

COVID-19 E REPERCUSSÕES EXTRA-PULMONARES: MANIFESTAÇÕES CARDIOVASCULARES E NEUROLÓGICAS EM PACIENTES DE ZERO A 19 ANOS**COVID-19 AND EXTRA-PULMONARY REPERCUSSIONS: CARDIOVASCULAR AND NEUROLOGICAL MANIFESTATIONS IN PATIENTS FROM ZERO TO 19 YEARS****COVID-19 Y REPERCUSIONES EXTRAPULMONAR: MANIFESTACIONES CARDIOVASCULARES Y NEUROLÓGICAS EN PACIENTES DE CERO A 19 AÑOS**

Brena Shellem Bessa de Oliveira¹
Rhaiany Kelly Lopes de Oliveira²
Francisca Elisângela Teixeira Lima³
Nila Larisse Silva de Albuquerque⁴
Maria Vera Lúcia Moreira Leitão Cardoso⁵
Nirla Gomes Guedes⁶

¹ Universidade Federal do Ceará, Fortaleza, Brasil. <https://orcid.org/0000-0001-6142-1421>

² Universidade Federal do Ceará, Fortaleza, Brasil. <https://orcid.org/0000-0002-5404-2287>

³ Universidade Federal do Ceará, Fortaleza, Brasil. <https://orcid.org/0000-0002-7543-6947>

⁴ Universidade Federal do Ceará, Fortaleza, Brasil. <https://orcid.org/0000-0002-9060-2296>

⁵ Universidade Federal do Ceará, Fortaleza, Brasil. <https://orcid.org/0000-0002-0481-6440>

⁶ Universidade Federal do Ceará, Fortaleza, Brasil. <https://orcid.org/0000-0003-0405-7517>

Autor correspondente

Brena Shellem Bessa de Oliveira
Rua Érico Mota, nº 241, Apto 201,
Parquelândia, Fortaleza, Ceará, Brasil.
CEP: 60450-175. E-mail:
brenashellem@alu.ufc.br

Fomento e Agradecimento: À
Coordenação de Aperfeiçoamento de
Pessoal de Nível Superior - CAPES

Submissão: 19-09-2022

Aprovado: 15-03-2023

RESUMO

Objetivo: Identificar na literatura científica as manifestações cardiovasculares e neurológicas em crianças e adolescentes com COVID-19. **Método:** Revisão integrativa da literatura realizada nas bases de dados Medline/PubMed, LILACS, Web of Science, Scopus; Cochrane e Cinahl. A seleção dos estudos foi feita de forma independente por dois pesquisadores. A coleta de informações baseou-se em um instrumento criado pelos autores contendo informações sobre a caracterização do estudo, método utilizado pelos autores, principais resultados e conclusões. A apresentação dos resultados foi feita de forma descritiva. **Resultados:** Foram identificadas 4431 produções, dessas 75 compuseram esta revisão. As manifestações cardiovasculares mais relatadas nos artigos foram: insuficiência cardíaca (37,5%) dilatação/ectasia de artérias coronárias ou aneurisma (27,5%) e taquicardia (27,5%); e as principais manifestações neurológicas foram: convulsões (45,2%), cefaleia (40,3%), encefalite/encefalopatia (30,6%) e Hemorragias/AVC (30,6%). **Conclusão:** Os profissionais de saúde que atuam na linha de frente na pandemia da COVID-19 precisam conhecer estas manifestações cardiovasculares e neurológicas e suas possíveis complicações para que medidas precoces sejam tomadas de forma efetiva. **Palavras-chave:** COVID-19; Doenças Cardiovasculares; Doenças do Sistema Nervoso; Criança; Adolescente.

ABSTRACT

Objective: To identify in the scientific literature the cardiovascular and neurological manifestations in children and adolescents with COVID-19. **Method:** Integrative literature review carried out in Medline/PubMed, LILACS, Web of Science, Scopus databases; Cochrane and Cinahl. The selection of studies was carried out independently by two researchers. The collection of information was based on an instrument created by the authors containing information on the characterization of the study, method used by the authors, main results and conclusions. The presentation of the results was done in a descriptive way. **Results:** 4431 productions were identified, of these 75 composed this review. The most reported cardiovascular manifestations in the articles were: heart failure (37.5%) dilation/ectasia of coronary arteries or aneurysm (27.5%) and tachycardia (27.5%); and the main neurological manifestations were: seizures (45.2%), headache (40.3%), encephalitis/encephalopathy (30.6%) and Hemorrhages/stroke (30.6%). **Conclusion:** Health professionals working on the front lines of the COVID-19 pandemic need to know these cardiovascular and neurological manifestations and their possible complications so that early measures can be taken effectively. **Keywords:** COVID-19; Cardiovascular Diseases; Nervous System Diseases; Child; Adolescent.

RESUMEN

Objetivo: Identificar en la literatura científica las manifestaciones cardiovasculares y neurológicas en niños y adolescentes con COVID-19. **Método:** Revisión integrativa de la literatura realizada en las bases de datos Medline/PubMed, LILACS, Web of Science, Scopus; Cochrane y Cinahl. La selección de los estudios fue realizada de forma independiente por dos investigadores. La recolección de información se basó en un instrumento creado por los autores que contiene información sobre la caracterización del estudio, método utilizado por los autores, principales resultados y conclusiones. La presentación de los resultados se hizo de forma descriptiva. **Resultados:** se identificaron 4431 producciones, de estas 75 componían esta reseña. Las manifestaciones cardiovasculares más relatadas en los artículos fueron: insuficiencia cardíaca (37,5%), dilatación/ectasia de arterias coronarias o aneurisma (27,5%) y taquicardia (27,5%); y las principales manifestaciones neurológicas fueron: convulsiones (45,2%), cefalea (40,3%), encefalitis/encefalopatía (30,6%) y hemorragias/ictus (30,6%). **Conclusión:** Los profesionales de la salud que trabajan en la primera línea de la pandemia de COVID-19 necesitan conocer estas manifestaciones cardiovasculares y neurológicas y sus posibles complicaciones para poder tomar medidas tempranas de manera efectiva. **Palabras clave:** COVID-19; Enfermedades Cardiovasculares; Enfermedades del Sistema Nervioso; Niño; Adolescente.

INTRODUÇÃO

A doença Coronavirus Disease 2019 (COVID-19), causada pelo Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 (SARS-CoV-2), tem sido considerada, nos últimos três anos (2020-2022), com um dos principais problemas de saúde pública¹. Além de ocasionar manifestações semelhantes às infecções pulmonares (tosse, dor de garganta, febre, rinorreia dispneia, fadiga, mal-estar), também têm sido descritas na literatura a ocorrência de sinais e sintomas multissistêmicos, os quais merecem atenção da equipe de saúde e da gestão pública²⁻³.

Em adultos estão sendo relatadas manifestações cardíacas na COVID-19, como lesão miocárdica e miocardite grave com disfunção sistólica ventricular esquerda. Em uma coorte clínica de COVID-19 desenvolvida em 2019, foi observada lesão cardíaca aguda em 7,2% e arritmia em 16,7% dos adultos e foi relacionada ao pior prognóstico⁴. Pacientes adultos que tiveram lesão cardíaca aguda (troponinas cardíacas elevadas) tiveram maior incidência de complicações, como arritmias com risco de morte, disfunção de múltiplos órgãos, síndrome do desconforto respiratório agudo (SDRA), coagulopatia sistêmica e maior mortalidade².

Mais de um terço (36,4%) dos pacientes internados para COVID-19 podem apresentar manifestações neurológicas centrais e periféricas. Dentre as primeiras, estão tonturas e cefaleias e, entre as últimas, alterações no paladar e no olfato. As manifestações neurológicas são mais comuns em pacientes com pneumonia grave, incluindo acidente vascular cerebral e hemorragias cerebrais. Nesse contexto, também podem ocorrer crises epiléticas focais⁵.

No público pediátrico são descritas uma variedade de manifestações clínicas da COVID-19, uma vez que a doença pode acometer quaisquer aparelhos e sistemas. São relatados desde quadros assintomáticos até quadros mais graves que evoluem para óbitos, cujos sintomas mais comumente relatados são os respiratórios e gastrointestinais. Entretanto, recentemente foram descritas as síndromes inflamatórias associadas à COVID-19⁶.

Embora em menor proporção, casos graves ou críticos da COVID-19 podem ocorrer em pacientes pediátricos e resultar em morte. Manifestações neurovasculares foram detectadas como fortes marcadores de prognóstico de mau resultado⁷. Diante disso, urge a necessidade de desenvolvimento de estudos que visem compilar e compreender as manifestações cardiovasculares e neurológicas associadas à COVID-19 presentes em pacientes pediátricos, bem como suas prevalências, fisiopatologias, fenótipos e implicações prognósticas.

Assim, acredita-se que uma revisão da literatura, com foco nos aspectos neurológicos e cardíacos associados à COVID-19, pode contribuir para o acesso mais rápido e fácil ao que tem sido relatado pela comunidade científica e facilitar a compreensão, bem os profissionais da saúde na tomada de decisão clínica durante esse período de pandemia, uma vez que o SARS-CoV-2 é um vírus recém-descoberto e o

conhecimento sobre ele está em constante evolução. Isto posto, tem-se como objetivo: identificar na literatura científica as manifestações cardiovasculares e neurológicas em crianças e adolescentes com COVID-19.

MÉTODO

Trata-se de uma revisão integrativa, estruturada a partir do tema manifestações clínicas cardiovasculares e neurológicas na COVID-19 em crianças e adolescentes (zero a 19 anos). Para tanto, foram seguidas as seguintes etapas: elaboração da questão de pesquisa, amostragem ou busca na literatura dos estudos primários, extração de dados, avaliação dos estudos primários incluídos, interpretação dos resultados, apresentação da revisão⁸.

A elaboração da pergunta norteadora baseou-se na estratégia TQO, composta por três categorias que correspondem respectivamente ao: Tema - assunto principal da pesquisa; Qualificador - características ou situações associadas à temática ou objeto do estudo; e Objeto - indivíduo, população, instituição, dentre outros⁹.

Dessa forma, conferiu-se ao elemento T manifestações cardiovasculares e/ou neurológicas; para o Q infecção por SARS-CoV-2 com confirmação obtida por meio da reação em cadeia da polimerase de transcrição reversa (RT-PCR) de amostras de nasofaringe, garganta, sangue ou fezes, ou teste de anticorpos (IgM, IgG); e para o O crianças e adolescentes Assim, chegou-se a seguinte questão norteadora: quais as manifestações cardiovasculares e neurológicas podem estar presentes em crianças e adolescentes com COVID-19 descritas na literatura científica?

Como critérios de inclusão adotaram-se: estudos publicados em inglês, português ou espanhol nas fontes de dados selecionadas no estudo e que abordaram as manifestações cardiovasculares e neurológicas da COVID-19 em pacientes menores de 19 anos. Já como critérios de exclusão selecionaram-se: publicações indisponíveis na íntegra ou duplicadas, artigos de revisão, resumos de conferências, artigo de opinião e editorial.

A coleta de dados foi realizada nas seguintes bases de dados: *National Library of Medicine National Institutes of Health* (Medline/PubMed); Literatura Latino-americana e do Caribe em Ciências da Saúde (LILACS); *Web of Science*; Scopus; Índice Cumulativo de Enfermagem e Literatura Aliada em Saúde (Cinahl). Enfatiza-se que foi realizada a busca manual de referências de estudos primários que compuseram este estudo para minimizar o risco de viés de seleção, ou seja, todas as referências listadas ao final dos artigos foram avaliadas a fim de identificar publicações pertinentes à temática do estudo que, por algum motivo, não foram recrutadas na busca inicial realizada nas bases de dados selecionadas.

Para identificação dos estudos foi elaborada uma estratégia de busca, cuja sequência e cruzamentos foram padronizados previamente por dois pesquisadores, os quais realizaram a busca de forma simultânea

e independente. Para a interação dos termos foram utilizados os operadores lógicos booleanos “AND” e “OR”, conforme descrito no Quadro 1.

Quadro 1 - Estratégias de busca utilizadas conforme cada base de dados e manifestações clínicas.

BASE	Manifestações Neurológicas
SCOPUS	("Nervous System Diseases" OR "neurological symptoms" OR "also seizure" OR "encephalopathy" OR "encephalitis" OR "convulsion" OR "confusion" OR "stroke" OR "neuropsychiatric") AND ("2019 nov" OR "also SARS-CoV-2" OR "coronavirus") AND (children OR pediatric OR infant OR adolescent OR child)
MEDLINE/ PUBMED	("Nervous System Diseases") AND (COVID-19 OR SARS-CoV-2) AND (CHILDREN OR Adolescent)
CINAHL / WEB OF SCIENCE	("Nervous System Diseases" OR "neurological symptoms" OR "also seizure" OR "encephalopathy" OR "encephalitis" OR "convulsion" OR "confusion" OR "stroke" OR "neuropsychiatric") AND (COVID-19 OR SARS-CoV-2 OR 2019-nCoV) AND (children OR pediatric OR infant OR adolescent OR child)
LILACS	("Doenças do sistema nervoso") AND (Criança OR Adolescente) AND (COVID-19 OR SARS-CoV-2)
	Manifestações Cardiovasculares
SCOPUS	("Cardiovascular diseases") AND ("2019 nov" OR "also SARS-CoV-2" OR "coronavirus") AND (children OR pediatric OR infant OR adolescent OR child)
MEDLINE/ PUBMED	("Cardiovascular Diseases") AND (COVID-19) AND (Child OR Adolescent)
CINAHL/ WEB OF SCIENCE	("Cardiovascular Diseases" OR "myocardial dysfunction" OR "pericarditis" OR "valvulitis" OR "coronary abnormalities" OR "evidence of coagulopathy") AND (COVID-19 OR SARS-CoV-2 OR 2019-nCoV) AND (Children OR pediatric OR infant OR adolescent OR child)
LILACS	("Doenças cardiovasculares") AND (COVID-19 OR SARS-CoV-2) AND (Criança OR adolescente).

Fonte: Autoria Própria.

Após a identificação dos estudos, as produções repetidas foram identificadas pelo software Rayyan. Enfatiza-se que a exportação dos estudos para este gerenciador de referências e a remoção de duplicatas priorizou as bases específicas de enfermagem (CINAHL) e saúde (Medline/Pubmed e LILACS), seguidas das inespecíficas (*Web of Science*; Scopus).

Após exclusão das publicações duplicadas, foi feita a leitura de título e resumo dos estudos remanescentes buscando incluir na revisão aqueles que atendiam aos critérios de elegibilidade. Ressalta-se que essa etapa também foi realizada por dois pesquisadores de forma independente, sendo que casos de divergências foram resolvidos pelo consenso dos pesquisadores.

Depois da etapa de pré-análise, leitura de títulos e resumos, as produções incluídas passaram por um processo de leitura na íntegra para extração das seguintes informações: base de dados, característica da amostra, tipo de publicação, nível de evidência, data de publicação, manifestações cardiovasculares e neurológicas presentes em crianças e adolescentes com COVID-19.

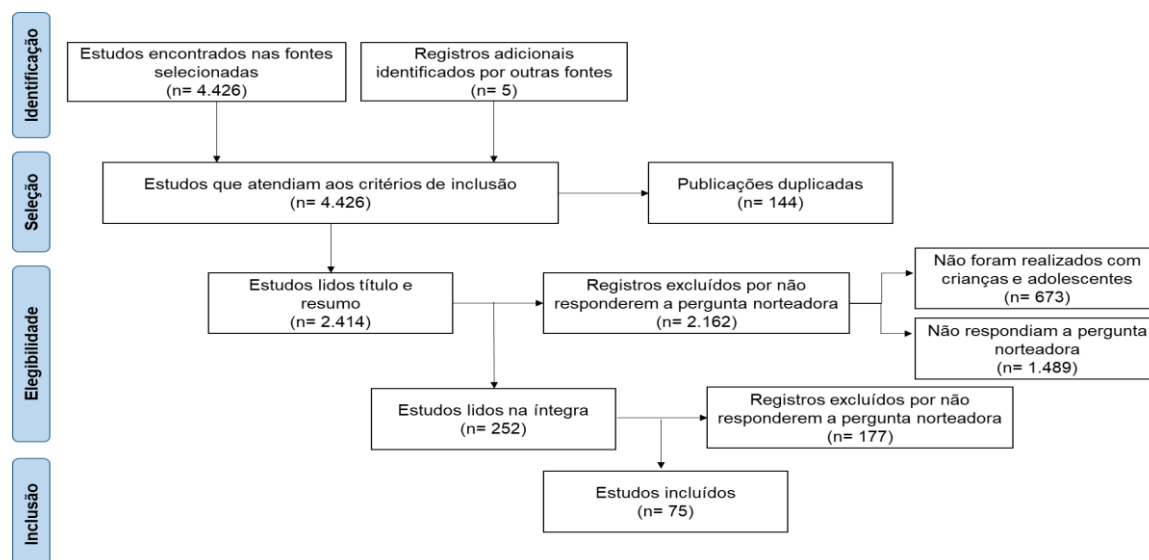
Para determinar o nível de evidência das produções foi utilizada a seguinte classificação: nível I - metanálises de estudos controlados e randomizados; nível II - estudos experimentais; nível III - estudos quase experimentais; nível IV - estudos descritivos, não experimentais ou de abordagem qualitativa; nível V - relatos de casos ou experiência; nível VI - consenso e opinião de especialistas¹⁰.

Não houve necessidade de submissão ao Comitê de Ética em Pesquisa, pois trata-se de uma revisão de literatura. Todavia, ressalta-se que foram mantidas as ideias originais dos autores no processo de síntese de suas pesquisas, com citação da autoria.

RESULTADOS

Identificaram-se um total de 4.431 produções, das quais 4.426 foram provenientes das fontes de dados selecionadas previamente (SCOPUS= 1.246; CINAHL= 137; Medline/PubMed= 2.477; *Web of Science*= 555; LILACS= 11) e cinco foram identificadas mediante leitura das referências das produções primárias. Desses, 2.558 atenderam aos critérios de elegibilidade propostos neste estudo. Ressalta-se que 144 trabalhos foram excluídos por duplicação nas bases de dados, enquanto que os demais passaram pelo processo de leitura de título e resumo que resultou na exclusão de 2.162 produções por não responderem à pergunta norteadora. Os 252 estudos remanescentes foram submetidos a etapa de leitura integral, resultando na inclusão de 75 artigos, como descrito na Figura 1.

Figura 1 – Fluxograma do processo de seleção dos estudos primários, adaptado do PRISMA



Das 75 produções incluídas, a maioria dos estudos estava escrito em língua inglesa (n= 74; 98,7%), foi desenvolvida nos Estados Unidos (n= 20; 26,7%), tratava-se de relatos de caso (n= 42; 56,0%), com nível de evidência V (n= 64; 85,3%). Na Tabela 1 é feita a apresentação da análise descritiva das publicações que compuseram a revisão.

Tabela 1 – Análise descritiva dos artigos incluídos na revisão, segundo ano de publicação, amostra, público-alvo, tipo de estudo, nível de evidência, país e idioma, Fortaleza, CE, Brasil, 2022. (n= 75)

Categoria	N	%	Média (±Desvio Padrão)
Ano			
2022	7	9,3	
2021	48	64,0	
2020	20	26,7	
Amostra			58,41(±31,56)
Público			
Criança	40	53,3	
Adolescente	15	20,0	
Criança e adolescente	20	26,7	
Tipo de Estudo			
Relato de Caso	42	56,0	
Série de casos	22	29,3	
Coorte	8	10,7	
Descritivo	3	4,0	
Nível de Evidência			
III	8	10,7	
IV	3	4,0	
V	64	85,3	
País			
Estados Unidos	19	25,3	
Reino Unido	8	10,7	
Itália	6	8,0	
Outros	42	56,0	

Idioma

Inglês	74	98,7
Espanhol	1	1,3

Fonte: Autoria Própria.

Com base na Tabela 2, verifica-se que as manifestações cardiovasculares que mais se repetiram nos estudos desta revisão foram: insuficiência cardíaca (n= 15; 37,5%) dilatação/ectasia de artérias coronárias ou aneurisma (n= 11; 27,5%) e taquicardia (n= 11; 27,5%). Ressalta-se que o quantitativo total e as porcentagens excederam o total de 40 e 100%, respectivamente, pois em um único artigo pôde-se identificar mais de uma manifestação cardiovascular, as quais são apresentadas a seguir. O mesmo ocorreu com a variável prognóstico, no qual em um mesmo estudo foram identificadas evoluções e desfechos distintos.

Tabela 2 – Análise descritiva das manifestações cardiovasculares e desfechos referidos nos artigos que compuseram a revisão. Fortaleza, CE, Brasil, 2022. (n= 40)

Variável	N	%
Manifestações Cardiovasculares		
Insuficiência cardíaca	15	37,5
Dilatação/ectasia de artérias coronárias ou aneurisma	11	27,5
Taquicardia	11	27,5
Insuficiência valvar	9	22,5
Derrame seroso	8	20,0
Choque	7	17,5
Hipotensão	7	17,5
Disfunção ventricular esquerda grave	5	12,5
Arritmias	4	10,0
Bradycardia	4	10,0
Cardiomegalia	4	10,0
Miocardite	3	7,5
Função do miocárdio prejudicada	3	7,5
Lesão miocárdica	3	7,5
Redução da função sistólica	3	7,5
Hipertensão	3	7,5
Infarto Agudo do Miocárdio (IAM)	2	5,0
Dor torácica	2	5,0
Pericardite	1	2,5
Dilatação do Ventrículo esquerdo	1	2,5
Edema de miocárdio	1	2,5
Sopro sistólico	1	2,5
Parada cardíaca	1	2,5
Trombo intracardíaco	1	2,5
Bloqueio atrioventricular transitório	1	2,5
Prognóstico		
Alta hospitalar	27	67,5
Internamento	02	5,0
Óbito	13	32,5
Não Informado	06	15,0

Fonte: Autoria Própria.

Dentre as principais manifestações neurológicas, destacaram-se: convulsões (n= 28; 45,2%), cefaleia (n= 25; 40,3%), encefalite/encefalopatia (n= 19; 30,6%) e Hemorragias/AVC (n= 19; 30,6%) (Tabela 3). Ressalta-se que o quantitativo total e as porcentagens excederam o total de 62 e 100%, respectivamente, pois em um único artigo pôde-se identificar mais de uma manifestação cardiovascular, as quais são apresentadas a seguir. O mesmo ocorreu com a variável prognóstico, no qual em um mesmo estudo foram identificadas evoluções e desfechos distintos.

Tabela 3 – Análise descritiva das manifestações cardiovasculares e desfechos referidos nos artigos que compuseram a revisão. Fortaleza, CE, Brasil, 2022. (n= 62)

Variável	N	%
Manifestações Neurológicas		
Convulsões	28	45,2
Cefaleia	25	40,3
Encefalite/Encefalopatia	19	30,6
Hemorragias/AVC	19	30,6
Alteração de consciência/estado mental	14	22,6
Alteração na fala	12	19,4
Hipotonia/fraqueza	9	14,5
Instabilidade da marcha/Ataxia	8	12,9
Sonolência/Letargia	7	11,3
Hemiparesia	6	9,7
Distúrbio do movimento	5	8,1
Disfunção VII par craniano (nervo facial) / Paralisia facial	5	8,1
Irritação meníngea/Menigismo	4	6,5
Movimentos involuntários	4	6,5
Edema cerebral	4	6,5
Alteração pupilar	4	6,5
Distorção facial	4	6,5
Confusão	4	6,5
Irritabilidade	4	6,5
Alteração ocular/visual	3	4,8
Hiporreatividade/Redução de reflexos	3	4,8
Agitação/Inquietação	3	4,8
Alteração de olfato e paladar	3	4,8
Encefalomielite	2	3,2
Cerebelite	2	3,2
Hipertonia	2	3,2
Hemiplegia completa	2	3,2
Tontura	2	3,2
Morte encefálica	2	3,2
Nistagmo	2	3,2
Diplopia	2	3,2
Paralisia do VI par craniano	2	3,2
Alteração psiquiátrica	2	3,2

Choro paroxístico	2	3,2
Disfagia	2	3,2
Meningoencefalite	1	1,6
Encefalomalácia	1	1,6
Dilatação dos ventrículos laterais	1	1,6
Alargamentos dos sulcos	1	1,6
Lesão cerebral citotóxica	1	1,6
Má sucção	1	1,6
Tetraplegia	1	1,6
Parestesia	1	1,6
Paralisia de Todd	1	1,6
Quadriparesia	1	1,6
Incapacidade de fechar completamente o olho direito	1	1,6
Papiledema	1	1,6
Fala incoerente	1	1,6
Déficit neurológico	1	1,6
Prognóstico		
Alta hospitalar	45	72,6
Internamento	03	4,8
Óbito	12	19,4
Não Informado	07	11,3

Fonte: Autoria Própria.

DISCUSSÃO

Desde o início da pandemia de COVID-19 pacientes infectados pelo SARS-CoV-2 começaram a apresentar sintomatologias clínicas extra-pulmonares, estas trouxeram implicações que interferiram diretamente na assistência e nos cuidados promovidos aos pacientes. Haja vista, o SARS-CoV-2 pode acometer outros órgãos, além dos pulmões, o que se configura como um fator de risco para alta mortalidade⁸⁶.

A ocorrência dessas manifestações parece estar diretamente associada ao fato de a enzima conversora de angiotensina 2 (ACE2), que funciona como um receptor de entrada utilizado pelo vírus para infectar as células ser expresso em muitos tecidos. Assim, possibilitando a este microorganismo ocasionar dano tecidual direto, além de dano endotelial, tromboinflamação e alteração de resposta imune, resultando na lesão de diversos órgãos⁵.

O SARS-CoV-2, assim como o SARS-CoV, reconhece a ACE2 como um receptor de entrada na célula hospedeira. A ACE2 é uma enzima metabólica importante no sistema renina-angiotensina que desempenha um papel central na manutenção da homeostase do coração e do cérebro⁸⁷.

Em crianças e adolescentes a COVID-19 demonstra ser menos agressiva e desencadear sintomas mais leves quando comparados aos adultos.⁸⁸ Isso pode ocorrer devido a fatores como: função reduzida dos receptores da ACE 2 neste público; citocinas menos ativas; e mutações no próprio vírus durante a

transmissão poderem reduzir sua virulência². No entanto, nesta revisão verificou-se que, assim como nos adultos o acometimento cardíaco e neurológico também se fez presente no público pediátrico e hebiátrico.

A fisiopatologia associada às manifestações cardiovasculares possivelmente é multifatorial. A lesão cardíaca pode ser secundária à hipóxia causada pela alteração nas trocas gasosas provenientes da pneumonia ocasionada pelo SARS-CoV-2. Essa hipóxia por sua vez tende a promover o metabolismo anaeróbico, acidose metabólica, produção de radicais livres e destruição da bicamada fosfolipídica das membranas miocárdicas⁸⁹. Além disso, o vírus pode promover absorção de íons cálcio pelos cardiomiócitos e consequente apoptose⁹⁰.

Essas alterações e complicações no coração também podem ser ocasionadas diretamente pelo vírus no tecido ou no endotélio, as quais podem ser verificadas pelo aumento de mediadores e marcadores inflamatórios, sendo demonstrado em pacientes que apresentam a doença em sua forma gravidade⁹¹. A tempestade de citocinas ou síndrome da resposta inflamatória sistêmica consiste em outro mecanismo provável de lesão no miocárdio⁹⁰.

Outras possíveis causas de lesão cardíaca que não são restritas à COVID-19 consistem em cardiomiopatia induzida por taquicardia após hipotensão prolongada⁵. Ambas as manifestações (taquicardia e/ou hipotensão) foram referidas em estudos incluídos nesta revisão.

Dentre as manifestações cardiovasculares mais prevalentes nos estudos, destacam-se as arritmias, que são eventos apresentados por crianças na fase aguda da doença grave de COVID-19. Estima-se que essas arritmias sejam resultado da hipóxia e desequilíbrio eletrolítico, os quais têm sido apresentados por crianças infectadas. No entanto, o mecanismo exato desta manifestação ainda não está claro e é incerto⁹².

É necessário ressaltar que alguns medicamentos antivirais e outros utilizados para combater a resposta imunológica excessiva também podem ocasionar danos cardíacos como arritmias e insuficiência cardíaca, fazendo-se premente o monitoramento e a avaliação destes possíveis efeitos colaterais⁹¹.

Também foi relatado nesta revisão o desenvolvimento de infarto e outros distúrbios de coagulação. O risco aumentado para hipercoagulabilidade tem demonstrado ser maior em pacientes com COVID-19, fato que levaria a um provável aumento destas manifestações⁵. Alterações em marcadores de coagulação foram relatados em diversas produções incluídas nessa revisão^{11-14,17-19,23,28,30}, o que ratifica tais associações.

Nesse contexto, um marcador importante de ser avaliado são as enzimas cardíacas como troponina e creatina quinase, que podem contribuir para o diagnóstico de complicações no coração, tendo em vista que pacientes têm apresentado aumento nestas, principalmente, quando apresentam infecção grave⁹³. Assim como em adultos a troponina I tem sido considerada um marcador de lesão miocárdica também em crianças, mesmo seu papel sendo menos definido neste público⁹⁰.

Além disso, algumas crianças podem apresentar o aumento das enzimas miocárdicas como a creatina quinase MB, mesmo sem apresentar indícios de doença cardíaca¹⁴. A correlação entre níveis de d-dímero e o aumento de proteínas cardíacas e maior gravidade da COVID-19 foram descritas na literatura⁹⁴. Dessa maneira, ratifica-se a importância de estes marcadores serem mensurados durante a assistência prestada ao paciente.

Níveis elevados de d-dímero e fibrinogênio no sangue consistem em uma resposta aos processos inflamatórios excessivos e têm se apresentado em estágios iniciais da COVID-19, enquanto que a coagulação intravascular disseminada se desenvolve em estágios mais avançados da infecção⁹⁵. Em virtude disso, a Sociedade Internacional de Hemostasia e Trombose tem recomendado a avaliação rotineira do hemograma completo, com diferencial de leucócitos, d-dímero, tempo de protrombina e fibrinogênio em pacientes hospitalizados com COVID-19⁹⁶.

Acredita-se que a COVID-19 grave apresenta-se em duas fases, a primeira inicia-se com uma disfunção orgânica com posterior descompensação aguda e depois apresenta um período de convalescença na qual as manifestações extrapulmonares se tornam mais visíveis (fase aguda e pós-aguda)⁸⁶. Outra repercussão não pulmonar que tem ganhado destaque à medida que a COVID-19 avança são as manifestações neurológicas.

A literatura aponta que o SARS-CoV-2 ganha entrada no SNC por duas maneiras: em primeiro lugar, por disseminação vascular sistêmica e, em segundo lugar, mais localmente através da lâmina cribiforme do osso etmóide, o que pode ou não ter implicações em relação a anosmia muito relatada por pacientes com COVID-19⁹⁷.

Um estudo desenvolvido em fevereiro de 2020 com 214 pacientes hospitalizados com SARS-CoV-2 da cidade de Wuhan, China, relatou que mais de um terço (36,4%) dos pacientes tinham algum grau de comprometimento neurológico, sugerindo que este poderia ser um componente subnotificado e negligenciado nos primeiros meses de disseminação da doença. Eles observaram que cefaleia e tontura foram as duas manifestações do SNC mais relatadas com 17% e 13%, respectivamente, apresentaram ainda, comprometimento da consciência, doença cerebrovascular aguda, ataxia e convulsões³. Contatou-se uma repetição dessas manifestações nos estudos incluídos.

As convulsões consistem em eventos que podem acometer crianças e, muitas vezes, estão associadas a quadros de infecções agudas, tais como infecções respiratórias e gastroenterites^{87,98}. Dentre os agentes etiológicos envolvidos no desenvolvimento de convulsões estão os coronavírus humanos, que ocasionam, em vias de regra, infecções sazonais. O tropismo destes microorganismos pelo sistema nervoso já foi descrito na literatura⁹⁹.

Complicações neurológicas mais significativas e potencialmente duradouras da SARS-CoV-2 foram destacadas em um estudo com 221 pacientes, dos quais 6% desenvolveram doença neurológica grave

como: acidente vascular cerebral isquêmico, hemorragia de trombose venosa cerebral, das quais uma significativa proporção teve como desfecho o óbito⁹⁰.

A diminuição do nível de consciência é uma manifestação neurológica indicativa de um prognóstico de COVID-19 grave. As causas podem variar de encefalopatia metabólica associada à hipóxia grave, ao estado pós-ictal após convulsões, à doença cerebrovascular aguda causada por endotelite e às alterações hematológicas subsequentes ou uma tempestade de citocinas resultando em encefalopatia necrosante hemorrágica (AHNE)¹⁰⁰.

Acredita-se que os sintomas neurológicos podem fazer parte da doença autoinflamatória sistêmica de acordo com os marcadores inflamatórios sistêmicos elevados. Sintomas neurológicos secundários às tempestades de citocinas foram relatados em 23 de 51 pacientes pediátricos e adultos jovens (45,1%) recebendo terapia com células T modificadas por receptor de antígeno quimérico¹⁰¹.

Os médicos do Hospital Wuhan Zhongnan, na China, observaram que os níveis sanguíneos de IL2, IL7, IL10, fator estimulador de colônias de granulócitos (GSCF), MCP1, proteína inflamatória de macrófagos (MIP) -1 α e TNF- α em doentes críticos com COVID-19 aumentaram significativamente, sugerindo que a tempestade de citocinas estava associada à gravidade da doença. A cascata de citocinas agrava o dano cerebral isquêmico e aumenta o risco de hemorragia intracerebral após o tratamento com ativador do plasminogênio tecidual¹⁰².

Se as manifestações neurológicas do SARS-CoV-2 são resultado direto das propriedades neuroinvasivas do vírus ou como consequência indireta da disfunção de múltiplos órgãos a jusante e bioquímica aberrante, ainda não foi totalmente compreendido, no entanto, muito provavelmente, é uma combinação de ambos.

Este estudo tem por limitação a inclusão de artigos com baixo nível de evidência, uma vez que a produção científica dessa doença nova está em permanente evolução e pela escassez de estudos envolvendo crianças e adolescentes. Além disso, a informação contida na maioria dos estudos desta revisão foi coletada de prontuários de crianças e adolescentes que estavam sintomáticos e hospitalizados, sendo essas informações passíveis de vieses.

CONCLUSÃO

Nesta revisão foi possível identificar as complicações cardiovasculares e neurológicas no público pediátrico e hebiátrico relatadas até o momento, apesar de as manifestações respiratórias serem mais frequentes na COVID-19. As manifestações cardiovasculares mais relatadas foram: insuficiência cardíaca, dilatação/ectasia de artérias coronárias ou aneurisma e taquicardia; e as principais manifestações

neurológicas foram: convulsões, cefaleia, encefalite/encefalopatia e hemorragias/AVC (n= 19; 30,6%). Frente a essa realidade apresentada, os profissionais de saúde de combate a linha de frente precisam estar cientes das manifestações extrapulmonares e suas possíveis complicações para que medidas precoces sejam tomadas em tempo oportuno.

Diante disso, são necessários estudos epidemiológicos com informações sólidas sobre caracteres clínicos e de manejo, com rigor metodológico que busquem descrever de forma completa como o SARS-CoV-2 afeta órgãos nobres de crianças e adolescentes.

REFERÊNCIAS

1. World Health Organization (WHO). WHO Coronavirus Disease (COVID-19) Dashboard. 2020 [cited 2020 Oct 28]. Available from: <https://covid19.who.int/>.
2. Wang D, Hu B, Hu C, Zhu F, Liu X, Zhang J, et al. Clinical Characteristics of 138 Hospitalized Patients With 2019 Novel Coronavirus–Infected Pneumonia in Wuhan, China. *JAMA* [Internet]. 2020 [cited 2020 Oct 28]; 323(11): 1061–69. Available from: <https://doi.org/10.1001/jama.2020.1585>
3. Mao L, Jin H, Wang M, Hu Y, Chen S, He Q, et al. Neurologic manifestations of hospitalized patients with coronavirus disease 2019 in Wuhan, China. *JAMA Neurol* [Internet]. 2020 [cited 2020 Oct 28]; 77(6):683–90. Available from: <https://doi.org/10.1001/jamaneurol.2020.1127>.
4. Inciardi RM, Lupi L, Zaccone G, Italia L, Raffo M, Tomasoni D, et al. Cardiac Involvement in a Patient With Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). *JAMA Cardiol* [Internet]. 2020 [cited 2020 Oct 28]; 5(7):819–24. Available from: <https://doi.org/10.1001/jamacardio.2020.1096>
5. Gupta A, Madhavan MV, Sehgal K, Nandini N, Shiwani M, Tejasav SS, et al. Extrapulmonary manifestations of COVID-19. *Nat Med* [Internet]. 2020 [cited 2020 Oct 28]; 26:1017–32. Available from: <https://doi.org/10.1038/s41591-020-0968-3>
6. Fundação Oswaldo Cruz (FIOCRUZ). Instituto Nacional de Saúde da Mulher, da Criança e do Adolescente Fernandes Figueira. COVID-19 e Saúde da Criança e do Adolescente. 2020 [cited 2020 Sep 28]. Available from: <https://portaldeboaspraticas.iff.fiocruz.br/atencaocrianca/covid-19-saude-crianca-e-adolescente>.
7. Sweid A, Hammoud B, Bekelis K, Missios S, Tjoumakaris SI, Gooch MR, et al. Cerebral ischemic and hemorrhagic complications of coronavirus disease 2019. *International Journal of Stroke* [Internet]. 2020 [cited 2020 Sep 28]; 15(7):733–42. Available from: <https://doi.org/10.1177/1747493020937189>
8. Mendes KDS, Silveira RCCP, Galvão CM. Revisão integrativa: método de pesquisa para a incorporação de evidências na saúde e na enfermagem. *Texto & Contexto Enfermagem* [Internet]. 2008 [cited 2020 Sep 30]; 17(4):758–64. Available from: <https://doi.org/10.1590/S0104-07072008000400018>
9. Araújo WCO. Recuperação da informação em saúde: construção, modelos e estratégias. *Convergências em Ciência da Informação* [Internet]. 2020 [cited 2020 Sep 30]; 3(2):100–34. Available from: <https://doi.org/10.33467/conci.v3i2.13447>
10. Melnyk B, Fineout-Overholt E. Evidence-based practice in nursing and healthcare: a guide to best practice. 3a. ed. Philadelphia (US): Wolters Kluwer; 2014.
11. García-Howard M, Herranz-Aguirre M, Moreno-Galarraga L, Urretavizcaya-Martínez M, Alegría-Echauri J, Gorriá-Redondo N, et al. Case Report: Benign Infantile Seizures Temporally Associated With COVID-19. *Front Pediatr*. [Internet]. 2020 [cited 2020 Sep 30]; 8(507):1–5. Available from: <https://doi.org/10.3389/fped.2020.00507>

12. Cai X, Ma Y, Li S, Chen Y, Rong Z, Li W. Clinical Characteristics of 5 COVID-19 Cases With Non-respiratory Symptoms as the First Manifestation in Children. *Front Pediatr*. [Internet]. 2020 [cited 2020 Sep 30]; 8:258. Available from: <https://doi.org/10.3389/fped.2020.00258>
13. Whittaker E, Bamford A, Kenny J, Kaforou M, Jones CE, Shah P, et al. Clinical Characteristics of 58 Children With a Pediatric Inflammatory Multisystem Syndrome Temporally Associated With SARS-CoV-2. *JAMA* [Internet]. 2020 [cited 2020 Oct 01]; 324(3):259–69. Available from: <https://doi.org/10.1001/jama.2020.10369>
14. Del Barba P, Canarutto D, Sala E, Frontino G, Guarneri MP, Camesasca C, et al. COVID-19 cardiac involvement in a 38-day old infant. *Pediatr Pulmonol* [Internet]. 2020 [cited 2020 Oct 01]; 55(8):1879–81. Available from: <https://doi.org/10.1002/ppul.24895>.
15. Farley M, Zuberi J. COVID-19 Precipitating Status Epilepticus in a Pediatric Patient. *Am J Case Rep* [Internet]. 2020 [cited 2020 oct 01];21:e925776. Available from: <https://doi.org/10.12659/AJCR.925776>
16. Needleman JS, Hanson AE. COVID-19-associated apnea and circumoral cyanosis in a 3-week-old. *BMC Pediatr* [Internet]. 2020 [cited 2020 Oct 01]; 20(1):382. Available from: <https://doi.org/10.1186/s12887-020-02282-8>
17. Cui Y, Tian M, Huang D, Wang X, Huang Y, Fan L, et al. A 55-Day-Old Female Infant Infected With 2019 Novel Coronavirus Disease: Presenting With Pneumonia, Liver Injury, and Heart Damage. *The Journal of Infectious Diseases* [Internet]. 2020 [cited 2020 Oct 01]; 221(11):1775–81. Available from: <https://doi.org/10.1093/infdis/jiaa113>
18. Trogen B, Gonzalez FJ, Shust GF. COVID-19-Associated Myocarditis in an Adolescent. *The Pediatric Infectious Disease Journal* [Internet]. 2020 [cited 2020 Oct 01]; 39(8):e204–e205. Available from: <https://doi.org/10.1097/INF.0000000000002788>
19. Chacón-Aguilar R, Osorio-Cámara JM, Sanjurjo-Jimenez I, González-González C, López-Carnero J, Pérez-Moneo B. COVID-19: Fever syndrome and neurological symptoms in a neonate. *An Pediatr (Engl Ed)* [Internet]. 2020 [cited 2020 Oct 01]; 92(6): 373–4. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.anpede.2020.04.001>
20. Conto-Palomino NM, Cabrera-Bueno ML, Vargas-Ponce KG, Rondón-Abuhadba EA, Atamari-Anahui N. Encephalitis associated with COVID-19 in a 13-year-old girl: A case report. *Medwave* [Internet]. 2020 [cited 2020 Oct 01]; 20(7):e7984. Available from: <https://doi.org/10.5867/medwave.2020.07.7984>.
21. Mcabee GN, Brosgol Y, Pavlakis S, Agha R, Gaffoor M. Encephalitis Associated with COVID-19 Infection in an 11-Year-Old Child. *Pediatr Neurol* [Internet]. 2020 [cited 2020 Oct 01]; 109:94. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.pediatrneurol.2020.04.013>
22. Tan YP, Tan BY, Pan J, Wu J, Zeng SZ, Wei HY. Epidemiologic and clinical characteristics of 10 children with coronavirus disease 2019 in Changsha, China. *J Clin Virol* [Internet]. 2020 [cited 2020 Oct 01]; 127:104353. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.jcv.2020.104353>
23. Riphagen S, Gomez X, Gonzalez-Martinez C, Wilkinson N, Theocharis P. Hyperinflammatory shock in children during COVID-19 pandemic. *Lancet* [Internet]. 2020 [cited 2020 Oct 01]; 395(10237):1607–08. Available from: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)31094-1](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)31094-1).
24. Kaushik S, Aydin SI, Derespina KR, Bansal PB, Kowalsky S, Trachtman R, 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 [cited 2020 Oct 01]; 224:24–9. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.jpeds.2020.06.045>
25. Feldstein LR, Rose EB, Horwitz SM, Collins JP, Newhams MM, Son MBF, et al. Overcoming COVID-19 Investigators; CDC COVID-19 Response Team. Multisystem Inflammatory Syndrome in

U.S. Children and Adolescents. *N Engl J Med.* [Internet]. 2020 [cited 2020 Oct 01];383(4):334-46. Available from: <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2021680>.

26. Abdel-Mannan O, Eyre M, Löbel U, Bamford A, Eltze C, Hameed B, et al. Neurologic and Radiographic Findings Associated With COVID-19 Infection in Children. *JAMA Neurol.* Published online [Internet]. Nov. 2020 [cited 2020 Oct 05];77(11):1440-45. doi: 10.1001/jamaneurol.2020.2687 Available from: <https://doi.org/10.1001/jamaneurol.2020.2687>

27. Schupper AJ, Yaeger KA, Morgenstern PF. Neurological manifestations of pediatric multi-system inflammatory syndrome potentially associated with COVID-19. *Childs Nerv Syst.* [Internet]. 2020 [cited 2020 Oct 05]; 36(8):1579-80. Available from: <https://doi.org/10.1007/s00381-020-04755-8>

28. Licciardi F, Pruccoli G, Denina M, Parodi E, Taglietto M, Rosati S, Montin D. SARS-CoV-2-Induced Kawasaki-Like Hyperinflammatory Syndrome: A Novel COVID Phenotype in Children. *Pediatrics* [Internet]. 2020 [cited 2020 Oct 05]; 146(2):e20201711. Available from: <https://doi.org/10.1542/peds.2020-1711>.

29. Dong Y, Mo X, Hu Y, Qi X, Jiangf A, Jiang Z, Tong S. Epidemiology of COVID-19 Among Children in China. *Pediatrics* [Internet]. 2020 [cited 2020 Oct 05]. 145(6):e20200702. Available from: <https://doi.org/10.1542/peds.2020-0702>

30. Sabatino J, Ferrero P, Chessa M, Bianco F, Ciliberti P, Secinaro A, et al. COVID-19 and Congenital Heart Disease: Results from a Nationwide Survey. *J Clin Med* [Internet]. 2020 [cited 2020 Oct 05]; 9(6):1774. Available from: <https://doi.org/10.3390/jcm9061774>

31. Toubiana J, Cohen JF, Brice J, Poirault C, Bajolle F et al. Distinctive Features of Kawasaki Disease Following SARS-CoV-2 Infection: a Controlled Study in Paris, France. *J imunol clínica.* 2021;41 (3): 526-35. <https://doi.org/10.1007/s10875-020-00941-0>

32. Mierzewska-Schmidt M, Baranowski A, Szymanska K, Ciaston M, Kuchar E, Ploski R, Kosinska J, Pagowska-Klimek I. The case of fatal acute hemorrhagic necrotizing encephalitis in a two-month-old boy with Covid-19. *Int J Infect Dis.* 2022 Mar;116:151-153. doi: 10.1016/j.ijid.2021.12.334

33. Knoflach K, Holzzapfel E, Roser T, Rudolph L, Paolini M, Muenchhoff M, Osterman A, Griese M, Kappler M and von Both U (2021) Case Report: Unilateral Sixth Cranial Nerve Palsy Associated With COVID-19 in a 2-year-old Child. *Front. Pediatr.* 9:756014. doi: 10.3389/fped.2021.756014

34. De Jacobis, I.T., Vona, R., Cittadini, C. et al. Clinical characteristics of children infected with SARS-CoV-2 in Italy. *Ital J Pediatr* 47, 90 (2021). <https://doi.org/10.1186/s13052-021-01045-0>

35. Cheraghali F, Barati L, Amanian D, Shahkar L, Najafinejad M, Naziri H, Shahabi S, Tabarraei A, Tahamtan A. A case series of pediatric COVID-19 with complicated symptoms in Iran. *Future Virol.* 2021 Sep;10.2217/fvl-2021-0091. doi: 10.2217/fvl-2021-0091.

36. Aljomah L, Almedlej S, Baarmah D, Altwaijri W, Alrumayyan A, Alrifai MT, Almuqbil M, Alshalaan M. Pediatrics COVID-19 and neurological manifestations: Single tertiary centre experience. *eNeurologicalSci.* 2021 Sep;24:100355. doi: 10.1016/j.ensci.2021.100355.

37. Bauer SC, Moral F, Preloger E, Spindler A, Roman M, Logan A, Sandage SJ, Manak C, Mitchell M. Pediatric COVID-19 Delirium: Case Report of 2 Adolescents. *WMJ.* 2021 Jul;120(2):131-136

38. Fragoso DC, Marx C, Dutra BG, da Silva CJ, da Silva PM, Martins Maia Junior AC, Tobara MC, Silva CA, Dias L, Polycarpo AC, Richtmann R. COVID-19 as a Cause of Acute Neonatal Encephalitis and Cerebral Cytotoxic Edema. *Pediatr Infect Dis J.* 2021 Jul 1;40(7):e270-e271. doi: 10.1097/INF.0000000000003145.

39. Khosravi B, Moradveisi B, Abedini M, Behzadi S, Karimi A. Stroke in a child with SARS-CoV-2 infection: A case report. *eNeurologicalSci.* 2021 Jun;23:100345. doi: 10.1016/j.ensci.2021.100345

40. Sharma S, Ruparelia J, Bhaskar S, Tiwari S, Nag VL, Panda S. Acute Fulminant Cerebellitis in Children with COVID-19 Infection: A Rare But Treatable Complication. *Pediatr Neurol*. 2021 Jun;119:45-47. doi: 10.1016/j.pediatrneurol.2021.03.004.
41. Zain S, Petropoulou K, Mirchia K, Hussien A, Mirchia K. COVID-19 as a rare cause of facial nerve neuritis in a pediatric patient. *Radiol Case Rep*. 2021 Jun;16(6):1400-1404. doi: 10.1016/j.radcr.2021.03.063.
42. Aghdam Mk, Bakhtiari H, Diaz DN, Eftekhari K. Neurological Manifestations of Novel Coronavirus Disease in a 2-Month-Old Infant: A Case Report. *J Pediatric Neurology*. 2021;19(03):210-12.
43. Corrêa DG, da Cruz LCH Jr. Critical illness-associated brain microhemorrhages in a child with multisystem inflammatory syndrome secondary to coronavirus disease 2019. *Pediatr Neonatol*. 2021 May;62(3):329-330. doi: 10.1016/j.pedneo.2021.01.007
44. Kishore R, Choudekar A, Xess AB, Dar L, Anand RK, Saxena A, Kabra SK. Dilated Cardiomyopathy in a Child with COVID-19. *Indian j pediatrics*. 2021; 88(3):278-9. <https://doi.org/10.1007/s12098-020-03524-4>
45. Ahsan N, Jafarpour S, Santoro JD. Myelin oligodendrocyte glycoprotein antibody encephalitis following severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 in a pediatric patient. *Clin Exp Pediatr*. 2021 Jun;64(6):310-312. doi: 10.3345/cep.2020.01963.
46. Kim MG, Stein AA, Overby P, Kleinman G, Nuoman R, Gulko E, Al-Mufti F, Pisapia JM, Muh CR. Fatal Cerebral Edema in a Child With COVID-19. *Pediatr Neurol*. 2021 Jan;114:77-78. doi: 10.1016/j.pediatrneurol.2020.
47. Tiwari L, Shekhar S, Bansal A, Kumar S. COVID-19 associated arterial ischaemic stroke and multisystem inflammatory syndrome in children: a case report. *Lancet Child Adolesc Health*. 2021 Jan;5(1):88-90. doi: 10.1016/S2352-4642(20)30314-X.
48. Ben-Shimol S, Livni G, Megged O, Greenberg D, Danino D, Youngster I et al. COVID-19 in a Subset of Hospitalized Children in Israel. *J Pediatric Infect Dis Soc*. 2021 Aug 17;10(7):757-765. doi: 10.1093/jpids/piab035.
49. Minocha PK, Phoon CKL, Verma S, Singh RK. Cardiac Findings in Pediatric Patients With Multisystem Inflammatory Syndrome in Children Associated With COVID-19. *Clin Pediatr (Phila)*. 2021 Feb;60(2):119-126. doi: 10.1177/0009922820961771.
50. Gupta S, Chopra N, Singh A, Gera R, Chellani H, Pandey R, Arora BS. Unusual Clinical Manifestations and Outcome of Multisystem Inflammatory Syndrome in Children (MIS-C) in a Tertiary Care Hospital of North India. *J Trop Pediatr*. 2021 Jan 29;67(1):fmaa127. doi: 10.1093/tropej/fmaa127.
51. De Avila C, Rauseo Lopez LF, Mandelia Y. Acute COVID-19 Infection Associated With Necrotizing Disseminated Acute Leukoencephalopathy and Brain Microhemorrhages in a Pediatric Patient. *Pediatr Infect Dis J*. 2021 Dec 1;40(12):e493-e496. doi: 10.1097/INF.0000000000003302.
52. More K, Aiyer S, Goti A, Parikh M, Sheikh S, Patel G, Kallem V, Soni R, Kumar P. Multisystem inflammatory syndrome in neonates (MIS-N) associated with SARS-CoV2 infection: a case series. *Eur J Pediatr*. 2022 May;181(5):1883-98. doi: 10.1007/s00431-022-04377-z.
53. Persson J, Shorofsky M, Leahy R, Friesen R, Khanna A, Cole L, Kim JS. ST-Elevation Myocardial Infarction due to Acute Thrombosis in an Adolescent With COVID-19. *Pediatrics*. 2021 Aug;148(2):e2020049793. doi: 10.1542/peds.2020-049793.
54. Bottari G, Confalone V, Cotugno N, Guzzo I, Perdichizzi S, Manno EC, Stoppa F, Cecchetti C. Efficacy of CytoSorb in a Pediatric Case of Severe Multisystem Inflammatory Syndrome (MIS-C): A Clinical Case Report. *Front Pediatr*. 2021 Jun 11;9:676298. doi: 10.3389/fped.2021.676298

55. Mannarino S, Raso I, Garbin M, Ghidoni E, Corti C, Goletto S et al. Cardiac dysfunction in Multisystem Inflammatory Syndrome in Children: An Italian single-center study. *Ital J Pediatr.* 2022 Feb 8;48(1):25. doi: 10.1186/s13052-021-01189-z
56. Eckard AR, Borow KM, Mack EH, Burke E, Atz AM. Remestemcel-L Therapy for COVID-19-Associated Multisystem Inflammatory Syndrome in Children. *Pediatrics.* 2021 May;147(5):e2020046573. doi: 10.1542/peds.2020-046573.
57. Çiftel M, Ateş N, Yılmaz O. Investigation of endothelial dysfunction and arterial stiffness in multisystem inflammatory syndrome in children. *Eur J Pediatr.* 2022 Jan;181(1):91-97. doi: 10.1007/s00431-021-04136-6.
58. Kucera F, Laurence C, Simmonds J, Gavela J, Bodnar T, Brogan P, Hoskote A, Skellett S, Moshal K, Bamford A, Khambadkone S. Cardiac outcomes in severe acute respiratory syndrome coronavirus-2-associated multisystem inflammatory syndrome at a tertiary paediatric hospital. *Cardiol Young.* 2021 Dec 10:1-7. doi: 10.1017/S104795112100456X
59. Sofuoğlu Aİ, Akçay N, Şevketoğlu E, Bektaş G. Pseudotumor Cerebri Syndrome as a Neurologic Involvement of Multisystem Inflammatory Syndrome in Children: A Case Report. *J Trop Pediatr.* 2021 Aug 27;67(4):fmab075. doi: 10.1093/tropej/fmab075.
60. Robinson, A; Chapman, L; Watts, W. Acute Disseminated Encephalomyelitis in a 2-Year-Old Patient Following COVID-19. *Journal of Pediatric Neurology.* 2022;20(05):346-50. doi: 10.1055/s-0041-1736602
61. Sen S, Samanta M, Biswas A, Sinhamahapatra TK. Orofacial dyskinesia with choreoathetoid movements caused by brainstem encephalitis: A rare complication of SARS-CoV-2-related multisystem inflammatory syndrome in children. *J Paediatr Child Health.* 2022 Feb 11:10.1111/jpc.15902. doi: 10.1111/jpc.15902
62. Regan W, O'Byrne L, Stewart K, Miller O, Pushparajah K, Theocharis P, Wong J, Rosenthal E. Electrocardiographic Changes in Children with Multisystem Inflammation Associated with COVID-19: Associated with Coronavirus Disease 2019. *J Pediatr.* 2021 Jul;234:27-32.e2. doi: 10.1016/j.jpeds.2020.12.033.
63. 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.* 2021 Nov 18;21(1):516. doi: 10.1186/s12887-021-02974-9.
64. de Miranda Henriques-Souza AM, de Melo ACMG, de Aguiar Coelho Silva Madeiro B, Freitas LF, Sampaio Rocha-Filho PA, Gonçalves FG. Acute disseminated encephalomyelitis in a COVID-19 pediatric patient. *Neuroradiology.* 2021 Jan;63(1):141-45. doi: 10.1007/s00234-020-02571-0
65. Appavu B, Deng D, Dowling MM, Garg S, Mangum T, Boerwinkle V, Abruzzo T. Arteritis and Large Vessel Occlusive Strokes in Children After COVID-19 Infection. *Pediatrics.* 2021 Mar;147(3):e2020023440. doi: 10.1542/peds.2020-023440.
66. Khan A, Chakravarty A, Jain A, Harish R, Naqishbandi R, Ishani T. Clinical Spectrum of Neurological Manifestations in Pediatric COVID-19 Illness: A Case Series. *J Trop Pediatr.* 2021 Jul 2;67(3):fmab059. doi: 10.1093/tropej/fmab059.
67. Kaushik S, Ahluwalia N, Gangadharan S, Esperenza M, Murthy R, Ofori-Amanfo G, Aydin SI. ECMO support in SARS-CoV2 multisystem inflammatory syndrome in children in a child. *Perfusion.* 2021 Jul;36(5):524-528. doi: 10.1177/0267659120954386.
68. Shahi, M. V.; Yousefzadegan, S.; Mahmoudabadi, R. Z.; Ahmadi, F.; Riahi, A. Is a Brain Stroke Caused by COVID-19 Seen Under Two Years of Age? A Case Report. *Turk J Neurol* 2021;27(Suppl 1):46-48. doi:10.4274/tnd.2021.42492.

69. Dilber B, Aydın ZGG, Yeşilbaş O, Sağ E, Aksoy NK, Gündoğmuş F, Küçükalioglu BP, Yılmaz SA, Demirhan YN, Çelik N, Karaca A, Ertem NY, Özdemir R, Aksoy Hİ, Öztürk EE, Saygın B, Acar FA. Neurological Manifestations of Pediatric Acute COVID Infections: A Single Center Experience. *J Trop Pediatr*. 2021 Jul 2;67(3):fmab062. doi: 10.1093/tropej/fmab062.
70. Anvekar P, Lohana P, Kalaiger AM, Ali SR, Galinde RS. The Unfamiliar Case of COVID-19 Induced Cerebral Venous Sinus Thrombosis in a Pediatric Patient. *Cureus*. 2021 Aug 16;13(8):e17209. doi: 10.7759/cureus.17209.
71. Bhavsar SM, Agarwal S, Lewis R, Ganta A, Roshchina YS, Clouser KN, Baer AZ, Gliksman F, Piwoz JA. COVID-19 Infection Associated With Encephalitis in an Adolescent. *Neurol Clin Pract*. 2021 Apr;11(2):e189-e192. doi: 10.1212/CPJ.0000000000000911.
72. Krueger MB, Montenegro RC, de Araújo Coimbra PP, de Queiroz Lemos L, Fiorenza RM, da Silva Fernandes CJ, Pessoa MSL, Rodrigues CL, da Cruz CG, de Araújo Verdiano V, de Carvalho Araújo FM, Braga-Neto P, Sobreira-Neto MA. A wide spectrum of neurological manifestations in pediatrics patients with the COVID-19 infection: a case series. *J Neurovirol*. 2021 Oct;27(5):782-786. doi: 10.1007/s13365-021-01004-9.
73. Vranka K, Ram D, West S, Chia WYE, Kurup P, Subramanian G, Tan HJ. Two Paediatric Patients with Encephalopathy and Concurrent COVID-19 Infection: Two Sides of the Same Coin? *Case Rep Neurol Med*. 2021 Mar 24;2021:6658000. doi: 10.1155/2021/6658000.
74. Chang J, Bulwa Z, Breit H, Cherian LJ, Connors JJ, Song SY, Dafer RM. Acute Large Vessel Ischemic Stroke in Patients With COVID-19-Related Multisystem Inflammatory Syndrome. *Pediatr Neurol*. 2022 Jan;126:104-107. doi: 10.1016/j.pediatrneurol.2021.09.013.
75. Mydam J, Midively S, Vallivedu Chennakesavulu P, Mydam A, Allepalli H, Depala K. Focal Seizures in a Child Following COVID-19 Infection: A Case Report. *Cureus*. 2022 Feb 10;14(2):e22083. doi: 10.7759/cureus.22083.
76. Mteshana PZ, Naidoo KD, Rowjee V, Hauptfleisch MPK, Dangor Z. Choreoathetosis and dystonia in a child with COVID-19 and multisystem inflammatory syndrome. *S Afr J Child Health* 2021;15(4):229-231. <https://doi.org/10.7196/SAJCH.2021.v15i4.1859>.
77. Salik I, Jacoby M. Carotid Artery Dissection and Hemorrhagic Stroke in the Setting of Multisystem Inflammatory Syndrome in Children. *Cureus*. 2021 Mar 1;13(3):e13640. doi: 10.7759/cureus.13640.
78. Poisson KE, Zygmunt A, Leino D, Fuller CE, Jones BV, Haslam D, Staat MA, Clay G, Ting TV, Wesselkamper K, Hallinan B, Standridge S, Day ME, McNeal M, Stevenson CB, Vawter-Lee M. Lethal Pediatric Cerebral Vasculitis Triggered by Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2. *Pediatr Neurol*. 2022 Feb;127:1-5. doi: 10.1016/j.pediatrneurol.2021.11.003.
79. Akçay N, Oğur M, Emin Menentoğlu M, İrem Sofuoğlu A, Boydağ Güvenç K, Bakirtaş Palabiyik F, Şevketoğlu E. Acute Cerebellitis in MIS-C: A Case Report. *Pediatr Infect Dis J*. 2022 Jan 1;41(1):e16-e18. doi: 10.1097/INF.0000000000003358
80. Shala N, Jashari F, Boshnjaku D, Shala A, Ibrahim P, Kukaj V, Dreshaj S. A 14-Year-Old Male Patient with Kawasaki Disease Presented with Stroke after COVID-19. *Case Rep Infect Dis*. 2021 Jun 12;2021:5576440. doi: 10.1155/2021/5576440.
81. Korkmazer B, Ozogul M, Hikmat E, Kilic H, Aygun F, Arslan S, Kizilkilic O, Kocer N. Posterior Reversible Encephalopathy Syndrome in a Pediatric COVID-19 Patient. *Pediatr Infect Dis J*. 2021 Jun 1;40(6):e240-e242. doi: 10.1097/INF.0000000000003130
82. Sa M, Mirza L, Carter M, Carlton Jones L, Gowda V, Handforth J, et al. Systemic Inflammation Is Associated With Neurologic Involvement in Pediatric Inflammatory Multisystem Syndrome Associated With SARS-CoV-2. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm*. 2021 Apr 13;8(4):e999. doi: 10.1212/NXI.0000000000000999.

83. McLendon LA, Rao CK, Da Hora CC, Islamovic F, Galan FN. Post-COVID-19 Acute Disseminated Encephalomyelitis in a 17-Month-Old. *Pediatrics*. 2021 Jun;147(6):e2020049678. doi: 10.1542/peds.2020-049678.
84. Alvarado-Socarras JL, Theurel-Martin D, Cruz-Hernandez M, Rodriguez-Morales AJ. Community-Acquired Neonatal SARS-CoV-2 Infection Associated with Neurological Symptoms in Colombia. *J Trop Pediatr*. 2021 Jan 29;67(1):fmab022. doi: 10.1093/tropej/fmab022.
85. Urso L, Distefano MG, Cambula G, Colomba AI, Nuzzo D, Picone P, Giacomazza D, Sicurella L. The case of encephalitis in a COVID-19 pediatric patient. *Neurol Sci*. 2022 Jan;43(1):105-112. doi: 10.1007/s10072-021-05670-9.
86. Papathanassoglou E, Pohar Manhas K, Kusi-Appiah E. Beyond Acute Respiratory Distress: Multiple Organ Effects and Early Rehabilitation in COVID-19. *The World of Critical Care Nursing*. [Internet]. 2020 [cited 2020 Oct 05];13(4):155-61. Available from: <http://dx.doi.org/10.1891/WFCCN-D-20-00008>
87. Zhang T, Ma J, Gan X, Xiao N. Are afebrile seizures associated with minor infections a single seizure category? A hospital-based prospective cohort study on outcomes of first afebrile seizure in early childhood. *Epilepsia* [Internet]. 2014 [cited 2020 Oct 05]; 55:1001–8. Available from: <https://doi.org/10.1111/epi.12651>
88. 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* [Internet]. 2020 [cited 2020 Oct 05]; 39(5):355-68. Available from: <https://doi.org/10.1097 / INF.0000000000002660>
89. Biondi-Zoccai G, Landoni G, Carnevale R, Cavarretta E, Sciarretta S, Frati G. SARS-CoV-2 and COVID-19: facing the pandemic together as citizens and cardiovascular practitioners. *Minerva Cardioangiol*. [Internet]. 2020 [cited 2020 Oct 05]; 68(2):61-4. Available from: <https://doi.org/10.23736/S0026-4725.20.05250-0>
90. Li H, Liu L, Zhang D, Xu J, Dai H, Tang N, et al. SARS-CoV-2 and viral sepsis: observations and hypotheses. *Lancet* [Internet]. 2020 [cited 2020 Oct 05]; 395:1517–20. Available from: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30920-X](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30920-X)
91. Sanna G, Serrau G, Bassareo PP, Neroni P, Fanos V, Marcialis MA, et al. Children's heart and COVID-19: Up-to-date evidence in the form of a systematic review. *Eur J Pediatr*. [Internet]. 2020 [cited 2020 Oct 05]; 179:1079–87. Available from: <https://doi.org/10.1007/s00431-020-03699-0>
92. Lakkireddy DR, Chung MK, Gopinathannair R, Patton KK, Gluckman TJ, Turagam M, et al. Guidance for cardiac electrophysiology during the coronavirus (COVID-19) pandemic from the Heart Rhythm Society COVID-19 Task Force; Electrophysiology Section of the American College of Cardiology; and the Electrocardiography and Arrhythmias Committee of the Council on Clinical Cardiology, American Heart Association. *Heart Rhythm*. [Internet]. 2020 [cited 2020 Oct 05]; 17(9): e233-e241. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.hrthm.2020.03.028>
93. Lippi G, Lavie CJ, Sanchis-Gomar F. Cardiac troponin in coronavirus disease 2019 (COVID-2019). *Prog Cardiovasc Dis*. [Internet]. 2020 [cited 2020 Oct 05]; 63(3):390–1. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.pcad.2020.03.001>
94. 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*. [Internet]. 2020 [cited 2020 Oct 05]; 395(10229):1054-6. Available from: [https://doi.org/10.1016 / S0140-6736 \(20\) 30566-3](https://doi.org/10.1016 / S0140-6736 (20) 30566-3)
95. Helms J, Tacquard C, Severac F, Leonard-Lorant I, Ohana M, Delabranche X, et al. High risk of thrombosis in patients with severe SARS-CoV-2 infection: a multicenter prospective cohort study. *Intensive Care Med* [Internet]. 2020 [cited 2020 Oct 05]; 46(6):1089–98. Available from: <https://doi.org/10.1007/s00134-020-06062-x>.

96. Thachil J, Tang N, Gando S, Falanga A, Cattaneo M, Levi M. et al. ISTH interim guidance on recognition and management of coagulopathy in COVID-19. *J. Thromb. Haemost.* [Internet]. 2020 [cited 2020 Oct 05]; 18(5):1023–6. Available from: <https://doi.org/10.1111/jth.14810>
97. Baig AM, Khaleeq A, Ali U, Syeda H. Evidence of the COVID-19 virus targeting the CNS: Tissue distribution, host–virus interaction, and proposed neurotropic mechanisms. *ACS Chem. Neurosci* [Internet]. 2020 [cited 2020 Oct 05]; 11(7): 995-8. Available from: <https://doi.org/10.1021/acchemneuro.0c00122>.
98. Moreno DC, Fernández CR, De La Veja IRA, Madinaveitia SO, Fernández AH, Ruiz EM et al. Para-infectious seizures: a retrospective multicentre study. *An Pediatr.* [Internet]. 2016 [cited 2020 Oct 05]; 85:300–4. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.anpede.2016.01.012>
99. Bohmwald, K; Gálvez, N. M. S; Ríos, M; Kalergis, A.M. Neurologic alterations due to respiratory virus infections. *Front Cell Neurosci.* [Internet]. 2018 [cited 2020 Oct 05]; 12:386. Available from: <https://doi.org/10.3389/fncel.2018.00386>
100. Whittaker A, Anson M, Harky A. Neurological manifestations of COVID-19: Uma revisão sistemática e atualização atual. *Acta Neurol Scand.* [Internet]. 2020 [cited 2020 Oct 05]; 142(1):14–22. Available from: <https://doi.org/10.1111 / ane.13266>
101. Gofshiteyn JS, Shaw PA, Teachey DT, Grupp SA, Maude S, Banwell B, et al. Neurotoxicidade após CTL019 em uma coorte pediátrica e de adultos jovens. *Ann Neurol.* [Internet]. 2018 [cited 2020 Oct 05]; 84(4):537-46. Available from: <https://doi.org/10.1002 / ana.25315>
102. Mehta P, Mcauley DF, Brown M, Sanchez E, Tattersall RS, Manson JJ, et al. COVID-19: consider cytokine storm syndromes and immunosuppression. *The Lancet.* [Internet]. 2020 [cited 2020 Oct 05]; 395(10229):1033-4. Available from: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30628-0](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30628-0)

Editor Científico: Francisco Mayron Morais Soares. Orcid: <https://orcid.org/0000-0001-7316-2519>