de duplicatas em bases de dados diferentes; (2) seleção baseada no título e no resumo dos artigos, seguindo os critérios de inclusão e exclusão; e (3) seleção baseada na leitura completa de artigos restantes segundo os critérios de inclusão e exclusão. Durante esse processo, três autores realizaram essas etapas e dois realizaram a função de revisores. O software gerenciador de referências “Zotero” para realizar a filtragem de dados e organizá-los em caso de serem selecionados ou não, incluindo o motivo e em que etapa foram excluídos.

Vale destacar que, no decorrer da realização da pesquisa não houve discrepância entre os pesquisadores participantes, sendo desnecessária a elaboração de critérios de desempate

na seleção das publicações para a composição da amostra final do material.

Crítérios de inclusão e exclusão

Foram utilizados como critérios de inclusão na seleção dos artigos: estudos observacionais do tipo caso-controle e coorte, texto completo, disponíveis em português e inglês e que respondam à pergunta norteadora.

Os critérios de exclusão utilizados foram: artigos que não respondiam à questão norteadora ao não relacionar a IC à ocorrência da COVID-19 em crianças e adolescentes, estudos que tinham como foco principal pacientes com doenças cardiovasculares anteriores à infecção por SARS-CoV-2, além de estudos que apresentavam a sessão de metodologia ausente ou incompleta.

Análise de dados

Para a análise dos artigos selecionados, foi realizada uma síntese pelos pesquisadores, avaliando os aspectos considerados pertinentes, baseados nos critérios de inclusão e adequação ao tema. A apresentação dos resultados foi organizada em uma tabela síntese, contemplando os seguintes itens: numeração do estudo, autores, ano de publicação, tipo de estudo, país de origem, população da amostra, idade média dos pacientes, tempo de seguimento e principais achados.

Em relação à avaliação do risco de viés, foi utilizada a escala de Newcastle-Ottawa, a qual avalia os estudos com base em critérios relativos à seleção e à comparabilidade entre coortes e em critérios relacionados aos desfechos de estudo.⁹ No que diz respeito à análise da qualidade de evidência foi aplicada a escala crítica Joanna Briggs Institute (JBI) para a avaliação do desenho, condução e análise dos estudos.¹⁰

Os dados foram previamente organizados em um banco de dados no software Microsoft Office Excel 2016, a partir do qual foram selecionados os estudos mais pertinentes com a questão norteadora da presente revisão. Posteriormente, as informações encontradas nas publicações incluídas na amostra bibliográfica final foram categorizadas com base na questão norteadora. A análise dos dados foi qualitativa, e realizada em quatro etapas: 1) leitura completa e minuciosa do artigo; 2) descrição dos dados e construção do quadro sinóptico; 3) leitura detalhada das publicações; e 4) análise do conteúdo dos artigos.

Resultados e Discussão

Um total de 685 artigos foram identificados nas bases de dados selecionadas (418 no banco de dados PubMed, 264 no BVS e três no SciELO). Entretanto, 160 estudos estavam duplicados e foram excluídos da seleção, resultando em 525 artigos. Realizou-se a leitura de todos os títulos e resumos dos estudos disponíveis nas bases de dados e de alguns artigos privados, obtendo como resultado, oito publicações indexadas na PubMed, cinco indexadas na BVS e apenas uma indexada na SciELO, totalizando 14 artigos, os quais foram considerados aptos a serem lidos na íntegra. Após aplicação dos critérios de exclusão, dois artigos foram descartados devido à ausência da sessão de metodologia e dois foram excluídos por não

responderem à questão norteadora da presente revisão sistemática, resultando em 10 estudos a serem analisados pelas escalas de Newcastle-Ottawa e JBI. A Figura 1 representa o fluxograma PRISMA das etapas de seleção dos artigos.

Devido à ausência de exclusões de artigos na etapa referente à busca do risco de vieses e à análise da qualidade de evidência por meio das ferramentas de avaliação metodológica previamente citadas, 10 publicações consideradas relevantes e de confiabilidade científica foram incluídas na presente Revisão Sistemática. A Tabela 1 descreve a pontuação de cada artigo de acordo com a aplicação das escalas de Newcastle-Ottawa e JBI.

Após leitura e análise detalhadas dos estudos incluídos, as principais informações referentes aos artigos selecionados (numeração do estudo, autores, ano de publicação, tipo de estudo, país de origem, população da amostra, idade média dos pacientes, tempo de seguimento e principais achados) foram organizadas na Tabela 2 (síntese).

Quatro estudos (E4-E6 e E10) destacam a associação direta do desenvolvimento de IC com a ocorrência de casos graves ou complicações de casos leves da COVID-19 – achado corroborado por Costa et al.²¹ –, com a fisiopatogenia do envolvimento cardiovascular em questão atrelada a diversos fatores, tais como: lesão miocárdica direta (E5), remodelamento cardíaco devido aumento da rigidez arterial, efeito citotóxico direto do SARS-CoV-2, tempestade de citocinas, dano e disfunção endotelial, hiperinflamação, aumento da demanda de oxigênio, desequilíbrio eletrolítico, efeitos colaterais dos tratamentos medicamentosos da COVID-19 (E6), derrame pleural e atelectasia (E4).²¹

Em seis artigos (E1, E2, E6-E8, E10) a SIM-P configura-se como tema principal, mostrando profunda ligação entre o desenvolvimento de IC e essa complicação da COVID-19. A doença se manifestou, em média, quatro a seis semanas após a ocorrência da infecção (E3). A literatura analisada tende a atribuí-la a uma resposta desproporcional do sistema imunológico (E1-E3), frequentemente levando à lesão do miocárdio – um de seus principais alvos – e consequentemente prejudicando o suprimento sanguíneo (E1-E3, E6, E10), como também foi constatado no estudo de Vieira et al. A SIM-P foi descrita como mais grave em crianças mais velhas (E2, E3, E10), levando a óbitos em duas pesquisas analisadas (E5, E10).²²

No que diz respeito às diferentes evoluções hospitalares dos pacientes infectados pelo SARS-CoV-2 que desenvolveram a SIM-P, de acordo com E1, houve um atraso médio de seis dias entre os primeiros sinais clínicos e o aparecimento dos sintomas de IC. Tal período é considerável se comparado ao intervalo de apenas dois dias entre os primeiros sinais gerais e a hospitalização do indivíduo acometido, descrito por Prata-Barbosa et al.²³ Além disso, conforme destacado também em E1, as taxas de admissão direta e indireta nas Unidades de Terapia Intensiva (UTIs), analisadas na pesquisa, foi consideravelmente maior que a taxa de 8% observada entre pacientes sem diagnóstico de SIM-P registrada por E5.²³

A SIM-P pode levar à falência de múltiplos órgãos, atingindo sobretudo os sistemas cardiovascular, gastrointestinal e nervoso (E6, E10). Entre as manifestações relacionadas a quadros de

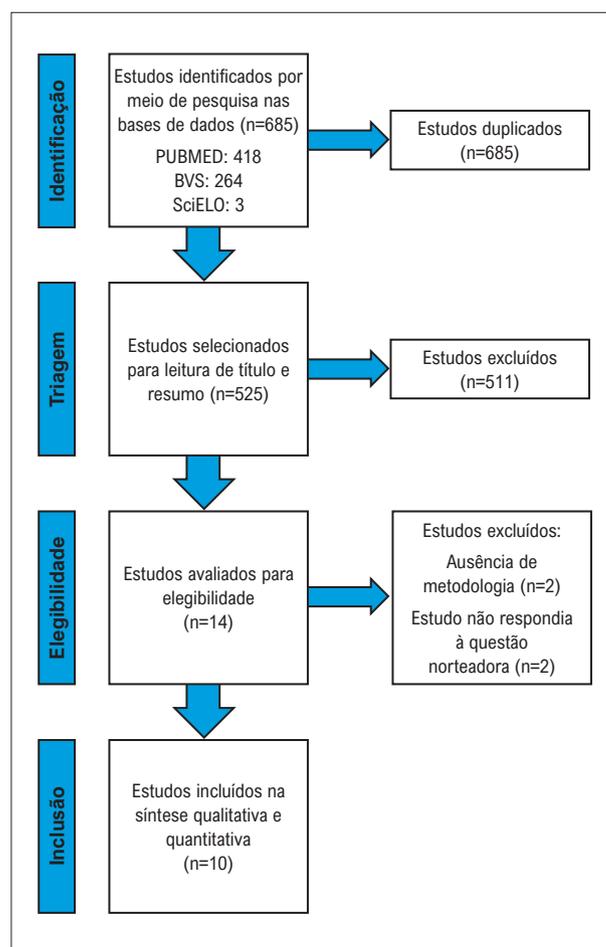


Figura 1 – Fluxograma PRISMA referente às etapas de seleção dos estudos; Fonte: elaborado pelos autores.

IC encontradas nos artigos estão: lesões diretas no coração, como disfunção do ventrículo esquerdo (VE) (E1, E2, E6, E9 e E10) e valvulites (E3, E6 e E9) e danos de natureza difusa, como disfunção endotelial (E3, E6, E8-E10). Essa resulta em casos de IC à medida que a dilatação patológica, comumente das artérias coronárias (E10) prejudica o suprimento sanguíneo pelo miocárdio e por todo o organismo (E6).²⁴

O diagnóstico precoce de SIM-P pode prevenir a ocorrência de danos cardiovasculares – como a IC – causados pela doença (E1), e é extremamente útil, uma vez que sua presença é um indicativo de mau prognóstico (E5) da COVID-19, sendo importante o tratamento imediato para o reestabelecimento do funcionamento dos órgãos vitais.²⁵ Embora a sua etiologia ainda não seja perfeitamente definida, observou-se, com frequência, o fenômeno da tempestade de citocinas, com predominância de interleucina-1, interleucina-6 e fator de necrose tumoral (E3). Os marcadores bioquímicos de dano miocárdico e IC (E3, E10), bem como eletrocardiograma de 12 derivações e a ecocardiografia (E3) são úteis para o rápido reconhecimento diagnóstico e tratamento da doença.²⁵

Em relação à atividade ventricular dos indivíduos analisados nos estudos, de modo geral, todos os pacientes apresentaram

Tabela 1 – Análise de viés dos artigos selecionados segundo a escala de Newcastle-Ottawa e da qualidade de evidência de acordo com a escala Joanna Briggs Institute

# Artigo	Newcastle-Ottawa			Q.A.	Joanna Briggs Institute											R.V.
	Sel.	Com.	Des.		Q1	Q2	Q3	Q4	Q5	Q6	Q7	Q8	Q9	Q10	Q11	
E1	**	*	***	Médio	S	S	S	S	N	I	S	S	S	NA	S	Baixo
E2	***	*	***	Bom	S	S	S	N	I	I	S	S	S	NA	S	Moderado
E3	***	*	***	Bom	S	S	S	S	N	I	S	S	S	NA	S	Baixo
E4	****	*	***	Bom	S	S	S	S	S	I	S	S	S	NA	S	Baixo
E5	***	*	***	Bom	S	S	S	S	N	I	S	S	S	NA	S	Baixo
E6	***	*	***	Bom	S	S	S	N	NA	S	S	S	S	NA	S	Baixo
E7	****	*	***	Bom	S	S	S	S	N	I	S	S	S	NA	S	Baixo
E8	***	*	***	Bom	S	S	S	N	N	I	S	S	S	NA	S	Moderado
E9	***	*	***	Bom	S	S	S	N	N	I	S	S	S	NA	S	Moderado
E10	***	*	***	Bom	S	S	S	S	N	I	S	S	S	NA	S	Baixo

FONTE: elaborado pelos autores. Sel.: Seleção; Com.: Comparabilidade; Des.: Desfecho; Q.A.: Qualidade do Artigo; R.V.:Risco de Viés. Nota 1: asteriscos indicam a classificação com estrelas da escala Newcastle-Ottawa. Bom: 3 ou 4 estrelas em seleção, 1 ou 2 estrelas em comparabilidade e 2 ou 3 em desfecho. Médio: 2 estrelas em seleção, 1 ou 2 estrelas em comparabilidade e 2 ou 3 em desfecho. Ruim: 0 ou 1 estrela em seleção, 0 em comparabilidade e 0 ou 1 estrela em desfecho. Nota 2: Q.1-Q.11 indicam questões de 1 a 11 do formulário de risco de viés Joanna Briggs Institute). “S” indica sim, “N” indica não, “I” indica incerto e “NA” indica não se aplica. O risco de viés foi classificado como “alto” quando o estudo atingiu até 49% de pontuações “sim”, “moderado” quando o estudo atingiu de 50 a 69% de pontuações “sim” e “baixo” quando o estudo atingiu mais de 70% de pontuações “sim”.

algum grau de comprometimento ou redução da fração de ejeção (FE), especialmente quando acometidos pela SIM-P. No entanto, a presença de Fração de Ejeção do Ventrículo Esquerdo (FEVE) menor que 30% (classificada como FEVE reduzida e configurando uma disfunção cardíaca importante associada à IC) nos casos mais graves foi relatada em apenas dois artigos (E1 e E10). Por conseguinte, em concordância com Barberato et al.,²⁶ a maioria das disfunções ventriculares encontradas nos pacientes pediátricos foi associada à comorbidades cardíacas prévias.²⁶

Em E2 foi constatada uma prevalência de 66,7% de disfunção leve ou moderada de VE em pacientes com idade superior a seis anos, taxa consideravelmente maior que a apresentada pela amostra completa (40%). Tal aspecto pode ser explicado pela imaturidade do sistema imunológico de pacientes em faixas etárias mais baixas e por erros inatos silenciosos da imunidade desencadeados por SARS-CoV-2 em crianças mais velhas, causando a reação hiperinflamatória associada à ocorrência da SIM-P, como concluem Sancho-Shimizu et al.²⁷

Além disso, de acordo com E6, a diminuição da FE apresenta uma correlação direta com a redução da dilatação mediada por fluxo nos exames cardiológicos realizados, possivelmente devido aos danos endoteliais causados pela hiperinflamação da SIM-P. Os danos endoteliais causados pelo SARS-COV-2 estão relacionados a um maior número de casos de isquemia/reperfusão, algo que pode induzir a danos miocárdicos crônicos, como a redução ventricular sistólica e, consequentemente, IC.²⁸

Três estudos (E1, E2 e E3) registraram uma média de tempo semelhante (sete dias) para a recuperação da função

ventricular após comprometimento cardiovascular decorrente de infecção por SARS-CoV-2 seguido de tratamento, com melhora significativa da FEVE e do quadro de IC, que acompanhada de normalização das enzimas miocárdicas na maioria dos pacientes afetados (E2). Tal resultado difere-se aos achados de Goldraich et al.,²⁹ que encontraram alterações enzimáticas e estruturais em adultos mesmo após 56 dias do quadro agudo da inflamação sistêmica. Além disso, segundo E3, em indivíduos infectados pela COVID-19 e acometidos por anormalidades da contratilidade cardíaca com FE preservada, as manifestações do quadro permaneceram subclínicas (E3).²⁹

Acerca dos achados em exames laboratoriais e de imagem, seis artigos (E1, E2, E3, E7, E8 e E9) relacionam o aumento das taxas de troponina I a quadros cardiovasculares, dentre eles, uma associação direta com lesão miocárdica (E2), desenvolvimento de IC (E1, E3, E7 e E8) e disfunção ventricular direita e esquerda (E9). Quatro estudos (E2, E3, E7 e E8) estabeleceram uma forte relação entre níveis elevados de peptídeo natriurético cerebral (NT-pro-BNP) e prejuízos diretos na FE, também relacionados a marcadores inflamatórios por dois artigos analisados (E3 e E7). Tais resultados estão de acordo com os de Tapias Filho et al.,³⁰ que também demonstram maiores taxas de quadros cardiovasculares como a SIM-P em pacientes com troponina I elevada.³⁰

Três estudos (E3, E8 e E9) encontraram anormalidades eletrocardiográficas em parcela considerável dos pacientes estudados, com destaque para a disfunção sistólica do miocárdio, registrada 63% da amostra de indivíduos afetados por SIM-P.¹⁸ Isso também foi demonstrado no estudo de Gaspar et al.,²⁵ em que 83,3% dos pacientes apresentaram disfunção

Tabela 2 – Artigos selecionados para a revisão

#	Autores	Ano	Tipo	País	Amostra	Idade média	Tempo	Principais achados
E1	Belhadjer et al. ¹¹	2020	Coorte retrospectivo	França e Suíça	35	10 anos	Um mês	10 pacientes possuíam FE abaixo de 30% e 25 entre 30 e 50%. A recuperação completa da função do VE foi observada em 71% dos pacientes em um atraso médio de dois dias após a admissão. Nenhum teve um evento trombótico ou embólico.
E2	Campanello et al. ¹²	2022	Coorte retrospectivo	Itália	25	Cinco anos	18 meses	A mediana da FEVE foi de 55% (IIQ 50, 60), mas em 40% dos casos foi documentada disfunção do VE (FEVE < 53%). O ecocardiograma na alta mostrou recuperação completa da FEVE e regressão das dilatações coronarianas e pequenos aneurismas
E3	Stasiak et al. ¹³	2022	Coorte retrospectivo	Polônia	51	Sete anos	17 meses	O grupo que desenvolveu insuficiência cardíaca apresentou fração de ejeção de 66%. Todos os pacientes tiveram retorno de normalidade de resultados laboratoriais após seis semanas, porém apenas 13 crianças não tiveram sequelas cardíacas
E4	Wen et al. ¹⁴	2022	Coorte retrospectivo	China	1062	NA	71 meses	Apenas 14 pacientes apresentaram IC. Optou-se por terapia miocárdica nutricional e drogas inotrópicas positivas, diurese e um tratamento de vasodilatação. A média de internação dos casos graves foi de 15 dias. Após tratamento abrangente, todos foram curados ou recuperados e tiveram alta hospitalar. Não houve mortes.
E5	Kari et al. ¹⁵	2021	Coorte retrospectivo	Arábia Saudita	88	NA	Dois meses	Quatro pacientes da UTI pediátrica faleceram e apenas um desenvolveu IC. Mais de 50% das crianças obtiveram alta dentro de sete dias de hospitalização.
E6	Çiftel et al. ¹⁶	2022	Coorte prospectivo	Turquia	38	8,8 anos	Sete meses	20 pacientes apresentaram FE < 55%, principalmente no grupo com SIM-P. Todos os pacientes com SIM-P moderada tiveram recuperação completa. Na forma mais séria da doença, apenas metade se recuperou e a outra desenvolveu complicações cardiopulmonares, como IC congestiva. Apenas um paciente faleceu no tempo de estudo por comprometimento de vários órgãos.
E7	Mól et al. ¹⁷	2021	Coorte prospectivo	Polônia	66	6,5 anos	Quatro meses	Um terço dos pacientes apresentou disfunção cardíaca. 95% das crianças que desenvolveram IC apresentaram hiperemia conjuntival.
E8	Blumfield et al. ¹⁸	2020	Coorte retrospectivo	EUA	16	9,2 anos	Um mês	10 pacientes apresentaram disfunção miocárdica sistólica e cardiomegalia. Nove pacientes desenvolveram IC congestiva ou edema cardiogênico pulmonar.

E9	Diniz et al. ¹⁹	2020	Coorte retrospectivo	Brasil	48	7,5 anos	Três meses	33 pacientes tiveram alta com recuperação total, oito permaneceram em UTI pediátrica ou enfermaria. Todos os óbitos (oito) ocorreram no grupo SIM-P. Oito pacientes apresentaram IC relacionada a disfunção do VE, sendo um grave.
E10	Grama et al. ²⁰	2022	Coorte retrospectivo	Romênia	34	6,8 anos	13 meses	Cinco pacientes tiveram FEVE < 55% e 2 casos < 30%. As complicações severas foram vistas no grupo com SIM-P, além da observação de danos a longo prazo como IC congestiva em um paciente. Metade dos pacientes com SIM-P severa não apresentaram sequelas cardíacas.

FONTE: elaborado pelos autores. FE: fração de ejeção; VE: ventrículo esquerdo; FEVE: fração de ejeção do ventrículo esquerdo; IIQ: intervalo interquartil; IC: insuficiência cardíaca; SIM-P: síndrome inflamatória multissistêmica pediátrica; UTI: Unidade de Terapia Intensiva.

cardíaca com alteração eletrocardiográfica identificável. Em relação aos achados em exames de imagem do tórax, ressaltase o diagnóstico frequente de cardiomegalia, IC congestiva (E8) e disfunção dos ventrículos direito e esquerdo.²⁵

A respeito das medidas terapêuticas, três estudos (E2, E3 e E9) destacaram a utilização de Imunoglobulina Intravenosa (IglV). Essa medida também se mostrou eficiente no estudo de Lozano-Espinosa et al.,³¹ em que a IglV foi administrada a 98% dos pacientes com SIM-P, os quais evoluíram positivamente. Sobre isso, E2 afirma que o uso de IglV combinado a esteroides intravenosos coopera para a diminuição do risco de disfunção cardiovascular – possivelmente associada à ocorrência de IC – quando comparado ao uso isolado de IglV.³¹

Por outro lado, em E3, alguns pacientes não apresentaram respostas adequadas ao tratamento combinado e apresentaram febre intensa, marcadores inflamatórios altos e insuficiências respiratória e circulatória persistente. Assim, foi adotada uma linha terapêutica alternativa, com a administração de ciclosporina e de agentes biológicos, os quais, segundo Oliveira et al.,³² agem como imunossupressores, e suas combinações devem ser cautelosas devido a possíveis efeitos adversos. Paralelamente a isso, de acordo com E9, não houve diferença significativa na mortalidade entre os indivíduos tratados com IglV, corticosteroides e heparinas de baixo peso molecular.¹⁹

Três artigos (E1, E4 e E7) registraram a administração de inotrópicos em pacientes com disfunções cardíacas, IC e choques cardiogênicos. No E1, essa conduta foi aplicada em 80% dos indivíduos admitidos nas UTIs, em consonância com Bistola et al.,³³ cujo estudo destaca que, embora tenham potencial relativamente alto para eventos adversos, inotrópicos são uma ferramenta indispensável no manejo de IC aguda em crianças. Em E4, para pacientes com dano miocárdico, a terapia nutricional foi adotada, bem como o fortalecimento cardíaco, a diurese e a vasodilatação, associados à medicina tradicional chinesa.³³

Em E9, 83,30% dos pacientes com disfunção de VE tratados com IglV e corticosteroides, apresentaram

melhora da função sistólica do VE após a administração das medicações. Desse modo, E4 destaca que o diagnóstico precoce dos casos graves de comprometimento cardiovascular é indispensável para aplicação diligente e eficiente da intervenção adequada, visando a progressão do tratamento e a recuperação do paciente. Rossi Neto et al.³⁴ também destacaram a celeridade do diagnóstico como uma das bases no tratamento de IC aguda, atribuindo ao seu atraso piores prognósticos.³⁴

Os achados apresentados neste artigo devem ser considerados com cautela, visto que o estudo possui algumas limitações, dentre elas: (1) o viés de publicação, condicionado pelo desenho do estudo proposto, o qual depende diretamente dos critérios adotados pelas bases de dados selecionadas; (2) a insuficiência de evidências científicas de estudos que abordem diretamente a temática proposta, sendo a maioria dos achados apresentados de caráter secundário ou indireto; e (3) a considerável heterogeneidade entre os estudos selecionados, especialmente no que diz respeito à população amostral.

Conclusões

Na presente revisão sistemática, foi analisada a relação entre o acometimento pela COVID-19 e o desenvolvimento de IC em crianças e adolescentes em um total de 10 artigos. Como principal achado, houve predominância de estudos que versavam sobre a SIM-P, quadro desencadeado por uma resposta imune exacerbada de pacientes mais jovens ao SARS-CoV-2 e do qual a maioria dos pacientes recuperou-se sem sequelas cardiovasculares detectadas, apesar de alguns estudos relatarem óbitos, como demonstrado na Figura Central.

Assim, o presente estudo contribui para a difusão do conhecimento científico relacionado aos prejuízos cardiovasculares da COVID-19 em crianças e adolescentes, tanto no âmbito da comunidade científica quanto no contexto da saúde pública em geral. Além disso, a presente revisão conclui que a produção científica concernente à COVID-19 como um fator causador de IC em crianças e

adolescentes é insuficiente até o momento e não condiz com a escala e a relevância da problemática. Nesse sentido, a realização de um número maior de pesquisas e de estudos mais abrangentes acerca da temática é recomendada.

Contribuição dos autores

Concepção e desenho da pesquisa e Redação do manuscrito: Martins LQ, Souza GR, Alves DGG, Melo KFC, Almeida PCA, Cascaes ARL; Obtenção de dados, Análise e interpretação dos dados e Análise estatística: Martins LQ, Souza GR, Alves DGG, Melo KFC, Almeida PCA; Revisão crítica do manuscrito quanto ao conteúdo: Martins LQ, Souza GR, Alves DGG, Melo KFC, Almeida PCA, Cascaes ARL, Monteiro AMZA.

Referências

1. Rohde LEP, Montera MW, Bocchi EA, Clausell NO, Albuquerque DC, Rassi S, et al. Diretriz Brasileira de Insuficiência Cardíaca Crônica e Aguda. *Arq Bras Cardiol.* 2018;111(3):436-539. doi: 10.5935/abc.20180190.
2. World Health Organization. COVID-19 Cases: Dashboard [Internet]. Geneva: World Health Organization; 2023 [cited 2023 Dec 15]. Available from: <https://data.who.int/dashboards/covid19/cases?n=c>.
3. Zhou F, Yu T, Du R, Fan G, Liu Y, Liu Z, et al. Clinical Course and Risk Factors for Mortality of Adult Inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: A Retrospective Cohort Study. *Lancet.* 2020;395(10229):1054-62. doi: 10.1016/S0140-6736(20)30566-3.
4. Kowalik MM, Trzonkowski P, Łasińska-Kowara M, Mital A, Smiatcz T, Jaguszewski M. COVID-19 - Toward a Comprehensive Understanding of the Disease. *Cardiol J.* 2020;27(2):99-114. doi: 10.5603/CJ.a2020.0065.
5. Zimmermann P, Curtis N. Coronavirus Infections in Children Including COVID-19: An Overview of the Epidemiology, Clinical Features, Diagnosis, Treatment and Prevention Options in Children. *Pediatr Infect Dis J.* 2020;39(5):355-68. doi: 10.1097/INF.0000000000002660.
6. Sánchez-Oro R, Bandpey MLF, Martínez EG, Prades MÁE, Muñoz EMA. Clinical and Radiological Findings for the New Multisystem Inflammatory Syndrome in Children Associated with COVID-19. *Radiologia.* 2021;63(4):334-44. doi: 10.1016/j.rxeng.2021.03.005.
7. Su L, Ma X, Yu H, Zhang Z, Bian P, Han Y, et al. The Different Clinical Characteristics of Corona Virus Disease Cases Between Children and Their Families in China - The Character of Children with COVID-19. *Emerg Microbes Infect.* 2020;9(1):707-13. doi: 10.1080/22221751.2020.1744483.
8. Page MJ, McKenzie JE, Bossuyt PM, Boutron I, Hoffmann TC, Mulrow CD, et al. A Declaração PRISMA 2020: Diretriz Atualizada para Relatar Revisões Sistemáticas. *Rev Panam Salud Publica.* 2022;46:e112. doi: 10.26633/RPSP.2022.112.
9. Wells G, Shea B, O'Connell D, Peterson J, Welch V, Losos M, et al. The Newcastle-Ottawa Scale (NOS) for Assessing the Quality of Nonrandomised Studies in Meta-analyses. Ottawa: Ottawa University; 2021.
10. Joanna Briggs Institute. Joanna Briggs Institute Reviewers' Manual: 2014 Edition. Adelaide: Joanna Briggs Institute; 2014.
11. Belhadjer Z, Méot M, Bajolle F, Khraiche D, Legendre A, Abakka S, et al. Acute Heart Failure in Multisystem Inflammatory Syndrome in Children (MIS-C) in the Context of Global SARS-CoV-2 Pandemic. *Archives of Cardiovascular Diseases. Supplements.* 2021;13(4):271. doi: 10.1016/j.acvdsp.2021.06.005.
12. Campanello C, Mercuri C, Derchi M, Trocchio G, Consolaro A, Caorsi R, et al. Cardiovascular Manifestations in Multisystem Inflammatory Syndrome in Children (MIS-C) Associated with COVID-19 According to Age. *Children.* 2022;9(5):583. doi: 10.3390/children9050583.
13. Stasiak A, Kędziora P, Kierzkowska B, Niewiadomska-Jarosiak K, Perdaz E, Smolewska E. Changes in the Cardiovascular System in Children with Pediatric Multisystem Inflammatory Syndrome Temporally Associated with COVID-19 - A Single Center Experience. *Int J Cardiol.* 2022;361:126-33. doi: 10.1016/j.ijcard.2022.05.030.
14. Wen C, Sun L, Zhao MC, Duan SX, Wang L, Cui XW. Clinical Study of Human Coronavirus NL63, OC43, 229E, HKU1 Infections in Hospitalized Children from 2015 to 2020. *Infect Drug Resist.* 2022;15:1093-101. doi: 10.2147/IDR.S357193.
15. Kari JA, Shalaby MA, Albanna AS, Alahmadi TS, Sukkar SA, MohamedNur HAH, et al. Coronavirus Disease in Children: A Multicentre Study from the Kingdom of Saudi Arabia. *J Infect Public Health.* 2021;14(4):543-9. doi: 10.1016/j.jiph.2021.01.011.
16. Çiftel M, Ataş N, Yılmaz O. Investigation of Endothelial Dysfunction and Arterial Stiffness in Multisystem Inflammatory Syndrome in Children. *Eur J Pediatr.* 2022;181(1):91-7. doi: 10.1007/s00431-021-04136-6.
17. Mól N, Olchawa-Czech A, Szymońska I, Ptak K, Konarska K, Górczynski S, et al. Risk Factors of Cardiac Insufficiency in Children with Multisystem Inflammatory Syndrome and COVID-19: A Prospective Cohort Study. *Kardiol Pol.* 2021;79(12):1365-7. doi: 10.33963/KPa2021.0144.
18. Blumfield E, Levin TL, Kurian J, Lee EY, Liszewski MC. Imaging Findings in Multisystem Inflammatory Syndrome in Children (MIS-C) Associated With Coronavirus Disease (COVID-19). *AJR Am J Roentgenol.* 2021;216(2):507-17. doi: 10.2214/AJR.20.24032.
19. Diniz MFR, Cardoso MF, Sawamura KSS, Menezes CRB, Lianza AC, Pereira MFB, et al. The Heart of Pediatric Patients with COVID-19: New Insights from a Systematic Echocardiographic Study in a Tertiary Hospital in Brazil. *Arq Bras Cardiol.* 2021;117(5):954-64. doi: 10.36660/abc.20200920.
20. Grama A, Căinap SS, Mititelu A, Blag C, Simu C, Burac L, et al. Multisystemic Inflammatory Syndrome in Children, A Disease with Too Many Faces: A Single-Center Experience. *J Clin Med.* 2022;11(18):5256. doi: 10.3390/jcm11185256.
21. Costa JA, Silveira JA, Santos SCMD, Nogueira PP. Cardiovascular Implications in Patients Infected with Covid-19 and the Importance of Social Isolation to Reduce Dissemination of the Disease. *Arq Bras Cardiol.* 2020;114(5):834-8. doi: 10.36660/abc.20200243.

Potencial conflito de interesse

Não há conflito com o presente artigo

Fontes de financiamento

O presente estudo não teve fontes de financiamento externas.

Vinculação acadêmica

Não há vinculação deste estudo a programas de pós-graduação.

Aprovação ética e consentimento informado

Este artigo não contém estudos com humanos ou animais realizados por nenhum dos autores.

22. Vieira FJM, Sena AAS, Saboya MF, Karam RS, Souza SG. Síndrome Inflamatória Multissistêmica em Crianças Infectadas por Coronavírus: Uma Revisão Integrativa. *Arq Cienc Saúde*. 2022;26(3):275-87.
23. Prata-Barbosa A, Lima-Setta F, Santos GRD, Lanziotti VS, Castro REV, Souza DC, et al. Pediatric Patients with COVID-19 Admitted to Intensive Care Units in Brazil: A Prospective Multicenter Study. *J Pediatr*. 2020;96(5):582-92. doi: 10.1016/j.jpmed.2020.07.002.
24. Castro MEB, Montesinos CEF, Castro ARB. Afectación Cardíaca por Síndrome Inflamatorio Multisistémico Asociado A SARS-CoV-2 en Pacientes Pediátricos. *Vive*. 2023;6(16):162-71. doi: 10.33996/revistavive.v6i16.215.
25. Gaspar AD, Kuzma GSP, Amancio L, Floriani J, Bezerra VN, Bortolon GC, et al. Multisystem Inflammatory Syndrome in Children: A Case Series. *Rev Paul Pediatr*. 2022;40:e2021046. doi: 10.1590/1984-0462/2022/40/2021046.
26. Barberato SH, Bruneto EG, Reis GS, Oliveira PRF, Possamai AF, Silvestre O, et al. Abnormal Echocardiographic Findings in Hospitalized Patients with Covid-19: A Systematic Review and Meta-analysis. *Arq Bras Cardiol*. 2022;119(2):267-79. doi: 10.36660/abc.20210485.
27. Sancho-Shimizu V, Brodin P, Cobat A, Biggs CM, Toubiana J, Lucas CL, et al. SARS-CoV-2-related MIS-C: A Key to the Viral and Genetic Causes of Kawasaki Disease? *J Exp Med*. 2021;218(6):e20210446. doi: 10.1084/jem.20210446.
28. Zuchi C, Tritto I, Carluccio E, Mattei C, Cattadori G, Ambrosio G. Role of Endothelial Dysfunction in Heart Failure. *Heart Fail Rev*. 2020;25(1):21-30. doi: 10.1007/s10741-019-09881-3.
29. Goldraich LA, Silvestre OM, Gomes E, Biselli B, Montera MW. Emerging Topics in Heart Failure: COVID-19 and Heart Failure. *Arq Bras Cardiol*. 2020;115(5):942-4. doi: 10.36660/abc.20201081.
30. Tapias AH Filho, Oliveira GBF, França JID, Ramos RF. Troponina I por Percentil 99 da Definição Universal de Infarto do Miocárdio versus Ponto de Corte de Melhor Acurácia em Síndromes Coronárias Agudas. *Arq Bras Cardiol*. 2022;118(6):1006-15. doi: 10.36660/abc.20210191.
31. 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*. 2022;41:e2021267. doi: 10.1590/1984-0462/2023/41/2021267.
32. Oliveira ES, Reis RPC, Pontes IB, Barbosa LM, Morais LN. Abordagem Terapêutica dos Pacientes Pediátricos Transplantados Cardíacos. *Saúde Com*. 2020;16(2):1781-90.
33. Bistola V, Arfaras-Melainis A, Polyzogopoulou E, Ikonomidis I, Parissis J. Inotropes in Acute Heart Failure: From Guidelines to Practical Use: Therapeutic Options and Clinical Practice. *Card Fail Rev*. 2019;5(3):133-9. doi: 10.15420/cfr.2019.11.2.
34. Rossi JM Neto, Casadei C, Finger MA. Insuficiência Cardíaca Aguda. *Rev Soc Cardiol Estado de São Paulo*. 2020;30(2):147-57. doi: 10.29381/0103-8559/20203002147-57.

