

HOSPITALIZAÇÃO POR COVID-19 NA POPULAÇÃO PEDIÁTRICA: UMA ABORDAGEM SISTEMÁTICA

Data de aceite: 01/11/2023

Maíra Machado da Silva

<http://lattes.cnpq.br/7490382627144304>

Fernanda Machado da Silva

<http://lattes.cnpq.br/6755090691274021>

Stephanie Jesien

<http://lattes.cnpq.br/2614853207578503>

Maryellen Nepomuceno Benites

<http://lattes.cnpq.br/8113470638270240>

<https://orcid.org/0009-0001-8583-7883>

Verônica Ilha Zimmer

<http://lattes.cnpq.br/6789698099548606>

Ana Cláudia Klein de Almeida de Chaves

<http://lattes.cnpq.br/3797568985456354>

Linjie Zhang

<http://lattes.cnpq.br/3516104862708382>

Foi definida como uma pandemia pela Organização Mundial de Saúde (OMS) em março de 2020 devido ao seu impacto no cenário mundial.¹

No Brasil, o Ministério da Saúde (MS) registrou desde 26 de fevereiro de 2020 a 03 de março de 2022, 37.076.053 casos confirmados e 699.276 óbitos pela COVID-19.³ Dados da Sociedade Brasileira de Pediatria trazem o percentual de hospitalizações e mortes em crianças < 19 anos representou 2,46% do total de hospitalizações (14.638/594.587) e 0,62% de todas as mortes (1.203/191.552) no ano de 2020.⁴

O vírus SARS-CoV-2 pode manifestar sintomas de infecção respiratória como tosse, febre e fadiga em pacientes sintomáticos.^{4,5,6} Alguns grupos são considerados vulneráveis por manifestar a forma grave da doença, como os idosos e indivíduos que possuem alguma comorbidade.^{4,5,6} A COVID-19 afeta principalmente o trato respiratório, causando os sintomas clínicos mais comuns, como febre intermitente, infecção

1 | INTRODUÇÃO

A nova síndrome respiratória aguda grave coronavírus 2 (SARS-CoV-2), que causa a doença denominada doença de coronavírus 2019 (COVID-19), surgiu na China no início de dezembro de 2019.^{1,2}

de vias aéreas superiores e pneumonia sem hipoxemia.^{4,5} A população pediátrica, de modo geral, apresenta um curso mais suave da doença quando comparada aos adultos.⁶ Martins e colaboradores (2021) consideram um dos motivos a exposição, com maior frequência, as infecções virais comuns na população pediátrica, o que remete há uma possível sugestão de que a exposição repetida aos vírus dê apoio ao sistema imunológico quando em contato com o SARS-CoV-2.⁶ Além disso, o sistema imune inato responsável pela resposta inicial ao vírus parece estar mais desenvolvido na criança do que no adulto.⁶

O presente estudo objetiva mapear o perfil e as questões abordadas em revisões sistemáticas que incluam internação hospitalar de crianças (<18 anos) devido à COVID-19 e suas repercussões clínicas.

2 | METODOLOGIA

Trata-se de um estudo de revisão sistemática da literatura, a partir de plataformas de pesquisa científica. Para o levantamento bibliográfico, foram consultadas as bases científicas bibliográficas eletrônicas nos meses de dezembro de 2021 a fevereiro do ano de 2022, sendo elas: Portal da PUBMED e Biblioteca Virtual em Saúde – BVS.

2.1 LEVANTAMENTO BIBLIOGRÁFICO

A primeira etapa do estudo constituiu-se em elencar o tema e a questão de pesquisa, onde o principal objetivo desta revisão bibliográfica foi mapear as questões que já foram abordadas pelas revisões sistemáticas em crianças hospitalizadas por COVID-19. A estratégia de busca foi a combinação dos seguintes descritores: “COVID- 19” AND child AND hospitalization. Utilizou-se o operador booleano AND para o cruzamento dos descritores na plataforma PUBMED e na Biblioteca Virtual em Saúde (BVS) conforme o esquema mostrado na tabela abaixo.

| Descritores | Total de artigos encontrados | |
|--|------------------------------|-----|
| | PubMed | BVS |
| “COVID 19” AND “child” AND “hospitalization” | 195 | 156 |

Tabela 1: Fluxograma de combinação dos descritores

Fonte: Elaboração própria

Foram encontrados um total de 351 artigos.

2.2 BUSCA DOS ARTIGOS PARA A REVISÃO

Para realizar a busca dos artigos seguiu-se os critérios de inclusão: artigos publicados no período de 2020 a 2022, completos, disponíveis em meio eletrônico,

nos idiomas português, inglês e/ou espanhol e que abrangiam diretamente o assunto. Foram excluídos os estudos duplicados, aqueles que não tinham relação com o tema e as monografias, dissertações, teses e legislações. Em seguida foi realizada leitura dos resumos e leitura diagonal que seria análise da introdução e resultados das pesquisas, resultando em 32 artigos ao final da leitura. Por fim, foram lidos na íntegra e 21 dos artigos foram selecionados, conforme o fluxograma apresentado na figura 1.

Processo de seleção dos artigos

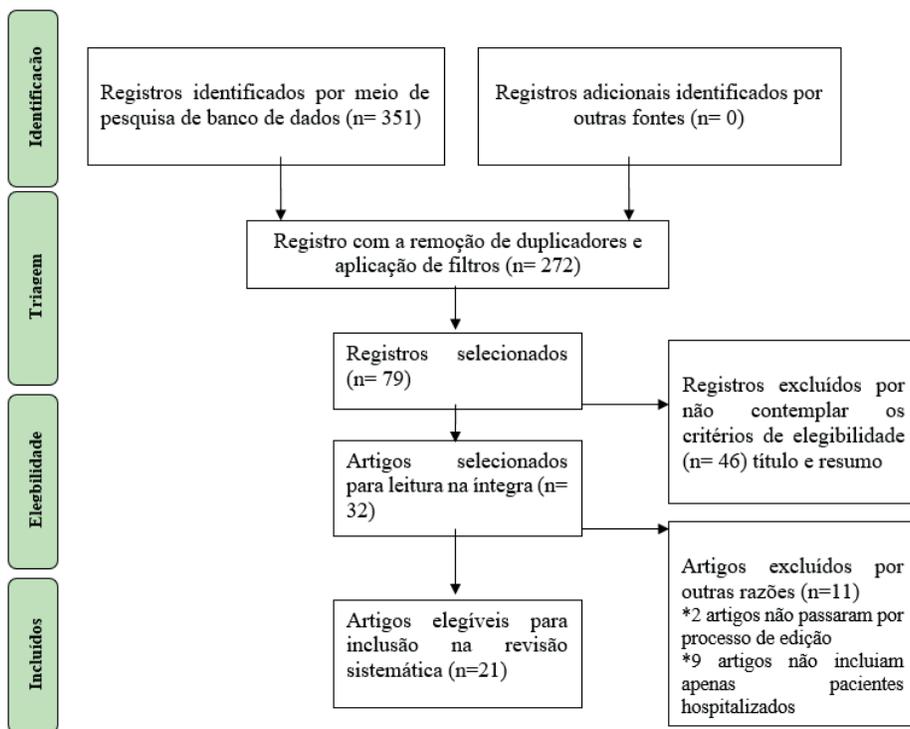


FIGURA 1.
Fluxograma PRISMA de inclusão de artigo.

Figura 1: Fluxograma de identificação, seleção, exclusão e inclusão de artigos, para o desenvolvimento da pesquisa.

Fonte: Elaboração própria, 2022.

A seleção foi realizada a partir da leitura de resumos, considerando elegíveis os títulos publicados nos últimos 2 anos, aqueles em que o estudo tratava-se de revisões sistemáticas em crianças hospitalizadas por COVID-19 e também os que disponibilizaram acesso ao texto completo. Para reunir e sintetizar as informações-chave do estudo, foi elaborado um instrumento que continha as seguintes variáveis: autor e ano de publicação,

número de estudos, objetivos e principais resultados/conclusões.

3 | RESULTADOS E DISCUSSÃO

Após extração e interpretação das informações obtidas na etapa anterior do estudo, foi apresentada a síntese do conhecimento extraído acerca do que se tem publicado sobre hospitalização de crianças diagnosticadas com COVID-19. Executado a releitura dos artigos, seguiu-se as seguintes características metodológicas: objetividade, sistematização e inferência, utilizando como estratégia a pré análise, exploração do material e tratamento dos resultados com interpretação dos mesmos.

| AUTOR | Nº DE ESTUDOS | OBJETIVOS | PRINCIPAIS RESULTADOS/ CONCLUSÕES |
|---------------------|---------------|---|---|
| Akobeng 2020 | 13 estudos | Resumir as evidências publicadas sobre as manifestações gastrointestinais do COVID-19 em crianças e determinar a prevalência de sintomas gastrointestinais. | Sintomas gastrointestinais são comuns em crianças com COVID-19, com quase um quarto dos pacientes desenvolvendo esses sintomas. Diarreia, vômito e dor abdominal foram os principais sintomas gastrointestinais |
| Aronoff 2020 | 16 estudos | Fornecer uma descrição clínica detalhada e história natural do SIM-P. | O SIM-P devido ao SARS-CoV-2 é uma doença grave em crianças e adolescentes em idade escolar e se manifesta com febre, dor abdominal, vômito e diarreia; muitos pacientes apresentam erupção cutânea, injeção conjuntival, queilite e alterações nas extremidades. Concentrações séricas elevadas de marcadores inflamatórios são uma característica integral desse distúrbio. A lesão miocárdica, a hipercoagulabilidade do desconforto respiratório e a lesão renal aguda são as principais complicações da síndrome. Estudos prospectivos são necessários para definir melhor as alterações bioquímicas e inflamatórias associadas a essa síndrome, bem como terapias eficazes. |
| Aski 2021 | 21 estudos | Avaliar sistematicamente a incidência de anormalidades cardíacas devido ao SIM-P em crianças que sofrem de COVID-19. | Embora anormalidades cardíacas entre crianças que sofrem de COVID-19 sejam incomuns, no contexto do SIM-P podem ser comuns e, portanto, potencialmente graves e fatais. |
| Choi 2022 | 17 estudos | Identificar crianças com alto risco de COVID-19 grave, com foco em comorbidades e idade. | Crianças com comorbidades como obesidade, diabetes, doenças cardíacas, doenças pulmonares crônicas além da asma, distúrbios convulsivos e estado imunocomprometido tiveram alta prevalência de COVID-19 grave. Recém-nascidos e prematuros apresentaram alto risco de COVID-19 grave. Definir o grupo de alto risco para COVID-19 grave pode ajudar a orientar a internação hospitalar e priorizar a vacinação contra SARS-CoV-2. |

| | | | |
|-------------------------------|------------|---|---|
| Harwood 2022 | 83 estudos | Descrever fatores pré-existentes associados a doença grave, principalmente admissão em terapia intensiva e morte secundária à infecção por SARS-CoV-2 em crianças e jovens hospitalizados, dentro de uma revisão sistemática e meta-análise de paciente individual. | Crianças e jovens hospitalizados com maior vulnerabilidade de doença grave ou morte por infecção por SARS-CoV-2 são bebês, adolescentes, aqueles com condições cardíacas ou neurológicas, ou 2 ou mais comorbidades, e aqueles que são obesos. O número de comorbidades foi associado ao aumento das chances de admissão em terapia intensiva e morte por COVID-19 de forma gradual. |
| Hoste 2020 | 68 estudos | Descrever os critérios diagnósticos e as manifestações clínicas da síndrome inflamatória multissistêmica pediátrica (SIM-P) associado ao COVID-19. | A SIM-P é uma doença grave, com apresentação clínica heterogênea - manifestações gastrointestinais frequentes e insuficiência circulatória, incluindo lesão miocárdica, com enriquecimento epidemiológico para homens, adolescentes e minorias raciais e étnicas. No entanto, a taxa de mortalidade é baixa e o resultado a curto prazo é favorável, apesar das frequentes intervenções de cuidados intensivos. O acompanhamento a longo prazo de complicações crônicas e pesquisas clínicas adicionais para elucidar a patogênese subjacente são cruciais. |
| Keshavarz 2020 | 45 estudos | Demonstrar a relação entre casos graves com SIM-P e COVID-19. | Aproximadamente dois terços das crianças com SIM-P associada à COVID-19 foram internadas em UTIPs. Além disso, cerca de um quarto deles necessitou de ventilação mecânica/intubação e alguns desses necessitaram de readmissões. |
| Li 2020 | 96 estudos | Resumir o conhecimento atual sobre COVID-19 em crianças com relação à epidemiologia, características clínicas, taxa de coinfeções virais e desfechos. | As taxas de alta e óbito foram de 79 e 1%. Em conclusão, a transmissibilidade do COVID-19 pediátrico não deve ser ignorada devido ao período de incubação relativamente longo, duração da disseminação e síndromes clínicas leves. |
| Mansourian 2021 | 32 estudos | Fornecer uma meta-análise de artigos publicados anteriormente sobre as características clínicas e achados laboratoriais relacionados ao COVID-19 em crianças. | Apresentações clínicas eram mais leves, o prognóstico era melhor e a taxa de mortalidade era menor em crianças com COVID-19 em comparação com pacientes adultos; no entanto, as crianças são potenciais portadoras, assim como os adultos, e podem transmitir a infecção entre a população. Além disso, os sintomas gastrointestinais foram sintomas mais comuns entre as crianças |
| Mongkonsritragoon 2022 | 8 estudos | Avaliar a prevalência de asma em pacientes pediátricos hospitalizados com infecção por SARS-CoV-2 e examinar a associação entre asma e o risco de hospitalização. | A asma não parece ser um fator de risco para hospitalização ou internação em terapia intensiva causada por infecção por SARS-CoV-2 em crianças. |

| | | | |
|----------------------|------------|---|--|
| Morello 2021 | 11 estudos | Identificar artigos sobre infecções por SARS-CoV-2 em crianças com síndrome nefrótica idiopática (SNI), a fim de descrever a gravidade de todas as infecções por SARS-CoV-2 relatadas em crianças com SNI, para avaliar o risco de novo aparecimento e recaídas associadas à infecção por SARS-CoV-2 e traçar recomendações sobre seu manejo e vacinação. | Crianças com SNI, com ou sem imunossupressão, não correm maior risco de infecção grave por SARS-CoV-2. A recaída é uma complicação possível, mas o tratamento com esteróides é seguro e eficaz. Após resumir as evidências, o estudo sugere recomendações para o manejo de crianças com SNI durante a pandemia e a campanha de vacinação. |
| Radia 2020 | 35 estudos | Avaliar os casos notificados de SIM-P em crianças e adolescentes | Houve maior incidência de sintomas gastrointestinais em pacientes com SIM-P. Em contraste com a infecção aguda por COVID-19 em crianças, o SIM-P parece ser uma condição de maior gravidade, com 68% dos casos precisando de suporte de cuidados intensivos |
| Raina 2021 | 24 estudos | Avaliar a incidência de lesão renal aguda (LRA), mortalidade associada, necessidade de terapia de substituição renal (TRS) e desfechos na população pediátrica com COVID-19 por meio da análise da literatura publicada. | Entre os pacientes pediátricos positivos para COVID-19, houve uma incidência de LRA de 30,51%, com apenas 0,56% desses pacientes recebendo TRS. A mortalidade foi de 2,55% e a incidência de SIM-P entre pacientes positivos para COVID-19 foi de 74,29%. LRA tem se mostrado um fator prognóstico negativo com altas taxas de incidência e mortalidade. |
| Shi 2021 | 56 estudos | Identificar os preditores de prognóstico desfavorável de COVID-19 em crianças e adolescentes. | Doença cardíaca congênita, doença pulmonar crônica, doenças neurológicas, obesidade, SIM-P, dispnéia, SDRA, LRA, sintomas gastrointestinais, PCR e dímero D elevados estão associados a prognóstico desfavorável em crianças e adolescentes com COVID-19. |
| Siracusa 2021 | 44 estudos | Descrever características clínicas, exames laboratoriais, dados radiológicos e evolução de casos pediátricos com infecção por SARS-CoV-2 complicada por envolvimento neurológico. | A pesquisa destaca a grande variedade de manifestações neurológicas e suas vias patogênicas presumidas associadas à infecção por SARS-CoV-2 em crianças. O envolvimento do sistema nervoso pode ser isolado, desenvolvendo-se durante a COVID-19 ou após sua recuperação, ou surgir no contexto de um SIM-P. As manifestações neurológicas mais relatadas são acidentes vasculares cerebrais, lesões esplênicas reversíveis, Síndrome de Guillain-Barré, hipertensão intracraniana benigna, meningoencefalite. |

| | | | |
|------------------------|------------|---|--|
| Streng 2020 | 12 estudos | Resumir as evidências científicas atuais sobre a apresentação clínica do COVID-19 em crianças hospitalizadas com base em séries de casos disponíveis na China. Além disso, são apresentados os primeiros dados de uma pesquisa hospitalar pediátrica nacional realizada pela Sociedade Alemã de Doenças Infeciosas Pediátricas. | A COVID-19 em crianças hospitalizadas geralmente se apresenta como uma infecção febril não complicada das vias aéreas superiores ou pneumonia leve. Casos graves ou fatalidades raramente ocorreram em crianças. Informações sobre recém-nascidos e crianças com condições crônicas subjacentes, bem como sobre medidas terapêuticas e preventivas são urgentemente necessárias. |
| Wang 2021 | 19 estudos | Quantificar o impacto do COVID-19 no sistema digestivo das crianças | Os sintomas do sistema digestivo e danos no fígado em crianças não são incomuns, mas muitas vezes são negligenciados. Estudos emergentes relataram que o envolvimento gastrointestinal em crianças inclui vômitos ou náuseas, diarreia, dor abdominal e anormalidades das enzimas relacionadas às células hepáticas (ALT, AST), que são semelhantes aos sintomas de doenças gastrointestinais. |
| Williams 2021 | 28 estudos | Identificar e descrever quais comorbidades subjacentes podem estar associadas à doença grave por SARS-CoV-2 e morte em crianças. | Crianças com comorbidades, particularmente doenças cardíacas pré-existentes, têm predisposição a doenças críticas após infecção por COVID-19, embora o risco absoluto permaneça baixo. |
| Williams 2022 | 18 estudos | Resumir os dados atuais sobre características clínico-laboratoriais, tratamento, necessidades de terapia intensiva e desfecho da síndrome multissistêmica inflamatória pediátrica temporariamente associada à síndrome respiratória aguda grave-coronavírus-2 (SARS-CoV-2) ou síndrome multissistêmica inflamatória pediátrica (SIM-P). | As manifestações clínicas comumente observadas incluem febre, sintomas gastrointestinais, achados mucocutâneos, disfunção cardíaca, choque e evidência de hiperinflamação. A maioria das crianças necessitou de internação na UTIP, recebeu tratamento imunomodulador e teve boa evolução com baixa taxa de mortalidade. |
| Zaffanello 2021 | 14 estudos | Revisar a literatura sobre complicações trombóticas em crianças com infecção por COVID-19 e SIM-P. | Eventos trombóticos ou tromboembólicos são raros em pacientes pediátricos com infecção por COVID-19 e SIM-P. No entanto, como em adultos, um alto índice de suspeita deve ser mantido em crianças com infecção por COVID-19 ou SIM-P, particularmente naquelas com comorbidades que predisõem a eventos trombóticos. |
| Zou 2021 | 07 estudos | Coletar evidências atuais sobre SIM-P pediátricos e fornecer informações sobre a patogênese e possíveis pistas para novas pesquisas e tratamentos neste momento. | O estudo documentou três tipos comuns de apresentação clínica de SIM-P: febre persistente e sintomas gastrointestinais, choque com disfunção cardíaca e síndrome semelhante à doença de Kawasaki. Pacientes com SIM-P comprovados com um estado inflamatório acentuado foram possivelmente associados à infecção por SARS-CoV-2. |

Tabela 2. Apresentação dos principais resultados dos estudos selecionados

Fonte: Elaboração própria, 2023.

Características clinicolaboratoriais, tratamento, necessidade de internação em UTIs e desfecho da SIM-P associada à SARS-CoV-2 foram descritos em sete artigos incluídos na tabela 2.^{7,8,9,10,11,12,13} Entre eles, o estudo de Aronoff e colaboradores descreve detalhadamente a história natural da SIM-P como sendo esta uma doença grave em crianças e adolescentes em idade escolar e se manifesta com febre, dor abdominal, vômito e diarreia; muitos pacientes apresentam erupção cutânea, injeção conjuntival, queilite e alterações nas extremidades.¹⁰ Concentrações séricas elevadas de marcadores inflamatórios são uma característica integral desse distúrbio, a lesão miocárdica, a hipercoagulabilidade do desconforto respiratório e a lesão renal aguda são as principais complicações da síndrome.¹⁰ Outros cinco artigos resumem evidências atuais sobre apresentação clínica de COVID-19 em crianças hospitalizadas, e entre esses estudos, quatro ainda identificam e descrevem comorbidades que podem estar associadas a apresentação grave da doença, admissão em UTI e morte.^{14,15,16,17,18} Dois estudos quantificam o impacto da COVID-19 em manifestações gastrointestinais de crianças acometidas pela doença.^{19,20} Diarreia, náuseas ou vômitos e dor abdominal, além de anormalidades das enzimas relacionadas às células hepáticas (ALT, AST), foram os principais sintomas gastrointestinais relatados.^{19,20}

Siracusa e colaboradores descreveram casos pediátricos de infecção por SARS-CoV-2 complicada por envolvimento neurológico, destacando grande variedade de manifestações neurológicas como acidentes vasculares cerebrais, lesões esplênicas reversíveis, Síndrome de Guillain-Barré, hipertensão intracraniana benigna, meningoencefalite.²¹ O estudo de Morello e colaboradores descreve a gravidade de infecções por SARS-CoV-2 relatadas em crianças com síndrome nefrótica idiopática (SNI) além de traçar recomendações sobre manejo e vacinação.²²

Li e colaboradores resumiram o conhecimento atual sobre COVID-19 em relação à epidemiologia, características clínicas, taxas de coinfeções virais e desfechos na população pediátrica hospitalizada apresentando uma taxa de alta substancialmente maior que a taxa de óbitos: 79% e 1% respectivamente.²³ Mongkonsritragoon e colaboradores investigaram a prevalência de asma em crianças hospitalizadas com COVID-19 e a associação entre asma e o risco de hospitalização, concluindo que asma não parece ser um fator de risco para hospitalização.²⁴ Raina e colaboradores investigaram a incidência de lesão renal aguda (LRA) e seus desfechos na população pediátrica com COVID-19, e evidenciaram que a LRA tem se mostrado um fator prognóstico negativo com altas taxas de incidência da doença e mortalidade.²⁵

Zaffanello e colaboradores realizaram uma revisão sobre complicações trombóticas em crianças com infecção por COVID-19 e SIM-P, concluindo que, na população pediátrica esses eventos são raros.²⁶ Aski e colaboradores avaliaram a incidência de anormalidades cardíacas devido a SIM-P associada à COVID-19, sendo estas comuns no contexto da SIM-P e, portanto, potencialmente graves e fatais.²⁷ No entanto, apesar de haver 21 revisões sistemáticas em pacientes pediátricos hospitalizados por COVID-19, os desfechos

pós alta hospitalar dessa população permanece uma lacuna, não sendo abordados sistematicamente.

4 | CONSIDERAÇÕES FINAIS

Crianças internadas com COVID-19 apresentam particularidades que requerem atenção especializada. Embora a incidência de casos graves em crianças seja relativamente baixa em comparação com adultos, existem algumas lacunas na população pediátrica que precisam ser abordadas. Uma das principais particularidades de crianças com COVID-19 é que algumas crianças podem apresentar sintomas atípicos, como descritos na literatura utilizada. Além disso, a síndrome inflamatória multissistêmica pediátrica (SIM-P), caracterizada por febre persistente, inflamação generalizada e disfunção de vários órgãos e que ocorre após a infecção por SARS-CoV-2, requer atenção redobrada da equipe multiprofissional e cuidados intensivos.

No entanto, existem algumas lacunas na população pediátrica que precisam ser abordadas. Por exemplo, sobre os efeitos da infecção a longo prazo, bem como há uma necessidade de mais pesquisas sobre o tratamento e manejo de casos graves em crianças.

O presente estudo conclui que crianças internadas com COVID-19 apresentam particularidades que requerem atenção especializada. Novos estudos que abordem os efeitos da doença a longo prazo, bem como pesquisas que investiguem tratamento e manejo de crianças que apresentem quadro grave à severo da doença tornam-se necessárias.

REFERÊNCIAS

1 Silva, J. R. A., Argentino, A. C. A., Dulaba, L. D., Bernardelli, R. R., & Campiolo, E. L. (2020). COVID-19 em Pediatria: um panorama entre incidência e mortalidade. *Rev Residência Pediátrica. Sociedade Brasileira de Pediatria*, 383.

2 Zimmermann, P., & Curtis, N. (2020). COVID-19 in children, pregnancy and neonates: a review of epidemiologic and clinical features. *The Pediatric infectious disease journal*, 39(6), 469.

3 BOLETIM EPIDEMIOLÓGICO ESPECIAL | Secretaria de Vigilância em Saúde | Ministério da Saúde
<https://covid.saude.gov.br/>

4 SOCIEDADE BRASILEIRA DE PEDIATRIA – Dados Epidemiológicos da COVID-19 em Pediatria.
https://www.sbp.com.br/fileadmin/user_upload/22972b-NT_-_Dados_Epidem_COVID-19_em_Pediatria.pdf

5 Almeida, S. L. A. C., Chávare, J., Halfeld, J. C., dos Santos Costa, J. F., Parizzi, J. F., Primavera, J. M., ... & de Oliveira, L. F. (2021). Manifestações clínicas do Covid-19 na população pediátrica e neonatal. *Brazilian Journal of Health Review*, 4(2), 4582-4591.

6 Martins, L. A., Santos, D. V. D., Marques, P. F., Silva, E. A. L., Castro, C. T. D., Santos, D. B. D., & Camargo, C. L. D. (2021). Quadro clínico da população pediátrica com SARS-CoV-2 e cuidados: revisão. *Revista Gaúcha de Enfermagem*, 42.

- 7 Williams, V., Dash, N., Suthar, R., Mohandoss, V., Jaiswal, N., Kavitha, T.K., Nallasamy, K., Angurana, S.K. (2022) Clinicolaboratory Profile, Treatment, Intensive Care Needs and Outcomes of Pediatric Inflammatory Multisystem Syndrome Temporally Associated with SARS-CoV-2: A Systematic Review and Meta-analysis *J Pediatr Intensive Care* 2022;11:1–12
- 8 Hoste, L., Paemel, R.V., Haerynck, F. Multisystem inflammatory syndrome in children related to COVID-19: a systematic review *European Journal of Pediatrics* (2021) 180:2019–2034
- 9 Radia, T., Williams, N., Agrawal, P., Harman, K., Weale, J., Cook, J., Gupta, A. (2020) Multi-system inflammatory syndrome in children & adolescents (MIS-C): A systematic review of clinical features and presentation <https://doi.org/10.1016/j.prrv.2020.08.001>
- 10 Aronoff, S.C., Hall, A., Del Vecchio, M.T. (2020) The Natural History of Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2–Related Multisystem Inflammatory Syndrome in Children: A Systematic Review DOI: 10.1093/jpids/piaa112
- 11 Keshavarz, P., Yazdanpanah, F., Azhdari, A., Kavandi, H., Nikeghbal, P., Bazayar, A., Rafiee, F., Nejati, S.F., Sadabad, F.E., Rezaei, N. (2020) Coronavirus disease 2019 (COVID-19): A systematic review of 133 Children that presented with Kawasaki-like multisystem inflammatory syndrome DOI: 10.1002/jmv.27067
- 12 Mansourian, M., Ghandi, Y., Habibi, D., Mehrabi, S. (2021) COVID-19 infection in children: A systematic review and meta-analysis of clinical features and laboratory findings <https://doi.org/10.1016/j.arcped.2020.12.008>
- 13 Zou, H., Lu, J., Liu, J., Wong, J.H., Cheng, S., Li, Q., Shen, Y., Li, C., Jia, X. (2021) Characteristics of pediatric multi-system inflammatory syndrome (PMIS) associated with COVID-19: a meta-analysis and insights into pathogenesis [https://www.ijidonline.com/article/S1201-9712\(20\)32460-7/fulltext](https://www.ijidonline.com/article/S1201-9712(20)32460-7/fulltext)
- 14 Streng, A., Hartmann, K., Armann, J., Berner, R., Liese, J.G. (2020) COVID-19 bei hospitalisierten Kindern und Jugendlichen Ein systematischer Review zu publizierten Fallserien (Stand 31.03.2020) und erste Daten aus Deutschland <https://link.springer.com/article/10.1007/s00112-020-00919-7>
- 15 Williams, N., Radia, T., Harman, K., Agrawal, P., Cook, J., Gupta, A. (2021) COVID-19 Severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2) infection in children and adolescents: a systematic review of critically unwell children and the association with underlying comorbidities <https://doi.org/10.1007/s00431-020-03801-6>
- 16 Shi, Q., Wang, Z., Liu, J., Wang, X., Zhou, Q., Li, Q., Yu, Y., Luo, Z., Liu, E., Chen, Y. (2021) Risk factors for poor prognosis in children and adolescents with COVID-19: A systematic review and meta-analysis [https://www.thelancet.com/journals/eleclinm/article/PIIS2589-5370\(21\)00435-1/fulltext](https://www.thelancet.com/journals/eleclinm/article/PIIS2589-5370(21)00435-1/fulltext)
- 17 Harwood, R., Yan, H., Da Camara, N.T., Smith, C., Ward, J., Tudur-Smith, C., Linney, M., Clark, M., Whittaker, E., Saatchi, D., Davis, P.J., Luyt, K., Draper, E.S., Kenny, S.E., Fraser, L.K., Viner, R.M. (2022) Which children and young people are at higher risk of severe disease and death after hospitalisation with SARS-CoV-2 infection in children and young people: A systematic review and individual patient meta-analysis *www.thelancet.com Vol 44 Month February, 2022*
- 18 Choi, J.H., Choi, S.H., Yun, K.W. (2022) Risk Factors for Severe COVID-19 in Children: A Systematic Review and Meta-Analysis <https://jkms.org/DOIx.php?id=10.3346/jkms.2022.37.e35>

19 Wang, J., Xiaofeng, Y. (2021) Digestive system symptoms and function in children with COVID-19 A meta-analysis <http://dx.doi.org/10.1097/MD.0000000000024897>

20 Akobeng, A.K., Grafton-Clarke, C., Abdelgadir, I., Twum-Barimah, E., Gordon, M. (2020) Gastrointestinal manifestations of COVID-19 in children: a systematic review and meta-analysis *Frontline Gastroenterology* 2021;**12**:332–337.

21 Siracusa, L., Cascio, A., Giordano, S., Medaglia, A.A., Restivo, G.A., Pirrone, I., Saia, G.F., Collura, F., Colomba, C. (2021) Neurological complications in pediatric patients with SARS-CoV-2 infection: a systematic review of the literature <https://doi.org/10.1186/s13052-021-01066-9>

22 Morello, W., Vianello, F.A., Proverbio, E., Peruzzi, L., Pasini, A., Montini, G. (2021) COVID19 and idiopathic nephrotic syndrome in children: systematic review of the literature and recommendations from a highly affected área <https://doi.org/10.1007/s00467-021-05330-2>

23 Li, B., Zhang, S., Zhang, R., Chein, X., Wang, Y., Zhu, C. (2020) Epidemiological and Clinical Characteristics of COVID-19 in Children: A Systematic Review and Meta-Analysis *doi: 10.3389/fped.2020.591132*

24 Mongkonsritragoon, W., Prueksapraoprong, C., Kewcharoen, J., Tokavanich, N., Prasitlumkum, N., Huang, J., Poowuttikul, P. (2022) Prevalence and risk associated with asthma in children hospitalized with SARS-CoV-2: a meta-analysis and systematic review *J ALLERGY CLIN IMMUNOL PRACT MONTH 2022*

25 Raina, R., Chakraborty, R., Mawby, I., Agarwal, N., Sethi, S., Forbes, M. (2021) Critical analysis of acute kidney injury in pediatric COVID-19 patients in the intensive care unit <https://doi.org/10.1007/s00467-021-05084-x>

26 Zaffanello, M., Piacentini, G., Nosetti, L., Ganzarolli, S., Franchini, M. (2021) Thrombotic risk in children with COVID-19 infection: A systematic review of the literature <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0049384821004047>

27 Aski, B.H., Anari, A.M., Choobdar, F.A., Mahmoudabadi, R.Z., Sakhaei, M. (2021) Cardiac abnormalities due to multisystem inflammatory syndrome temporally associated with Covid-19 among children: A systematic review and meta-analysis <https://doi.org/10.1016/j.ijcha.2021.100764>