

## RESUMO

**Objetivo:** Apresentar evidências científicas com base em revisão sistemática da literatura (PRISMA) avaliando a associação da Doença de Kawasaki (DK) e COVID-19 em crianças. **Estratégias de Pesquisa:** Para a seleção dos estudos foi utilizada a combinação baseada no Medical Subject Heading Terms (MeSH). Foram utilizadas as bases de dados Medline (Pubmed), LILACS, SciELO, COCHRANE e BIREME. O período de busca dos artigos compreendeu últimos 10 anos (2010 a 2020). **Critérios de Seleção:** Os desenhos dos estudos selecionados foram descritivo, transversal, de coorte e estudo de caso, que possuíam o título, resumo ou corpo do artigo relação com o objetivo da pesquisa. Foi realizada avaliação da qualidade dos artigos, na qual se incluía artigos com nota mínima 6 na escala modificada da literatura. **Análise de dados:** Após a leitura dos artigos na íntegra, foram extraídos dados de identificação e métodos dos artigos para posterior análise, bem como outras informações relevantes. **Resultados:** Foram recuperados 840 artigos com potencial de inclusão, sendo que um respondeu aos critérios de inclusão e a pergunta norteadora que consistiu em avaliar a associação da Doença de Kawasaki e COVID-19 em crianças. **Conclusão:** Um aumento significativo na incidência de doenças do tipo Kawasaki após o início da epidemia já foi relatado, sugerindo a associação entre a epidemia de COVID-19 e a elevada incidência de uma forma grave da DK. Contudo, mais estudos são necessários para conduzir a investigação da associação entre essas duas doenças.

**Palavras-chave:** Síndrome de Linfonodos Mucocutâneos; Infecções por Coronavírus; Criança; Vasculite.

## SUMMARY

**Objective:** To present scientific evidence based on a systematic literature review (PRISMA) evaluating the association of Kawasaki Disease (DK) and COVID-19 in children. **Research Strategies:** For the selection of studies, the combination based on the Medical Subject Heading Terms (MeSH) was used. The Medline (Pubmed), LILACS, SciELO, COCHRANE and BIREME databases were used. The search period for the articles comprised the last 10 years (2010 to 2020). **Selection Criteria:** The designs of the selected studies were descriptive, cross-sectional, cohort and case study, which had the title, abstract or body of the article in relation to the research objective. An evaluation of the quality of the articles was carried out, which included articles with a minimum score of 6 in the modified scale of the literature. **Data analysis:** After reading the articles in full, identification data and methods were extracted from the articles for further analysis, as well as other relevant information. **Results:** 840 articles with potential for inclusion were retrieved, one of which answered the inclusion criteria and the guiding question that consisted of evaluating the association of Kawasaki disease and COVID-19 in children. **Conclusion:** A significant increase in the incidence of Kawasaki-type diseases after the onset of the epidemic has been reported, suggesting an association between the COVID-19 epidemic and the high incidence of a severe form of KD. However, further studies are needed to conduct an investigation of the association between these two diseases.

**Keywords:** Mucocutaneous Lymph Node Syndrome; Coronavirus infections; Kid; Vasculitis.

## INTRODUÇÃO

A Doença de Kawasaki (DK), descrita inicialmente em 1967, se caracteriza por um distúrbio multissistêmico com processos inflamatórios agudos em pequenos e médios vasos, principalmente nas artérias coronárias <sup>(1,2)</sup>. Se não tratada, pode levar a várias complicações e até a morte súbita<sup>(1)</sup>. A DK afeta predominantemente crianças, geralmente com menos de cinco anos de idade, sendo a segunda vasculite mais comum nessa população, com um risco 1,5 vezes maior de ocorrer em meninos do que em meninas, porém é considerada rara em crianças com menos de seis meses de idade <sup>(1)</sup>.

Os padrões epidemiológicos da DK são bastante distintos em relação à localização geográfica, tendo valores de incidência diferenciados entre os continentes. Nos países do nordeste da Ásia, incluindo Japão, Coréia do Sul, China e Taiwan, a incidência é de 10 a 30 vezes maior em relação aos Estados Unidos ou à Europa, com índices que vem aumentando continuamente <sup>(1,3,4)</sup>. Nos EUA a incidência de ocorrência de DK é estimada entre 17,5 e 20,8 por 100.000 crianças com menos de 5 anos, enquanto no Canadá é de 19,6 por 100.000. Já na Europa é de cerca de 5 a 10 / 100.000 <sup>(3,4)</sup>.

O diagnóstico da DK é um desafio clínico, dada a grande variedade de sinais e sintomas, pois podem se assemelhar a outras infecções virais e bacterianas <sup>(1)</sup>. Neste sentido, o diagnóstico clínico é realizado com identificações de sinais e sintomas, além da utilização de vários parâmetros laboratoriais que podem complementar o diagnóstico final <sup>(5)</sup>.

Alguns parâmetros são considerados no momento do diagnóstico, como presença de febre com duração de cinco ou mais dias, acompanhada de lábios rachados, linfadenopatia cervical, eritema ou erupção cutânea polimórfica<sup>(6)</sup>. Dada a alta taxa de complicações cardíacas desta doença, os biomarcadores cardíacos

são utilizados para fins de diagnóstico <sup>(1)</sup>. As sequelas cardíacas estão principalmente relacionadas às artérias coronarianas. Para estes pacientes o monitoramento regular por meio de exames de imagem é primordial, sendo preconizadas as técnicas como imagem de perfusão do miocárdio, angiografia e mais recentemente a ressonância magnética <sup>(7,1)</sup>.

Relatórios médicos têm descrito a presença de uma resposta hiperinflamatória decorrente da infecção viral pelo novo coronavírus (COVID-19) em crianças, exibindo alterações nas artérias coronárias semelhantes à DK. As hipóteses apresentadas apontam que algumas crianças possam estar geneticamente predispostas a uma resposta inflamatória mais robusta ao vírus. Tais achados recentes demonstram a necessidade de esforços futuros a fim de elucidar as razões por trás destes desfechos, ainda desconhecidos <sup>(8)</sup>.

A incidência de COVID-19 no mundo tem aumentado de forma significativa e acelerada. É possível verificar que 215 países, áreas ou territórios relataram algum caso e mais de 254 mil mortes já foram atribuídas ao vírus, além de mais de 4 milhões de casos confirmados<sup>(9)</sup>.

Embora ainda seja cedo para confirmar a associação da DK à infecção por COVID-19, estudos demonstram a incidência de casos de DK no período de primavera e no inverno, sugerindo sua associação com alguns tipos de infecções virais, como Enterovírus, Adenovírus, Parvovírus, Rhovírus, Varicela, Epstein Barr, Sarampo e Dengue <sup>(10,11,12,13,14,15,16,17,18,19,20,21,22,23,24)</sup>. Estudos descreveram uma associação entre infecções respiratórias virais e DK, variando de 9% a 42% de pacientes com teste positivo para infecção viral respiratória nos 30 dias que antecederam o diagnóstico de DK <sup>(15,25,26,27)</sup>.

Uma primeira análise dos dados obtidos de pacientes adultos com COVID-19 na China observou um aumento significativo e com altos índices de troponina cardíaca, sendo este parâmetro relacionado com o aumento da mortalidade. Relata-se que, em pacientes com COVID-19, os danos microvasculares que ocorrem no coração causam efeitos de perfusão, hiperpermeabilidade dos vasos e vasoespasmo, levando a lesão miocárdica<sup>(28)</sup>.

Diante deste cenário atual pandêmico, e as incertezas ainda geradas em torno da associação da DK e infecção por COVID-19, esta revisão sistemática tem por objetivo apresentar as evidências científicas disponíveis, até o momento, sobre a associação da Doença de Kawasaki e COVID-19 em crianças.

## **MATERIAL E MÉTODOS**

### **CARACTERIZAÇÃO DA PESQUISA E ESTRATÉGIAS DE BUSCA**

A revisão sistemática foi conduzida conforme as recomendações do Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses - PRISMA<sup>(29)</sup>.

As buscas por artigos científicos foram conduzidas por dois pesquisadores independentes nas bases de dados eletrônicas MEDLINE (Pubmed) (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/>), LILACS (<http://lilacs.bvsalud.org/>), SciELO (<http://www.scielo.br/>), COCHRANE (<https://www.cochrane.org/>) e BIREME (<https://bvsalud.org/>) sem restrição de idioma e localização, no período de abril a maio de 2020.

A pesquisa foi estruturada e organizada na forma PICOS, que representa um acrônimo para **P**opulação alvo, a **I**ntervenção, **C**ontrolado, **O**utcomes, **S**tudy (Tabela 1).

## <INSERIR TABELA 1>

Os descritores foram selecionados a partir do dicionário Descritores em Ciências da Saúde (DeCS) e Medical Subject Heading Terms (MeSH). Foram propostas para as buscas os seguintes descritores e operadores booleanos:   
 (((*kawasaki syndrome*)) AND ((*Covid-19*) OR (*Coronavirus disease*)) AND ((*children*)) AND ((*randomized controlled trial*[pt] OR *controlled clinical trial*[pt] OR *randomized controlled trials*[mh] OR *random allocation*[mh] OR *double-blind method*[mh] OR *singleblind method*[mh] OR *clinical trial*[pt] OR *clinical trials*[mh] OR ("*clinical trial*"[tw]) OR ((*singl*\*[tw] OR *doubl*\*[tw] OR *trebl*\*[tw] OR *tripl*\*[tw]) AND (*mask*\*[tw] OR *blind*\*[tw])) OR ("*latin square*"[tw]) OR *placebos*[mh] OR *placebo*\*[tw] OR *random*\*[tw] OR *research design*[mh:noexp] OR *follow-up studies*[mh] OR *prospective studies*[mh] OR *cross-over studies*[mh] OR *control*\*[tw] OR *prospectiv*\*[tw] OR *volunteer*\*[tw]) NOT (*animal*[mh] NOT *human*[mh])).

A utilização dos descritores e operadores booleanos foi adequada conforme as bases de dados pesquisadas. Para complementar, foi realizada uma busca manual nas referências dos artigos incluídos na pesquisa e busca por literatura cinza no Google Scholar.

## CRITÉRIO DE SELEÇÃO

### Critérios de inclusão

Os desenhos dos estudos selecionados consistiram em estudo descritivo, ensaios clínicos controlados randomizados ou não randomizados, estudo transversal, estudo de coorte e estudo de caso. Foram incluídos estudos sem

restrição de idioma e localização, com publicação no período de janeiro de 2010 a maio de 2020 para busca dos artigos.

### **Critérios de exclusão**

Foram excluídos estudos publicados no formato de Cartas ao editor, diretrizes, revisões de literatura, revisões sistemáticas, meta análises e resumos. A Tabela 2 representa os critérios de inclusão e exclusão desenvolvidos nesta pesquisa.

**<INSERIR TABELA 2>**

### **ANÁLISE DE DADOS**

A extração dos dados para o processo de elegibilidade dos estudos foi realizada utilizando-se uma ficha própria para revisão sistemática elaborada pelos pesquisadores em Programa Excel®, na qual os dados extraídos foram adicionados inicialmente por um dos pesquisadores e, então, conferidos pelo outro pesquisador. Para os dados obtidos dos estudos elegíveis, estes também foram transportados para uma planilha em mesmo programa, a fim de organizar os resultados. Os dados extraídos dos estudos foram analisados de forma descritiva, sendo extraídos: ano de publicação, local de realização da pesquisa, tipo de desenho do estudo, avaliações e testes realizados, bem como os métodos utilizados e os resultados encontrados. Esses estudos obtiveram pontuação maior que seis no protocolo modificado de Pithon et al. <sup>(30)</sup> para avaliação da qualidade dos mesmos.

## RESULTADOS

Foram identificados inicialmente 840 artigos, dos quais três foram qualificados e passaram para a fase de avaliação de resumos. Desses, dois foram excluídos por não responderem a pergunta norteadora. Desta forma, um artigo tornou-se elegível segundo os critérios PRISMA<sup>(29)</sup> utilizados para o desenvolvimento desta pesquisa. Procedeu-se a leitura criteriosa do estudo na íntegra e após a aplicação dos critérios de elegibilidade o estudo <sup>(31)</sup> sobre a associação da Doença de Kawasaki e COVID-19 em crianças foi objeto da presente análise.

O estudo admitido para esta revisão sistemática foi do tipo estudo de caso com análise descritiva. Na análise foram categorizados segundo o tema investigado a Doença de Kawasaki e possível associação com o novo coronavírus.

A pesquisa <sup>(31)</sup> foi realizada com um paciente do sexo feminino, 6 meses de idade, a termo, previamente saudável, que se apresentou, inicialmente, para atendimento na urgência pediátrica com febre, agitação e recusa alimentar. No segundo dia de febre ela desenvolveu uma erupção cutânea eritematosa e no quarto dia, erupção cutânea persistente e uma possível congestão leve, porém sem tosse. Além destes sintomas, a criança apresentou irritabilidade, conjuntivite poupadora límbica e lábios rachados e secos. No quinto dia de febre a criança continuava com conjuntivite poupadora límbica, além de apresentar papila proeminente da língua, erupção cutânea maculopapular, palpitante, polimórfica, e inchaço das mãos e extremidades inferiores, cumprindo assim critérios clássicos para DK. Inicialmente, a paciente foi diagnosticada com uma infecção viral. A radiografia de tórax mostrou uma fraca opacidade na zona do pulmão esquerdo,

entretanto exames laboratoriais clínicos evidenciaram alterações nos níveis sanguíneos.

Em virtude da febre, da possível congestão leve, bem como dos achados radiológicos no tórax, a criança foi encaminhada para realização do teste do COVID-19, embora ela não tivesse histórico de contato com outros doentes ou viagens recentes e a família estivessem em isolamento há uma semana. Na noite anterior à alta, os testes para COVID-19 resultaram positivos.

É possível verificar na Tabela 3, as características principais descritas no estudo incluído para análise.

**<INSERIR TABELA 3>**

## **DISCUSSÃO**

A DK é uma vasculite aguda da infância e a principal causa de doença cardíaca adquirida em crianças, com 50% dos casos ocorrendo em pediátricos com menos de 2 anos de idade e 80% naqueles com idade inferior a 5 anos<sup>(32)</sup>. A criança do estudo selecionado para esta revisão está no início da faixa etária acometida pela doença, 6 meses de idade, sendo a DK rara em crianças com idade inferior a 6 meses<sup>(1)</sup>.

O diagnóstico de DK se baseia na observação de sinais e sintomas tais como febre alta persistente por pelo menos cinco dias, em associação com quatro de cinco critérios diagnósticos como alterações na cavidade oral, hiperemia conjuntival, alterações nas extremidades e linfadenopatia cervical<sup>(33)</sup>. A causa exata da DK permanece ainda desconhecida. O fator mais considerado até o

momento sugere contágio por infecções virais diversas com expansão dos agentes infecciosos principalmente no período entre o inverno e a primavera<sup>(26)</sup>.

Entretanto, embora ainda seja incipiente o conhecimento diante de sua etiologia, estudos vêm sendo desenvolvidos nos últimos anos. Recentes pesquisas descreveram uma associação entre infecções respiratórias virais e DK, variando de 9% a 42 % de pacientes com DK com teste positivo para infecção viral respiratória nos 30 dias que antecederam o diagnóstico de DK<sup>(27,25,15)</sup>.

No estudo admitido nesta revisão, embora tenha sido evidenciada uma infecção viral com resultados positivos para a COVID-19 em uma criança tratada para a DK, a associação do teste positivo na configuração da DK não foi estabelecida<sup>(31)</sup>. Por se tratar de um estudo de caso, os dados apresentados são iniciais e instigam a realização de pesquisas e análises clínicas mais robustas em busca da elucidação de achados, para uma melhor implicação clínica.

Após a divulgação do estudo em revista científica em meados de abril de 2020, ocorreu uma maior atenção por parte de pesquisadores e médicos pediatras de diversos países diante da possível associação entre COVID-19 e DK<sup>(34)</sup>.

Em 4 de maio de 2020, o departamento de saúde da cidade de Nova York emitiu um alerta de saúde descrevendo 15 casos de uma síndrome inflamatória multissistêmica com características de KD em crianças<sup>(34)</sup>. Apesar da falta de detalhes inerentes a esses tipos de relatórios, decifrar a natureza exata e a gravidade dos casos admitidos em ambiente hospitalar ainda é um desafio. Adicionalmente, pelo momento pandêmico em que ainda se está vivendo, e pela característica recente do tema, estudos que vêm sendo desenvolvidos ainda não puderam ser finalizados e publicados em periódicos científicos<sup>(34)</sup>.

Estudo desenvolvido por pesquisadores de Bérgamo, cidade da Itália amplamente afetada pela epidemia do novo COVID-19, constatou um aumento de 30 vezes na incidência de doença do tipo Kawasaki após o início da epidemia. As crianças diagnosticadas neste período mostraram evidências de resposta imune ao vírus, eram mais velhas, apresentavam maior taxa de envolvimento cardíaco, características da síndrome de ativação de macrófagos e necessidade de tratamento adjuvante com esteroide. A epidemia de COVID-19 foi associada à alta incidência de uma forma grave da DK. Os autores estimam ainda, que possa ocorrer um surto semelhante da doença de Kawasaki nos países envolvidos na pandemia <sup>(35)</sup>.

No momento da alta hospitalar da paciente descrita no estudo, a Organização Mundial da Saúde relatou quase 180.000 casos globais de COVID-19 confirmado com 7.426 mortes<sup>(9)</sup>. Apesar do número crescente de casos relatados, pouco se tem conhecimento sobre os aspectos infecciosos, epidemiológicos e clínicos associados ao COVID 19, particularmente na população pediátrica<sup>(36)</sup>.

Até o momento, a apresentação pediátrica que se tem conhecimento de infecção por COVID-19 engloba uma variedade de sinais e sintomas, como febre, fadiga, mialgia, tosse, dor de garganta, rinorreia, congestão e falta de ar. Em casos mais graves, os sintomas podem incluir alterações gastrointestinais e os pacientes podem progredir para insuficiência respiratória, choque, disfunção da coagulação e lesão renal. Além dos casos com sinais e sintomas claros e detectáveis, infecções completamente assintomáticas podem ocorrer<sup>(36)</sup>. Na paciente do estudo selecionado<sup>(31)</sup>, os sintomas que levaram os profissionais solicitarem a testagem da mesma para COVID-19 foram a febre, a leve congestão

e os achados radiológicos, que evidenciaram fraca opacidade na zona do pulmão esquerdo, estando grande parte dos sintomas característicos do COVID-19 ausentes ou assintomáticos, o que também é relatado na literatura<sup>(36)</sup>.

Embora ainda seja cedo, o surgimento de padrões que parecem bastante similares em várias cidades certamente aponta para uma associação causal entre infecção por COVID-19 e DK. Os alertas da Itália e da França contêm poucos dados, publicações provavelmente serão lançadas<sup>(34)</sup>.

Neste mesmo momento estão documentados em torno de 5.014.943 milhões de casos de contaminação por COVID-19 no mundo, sendo que crianças também vêm sendo infectadas com um aumento de casos reportados, entretanto, com carga mínima<sup>(37)</sup>.

Dados epidemiológicos de muitos países mostram que as crianças são um pequeno grupo de casos positivos para COVID-19. Pacientes com idade inferior a 18 anos representaram apenas 1,7% da população nacional casos nos EUA, 1% dos casos na Holanda e 2,0% de uma grande coorte observacional no Reino Unido<sup>(37)</sup>.

Com relação à infecção por COVID-19, o curso clínico e a apresentação da paciente do estudo foram leves. Durante toda a internação, ela não apresentou sintomas respiratórios notáveis com sinais clínicos característicos da DK, sendo então tratada com uma dose única de 2g/kg de imunoglobulina intravenosa (IVIG) e alta dose de ácido acetilsalicílico (ASA 20mg/kg quatro vezes ao dia) em ambiente hospitalar<sup>(31)</sup>. Tanto as características clínicas quanto o tratamento divergiram do evidenciado em estudo recente que constatou maiores complicações nas crianças com DK, além da necessidade de tratamento adjuvante com esteroides<sup>(35)</sup>.

As recomendações para monitoramento pós-alta incluíram ecocardiografia em 1-2 semanas e 4-6 semanas após o tratamento<sup>(31)</sup>. A abordagem a população pediátrica com o espectro clínico ainda deve ser claramente definido, os pacientes que apresentam febre isolada ou principalmente com envolvimento de outros órgãos, como sintomas gastrointestinais, podem não ser submetidos ao teste de COVID-19 se o mesmo for restrito àqueles com queixas respiratórias.

A pandemia de COVID-19 tem sido caracterizada por incertezas. Diante de uma pandemia grave, tomar medidas precoces na ausência de dados sólidos é compreensível e geralmente necessário. Com o aumento de casos sendo relatados em todo o mundo, os dados demonstram ser plausível que possivelmente possam-se encontrar, no futuro, associações entre infecções por COVID-19 e outras condições<sup>(34)</sup>.

## **CONCLUSÃO**

Embora entidades médicas e pesquisadores tenham aumentado sua atenção para a associação entre infecção pelo novo COVID-19 e possíveis complicações em crianças, ainda se faz necessárias descrições mais detalhadas sobre o curso clínico desta população, principalmente no que se refere à associação potencial com DK.

Contudo, estudos já relatam associação entre doenças respiratórias virais e DK, além de constatarem um aumento significativo na incidência de doenças do tipo Kawasaki após o início da epidemia, sugerindo a associação entre a epidemia de COVID-19 e a elevada incidência de uma forma grave da DK.

Por fim, os dados demonstram ser provável encontrarem-se, no futuro, associações entre infecções por COVID-19 e outras condições.

## REFERÊNCIAS

1. Agarwal S, Agrawal DK. Kawasaki disease: etiopathogenesis and novel treatment strategies. *Expert Rev Clin Immunol*. 2017;13(3):247- 58.
2. Rodrigues M, Oliveira CJ, Carvalho F, Silva H, Moreira C, Granja S, Gonçalves A. Doença de Kawasaki e Complicações Cardiovasculares em Pediatria. *Birth and Growth Medical Journal*. 2018; 27(1): 54-8.
3. Lin MT, Wu MH. The global epidemiology of Kawasaki disease: Review and future perspectives. *Glob Cardiol Sci Pract*. 2017; 3: 3-6.
4. Kim, BG. Reality of Kawasaki disease epidemiology. *Korean J Pediatr*. 2019; 62(8): 292-96.
5. Sharma D, Singh S. Kawasaki disease – A common childhood vasculitis. *Indian J Rheumatol*. 2015; 10: 578-83.

6. Saguil A, Fargo A, Grogan S. Diagnosis and management of kawasaki disease. *Am Fam Physician*. 2015; 91(6): 365-71.
7. Castro AP, Costa CMI, Urbano, FML. Kawasaki disease. *An Bras Dermatol*. 2009;84(4):317-31.
8. Loomba, R. S., Villarreal, E., & Flores, S. (2020). Covid-19 and Kawasaki syndrome: should we really be surprised?. *Cardiology in the Young*, 1-5.
9. WHO: World Health Organization. Doença de coronavírus (COVID-19) Pandemia [internet]. 2020. [Acesso em: 7 maio 2020]. Disponível em: [https://www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019?gclid=CjwKCAjw4871BRAjEiwAbxXi29gEUGkT-x1I583SIRVeCvzOYufu1EWhdMb60\\_9\\_G\\_ZOII69vN\\_5tRoCt\\_kQAvD\\_BwE](https://www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019?gclid=CjwKCAjw4871BRAjEiwAbxXi29gEUGkT-x1I583SIRVeCvzOYufu1EWhdMb60_9_G_ZOII69vN_5tRoCt_kQAvD_BwE).
10. Catalano-Pons C, Quartier P, Leruez-Ville M, et al. Primary cytomegalovirus infection, atypical Kawasaki disease, and coronary aneurysms in 2 infants. *Clin Infect Dis*. 2005;41(5):53-6.
11. Shike H, Shimizu C, Kanegaye JT, et al. Adenovirus, adeno-associated virus and Kawasaki disease. *The Pediatric infectious disease journal*. 2005;24(11):1011-14.
12. Ferraz C, Cunha F, Mota TC, Carvalho JM, Simoes JS, Aparicio JM. Acute respiratory distress syndrome in a child with human parvovirus B19 infection. *The Pediatric infectious disease journal*. 2005;24(11):1009-10.
13. Turkay S, Odemis E, Karadag A. Kawasaki disease onset during concomitant infections with varicella zoster and Epstein-Barr virus. *Journal of the National Medical Association*. 2006;98(8):1350-52.
14. Sopontammarak S, Promphan W, Romanew S, Phetpisan S. Positive serology for dengue viral infection in pediatric patients with Kawasaki

- disease in southern Thailand. *Circulation journal : official journal of the Japanese Circulation Society*. 2008;72(9):1492-94.
15. Jordan-Villegas A, Chang ML, Ramilo O, Mejias A. Concomitant respiratory viral infections in children with Kawasaki disease. *The Pediatric infectious disease journal*. 2010;29(8):770-2.
  16. Huang X, Huang P, Zhang L, et al. Influenza infection and Kawasaki disease. *Rev Soc Bras Med Trop*. 2015;48(3):243-8
  17. Joob B, Wiwanitkit V. Kawasaki Disease in a 2-year-old Child with Dengue Fever: Correspondence. *Indian journal of pediatrics*. 2016;83(9):1054.
  18. Hu P, Guan Y, Fan XC, Lu FY, Song LM. Incomplete Kawasaki disease induced by measles in a 6-month-old male infant. *International journal of dermatology*. 2016;55(1):34-36.
  19. Jagadeesh A, Krishnamurthy S, Mahadevan S. Kawasaki Disease in a 2-year-old Child with Dengue Fever. *Indian journal of pediatrics*. 2016;83(6):602-3
  20. Weng KP, Cheng-Chung Wei J, Hung YM, et al. Enterovirus Infection and Subsequent Risk of Kawasaki Disease: A Population-based Cohort Study. *The Pediatric infectious disease journal*. 2018;37(4):310-15.
  21. Guleria S, Jindal AK, Pandiarajan V, Singh MP, Singh S. Dengue-Triggered Kawasaki Disease: A Report of 2 Cases. *J Clin Rheumatol*. 2018;24(7):401-4.
  22. Thissen JB, Isshiki M, Jaing C, et al. A novel variant of torque teno virus 7 identified in patients with Kawasaki disease. *PloS one*. 2018;13(12):e0209683.

23. Wang J, Sun F, Deng HL, Liu RQ. Influenza A (H1N1) pdm09 virus infection in a patient with incomplete Kawasaki disease: A case report. *Medicine*. 2019;98(15):e15009.
24. Maggio MC, Cimaz R, Alaimo A, Comparato C, Di Lisi D, Corsello G. Kawasaki disease triggered by parvovirus infection: an atypical case report of two siblings. *Journal of medical case reports*. 2019;13(1):104.
25. Kim JH, Yu JJ, Lee J, et al. Detection rate and clinical impact of respiratory viruses in children with Kawasaki disease. *Korean J Pediatr*. 2012; 55:470-473.
26. Chang LY, Lu CY, Shao PL, Lee PI, Lin MT , Fan TY, Cheng AL, Lee WL, Hu JJ, Yeh SJ, Chang CC, Chiang BL, Wu MH, Huang LM. Viral infections associated with Kawasaki disease. *J Formos Med Assoc*. 2014; 113(3):148-54.
27. Turnier JL, Anderson MS, Heizer HR, Jone PN, Glode MP, Dominguez SR. Concurrent Respiratory Viruses and Kawasaki Disease. *Pediatrics*. 2015;136:e609-614.
28. Tersalvi G, Vicenzi M, Calabretta D, Biasco L, Pedrazzini G, Winterton D. Elevated troponin in patients with Coronavirus Disease 2019 (COVID-19): possible mechanisms. *Journal of Cardiac Failure*. 2020; 1-16.
29. Moher D, Shamseer L, Clarke M, et al. Preferred reporting items for systematic review and meta-analysis protocols (PRISMA-P) 2015 statement. *Syst Rev*. 2015;4(1):1. Published 2015 Jan 1.
30. Pithon MM, Santanna LIDA, Baião FCS, Santos RL, Coqueiro RS, Maia LC. Assessment of the effectiveness of mouthwashes in reducing cariogenic biofilm in orthodontic patients: a systematic review. 2015; 43:297–308.

31. Jones GV, Milles M, Suarez D, Hogan AC, Yeh D, Segal BJ, Nguyen LE, Barsh RG, Maskatia s, Mathew R. COVID-19 and Kawasaki Disease: Novel Virus and Novel Case. *Hospital Pediatrics*. *Hospital Pediatrics*. 2020; 1-11.
32. Rowley AH, Shulman ST. The Epidemiology and Pathogenesis of Kawasaki Disease. *Frontiers in pediatrics*. 2018;6:374.
33. Almeida RGD, Goldenzon AV, Rodrigues MCF., Sztajnbok FR, Elsas MICG, Oliveira SKFD. Perfil da doença de Kawasaki em crianças encaminhadas para dois serviços de reumatologia pediátrica do Rio de Janeiro, Brasil. *Bras J Rheumatol*. 2010; 50(5): 529-38.
34. Schroeder, AR, Wilson KM, Ralston AL. COVID-19 and Kawasaki Disease: Finding the Signal in the Noise. *Hosp Pediatr*. 2020;
35. Verdoni L, Mazza A, Gervasoni A, et al. An outbreak of severe Kawasaki-like disease at the Italian epicentre of the SARS-CoV-2 epidemic: an observational cohort study. *The Lancet*. 2020.
36. Dong Y, Mo X, Hu Y, et al. Epidemiological Characteristics of 2143 Pediatric Patients With 2019 Coronavirus Disease in China. *Pediatrics*. 2020.
37. Viner RM, Whittaker E. Kawasaki-like Disease: Emerging Complication During the COVID-19 Pandemic. *The Lancet*. 2020

**TABELA 1.** Descrição dos componentes do PICOS

<b>Acrônimo</b>	<b>Definição</b>
<b>P</b>	Crianças
<b>I</b>	Doença de Kawasaki
<b>C</b>	Associação
<b>O</b>	Coronavírus
<b>S</b>	Estudo descritivo Estudo transversal Estudo observacional

Fonte: Desenvolvido pelos autores.

**TABELA 2.** Síntese dos critérios de inclusão/exclusão

<b>Crítérios de Inclusão</b>	
<b>Delineamento</b>	Relatos de casos Estudos de casos e controle Ensaios clínicos controlados Estudos de coorte Estudos em triagem Estudos observacionais
<b>Localização</b>	Sem Restrição
<b>Idioma</b>	Sem restrição
<b>Crítérios de Exclusão</b>	
<b>Delineamento</b>	Cartas ao editor Diretrizes Revisões de literatura Revisões sistemáticas

	Meta-análises
<b>Estudos</b>	Estudos pouco claros Mal descritos ou inadequados
<b>Forma de publicação</b>	Apenas resumo

Fonte: Desenvolvido pelos autores.

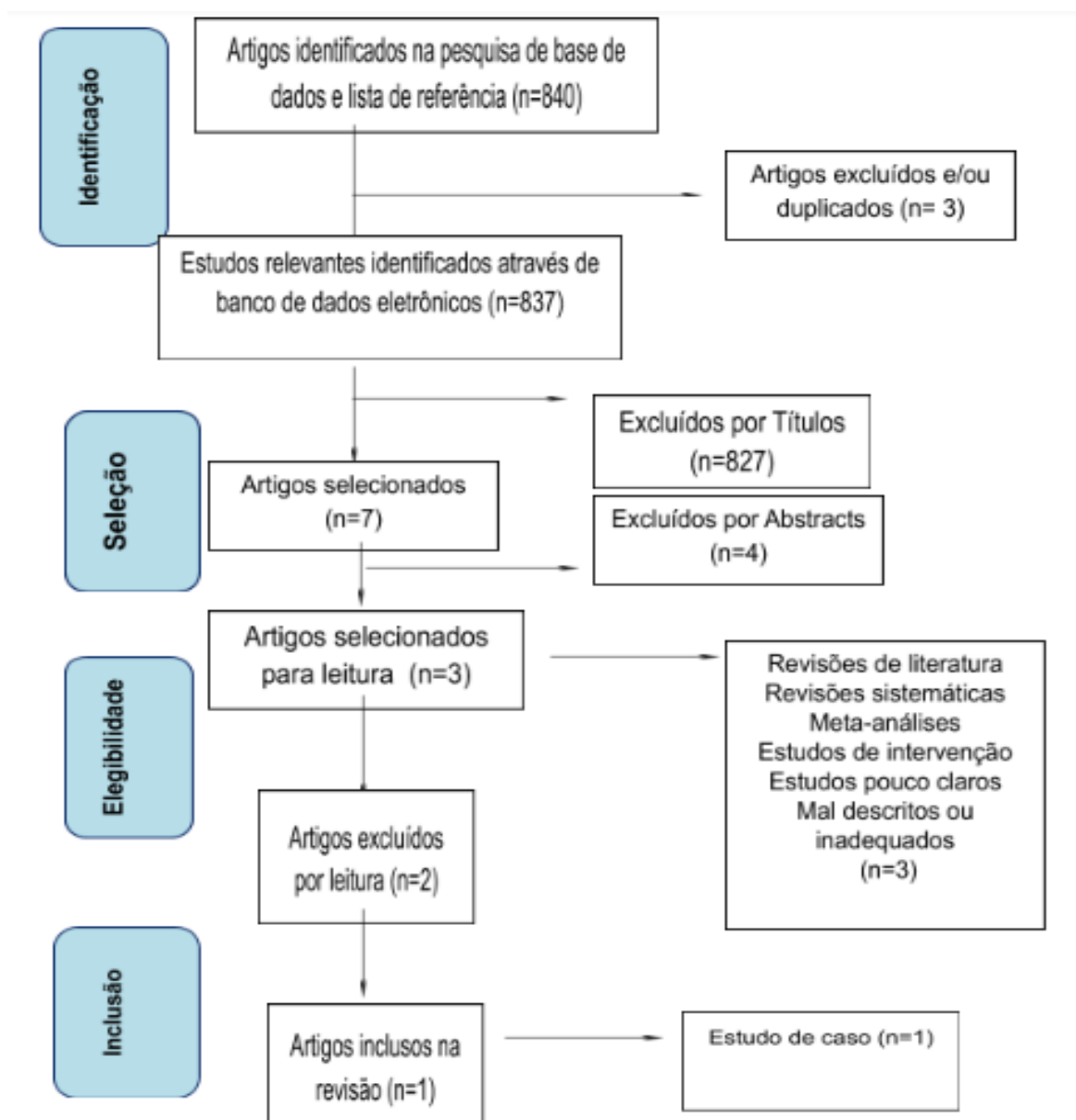
**TABELA 3.** Síntese dos resultados encontrados no artigo incluído na revisão

Autor/ Ano/ Local de realização/Tipo de Estudo	Objetivo	Resultados	Condutas/Conclusão
Jones, et al (2020)  Estados Unidos  Estudo de Caso	Descrever o caso de um paciente pediátrico diagnosticado e tratado de DK no cenário de infecção confirmada por COVID-19	<p><b>*Temperatura Corporal:</b> 38,3°C acima de 4 dias</p> <p><b>*Hemograma:</b> PCR ↑ 13,3mg/dl; hiponatremia; anemia normocítica; hipoalbuminemia; ↑ taxa de sedimentação de eritrócitos</p> <p><b>*Parâmetros Hemodinâmicos:</b> taquicardia sinusal (200bpm) e taquipnéia</p> <p><b>*Parâmetros de Oxigenação e Avaliação Respiratória:</b> SpO<sub>2</sub> - 100%; retrações subcostais leves; pequena opacidade em base de pulmão esquerdo</p> <p><b>*Ecocardiograma:</b> - sem evidência de dilatação coronária, sem derrame pericárdico e com função valvar e ventricular normal.</p> <p><b>*Testagem para Influenza:</b> negativo</p> <p><b>*Testagem para COVID – 19:</b> positivos</p> <p><b>*Avaliação com sinais evidenciados de:</b> Irritabilidade, conjuntivite, erupções cutâneas, lábios secos e rachados. Inchaço nas mãos e membros inferiores</p>	<p>- Paciente tratada com uma dose única de 2g / kg de imunoglobulina intravenosa (IVIG) e alta dose de ácido acetilsalicílico (ASA 20mg / kg quatro vezes ao dia)</p> <p>- Curso clínico para COVID-19 de grau leve</p> <p>- Por se tratar da descrição de um único caso, é necessário estudos mais detalhados de pacientes pediátricos diagnosticados com COVID-19, principalmente no que se refere à associação com DK.</p>

**Legenda:** DK = Doença de Kawasaki; COVID-19 = Coronavírus; SpO<sub>2</sub> – saturação parcial de oxigênio; °C – graus celsius; bpm – batimentos por minuto; ↑ elevado; mg/dl – miligramas por decilitros;

**Fonte:** Jones, et al., 2020

**FIGURA 1.** Fluxograma de busca e análise dos artigos



Fonte: Desenvolvido pelos autores.