



Universidade do Estado do Rio de Janeiro

Centro Biomédico

Instituto de Medicina Social Hesio Cordeiro

Janiciene de Souza Silva

**Fatores de risco para Covid-19 grave em crianças: aplicação de
uma abordagem do método 'Síntese de Evidências para
Construção de Gráficos Acíclicos Direcionados' (ESC-DAGs)**

Rio de Janeiro

2024

Janiciene de Souza Silva

**Fatores de risco para Covid-19 grave em crianças: aplicação de
uma abordagem do método 'Síntese de Evidências para
Construção de Gráficos Acíclicos Direcionados' (ESC-DAGs)**

Dissertação apresentada, como requisito parcial para obtenção do título de Mestre, ao Programa de Pós-Graduação em Saúde Coletiva, da Universidade do Estado do Rio de Janeiro. Área de concentração: Epidemiologia

Orientador: Prof. Dr. José Ueleres Braga

Rio de Janeiro

2024

CATALOGAÇÃO NA FONTE
UERJ/ REDE SIRIUS/ CB/C

S586 Silva, Janiciene de Souza

Fatores de risco para Covid-19 grave em crianças: aplicação de uma abordagem do método 'Síntese de Evidências para Construção de Gráficos Acíclicos Direcionados' (ESC-DAGs) / Janiciene de Souza Silva. – 2024.

92 f.

Orientador: Prof. Dr. José Ueleres Braga

Dissertação (Mestrado em Saúde Coletiva) – Universidade do Estado do Rio de Janeiro, Instituto de Medicina Social Hesio Cordeiro.

1. COVID-19. 2. Síndrome respiratória aguda grave.
3. Bloqueadores neuromusculares. 4. Criança. 5. Síndromes periódicas associadas à criopirina. 6. Fatores de risco. 7. Mortalidade.
I. Braga, José Ueleres. II. Universidade do Estado do Rio de Janeiro. Instituto de Medicina Social Hesio Cordeiro. III. Título.

CDU 614.248

Bibliotecária: Thais Ferreira Vieira CRB-7/5302

Autorizo, apenas para fins acadêmicos e científicos, a reprodução total ou parcial desta dissertação, desde que citada a fonte.

Assinatura

Data

Janiciene de Souza Silva

Fatores de risco para Covid-19 grave em crianças: aplicação de uma abordagem do método 'Síntese de Evidências para Construção de Gráficos Acíclicos Direcionados' (ESC-DAGs)

Dissertação apresentada, como requisito parcial para obtenção do título de Mestre, ao Programa de Pós-Graduação em Saúde Coletiva, da Universidade do Estado do Rio de Janeiro. Área de concentração Epidemiologia

Aprovada em 01 de outubro de 2024.

Orientador: Prof. Dr José Ueleres Braga
Instituto de Medicina Social Hesio Cordeiro – UERJ

Banca Examinadora: _____
Prof. Dr. Luiz Antonio Bastos Camacho
Escola Nacional de Saúde Pública Sergio Arouca

Prof.^a Dra. Nadia Cristina P Rodrigues
Instituto de Medicina Social Hesio Cordeiro – UERJ

Prof. Dr. Marcio Natividade
Universidade Federal da Bahia

Rio de Janeiro

2024

DEDICATÓRIA

Dedico este trabalho às vítimas da COVID-19, às suas famílias e a todos que enfrentaram as adversidades desta pandemia com coragem e resiliência, assim como aos profissionais de saúde que lutaram incansavelmente para salvá-las. Que suas histórias inspirem a ciência a buscar melhores soluções para proteger os mais vulneráveis. Desejo que esta pesquisa contribua para o desenvolvimento de estratégias mais eficazes no diagnóstico precoce e no tratamento do COVID-19 grave em crianças, oferecendo subsídios para intervenções que possam salvar vidas e mitigar o impacto da doença.

AGRADECIMENTOS

Agradeço a Deus, em primeiro lugar, por Sua infinita graça e misericórdia, que me sustentaram ao longo desta jornada. Sem a Sua presença constante em minha vida, não teria tido a força necessária para superar os desafios e continuar perseverando. A Ele, toda honra e glória por essa conquista, que é fruto de Sua bênção em minha vida.

Agradeço profundamente ao meu marido, que esteve ao meu lado em cada passo dessa jornada, por seu amor, atenção e apoio incondicional. Ao meu filho, por me encher de alegria e por entender os momentos de ausência. À minha mãe, por sempre me encorajar e ser minha base. Ao meu pai (em memória) pelo incansável esforço e incentivo à educação. Aos meus familiares, que de tantas formas me apoiaram, o meu sincero agradecimento por acreditarem em mim e por cada palavra de incentivo.

Agradeço de coração às minhas chefias Elaine Lopez, Julienne Martins, Marcela Alpino e Sabrina Barreiro pela compreensão e pelo apoio durante o período do meu mestrado. Sou grata pela confiança e por terem me proporcionado a flexibilidade necessária para me dedicar aos estudos. A generosidade e o incentivo de vocês foram fundamentais para a realização deste sonho, e sou imensamente grata por terem permitindo-me conciliar o trabalho com a busca pelo conhecimento.

Minha sincera gratidão ao professor e orientador José Ueleres Braga pela paciência, dedicação e orientação ao longo deste percurso. Seu apoio atencioso e sua dedicação constante em cada fase do processo não apenas enriqueceram meu aprendizado, mas também desempenharam um papel crucial no meu desenvolvimento acadêmico.

Agradeço ao meu amigo Diego Marinho que me impulsionou a ingressar nessa jornada, ao Thiago Theodoro pela disponibilidade e toda ajuda nesse processo, às minhas colegas de trabalho Priscila, Solange, Sônia e Rosana, pela compreensão e apoio. E aos colegas de turma do mestrado 2022-2024 pela amizade e companheirismo, que tornaram essa jornada acadêmica mais leve e gratificante.

Cada um de vocês foi essencial para a realização deste sonho.

Muito obrigada!

RESUMO

SILVA, Janiciene de Souza. **Fatores de risco para Covid-19 grave em crianças: aplicação de uma abordagem do método 'Síntese de Evidências para Construção de Gráficos Acíclicos Direcionados' (ESC-DAGs)**. 2024. 92 f. Dissertação (Mestrado em Saúde Coletiva) – Instituto de Medicina Social Hesio Cordeiro, Universidade do Estado do Rio de Janeiro, Rio de Janeiro, 2024.

A pandemia de COVID-19, causada pelo SARS-CoV-2, desencadeou uma crise de saúde pública global sem precedentes impactando gravemente a saúde de toda população. As crianças apresentaram padrões clínicos específicos que ainda são pouco compreendidos, especialmente em relação aos fatores de risco que influenciam a gravidade da doença. A identificação e compreensão desses fatores são essenciais para aprimorar a gestão clínica e as estratégias de saúde pública, garantindo um cuidado mais eficaz e uma resposta mais ágil às formas graves de COVID-19. Este estudo tem como objetivo investigar os fatores de risco associados à Síndrome Inflamatória Multissistêmica Pediátrica (MISC), à gravidade da COVID-19 e à morte em crianças, utilizando uma abordagem baseada na 'Síntese de Evidências para Construção de Gráficos Acíclicos Direcionados' (ESC-DAGs). A metodologia foi dividida em duas partes. A primeira parte envolveu a aplicação do ESC-DAG para identificar e mapear os fatores de risco para MISC, gravidade e morte por COVID-19 em crianças, a partir de uma revisão bibliográfica nas bases de dados MEDLINE, EMBASE, LILACS, Web of Science e EBSCO. O processo foi realizado através das etapas de mapeamento, tradução, integrações e a construção final de um DAG integrado. A segunda parte consistiu em um estudo transversal retrospectivo com 201 crianças internadas em um hospital da região metropolitana II do estado do Rio de Janeiro, entre março de 2020 e abril de 2023, com diagnóstico laboratorial de SARS-CoV-2. Na primeira parte do estudo, foram selecionados 32 estudos, que identificaram 1.092 exposições relacionadas aos desfechos de MISC, gravidade e mortalidade. Após a integração das exposições em cinco categorias principais (socioeconômica, clínica, comorbidades, marcadores laboratoriais e tratamento), foram mantidas 62 exposições para MISC, 75 para gravidade e 102 para mortalidade. Na segunda parte, a análise estatística das crianças internadas revelou que a maioria eram lactentes < 1 ano (45%), de raça/cor parda (57%) e residentes de Niterói (56%). Febre (74%) e sinais respiratórios (75%) foram os sintomas mais comuns. Além disso, 49% das crianças necessitaram de suporte de oxigênio, 20% foram admitidas em UTI, 7% precisaram de ventilação mecânica, 4% evoluíram para MISC e 3% faleceram. A regressão logística mostrou que obesidade e idade foram significativamente associadas ao desenvolvimento de MISC, mas não foram encontradas associações significativas para os desfechos de gravidade ou morte. A conclusão deste estudo aponta que o ESC-DAG é uma ferramenta valiosa para mapear e compreender as complexas relações causais. Contudo, a construção desses modelos exige rigor e um conhecimento aprofundado das variáveis envolvidas, de modo a garantir que os resultados possam ser utilizados para embasar políticas de saúde pública e intervenções mais eficazes.

Palavras-chave: COVID-19 em crianças; fatores de risco; MISC; gravidade; mortalidade; ESC-DAG; saúde pública.

ABSTRACT

SILVA, Janiciene de Souza. **Risk factors for severe Covid-19 in children: application of an approach based on 'evidence synthesis for Directed Acyclic Graph Construction (ESC-DAGs)'**. 2024. 92 f. Dissertação (Mestrado em Saúde Coletiva) – Instituto de Medicina Social Hesio Cordeiro, Universidade do Estado do Rio de Janeiro, Rio de Janeiro, 2024.

The COVID-19 pandemic, caused by SARS-CoV-2, triggered an unprecedented global public health crisis, severely impacting the population's health. Children exhibited specific clinical patterns that are still poorly understood, particularly regarding the risk factors influencing disease severity. Identifying and understanding these factors is crucial to improving clinical management and public health strategies, ensuring more effective care and a quicker response to severe forms of COVID-19. This study aims to investigate the risk factors associated with Pediatric Multisystem Inflammatory Syndrome (MIS-C), COVID-19 severity, and mortality in children using an approach based on 'Evidence Synthesis for Directed Acyclic Graph Construction' (ESC-DAGs). The methodology was divided into two parts. The first part involved the application of ESC-DAG to identify and map risk factors for MIS-C, severity, and death from COVID-19 in children, based on a literature review from the databases MEDLINE, EMBASE, LILACS, Web of Science, and EBSCO. The process was conducted through mapping, translation, integrations, and the final construction of an integrated DAG. The second part consisted of a retrospective cross-sectional study involving 201 children hospitalized in a hospital in the metropolitan region II of Rio de Janeiro state, between March 2020 and April 2023, with a laboratory diagnosis for SARS-CoV-2. In the first part of the study, 32 studies were selected, identifying 1,092 exposures related to MIS-C, severity, and mortality outcomes. After integrating the exposures into five main categories (socioeconomic, clinical, comorbidities, laboratory markers, and treatment), 62 exposures for MIS-C, 75 for severity, and 102 for mortality were retained. In the second part, statistical analysis of the hospitalized children revealed that most were infants under 1 year old (45%), of mixed-race/skin color (57%), and residents of Niterói (56%). Fever (74%) and respiratory symptoms (75%) were the most common symptoms. Additionally, 49% of the children required oxygen support, 20% were admitted to the ICU, 7% required mechanical ventilation, 4% developed MIS-C, and 3% died. Logistic regression showed that obesity and age were significantly associated with the development of MIS-C, but no significant associations were found for the severity or mortality outcomes. The conclusion of this study highlights that ESC-DAG is a valuable tool for mapping and understanding complex causal relationships. However, constructing these models requires rigor and an in-depth knowledge of the variables involved to ensure that the results can be used to support public health policies and more effective interventions.

Keywords: COVID-19 in children; risk factors; MIS-C; severity; mortality; ESC-DAG; public health.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1	Exemplo do processo de construção do ESC-DAG.....	40
Figura 2	Fluxograma da seleção dos estudos para a construção do ESC-DAG de identificação de fatores de risco para gravidade COVID-19 em crianças.....	43
Figura 3	Proposta de DAG para investigar associação entre obesidade e MISC por COVID-19 em crianças.....	75
Figura 4	Proposta de DAG para investigar associação entre obesidade e formas clínicas graves de COVID-19 em crianças.....	76
Figura 5	Proposta de DAG para investigar associação entre obesidade e morte por COVID-19 em crianças.....	77

LISTA DE QUADROS

Quadro 1	Estágios da construção do ESC-DAG.....	36
Quadro 2	Modelo de planilha para etapa mapeamento do ESC-DAG.....	37
Quadro 3	Modelo de planilha modelo para a etapa tradução do ESC-DAG.....	39
Quadro 4	Características dos estudos incluídos na construção do ESC-DAG de identificação de fatores de risco para MISC em crianças.....	45
Quadro 5	Características dos estudos incluídos na construção do ESC-DAG de identificação de fatores de risco para gravidade de COVID-19 em crianças.....	46
Quadro 6	Características dos estudos incluídos na construção do ESC-DAG de identificação de fatores de risco para morte por COVID-19 em crianças.....	47
Quadro 7	Exposições mantidas na tradução ESC-DAG para desfecho MISC.....	49
Quadro 8	Exposições mantidas na tradução ESC-DAG para desfecho gravidade.....	50
Quadro 9	Exposições mantidas na tradução ESC-DAG para desfecho morte.....	52

LISTA DE TABELAS

Tabela 1	Número de exposições distintas de exposição segundo a dimensão.....	60
Tabela 2	Número de estudos que avaliaram o desfecho MISC de COVID-19 em crianças, segundo dimensão.....	61
Tabela 3	Número de estudos que avaliaram o desfecho gravidade de COVID-19 em crianças, segundo dimensão.....	62
Tabela 4	Número de estudos que avaliaram o desfecho morte de COVID-19 em crianças, segundo dimensão.....	63
Tabela 5	Exposições associadas ao desfecho MISC.....	65
Tabela 6	Exposições associadas ao desfecho gravidade.....	67
Tabela 7	Exposições associadas ao desfecho morte.....	70

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

ALT	Alanina Aminotransferase
ANC	Contagem Absoluta de Neutrófilos
ANVISA	Agência Nacional de Vigilância Sanitária
APPT	Tempo de Atividade da Protrombina
AST	Aspartato Aminotransferase
AVC	Acidente Vascular Cerebral
B.1.1.7	Linhagem do SARS-CoV-2 identificada no Reino Unido
B.1.617.2	Linhagem Delta do SARS-CoV-2 identificada na Índia
BNM	Bloqueador Neuromuscular
BNP	Peptídeo Natriurético Tipo B
BUN	Nitrogênio Ureico no Sangue
CDC	Centros de Controle e Prevenção de Doenças
CK-MB	Creatina Quinase-MB
COVID-19	Doença por coronavírus 2019
CoVs	Coronavírus
DAG	Gráfico Acíclico Direcionado
DM	Diabetes Mellitus
EBSCO	Educational Resources Information Center
ECMO	Oxigenação por Membrana Extracorpórea
ECR	Ensaio Clínicos Randomizados
EMBASE	Excerpta Medica Database
ESC-DAG	Síntese de Evidências para Construção de Gráficos Acíclicos Direcionados
EUA	Estados Unidos da América
FT3	Triiodotironina Livre
FT4	Tiroxina Livre
Hb	Hemoglobina
HCoV-229E	Coronavírus Humano 229E
HCoV-HKU1	Coronavírus Humano HKU1
HCoV-NL63	Coronavírus Humano NL63

HCoV-OC43	Coronavírus Humano OC43
HCoVs	Coronavírus Humanos
HGVF	Hospital Getúlio Vargas Filho
IG	Gráfico Implícito
IL-6	Interleucina 6
IMV	Ventilação Mecânica Invasiva
INR	Razão Normalizada Internacional
IVIG	Imunoglobulina Intravenosa
LDH	Lactato Desidrogenase
LILACS	Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde
MEDLINE	Medical Literature Analysis and Retrieval System Online
MERS-CoV	Coronavírus da Síndrome Respiratória do Oriente Médio
MISC	Síndrome Inflamatória Multissistêmica em Crianças
MODS	Síndrome de Disfunção de Múltiplos Órgãos
Na ⁺	Sódio
NIMV	Ventilação Não Invasiva
NMB	Bloqueador Neuromuscular
NT-proBNP	N-terminal pro-B-type Natriuretic Peptide
OMS	Organização Mundial da Saúde
OR	Razão de Chances
PaO ₂ /FiO ₂	Relação entre a pressão parcial de oxigênio arterial (PaO ₂) e a fração inspirada de oxigênio (FiO ₂)
pARDS	Síndrome do Desconforto Respiratório Agudo Pediátrico
PAS	Pressão Arterial Sistólica
PCR	Proteína C Reativa
PELOD 2	Pediatric Logistic Organ Dysfunction 2
PIM2	Pediatric Index of Mortality 2
PRISM	Pediatric Risk of Mortality
RT-PCR	Reação em Cadeia da Polimerase com Transcrição Reversa
RX	Radiografia
SARS-CoV	Coronavírus da Síndrome Respiratória Aguda Grave
SPO ₂	Saturação de Oxigênio no Sangue
SRAG	Síndrome Respiratória Aguda Grave

TC	Tomografia Computadorizada
TSH	Hormônio Estimulante da Tireóide
UTI	Unidade de Terapia Intensiva
VIS	Escore Inotrópico Vasoativo

SUMÁRIO

	INTRODUÇÃO.....	16
1.	OBJETIVOS.....	34
1.1.	Geral.....	34
1.2.	Específicos.....	34
2.	MÉTODO.....	35
2.1.	Características dos estudos incluídos na construção do ESC-DAG de identificação de fatores de risco para morte por COVID-19 em crianças.....	35
2.1.1.	Pergunta de pesquisa e busca bibliográfica para construir ESC-DAG....	35
2.1.2.	Seleção dos artigos para ESC-DAG.....	35
2.1.3.	Estágios do processo para construção do ESC-DAG.....	36
2.2.	Estudo de fatores de risco associados aos desfechos do COVID-19 em crianças.....	40
2.2.1.	Desenho, população e período de estudo.....	40
2.2.2.	Fonte de dados.....	41
2.2.3.	Análise estatística dos dados.....	42
3.	RESULTADOS.....	43
3.1.	Construção do ESC-DAG.....	43
3.1.1.	Seleção de artigos.....	43
3.1.2.	Mapeamento ESC-DAG.....	48
3.1.3.	Tradução ESC-DAG.....	48
3.1.4.	Integração 1 ESC-DAG.....	60
3.1.5.	Integração 2 ESC-DAG.....	64
3.1.6.	Construção do DAG a partir do ESC-DAG.....	73
3.2.	Estudo de fatores de risco associados aos desfechos do COVID-19 em crianças.....	77
4.	DISCUSSÃO.....	80
	CONCLUSÃO.....	86
	REFERÊNCIAS.....	87

INTRODUÇÃO

A pandemia de COVID-19 se tornou uma importante emergência de saúde pública em todo o mundo e constituiu-se como uma ameaça global à saúde, apresentando alta morbidade e mortalidade (ACEVEDO *et al.*, 2021).

Segundo dados da Organização Mundial de Saúde (OMS), até julho de 2023, foram confirmados globalmente mais de 768.560.727 casos de COVID-19 e relatados no mundo aproximadamente 6.952.522 óbitos desde sua primeira identificação. O Brasil é o segundo país com maior número de mortes no mundo, registrando mais de 704.659 mortes e mais de 37.717.062 casos de pessoas contaminadas (WHO, 2023) (BRASIL, 2023).

A detecção inicial do vírus SARS-CoV-2 ocorreu em Wuhan, na província de Hubei, na China, em dezembro de 2019, quando foi identificado e reconhecido como o agente etiológico de pneumonia grave e danos a órgãos vitais em humanos (TSABOURI *et al.*, 2021).

Anteriormente, já haviam sido identificados 6 diferentes coronavírus (CoVs) em humanos (CoVs humanos [HCoVs]): HCoV-OC43 e HCoV-229E descritos na década de 1960; HCoV-NL63 e HCoV-HKU1 detectados em 2004 e 2005, respectivamente. O SARS-CoV surgiu na China em 2002 e, como os demais, causava síndrome respiratória aguda grave. Por último, o segundo novo CoV surgiu na Arábia Saudita em 2012, causando a síndrome respiratória do Oriente Médio (MERS)-CoV. Além das infecções em humanos, as cepas de SARS-CoV e (MERS)-CoV também foram identificadas em animais (TSABOURI *et al.*, 2021).

No início do surto em Wuhan, muitos pacientes apresentavam algum vínculo com um grande mercado de frutos do mar e animais, sugerindo uma disseminação do vírus de animais para pessoas. No entanto, o aumento exponencial de pacientes que não tiveram exposição ao mercado de animais indicou a ocorrência de disseminação de pessoa para pessoa. Posteriormente, as evidências confirmam a alta e sustentada transmissibilidade entre as pessoas através de gotículas respiratórias, principalmente em contato próximo (ANVISA, 2023).

Dessa forma, o vírus se expandiu exponencialmente para além da China, espalhando-se pela Europa, América do Norte e posteriormente para várias outras regiões do mundo (ACEVEDO *et al.*, 2021). Em 30 de janeiro de 2020, a OMS

declarou o surto de coronavírus uma Emergência de Saúde Pública de International (IRFAN *et al.*, 2021). Em fevereiro de 2020, a OMS designou a doença CoV como doença 2019 (COVID- 19) (TSABOURI *et al.*, 2021). Três meses depois, a crise sanitária já estava instalada e, em 11 de março de 2020, a OMS declarou a situação uma pandemia (HOSTE; VAN PAEMEL; HAERYNCK, 2021) (PANIGRAHY; POLICARPIO; RAMANATHAN, 2020).

A apresentação clínica da doença é caracterizada comumente como uma síndrome gripal. Os sinais e sintomas mais frequentes são febre, dor de garganta e tosse, mas também podem ocorrer ainda manifestações gastrointestinais, perda do paladar e do olfato, cefaleia, calafrios, mialgia, cansaço ou fadiga. Além dessas, manifestações extrapulmonares ainda podem estar associadas à infecção incluindo alterações cardíacas, renais, hepáticas, neurológicas, endócrinas ou dermatológicas (ANVISA, 2023).

Ao longo da pandemia, foram identificadas algumas mutações no genoma do vírus SARS-CoV-2 e conseqüentemente foram observadas alterações no perfil da infecção. A primeira variante e mais comum internacionalmente, possui polimorfismo G614 e é caracterizada por afetar o sistema respiratório e por ter a maior transmissibilidade. Posteriormente, a linhagem B.1.1.7 identificada no Reino Unido, apresenta maior gravidade da doença, além de ser 25 a 40% mais transmissível que as variantes selvagens. A terceira, conhecida como variante Delta, linhagem B.1.617.2 identificada na Índia, possui alta transmissibilidade e apresenta maior risco de hospitalização, se comparada com as demais variantes. Por fim, a variante Omicron caracteriza-se pela alta taxa de transmissibilidade (superior à variante Delta), evita a imunidade humoral expondo o indivíduo ao risco de reinfecção, entretanto a doença é menos grave que as demais variantes (MORAIS *et al.*, 2022).

Embora a maioria das pessoas com covid-19 apresentam sintomas leves (40%) ou moderados (40%), cerca de 15% podem desenvolver sintomas graves necessitando de suporte de oxigênio e, aproximadamente de 5% podem apresentar a forma crítica da doença, que acarreta complicações como falência respiratória, sepse, choque séptico, tromboembolismo e/ou falência múltipla de órgãos, incluindo lesão hepática ou cardíaca aguda e requer cuidados intensivos (BRASIL, 2023).

Todas as idades são suscetíveis à infecção por SARS-Cov-2. Moraes *et al.* afirma que estudos constataram que a probabilidade para apresentação de sintomatologia no COVID-19 pode variar com a idade (MORAIS *et al.*, 2022).

PaniGrahya, Policarpo & Ramanathan declaram que adultos mais velhos e indivíduos com doenças subjacentes são mais propensos a desenvolver a doença grave (PANIGRAHY; POLICARPIO; RAMANATHAN, 2020). Segundo a Agência Nacional de Vigilância Sanitária do Brasil (ANVISA), os idosos podem apresentar um quadro diferente de sinais e sintomas comparando com a apresentação em populações mais jovens, como, por exemplo, não apresentar febre, evoluir com hipotermia, confusão mental ou apresentar quedas da própria altura (ANVISA, 2023). E Moraes *et al.* acrescentam que idosos imunossuprimidos têm maior possibilidade requerer internação e necessitar de suporte ventilatório, ou mesmo evoluir a óbito (MORAIS *et al.*, 2022).

Por outro lado, a grande maioria dos pacientes pediátricos apresentam a COVID-19 assintomática, oligossintomática ou leve (KAUSHIK *et al.*, 2020); (HOSTE; VAN PAEMEL; HAERYNCK, 2021); (BARROS *et al.*, 2022). Um fator que influencia a manifestação dos sintomas da COVID-19 em crianças é o fato de seu sistema imunológico ser pouco desenvolvido, o que poderia resultar na ausência ou atenuação das respostas inflamatórias decorrentes da infecção. Existem também considerações sobre infecções prévias por vírus respiratórios, imunidade pré-estabelecida pela vacina BCG e receptores virais imaturos, que podem explicar a dificuldade de entrada do vírus nas células do organismo infantil (SAFADI, 2020) (MORAIS *et al.*, 2022).

Apesar do SARS-CoV-2 exibir tropismo do trato respiratório, as crianças apresentam menor risco de desenvolverem sintomas gripais e frequentemente apresentam sintomas gastrointestinais como dor abdominal, náusea e diarreia (PANIGRAHY; POLICARPIO; RAMANATHAN, 2020); (HOSTE; VAN PAEMEL; HAERYNCK, 2021) (MORAIS *et al.*, 2022). A ANVISA ressalta que a típica associação de febre, tosse e dor de garganta, tão comum em adultos com COVID-19, é menos frequente entre crianças. Por isso, ao suspeitar do diagnóstico, é essencial considerar outros sintomas que podem estar presentes, como espirros, coriza, náusea, vômitos, diarreia, dor abdominal, lesões orais e lesões exantemáticas. Além de manifestações como cefaleia, mialgia e inapetência são comuns em crianças com a infecção. Um aspecto importante a ser observado é que a hepatite, com aumento de transaminases, está mais relacionada a um quadro gastrointestinal e pode ser um indício de má evolução. Notavelmente, em até 15-25% das apresentações, o quadro gastrointestinal, caracterizado por odinofagia,

diarreia, vômitos e dor abdominal, pode ser a única manifestação em crianças, muitas vezes confundido com um quadro de abdômen agudo (ANVISA, 2023). Essa variação na apresentação clínica da COVID-19 em crianças destaca a importância de estar atento a uma ampla gama de sintomas ao considerar o diagnóstico e o tratamento adequados em pacientes pediátricos. Sayed *et al.* enfatizam que a heterogeneidade dos sintomas observados na infecção por COVID-19 estabelece uma mudança extrema na compreensão desse vírus (SAYED *et al.*, 2022).

As crianças ainda representam uma menor porcentagem dos casos de COVID-19 a nível mundial (JIANG *et al.*, 2020) (TSABOURI *et al.*, 2021) (KUNDU *et al.*, 2022) (BARROS *et al.*, 2022). E estatísticas de países da Ásia, Europa e América do Norte mostraram que os registros de infecção pediátrica por SARS-CoV-2 representam entre 2,1% a 7,8% dos casos de COVID-19 confirmados (JIANG *et al.*, 2020).

O padrão proporcional em relação aos outros vírus pôde ser comparado através de um extenso estudo retrospectivo conduzido na China, que verificou que quatro coronavírus humanos (HCoVs), nomeadamente HCoV-OC43, HCoV-229E, HCoV-NL63 e HCoV-HKU1, foram mais prevalentes em crianças com uma taxa de 4,3%. Essas quatro cepas geralmente causam doença respiratória aguda em crianças com algumas manifestações graves relatadas. No contexto do MERS-CoV, os casos pediátricos foram ainda menos frequentes, com apenas duas pequenas séries de casos de crianças relatadas, ambas originárias da Arábia Saudita. Um dos estudos envolveu 31 crianças com idade média de 10 anos, e o outro incluiu sete crianças com idade média de 8 anos. Em ambos os estudos, aproximadamente 42% das crianças infectadas foram assintomáticas, e um pequeno número desenvolveu doença grave (TSABOURI *et al.*, 2021).

No entanto, apesar da baixa frequência, crianças afetadas também desenvolvem formas graves da doença por SARS-CoV-2. Alguns estudos realizados com pacientes menores de 18 anos verificaram 2% dos casos graves na pediatria confirmados nos Estados Unidos da América (EUA), 2,2% na China, 1,2% na Itália e 0,8% na Espanha (PANIGRAHY; POLICARPIO; RAMANATHAN, 2020) (SIK *et al.*, 2023). De Biasi *et al.* ressaltam que nos EUA as crianças representam 12% dos casos de síndrome respiratória aguda grave (SRAG) por COVID-19 e são responsáveis por 3% das hospitalizações (DEBIASI *et al.*, 2021). É de extrema

importância enfatizar que há casos que requerem cuidados intensivos (JIANG *et al.*, 2020) (HOSTE; VAN PAEMEL; HAERYNCK, 2021).

De acordo com a ANVISA a evolução grave ou crítica ocorre em até 6% dos pacientes pediátricos (ANVISA, 2023). Kundu *et al.* descrevem que a infecção por COVID-19 em crianças contribuiu para 0,1% de todas as mortes (KUNDU *et al.*, 2022). Já Coronado Munoz *et al.* dizem que estudos epidemiológicos de diferentes países relatam mortalidades de 0,1–0,3% para todos os pacientes pediátricos hospitalizados com COVID-19. O autor menciona, que diferentes estudos descreveram também uma baixa mortalidade e morbidade da COVID-19 em pacientes pediátricos intensivos, variando de 2 a 6% para pacientes internados em unidades de terapia intensiva. Além disso, segundo o autor, um dos maiores estudos de unidades de cuidados intensivos pediátricos, mostrou uma mortalidade 5,7% de 530 pacientes dos bancos de dados dos Estados Unidos e Canadá (CORONADO MUNOZ *et al.*, 2022).

Atualmente, pode-se afirmar claramente que o COVID-19 não se trata apenas de uma doença respiratória (SAYED *et al.*, 2022) (KUNDU *et al.*, 2022). Entre as formas graves da COVID-19 na criança foi relatado em vários países, inclusive no Brasil, casos de um espectro exclusivamente pediátrico associado à infecção por SARS-CoV-2 (KAUSHIK *et al.*, 2020). A doença foi chamada de “síndrome multissistêmica inflamatória pediátrica temporariamente associada ao SARS-CoV-2” pelo *Royal College of Pediatrics & Child Health*. Em seguida, os Centros de Controle e Prevenção de Doenças (CDC) nos Estados Unidos e a OMS a renomearam como uma síndrome inflamatória multissistêmica em crianças (MISC) (SIK *et al.*, 2023).

Os primeiros casos de MISC foram levados ao conhecimento pelo Serviço Nacional de Saúde do Reino Unido, no final de abril de 2020. Posteriormente vários países europeus e os EUA também relataram o surgimento dessa nova síndrome que consistia em várias crianças gravemente doentes com condições inflamatórias multissistêmicas, com comportamento mais agressivo, causando até dez vezes mais mortes do que a descrita para COVID-19 (PANIGRAHY; POLICARPIO; RAMANATHAN, 2020) (ACEVEDO *et al.*, 2021) (SIK *et al.*, 2023).

A manifestação clínica caracterizada pelo estado hiperinflamatório grave apresenta aspectos semelhantes e distintos de outras síndromes inflamatórias bem descritas em crianças, como a doença de Kawasaki, que é uma rara vasculite infantil que leva a manifestações mucocutâneas, síndrome do choque tóxico e síndrome de

ativação de macrófagos (JIANG *et al.*, 2020) (PANIGRAHY; POLICARPIO; RAMANATHAN, 2020) (ACEVEDO *et al.*, 2021) (DEBIASI *et al.*, 2021) (MEHRA *et al.*, 2021) (BARROS *et al.*, 2022).

A MISC tem graus variados de apresentação clínica e, nas formas mais graves, afeta múltiplos sistemas corporais. Os sinais e sintomas variam dependendo de quais partes do corpo são afetadas. Manifestações de febre, injeção conjuntival, sintomas gastrointestinais, disfunção miocárdica e/ou pericardite grave, hiperinflamação sistêmica grave de pulmões, rins, cérebro ou órgãos gastrointestinais e choque cardiovascular, além de evidência sorológica para SARS-CoV-2 tornaram-se características comuns dessa doença emergente (SAVORGNAN *et al.*, 2022) (SIK *et al.*, 2023). Essa sintomatologia surge geralmente entre 4 a 6 semanas após a infecção por SARS-CoV-2, podendo ser reconhecida ou não (ACEVEDO *et al.*, 2021) (DEBIASI *et al.*, 2021). Mais recentemente, verificou-se que o início dos sintomas pode variar de dias a semanas após a infecção aguda por SARS-CoV-2. Além disso, verifica-se ainda a ocorrência de alteração em exames laboratoriais com marcadores inflamatórios mais exuberantes e elevações significativas de marcadores de lesão cardíaca (SAVORGNAN *et al.*, 2022).

Em 14 de maio de 2020, o CDC introduziu a definição de caso como: pacientes com menos de 21 anos apresentando febre por mais de 24h, evidência laboratorial de inflamação, doença grave que requer hospitalização, mais de dois sistemas de órgãos envolvidos e SARS-CoV-2 positivo infecção (RT-PCR, sorologia ou teste de antígeno) ou exposição a um caso de COVID-19 dentro de 4 semanas antes do início dos sintomas (PANIGRAHY; POLICARPIO; RAMANATHAN, 2020).

A OMS por sua vez publicou sua definição de caso separadamente, na qual seis critérios a seguir devem ser atendidos: Idade 0–19 anos, febre por ≥ 3 dias; indicação clínica do envolvimento de múltiplos sistemas de órgãos (Pelo menos 2 das manifestações mencionadas); eritema, conjuntivite não purulenta bilateral ou sinais de inflamação muco cutânea ou dermatológica na boca, mãos ou pés; hipotensão ou choque; insuficiência cardíaca, inflamação do pericárdio, anomalias coronárias ou valvulite (incluindo achados ecocardiográficos ou elevação da troponina/peptídeo natriurético cerebral); presença de coagulopatia (tempo de protrombina prolongado; D-dímero amplificado); sintomas gastrointestinais agudos (diarreia, vômito ou dor abdominal); marcadores de inflamação elevados (ou seja, velocidade hemossedimentação, proteína C reativa ou procalcitonina); outras causas

microbiológicas de inflamação, como sepse bacteriana e síndromes de choque tóxico estafilocócico/estreptocócico, não são identificadas; resultado positivo para patogênese atual ou prévia de SARS-CoV-2 por RT-PCR, anticorpo ou teste de antígeno; ou interação com uma pessoa infectada com COVID-19 (KUNDU *et al.*, 2022).

Essa condição rara pode ocorrer em crianças saudáveis ou com doenças crônicas preexistentes (BARROS *et al.*, 2022). A maioria dos casos melhoraram com tratamento médico, monitoramento intensivo e/ou cuidados de suporte (KUNDU *et al.*, 2022). Contudo, determinadas crianças podem agravar rapidamente, necessitando de suporte cardíaco ou respiratório, com complicações e mau prognóstico relacionado ao envolvimento do sistema cardiovascular acompanhado de inflamação sistêmica, doença cardíaca grave, choque, doença das artérias coronárias, a ponto de colocar suas vidas em risco (SIK *et al.*, 2023) (KUNDU *et al.*, 2022). O MISC muitas vezes pode evoluir com necessidade internação em unidade terapia intensiva e com risco de óbito (BARROS *et al.*, 2022).

Uma vez que como não há teste específico para diagnóstico de MISC, faz-se necessário a realização de um diagnóstico diferencial incluindo as outras doenças sistêmicas que podem surgir inicialmente da mesma forma (DEBIASI *et al.*, 2021). Isso muitas vezes, pode atrasar o diagnóstico (PANIGRAHY; POLICARPIO; RAMANATHAN, 2020). Uma questão de extrema importância é que o desconhecimento e/ou o diagnóstico tardio pode torná-lo mais grave a longo prazo (KUNDU *et al.*, 2022).

A despeito do crescente conhecimento sobre a patologia, persistem questões que carecem de esclarecimento. A relevância global dos casos MISC relacionados à COVID-19 é evidente. Contudo, até o momento, não se dispõe de informações sobre a variação dos fatores de risco para MISC na população infantil (KUNDU *et al.*, 2022).

Pesquisas mais recentes descrevem a magnitude clínica e a correlação de certos fatores com a doença grave de COVID-19 em crianças, tais como dados demográficos, sinais e sintomas, comorbidades e alterações laboratoriais. Marques *et al.* por exemplo, relatam uma série de estudos envolvendo populações pediátricas tanto ambulatoriais quanto internados em hospitais de alta complexidade para COVID-19, realizados em diferentes países como EUA, México, Brasil, Itália,

Polónia, Reino Unido, Indonésia e China com foco nos fatores de risco para gravidade e imunossupressão (MARQUES *et al.*, 2021).

Domínguez-Rodríguez *et al.* observam que ainda não é claro como identificar precocemente os pacientes que desenvolverão quadros graves. Salienta-se a necessidade identificar possíveis preditores de gravidade em casos pediátricos de COVID-19 e ressalta a ausência de modelos capazes de prever casos graves em crianças afetadas pela doença. Adicionalmente, a heterogeneidade nas manifestações clínicas sugere que os fatores de risco podem variar em consonância com as diferentes apresentações clínicas (DOMÍNGUEZ-RODRÍGUEZ *et al.*, 2021).

Apesar da disseminação mundial do vírus, os padrões epidemiológicos e clínicos da COVID-19 em crianças ainda permanecem obscuros, conforme apontado por Duman *et al.* (DUMAN *et al.*, 2022). Nesse sentido, o autor defende que estudos epidemiológicos, de manejo e prevenção devem conferir especial atenção às singularidades clínicas, complicações e desfechos da COVID-19 entre as crianças afetadas.

Gonzalez-Dambrauskas *et al.* salientam a escassez de estudos dedicados à COVID-19 pediátrica crítica, bem como a predominância de grandes análises originadas em países de alta renda. Poucos estudos abordam admissões em Unidades de Terapia Intensiva (UTI) pediátricas em países de renda média ou baixa, sendo que, frequentemente, esses trabalhos estão centrados na análise da Síndrome Inflamatória Multissistêmica (GONZALEZ-DAMBRAUSKAS *et al.*, 2022).

Considerando a incomum ocorrência de resultados graves entre crianças e jovens, como destacam Harwood *et al.* a compreensão sobre quais deles estão suscetíveis ao SARS-CoV-2, em contraste com adultos, permanece limitada. Portanto, identificar o subgrupo infanto-juvenil com maior predisposição de doença crítica ou morte devido à infecção, assim como suas consequências é essencial para orientar médicos, famílias e formuladores de políticas. Essa identificação também é crucial para priorizar grupos tanto para vacinação quanto para outras intervenções protetoras (HARWOOD *et al.*, 2022).

As discrepâncias na taxa de mortalidade podem ser, em parte, atribuídas a restrições de recursos, no entanto, as razões subjacentes às diferenças relacionadas à faixa etária permanecem confusas. Esse risco aumentado de mortalidade torna-se ainda mais complexo quando a criança não foi vacinada contra o SARS-CoV-2 (GONZALEZ-DAMBRAUSKAS *et al.*, 2022).

Nessa perspectiva, apesar da menor susceptibilidade das crianças, a identificação dos fatores de risco para desfechos desfavoráveis assume caráter crucial. Isso viabiliza a detecção precoce das crianças com maior predisposição a complicações. Face à ampliação das alternativas preventivas e terapêuticas, uma hierarquização prognóstica pode ser de valiosa utilidade para a identificação de subgrupos que demandem intervenções mais precoces e/ou agressivas. A identificação desses grupos de maior risco pode contribuir para a redução da mortalidade infantil associada ao vírus e para a otimização da alocação de recursos em cuidados intensivos (SHI *et al.*, 2021).

As orientações no que concerne ao prognóstico de crianças com COVID-19 ainda são escassas. Entretanto, é fundamental frisar que essas recomendações carecem de embasamento em princípios de medicina fundamentada em evidências. Embora haja estudos sobre os fatores de risco associados a prognósticos adversos em crianças e adolescentes com COVID-19, algumas divergências ou controvérsias ainda perduram em relação a determinados fatores (SHI *et al.*, 2021).

Delinear os fatores de risco para a gravidade da COVID-19 na pediatria é um passo fundamental para melhorar a compreensão da patogênese, auxiliar no melhor manejo clínico, prevenir a doença grave, resguardar os grupos vulneráveis, direcionar intervenções de saúde pública, avançar a pesquisa científica e ainda proteger a saúde das crianças e da população em geral. Para isso, mais estudos são necessários.

Um crescente número de estudos observacionais em saúde tem utilizado e apresentado "gráficos acíclicos direcionados" (DAGs) para auxiliar na seleção de fatores de confusão (TENNANT *et al.*, 2020).

Desde o final da década de 1990, surgiram estruturas destinadas a conduzir pesquisas causais robustas e transparentes com base em dados observacionais, e essas abordagens têm se tornado cada vez mais formalizadas em diversas áreas. Um desses modelos representa as variáveis de interesse em um formato gráfico, conhecidos como "gráficos acíclicos direcionados" (DAGs) e consistem em nós (que representam as variáveis de interesse) conectados por arestas direcionadas (setas). Os DAGs se mostram valiosos em uma ampla variedade de contextos de pesquisa em saúde, incluindo sua aplicação em estudos de intervenção, como os ensaios clínicos randomizados, bem como em pesquisas observacionais. Para serem considerados válidos para a inferência causal, os DAGs devem representar todas as relações

causais entre os nós, inclusive as causas fundamentais de qualquer par de variáveis, mesmo que essas causas não estejam sendo medidas nos dados disponíveis (HERNAN & ROBINS apud WATSON *et al.*, 2023).

A utilização de DAGs possibilita uma comunicação transparente de um modelo causal presumido entre pesquisadores e reduz o risco de viés de superajuste ao realizar modelagem multivariável. Isso, por sua vez, pode contribuir para um maior nível de precisão e confiança nas estimativas causais obtidas (WATSON *et al.*, 2023).

Em estudos epidemiológicos, a análise estatística costuma ser estruturada em torno de três grupos distintos de variáveis: a exposição, o resultado ou desfecho e os potenciais fatores de confusão. A exposição e o resultado, frequentemente, decorrem da questão causal em investigação. Os diagramas causais constituem uma maneira útil de sintetizar, esclarecer e comunicar sobre a estrutura causal, sendo empregados para representar o conhecimento qualitativo prévio sobre o tema. A maior vantagem desse método gráfico, para os autores, reside no fato de que, embora seja uma abordagem natural e simples para enfrentar a inferência causal a partir de dados observacionais, também possui rigor (HERNÁN *et al.*, 2002).

A construção de um DAG envolve uma cuidadosa consideração das variáveis envolvidas no estudo e suas interações. Essas variáveis podem ser classificadas em diferentes tipos, cada uma desempenhando um papel específico na análise causal. Além das variáveis de exposição e desfecho, há também variáveis mediadoras e colisoras. Cortes, Faerstein & Struchiner (2016) descrevem que as variáveis mediadoras são aquelas que interceptam o caminho direto entre duas variáveis, enquanto as colisões ocorrem quando duas setas apontam para a mesma variável em um caminho. Controlar o confundimento envolve selecionar covariáveis para bloquear caminhos não causais entre exposição e desfecho, mantendo abertos os caminhos causais relevantes. Isso garante estimativas precisas dos efeitos causais. Esse método ajuda a minimizar vieses causados por fatores de confusão, assegurando a validade das inferências causais feitas a partir do DAG (CORTES, FAERSTEIN & STRUCHINER, 2016).

O estudo de Hernan *et al.* discutem a identificação de fatores de confusão em análises estatísticas, destacando a importância de critérios estatísticos e compreensão da rede causal com o propósito de enfatizar potenciais inconsistências entre crenças e ações na análise de dados. Para os autores, a identificação desses

fatores deveria estar fundamentada na compreensão da rede causal que conecta as variáveis sob investigação, embora algumas abordagens amplamente utilizadas ainda se concentrem em associações estatísticas. Eles apresentam três abordagens comuns: seleção de variáveis, comparação entre estimativas ajustadas e não ajustadas, e critérios para identificar fatores de confusão. Alertam que essas estratégias podem gerar viés devido à exclusão de fatores relevantes ou ajuste inadequado e enfatizam a necessidade entender a estrutura causal para classificar corretamente uma variável como fator de confusão. Reconhecem que uma interpretação estrita dessa afirmação pode ser excessivamente rigorosa, dificultando a viabilidade estudos. E ressaltam que a inferência causal a partir de dados observacionais depende pressupostos causais prévios, derivados do conhecimento do assunto, e não apenas das associações estatísticas identificadas nos dados. Sugerem que os pesquisadores evitem ajustar variáveis sem acreditar que sejam fatores de confusão e não estratifiquem variáveis afetadas pela exposição ou resultado. Reconhecem que diferentes estruturas causais podem levar a conclusões distintas sobre a confusão e recomendam análises múltiplas com explicitação dos pressupostos (HERNÁN et al., 2002).

Os DAGs são apontados como uma ferramenta intuitiva e rigorosa para abordar questões de causalidade em pesquisa clínica e epidemiológica. Eles fornecem uma representação visual clara das relações entre variáveis, auxiliando os pesquisadores na comunicação e no planejamento de estudos. Além disso, os DAGs são eficazes na identificação e eliminação de vieses, tornando os resultados mais confiáveis. Eles também facilitam a distinção entre causação e previsão, bem como promovem a comunicação eficaz entre equipes interdisciplinares. No entanto, os DAGs têm limitações importantes. Em primeiro lugar, eles dependem do conhecimento prévio sobre as relações entre variáveis, o que pode ser limitado ou incerto em alguns casos. Isso pode resultar em várias DAGs plausíveis, tornando a análise mais desafiadora. Além disso, os DAGs não fornecem informações sobre a magnitude ou a forma funcional das relações causais entre variáveis, o que significa que eles não substituem análises estatísticas detalhadas. Em cenários de *feedback* ou *loops* de retroalimentação, os DAGs podem se tornar complexos e difíceis de interpretar. Eles também têm limitações em contextos de contágio e interações em populações. Por fim, é importante notar que os DAGs são uma ferramenta de

planejamento e comunicação, não substituindo a necessidade tomar decisões sobre análises estatísticas específicas (DIGITALE; MARTIN; GLYMOUR, 2022).

Suzuki, Shinozaki & Yamamoto discutem algumas armadilhas que são facilmente ignoradas na utilização de DAGs e destacam as seguintes dicas para evitar erros:

1. Cada nó nos DAGs corresponde a uma variável aleatória e não aos seus valores realizados. O uso incorreto de nós pode levar a uma construção errônea do DAG;

2. A presença ou ausência de setas nos DAGs corresponde à presença ou ausência de efeito causal individual na população. A omissão das setas representa uma forte suposição;

3. Variáveis 'não manipuláveis' e suas setas devem ser desenhadas com cuidado. Deve se pensar cuidadosamente se faz sentido incluí-las a partir de uma perspectiva de intervenções hipotéticas;

4. É preferível traçar DAG para a população total, em vez de para os grupos expostos ou não expostos. Assim a discussão não se restringe à noção de confusão percebida para um padrão específico da população-alvo;

5. Os DAGs são ferramentas primordialmente úteis para analisar a presença de confusão na distribuição, não na expectativa. O desenho do DAG deve refletir a compreensão do mecanismo gerador dos eventos de exposição, não seu resultado;

6. Embora os DAG forneçam diferenças qualitativas de estruturas causais, eles não podem descrever detalhes de como ajustar a confusão porque não são modelos quantitativos, assim não podem ser usados para distinguir métodos analíticos que visam obter efeitos causais condicionais;

7. Os DAGs podem ser usados para ilustrar as consequências do pareamento e o tratamento adequado das variáveis correspondentes em estudos de coorte e de caso-controle;

8. Ao considerar explicitamente a ordem temporal nos DAGs, é necessário utilizar uma relação separada para cada temporalidade;

9. Em certas circunstâncias, DAGs com arestas sinalizadas podem ser úteis para inferir a direção do viés, uma vez que descrevem as relações causais, embora não sejam capazes de indicar a direção do viés;

10. Os DAGs podem (e devem ser) usados para descrever não apenas o viés de confusão, mas também outras formas de viés como viés de seleção e o viés de medição.

Por fim, os autores ressaltam que os DAG demonstraram ser uma ferramenta de grande utilidade. Além disso, destacam que o seu valor como ferramenta pedagógica não pode ser subestimado na literatura de inferência causal. E como auxílio visual, os diagramas causais fornecem uma ajuda incomparável nas fases Desenho do estudo, coleta e análise de dados e interpretação dos resultados do estudo (SUZUKI; SHINOZAKI; YAMAMOTO, 2020).

Uma revisão foi conduzida com o objetivo de analisar e avaliar o uso de DAGs na pesquisa aplicada em saúde com o intuito de fornecer recomendações para aprimorar a transparência e utilidade em futuras investigações observacionais. Os autores constataram que existe uma notável variação na utilização e na descrição dos DAGs em estudos de saúde. Embora esse resultado reflita parcialmente a flexibilidade do uso dos DAGs, demonstra também algumas potenciais áreas para aprimoramento. Os autores enfatizam que há carência de orientações práticas abrangentes, incluindo o relato das estimativas de interesse, dos próprios DAGs, dos conjunto(s) de ajustes implícitos e analíticos, do arranjo espacial das variáveis e da justificativa para incluir ou omitir conexões. Portanto, recomendam a inclusão Declaração clara dos relacionamentos focais, a disponibilização dos DAGs utilizados, a inclusão de todas as variáveis relevantes e a justificativa da inclusão ou omissão de setas nos DAGs para melhorar a transparência e benefícios dos DAGs (TENNANT *et al.*, 2020).

Os autores também mencionam que Ferguson *et al.* oferecem um protocolo estruturado para auxiliar a construção dos diagramas causais (TENNANT *et al.*, 2020).

Ferguson *et al.* consideram que a utilização de Gráficos Acíclicos Direcionados (DAGs) é comum para determinar ajustes adequados em análises epidemiológicas. No entanto, afirma que a ausência de orientações claras para a construção desses gráficos representa um desafio. Como solução, propõe a adoção de uma abordagem combinando estratégias de síntese de evidências e princípios de inferência causal para incorporar a construção de DAGs nas fases de revisão de projetos de pesquisa. Essa concepção é apresentada por meio de um novo protocolo chamado 'Síntese de

Evidências para Construção de Gráficos Acíclicos Direcionados' (ESC-DAGs) (FERGUSON *et al.*, 2020).

O protocolo ESC-DAGs é aplicado em estudos empíricos identificados por meio de pesquisa na literatura, idealmente em revisões sistemáticas recentes ou revisões de revisões sistemáticas. Esse processo envolve três fases principais: (1) as conclusões de cada estudo são representadas graficamente em um DAG; (2) as estruturas causais nesses DAGs são avaliadas de forma sistemática, aplicando diversos princípios de inferência causal e fazendo correções conforme necessário; (3) os DAGs resultantes são então sintetizados para formar um ou mais 'DAGs integrados' (FERGUSON *et al.*, 2020).

Uma revisão menciona que Ferguson *et al.* oferecem um protocolo estruturado para auxiliar a construção dos diagramas causais (TENNANT *et al.*, 2020).

Alguns artigos publicados nos últimos anos utilizaram o protocolo ESC-DAG para a construção dos seus DAGs alinhando os princípios de inferência causal com estratégias de síntese de evidências (XIAO *et al.*, 2021), (XIE *et al.*, 2022), (DAI *et al.*, 2023), (LI *et al.*, 2023) e (LEWIS *et al.*, 2022).

A análise transversal realizada com os dados iniciais do Estudo de Coorte Multiétnica da China para avaliar associações de dois dos padrões alimentares a priori mais estudados nos países desenvolvidos ocidentais, realizou a construção do DAG sob o protocolo ESC-DAG e descrevem ainda que também foi utilizado para tomada Decisão dos fatores de confusão (XIAO *et al.*, 2021).

Três estudos que utilizaram o protocolo ESC-DAG para construção do DAG, descrevem o processo metodológico na análise de associações causais de forma bem semelhante. Ambos os estudos identificam primeiramente os fatores de confusão com base em uma revisão da literatura. Em segundo lugar, criam um 'gráfico implícito' (IG) saturado assumindo a existência de associação causal entre todas as variáveis de exposição, resultado e fatores de confusão. Em terceiro lugar, realizam uma avaliação rigorosa das arestas no IG saturado, considerando critérios causais como temporalidade, validade e respaldo teórico, resultando na tradução do IG em um DAG. Em quarto lugar, categorizam as arestas no DAG saturado como mantidas, revertidas, bidirecionais ou excluídas com base na avaliação realizada. Em quinto lugar, elaboram o DAG final resultando em relações de independência condicional definidas pelo DAG saturado. E por último, realizam testes de

independência contínuos e ajustes no DAG sempre que a independência condicional não está em conformidade com os dados (XIE *et al.*, 2022), (DAI *et al.*, 2023) e (LI *et al.*, 2023). Um dos estudos menciona ainda a utilização de um software chamado DAGitty, responsável pelo desenho e interpretação do DAG, para auxiliar no processo (XIE *et al.*, 2022).

Rodrigues *et al.* destacam a importância dos Ensaios Clínicos Randomizados (ECR) duplo-cegos, com adesão perfeita e sem perda de acompanhamento, na avaliação da intercambialidade tratamentos devido à alocação aleatória. No entanto, enfatizam que na área de serviços de saúde, a maioria das pesquisas depende estudos observacionais, nos quais a atribuição de tratamento não é conhecida, tornando difícil estabelecer a intercambialidade. Apesar de recentemente haver avanços na construção de Diagramas de Ações Diretas (DAGs) com base na literatura, ainda falta orientação prática sobre como elaborar DAGs, especialmente em situações com poucas evidências na literatura, por isso a contribuição de especialistas é um elemento essencial nesse processo. Segundo os autores, as pesquisas têm começado a explorar como técnicas qualitativas podem ser empregadas para traduzir esse conhecimento em um DAG e a estrutura ESC-DAG aborda diretamente a síntese da literatura publicada em um modelo causal (Rodrigues *et al.*, 2023).

Watson *et al.* afirmam que com o crescente número de estudos observacionais, o papel do DAG está se tornando mais importante, uma vez que o gráfico representa os caminhos causais para informar a condução de um estudo observacional permitindo maior confiança e comunicação transparente de um modelo causal entre pesquisadores, além de poder evitar vieses de ajuste excessivo ao conduzir inferências causais (WATSON *et al.*, 2023).

Os autores realizaram uma revisão sistemática com o objetivo de fornecer a primeira avaliação abrangente de como os DAGs são usados e construídos em estudos observacionais da literatura peri-operatória, em relação à adesão ao protocolo ESC-DAG em seus quatro estágios distintos: mapeamento (onde variáveis relevantes são identificadas a partir de outros estudos da literatura), tradução (onde as relações entre as variáveis são identificadas), integração 1 (onde um único DAG é construído apenas com as relações relevantes incluídas) e integração 2 (onde variáveis semelhantes dentro do DAG são agrupados) (WATSON *et al.*, 2023).

Foram incluídos dezenove estudos, dos quais quinze foram publicados após o protocolo ESC-DAG. Embora nenhum dos estudos tenham mencionado o protocolo, mostraram evidências do cumprimento de algumas etapas. Os autores constataram que nenhum estudo apresentou evidências de conclusão de quaisquer fases do processo de mapeamento, a fase na qual um gráfico direcionado é elaborado a partir de estudos anteriores que investigam as mesmas relações entre exposição e resultados, processo que representa uma forma transparente de comunicar o controle de "todos os fatores de confusão conhecidos", frequentemente mencionados em pesquisas observacionais. Quinze dos estudos conseguiram realizar 50% ou mais das etapas relacionadas à tradução e integração. A tradução é um passo necessário para confirmar quais relações em um modelo DAG representam uma relação causal. Contudo, a análise dos estudos incluídos revelou uma grande variação na discussão que sustenta as relações descritas nos DAGs no que diz respeito ao número de etapas concluídas dentro de cada uma dessas duas fases. Alguns estudos não qualificaram as relações causais em seus DAGs, enquanto um estudo seguiu todos os estágios de tradução e fundamentou de maneira robusta seu DAG. A integração tem o propósito de combinar as relações causais identificadas na fase de tradução em um DAG final. Alguns autores podem não ter detalhado essa etapa em seus textos, talvez por considerarem desnecessário descrever como construíram o DAG final, identificando todas as outras relações causais. A segunda fase de integração de nós é uma etapa da integração que apenas dois estudos evidenciaram seguir e completaram integralmente, no entanto, é possível que mais estudos tenham combinado nós sem mencioná-lo explicitamente no texto. Nenhum outro estudo conseguiu concluir qualquer fase nessa etapa (WATSON *et al.*, 2023).

Os resultados apontaram que o protocolo ESC-DAG não é seguido consistentemente e que isso demonstra a importância de novas diretrizes para fortalecer essa área. Além disso, os achados são congruentes com a literatura sobre o uso e construção de DAG em estudos observacionais, caso leitores e revisores não consigam compreender as premissas que sustentam as inferências causais subsequentes. É possível apenas especular sobre as razões pelas quais tão poucos estudos observacionais neste campo optam por utilizar DAGs, pois pode refletir tendências mais amplas na pesquisa biomédica observacional. Por outro lado, os autores acreditam que os pesquisadores podem ter conhecimento dos DAGs, mas

talvez se sintam desconfortáveis ao utilizá-los devido a uma compreensão limitada de quando e como aplicá-los, assim a necessidade investimento em mais educação e conscientização em empregar DAGs e aproveitar todo o seu potencial é particularmente importante, uma vez que, existem atualmente poucos exemplos de quadros de melhores práticas disponíveis para implementação ou relato na literatura (WATSON *et al.*, 2023).

A compreensão das estratégias para identificar fatores de confusão, a consideração do conhecimento causal prévio e o uso de diagramas causais constituem elementos relevantes para uma análise robusta de dados epidemiológicos. E a utilização de um modelo de relatório que destaque explicitamente resultados, exposições, controles e mediadores, e documente os pressupostos subjacentes às análises causais, pode contribuir para aumentar a transparência das pesquisas com foco causal. Nesse contexto, o presente estudo pretende realizar a aplicação do protocolo ESC-DAGs como uma abordagem para identificar os fatores associados às apresentações graves da infecção por SARS-CoV-2 em crianças internadas com COVID-19 em um hospital da região metropolitana 2 do Rio de Janeiro, a fim de contribuir para o arcabouço científico acerca do tema, possibilitando uma abordagem cada vez mais transparente em relação à construção do DAG e ainda fornecer subsídios para o desenvolvimento de estratégias detecção precoce de complicações, prevenção e controle da gravidade do COVID na criança.

A baixíssima taxa de agravamento de COVID-19 em crianças representa um enorme desafio para realização de estudos. No entanto, a identificação dos fatores de risco associados à gravidade dessa doença é de extrema importância, uma vez que essa compreensão permite que os profissionais de saúde realizem um manejo clínico mais adequado e eficaz dos pacientes. Ao conhecer os fatores de risco, é possível priorizar o atendimento, monitorar de forma mais cuidadosa e tomar decisões de tratamento mais assertivas, o que contribui para melhores resultados no tratamento da doença.

Além disso, tal conhecimento possibilita o desenvolvimento de estratégias específicas de prevenção e controle para crianças com maior vulnerabilidade à forma grave da doença, incluindo a implementação de medidas preventivas direcionadas. Auxilia ainda na tomada decisões não só a nível individual, mas também é essencial para embasar políticas de saúde pública mais eficazes.

Portanto essa informação é útil para elaboração de orientações para profissionais de saúde, pais e cuidadores, bem como no desenvolvimento de campanhas de conscientização e educação pública sobre a COVID-19 em crianças.

Por fim, a identificação dos fatores de risco em crianças é fundamental para o avanço da pesquisa científica sobre a doença. Essas informações ajudam a compreender melhor a fisiopatologia da infecção em diferentes grupos etários. Esse avanço na pesquisa é crucial para o desenvolvimento da agenda de investigação sobre prevenção e tratamento da COVID-19 em crianças.

A compreensão das abordagens analíticas utilizadas para identificar fatores de confusão, a consideração do conhecimento causal prévio e a utilização adequada de diagramas causais com atenção à superação das principais armadilhas constituem elementos de extrema relevância para estudos epidemiológicos do enfoque etiológico. Nesse contexto, a aplicação do método ESC-DAGs configura-se uma opção recomendada para fundamentar o reconhecimento dos fatores de risco associados à gravidade do COVID-19 em crianças.

1. OBJETIVOS

1.1. Geral

Identificar fatores de risco associados aos desfechos MISC, gravidade e morte por COVID-19 em crianças usando abordagem baseada na 'Síntese de Evidências para Construção de Gráficos Acíclicos Direcionados' (ESC-DAGs).

1.2. Específicos

1. Identificar os fatores de risco associados aos desfechos MISC, gravidade e morte por COVID-19 em crianças descritos na literatura, utilizando a abordagem da 'Síntese de Evidências para Construção de Gráficos Acíclicos Direcionados' (ESC-DAGs).

2. Construir um gráfico acíclico direcionado com possíveis fatores de risco associados aos desfechos MISC, gravidade e morte por COVID-19 em crianças a partir da 'Síntese de Evidências para Construção de Gráficos Acíclicos Direcionados' (ESC-DAGs).

3. Analisar os fatores de risco associados aos desfechos MISC, gravidade e morte por COVID-19 em crianças internadas em um hospital da região metropolitana II do estado do Rio de Janeiro.

2. MÉTODO

2.1. Construção de ESC-DAG para a identificação de fatores de risco para gravidade COVID-19 em crianças

2.1.1. Pergunta de pesquisa e busca bibliográfica para construir ESC-DAG

A primeira etapa da construção do ESC-DAG foi a definição da pergunta de pesquisa clara, específica e focada de modo semelhante àquela requerida nas revisões sistemáticas.

A nossa pergunta de pesquisa foi: Quais são os fatores de risco para desenvolvimento de formas graves de COVID-19 em crianças?

Para localizar os artigos científicos necessários para a construção do ESC-DAG foram realizadas buscas bibliográficas nas seguintes bases: MEDLINE (via Pubmed), EMBASE, LILACS, Web of Science e EBSCO.

2.1.2. Seleção de artigos para ESC-DAG

A seleção artigos foi a próxima etapa para iniciar abordagem do método ESC-DAG. Para isso, foram adotados os seguintes critérios de inclusão: estudos de caso-controle, coorte, revisões sistemáticas, metanálises e aqueles que conduziram análises causais; população de estudo com diagnóstico de infecção por COVID-19, incluindo ou não casos MISC; desfechos relacionados à MISC, à gravidade da doença que inclui insuficiência respiratória que requer ventilação mecânica, choque séptico e casos acompanhados de outra falência de órgãos que requer internação para monitoramento e tratamento em internação em Unidade Terapia Intensiva (UTI), ou morte.

E foram aplicados os critérios de exclusão: estudos de caráter descritivos; população composta exclusivamente por casos de MISC; desfechos que não estivessem alinhados com os critérios de inclusão; estudos referentes à complicações e/ou sequelas pós COVID.

2.1.3. Estágios do processo para construção do ESC-DAG

A partir da busca bibliográfica, cada estudo selecionado passou por um processo de desenvolvimento dos ESC-DAGs por meio de três fases centrais: mapeamento, tradução e integração. O quadro 1 descreve cada etapa desse processo.

Quadro 1 – Estágios da construção do ESC-DAG

PROTOCOLO ESC-DAG PARA CONSTRUÇÃO DE DAG				
ESTÁGIO	1. MAPEAMENTO	2. TRADUÇÃO	3. INTEGRAÇÃO 1	4. INTEGRAÇÃO 2
PROPÓSITO	Aplicar a teoria dos gráficos às conclusões de cada estudo, para criar um 'gráfico implícito' (IG) que serve como modelo estrutural transparente para tradução em um DAG.	Aplicar a teoria causal a cada relação no IG, criando um DAG para o estudo. Cada relacionamento no IG é avaliado sob critérios causais, sequenciais e um experimento mental contrafactual.	Combinar os DAGs traduzidos em um, sintetizando todas as arestas direcionadas indexadas.	Combinar nós por razões práticas (ou seja, para reduzir a complexidade) ou por razões substantivas (ou seja, para estabelecer consistência).
ETAPAS DO PROCESSO	1.1. A variável de resultado de interesse é definida como resultado do DAG. 1.2. A(s) variável(is) de exposição de interesse é(são) definida(s) como a(s) exposição(ões) do DAG. 1.3. Uma borda direcionada é desenhada originando-se da exposição e terminando no resultado. 1.4. Todas as variáveis de controle são inseridas como variáveis não atribuídas. 1.5. Uma borda direcionada é desenhada originando-se de cada controle para a exposição e resultado. 1.6. Mediadores, variáveis instrumentais, entre outros, são mapeados conforme conclusões do estudo. 1.7. O IG saturado desenhando arestas direcionadas ou não direcionadas entre todos os confundidores (a direção não importa até o estágio da tradução).	2.1. Temporalidade: a causa precede o efeito? Se sim, prossiga para o próximo critério. Caso contrário, avalie a relação reversa) 2.2. Validade aparente é a relação postulada plausível? (Se sim, prossiga para o próximo critério. Caso contrário, avalie a relação reversa) 2.3. Recurso à teoria: a relação postulada é apoiada pela teoria? (Sempre prossiga para o experimento mental contrafactual.) 2.4. O experimento mental contrafactual é a relação postulada apoiada por um experimento mental sistemático informado pela estrutura de resultados potenciais? (Depois de concluído, avalie sempre a relação inversa, a menos que já tenha sido avaliada.)	3.1. Um novo DAG é criado para servir como DAG integrado (I-DAG). 3.2. O relacionamento focal é adicionado ao I-DAG (conforme etapas de 1-3 do mapeamento). 3.3. Cada aresta direcionada indexada pertencente ao relacionamento focal (incluindo seu nó correspondente) é adicionada ao diagrama. 3.4. Cada aresta direcionada indexada pertencente ao nó é adicionada (por exemplo, confundidores). 3.5. Nós conceitualmente semelhantes devem ser agrupados no espaço virtual para auxiliar o processo de recombinação.	4.1. Existe suporte teórico para combinar duas variáveis / nós? 4.2. Os nós conceitualmente relacionados têm entradas e saídas semelhantes (ou seja, eles 'enviam para' e 'recebem de' os mesmos nós.)

As etapas do desenvolvimento seguiram uma sequência estrutural: tradução; critério causal 1 – temporalidade; critério causal 2 – validade do conteúdo; critério causal 3 – recurso à teoria; experimento de pensamento contrafactual; integração 1 – síntese e integração 2 – recombinação.

No processo de "mapeamento", a teoria dos gráficos foi aplicada às conclusões de cada estudo considerando apenas os resultados com significância estatística. Isso resultou na criação de um 'gráfico implícito' (IG), que atuou como um modelo

estrutural transparente para tradução em um DAG. Foi criada e utilizada uma planilha para organização da coleta dos dados nessa primeira etapa, conforme modelo descrito no quadro 2.

Quadro 2 – Modelo de planilha para etapa mapeamento do ESC-DAG

MAPEAMENTO				
DETALHES DA PUBLICAÇÃO				
AUTOR				
ANO DA PESQUISA				
ANO DA PUBLICAÇÃO				
TÍTULO				
PAÍS				
DESENHO DE ESTUDO				
DETALHES DA PESQUISA				
MÉTODOS ESTATÍSTICOS				
TAMANHO DA AMOSTRA				
VARIÁVEIS				
DESFECHO				
EXPOSIÇÃO				
CONTROLADORES				
MEDIADORES				
MODERADORES				
DIAGRAMAS				
DAG CODE				
IG CODE				
RELAÇÕES AVALIDAS				
RELAÇÕES INVERTIDAS				
RELAÇÕES RETIDAS				
RELAÇÕES DELETADAS				
IG RELAÇÕES				
DE	PARA	DECISÃO	MOTIVO	REFERÊNCIA

A partir disso foram investigados os seguintes aspectos de cada estudo:

A variável de resultado de interesse foi definida como o resultado do DAG.

A(s) variável(is) de exposição de interesse foi/foram definida(s) como a(s) exposição(ões) do DAG.

Uma aresta direcionada foi estabelecida, partindo da(s) exposição(ões) e terminando no(s) resultado(s).

Todas as variáveis de controle foram inseridas como variáveis não atribuídas.

Uma aresta direcionada foi traçada de cada variável de controle para a(s) exposição(ões) e resultado(s).

Mediadores, variáveis instrumentais etc. foram mapeados conforme as conclusões do estudo.

O IG foi preenchido por meio da inclusão de arestas direcionadas ou não direcionadas entre todos os fatores de confusão (a direção não foi relevante até a fase de tradução). A recombinação pôde ser realizada nessa fase para simplificar um IG excessivamente complexo.

Na etapa de "tradução", a avaliação das características causais de cada conexão no DAG foi aprofundada, e as arestas direcionadas foram descritas em uma tabela. A teoria causal foi aplicada a cada relação no IG, sendo avaliada sob critérios causais sequenciais e por meio de experimentos de pensamento contrafactuais. Tanto a relação original quanto seu reverso foram avaliados, pois as arestas puderam ser mantidas na posição original, invertidas ou definidas como bidirecionais. Caso não atendessem aos critérios, foram excluídas. As arestas retidas foram inseridas no índice de arestas direcionadas. Após a conclusão dessas avaliações, a relação inversa também foi analisada, a menos que já tivesse sido avaliada.

Na análise de temporalidade, três questões nortearam o processo:

Temporalidade: a causa proposta ocorreu antes do efeito? Se sim, seguiu-se para o próximo critério. Caso contrário, avaliou-se a relação inversa.

Validade face: a relação proposta foi plausível? Se sim, seguiu-se para o próximo critério. Caso contrário, avaliou-se a relação inversa.

Recurso à teoria: a relação proposta foi respaldada pela teoria? Sempre prosseguiu-se para o experimento de pensamento contrafactual.

Experimento de pensamento contrafactual: a relação proposta foi apoiada por um experimento de pensamento sistemático baseado no quadro de resultados potenciais?

Para auxiliar essa etapa, foi elaborada e utilizada uma planilha para orientação da coleta de dados, conforme descrito no quadro 3.

Quadro 3 – Modelo de planilha modelo para a etapa tradução do ESC-DAG

TRADUÇÃO				
IG 1		DE	PARA	ANÁLISE
	CONCEITO			
	MEDIÇÃO			
		PERGUNTA	RESPOSTA (S/N)	OBS
	TEMPORALIDADE	DIREÇÃO HIPOTÉTICA		
		DIREÇÃO OPOSTA		
	VALIDADE FACIAL	DIREÇÃO HIPOTÉTICA		
		DIREÇÃO OPOSTA		
	RECURSO DA TEORIA	DIREÇÃO HIPOTÉTICA		
		DIREÇÃO OPOSTA		
	CONTRAFACTUAL	EXPOSIÇÃO CONTRAFACTUAL		
		PERGUNTA CONTRA FACTUAL		
		DESFECHO HIPOTÉTICO		
		JUSTIFICATIVA ADICIONAL OU MECANISMO SUGERIDO		
		EXPOSIÇÃO CONTRAFACTUAL REVERSA		
		PERGUNTA CONTRAFACTUAL REVERSA		
		DESFECHO CONTRAFACTUAL REVERSO		
		JUSTIFICATIVA ADICIONAL OU MECANISMO SUGERIDO		
	CONCLUSÃO			

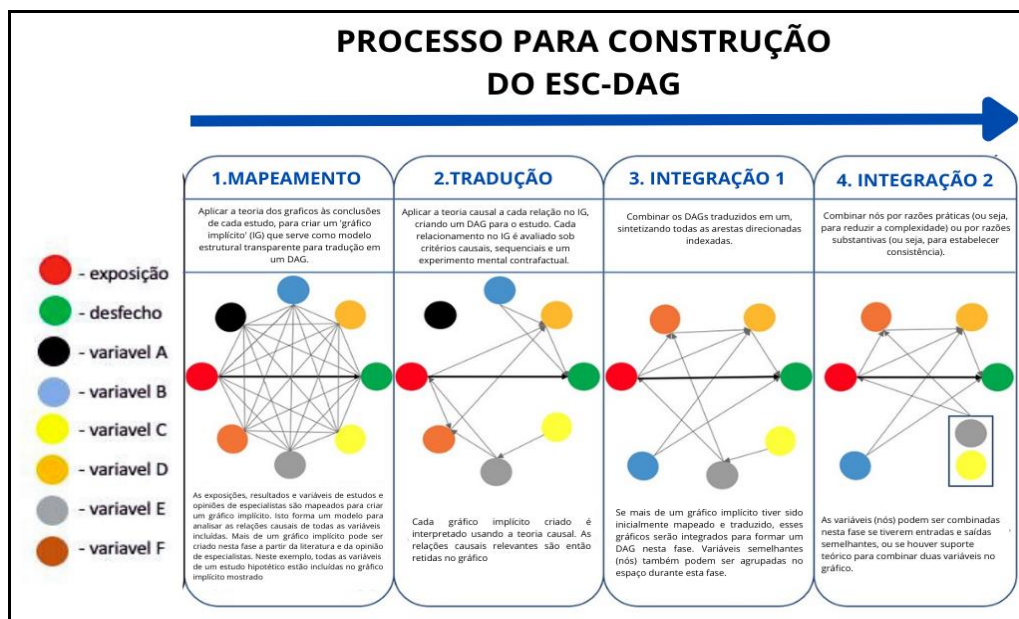
Na fase de "integração", as arestas direcionadas listadas no índice foram combinadas para formar um diagrama integrado. O resultado final desse processo foi um ou mais 'DAGs integrados' (I-DAGs).

Para combinar os DAGs traduzidos, todas as arestas direcionadas indexadas foram sintetizadas. Assim, um novo DAG foi criado para servir como o DAG integrado (I-DAG), observando que: a relação focal foi adicionada ao I-DAG conforme as etapas de mapeamento; cada aresta direcionada indexada pertencente à relação focal, juntamente com seu nó correspondente, foi incorporada ao diagrama; cada aresta direcionada indexada relacionada a outros nós foi incluída, e nós conceitualmente semelhantes foram agrupados virtualmente para facilitar o processo de recombinação.

Por fim, a "integração 2" consistiu na recombinação, que visou combinar nós para reduzir a complexidade ou estabelecer consistência. Duas questões orientaram esse processo: Existe respaldo teórico para combinar duas variáveis/nós? Os nós conceitualmente relacionados tiveram entradas e saídas semelhantes?

Todas as decisões tomadas ao longo desse processo foram registradas em uma planilha com o 'diário de decisões' de cada estudo. A Figura a seguir foi adaptada para ilustrar o processo de construção do ESC-DAG.

Figura 1 – Exemplo do processo de construção do ESC-DAG



Fonte: Adaptação de WATSON *et al.* (2023).

2.2. Estudo de fatores de risco associados aos desfechos do COVID-19 em crianças

2.2.1. Desenho, população e período de estudo

Após a identificação dos fatores de risco associados aos desfechos MISC, gravidade e morte por COVID-19 em crianças e a construção de um gráfico acíclico direcionado (DAG) com base no ESC-DAG, o estudo propõe uma análise de fator de risco em um contexto real e realizar interpretação dos achados em comparação com a literatura. Para isso, foi realizado um estudo transversal retrospectivo com uma

amostra de 201 crianças que foram internadas no Hospital Getúlio Vargas Filho (HGVF) com resultado laboratorial positivo para COVID-19, no período de março de 2020 à abril de 2023.

Fonte de dados

O Hospital Municipal Getúlio Vargas Filho (HGVF), fundado em 1954, está situado no bairro Fonseca, na zona norte de Niterói. Atualmente, é considerado referência no atendimento clínico pediátrico de urgência e internação para os municípios da Região Metropolitana II do Estado do Rio de Janeiro, Brasil. Desempenha um papel central na prestação de assistência especializada hospitalar e ambulatorial voltada para crianças.

Trata-se de um estabelecimento de saúde complexidade média que atende população com idades entre 0 e 15 anos incompletos. O hospital dispõe de um serviço de Emergência Clínica funcionando 24 horas, conta com 35 leitos para internação pediátrica clínica, 10 leitos de terapia intensiva pediátrica e uma unidade cirúrgica com 6 leitos de interação, 3 salas cirúrgicas e 4 leitos de recuperação anestésica para procedimentos eletivos. Além disso, oferece serviços de apoio diagnóstico por imagem e análises clínicas, bem como consultas e procedimentos ambulatoriais especializados.

Em relação à atividade regular do hospital, o ano de 2019, pré-pandemia, é um marco significativo. Nesse período, a unidade realizou uma média mensal de 6.178 atendimentos (chegando a mais de 8 mil durante os meses de maior incidência de doenças respiratórias), cerca de 190 internações por mês (chegando a 300 durante os meses mais críticos) e aproximadamente 90 cirurgias por mês. No contexto dos atendimentos ambulatoriais, foram efetuadas, em média, 1.440 consultas por mês.

Desde o início da pandemia, o serviço de vigilância hospitalar do HGVF preenche as notificações de Síndrome Respiratória Aguda Grave (SRAG) para cada paciente hospitalizado com sintomas respiratórios ou suspeita de COVID-19. Assim, os dados foram coletados a partir dos registros do referido serviço, utilizando as informações contidas nas fichas de SRAG.

O banco de dados utilizado faz parte de um projeto aprovado pelo comitê de ética da Universidade Federal Fluminense (UFF) com Certificado de Apresentação de Apreciação Ética (CAAE) n. 65542922.1.0000.5243.

Foram considerados todos os casos de crianças internadas no hospital que apresentaram resultados positivos nos exames laboratoriais para COVID-19. Os dados relevantes para esta pesquisa foram então compilados em planilhas. As informações necessárias, que não estavam presentes nas fichas de notificação, foram obtidas através da análise dos prontuários de internação dos pacientes tanto físico como eletrônico.

2.2.2. Análise estatística dos dados

Após a identificação dos fatores de risco no ESC-DAG, a variável de exposição foi escolhida com base em sua relevância para os três desfechos analisados, sua importância na literatura e sua disponibilidade nos dados. A construção do Diagrama Acíclico Direcionado (DAG) para cada desfecho utilizou o software Dagitty, que também indicou as variáveis necessárias para o ajuste do modelo.

A análise estatística dos dados foi conduzida com o software RStudio Desktop. Inicialmente, realizou uma análise descritiva e exploratória para verificar as frequências absolutas e relativas das variáveis estudadas. Em seguida, aplicou uma regressão logística e a partir dos coeficientes obtidos a Razão de Chances (OR) e os intervalos de confiança de 95% foram estimados.

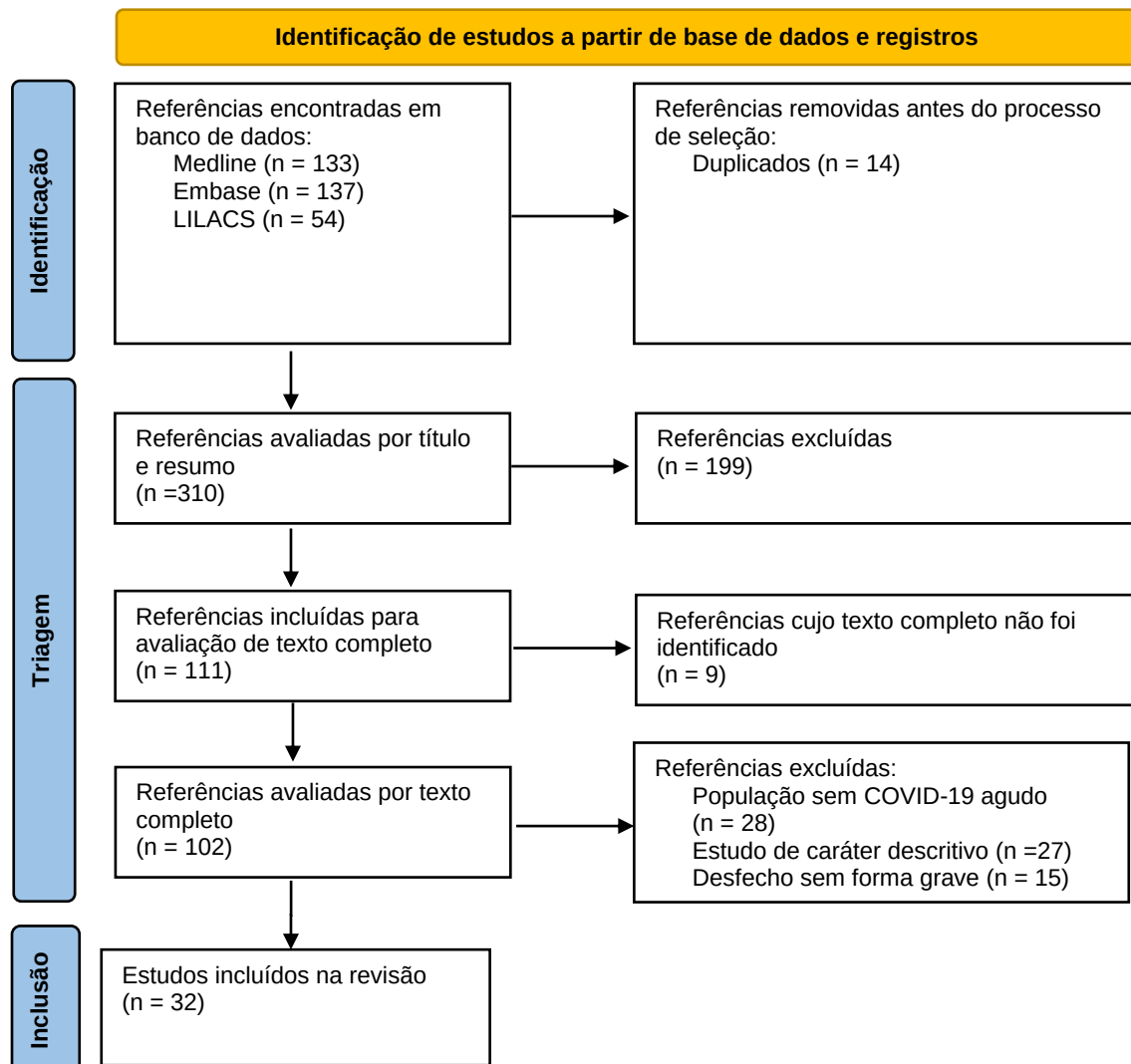
3. RESULTADOS

3.1. Construção do ESC-DAG

3.1.1. Seleção dos artigos

A busca bibliográfica nas bases bibliográficas, utilizando os termos “COVID-19”, “children”, “factor risk” e “MISC”, resultou em um total de 324 títulos relacionados ao tema. A partir dessa etapa, todos os resumos foram minuciosamente examinados e selecionados 111 estudos que atenderam aos critério de seleção estabelecidos. Posteriormente, passaram por uma análise detalhada do texto e dentre esses, 79 foram excluídos por não corresponderem à descrição desejada (Figura 2).

Figura 2 – Fluxograma da seleção dos estudos para a construção do ESC-DAG de identificação de fatores de risco para gravidade COVID-19 em crianças



Ao final desse processo, 32 estudos foram selecionados para a aplicação do método ESC-DAGs dos quais 13 analisaram desfecho MISC, 12 desfecho gravidade e 14 desfecho morte. As características iniciais desses estudos foram descritas nos quadro 4, 5 e 6.

Quadro 4 – Características dos estudos incluídos na construção do ESC-DAG de identificação de fatores de risco para MISC em crianças

AUTORES	TÍTULO	ANO	PAÍS	AMOSTRA	POPULAÇÃO COVID INCLUINDO MISC	DESENHO DO ESTUDO
Auger <i>et al.</i>	Multisystem inflammatory syndrome in 1.2 million children: longitudinal cohort study of risk factors	2023	Canadá	1195327	Não	Coorte
Feldstein <i>et al.</i>	Characteristics and Outcomes of US Children and Adolescents With Multisystem Inflammatory Syndrome in Children (MIS-C) Compared With Severe Acute COVID-19	2021	EUA	1116	Sim	Transversal
Gupta <i>et al.</i>	Unusual Clinical Manifestations and Outcome of Multisystem Inflammatory Syndrome in Children (MIS-C) in a Tertiary Care Hospital of North India.	2021	India	41	Sim	Coorte
Jaramillo-Esparza C.M. & Vazquez-Frias R.	Risk of pediatric inflammatory multi-system syndrome (PIMS or MIS-C) in pediatric patients with COVID-19 presenting with gastrointestinal symptoms	2022	México	248	Sim	Coorte
Mamishi <i>et al.</i>	Children with SARS-CoV-2 infection during the novel coronaviral disease (COVID-19) outbreak in Iran: an alarming concern for severity and mortality of the disease	2022	Irã	262	Não	Coorte
Martin <i>et al.</i>	Characteristics, Outcomes, and Severity Risk Factors Associated With SARS-CoV-2 Infection Among Children in the US National COVID Cohort Collaborative	2022	EUA	1068410	Não	Coorte
Rhedin <i>et al.</i>	Risk factors for multisystem inflammatory syndrome in children - A population-based cohort study of over 2 million children	2022	Suécia	2.117.443	Não	Coorte
Rosanova <i>et al.</i>	Pediatric Inflammatory Multisystem Syndrome Associated With SARS-CoV-2: A Retrospective Cohort Study From Argentina	2021	Argentina	533	Sim	Coorte
Tolopka <i>et al.</i>	The Role of Childhood Obesity in Acute Presentations and Outcomes of Hospitalized COVID-19 Patients	2022	EUA	77	Não	Coorte
Zambrano <i>et al.</i>	A Case-Control Study Investigating Household, Community, and Clinical Risk Factors Associated with Multisystem Inflammatory Syndrome in Children (MIS-C) after SARS-CoV-2 Infection	2022	Não especificado	769	Sim	Caso controle
Zambrano <i>et al.</i>	Investigating Health Disparities Associated With Multisystem Inflammatory Syndrome in Children After SARS-CoV-2 Infection	2022	EUA	1058	Sim	Caso controle
Zambrano <i>et al.</i>	Risk Factors for Multisystem Inflammatory Syndrome in Children: A Case-control Investigation	2023	EUA	771	Sim	Caso controle
Zengin <i>et al.</i>	Serum Vitamin D Levels in Relation to Development of Multisystem Inflammatory Syndrome in Pediatric COVID-19	2022	Turquia	68	Sim	Caso controle

Quadro 5 – Características dos estudos incluídos na construção do ESC-DAG de identificação de fatores de risco para gravidade de COVID-19 em crianças

AUTORES	TÍTULO	ANO	PAÍS	AMOSTRA	POPULAÇÃO COVID INCLUINDO MISC	DESENHO DO ESTUDO
Alharbi <i>et al.</i>	SARS-CoV-2 infection in children, clinical characteristics, diagnostic findings and therapeutic interventions at a tertiary care center in Riyadh, Saudi Arabia	2021	Arábia Saudita	742	Sim	Coorte
Bhavsar <i>et al.</i>	COVID-19 in Pediatrics: Characteristics of Hospitalized Children in New Jersey	2021	EUA	81	Sim	Transversal
Dominguez-Rodriguez <i>et al.</i>	A Bayesian Model to Predict COVID-19 Severity in Children	2021	Espanha	350	Não	Coorte
Duman <i>et al.</i>	COVID-19 Disease in Presenting to the Pediatric Emergency Department: A Multicenter Study of 8886 Cases.	2022	Multicentrico	8886	Sim	Coorte
Hardwood <i>et al.</i>	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	2022	Reino Unido	21549	Não	Metanálise
Irfan <i>et al.</i>	Clinical characteristics, treatment and outcomes of paediatric COVID-19: a systematic review and meta-analysis	2021	Canadá (estudos de 31 países)	10251	Sim	Metanálise
Mamishi <i>et al.</i>	Children with SARS-CoV-2 infection during the novel coronavirus disease (COVID-19) outbreak in Iran: an alarming concern for severity and mortality of the disease	2022	Irã	262	Não	Coorte
Schober <i>et al.</i>	Risk factors for severe PCR-positive SARS-CoV-2 infection in hospitalized children: a multicenter cohort study	2022	Canadá, Irã e Costa Rica	403	Sim	Coorte
Shi <i>et al.</i>	Risk factors for poor prognosis in children and adolescents with COVID-19: A systematic review and meta-analysis	2021	Multicentrico	56 estudos 79.104 indivíduos	Não	Metanálise
Swann <i>et al.</i>	Clinical characteristics of children and young people admitted to hospital with covid-19 in United Kingdom: prospective multicentre observational cohort study	2020	Inglaterra, País de Gales e Escócia.	651	Não	Coorte
Tagarro <i>et al.</i>	Clinical spectrum of COVID-19 and risk factors associated with severity in Spanish children	2022	Espanha	666	Sim	Coorte
Tolopka <i>et al.</i>	The Role of Childhood Obesity in Acute Presentations and Outcomes of Hospitalized COVID-19 Patients	2022	EUA	77	Não	Coorte

Quadro 6 – Características dos estudos incluídos na construção do ESC-DAG de identificação de fatores de risco de morte por COVID-19 em crianças

AUTORES	TÍTULO	ANO	PAÍS	AMOSTRA	POPULAÇÃO COVID INCLUINDO MISC	DESENHO DO ESTUDO
Akçay <i>et al.</i>	Mortality Risk Factors Among Critically Ill Children With Acute COVID-19 in picus: A Multicenter Study From Turkish Pediatric Critical COVID-19 and MIS-C Study Group	2022	Turquia	335	Não	Coorte
Coronado Munoz <i>et al.</i>	High incidence of stroke and mortality in pediatric critical care patients with COVID-19 in Peru	2022	Peru	47	Sim	Caso controle
De Farias <i>et al.</i>	Factors associated to mortality in children with critical COVID-19 and multisystem inflammatory syndrome in a resource-poor setting	2024	Brasil	266	Sim	Coorte
Gonzalez-Dambras <i>et al.</i>	Paediatric critical COVID-19 and mortality in a multinational prospective cohort	2022	8 países da América do Norte, América Latina e Europa	590	Sim	Coorte
Gupta <i>et al.</i>	Unusual Clinical Manifestations and Outcome of Multisystem Inflammatory Syndrome in Children (MIS-C) in a Tertiary Care Hospital of North India	2021	India	41	Sim	Coorte
Hardwood <i>et al.</i>	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	2022	Reino Unido	21549	Não	Metanálise
Irfan <i>et al.</i>	Clinical characteristics, treatment and outcomes of paediatric COVID-19: a systematic review and meta-analysis	2021	Canadá (estudos de 31 países)	10251	Sim	Metanálise
Mamishi <i>et al.</i>	Children with SARS-cov-2 infection during the novel coronaviral disease (COVID-19) outbreak in Iran: an alarming concern for severity and mortality of the disease	2022	Irã	262	Não	Coorte
Marques <i>et al.</i>	Differences in children and adolescents with SARS-cov-2 infection: a cohort study in a Brazilian tertiary referral hospital	2021	Brasil	149	Não	Coorte
Saleh <i>et al.</i>	The severity and atypical presentations of COVID-19 infection in pediatrics	2021	Egito	398	Não	Coorte
Schober <i>et al.</i>	Risk factors for severe PCR-positive SARS-cov-2 infection in hospitalized children: a multicenter cohort study	2022	Canadá, Irã e Costa Rica	403	Sim	Coorte
Sellers <i>et al.</i>	Obesity and Clinical Outcomes among Critically Ill Children Hospitalized with Covid-19	2022	EUA	80	Sim	Coorte
Shi <i>et al.</i>	Risk factors for poor prognosis in children and adolescents with COVID-19: A systematic review and meta-analysis	2021	Multicentrico	56 estudos 79.104 indivíduos	Não	Metanálise
Tolopka <i>et al.</i>	The Role of Childhood Obesity in Acute Presentations and Outcomes of Hospitalized COVID-19 Patients	2022	EUA	77	Não	Coorte

3.1.2. Mapeamento ESC-DAG

O processo de mapeamento foi iniciado com a construção de uma planilha modelo, conforme o protótipo disponibilizado por Fergunson *et al.* (2020), e a execução da primeira etapa se desenvolveu pelo levantamento dos dados e preenchimento dessa planilha quanto aos detalhes de cada publicação selecionada incluindo suas variáveis, diagramas e as relações analisadas no estudo a fim de definir um DAG implícito.

3.1.3. Tradução ESC-DAG

Os DAGs implícitos derivados de cada estudo na etapa anterior foram empregados para criar um índice com o objetivo de determinar a direção das setas entre um conjunto implícito de variáveis. Para assegurar as decisões objetivas, foram aplicadas estruturas teóricas propostas para cada componente, verificando se a direção das setas estava correta. Na decisão de remover ou manter uma borda no DAG, foram considerados a temporalidade, a validade quanto à plausibilidade e o recurso teórico de apoio, além da bidirecionalidade que também foi avaliada individualmente para cada variável analisada.

Foram avaliadas 1092 exposições, das quais 293 estavam associadas ao desfecho MISC, 457 associadas ao desfecho gravidade e 330 associadas ao desfecho morte. Dentre essas relações, 492 ao todo foram mantidas, sendo 106 associadas ao desfecho MISC, 203 associadas ao desfecho gravidade e 183 associadas ao desfecho morte, conforme descrito nos quadros 7, 8 e 9.

Quadro 7 – Exposições mantidas na tradução ESC-DAG para desfecho MISC

ESTUDO	EXPOSIÇÃO	ESTUDO	EXPOSIÇÃO	ESTUDO	EXPOSIÇÃO	ESTUDO	EXPOSIÇÃO
Auger <i>et al.</i> (2023)	Câncer	Mamishi <i>et al.</i> (2022)	Comorbidade	Rhedin <i>et al.</i> (2022)	Asma	Zambrano <i>et al.</i> (2022) a	Comorbidade
	Distúrbios cutâneas		Conjuntivite		Condição limitante de vida	Zambrano <i>et al.</i> (2022)	Asma
	Distúrbios do sono		Contato próximo com COVID-19		Situação socioeconômica		Doença respiratória
Feldstein <i>et al.</i> (2023)	Distúrbios metabólicos		Diarreia		Idade		Etnia
	Cardiovascular sem envolvimento respiratório		Doença grave		Obesidade		Situação nutricional
	Envolvimento cardiorrespiratório		Erupções cutâneas		Sexo		Situação socioeconômica
	Erupções cutâneas		Sexo		Idade		
	Etnia		Ventilação mecânica	Rosanova <i>et al.</i> (2021)	Linfócitos	Zambrano <i>et al.</i> (2023)	Comorbidade
	Idade	Martin <i>et al.</i> (2022)	Asma		Plaquetas		Etnia
	Neutrófilos (mm3)		Câncer	Saqlain <i>et al.</i> (2021)	D-dímero (ng/ml)		História de hospitalização (por mais de 24 horas) por uma infecção
	Plaquetas		Comorbidade	Sayed <i>et al.</i> (2022)	ALT (U/L)	Zengin <i>et al.</i> (2022)	BUN (mg/dl)
	Proteína C reativa (mg/L)		Doença metabólicas incluindo Obesidade		Apendicite		Dispneia
Gupta <i>et al.</i> (2021)	Anormalidade eletrolítica (hiponatremia e/ou hipocalcemia)		Doença neurológica/neuromuscular		Aspartato aminotransferase (U/L)		Envolvimento cardiovascular
	Choque		Neonatal		Comorbidade		Erupções cutâneas
	Convulsão		Etnia		Constipação		Escore Inotrópico Vasoativo (VIS)
	Disfunção hepática		Idade		Diarreia		Fração de ejeção
	Dor de cabeça		Obesidade		Doença grave		Hipotensão
	Erupções cutâneas		Sexo		Dor abdominal		Idade
	Febre		Ventilação mecânica		Etnia		Linfócitos
	IL-6 (pg/ml)	Martin <i>et al.</i> (2022)	Asma		Etnia		NIMV
	Marcador inflamatório elevado (PCR e ferritina sérica)		Câncer		Etnia		PCT (ng/ml)
	Marcadores teciduais (LDH e/ou CPK-MB)		Comorbidade		INR		PELOD 2
	Parada cardiorrespiratória		Doença metabólicas incluindo Obesidade		Náusea/vômito		PIM2
	Sintomas gastrointestinais		Doença neurológica/neuromuscular		Sexo		PRISM (Risco Pediátrico de Mortalidade)
Jaramillo-Esparza & Vázquez-Frias (2022)	Comorbidade		Neonatal		Sintomas gastrointestinais		Situação nutricional
	Idade		Etnia		Tempo de internação		Troponina (ng/L)
	Procalcitonina (ng/ml)		Idade	Tolopka <i>et al.</i> (2022)	Situação nutricional		Ureia (mg/dl)
	Sexo		Obesidade		Situação nutricional		UTI tempo de internação
	Sintomas gastrointestinais		Sexo		UTI		Vitamina D
			Ventilação mecânica				

Quadro 8 – Exposições mantidas na tradução ESC-DAG para desfecho gravidade

ESTUDO	EXPOSIÇÃO	ESTUDO	EXPOSIÇÃO	ESTUDO	EXPOSIÇÃO	ESTUDO	EXPOSIÇÃO
Alharbi <i>et al.</i> (2021)	BUN (mg/dl)	Duman <i>et al.</i> (2022)	Albumina (g/dl)	Irfan <i>et al.</i> (2021)	Choque	Saleh <i>et al.</i> (2021)	Choque
	Creatinina (mg/dl)		Comorbidade		Comorbidade		Coriza
	Hemoglobina mais baixa (g/dl)		Coriza		Conjuntivite		D-dímero (ng/ml)
	Leucócitos (mm3)		Desconforto respiratório		Diarreia		D-dímero (ng/ml)
	Neutrófilos (mm3)		D-dímero (ng/ml)		Dispneia		Dor de cabeça
Bhavsar <i>et al.</i> (2021)	Creatinina (mg/dl)		Dor de cabeça	Dor abdominal	Dor de garganta		
	D-dímero (ng/ml)		Dor de garganta	Eritema faríngeo	Febre		
	Leucócitos (mm3)		Dor no peito	Erupções cutâneas	Ferritina		
	Linfócitos		Febre	Fadiga	Hemoglobina (g/dl)		
	Neutrófilos (mm3)		Ferritina	Febre	Hipóxia		
	Proteína C reativa (mg/L)	Linfócitos	Náusea/vômito	Idade			
	Sódio sérico (meq/L)	Náusea/vômito	Sintomas nasais	Kawasaki			
Dominguez-Rodriguez <i>et al.</i> (2021)	Albumina (g/dl)	Proteína C reativa (mg/L)	Sintomas neurológicos	Leucócitos (mm3)			
	Comorbidade	Proteína C reativa (mg/L)	Situação socioeconômica	Linfócitos			
	Contato próximo com COVID-19	RX e/ou TC de tórax	Tosse	Linfócitos			
	Creatinina (mg/dl)	RX e/ou TC de tórax	Mamishi <i>et al.</i> (2022)	Náusea/vômito ou diarreia			
	Febre	Tosse		Pancreatite			
	Hemoglobina (g/dl)	Troponina (ng/L)		Plaquetas			
	Idade	Hardwood <i>et al.</i> (2022)		Proteína C reativa (mg/L)	Proteína C reativa (mg/L)		
	Idade			Comorbidade	RX e/ou TC de tórax		
	MISC		Doença cardiovascular	Sexo			
	Leucócitos (mm3)		Doença endócrina incluindo DM	Taquipneia			
	Linfócitos		Doença gastrointestinal ou hepático	Martin <i>et al.</i> (2022)	Tosse		
	Linfócitos		Doença metabólicas incluindo Obesidade		Velocidade de hemossedimentação		
	Neutrófilos (mm3)		Doença neurológica/neuromuscular		Ventilação mecânica		
	Plaquetas	Doença renal aguda/crônica	Saqlain <i>et al.</i> (2021)		D-dímero (ng/ml)		
	Saturação de oxigênio	Idade					
	Situação nutricional	Obesidade					
	Taquicardia						
Temperatura (°C) na chegada							

Quadro 8 – Continuação

ESTUDO	EXPOSIÇÃO	ESTUDO	EXPOSIÇÃO	ESTUDO	EXPOSIÇÃO
Schober <i>et al.</i> (2022)	Albumina (g/dl) Coinfecções Comorbidade Dispneia Distúrbios cromossômicos Doença neurológica/neuromuscular Doença respiratória Hipertensão Idade Idade Neutrófilos (mm3) Obesidade Proteína C reativa (mg/L) RX e/ou TC de tórax	Swann <i>et al.</i> (2020)	Alteração da consciência/confusão Comorbidade Conjuntivite Diarreia Dispneia Doença cardiovascular Doença neurológica/neuromuscular Doença neurológica/neuromuscular Doença respiratória Etnia Idade Idade Neutrófilos (mm3) Obesidade Plaquetas Prematuridade Proteína C reativa (mg/L) RX e/ou TC de tórax Sintomas gastrointestinais Doença cardiovascular Doença respiratória Tempo de internação Prematuridade	Tagarro <i>et al.</i> (2022)	ALT (U/L) Aspartato aminotransferase (U/L) Codetecção (vírus-vírus/vírus-bactéria) Complicações Contato próximo com COVID-19 D-dímero (ng/ml) Febre Fenótipos Ferritina Frequência cardíaca Frequência respiratória Idade IL-6 (pg/ml) Lactato desidrogenase (U/L) Leucócitos (mm3) Linfócitos Neutrófilos (mm3) NT-proBNP (pg/ml) Plaquetas Pressão arterial diastólica Pressão arterial sistólica Proteína C reativa (mg/L) Sexo Situação nutricional Sódio sérico (meq/L) Suporte respiratório (suporte hospitalar) Ureia (mg/dl)
Sellers <i>et al.</i> (2022)	Etnia Fenótipos Situação nutricional Situação nutricional Suporte respiratório Tempo de internação Ventilação mecânica			Tolopka <i>et al.</i> (2022)	Hospital Los Angeles Idade Lesão Renal Aguda Situação nutricional Situação nutricional
Shi <i>et al.</i> (2021)	Dispneia Doença renal aguda/crônica Comorbidade Doença cardiovascular Doença respiratória MISC Idade Obesidade Proteína C reativa (mg/L) Sexo Síndrome do desconforto respiratório agudo pediátrico (pARDS) Sintomas gastrointestinais				

Quadro 9 – Exposições mantidas na tradução ESC-DAG para desfecho morte

ESTUDO	EXPOSIÇÃO		ESTUDO	EXPOSIÇÃO	
Akca et al. (2022)	Albumina (g/dl)	Lipase (U/L)	Coronado Munoz <i>et al.</i> (2022)	AVC	
	Aspartato aminotransferase (U/L)	Malignidade		Comorbidade	
	Aspartato aminotransferase (U/L)	Neutrófilos (mm3)		Leucócitos (mm3)	
	BNP	Pontuação Inotrópica Vasoativa > 120	De Farias <i>et al.</i> (2024)	Bicarbonato de sódio (mmol/L)	Suporte respiratório
	Comorbidade	Posição prona		Bicarbonato de sódio (mmol/L)	Suporte respiratório
	Complexidade médica	Pressão arterial diastólica		Choque	Suporte respiratório
	Creatinina (mg/dl)	PRISM (Risco Pediátrico de Mortalidade)		Dias sem ventilador no dia 28	Suporte respiratório
	D-dímero (ng/ml)	Procalcitonina (ng/ml)		Dispneia	Taxa de hemossedimentação
	Doença cardiovascular	Proteína C reativa (mg/L)		Escore Inotrópico Vasoativo (VIS)	Taxa de hemossedimentação
	ECMO	Recrutamento		Ferritina	Terapia com heparina de baixo peso molecular
	Favipiravir	Síndrome do desconforto respiratório agudo pediátrico (pARDS)		Intervalo aniônico (mmol/L)	Troponina (ng/L)
	Ferritina	Sódio sérico (mEq/L)		IVIG e/ou metilprednisolona	Ureia (mg/dl)
	Frequência cardíaca	Suporte respiratório		Lesão Renal Aguda	UTI tempo de internação
	Gasometria arterial basal Lactato desidrogenase (U/L)	Surfactante		Linfócitos	Ventilação mecânica - tempo
	Gravidade da doença	Terapia com corticosteroides		MOD > 2 envolvimento de órgãos	Ventilação mecânica
	IL-6 (pg/ml)	Terapia renal substitutiva		Pata peep-peak em cmH2O	
	Imunossupressão	Transfusão de plasma convalescente		Plaquetas	
	Índice de falência de órgãos	Tratamento inotrópico		PRISM (Risco Pediátrico de Mortalidade)	
	Infecção Gram-negativo	Ureia (mg/dl)		Pulsoterapia com metilprednisolona	
	IVIG e/ou metilprednisolona	UTI tempo de internação		RelaçãoPaO2/FiO2	
	Lactato desidrogenase (U/L)			RelaçãoPaO2/FiO2	
	Linfócitos			Síndrome do desconforto respiratório agudo pediátrico (pARDS)	
				Síndrome do desconforto respiratório agudo pediátrico (pARDS)	
				Sucesso no desmame do ventilador na primeira tentativa	

Quadro 9 – Continuação

ESTUDO	EXPOSIÇÃO		ESTUDO	EXPOSIÇÃO
Gonzalez-Dambraskas <i>et al.</i> (2022)	Anemia	MISC	Gupta <i>et al.</i> (2021)	MISC
	Anticoagulação	NMB (suporte hospitalar)		Suporte respiratório
	Anticoagulação	Parada cardiorrespiratória		Ventilação mecânica
	Antiplaquetário	PELOD 2		Comorbidade
	Arritmia	Pneumonia bacteriana		Doença cardiovascular
	AVC	Pneumonia viral		Doença endócrina incluindo DM
	Bacteremia	Pneumotórax		Doença gastrointestinal ou hepático
	Coagulopatia	Posição prona		Doença hematológica
	Comorbidade	Posição prona		Doença metabólicas incluindo Obesidade
	Convulsão	PRISM (Risco Pediátrico de Mortalidade)	Hardwood <i>et al.</i> (2022)	Doença neurológica/neuromuscular
	Desnutrição	Qualquer PPV		Doença renal aguda/crônica
	Disfunção hepática aguda	Qualquer PPV		Idade
	Doença cardiovascular	Refil Capilar de Admissão Tardia		Imunossupressão
	Doença hematológica	Respiratório Inferior	Irfan <i>et al.</i> (2021)	Malignidade
	Doença Hepatológica	Saturação de oxigênio		Obesidade
	Doença respiratória	Sem comorbidade	Situação socioeconômica	
	Erupções cutâneas	Síndrome do desconforto respiratório agudo pediátrico (pARDS)	Mamishi <i>et al.</i> (2022)	Comorbidade
	IMV (suporte hospitalar)	Sintomas gastrointestinais		Conjuntivite
	IMV (suporte hospitalar)	Sintomas gastrointestinais		Dispneia
	Insuficiência cardíaca	Terapia renal substitutiva		Doença grave
	IVIG e/ou metilprednisolona	Terapia renal substitutiva		Erupções cutâneas
	IVIG e/ou metilprednisolona	Vasopressores		Taquipneia
	IVIG e/ou metilprednisolona	Vasopressores		Tempo de internação
	Lesão Renal Aguda		Marques <i>et al.</i> (2021)	UTI
	Malignidade			Ventilação mecânica
	Metilprednisolona		Síndrome do desconforto respiratório agudo pediátrico (pARDS)	
			Comorbidade	
			Comorbidade	
			Shi <i>et al.</i> (2021)	Comorbidade
				Doença cardiovascular
				Doença renal aguda/crônica
				MISC
				Doença respiratória
				Idade
				Obesidade
				Sexo
				UTI

O total de 600 exposições foram retiradas após a conclusão dessa etapa.

Do estudo de Akcay *et al.* (2022) foram removidas as seguintes exposições: (1) Idade, (2) Sexo, (3) Epilepsia, (4) Atraso no desenvolvimento, (5) Doença pulmonar, (6) Obesidade, (7) Diabetes, (8) Asma, (9) Doença endócrina, (10) Doença renal crônica, (11) Distúrbios metabólicos, (12) Síndrome de Down, (13) Doença hematológica, (14) Doença psiquiátrica, (15) Pós-transplante, (16) Frequência respiratória, (17) PAS mm Hg, (18) SPO₂, (19) Leucócitos (mm³), (20) Plaquetas, (21) Hemoglobina (g/dl), (22) Hematócrito, (23) Potássio meq/L, (24) Creatinina (mg/dl), (25) Amilase, (26) Troponina (ng/L), (27) Fibrinogênio (mg/dl), (28) Tempo de protrombina, (29) APTT, (30) Creatinina (mg/dl), (31) Gasometria arterial basal ph, (32) Gasometria arterial basal pco₂ (mmhg), (33) Gasometria arterial basal HCO₃ (mm Hg), (34) Infecção Gram-positivo, (35) Infecção Fungos, (36) Oseltamivir, (37) Lopinavir/ritonavir, (38) Remdesivir, (39) Hidroxicloroquina/Cloroquina, (40) Transfusão de plasma convalescente, (41) Anakinra, (42) Colchicina, (43) Tocilizumabe, (44) Anticoagulação, (45) Hemoabsorção, (46) Tempo de internação.

Do estudo de Alharbi *et al.* (2021) foram retiradas as seguintes exposições: (1) Idade, (2) IMC, (3) Comorbidade, (4) Doença cardíaca, (5) Malignidade, (6) Distúrbio neurológico, (7) Asma, (8) Doença pulmonar, (9) Doença endócrina, (10) Gastroenterite, (11) Doenças hematológicas, (12) Distúrbios metabólicos, (13) Deficiência imunológica, (14) Assintomático, (15) Respiratório Superior, (16) Sintomas respiratórios inferiores, (17) Sintomas gastrointestinais, (18) Choque, (19) Sintomas gerais, (20) Febre, (21) Pirexia, (22) Quimioterapia, (23) IVIG e/ou metilprednisolona, (24) Leucócitos, (25) Neutrófilos (mm³), (26) Linfócitos, (27) Linfócitos, (28) Hemoglobina (g/dl), (29) Plaquetas mais baixas, (30) Plaquetas mais altas.

Do estudo de Auger *et al.* (2023), foram excluídas as seguintes exposições: (1) Qualquer hospitalização, (2) Distúrbios circulatórios, (3) Pneumonia, (4) Asma, (5) Doença autoimune, (6) Anemia, (7) Nefrite, (8) Distúrbios oftalmológicos, (9) Distúrbios otológicos, (10) Doença de pele, (11) Cáries dentárias, (12) Distúrbios do neurodesenvolvimento e da saúde mental, (13) Epilepsia, (14) Características do nascimento neonatal, (15) História familiar de morbidade materna.

Do estudo de Bhavsar *et al.* (2021) foram removidas as seguintes exposições: (1) Sexo, (2) Etnia, (3) Idade, (4) Histórico de tabagismo, (5) IMC para pacientes ≥2 anos de idade, (6) Ausência de condições crônicas de saúde, (7) Asma, (8) Doença

pulmonar crônica, (9) Diagnósticos oncológicos, (10) Doença cardíaca, (11) Diabetes, (12) Distúrbios neurológicos, (13) Doença reumatológica, (14) Transplante célula-tronco, (15) Contagem absoluta inicial de linfócitos, (16) Contagem inicial de plaquetas, (17) Nível inicial de hemoglobina, (18) Nível inicial de LDH, (19) Nível inicial de PCR, (20) Nível inicial de dímero D, (21) Nível inicial de ferritina, (22) Nível inicial de sódio, (23) Nível ALT inicial, (24) Nível inicial de albumina, (25) Nível inicial de creatinina, (26) Nível inicial de procalcitonina, (27) Nível inicial de IL-6, (28) Contagem inicial de leucócitos, (29) Contagem absoluta inicial de neutrófilos, (30) Contagem inicial de plaquetas, (31) Nível inicial de hemoglobina, (32) Nível inicial de LDH, (33) Nível de ferritina, (34) Nível inicial de BNP, (35) Nível inicial de troponina, (36) Nível ALT, (37) Nível de albumina, (38) Nível de IL-6, pg/ml, (39) Nível de procalcitonina.

Do estudo de Coronado Munoz *et al.* (2022) foram excluídas as seguintes exposições: (1) Idade, (2) Medicação Vasoativa, (3) Terapia direcionada para COVID-19, (4) Esteroides, (5) Admissão, (6) Transferência fora da cidade, (7) PaO₂ e FiO₂ < 100, (2) PCR, (8) Plaquetas.

Do estudo de De Farias *et al.* (2024) foram retiradas as seguintes exposições: (1) Idade em meses, (2) Crianças menores de 2 anos, (3) Sexo, (4) Etnia, (5) Condições crônicas complexas pediátricas, (6) Doenças neurológicas e neuromusculares, (7) Doenças gastrointestinais, (8) Doenças respiratórias, (9) Tempo desde a exposição até o início dos sintomas em dia, (10) Febre, (11) IgG, (12) Teste de antígeno, (13) Teste RT-PCR, (14) IMC < 5 anos, (15) IMC > 5 anos, (16) MISC, (17) Linfadenopatia, (18) Sintomas gastrointestinais, (19) Pneumonia, (20) Erupções cutâneas, (21) Interfaces com baixo teor de oxigênio, (22) Ventilação não invasiva, (23) Uso de tubo de traqueostomia, (24) Terapia renal substitutiva, (25) Tempo de permanência no hospital em dia, (26) PELOD 2, (27) Frequência respiratória (respirações/min), (28) Complacência do sistema respiratório em ml/cmH₂O/kg, (29) Razão ventilatória, (30) pO₂(mmHg), (31) pCO₂ (mmHg), (32) Lactato desidrogenase (U/L), (33) INR, (2) D-dímero (ng/ml), (34) Fibrinogênio (mg/dl), (35) Proteína C reativa (mg/L), (36) Ureia (mg/dl), (37) Creatinina (mg/dl), (38) Aspartato aminotransferase (U/L), (39) ALT (U/L), (40) Albumina (g/dl), (41) Complacência do sistema respiratório em ml/cmH₂O/kg, (42) Razão ventilatória, (43) pO₂(mmHg), (44) pCO₂ (mmHg), (45) Intervalo aniônico (mmol/L), (46) Lactato desidrogenase (U/L), (47) Plaquetas, (48) Linfócitos, (49) INR, (50) D-dímero (ng/ml),

(51) Fibrinogênio (mg/dl), (52) Proteína C reativa (mg/L), (53) Ferritina, (54) Creatinina (mg/dl), (55) Aspartato aminotransferase (U/L), (56) ALT (U/L), (57) Albumina (g/dl), (58) Troponina (ng/L).

Do estudo de Dominguez-Rodriguez *et al.* (2021) foram removidas as seguintes exposições: (1) Síndrome Leve, (2) Broncopulmonar, (3) Gastroenterite, (4) MISC, (5) Sexo, (6) Esquema completo de vacina contra influenza, (7) Codeteção, (8) Taquipneia, (9) Hipotensão, (10) Plaquetas, (11) Leucócitos (mm3), (12) Neutrófilos (mm3), (13) Linfócitos, (14) Aspartato aminotransferase (U/L), (15) ALT (U/L), (16) Proteína C reativa (mg/L), (17) Procalcitonina (ng/ml), (18) Sódio sérico (meq/L), (19) Anormalidade eletrolítica (hiponatremia e/ou hipocalemia), (20) Lactato desidrogenase (U/L), (21) D-dímero (ng/ml), (22) IL-6 (pg/ml), (23) Ferritina, (24) Ferritina alta para idade/sexo, (25) Ureia (mg/dl), (26) NT-probnp (pg/ml), (27) Troponina (ng/L), (28) Suporte respiratório, (29) Oxigênio-terapia na enfermaria, (30) Tempo de oxigênio-terapia, (31) Complicações, (32) Choque, (33) Derrame pleural, (34) Complicações, (35) Pneumotórax, (35) Complicações cardiológicas, (37) Pericardite, (38) Disfunção da válvula, (39) Arritmia, (40) Anomalias coronárias, (41) Aneurismas, (42) Sepsis, (43) Insuficiência renal, (44) Trombose venosa profunda, (45) Pneumotórax, (46) Hematêmese, (47) Dias de admissão, (48) UTI tempo de internação, (49) Dor de Cabeça, (50) Confusão, (51) Alterações Olfato e paladar, (52) Conjuntivite, (53) Inflamação de mucosa, (54) Palidez, (55) Irritação na pele, (56) Reenchimento capilar 2s, (57) Tosse, (58) Dor de garganta, (59) Rinorréia, (60) Chiado, (61) Dor no peito, (62) Dispneia, (63) Retração torácica, (64) Choque, (65) Dor abdominal, (66) Náusea/vômito, (67) Diarreia, (68) Dor articular, (69) Fadiga.

Do estudo de Duman *et al.* (2022) foram removidas as seguintes exposições: (1) Sexo, (2) Idade, (3) Asma, (4) Fadiga, (5) Diarreia.

Do estudo de Gonzalez-Dambrauskas *et al.* (2022) foram excluídas as seguintes exposições: (1) Idade, (2) Sexo, (3) Asma, (4) Doença renal, (5) Doença neurológica, (6) Obesidade, (7) Diabetes, (8) Exposição COVID-19 conhecida, (9) Dia da doença na admissão, (10) UTI durante a hospitalização, (11) Enfermagem, (12) Febre (>38.3°C) na admissão, (13) Desidratação na admissão, (14) Sintomas respiratório superior, (15) Sintomas sistêmicos, (16) Sintomas neurológicos, (17) Sintomas não específicos, (18) CNAF, (19) NVI dia 1, (20) NVI apoio hospitalar, (21) Corticosteroides, (22) Dexametasona, (23) Transfusão de troca, (24) Plasma convalescente, (25) Anakinra, (26) Tocilizumabe, (27) Hidroxicloroquina/ Cloroquina,

(28) Derrame pleural, (29) Bronquiolite, (30) Meningite, (31) Miocardite/Cardiomiopatia, (32) Rabdomiólise, (33) Pancreatite.

Do estudo de Gupta *et al.* (2021) foram retiradas as seguintes exposições: (1) Idade, (2) Sexo, (3) Comorbidade, (4) Contato próximo com COVID-19, (5) Respiratório Superior, (6) LRTI, (7) Distúrbios cardíacos, (8) Insuficiência renal, (9) Leucocitose (mm³), (10) Leucopenia (mm³), (11) Linfócitos, (12) Trombocitopenia, (13) S.Na+ < 130 mmol/l, (2) S.K+ < 3,5 mmol/l, (14) Proteína C reativa (mg/L), (15) Ferritina, (16) Creatinina (mg/dl), (17) Ureia (mg/dl), (18) Creatinina (mg/dl), (19) LDH, (20) CPK-MB > 25 U/l, (21) Aspartato aminotransferase (U/L), (22) ALT (U/L), (23) Marcadores de DIC, (24) D-dímero (ng/ml), (25) RNI > 1,5, (26) Radiografia de tórax anormal.

Do estudo de Hardwood *et al.* (2022) foram removidas as seguintes exposições: (1) Sexo, (2) Sexo, (3) Asma, (4) Asma, (5) Síndrome de Down, (6) Síndrome de Down, (7) Malignidade, (8) Condições hematológicas, (9) Imunossupressão, (10) Condições respiratórias, (11) Condições respiratórias.

Do estudo de Jaramillo-Esparza & Vázquez-Frias (2022) foram excluídas as seguintes exposições: (1) Hemoglobina (g/dl), (2) Leucócitos (mm³), (3) Linfócitos, (4) Plaquetas, (5) Proteína C reativa (mg/L), (6) Ferritina, (7) D-dímero (ng/ml), (8) Fibrinogênio (mg/dl), (9) Creatinina (mg/dl), (10) Albumina (g/dl).

Do estudo de Mamishi *et al.* (2022) foram retiradas as seguintes exposições: (1) Idade, (2) Tempo de internação, (3) UTI, (4) Tempo do sintomas na admissão, (5) Febre, (6) Tosse, (7) Náusea/vômito, (8) Dor abdominal, (9) Mialgia, (10) Taquipneia, (11) Dispneia, (12) Idade, (13) Sexo, (14) Ventilação mecânica, (15) Doença grave, (16) Contato próximo com COVID-19, (17) Tempo do sintomas na admissão, (18) Febre, (19) Tosse, (20) Conjuntivite, (21) Náusea/vômito, (22) Dor abdominal, (23) Mialgia, (24) Idade, (25) Sexo, (26) Contato próximo com COVID-19, (27) Tempo do sintomas na admissão, (28) Febre, (29) Tosse, (30) Náusea/vômito, (31) Dor abdominal, (32) Mialgia, (33) Diarreia.

Do estudo de Marques *et al.* (2021) foram removidas as seguintes exposições: (1) Idade.

Do estudo de Martin *et al.* (2022) foram excluídas as seguintes exposições: (1) Idade, (2) Etnia, (3) Asma, (4) Diabetes, (5) Congênita/genética, (6) Gastrointestinal, (7) Imunológica, (8) Metabólica, (9) Neonatal, (10) Transplante, (11) Etnia, (12)

Congênita/genética, (13) Cardiovascular, (14) Gastrointestinal, (15) Imunológica, (16) Renal, (17) Respiratório.

Do estudo de Rhedin *et al.* (2022) foram retiradas as seguintes exposições: (1) Educação parental, (2) Doença autoimune, (3) Anomalias cromossômicas, (4) Doença cardíaca, (5) Doença pulmonar.

Do estudo de Rosanova *et al.* (2021) foram removidas as seguintes exposições: (1) Doença subjacente.

Do estudo de Saleh *et al.* (2021) foram excluídas as seguintes exposições: (1) Idade em ano, (2) Histórico de contato, (3) Familiares com COVID-19, (4) Duração ventilação mecânica, (5) Internação em dia, (6) Fadiga, (7) Manifestações de trombose venosa profunda, (8) Duração da febre após a admissão em dia, (9) ANC ($1,5-7,5 \times 10^3 /\mu\text{l}$), (10) Idade em meses, (11) Sexo, (12) Hemoglobina, (13) ANC, (14) Contagem de plaquetas, (15) Velocidade de hemossedimentação, (16) Achado de TC.

Do estudo de Sayed *et al.* (2022) foram retiradas as seguintes exposições: (1) Perda de apetite, (2) Hematoquezia, (3) Hematêmese, (4) Icterícia, (5) Adenite mesentérica, (6) Pancreatite, (7) Bilirrubina total, (8) Idade, (9) Raça/cor, (10) Etnia, (11) Sintomas gastrointestinais, (12) Idade, (13) Sexo, (14) Raça/cor, (15) Etnia, (16) Comorbidade, (17) Sintomas gastrointestinais, (18) Mortalidade, (19) Sintomas gastrointestinais, (20) Idade, (21) Sintomas gastrointestinais, (22) Tempo de internação, (23) Idade, (24) Raça/cor, (25) Sintomas gastrointestinais, (26) Sintomas gastrointestinais.

Do estudo de Schober *et al.* (2022) foram removidas as seguintes exposições: (1) Sexo, (2) Admissão, (3) Admitido no Canadá, (4) Distúrbios pulmonares, (5) Asma, (6) Prematuridade, (7) Imunossupressão, (8) Malignidade, (9) Anemia, (10) Anemia, (11) Distúrbios cardíacos, (12) Distúrbios metabólicos, (13) Diabetes, (14) Distúrbios renais, (15) Comorbidade, (16) Febre, (17) Tosse, (18) Vômito ou diarreia, (19) Rinite, (20) Diarreia, (21) Dor abdominal, (22) Dor de cabeça, (23) Irritação na pele, (24) Conjuntivite, (25) Mialgia, (26) Faringite, (27) Chiado, (28) Dor no peito, (29) Lábios rachados, (30) Edema de mãos e pés, (31) Anosmia, (32) Convulsão, (33) Leucócitos (mm^3), (34) Leucócitos (mm^3), (35) Plaquetas, (36) Ferritina, (37) MISC.

Do estudo de Sellers *et al.* (2022) foram excluídas as seguintes exposições: (1) Idade, (2) Sexo, (3) Raça/cor, (4) Imunização COVID, (5) PCR, (6) D-dímero (ng/ml),

(7) Ferritina, (8) Fibrinogênio (mg/dl), (9) Suporte extracorpóreo, (10) Tromboembolismo.

Do estudo de Shi *et al.* (2021) foram retiradas as seguintes exposições: (1) Diabetes, (2) Doença neurológica, (3) Asma.

Do estudo de Swann *et al.* (2020) foram removidas as seguintes exposições: (1) Sexo, (2) Comorbidade, (3) Conjuntivite, (4) Diarreia.

Do estudo de Tagarro *et al.* (2022) foram excluídas as seguintes exposições: (1) SPO2, (2) Hemoglobina (g/dl), (3) Procalcitonina (ng/ml), (4) Troponina (ng/L).

Do estudo de Tolopka *et al.* (2022) foram removidas as seguintes exposições: (1) Classificação IMC abaixo do peso, (2) Classificação IMC excesso de peso, (3) Classificação IMC obeso, (4) Idade, (5) IMC abaixo do peso, (6) IMC excesso de peso, (7) Lesão renal aguda, (8) Hospital Los Angeles, (9) Ventilação mecânica, (10) Idade, (11) IMC obeso, (12) IMC abaixo do peso, (13) IMC acima do peso, (14) Ventilação mecânica.

Do estudo de Zambrano *et al.* (2022) foram retiradas as seguintes exposições: (1) Raça, (2) Etnia, (3) Vulnerabilidade social, (4) Sexo, (5) Idade, (6) Seguro de saúde, (7) Região do censo, (8) Distúrbio do sistema não respiratório, (9) Doença cardiovascular, (10) Distúrbio neurológico ou neuromuscular, (11) Distúrbio reumatológico ou imunológico, (12) Distúrbio hematológico, (13) Distúrbio gastrointestinal ou hepático, (14) Distúrbio endócrino, (15) Distúrbio genético metabólico ou confirmado ou suspeito, (16) Distúrbio oncológico ativo ou prévio.

Do estudo de Zambrano *et al.* (2023) foram removidas as seguintes exposições: (1) Sexo, (2) Idade, (3) região do censo, (4) Vulnerabilidade Social, (5) Histórico médico do paciente e da família, (6) Asma, (7) Auto injetor de epinefrina, (8) Eczema, (9) História familiar de doença autoimune ou reumatológica, (10) Artrite reumatoide/idiopática juvenil/psoriática, (11) Doença inflamatória intestinal, (12) Lúpus eritematoso sistêmico, (13) Diabetes, (14) Doença autoimune ou reumatológica, (15) Vacina elegível, (16) Totalmente vacinado (2 doses pelo menos 14 dias antes da internação ou teste COVID-19 positivo), (17) Parcialmente vacinado, (18) Não vacinado, (19) Primeira dose até 14 dias após a internação.

Do estudo de Zengin *et al.* (2022) foram excluídas as seguintes exposições: (1) Sexo, (2) Febre, (3) Fraqueza, (4) Dor abdominal, (5) Náusea/vômito, (6) Diarreia, (7) Envolvimento mucocutâneo, (8) Envolvimento neurológico, (9) Envolvimento cardiovascular, (10) Leucócitos, (11) Neutrófilos (mm3), (12) Hemoglobina (g/dl), (13)

Plaquetas, (14) Proteína C reativa (mg/L), (15) Velocidade de hemossedimentação (mm/h), (16) Fibrinogênio (mg/dl), (17) D-dímero (ng/ml), (18) Ferritina, (19) Sódio (mmol/L), (20) Albumina (g/dl), (21) Creatinina (mg/dl), (22) Aspartato aminotransferase (U/L), (23) ALT (U/L), (24) Lactato desidrogenase (U/L), (25) TSH (miu/L), (26) FT3 (pg/ml), (27) FT4 (µg/dl), (28) Geral, (29) Anormal, (30) Normal, (31) Insuficiência cardíaca, (32) Primeiro grau, (33) Segundo grau, (34) Terceiro grau, (35) Insuficiência cardíaca, (36) Primeiro grau, (37) Segundo grau, (38) Terceiro grau, (39) Insuficiência cardíaca, (40) Primeiro grau, (41) Derrame pericárdico, (42) Suporte respiratório, (43) IMV, (44) Tempo de permanência na enfermaria em dia.

3.1.4. Integração 1 ESC-DAG

A terceira etapa realizou a combinação das variáveis de exposição, a fim de reduzir a heterogeneidade de nomenclaturas semelhantes. Com essa padronização, o número de exposições foi reduzido de 809 para 259. Em seguida, as exposições foram categorizadas com o objetivo de segregá-las em cinco dimensões: sócio demográfica, aspectos clínicos, comorbidade prévia, marcadores laboratoriais e tratamento, conforme descrito na tabela 1.

Tabela 1: Número de exposições distintas segundo a dimensão

MISC	68 exposições
Sócio demográfico	5
Aspectos clínicos	30
Comorbidade prévia	14
Marcadores laboratoriais	19
GRAVIDADE	85 exposições
Sócio demográfico	6
Aspectos clínicos	44
Comorbidade prévia	14
Marcadores laboratoriais	21
MORTE	106 exposições
Sócio demográfico	3
Aspectos clínicos	46
Comorbidade prévia	19
Marcadores laboratoriais	22
Tratamento	16

Posteriormente, foram relacionadas de acordo com as dimensões por desfecho e o número de estudos em que foram avaliadas, conforme demonstrado nas tabelas 2, 3 e 4.

Tabela 2 - Número de estudos que avaliaram o desfecho MISC de COVID-19 em crianças, segundo dimensão

EXPOSIÇÃO	Número	EXPOSIÇÃO	Número
Dimensão CLÍNICA		Dimensão SÓCIO-DEMOGRÁFICA	
Apendicite	1	Contato próximo com COVID-19	1
Choque	1	Etnia	7
Conjuntivite	1	Idade	6
Sintomas neurológicos (inclui convulsão)	1	Sexo	5
Desconforto respiratório (inclui dispneia)	1	Situação socioeconômica	2
Doença grave	2	Dimensão COMORBIDADE	
Dor de Cabeça	1	Asma	3
Escore Inotrópico Vasoativo (VIS)	1	Câncer	2
Envolvimento cardiorrespiratório	4	Comorbidade não especificada	6
Erupções cutâneas	4	Condição limitante de vida	1
Febre	1	Distúrbios cutâneas	1
Pressão arterial	1	Distúrbios do sono	1
Suporte respiratório (ventilação não invasiva NIMV)	1	Doença metabólicas incluindo Obesidade	2
Parada cardiorrespiratória	1	Doença neurológica/neuromuscular	1
PELOD 2	1	Doença respiratória	1
PIM2	1	História de hospitalização	1
PRISM (Risco Pediátrico de Mortalidade)	1	Histórico de infecções recorrentes	1
Sintomas gastrointestinais (inclui náusea / vômito / diarreia / dor abdominal / constipação)	8	Neonatal	1
Situação nutricional	4	Obesidade	2
Tempo de internação	1	Dimensão MARCADORES LABORATORIAIS	
Tempo de internação em UTI	1	ALT (U/L)	1
UTI	1	Anormalidade eletrolítica (hiponatremia e/ou hipocalemia)	1
Ventilação mecânica	2	Aspartato aminotransferase (U/L)	1
		BUN (mg/dl)	1
		D-dímero (ng/ml)	1
		Disfunção hepática	1
		IL-6 (pg/ml)	1
		INR	1
		Linfócitos	2
		Marcador inflamatório elevado (PCR e ferritina sérica)	1
		Marcadores teciduais (LDH e/ou CPK-MB)	1
		Neutrófilos (mm3)	1
		PCT (ng/ml)	1
		Plaquetas	2
		Procalcitonina (ng/ml)	1
		Proteína C reativa (mg/L)	1
		Troponina (ng/L)	1
		Ureia (mg/dl)	1
		Vitamina D	1

Tabela 3 - Número de estudos que avaliaram o desfecho gravidade de COVID-19 em crianças, segundo dimensão

EXPOSIÇÃO	Número	EXPOSIÇÃO	Número
Dimensão CLÍNICA		Dimensão SÓCIO-DEMOGRÁFICA	
Choque	2	Contato próximo com COVID-19	2
Coinfecções	2	Etnia	3
Complicações (não específica)	1	Hospital Los Angeles	1
Conjuntivite	2	Idade	11
Coriza	3	Sexo	4
Desconforto respiratório (inclui dispneia)	6	Situação socioeconômica	1
Dor de cabeça	2	Dimensão COMORBIDADE	
Dor de garganta	2	Comorbidade	9
Dor no peito	1	Distúrbios cromossômicos	1
Eritema faríngeo	1	Doença cardiovascular	5
Erupções cutâneas	2	Doença endócrina incluindo DM	1
Fadiga	1	Doença gastrointestinal ou hepático	1
Febre	6	Doença metabólicas incluindo Obesidade	1
Frequência cardíaca	1	Doença neurológica/neuromuscular	5
Frequência respiratória	1	Doença renal aguda/crônica	3
Hipóxia	1	Doença respiratória	5
Kawasaki	1	Hipertensão	1
Lesão Renal Aguda	1	Obesidade	5
MISC	2	Prematuridade	2
Pancreatite	1	Dimensão MARCADORES LABORATORIAIS	
Pressão arterial	2	Albumina (g/dl)	3
RX e/ou TC de tórax	5	ALT (U/L)	1
Saturação de oxigênio	1	Aspartato aminotransferase (U/L)	1
Síndrome do desconforto respiratório agudo pediátrico (pARDS)	1	BUN (mg/dl)	1
Sintomas gastrointestinais (inclui vômito/diarreia/dor abdominal)	9	Creatinina (mg/dl)	3
Sintomas neurológicos	2	D-dímero (ng/ml)	6
Situação nutricional	6	Fenótipos	2
Suporte respiratório	2	Ferritina	3
Taquicardia	1	Hemoglobina (g/dl)	3
Sintomas Respiratórios (inclui taquipneia)	2	IL-6 (pg/ml)	1
Tempo de internação	3	Lactato desidrogenase (U/L)	1
Tosse	3	Leucócitos (mm3)	5
UTI	1	Linfócitos	7
Ventilação mecânica	2	Neutrófilos (mm3)	6
		NT-proBNP (pg/ml)	1
		Plaquetas	4
		Proteína C reativa (mg/L)	8
		Sódio sérico (mEq/L)	2
		Troponina (ng/L)	1
		Ureia (mg/dl)	1
		Velocidade de hemossedimentação (mm/h)	1

Tabela 4 - Número de estudos que avaliaram o desfecho morte de COVID-19 em crianças, segundo dimensão

EXPOSIÇÃO	Número	EXPOSIÇÃO	Número
Dimensão CLÍNICA		Dimensão SÓCIO-DEMOGRÁFICA	
Anemia	1	Idade	2
Arritmia	1	Sexo	1
AVC	1	Situação socioeconômica	1
Bacteremia	1	Dimensão MARCADORES LABORATORIAIS	
Choque	1	Albumina (g/dl)	1
Coagulopatia	1	Aspartato aminotransferase (U/L)	2
Conjuntivite	1	Bicarbonato de sódio (mmol/L)	2
Sintoma neurológico (Convulsão)	1	BNP	1
Dias sem ventilador	1	Creatinina (mg/dl)	1
Disfunção hepática aguda	1	D-dímero (ng/ml)	1
Desconforto respiratório (inclui dispneia)	2	Ferritina	2
Doença grave	1	Gasometria arterial basal Lactato desidrogenase (U/L)	1
Erupções cutâneas	2	IL-6 (pg/ml)	1
Escore Inotrópico Vasoativo (VIS)	1	Intervalo aniônico (mmol/L)	1
Frequência cardíaca	1	Lactato desidrogenase (U/L)	1
IMV	2	Leucócitos (mm3)	1
Infecção Gram-negativo	1	Linfócitos	2
Insuficiência cardíaca	1	Lipase (U/L)	1
Lesão Renal Aguda	2	Neutrófilos (mm3)	1
Falência Múltipla dos Órgãos	2	Plaquetas	1
MISC	4	Procalcitonina (ng/ml)	1
Pressão arterial	1	Proteína C reativa (mg/L)	1
Parada cardiorrespiratória	1	Sódio sérico (mEq/L)	1
PELOD 2	1	Taxa de hemossedimentação	2
Pneumonia	2	Troponina (ng/L)	1
Pneumotórax	1	Ureia (mg/dl)	2
PRISM (Risco Pediátrico de Mortalidade)	3		
Variação da Pressão do Pulso (PPV)	2		
Perfusão Capilar Tardia	1		
Sintomas Respiratórios (inclui taquipneia)	2		
Saturação de oxigênio	1		
Síndrome do desconforto respiratório agudo pediátrico (pARDS)	5		
Sintomas gastrointestinais (inclui vômito/diarreia/dor abdominal)	2		
Sucesso no desmame do ventilador	1		
Suporte respiratório	8		
Tempo de internação	1		
UTI	2		
UTI tempo de internação	2		
Ventilação mecânica	4		

Tabela 4 – Continuação

EXPOSIÇÃO	Número	EXPOSIÇÃO	Número
Dimensão COMORBIDADE		Dimensão TRATAMENTO	
AVC	1	Anticoagulação	3
Comorbidade	7	Antiplaquetário	1
Complexidade médica	1	Bloqueadores neuromusculares (BNM)	1
Desnutrição	1	ECMO	1
Doença cardiovascular	4	Favipiravir	1
Doença endócrina incluindo DM	1	IVIG e/ou metilprednisolona	6
Doença gastrointestinal ou hepático	1	Pontuação Inotrópica Vasoativa > 120	1
Doença hematológica	2	Posição prona	3
Doença Hepatológica	1	Pulsoterapia com metilprednisolona	1
Doença metabólicas incluindo Obesidade	1	Recrutamento	1
Doença neurológica/neuromuscular	1	Surfactante	1
Doença renal aguda/crônica	2	Terapia com corticosteroides	1
Doença respiratória	2	Antiplaquetário	1
Gravidade da doença	1	Terapia com heparina de baixo peso molecular	1
Imunossupressão	2	Terapia de substituição renal (diálise?)	3
Malignidade	3	Transfusão de plasma convalescente	1
Obesidade	2	Tratamento inotrópico	1
Sem comorbidade	1	Vasopressores	2

3.1.5. Integração 2 ESC-DAG

Posteriormente, houve o reagrupamento das exposições conceitualmente semelhantes totalizando ao final 62 exposições associadas ao desfecho MISC, 75 exposições associadas ao desfecho gravidade e 102 exposições associadas ao desfecho morte. Depois, optou-se por calcular a razão de chances de cada variável estatisticamente significativa e, no caso das variáveis contínuas, a diferença de média ou mediana a fim de viabilizar a comparação entre os estudos, uma vez que nos resultados apresentados as medidas de associação não eram homogêneas. Foram verificados alguns resultados extremos que provavelmente estão associados ao baixo número de casos observados. Os resultados finais da última etapa estão descritos nas tabelas 5, 6 e 7.

Tabela 5 – Resultado do ESC-DAG para variáveis de exposições associadas ao desfecho MISC

EXPOSIÇÃO POR DIMENSÃO	N. Estudos	RESULTADO	REFERÊNCIA	EXPOSIÇÃO POR DIMENSÃO	N. Estudos	RESULTADO	REFERÊNCIA
ASPECTOS CLÍNICOS (17)	(23)			ASPECTOS SÓCIO-DEMOGRÁFICOS (6)	(17)		
Apendicite	1	OR = 0,11	Sayed <i>et al.</i> (2022)	Contato próximo com COVID-19	1	OR = 2,93	Mamishi <i>et al.</i> (2022)
Choque	1	OR = 2,62	Gupta <i>et al.</i> (2021)	Etnia (hispânico)	2	OR = 0,63	Sayed <i>et al.</i> (2022)
Conjuntivite	1	OR = 24,19	Mamishi <i>et al.</i> (2022)			OR = 0,67	Feldstein <i>et al.</i> (2023)
Doença grave	1	OR = 5,14	Sayed <i>et al.</i> (2022)	Etnia (negro)	4	OR = 1,27	Zambrano <i>et al.</i> (2023)
Dor de cabeça	1	OR = 2,4	Gupta <i>et al.</i> (2021)			OR = 1,44	Martin <i>et al.</i> (2022)
Envolvimento cardiorrespiratório	1	OR = 13,14	Feldstein <i>et al.</i> (2023)			OR = 1,50	Zambrano <i>et al.</i> (2022)
Envolvimento cardiovascular	1	OR = 3,90	Feldstein <i>et al.</i> (2023)			OR = 1,74	Feldstein <i>et al.</i> (2023)
Estado nutricional alterado	2	OR = 0,22	Tolopka <i>et al.</i> (2022)	Idade	5	OR = 1,04	Sayed <i>et al.</i> (2022)
		OR = 0,77	Zambrano <i>et al.</i> (2022)			OR = 1,37	Rhedin <i>et al.</i> (2022)
Erupções cutâneas	3	OR = 2,22	Gupta <i>et al.</i> (2021)			OR = 1,81	Martin <i>et al.</i> (2022)
		OR = 3,29	Feldstein <i>et al.</i> (2023)			OR = 2,86	Feldstein <i>et al.</i> (2023)
		OR = 36,15	Mamishi <i>et al.</i> (2022)			OR = 24,70	Rosanova <i>et al.</i> (2021)
Febre	1	OR = 64516,13	Gupta <i>et al.</i> (2021)	Sexo	3	OR = 1,59	Martin <i>et al.</i> (2022)
Parada cardiorrespiratória	1	OR = 3,58	Gupta <i>et al.</i> (2021)			OR = 1,65	Rhedin <i>et al.</i> (2022)
Sintomas gastrointestinais (inclui vômito/diarreia/dor abdominal)	3	OR = 2,35	Jaramillo-Esparza & Vázquez-Frias (2022)			OR = 5,16	Mamishi <i>et al.</i> (2022)
		OR = 2,4	Gupta <i>et al.</i> (2021)	Situação socioeconômica	2	OR = 2,53	Rhedin <i>et al.</i> (2022)
		OR = 3,21	Mamishi <i>et al.</i> (2022)			OR = 1,23	Zambrano <i>et al.</i> (2022)
Sintomas neurológicos (inclui convulsão)	1	OR = 2,95	Gupta <i>et al.</i> (2021)				
Suporte respiratório	1	OR = 18	Gupta <i>et al.</i> (2021)				
Tempo de internação	1	OR = 2,79	Sayed <i>et al.</i> (2022)				
UTI	1	OR = 56,02	Tolopka <i>et al.</i> (2022)				
Ventilação mecânica	2	OR = 2,98	Martin <i>et al.</i> (2022)				
		OR = 37,14	Gupta <i>et al.</i> (2021)				

Tabela 5 – Continuação

EXPOSIÇÃO POR DIMENSÃO	N. Estudos	RESULTADO	REFERÊNCIA	EXPOSIÇÃO POR DIMENSÃO	N. Estudos	RESULTADO	REFERÊNCIA
COMORBIDADE PRÉVIA (23)	(34)			MARCADORES LABORATORIAIS (15)	(16)		
Asma	3	OR = 0,69 OR = 0,55	Martin <i>et al.</i> (2022) Zambrano <i>et al.</i> (2022)	ALT (U/L)	1	OR = 0,78	Sayed <i>et al.</i> (2022)
				Anormalidade eletrolítica (hiponatremia e/ou hipocalcemia)	1	OR = 2,62	Gupta <i>et al.</i> (2021)
Câncer	2	OR = 1,44 OR = 1,82 OR = 8,63	Rhedin <i>et al.</i> (2022) Martin <i>et al.</i> (2022) Auger <i>et al.</i> (2023)	Aspartato aminotransferase (U/L)	1	OR = 0,77	Sayed <i>et al.</i> (2022)
Cardiológico	1	OR = 0,94	Jaramillo-Esparza & Vázquez-Frias (2022)	D-dímero (ng/ml)	1	Diferença de média = 1,56	Saqlain <i>et al.</i> (2021)
Cirurgia	1	OR = 5,02	Jaramillo-Esparza & Vázquez-Frias (2022)	Disfunção hepática	1	OR = 2,34	Gupta <i>et al.</i> (2021)
Comorbidade não especificada	6	OR = 0,12 OR = 0,22	Mamishi <i>et al.</i> (2022) Jaramillo-Esparza & Vázquez-Frias (2022)	IL-6 (pg/ml)	1	OR = 2,24	Gupta <i>et al.</i> (2021)
				INR	1	OR = 1,16	Sayed <i>et al.</i> (2022)
				Linfócitos	1	OR = 9,03	Rosanova <i>et al.</i> (2021)
				Marcador inflamatório elevado (PCR e ferritina sérica)	1	OR = 7,77	Gupta <i>et al.</i> (2021)
		OR = 0,37	Sayed <i>et al.</i> (2022)	Marcadores teciduais (LDH e/ou CPK-MB)	1	OR = 1,67	Gupta <i>et al.</i> (2021)
		OR = 0,50	Zambrano <i>et al.</i> (2022 a)	Neutrófilos (mm3)	1	OR = 3,23	Feldstein <i>et al.</i> (2023)
		OR = 0,50	Zambrano <i>et al.</i> (2023)	Plaquetas	2	OR = 3,26	Feldstein <i>et al.</i> (2023)
Condição limitante de vida	1	OR = 2,72	Rhedin <i>et al.</i> (2022)			OR = 11,70	Rosanova <i>et al.</i> (2021)
Distúrbios cutâneos	1	OR = 0,91	Auger <i>et al.</i> (2023)	Procalcitonina (ng/ml)	1	Diferença de média = 2,51	Jaramillo-Esparza & Vázquez-Frias (2022)
Distúrbios do sono	1	OR = 8,70	Auger <i>et al.</i> (2023)	Proteína C reativa (mg/L)	1	OR = 6,37	Feldstein <i>et al.</i> (2023)
Doença metabólicas incluindo Obesidade	2	OR = 1,19	Martin <i>et al.</i> (2022)	Vitamina D	1	OR = 28,93	Zengin <i>et al.</i> (2022)
		OR = 11,80	Auger <i>et al.</i> (2023)				
Endocrinológico	1	OR = 1,55	Jaramillo-Esparza & Vázquez-Frias (2022)				
Gastrointestinal	1	OR = 0,28	Jaramillo-Esparza & Vázquez-Frias (2022)				
Hematológico	1	OR = 0,38	Jaramillo-Esparza & Vázquez-Frias (2022)				
História de hospitalização	1	OR = 2,41	Zambrano <i>et al.</i> (2023)				
Histórico de infecções recorrentes	1	OR = 0,51	Zambrano <i>et al.</i> (2023)				
Imunológico	1	OR = 16,25	Jaramillo-Esparza & Vázquez-Frias (2022)				
Infectológico	1	OR = 0,00	Jaramillo-Esparza & Vázquez-Frias (2022)				
Neonatal	1	OR = 0,36	Martin <i>et al.</i> (2022)				
Neurológico	1	OR = 1,36	Martin <i>et al.</i> (2022)				
Obesidade	2	OR = 1,76 OR = 2,22	Martin <i>et al.</i> (2022) Rhedin <i>et al.</i> (2022)				
Oncológico	1	OR = 0,54	Jaramillo-Esparza & Vázquez-Frias (2022)				
Previamente saudável	1	OR = 1,52	Zambrano <i>et al.</i> (2022)				
Pulmonar	2	OR = 0,62	Zambrano <i>et al.</i> (2022)				
		OR = 0,75	Jaramillo-Esparza & Vázquez-Frias (2022)				
Renal	1	OR = 0,99	Jaramillo-Esparza & Vázquez-Frias (2022)				

Tabela 6 – Resultado do ESC-DAG para variáveis de exposições associadas ao desfecho gravidade

EXPOSIÇÃO POR DIMENSÃO	N. Estudos	RESULTADO	REFERÊNCIA	EXPOSIÇÃO POR DIMENSÃO	N. Estudos	RESULTADO	REFERÊNCIA
ASPECTOS CLÍNICOS (35)				ASPECTOS CLÍNICOS			
Choque	2	OR = 3,21 OR = 34,69	Irfan <i>et al.</i> (2021) Saleh <i>et al.</i> (2021)	Pressão arterial	2	Diferença de mediana = -5	Tagarro <i>et al.</i> (2022)
Coinfecções	2	OR = 2,48 OR = 3,81	Tagarro <i>et al.</i> (2022) Schober <i>et al.</i> (2022)	RX e/ou TC de tórax	5	Diferença de mediana = -5 OR = 2,92 OR = 3,95 OR = 15,26 OR = 30,14 OR = 42,50	Tagarro <i>et al.</i> (2022) Swann <i>et al.</i> (2020) Schober <i>et al.</i> (2022) Saleh <i>et al.</i> (2021) Duman <i>et al.</i> (2022) Duman <i>et al.</i> (2022)
Complicações	1	OR = 17,59	Tagarro <i>et al.</i> (2022)	Saturação de oxigênio	1	OR = 1,26	Dominguez-Rodriguez <i>et al.</i> (2021)
Conjuntivite	2	OR = 2,58 OR = 7,66	Irfan <i>et al.</i> (2021) Swann <i>et al.</i> (2020)	Síndrome do desconforto respiratório agudo pediátrico (pARDS)	2	OR = 2,10	Sellers <i>et al.</i> (2022)
Coriza	3	OR = 0,00 OR = 0,25	Saleh <i>et al.</i> (2021) Duman <i>et al.</i> (2022)	Sintomas gastrointestinais (inclui náusea/vômito/diarreia)	5	OR = 29,54 OR = 1,66 OR = 1,92 OR = 2,27 OR = 3,16 OR = 4,20	Shi <i>et al.</i> (2021) Duman <i>et al.</i> (2022) Shi <i>et al.</i> (2021) Irfan <i>et al.</i> (2021) Irfan <i>et al.</i> (2021) Swann <i>et al.</i> (2020)
Desconforto respiratório (inclui dispneia)	6	OR = 0,58 OR = 2,03 OR = 2,14 OR = 5,28 OR = 5,64 OR = 11,60 OR = 13,67	Irfan <i>et al.</i> (2021) Swann <i>et al.</i> (2020) Irfan <i>et al.</i> (2021) Shi <i>et al.</i> (2021) Schober <i>et al.</i> (2022) Duman <i>et al.</i> (2022) Mamishi <i>et al.</i> (2022)	Sintomas neurológicos	2	OR = 1,87 OR = 4,06	Irfan <i>et al.</i> (2021) Swann <i>et al.</i> (2020)
Dor de cabeça	1	OR = 2,11	Saleh <i>et al.</i> (2021)	Sintomas respiratórios (inclui taquipneia)	2	OR = 6,61	Mamishi <i>et al.</i> (2022)
Dor de garganta	2	OR = 0,00	Saleh <i>et al.</i> (2021)	Situação nutricional	6	OR = 44,08 OR = 1,20 OR = 1,96	Saleh <i>et al.</i> (2021) Dominguez-Rodriguez <i>et al.</i> (2021) Sellers <i>et al.</i> (2022)
Dor no peito	1	OR = 0,48 OR = 2,93	Duman <i>et al.</i> (2022) Duman <i>et al.</i> (2022)	Suporte respiratório	2	OR = 2,08 OR = 4,23 Diferença de mediana = 12,5 Diferença de média = 12,3	Sellers <i>et al.</i> (2022) Tolopka <i>et al.</i> (2022) Tagarro <i>et al.</i> (2022) Sellers <i>et al.</i> (2022)
Eritema faríngeo	1	OR = 0,15	Irfan <i>et al.</i> (2021)	Taquipneia	1	OR = 3,58 OR = 13,52	Sellers <i>et al.</i> (2022) Tagarro <i>et al.</i> (2022)
Erupções cutâneas	1	OR = 2,58	Irfan <i>et al.</i> (2021)	Tempo de internação	3	OR = 2,49 Diferença de mediana = 7 Diferença de média = 1,3	Dominguez-Rodriguez <i>et al.</i> (2021) Mamishi <i>et al.</i> (2022) Sellers <i>et al.</i> (2022)
Fadiga	1	OR = 2,05	Irfan <i>et al.</i> (2021)	Tempo de internação UTI	1	OR = 2,45	Swann <i>et al.</i> (2020)
Febre	5	OR = 1,28 OR = 1,39 OR = 2,49 OR = 3,67 OR = 789416,10	Dominguez-Rodriguez <i>et al.</i> (2021) Irfan <i>et al.</i> (2021) Duman <i>et al.</i> (2022) Saleh <i>et al.</i> (2021)	Tosse	3	Diferença de média = 1,7 OR = 0,94 OR = 1,66 OR = 11,00	Sellers <i>et al.</i> (2022) Irfan <i>et al.</i> (2021) Duman <i>et al.</i> (2022) Saleh <i>et al.</i> (2021)
Frequência cardíaca	1	Diferença de mediana = -4	Tagarro <i>et al.</i> (2022)	UTI	1	OR = 44,74	Mamishi <i>et al.</i> (2022)
Frequência respiratória	1	Diferença de mediana = -1	Tagarro <i>et al.</i> (2022)	Ventilação mecânica	2	OR = 2,06 OR = 2114166,00	Sellers <i>et al.</i> (2022) Saleh <i>et al.</i> (2021)
Hipóxia	1	OR = 81775758,00	Saleh <i>et al.</i> (2021)				
Kawasaki	1	OR = 1191919,00	Saleh <i>et al.</i> (2021)				
Lesão Renal Aguda	1	OR = 0,55	Tolopka <i>et al.</i> (2022)				
MISC	2	OR = 3,83 OR = 4,10	Shi <i>et al.</i> (2021) Dominguez-Rodriguez <i>et al.</i> (2021)				
Pancreatite	1	OR = 1505102,00	Saleh <i>et al.</i> (2021)				

Tabela 6 – Continuação

EXPOSIÇÃO POR DIMENSÃO	N. Estudos	RESULTADO	REFERÊNCIA	EXPOSIÇÃO POR DIMENSÃO	N. Estudos	RESULTADO	REFERÊNCIA
COMORBIDADE PRÉVIA (13)	(33)			ASPECTOS SÓCIO-DEMOGRÁFICOS (5)	(11)		
Comorbidade	8	OR = 1,63 OR = 1,73 OR = 1,94 OR = 2,40 OR = 2,41 OR = 2,56 OR = 8,73 OR = 15,63	Dominguez-Rodriguez <i>et al.</i> (2021) Swann <i>et al.</i> (2020) Irfan <i>et al.</i> (2021) Schober <i>et al.</i> (2022) Shi <i>et al.</i> (2021) Hardwood <i>et al.</i> (2022) Mamishi <i>et al.</i> (2022) Duman <i>et al.</i> (2022)	Contato próximo com COVID-19	2	OR = 0,63 OR = 0,70	Dominguez-Rodriguez <i>et al.</i> (2021) Tagarro <i>et al.</i> (2022)
Distúrbios cromossômicos	1	OR = 5,12	Schober <i>et al.</i> (2022)	Etnia	3	OR = 1,25 OR = 1,56 OR = 2,82	Martin <i>et al.</i> (2022) Sellers <i>et al.</i> (2022) Swann <i>et al.</i> (2020)
Doença cardiovascular	3	OR = 2,48 OR = 2,88 OR = 2,90	Swann <i>et al.</i> (2020) Hardwood <i>et al.</i> (2022) Shi <i>et al.</i> (2021)	Idade < 1 mês	2	OR = 2,29 OR = 3,21	Shi <i>et al.</i> (2021) Swann <i>et al.</i> (2020)
Doença endócrina incluindo DM	1	OR = 3,06	Hardwood <i>et al.</i> (2022)	Sexo	3	OR = 1,20 OR = 1,37 OR = 1,50	Shi <i>et al.</i> (2021) Martin <i>et al.</i> (2022) Tagarro <i>et al.</i> (2022)
Doença gastrointestinal ou hepático	2	OR = 3,08 OR = 4,26	Hardwood <i>et al.</i> (2022) Swann <i>et al.</i> (2020)	Situação socioeconômica	1	OR = 0,56	Irfan <i>et al.</i> (2021)
Doença metabólicas incluindo Obesidade	1	OR = 2,48	Hardwood <i>et al.</i> (2022)				
Doença neurológica/neuromuscular	4	OR = 2,36 OR = 2,60 OR = 2,68 OR = 2,91	Schober <i>et al.</i> (2022) Hardwood <i>et al.</i> (2022) Swann <i>et al.</i> (2020) Swann <i>et al.</i> (2020)				
Doença renal aguda/crônica	2	OR = 2,63 OR = 55,02	Hardwood <i>et al.</i> (2022) Shi <i>et al.</i> (2021)				
Doença respiratória	4	OR = 1,98 OR = 2,62 OR = 2,72 OR = 3,45	Hardwood <i>et al.</i> (2022) Schober <i>et al.</i> (2022) Swann <i>et al.</i> (2020) Shi <i>et al.</i> (2021)				
Hipertensão	1	OR = 3,83	Schober <i>et al.</i> (2022)				
Obesidade	4	OR = 1,19 OR = 1,66 OR = 3,25 OR = 3,58	Martin <i>et al.</i> (2022) Shi <i>et al.</i> (2021) Swann <i>et al.</i> (2020) Schober <i>et al.</i> (2022)				
Prematuridade	1	OR = 2,41	Swann <i>et al.</i> (2020)				
T21	1	OR = 3,08	Hardwood <i>et al.</i> (2022)				

Tabela 6 – Continuação

EXPOSIÇÃO POR DIMENSÃO	N. Estudos	RESULTADO	REFERÊNCIA	EXPOSIÇÃO POR DIMENSÃO	N. Estudos	RESULTADO	REFERÊNCIA
MARCADORES LABORATORIAIS (22)				MARCADORES LABORATORIAIS			
Albumina (g/dl)	3	Diferença de mediana = 0,85 Diferença de média = -0,6 OR = 3,02	Dominguez-Rodriguez <i>et al.</i> (2021) Duman <i>et al.</i> (2022) Schober <i>et al.</i> (2022)	Linfócitos	5	OR = 4,14 Diferença de média = -1,37 Diferença de média = -1,5	Duman <i>et al.</i> (2022) Saleh <i>et al.</i> (2021) Bhavsar <i>et al.</i> (2021)
ALT (U/L)	1	Diferença de mediana = 3	Tagarro <i>et al.</i> (2022)			Diferença de mediana = -965	Dominguez-Rodriguez <i>et al.</i> (2021)
ANC	1	Diferença de média = -0,48	Saleh <i>et al.</i> (2021)			Diferença de mediana = -1350	Tagarro <i>et al.</i> (2022)
Aspartato aminotransferase (U/L)	1	Diferença de mediana = 15	Tagarro <i>et al.</i> (2022)	Neutrófilos (mm3)	6	OR = 2,87 Diferença de média = 4,33	Schober <i>et al.</i> (2022) Bhavsar <i>et al.</i> (2021)
Creatinina (mg/dl)	3	Diferença de mediana = 0,06 Diferença de mediana = 23 Diferença de média = 88,4	Dominguez-Rodriguez <i>et al.</i> (2021) Alharbi <i>et al.</i> (2021) Bhavsar <i>et al.</i> (2021)			Diferença de mediana = 5,95 Diferença de mediana = 192	Alharbi <i>et al.</i> (2021) Swann <i>et al.</i> (2020)
D-dímero (ng/ml)	5	OR = 30,38 Diferença de média = 0,315 Diferença de média = 3,05 Diferença de mediana = 2152	Duman <i>et al.</i> (2022) Saleh <i>et al.</i> (2021) Bhavsar <i>et al.</i> (2021) Tagarro <i>et al.</i> (2022)	NT-proBNP (pg/ml)	1	Diferença de mediana = 2770 Diferença de mediana = 3544	Dominguez-Rodriguez <i>et al.</i> (2021) Tagarro <i>et al.</i> (2022)
Fenótipos	1	OR = 0,13	Tagarro <i>et al.</i> (2022)	Plaquetas	4	Diferença de mediana = 5673,5 Diferença de média = -31,18 Diferença de mediana = -104,5 Diferença de mediana = -85000 Diferença de mediana = -90000	Tagarro <i>et al.</i> (2022) Saleh <i>et al.</i> (2021) Swann <i>et al.</i> (2020) Dominguez-Rodriguez <i>et al.</i> (2021) Tagarro <i>et al.</i> (2022)
Ferritina	4	Diferença de mediana = 231,7 Diferença de mediana = 343,5 Diferença de mediana = 180 Diferença de média = 552	Duman <i>et al.</i> (2022) Tagarro <i>et al.</i> (2022) Saleh <i>et al.</i> (2021) Sellers <i>et al.</i> (2022)	Procalcitonina	1	OR = 14,12	Duman <i>et al.</i> (2022)
Hemoglobina (g/dl)	3	Diferença de mediana = -2 Diferença de mediana = -27 Diferença de média = -0,92	Dominguez-Rodriguez <i>et al.</i> (2021) Alharbi <i>et al.</i> (2021) Saleh <i>et al.</i> (2021)	Proteína C Reativa (mg/L)	7	OR = 3,21 OR = 8,00 OR = 22,41	Schober <i>et al.</i> (2022) Shi <i>et al.</i> (2021) Duman <i>et al.</i> (2022)
IL-6 (pg/ml)	1	Diferença de mediana = 251,5	Tagarro <i>et al.</i> (2022)			Diferença de média = 1,86	Saleh <i>et al.</i> (2021)
Lactato desidrogenase (U/L)	1	Diferença de mediana = 41,5	Tagarro <i>et al.</i> (2022)			Diferença de média = 199	Bhavsar <i>et al.</i> (2021)
Leucócitos (mm3)	5	Diferença de mediana = 6,6 Diferença de mediana = 1325 Diferença de mediana = 1730 Diferença de mediana = 300 Diferença de média = 20,5	Alharbi <i>et al.</i> (2021) Dominguez-Rodriguez <i>et al.</i> (2021) Tagarro <i>et al.</i> (2022) Saleh <i>et al.</i> (2021) Bhavsar <i>et al.</i> (2021)	Sódio sérico (mEq/L)	2	Diferença de mediana = 53,5 Diferença de mediana = 177 Diferença de média = -6,8 Diferença de mediana = -2	Swann <i>et al.</i> (2020) Tagarro <i>et al.</i> (2022) Bhavsar <i>et al.</i> (2021) Tagarro <i>et al.</i> (2022)
				Troponina (ng/L)	1	OR = 24,34	Duman <i>et al.</i> (2022)
				Ureia (mg/dl)	2	Diferença de mediana = 5,1 Diferença de mediana = 8	Alharbi <i>et al.</i> (2021) Tagarro <i>et al.</i> (2022)
				Velocidade de hemossedimentação (mm/h)	1	Diferença de média = -4,7	Saleh <i>et al.</i> (2021)

Tabela 7 – Resultado do ESC-DAG para variáveis de exposições associadas ao desfecho morte

EXPOSIÇÃO POR DIMENSÃO	N. Estudos	RESULTADO	REFERÊNCIA	EXPOSIÇÃO POR DIMENSÃO	N. Estudos	RESULTADO	REFERÊNCIA
ASPECTOS CLÍNICOS (38)	(60)			ASPECTOS CLÍNICOS			
Anemia	1	OR = 3,18	Gonzalez-Dambrauskas <i>et al.</i> (2022)	Perfusão Capilar Tardia	1	OR = 2,26	Gonzalez-Dambrauskas <i>et al.</i> (2022)
Arritmia	1	OR = 3,54	Gonzalez-Dambrauskas <i>et al.</i> (2022)	Pneumonia	3	OR = 2,05	Gonzalez-Dambrauskas <i>et al.</i> (2022)
AVC	1	OR = 7,42	Gonzalez-Dambrauskas <i>et al.</i> (2022)			OR = 2,91	Gonzalez-Dambrauskas <i>et al.</i> (2022)
Bacteremia	1	OR = 6,59	Gonzalez-Dambrauskas <i>et al.</i> (2022)			OR = 3,33	De Farias <i>et al.</i> (2024)
Coagulopatia	1	OR = 3,3	Gonzalez-Dambrauskas <i>et al.</i> (2022)	Pneumotórax	1	OR = 21,50	Gonzalez-Dambrauskas <i>et al.</i> (2022)
Desconforto respiratório (inclui dispneia)	2	OR = 19,63	Mamishi <i>et al.</i> (2022)	Pressão arterial	1	Diferença de média = -4,51	Akçay <i>et al.</i> (2022)
		OR = 1254166,67	De Farias <i>et al.</i> (2024)	PRISM	3	Diferença de média = 5,6	De Farias <i>et al.</i> (2024)
Dias sem ventilação mecânica	1	Diferença de mediana = -24	De Farias <i>et al.</i> (2024)	(Risco Pediátrico de Mortalidade)		OR = 118,08	Akçay <i>et al.</i> (2022)
Disfunção hepática aguda	1	OR = 2,82	De Farias <i>et al.</i> (2024)			Diferença de média = 5,5	Gonzalez-Dambrauskas <i>et al.</i> (2022)
Doença grave	2	OR = 9,86	Akçay <i>et al.</i> (2022)	Qualquer PPV	2	OR = 2,99	Gonzalez-Dambrauskas <i>et al.</i> (2022)
		OR = 3577777,78	Mamishi <i>et al.</i> (2022)			OR = 14,50	Gonzalez-Dambrauskas <i>et al.</i> (2022)
Erupções cutâneas	1	OR = 0,36	Gonzalez-Dambrauskas <i>et al.</i> (2022)	Saturação de oxigênio	1	OR = 2,22	Gonzalez-Dambrauskas <i>et al.</i> (2022)
Escore vasoativo inotrópico (VIS)	1	Diferença de mediana = 120	De Farias <i>et al.</i> (2024)	Síndrome do desconforto respiratório	4	OR = 6,78	Gonzalez-Dambrauskas <i>et al.</i> (2022)
Falência Múltipla dos Órgãos	2	OR = 1,84	De Farias <i>et al.</i> (2024)	agudo pediátrico (pARDS)		OR = 7,81	De Farias <i>et al.</i> (2024)
		OR = 6,97	Akçay <i>et al.</i> (2022)			OR = 11,63	Akçay <i>et al.</i> (2022)
Frequência cardíaca	1	Diferença de média = 9,16	Akçay <i>et al.</i> (2022)			OR = 34,27	Marques <i>et al.</i> (2021)
IMV	2	OR = 3,62	Gonzalez-Dambrauskas <i>et al.</i> (2022)	Sintoma neurológico (Convulsão)	1	OR = 3,06	Gonzalez-Dambrauskas <i>et al.</i> (2022)
		OR = 18,7	Gonzalez-Dambrauskas <i>et al.</i> (2022)	Sintomas gastrointestinais	1	OR = 0,49	Gonzalez-Dambrauskas <i>et al.</i> (2022)
Infecção Gram-negativo	1	OR = 2,37	Akçay <i>et al.</i> (2022)	Sintomas Respiratórios	2	OR = 3,08	Gonzalez-Dambrauskas <i>et al.</i> (2022)
Insuficiência cardíaca	1	OR = 4,85	Gonzalez-Dambrauskas <i>et al.</i> (2022)	(inclui taquipneia)		OR = 6,11	Mamishi <i>et al.</i> (2022)
Lesão Renal Aguda	2	OR = 1,91	De Farias <i>et al.</i> (2024)	Situação nutricional	1	OR = 0,30	De Farias <i>et al.</i> (2024)
		OR = 5,12	Gonzalez-Dambrauskas <i>et al.</i> (2022)	Suporte respiratório	2	Diferença de mediana = -127	De Farias <i>et al.</i> (2024)
MISC	4	OR = 1,01	Gonzalez-Dambrauskas <i>et al.</i> (2022)			Diferença de mediana = -83	De Farias <i>et al.</i> (2024)
		OR = 11,56	Marques <i>et al.</i> (2021)	Tempo de internação	1	Diferença de mediana = 12,5	Mamishi <i>et al.</i> (2022)
		OR = 30,00	Gupta <i>et al.</i> (2021)	Tempo desde a exposição até o início dos sintomas em dias	1	OR = 0,17	De Farias <i>et al.</i> (2024)
		OR = 58,00	Shi <i>et al.</i> (2021)	UTI	2	OR = 12,64	Shi <i>et al.</i> (2021)
PELOD 2	2	Diferença de média = 3	Gonzalez-Dambrauskas <i>et al.</i> (2022)			OR = 46,43	Mamishi <i>et al.</i> (2022)
		Diferença de mediana = 5	De Farias <i>et al.</i> (2024)	UTI tempo de internação	2	Diferença de mediana = 3	De Farias <i>et al.</i> (2024)
						Diferença de mediana = 4	Akçay <i>et al.</i> (2022)
				Ventilação mecânica	3	OR = 1,83	De Farias <i>et al.</i> (2024)
						OR = 14,34	Akçay <i>et al.</i> (2022)
						OR = 35,44	Mamishi <i>et al.</i> (2022)

Tabela 7 – Continuação

EXPOSIÇÃO POR DIMENSÃO	N. Estudos	RESULTADO	REFERÊNCIA	EXPOSIÇÃO POR DIMENSÃO	N. Estudos	RESULTADO	REFERÊNCIA
COMORBIDADE PRÉVIA (20)	(36)			ASPECTOS SÓCIO-DEMOGRÁFICOS (4)	(8)		
Ausência de comorbidade	1	OR = 0,38	Gonzalez-Dambrauskas et al. (2022)	Etnia	1	OR = 2,29	De Farias et al. (2024)
AVC	1	OR = 11,67	Coronado Munoz et al. (2022)	Idade	4	Diferença de mediana = -63	De Farias et al. (2024)
Câncer	3	OR = 3,85 OR = 3,84 OR = 10,76	Akçay et al. (2022) Gonzalez-Dambrauskas et al. (2022) Hardwood et al. (2022)			OR = 1,86 OR = 1,76 OR = 2,08	De Farias et al. (2024) Shi et al. (2021) Hardwood et al. (2022)
Comorbidade	7	OR = 3,19 OR = 4,16 OR = 4,35 OR = 8,46 OR = 8,68 OR = 9,79	Gonzalez-Dambrauskas et al. (2022) Hardwood et al. (2022) Akçay et al. (2022) Coronado Munoz et al. (2022) Shi et al. (2021) Mamishi et al. (2022)	Sexo	2	OR = 1,34 OR = 1,83	Shi et al. (2021) De Farias et al. (2024)
				Situação socioeconômica	1	OR = 2,14	Irfan et al. (2021)
				TRATAMENTO (17)	(23)		
Complexidade médica	1	OR = 2,30	Akçay et al. (2022)	Anticoagulação	2	OR = 0,39 OR = 0,42	Gonzalez-Dambrauskas et al. (2022) Gonzalez-Dambrauskas et al. (2022)
Condições crônicas complexas	1	OR = 0,43	De Farias et al. (2024)	Antiplaquetário	1	OR = 0,07	Gonzalez-Dambrauskas et al. (2022)
Desnutrição	1	OR = 3,15	Gonzalez-Dambrauskas et al. (2022)	Bloqueadores neuromusculares (BNM)	1	OR = 2,62	Gonzalez-Dambrauskas et al. (2022)
Doença cardiovascular	4	OR = 2,16 OR = 2,60 OR = 2,76 OR = 12,06	Akçay et al. (2022) Gonzalez-Dambrauskas et al. (2022) Shi et al. (2021) Hardwood et al. (2022)	ECMO	1	OR = 4,83	Akçay et al. (2022)
Doença endócrina incluindo DM	1	OR = 13,17	Hardwood et al. (2022)	Favipiravir	1	OR = 2,23	Akçay et al. (2022)
Doença gastrointestinal ou hepático	1	OR = 3,66	Hardwood et al. (2022)	Imunoglobulina	1	OR = 0,31	Gonzalez-Dambrauskas et al. (2022)
Doença hematológica	2	OR = 2,94 OR = 2,92	Gonzalez-Dambrauskas et al. (2022) Hardwood et al. (2022)	Metilprednisolona	1	OR = 0,38	Gonzalez-Dambrauskas et al. (2022)
Doença hepatológica	1	OR = 4,68	Gonzalez-Dambrauskas et al. (2022)	Pontuação Inotrópica Vasoativa > 120	1	Diferença de média = 20	Akçay et al. (2022)
Doença metabólicas incluindo Obesidade	1	OR = 11,65	Hardwood et al. (2022)	Posição prona	3	OR = 2,66 OR = 6,44 OR = 7,29	Akçay et al. (2022) Gonzalez-Dambrauskas et al. (2022) Gonzalez-Dambrauskas et al. (2022)
Doença neurológica/neuromuscular	2	OR = 4,34 OR = 0,32	Hardwood et al. (2022) De Farias et al. (2024)	Pulsoterapia	1	OR = 0,31	De Farias et al. (2024)
Doença renal aguda/crônica	2	OR = 3,72 OR = 3,15	Hardwood et al. (2022) Shi et al. (2021)	Recrutamento	1	OR = 3,71	Akçay et al. (2022)
Doença respiratória	3	OR = 1,52 OR = 2,70 OR = 2,73	Shi et al. (2021) De Farias et al. (2024) Gonzalez-Dambrauskas et al. (2022)	Surfactante	1	OR = 4,83	Akçay et al. (2022)
Imunossupressão	2	OR = 2,83 OR = 4,93	Akçay et al. (2022) Hardwood et al. (2022)	Terapia com glicocorticoides	1	OR = 1,87	Akçay et al. (2022)
Obesidade	1	OR = 1,89	Shi et al. (2021)	Terapia renal substitutiva	3	OR = 4,08 OR = 8,73 OR = 12,50	Gonzalez-Dambrauskas et al. (2022) Akçay et al. (2022) Gonzalez-Dambrauskas et al. (2022)
Prematuridade e doenças neonatais	1	OR = 0,32	De Farias et al. (2024)	Transfusão de plasma convalescente	1	OR = 3,16	Akçay et al. (2022)
T21	1	OR = 5,12	Hardwood et al. (2022)	Tratamento inotrópico	1	OR = 62,75	Akçay et al. (2022)
				Vasopressores	2	OR = 2,06 OR = 9,34	Gonzalez-Dambrauskas et al. (2022) Gonzalez-Dambrauskas et al. (2022)

Tabela 7 – Continuação

EXPOSIÇÃO POR DIMENSÃO	N. Estudos	RESULTADO	REFERÊNCIA
MARCADORES LABORATORIAIS (23)	(32)		
Albumina (g/dl)	2	Diferença de média = -0,34 Diferença de mediana = -0,2	Akçay <i>et al.</i> (2022) De Farias <i>et al.</i> (2024)
Aspartato aminotransferase (U/L)	2	Diferença de mediana = 8,5 Diferença de mediana = 9	Akçay <i>et al.</i> (2022) Akçay <i>et al.</i> (2022)
Bicarbonato de sódio (mmol/L)	1	Diferença de mediana = -2,9	De Farias <i>et al.</i> (2024)
Creatinina (mg/dl)	2	Diferença de mediana = 0,02 Diferença de mediana = 0,1	Akçay <i>et al.</i> (2022) De Farias <i>et al.</i> (2024)
D-dímero (ng/dl)	2	OR = 1,08 Diferença de mediana = -93	Akçay <i>et al.</i> (2022) De Farias <i>et al.</i> (2024)
Ferritina	1	Diferença de mediana = 341	Akçay <i>et al.</i> (2022)
Fibrinogênio (mg/dl)	1	Diferença de mediana = -16	De Farias <i>et al.</i> (2024)
Gasometria arterial basal / Lactato desidrogenase (U/L)	1	Diferença de mediana = 0,75	Akçay <i>et al.</i> (2022)
IL-6 (pg/ml)	1	Diferença de mediana = 21,1	Akçay <i>et al.</i> (2022)
INR	2	Diferença de mediana = 0,22 Diferença de mediana = 0,29	De Farias <i>et al.</i> (2024) De Farias <i>et al.</i> (2024)
Intervalo aniônico (mmol/L)	1	Diferença de mediana = 4,9	De Farias <i>et al.</i> (2024)
Lactato desidrogenase (U/L)	1	Diferença de mediana = 122	Akçay <i>et al.</i> (2022)
Leucócitos (mm3)	1	Diferença de média = 8000	Coronado Munoz <i>et al.</i> (2022)
Linfócitos	3	Diferença de mediana = -480 Diferença de mediana = -710 Diferença de mediana = -1667	Akçay <i>et al.</i> (2022) De Farias <i>et al.</i> (2024) De Farias <i>et al.</i> (2024)
Lipase (U/L)	1	Diferença de mediana = 17	Akçay <i>et al.</i> (2022)
Neutrófilos (mm3)	1	Diferença de mediana = -1790	Akçay <i>et al.</i> (2022)
Pró - BNP	1	Diferença de mediana = 2576	Akçay <i>et al.</i> (2022)
Procalcitonina (ng/ml)	1	Diferença de mediana = 1,96	Akçay <i>et al.</i> (2022)
Proteína C Reativa (mg/dl)	2	Diferença de mediana = 2,83 Diferença de mediana = -3,7	Akçay <i>et al.</i> (2022) De Farias <i>et al.</i> (2024)
Sódio sérico (mEq/L)	1	Diferença de média = 1,62	Akçay <i>et al.</i> (2022)
Troponina I (ng/L)	1	Diferença de mediana = 0,002	De Farias <i>et al.</i> (2024)
Ureia (mg/dl)	1	Diferença de mediana = 9	Akçay <i>et al.</i> (2022)
Velocidade de hemossedimentação (mm/h)	2	Diferença de mediana = 5 Diferença de mediana = 29	De Farias <i>et al.</i> (2024) De Farias <i>et al.</i> (2024)

3.1.6. Construção do DAG a partir do ESC-DAG

A variável de exposição selecionada para este estudo foi a obesidade, que se destacou por sua relevância em todos os três desfechos analisados: Síndrome Inflamatória Multissistêmica em Crianças (MISC), gravidade da COVID-19 e morte por COVID-19. A obesidade é um fator de risco crítico no contexto da pandemia de COVID-19, uma vez que está associada a uma maior probabilidade de complicações graves e desfechos desfavoráveis. Além disso, a obesidade tem sido amplamente discutida na literatura como um problema de saúde pública crescente, o que reforça a necessidade de sua inclusão na análise. A disponibilidade de dados sobre obesidade no banco de dados utilizado também contribui para a escolha dessa variável, permitindo uma análise robusta e informada de seu impacto nos desfechos relacionados à COVID-19.

A construção do Diagrama Acíclico Direcionado (DAG) foi realizada com o auxílio do software *Dagitty*, que forneceu recomendações para os ajustes necessários em cada modelo analítico. Para o modelo que relaciona obesidade ao MISC (Síndrome Inflamatória Multissistêmica em Crianças), foram sugeridos ajustes para as variáveis de asma, etnia, idade e sexo (Figura 3).

No modelo que examina a obesidade em relação à gravidade da COVID-19, os ajustes recomendados incluíram doenças respiratórias não relacionadas à asma, além de etnia, idade e sexo (Figura 4).

Por fim, para o modelo que analisa a obesidade em relação à mortalidade, foram considerados ajustes para etnia, idade e sexo. Essas orientações asseguram que os modelos sejam ajustados de maneira adequada, permitindo uma análise mais precisa do impacto da obesidade como fator de risco em crianças internadas em um hospital da região metropolitana II do estado do Rio de Janeiro (Figura 5).

Figura 3 – Proposta de DAG para investigar associação entre obesidade e MISC por COVID-19 em crianças

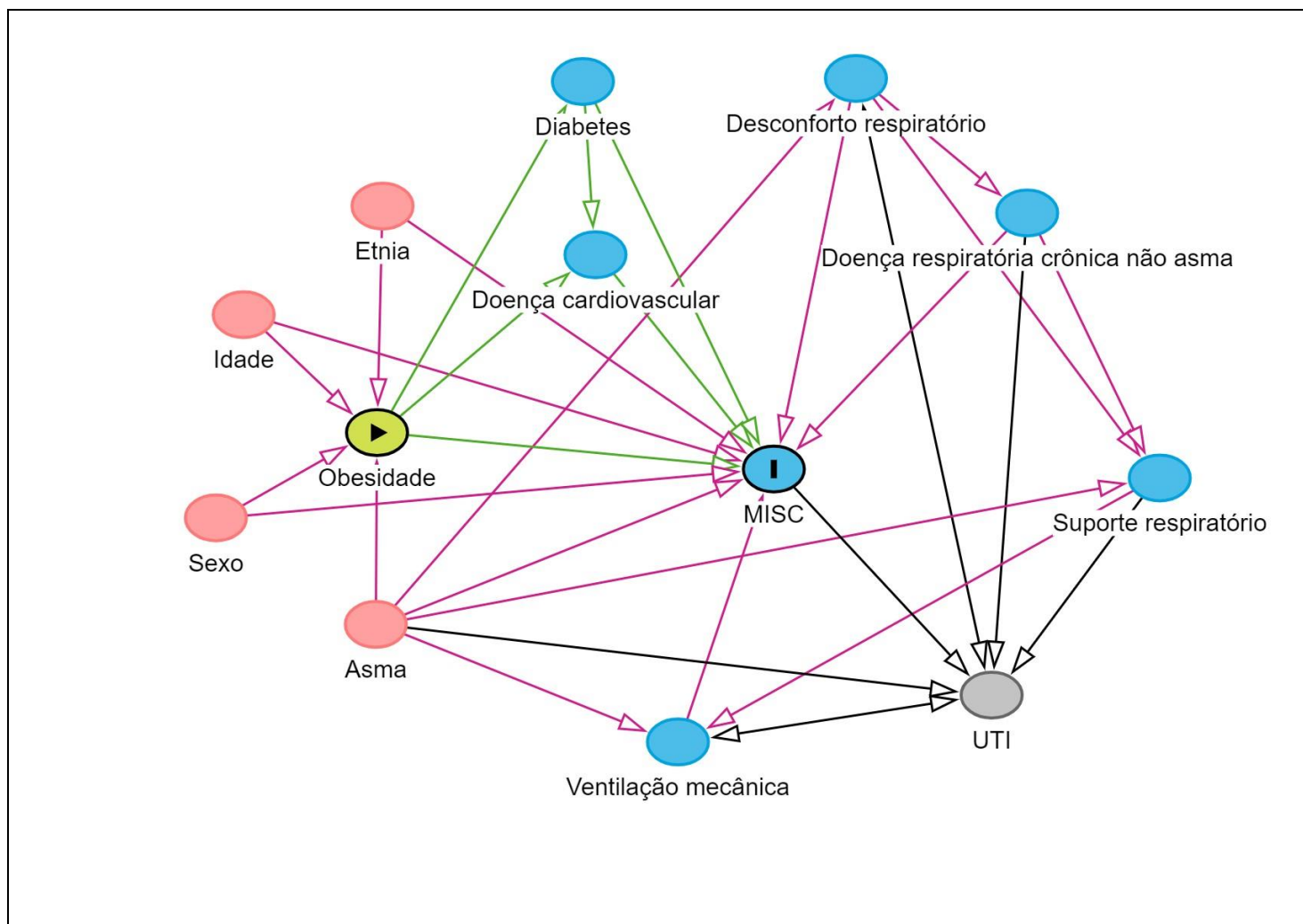


Figura 4 – Proposta de DAG para investigar associação entre obesidade e formas clínicas graves de COVID-19 em crianças

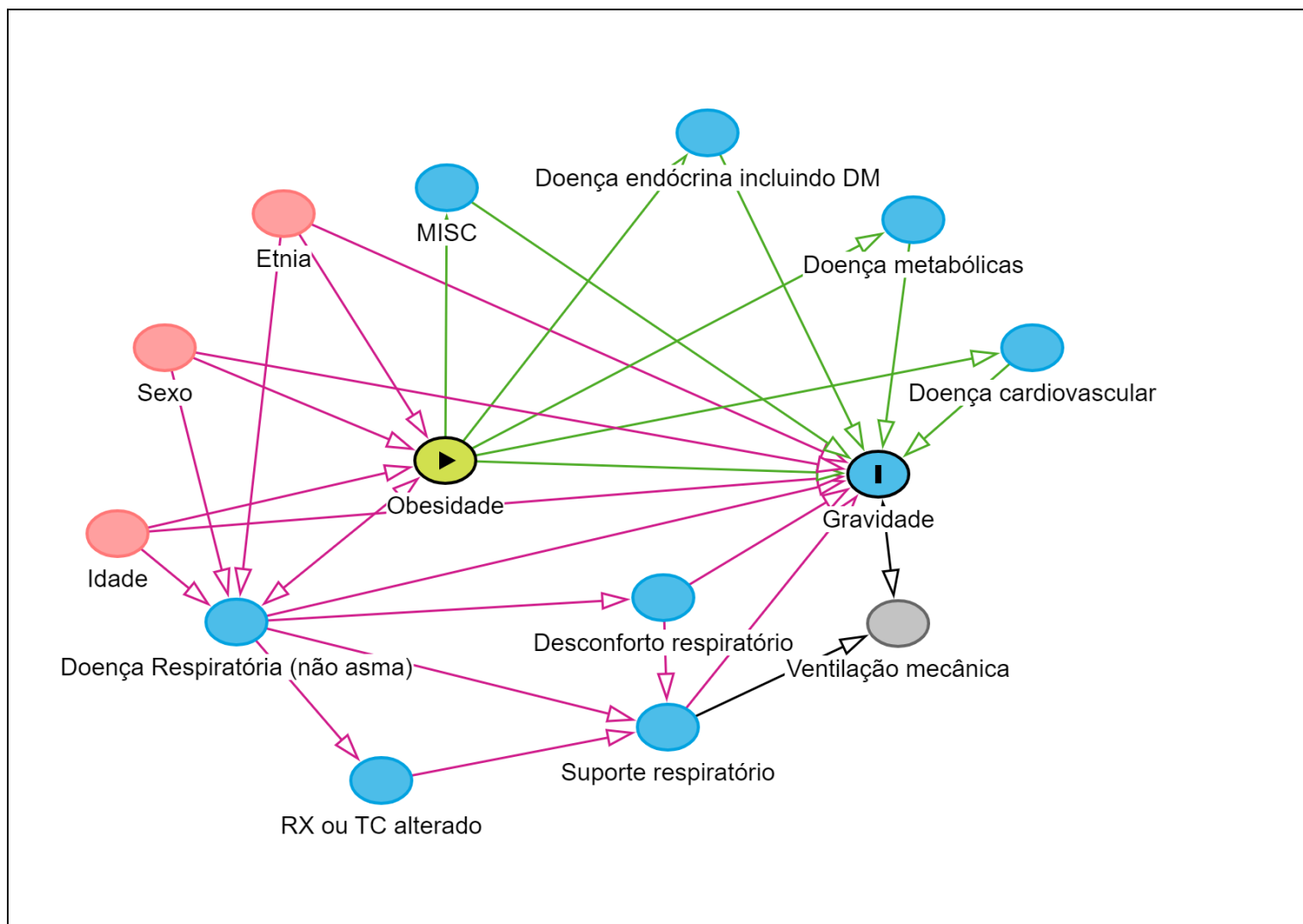
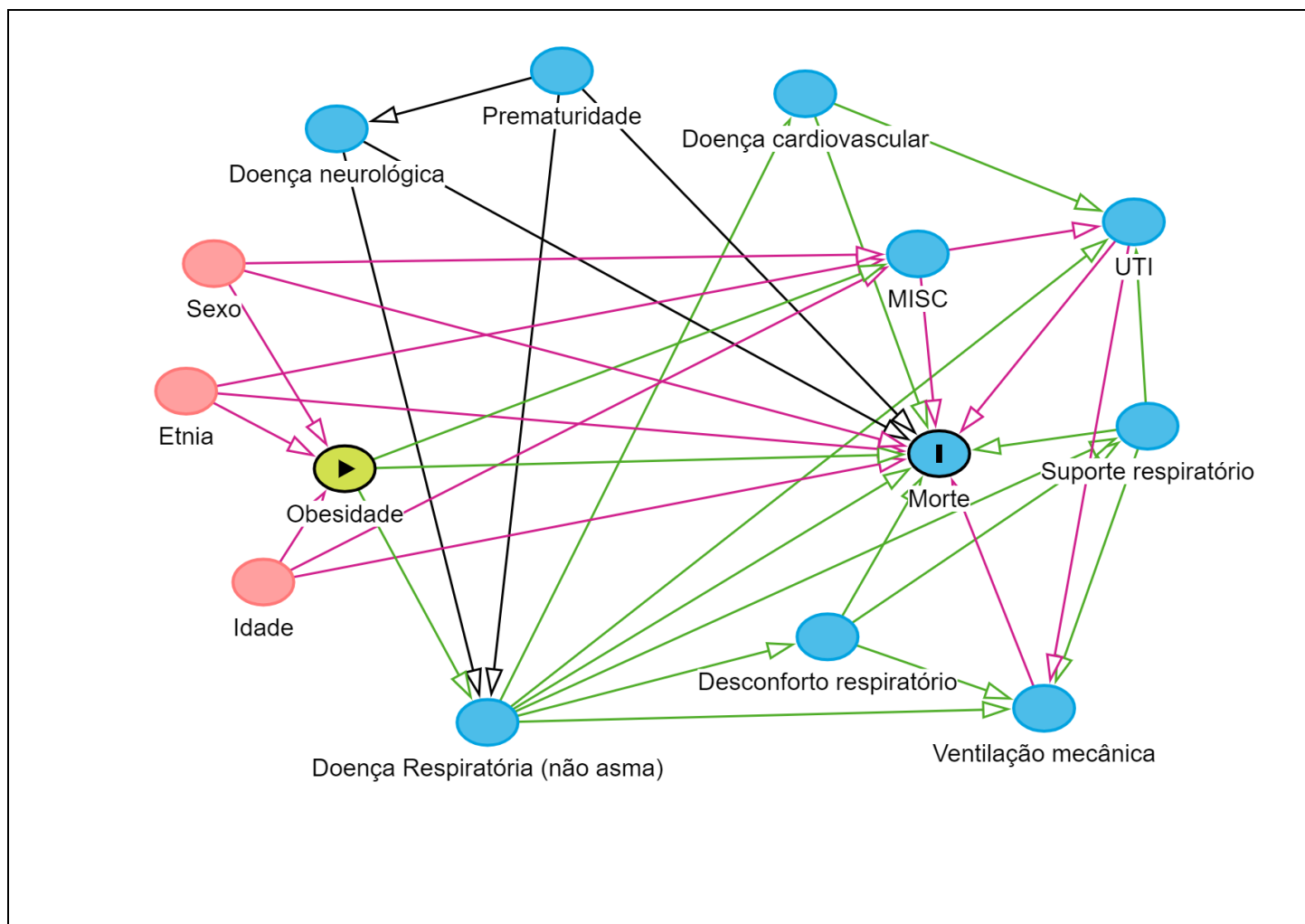


Figura 5 – Proposta de DAG para investigar associação entre obesidade e morte por COVID-19 em crianças



3.2. Estudo de fatores de risco associados aos desfechos do COVID-19 em crianças

A análise do perfil clínico e epidemiológico das crianças internadas no Hospital Getúlio Vargas Filho (HG VF) com diagnóstico laboratorial positivo para SARS-CoV-2 revelou importantes características sociodemográficas e clínicas. Dentre as crianças internadas, a maioria era composta por lactentes com menos de 1 ano de idade (44%), de raça/cor parda (57%) e mais da metade (56%) residente do município de Niterói. No que se refere à apresentação clínica na admissão, os sintomas mais comuns foram febre (74%) e sinais respiratórios como tosse, espirro e coriza (75%). Além disso, uma parcela significativa das crianças (20%) possuía comorbidades prévias, conforme descrito na tabela 8.

Tabela 8 - Perfil das crianças internadas em hospital da região metropolitana II do estado do Rio de Janeiro positivas para SARS-CoV-2

	N	%		N	%		N	%
Sexo			Sintomas de admissão			Evolução		
Masculino	104	52%	Febre	149	74%	Suporte O2	99	49%
Feminino	97	48%	Tosse, Espirro, Coriza	150	75%	UTIP	41	20%
			Dispneia	71	35%	Ventilação mecânica	15	7%
Idade			Saturação < 95%	62	31%	MISC	9	4%
< 1 ano	90	45%	Fadiga	6	3%	Morte	6	3%
1 a 2 anos	49	24%	Mialgia	7	3%			
3 a 5 anos	25	12%	Dor de cabeça	8	4%			
6 a 9 anos	18	9%	Dor de garganta	18	9%			
10 a 16 anos	19	9%	Dor abdominal	19	9%			
			Edema	13	6%			
Raça/Cor			Lesão de pele	20	10%			
Branca	39	19%	Conjuntivite	9	4%			
Preta	26	13%	Gastroenterite (vômito e/ou diarreia)	48	24%			
Amarela	2	1%	Linfadenite	5	2%			
Parda	115	57%	Outros sintomas	50	25%			
Não informado	19	9%						
			Comorbidade prévia					
Município de Residência			Asma	14	7%			
Niterói	112	56%	Doença pulmonar não asma	3	1%			
São Gonçalo	71	35%	Doença cardiovascular	4	2%			
Itaboraí	10	5%	Doença neurológica	9	4%			
Maricá	3	1%	Doença renal	5	2%			
Outros	5	2%	Diabetes	0	0%			
			Obesidade	6	3%			
			Prematuridade	4	2%			
			Outras comorbidades	20	10%			

Durante o período de internação, quase metade (49%) das crianças necessitou de algum tipo de suporte de oxigênio, indicando comprometimento respiratório relevante. Um quinto das crianças (20%) precisou de internação em unidade de terapia intensiva (UTI), e 7% necessitaram de ventilação mecânica, refletindo a gravidade do quadro em alguns casos. Além disso, 4% das crianças evoluíram com Síndrome Inflamatória Multissistêmica Pediátrica (MISC), e 3% evoluíram a óbito.

A análise de regressão logística realizada para o desfecho de MISC revelou que a obesidade e a idade estão significativamente associadas ao desenvolvimento dessa síndrome (tabela 9).

Tabela 9 - Fatores associados a MISC, tendo a obesidade como exposição principal em crianças admitidas com COVID-19 da região metropolitana II do estado do Rio de Janeiro

VARIÁVEIS	MODELO BIVARIADO		MODELO MULTIPLO	
	OR	IC 95%	OR	IC 95%
Obesidade	9,44	2,29 – 38,92	17,14	2,31 – 127,20
Etnia	1,06	0,58 – 1,94	1,07	0,55 – 2,11
Sexo	1,36	0,35 – 5,21	1,34	0,24 – 7,59
Idade	1,12	1,01 – 1,23	1,17	1,02 – 1,34
Asma	0,00	0,00 – Inf.	0,00	0,00 – Inf.

Por outro lado, as análises de regressão para os desfechos de gravidade não encontraram associações significativas com os fatores avaliados (tabela 10).

Tabela 10 - Fatores associados a GRAVIDADE, tendo a obesidade como exposição principal em crianças admitidas com COVID-19 da região metropolitana II do estado do Rio de Janeiro

VARIÁVEIS	MODELO BIVARIADO		MODELO MULTIPLO	
	OR	IC 95%	OR	IC 95%
Obesidade	1,94	0,69 – 5,46	1,62	0,48 – 5,49
Etnia	0,81	0,62 – 1,07	0,81	0,62 – 1,09
Sexo	0,80	0,40 – 1,60	0,86	0,41 – 1,83
Idade	1,02	0,98 – 1,07	1,00	0,95 – 1,05
Doença pulmonar não asma	1,98	1,75 – 22,33	2,12	0,17 – 26,23

Também não foram identificadas associações estatisticamente significantes para os fatores de risco incluídos na por regressão logística para o desfecho óbito (Tabela 11).

Tabela 11 - Fatores associados ao ÓBITO, tendo a obesidade como exposição principal em crianças admitidas com COVID-19 da região metropolitana II do estado do Rio de Janeiro

VARIÁVEIS	MODELO BIVARIADO		MODELO MULTIPLO	
	OR	IC 95%	OR	IC 95%
Obesidade	0,00	0,00 - Inf.	0,00	0,00 - Inf.
Etnia	0,66	0,36 - 1,20	0,62	0,33 - 1,16
Sexo	0,53	0,09 - 2,94	0,43	0,08 - 2,50
Idade	0,98	0,88 - 1,08	0,96	0,87 - 1,06

4. DISCUSSÃO

O ESC-DAG se distingue pela sua capacidade de representar relações causais complexas de forma visual e intuitiva. Esta abordagem gráfica permite a identificação e o controle explícito de fatores de confusão, considera o conhecimento causal pré-existente e utiliza diagramas causais que são aspectos essenciais para garantir uma análise rigorosa de dados contribuindo para uma interpretação mais precisa dos resultados de estudos epidemiológicos. Além disso, o uso de um modelo de relatório que delineie de forma clara os resultados, as exposições, os controles e os mediadores, bem como registre os pressupostos que fundamentam as análises causais, pode aumentar significativamente a transparência em estudos com foco em causalidade.

O presente estudo teve como objetivo principal investigar os fatores de risco associados aos desfechos de MISC, gravidade e mortalidade por COVID-19 em crianças através da utilização da abordagem da 'Síntese de Evidências para Construção de Gráficos Acíclicos Direcionados' (ESC-DAGs), que visa uma análise causal robusta ao identificar fatores de confusão e mediadores, além de aumentar a transparência no processo analítico, que permitiu a organização e estruturação das evidências científicas disponíveis para criar modelos causais explícitos.

Foram selecionados 32 estudos para a aplicação do ESC-DAG. Na primeira etapa, foram mapeados 13 estudos sobre MISC, 12 sobre gravidade e 14 sobre mortalidade. A etapa de tradução identificou um total de 1.092 exposições analisadas: 293 associadas a MISC, 457 à gravidade e 330 à mortalidade. Após a análise causal de cada relação, 492 exposições foram mantidas, sendo 106 relacionadas a MISC, 203 à gravidade e 183 à mortalidade.

Na terceira etapa, as variáveis analisadas foram integradas, reduzindo a heterogeneidade de nomenclaturas de 809 para 259 exposições, categorizadas em cinco dimensões: socioeconômica, clínica, comorbidades, marcadores laboratoriais e tratamento. Para MISC, o número de exposições foi reduzido para 68; para gravidade, para 85; e para mortalidade, para 106. A etapa final reagrupou exposições semelhantes totalizando ao final 62 exposições para MISC, 75 para gravidade e 102 para morte, posteriormente foi calculada as razões de chances e médias, permitindo comparações entre estudos.

Em relação ao desfecho MISC, apenas a asma, considerada uma comorbidade prévia, apresentou resultados divergentes entre os estudos que investigaram essa associação. Para o desfecho de gravidade, a única divergência observada foi em relação a apresentação clínica de tosse. Já no desfecho de mortalidade, houve divergências nos estudos quanto à presença de doenças neurológicas ou neuromusculares como comorbidades prévias e ao marcador laboratorial de proteína C reativa.

Os resultados do ESC-DAG oferecem uma estrutura que facilita a visualização das relações causais entre variáveis, permitindo uma melhor identificação dos fatores de confusão e caminhos causais. Diferentemente de modelos estatísticos tradicionais, que podem ocultar a complexidade dessas relações, o ESC-DAG representa explicitamente essas interações, sendo essencial para evitar inferências equivocadas e para um controle mais eficaz dos fatores de confusão.

A aplicabilidade prática do ESC-DAG se revela na sua capacidade de identificar e ajustar fatores de confusão e melhorar a interpretação dos dados. No entanto, sua eficácia depende da construção precisa dos modelos e do conhecimento prévio das relações causais. Apesar de suas vantagens, o método enfrenta desafios, como a necessidade de um conhecimento especializado e a complexidade na interpretação dos modelos.

Em contextos onde o conhecimento causal é limitado ou a estrutura causal é muito complexa, a construção e interpretação dos DAGs podem se tornar desafiadoras e propensas a erros. Os estudos analisados por Watson *et al.* (2023) demonstram que, embora o ESC-DAG ofereça benefícios significativos para a análise causal, também apresenta desafios, como a possibilidade de não abranger todos os elementos das melhores práticas de análise, que pode gerar consequentemente a construção incompleta dos gráficos e a falta de justificativa para a inclusão ou exclusão de variáveis. Tais problemas podem comprometer o potencial do ESC-DAG para auxiliar no controle de confundidores, ressaltando a importância de um rigor metodológico e adesão às diretrizes de boas práticas.

Patel *et al.* (2020) exploram a aplicabilidade do ESC-DAG na pesquisa sobre câncer de pulmão em estágio inicial, apresentando-o como uma ferramenta poderosa para identificar relações causais em contextos complexos. Os autores descrevem detalhadamente cada etapa desenvolvida e concluem que os resultados apresentados no estudo não substituem outros diagnósticos relevantes de regressão

como multicolinearidade e correlações, uma vez que o DAG é uma representação gráfica que auxilia na identificação dos caminhos possíveis para avaliar o efeito total das exposições no desfecho.

O protocolo ESC-DAG, embora sólido, pode não abranger todos os elementos das melhores práticas, como a inclusão ou tratamento de variáveis não medidas. A representação explícita dessas variáveis em um DAG é essencial para destacar fontes potenciais de confusão não observada e para uma comunicação completa do modelo causal. O protocolo ESC-DAG oferece uma base consistente para a construção de DAGs, representando um avanço no campo. No entanto, seu impacto na transparência e reprodutibilidade ainda requer avaliação devido à sua recente publicação. A introdução de conceitos como "índice de borda direcionado" e "registro de decisão" para comunicar suposições sobre a inclusão e direção de bordas pode ser uma ferramenta valiosa para promover a ciência aberta. Independentemente do protocolo ESC-DAG, é fundamental que haja alguma discussão que justifique as relações causais descritas no DAG. Isso permite que os leitores compreendam por que determinadas relações foram incluídas e, assim, melhorem a interpretação e crítica das análises estatísticas (WATSON *et al.*, 2023).

Os autores salientam que, apesar de o *New England Journal of Medicine* (NEJM) explicitamente afirmar que a linguagem causal não deve ser empregada em estudos observacionais, nos quais apenas associações podem ser estimadas, o NEJM não faz qualquer menção aos DAGs ao discutir as metodologias que estudos observacionais devem adotar para abordar e estimar de forma explícita um efeito causal. Essa lacuna evidencia o argumento de que os pesquisadores podem não estar plenamente conscientes de como a incorporação de um DAG poderia fortalecer a confiabilidade das inferências causais em pesquisas observacionais. Dada a comprovada utilidade dos DAGs na orientação das análises, sua adoção mais ampla na literatura, sem dúvida, contribuiria para aprimorar a robustez dos estudos que buscam tirar inferências causais. Além disso, a apresentação de informações que justifiquem as razões por trás da construção de um modelo causal também poderia aprimorar a comunicação das suposições dos pesquisadores aos leitores (WATSON *et al.*, 2023).

Apesar de suas vantagens, o método ESC-DAG tem limitações como a dificuldade em construir DAGs exaustivos em cenários multifatoriais, a dependência da qualidade e completude das evidências disponíveis que podem comprometer a

robustez dos gráficos, a detecção de causalidade direta porque apesar de ser uma ferramenta útil para identificar caminhos causais e ajustar variáveis de confusão, o ESC-DAG não garante a identificação de relações de causalidade direta. Além disso, à medida que novas evidências se tornam disponíveis, os DAGs precisam ser revisados e ajustados. Isso pode tornar o processo dinâmico, mas também aumentar a carga de trabalho dos pesquisadores em manter o modelo atualizado (PATEL *et al.*, 2020; WATSON *et al.*, 2023).

A obesidade foi definida como a variável de exposição neste estudo, justificando-se por sua associação com os três desfechos investigados, além de ser um tópico de crescente preocupação na literatura médica. Os resultados obtidos a partir da análise ESC-DAG revelaram que dois estudos identificaram uma associação entre obesidade e MISC: Martin *et al.* (2022) com odds ratio (OR) = 1,76 e Rhedin *et al.* (2022) com OR = 2,22.

Quatro estudos encontraram uma associação entre obesidade e a gravidade da COVID-19, com os seguintes valores de OR: Martin *et al.* (2022) com OR = 1,19; Shi *et al.* (2021) com OR = 1,66; Swann *et al.* (2020) com OR = 3,25 e Schober *et al.* (2022) com OR = 3,58. Além disso, o estudo de Shi *et al.* (2021) também constatou uma associação entre obesidade e mortalidade, com OR = 1,89. Esses resultados reforçam a relevância da obesidade como fator de risco para complicações graves relacionadas à COVID-19.

Paravidino *et al.* (2022) analisaram a relação entre obesidade e os desfechos graves da COVID-19 em pacientes internados em unidades de terapia intensiva (UTI) no Brasil. O estudo revela que a obesidade é um fator de risco significativo para complicações severas com COVID-19, destacando a influência negativa que o excesso de peso pode ter na gravidade da doença. Os pesquisadores encontraram uma associação clara entre obesidade e um aumento na mortalidade e no tempo de permanência em UTI.

Os dados mostram que as pacientes obesas têm uma maior probabilidade de experimentar desfechos adversos, incluindo taxas de mortalidade mais elevadas e períodos prolongados de hospitalização. Esses resultados sugerem que a obesidade pode exacerbar a gravidade da COVID-19, possivelmente devido à presença de comorbidades associadas e a uma resposta inflamatória exacerbada. O estudo destaca a importância de considerar a obesidade como um fator crítico ao avaliar a gravidade e os riscos da COVID-19 (PARAVIDINO *et al.*, 2022).

A associação entre obesidade e complicações graves da COVID-19 à MISC, a gravidade da doença e a morte por COVID-19 em crianças, tem sido semelhante ao que é observado em adultos. De acordo com um estudo realizado por Feldstein *et al.* (2020), crianças com obesidade apresentam uma maior propensão a desenvolver MISC, em comparação com aquelas que têm um peso saudável. Os autores observaram que a obesidade pode exacerbar a resposta inflamatória do organismo, potencialmente devido à presença de um estado inflamatório basal aumentado e ao impacto das adipocinas inflamatórias.

Além disso, os achados de Belhadjer *et al.* (2020) corroboram que a obesidade está significativamente associada ao risco aumentado de MISC em crianças. Este estudo evidenciou que crianças obesas não só têm maior chance de desenvolver MISC, mas também apresentam uma evolução clínica mais severa da síndrome. A obesidade pode influenciar a intensidade da resposta inflamatória, ampliando o risco de envolvimento multissistêmico e a necessidade de intervenções médicas complexas.

Estudos têm mostrado que crianças obesas com COVID-19 têm maior probabilidade de apresentar formas graves da doença. O estudo de Liu *et al.* (2021) revela que a obesidade está associada a uma maior severidade dos sintomas da COVID-19 em crianças, incluindo a necessidade de suporte respiratório e hospitalização. Os autores identificaram que a obesidade pode agravar a condição respiratória das crianças, possivelmente devido à compressão pulmonar e à capacidade reduzida dos pulmões, além do impacto adverso na função imunológica.

Outro estudo importante, conduzido por Lee, Hu, & Limpaphayom (2021), encontrou evidências de que a obesidade está correlacionada com um risco aumentado de complicações graves em crianças infectadas pelo SARS-CoV-2. Os autores destacaram que a obesidade pode contribuir para uma maior intensidade de sintomas, exigindo mais frequentemente hospitalização e, em casos severos, a necessidade de terapia intensiva.

A necessidade de internação em UTI e a mortalidade por COVID-19 em crianças obesas também têm sido tema de investigação. O estudo de Götzinger *et al.* (2020) fornece dados cruciais que mostram que crianças obesas com COVID-19 têm uma probabilidade significativamente maior de necessitar de tratamento em UTI e de experimentar desfechos fatais. Os autores constataram que a obesidade está associada a uma necessidade aumentada de suporte intensivo, com um risco

superior de complicações graves, incluindo a síndrome do desconforto respiratório agudo (SDRA) e a falência de múltiplos órgãos.

A análise de Paltiel, Zheng & Zheng (2021) reitera esses achados, evidenciando que a obesidade em crianças é um preditor importante de necessidade de cuidados intensivos. Paltiel et al. observaram que as crianças obesas têm um risco aumentado de falência respiratória e outros problemas graves relacionados à COVID-19, o que leva a uma maior taxa de internação em UTI e, em casos raros, a desfechos fatais. A obesidade pode agravar a resposta inflamatória e prejudicar a capacidade do organismo de lidar com a infecção, resultando em uma progressão mais rápida e severa da doença.

O DAG construído para orientar a análise da associação entre obesidade e os desfechos das crianças internadas em hospital da região metropolitana II do estado do Rio de Janeiro positivas para SARS-CoV-2 foi fundamental para identificar os fatores de ajuste. Esse processo permitiu a construção de um modelo estruturado para a aplicação de regressão logística, garantindo uma análise criteriosa dos dados e contribuindo para uma interpretação mais precisa dos resultados obtidos. No entanto, é importante ressaltar a limitação do estudo relacionada ao tamanho reduzido da amostra, o que pode impactar a robustez dos resultados.

Os achados indicaram uma associação significativa entre obesidade e MISC (OR = 17,14; IC 95% = 2,31 – 127,20), bem como entre idade e MISC (OR = 1,14; IC 95% = 1,02 – 1,34) das crianças internadas em hospital da região metropolitana II do estado do Rio de Janeiro positivas para SARS-CoV-2. Contudo, não foram observadas associações entre obesidade e os demais desfechos investigados no presente estudo.

CONCLUSÃO

Os achados deste estudo reforçam a importância da obesidade como fator de risco significativo para o desenvolvimento da síndrome inflamatória multissistêmica pediátrica (MISC) em pacientes hospitalizados por COVID-19, evidenciando também a relevância da idade como um fator associado. No entanto, não foram encontradas associações significativas entre obesidade e outros desfechos clínicos analisados, como gravidade da doença e morte. As limitações relacionadas ao tamanho da amostra restringem a generalização dos resultados, destacando a necessidade de estudos adicionais com amostras maiores para confirmar essas relações e aprofundar o entendimento sobre o impacto da obesidade em diferentes desfechos clínicos da COVID-19.

Além disso, os resultados do ESC-DAG desenvolvidos no estudo podem servir como um complemento para auxiliar a tomada de decisão de modelagem estatística para incluir covariáveis em estudos futuros sobre fatores de risco para gravidade do COVID-19 em criança.

REFERÊNCIAS

- ACEVEDO, L. *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 pediatrics**, England, v. 21, n. 1, p. 516, 2021.
- AKCAY, N. *et al.* Mortality Risk Factors Among Critically Ill Children With Acute COVID-19 in PICUs: A Multicenter Study From Turkish Pediatric Critical COVID-19 and MIS-C Study Group. **The Pediatric Infectious Disease Journal** 41(9):p 742-750, September 2022. | DOI: 10.1097/INF.0000000000003592
- ALHARBI, M. *et al.* SARS-CoV-2 infection in children, clinical characteristics, diagnostic findings and therapeutic interventions at a tertiary care center in Riyadh, Saudi Arabia. **Journal of infection and public health** vol. 14,4 (2021): 446-453. doi:10.1016/j.jiph.2020.12.034
- ANVISA, A. N. de V. S. **Nota Técnica GVIMS/GGTES/Anvisa n. 04/2020 _ atualizada em 31.03.2023 e revisada em 02/05/2023 (parte de diálise) — Agência Nacional de Vigilância Sanitária - Anvisa.** [S. l.], 2023. Disponível em: https://www.gov.br/anvisa/pt-br/centraisdeconteudo/publicacoes/servicosdesaude/notas-tecnicas/notas-tecnicas-vigentes/nota-tecnica-gvims-ggtes-n04-2020_servicos-saude-orientacoes-covid_atualizada-em-31-03-2023-1.pdf/view. Acesso em: 27 ago. 2023.
- AUGER, N. *et al.* “Multisystem inflammatory syndrome in 1.2 million children: longitudinal cohort study of risk factors.” **Pediatric research** vol. 95,1 (2024): 325-333. doi:10.1038/s41390-023-02633-y
- BARROS, L. A. F. *et al.* Pediatric inflammatory multisystemic syndrome in Brazil: sociodemographic characteristics and risk factors to death. **Jornal de pediatria, Brazil**, p. S0021-7557(22)00078-X, 2022.
- BELHADJER, Z. *et al.* (2020). Characteristics and outcomes of children with COVID-19 and MIS-C: A systematic review. **European Journal of Pediatrics**, 179(9), 1461-1468.
- BHAVSAR, S. M. *et al.* “COVID-19 in Pediatrics: Characteristics of Hospitalized Children in New Jersey.” **Hospital pediatrics** vol. 11,1 (2021): 79-87. doi:10.1542/hpeds.2020-001719
- CORONADO MUNOZ, A. *et al.* High incidence of stroke and mortality in pediatric critical care patients with COVID-19 in Peru. **Pediatric research**, United States, v. 91, n. 7, p. 1730–1734, 2022.
- CORTES, T. R.; FAERSTEIN, E.; STRUCHINER, C. J.. Utilização de diagramas causais em epidemiologia: um exemplo de aplicação em situação de confusão. **Cadernos de Saúde Pública**, v. 32, n. 8, p. e00103115, 2016.

DAI, S. *et al.* Association of Dietary Approaches to Stop Hypertension diet and Mediterranean diet with blood pressure in less-developed ethnic minority regions. **Public Health Nutrition**, [s. l.], v. 25, n. 12, p. 3476–3486, 2023.

DEBIASI, R. L. *et al.* Multisystem Inflammatory Syndrome of Children: Subphenotypes, Risk Factors, Biomarkers, Cytokine Profiles, and Viral Sequencing. **The Journal of pediatrics**, United States, v. 237, p. 125-135.e18, 2021.

DE FARIAS, E. C. F. *et al.* Factors associated to mortality in children with critical COVID-19 and multisystem inflammatory syndrome in a resource-poor setting. **Scientific reports** vol. 14,1 5539. 6 Mar. 2024, doi:10.1038/s41598-024-55065-x

DIGITALE, J. C.; MARTIN, J. N.; GLYMOUR, M. M. Tutorial on directed acyclic graphs. **Journal of Clinical Epidemiology**, [s. l.], v. 142, p. 264–267, 2022.

DOMÍNGUEZ-RODRÍGUEZ, S. *et al.* A Bayesian Model to Predict COVID-19 Severity in Children. **The Pediatric Infectious Disease Journal**, [s. l.], v. 40, n. 8, p. e287, 2021.

DUMAN, M. *et al.* COVID-19 Disease in Presenting to the Pediatric Emergency Department: A Multicenter Study of 8886 Cases. **The American journal of emergency medicine**, United States, v. 59, p. 133–140, 2022.

FELDSTEIN, L. R. *et al.* (2020). Multisystem inflammatory syndrome in children in the United States. **New England Journal of Medicine**, 383, 334-346.

FELDSTEIN, L. R. *et al.* Characteristics and Outcomes of US Children and Adolescents With Multisystem Inflammatory Syndrome in Children (MIS-C) Compared With Severe Acute COVID-19. **JAMA** vol. 325,11 (2021): 1074-1087. doi:10.1001/jama.2021.2091

FERGUSON, K. D. *et al.* Evidence synthesis for constructing directed acyclic graphs (ESC-DAGs): a novel and systematic method for building directed acyclic graphs. **International Journal of Epidemiology**, [s. l.], v. 49, n. 1, p. 322–329, 2020.

GONZALEZ-DAMBRAUSKAS, S. *et al.* Paediatric critical COVID-19 and mortality in a multinational prospective cohort. **Lancet Regional Health. Americas**, England, v. 12, p. 100272, 2022.

GÖTZINGER, F. *et al.* (2020). COVID-19 in children and adolescents in Europe: A multinational, multicentre cohort study. **The Lancet Respiratory Medicine**, 8(5), 418-428.

GUPTA Dch, S. *et al.* Unusual Clinical Manifestations and Outcome of Multisystem Inflammatory Syndrome in Children (MIS-C) in a Tertiary Care Hospital of North India.” **Journal of tropical pediatrics** vol. 67,1 (2021): fmaa127. doi:10.1093/tropej/fmaa127

HARWOOD, R. *et al.* 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. **EClinicalMedicine**, England, v. 44, p. 101287, 2022.

HERNÁN, M. A. *et al.* Causal Knowledge as a Prerequisite for Confounding Evaluation: An Application to Birth Defects Epidemiology. **American Journal of Epidemiology**, [s. l.], v. 155, n. 2, p. 176–184, 2002.

HOSTE, L.; VAN PAEMEL, R.; HAERYNCK, F. Multisystem inflammatory syndrome in children related to COVID-19: a systematic review. **European Journal of Pediatrics**, [s. l.], v. 180, n. 7, p. 2019–2034, 2021.

IRFAN, O. *et al.* Clinical characteristics, treatment and outcomes of paediatric COVID-19: a systematic review and meta-analysis. **Archives of disease in childhood**, England, v. 106, n. 5, p. 440–448, 2021.

JARAMILLO-ESPARZA, C. M. & VÁZQUEZ-FRIAS, R. Risk of pediatric inflammatory multi-system syndrome (PIMS or MIS-C) in pediatric patients with COVID-19 presenting with gastrointestinal symptoms. **Frontiers in pediatrics** vol. 10 904793. 15 Jul. 2022, doi:10.3389/fped.2022.904793

JIANG, L. *et al.* COVID-19 and multisystem inflammatory syndrome in children and adolescents. **The Lancet. Infectious Diseases**, [s. l.], v. 20, n. 11, p. e276, 2020.

KAUSHIK, A. *et al.* A Systematic Review of Multisystem Inflammatory Syndrome in Children Associated With SARS-CoV-2 Infection. **The Pediatric infectious disease journal**, United States, v. 39, n. 11, p. e340–e346, 2020.

KUNDU, A. *et al.* Clinical aspects and presumed etiology of multisystem inflammatory syndrome in children (MIS-C): A review. **Clinical Epidemiology and Global Health**, [s. l.], v. 14, p. 100966, 2022.

LEWIS, K. M. *et al.* Socioeconomic position, bronchiolitis and asthma in children: counterfactual disparity measures from a national birth cohort study. **International Journal of Epidemiology**, [s. l.], v. 52, n. 2, p. 476–488, 2022.

LEE, P. I., HU, Y. L., & LIMPAPHAYOM, K. (2021). COVID-19 in children and adolescents: A review. **Pediatrics and Neonatology**, 62(3), 299-309.

LI, Y. *et al.* Medication Nonadherence and Risk of Violence to Others Among Patients With Schizophrenia in Western China. **JAMA Network Open**, [s. l.], v. 6, n. 4, p. e235891, 2023.

LIU, D. *et al.* (2021). Impact of obesity on the severity of COVID-19 in children and adolescents. **Journal of Pediatric Infectious Diseases**, 16(2), 91-98.

MAMISHI, S. *et al.* Children with SARS-CoV-2 infection during the novel coronaviral disease (COVID-19) outbreak in Iran: an alarming concern for severity and mortality of the disease. **BMC infectious diseases** vol. 22,1 382. 15 Apr. 2022, doi:10.1186/s12879-022-07200-0

MARQUES, H. H. de S. *et al.* Differences in children and adolescents with SARS-CoV-2 infection: a cohort study in a Brazilian tertiary referral hospital. **Clinics (Sao Paulo, Brazil)**, United States, v. 76, p. e3488, 2021.

MARTIN, B. *et al.* Characteristics, Outcomes, and Severity Risk Factors Associated With SARS-CoV-2 Infection Among Children in the US National COVID Cohort Collaborative. **JAMA network open** vol. 5,2 e2143151. 1 Feb. 2022, doi:10.1001/jamanetworkopen.2021.43151

MEHRA, B. *et al.* COVID-19-associated Multisystem Inflammatory Syndrome in Children: A Multicentric Retrospective Cohort Study. **Indian Journal of Critical Care Medicine: Peer-Reviewed, Official Publication of Indian Society of Critical Care Medicine**, [s. l.], v. 25, n. 10, p. 1176–1182, 2021.

MORAIS, I. M. de A. *et al.* COVID-19 na infância: uma revisão integrativa. **Research, Society and Development**, [s. l.], v. 11, n. 12, p. e50111234228–e50111234228, 2022.

PALTIEL, A. D., ZHENG, A., & ZHENG, A. (2021). Assessment of obesity as a risk factor for severe COVID-19 outcomes in children: A systematic review and meta-analysis. **Pediatrics**, 148(1), e2021050141.

PANIGRAHY, N.; POLICARPIO, J.; RAMANATHAN, R. Multisystem inflammatory syndrome in children and SARS-CoV-2: A scoping review. **Journal of Pediatric Rehabilitation Medicine**, [s. l.], v. 13, n. 3, p. 301–316, 2020.

PARAVIDINO, V. B. *et al.* Association between obesity and COVID-19 mortality and length of stay in intensive care unit patients in Brazil: a retrospective cohort study. **Scientific Reports**, v. 12, n. 1, p. 12795, 2022. doi: 10.1038/s41598-022-17197-w.

PATEL, N. *et al.* Applying evidence synthesis constructing directed acyclic graphs (ESC-DAGs) for early stage Non-Small Cell Lung Cancer determining causal pathways informing epidemiologic statistical modelling. **BMC Medical Research Methodology**, v. 20, n. 1, p. 1-12, 2020.

RHEDIN, S. *et al.* Risk factors for multisystem inflammatory syndrome in children - A population-based cohort study of over 2 million children. **The Lancet regional health. Europe** vol. 19 (2022): 100443. doi:10.1016/j.lanepe.2022.100443

RODRIGUES, D. *et al.* Reflection on modern methods: constructing directed acyclic graphs (DAGs) with domain experts for health services research. **Int J Epidemiol**. 2022 Aug 10;51(4):1339-1348. doi: 10.1093/ije/dyac135. PMID: 35713577; PMCID: PMC9365627.

ROSANOVA, M. T. *et al.* Pediatric Inflammatory Multisystem Syndrome Associated With SARS-CoV-2: A Retrospective Cohort Study From Argentina. **Indian pediatrics** vol. 58,7 (2021): 639-642. doi:10.1007/s13312-021-2259-6

SAFADI, M. A. P. The intriguing features of COVID-19 in children and its impact on the pandemic. **Jornal de Pediatria**, [s. l.], v. 96, p. 265–268, 2020.

- SALEH, N. Y. et al. The severity and atypical presentations of COVID-19 infection in pediatrics. **BMC Pediatrics**, [s. l.], v. 21, n. 1, p. 144, 25 mar. 2021. DOI: 10.1186/s12887-021-02614-2.
- SAQLAIN, M. et al. Association of elevated D-dimers with severity and outcome of COVID-19 infection in children. **BMC Pediatrics**, [s. l.], v. 21, n. 1, p. 382, 2021. DOI: 10.1186/s12887-021-02629-8.
- SAVORGNAN, F. et al. Physiologic profile associated with severe multisystem inflammatory syndrome in children: a retrospective study. **Pediatric research**, United States, p. 1–8, 2022.
- SAYED, I. A. et al. Gastrointestinal Manifestations in Hospitalized Children With Acute SARS-CoV-2 Infection and Multisystem Inflammatory Condition: An Analysis of the VIRUS COVID-19 Registry. **The Pediatric infectious disease journal**, United States, v. 41, n. 9, p. 751–758, 2022.
- SCHOBBER, T. et al. Risk factors for severe PCR-positive SARS-CoV-2 infection in hospitalized children. **BMJ Paediatrics Open**, [s. l.], v. 6, n. 1, p. e001440, 2022. DOI: 10.1136/bmjpo-2022-001440.
- SELLERS, A. R. et al. Obesity and clinical outcomes among critically ill children hospitalized with COVID-19. **Pediatric Critical Care Medicine**, [s. l.], v. 23, supl. 1, p. 11S, nov. 2022. DOI: 10.1097/01.pcc.0000901352.16618.ff.
- SHI, Q. et al. Risk factors for poor prognosis in children and adolescents with COVID-19: A systematic review and meta-analysis. **eClinicalMedicine**, [s. l.], v. 41, 2021. Disponível em: [https://www.thelancet.com/journals/eclinm/article/PIIS2589-5370\(21\)00435-1/fulltext](https://www.thelancet.com/journals/eclinm/article/PIIS2589-5370(21)00435-1/fulltext). Acesso em: 25 jun. 2023.
- SIK, G. et al. Mortality risk factors among critically ill children with MIS-C in PICUs: a multicenter study. **Pediatric Research**, [s. l.], p. 1–8, 2023.
- SUZUKI, E.; SHINOZAKI, T.; YAMAMOTO, E. Causal Diagrams: Pitfalls and Tips. **Journal of Epidemiology**, [s. l.], v. 30, n. 4, p. 153–162, 2020.
- SWANN, O. V. et al. Clinical characteristics of children and young people admitted to hospital with COVID-19 in the United Kingdom: prospective multicentre observational cohort study. **BMJ (Clinical Research Ed.)**, [s. l.], v. 370, p. m3249, 27 ago. 2020. DOI: 10.1136/bmj.m3249.
- TAGARRO, A. et al. Clinical spectrum of COVID-19 and risk factors associated with severity in Spanish children. **European Journal of Pediatrics**, [s. l.], v. 181, n. 3, p. 1105–1115, 2022. DOI: 10.1007/s00431-021-04306-6.
- TENNANT, P. W. G. et al. Use of directed acyclic graphs (DAGs) to identify confounders in applied health research: review and recommendations. **International Journal of Epidemiology**, [s. l.], v. 50, n. 2, p. 620–632, 2020.

TOLPOKA, T. et al. The Role of Childhood Obesity in Acute Presentations and Outcomes of Hospitalized COVID-19 Patients. **Cureus**, [s. l.], v. 14, n. 9, p. e28911, 7 set. 2022. DOI: 10.7759/cureus.28911.

TSABOURI, S. et al. Risk Factors for Severity in Children with Coronavirus Disease 2019: A Comprehensive Literature Review. **Pediatric Clinics of North America**, [s. l.], v. 68, n. 1, p. 321–338, 2021.

WATSON, M. L. et al. Directed acyclic graphs in perioperative observational research—A systematic review and critique against best practice recommendations. **PLOS ONE**, [s. l.], v. 18, n. 2, p. e0281259, 2023.

XIAO, X. et al. Dietary patterns and cardiometabolic risks in diverse less-developed ethnic minority regions: results from the China Multi-Ethnic Cohort (CMEC) Study. **The Lancet Regional Health: Western Pacific**, [s. l.], v. 15, p. 100252, 2021.

XIE, X. et al. Healthy dietary patterns and metabolic dysfunction-associated fatty liver disease in less-developed ethnic minority regions: a large cross-sectional study. **BMC Public Health**, [s. l.], v. 22, p. 118, 2022.

ZAMBRANO, L. D. et al. A case-control study investigating household, community, and clinical risk factors associated with multisystem inflammatory syndrome in children (MIS-C) after SARS-CoV-2 infection. **Open Forum Infectious Diseases**, [s. l.], v. 9, p. ofac492.315, 2022. DOI: 10.1093/ofid/ofac492.315.

ZAMBRANO, L. D. et al. Investigating health disparities associated with multisystem inflammatory syndrome in children after SARS-CoV-2 infection. **The Pediatric Infectious Disease Journal**, [s. l.], v. 41, n. 11, p. 891–898, 2022. DOI: 10.1097/INF.0000000000003689.

ZAMBRANO, L. D. et al. Risk factors for multisystem inflammatory syndrome in children: A case-control investigation. **The Pediatric Infectious Disease Journal**, [s. l.], v. 42, n. 6, p. e190–e196, 2023. DOI: 10.1097/INF.0000000000003900.

ZENGIN, N. et al. Serum vitamin D levels in relation to development of multisystem inflammatory syndrome in pediatric COVID-19. **Journal of Pediatric Infectious Diseases**, [s. l.], v. 17, p. 10.1055/s-0042-1756713, 2022. DOI: 10.1055/s-0042-1756713.