



## RELAÇÃO ENTRE COVID-19 E O MAIOR RISCO DE DESENVOLVIMENTO DE DOENÇA DE KAWASAKI EM CRIANÇAS: UMA REVISÃO SISTEMÁTICA

RELATIONSHIP BETWEEN COVID-19 AND INCREASED RISK OF DEVELOPING KAWASAKI DISEASE IN CHILDREN: A SYSTEMATIC REVIEW

RELACIÓN ENTRE COVID-19 Y EL MAYOR RIESGO DE DESARROLLAR LA ENFERMEDAD DE KAWASAKI EN LOS NIÑOS: UNA REVISIÓN SISTEMÁTICA

Mariana Campello Nunes<sup>1</sup>, Priscilla Gonçalves Lomardo<sup>2</sup>, Telma Regina da Silva Aguiar<sup>3</sup>, Priscila Ladeira Casado<sup>4</sup>

DOI: 10.54899/dcs.v22i79.113

Recibido: 27/12/2024 | Aceptado: 17/01/2025 | Publicación en línea: 12/01/2025.

### RESUMO

Desde dezembro de 2019, quando os primeiros relatos de uma nova infecção respiratória começaram a aparecer na China, houve um aumento geral no número de casos ao redor do mundo. Em fevereiro de 2020, a Organização Mundial da Saúde (OMS) nomeou esta nova condição de COVID-19, do inglês *Corona Virus Disease 2019*. Em adultos, os sintomas mais comuns da COVID-19 são tosse, febre, rinorreia, fadiga, mialgia e diarreia, podendo evoluir para quadros mais graves de complicações respiratórias, com alta taxa de mortalidade. Em crianças, o envolvimento respiratório parece ter um curso mais benigno, com quase nenhuma fatalidade sendo reportada nesta faixa etária. A doença de Kawasaki foi primeiramente observada em crianças japonesas que apresentavam os mesmos sinais e sintomas clínicos de febre que durava mais de cinco dias, descamação das mãos e dos pés, alterações da mucosa oral, conjuntivite bilateral, edema e linfadenopatia cervical. Recentemente, foram relatados inúmeros casos de crianças que estavam apresentando características clínicas que se assemelhavam à doença de Kawasaki durante a pandemia da COVID-19. Acredita-se que haja uma relação entre COVID-19 e o maior risco de desenvolvimento de doença de Kawasaki em crianças. Neste trabalho, realizamos uma revisão sistemática sobre essa relação e notamos que ainda é incerto afirmar se a COVID-19 pode levar ao desenvolvimento dessa doença ou não e que mais estudos são necessários para comprovar tal hipótese.

**Palavras-chave:** COVID-19. Doença de Kawasaki. Criança. Risco. SARS-CoV-2.

<sup>1</sup> Doutora em clínica Odontológica área de concentração em Periodontia, Universidade Federal Fluminense (UFF), Niterói, Rio de Janeiro, Brasil. E-mail: nunes.nana.camp@gmail.com

<sup>2</sup> Doutora em Clínica Odontológica área de concentração em Periodontia, Universidade Federal Fluminense (UFF), Niterói, Rio de Janeiro, Brasil. E-mail: prilomardo@yahoo.com.br

<sup>3</sup> Doutora em Periodontia, Universidade Federal Fluminense (UFF), Niterói, Rio de Janeiro, Brasil. E-mail: telmaaguiar@id.uff.br

<sup>4</sup> Pós-Doutora em Biologia, Universidade Federal Fluminense (UFF), Niterói, Rio de Janeiro, Brasil. E-mail: priscilacasado@id.uff.br

## ABSTRACT

Since December 2019, when the first reports of a new respiratory infection began to appear in China, there has been a general increase in the number of cases around the world. In February 2020, the World Health Organization (WHO) named this new condition COVID-19, from the English Corona Virus Disease 2019. In adults, the most common symptoms of COVID-19 are cough, fever, rhinorrhea, fatigue, myalgia and diarrhea, which can progress to more severe respiratory complications, with a high mortality rate. In children, respiratory involvement seems to have a more benign course, with almost no fatality being reported in this age group. Kawasaki's disease was first seen in Japanese children who had the same clinical signs and symptoms of fever that lasted for more than five days, flaking of the hands and feet, changes in the oral mucosa, bilateral conjunctivitis, edema and cervical lymphadenopathy. Recently, numerous cases have been reported of children who were showing clinical features that resembled Kawasaki's disease during the COVID-19 pandemic. It is believed that there is a relationship between COVID-19 and the increased risk of developing Kawasaki disease in children. In this work, we carried out a systematic review of this relationship and noted that it is still uncertain to say whether COVID-19 can lead to the development of this disease or not and that further studies are needed to prove this hypothesis.

**Keywords:** COVID-19. Kawasaki disease. Children. Risk. SARS-CoV-2.

## RESUMEN

Desde diciembre de 2019, cuando comenzaron a aparecer los primeros informes de una nueva infección respiratoria en China, se ha producido un aumento generalizado del número de casos en todo el mundo. En febrero de 2020, la Organización Mundial de la Salud (OMS) denominó a esta nueva condición COVID-19, o Enfermedad del Virus Corona 2019. En los adultos, los síntomas más comunes de la COVID-19 son tos, fiebre, rinorrea, fatiga, mialgia y diarrea, que puede progresar a complicaciones respiratorias más graves, con una alta tasa de mortalidad. En los niños, la afectación respiratoria parece tener un curso más benigno y casi no se reportan muertes en este grupo de edad. La enfermedad de Kawasaki se observó por primera vez en niños japoneses que presentaban los mismos signos y síntomas clínicos de fiebre que duraba más de cinco días, descamación de manos y pies, cambios en la mucosa oral, conjuntivitis bilateral, edema y linfadenopatía cervical. Recientemente, se han informado numerosos casos de niños que presentaban características clínicas similares a la enfermedad de Kawasaki durante la pandemia de COVID-19. Se cree que existe una relación entre el COVID-19 y el mayor riesgo de desarrollar la enfermedad de Kawasaki en los niños. En este trabajo realizamos una revisión sistemática sobre esta relación y observamos que aún no está claro si el COVID-19 puede conducir al desarrollo de esta enfermedad o no y que se necesitan más estudios para probar esta hipótesis.

**Palabras clave:** COVID-19. Enfermedad de Kawasaki. Niño. Riesgo, SARS-CoV-2.



Esta obra está bajo una [Licencia Creative Commons Atribución- NoComercial 4.0 Internacional](https://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0/)

---

## INTRODUÇÃO

Em dezembro de 2019, uma nova síndrome respiratória infecciosa, até então de causa desconhecida, surgiu em Wuhan, na China (Hosseini, 2021). Posteriormente, foi identificado que a doença era causada por um novo tipo de coronavírus, que foi denominado de SARS-CoV-2, do inglês *Severe acute respiratory syndrome coronavirus 2* (Zhou *et al.*, 2020).

O vírus espalhou-se rapidamente pelo planeta, causando a doença denominada de COVID-19, do inglês *Corona Virus Disease 2019*. Em 11 de março de 2020, a Organização Mundial da Saúde (OMS) declarou a COVID-19 como uma pandemia, tendo atingido diversos países da Europa e Américas do Norte e do Sul (Hosseini, 2021). Em adultos, a doença é caracterizada por uma pneumonia intersticial severa e hiperativação da cascata inflamatória. Em crianças, o envolvimento respiratório segue um curso mais benigno, com quase ou nenhuma fatalidade reportada (Yonker *et al.*, 2020; Zhu *et al.*, 2020).

A Doença de Kawasaki (DK) foi primeiramente descrita no Japão em 1967 pelo médico pediatra Tomisaku Kawasaki. É caracterizada como uma desordem vascular, que afeta principalmente artérias de pequeno e médio calibre, com preferência pelas artérias coronárias. Geralmente, seu diagnóstico é dado pelos achados clínicos e laboratoriais. Se não tratada de forma eficaz e precoce, pode gerar várias complicações, tais como aneurismas das artérias coronárias, trombose, estenose e morte. A DK é considerada a principal causa de doenças cardíacas adquiridas em países desenvolvidos (Alexoudi *et al.*, 2011; Uehara *et al.*, 2012; Guo *et al.*, 2015; Kontopoulou *et al.*, 2015).

Não existe um teste diagnóstico correto para a Doença de Kawasaki. Entretanto, o diagnóstico é dado baseando-se em alguns critérios clínicos, tais como febre alta (39 a 40°) por mais de cinco dias, conjuntivite bilateral, linfadenopatia cervical, alterações na mucosa oral, eritema cutâneo e exantema nas extremidades. Segundo a Associação Americana de Cardiologia (AHA, do inglês *American Heart Association*), a DK pode ser classificada em completa ou típica e incompleta ou atípica, de acordo com os critérios clínicos já descritos. A forma completa ou típica caracteriza-se pela febre alta que persiste por mais de cinco dias, além de pelo menos quatro dos critérios clínicos. Já a forma incompleta ou atípica refere-se a pacientes que não preenchem os critérios clássicos de pelo menos quatro dos achados clínicos. Essa forma geralmente atinge crianças menores de um ano de idade. A etiologia exata da Doença de Kawasaki ainda é incerta; entretanto, evidências sugerem que um agente infeccioso pode funcionar como um gatilho para

disparar a cascata e causar a doença (Freeman e Shulman, 2006). Patógenos bacterianos tais como *Streptococcus pyogenes*, *Staphylococcus aureus*, *Yersinia pseudotuberculosis* e vírus tais como adenovírus, enteroviruses, Epstein–Barr e coronavírus já foram implicados na etiologia da DK (Kikuta *et al.*, 1993; Esper *et al.*, 2005; Komatsu e Fujisawa, 2008).

Cerca de 90% das crianças afetadas pelo vírus da COVID-19 foram descritas como sendo assintomáticas ou apresentando sintomas leves da doença. Entretanto, novos casos surgiram de quadros hiperinflamatórios ou de doença semelhante a DK em crianças infectadas com o novo coronavírus. Têm sido reportados casos de uma síndrome inflamatória pós COVID-19, também descrita como síndrome inflamatória multissistêmica parecida com Kawasaki, uma vez que as crianças afetadas por esta síndrome apresentam quadro clínico muito semelhante ao visto na DK. Tais sintomas são linfadenopatia, alterações da mucosa oral e eritema cutâneo, além de apresentarem biomarcadores inflamatórios elevados (Ebina-shibuya *et al.*, 2020; Shahriarirad *et al.*, 2021).

Entretanto, a associação entre COVID-19 e a DK e suas variações sindrômicas ainda não são totalmente entendidas e elucidadas na literatura. Desta forma, o objetivo deste trabalho é realizar uma revisão sistemática sobre essa relação e ressaltar a importância do cirurgião-dentista no diagnóstico precoce da doença de Kawasaki.

## REFERENCIAL TEÓRICO

O surto do coronavírus (SARS-CoV-2) começou em 2019 e a Itália foi o primeiro país a relatar uma alta incidência da Doença de Kawasaki (DK) durante a pandemia (Verdoni *et al.*, 2020). A DK está presente predominantemente em bebês e crianças pequenas, sendo assim aproximadamente 80% dos pacientes têm menos de cinco anos de idade. Em pacientes mais jovens, a DK predomina em homens em uma proporção de aprox. 1,5:1 homem:mulher (Sharma *et al.*, 2021). A prevalência desta vasculite é a mais alta em populações asiáticas e foi exaustivamente estudada na população japonesa (Iio *et al.*, 2021); mas pode estar presente em crianças de outras descendências, como Estados Unidos (Haváí principalmente), Coreia do Sul e Taiwan (Kumrah *et al.*, 2020). Dados epidemiológicos sobre a infecção por COVID-19 na população pediátrica chinesa mostraram que crianças de todas as idades eram propensas à infecção por SARS-CoV-2 sem diferenças sexuais aparentes. Bhuiyan *et al.* (2021) estudaram as taxas de infecção por COVID-19 em crianças menores de 5 anos e

concluíram que 53% dos pacientes com COVID-19 confirmados em testes de laboratório eram homens, enquanto 47% eram mulheres, não indicando diferenças significativas de gênero. Moreira *et al.* (2021) através de um estudo de coorte demonstraram que crianças afro-americanas infectadas com COVID apresentavam maior risco de hospitalização em comparação com outras raças. Os autores sugeriram que as disparidades socioeconômicas poderiam explicar parcialmente essas diferenças epidemiológicas.

Estudos indicam que a síndrome inflamatória multissistêmica em crianças (SIM-C) geralmente se desenvolve em pacientes pediátricos de 3 a 6 semanas após a infecção por COVID-19. Essas descobertas destacam a necessidade de entender as associações da COVID-19 com DK e SIM-C (Pouletty *et al.*, 2020; Molloy *et al.*, 2023). A DK tem sido associada a infecções causadas por vírus como enterovírus e adenovírus (Huang *et al.*, 2020) portanto a associação da doença de Kawasaki com a COVID-19 surgiu como um problema-chave durante a pandemia da COVID-19. Estudos documentaram uma nova síndrome hiper inflamatória semelhante à DK em pacientes pediátricos com histórico de COVID-19. Estes relatos levantaram preocupações sobre o envolvimento da COVID-19 na patogênese da doença de Kawasaki (Verdoni *et al.*, 2020; Sharma *et al.*, 2021).

Vários pesquisadores observaram o desenvolvimento da DK e SIM-C após COVID-19 (Verdoni *et al.*, 2020; Molloy *et al.*, 2023; Sharma *et al.*, 2021). Sobreposições consideráveis são notadas entre a SIM-C e outras síndromes hiper inflamatórias em crianças, como a DK (Pouletty *et al.*, 2020). A doença de Kawasaki e a SIM-C compartilham sintomas como febre, erupção cutânea e inflamação acentuada com envolvimento cardíaco e diferem em fatores como idade do paciente (normalmente <5 anos para DK e 5-13 anos para SIM-C), manifestação gastrointestinal (comum em SIM-C) e padrão de envolvimento cardíaco (arterite coronária em KD e disfunção ventricular em SIM-C) (Bar-Meir *et al.*, 2021).

O diagnóstico da DK é baseado nos sintomas clínicos; no entanto, alguns marcadores bioquímicos podem ser úteis no processo diagnóstico desta vasculite (por exemplo, testes de função hepática elevados, proteína C-reativa e velocidade de hemossedimentação, leucocitose, trombocitose, anemia normocítica e leucocitúria) (Zhu e Ang, 2021). Várias doenças do tecido conjuntivo, apresentam inflamação grave e danos a múltiplos órgãos associados a infecções anteriores. Processo semelhante ocorre na vasculite daí a suspeita de que infecções respiratórias anteriores podem desencadear o desenvolvimento de DK (Turnier *et al.*, 2015).

Na DK, o desequilíbrio dos mediadores químicos do T-helper 17 e das populações de células T reguladoras leva à hiperinflamação (Jia. *et al.*, 2010). A inflamação também está relacionada ao aumento de células plasmáticas de IgA e infiltração de macrófagos no epitélio brônquico. Rowley *et al.* usaram IgA sintética que detectou antígeno citoplasmático no epitélio do trato respiratório superior, sugerindo que o SARS-CoV-2 se replica no epitélio brônquico e estimula a resposta de IgA. Assim, esse mecanismo pode explicar parcialmente a patogênese da DK (Rowley *et al.*, 2004)

Chien *et al.* (2024) estimaram a incidência cumulativa de MIS-C e KD após a COVID-19 em crianças. Os dados foram obtidos do TriNetX (um ecossistema vivo de dados e evidências do mundo real nas ciências biológicas e assistência médica. Informações detalhadas sobre o TriNetX estão disponíveis em [https://trinetx.com/?mc\\_cid=7e2ecd5bc5&mc\\_eid=%5BUNIQID%5D](https://trinetx.com/?mc_cid=7e2ecd5bc5&mc_eid=%5BUNIQID%5D)). Após o pareamento do escore de propensão, os dados de 258.645 pacientes com COVID-19 (grupo COVID-19) e 258.645 pacientes sem COVID-19 (grupo não COVID-19) foram analisados usando regressão de Cox, Razão de risco (HR), IC de 95% e incidência cumulativa de SIM-C e DK foram calculados para ambos os grupos. Após a correspondência para idade, sexo, raça, etnia e comorbidades, no início do estudo, os riscos de SIM-C e DK permaneceram significativamente maiores no grupo COVID-19 do que no grupo não COVID-19 (HR: 2,899 [IC de 95%, 2,173-3,868] e 1,435 [IC de 95%, 1,030-2,000]). Quando estratificado por idade, o risco de S-C foi maior no grupo COVID-19 — para pacientes com idade >5 anos e ≤5 anos (HR: 2,399 [IC 95%, 1,683-3,418] e 2,673 [IC 95%, 1,737-4,112], respectivamente) — do que no grupo não COVID-19. No entanto, o risco de DK foi elevado apenas em pacientes com idade ≤5 anos (HR: 1,808; IC 95%, 1,203-2,716). Quando estratificado pelo status de vacinação contra COVID-19, os riscos de SIM-C e DK foram elevados em pacientes não vacinados com COVID-19 (HR: 2,406 e 1,835, respectivamente). Portanto, pacientes com COVID-19 com idade <18 e ≤5 anos têm riscos aumentados de SIM-C e DK, respectivamente (Chien *et al.*, 2024).

O histórico genético é importante para prever as consequências clínicas da infecção por SARSCoV-2. Gómez *et al.* (2020), ressaltaram um dado importante que é o polimorfismo do sistema da angiotensina, que determina a atividade enzimática. O vírus usa o receptor da enzima conversora de angiotensina (ECA) 2 para entrar na célula. Ademais, um polimorfismo de deleção da ECA (D), que remove um marcador de 287 pares de bases no íntron 16 do cromossomo 17 pode ser responsável pela gravidade da infecção por SARS-CoV-2 em grupos étnicos

selecionados, particularmente de ascendência africana. Embora a deleção ocorra em uma região não codificadora do genoma, sua ausência carrega efeitos posteriores. Após o vírus se ligar ao receptor ACE2, ele se torna regulado negativamente. Como um mecanismo compensatório, o sistema renioangiotensina (SRA) é excessivamente estimulado, contribuindo para a disfunção orgânica que é característica da infecção grave por SARSCoV-2. O polimorfismo de deleção ACE (D) é mais comumente encontrado em indivíduos de ascendência africana e negros não hispânicos nos EUA. Conseqüentemente, observa-se aumento da morbidade e mortalidade nesses grupos étnicos infectados pelo SARS-CoV-2. Assim, a predisposição genética do polimorfismo de deleção da ECA é definida como um erro inato do metabolismo e é mais proeminente em certos grupos étnicos. Essa deleção do polimorfismo desempenha um papel fundamental na gravidade da infecção por SARS-CoV-2 devido à regulação positiva do SRA, que contribui para a disfunção orgânica (Gómez *et al.*, 2020).

Estudos recentes ressaltam a importância de polimorfismos específicos na predisposição à DK, apesar de não serem herdados de forma clara. Um deles é o polimorfismo do gene ITPKC (inositol-trifosfato três quinase C). A proteína ITPKC é uma isoenzima que facilita a fosforilação do inositol 1,4,5-trifosfato (IP3) em inositol 1,3,4,5-tetrafosfato (IP4). Como resultado, ela modula a resposta do íon cálcio aos sinais extracelulares. Além disso, o ITPKC é um gene regulador negativo da ativação das células T (Sancho-Shimizu *et al.*, 2021).

Onouchi *et al.* (2007) postularam que níveis diminuídos de ITPKC resultam em um aumento no número de células T pró-inflamatórias, o que agrava a DK. Além disso, pacientes com o polimorfismo apresentam resistência à imunoglobulina intravenosa usada no tratamento de DK (Onouchi *et al.*, 2007)

Variações genéticas podem influenciar anormalidades do sistema imunológico. Conforme evidenciado por Onouchi (2018) em crianças com DK, variações de genes que regulam complexos imunes ou a função de células T e B podem favorecer o desenvolvimento de hiperinflamação e explicar por que algumas crianças com COVID-19 apresentam DK e outras não.

## **METODOLOGIA**

Todas as etapas dessa revisão sistemática foram realizadas por dois revisores (MCN e PGL) de forma independente e as divergências foram discutidas e resolvidas com um terceiro

revisor (TRSA).

## **Protocolo e Registro**

Esta revisão sistemática foi cadastrada na base de dados da plataforma PROSPERO [CRD42020191207] e foi conduzida em diferentes etapas, tais como a escolha dos critérios de inclusão e exclusão, assim como a busca eletrônica e manual por estudos que abrangessem o tema estudado.

## **Questionamento Principal**

Crianças com COVID-19 têm maior risco de desenvolver doença de Kawasaki e o cirurgião dentista tem um papel importante no seu diagnóstico precoce?

## **Critérios de Elegibilidade**

Os requisitos para elegibilidade foram delineados de acordo com a estratégia PEO que corresponde a: População de interesse, Exposição e Resultados (do inglês *Outcomes*). A população de interesse (P) foram crianças com COVID-19, de até 14 anos de idade; a exposição (E) foi a doença de Kawasaki e o resultado (O) foi a predisposição de crianças com COVID-19 a desenvolverem DK.

A estratégia de busca foi limitada a artigos originais sobre doença de Kawasaki e COVID-19 em humanos, principalmente crianças, reportados de 2011 a 2022. Revisões sistemáticas, revisões de literatura, teses e dissertações foram excluídos deste trabalho.

## **Estratégias de Busca**

A busca na literatura incluiu as plataformas digitais MEDLINE, via PubMed, Scopus, Biblioteca virtual de Saúde (BVS), *Web of Science* e bases de dados de *grey literature* (literatura cinzenta). Os seguintes termos MeSH (do inglês *Medical Subjects Headings* – [www.nlm.nih.gov/mesh/meshhome.html](http://www.nlm.nih.gov/mesh/meshhome.html)) foram utilizados para a busca: “*child*”, “*corona virus infections*” e “*mucocutaneous lymph node syndrome*”. Além disso, outros sinônimos MeSH,

DeCS (do inglês *Health Sciences Descriptors*) e termos livres foram aplicados na busca; são eles *person, 2019 novel corona virus, epidemic 2019 novel coronavirus, Kawasaki syndrome, Kawasaki disease, children, minors, COVID-19, coronavirus disease e Kawasaki disease shock syndrome*. Todos os descritores foram conectados através dos operadores *Boolean* “AND” e “OR” e a opção “all fields” foi excluída das opções de busca. As buscas na literatura cinzenta foram conduzidas através do sítio eletrônico DANS (do inglês *Data Archiving and Networked Services*, através da ferramenta EASY - [www.easy.dans.knaw.nl](http://www.easy.dans.knaw.nl)) utilizando-se os mesmos termos (**Tabela 1**).

### Tabela 1

*Bases de dados eletrônicas utilizadas e estratégias de busca.*

BASE DE DADOS	ESTRATÉGIA DE BUSCA
PUBMED	#1 e #2: ((((((((((child[MeSH Terms]) OR (corona virus infections[MeSH Terms])) OR (child[Title/Abstract])) OR (corona virus infections[Title/Abstract])) OR (person[Title/Abstract])) OR (2019 novel corona virus[Title/Abstract])) OR (epidemic 2019 novel coronavirus[Title/Abstract])) OR (children[Title/Abstract])) OR (minors[Title/Abstract])) OR (COVID-19[Title/Abstract])) OR (corona virus disease[Title/Abstract]) AND (y_10[Filter])) AND (((((Mucocutaneous Lymph Node Syndrome[MeSH Terms]) OR (Mucocutaneous Lymph Node Syndrome[Title/Abstract])) OR (Kawasaki Syndrome[Title/Abstract])) OR (Kawasaki disease[Title/Abstract])) OR (Kawasaki disease shock syndrome[Title/Abstract]) AND (y_10[Filter])) Filters: in the last 10 years
BVS	#1 e #2: ((mh:child) OR (mh:corona virus infections) OR (person) OR (2019 novel corona virus) OR (Epidemic 2019 novel coronavirus) OR (children) OR (minors) OR (COVID-19) OR (corona virus disease)) AND ((mh:Mucocutaneous Lymph Node Syndrome ) OR (Kawasaki Syndrome ) OR (Kawasaki disease) OR (Kawasaki disease shock syndrome))
WEB OF SCIENCE	#1 e #2: (TS=(child) OR ALL=("corona virus infections") OR ALL=(person) OR ALL=("2019 novel corona virus") OR ALL=("Epidemic 2019 novel coronavirus") OR ALL=(children) OR ALL=(minors) OR ALL=("COVID-19") OR ALL=("corona virus disease")) AND "Mucocutaneous Lymph Node Syndrome " (Tópico) or "Kawasaki Syndrome " (Todos os campos) or "Kawasaki disease" (Todos os campos) or "Kawasaki disease shock syndrome" (Todos os campos) and 2021 or 2020 or 2019 or 2018 or 2017 or 2016 or 2015 or 2014 or 2013 or 2012 or 2011 (Anos da publicação) and Immunology (Categorias da Web of Science) and Artigos or Resumos de reuniões or Artigos de revisão or Artigos de conferências (Tipos de documento)
SCOPUS	#1 e #2: <i>child</i> OR " <i>corona virus infections</i> " OR <i>person</i> OR " <i>2019 novel corona virus</i> " OR " <i>Epidemic 2019 novel coronavirus</i> " OR <i>children</i> OR <i>minors</i> OR " <i>COVID-19</i> " OR " <i>corona virus disease</i> " AND " <i>Mucocutaneous Lymph Node Syndrome</i> " OR " <i>Kawasaki Syndrome</i> " OR " <i>Kawasaki disease</i> " OR " <i>Kawasaki disease shock syndrome</i> " AND ( LIMIT-TO ( PUBYEAR , 2021 ) OR LIMIT-TO ( PUBYEAR , 2020 ) OR LIMIT-TO ( PUBYEAR , 2019 ) OR LIMIT-TO ( PUBYEAR , 2018 ) OR LIMIT-TO ( PUBYEAR , 2017 ) OR LIMIT-TO ( PUBYEAR , 2016 ) OR LIMIT-TO ( PUBYEAR , 2015 ) OR LIMIT-TO ( PUBYEAR , 2014 ) OR LIMIT-TO ( PUBYEAR , 2013 ) OR LIMIT-TO ( PUBYEAR , 2012 ) OR LIMIT-TO ( PUBYEAR , 2011 ) )

Fonte: Autores

## **Seleção do estudo**

Para a seleção do estudo, primeiramente dois revisores (MCN e PGL) independentes e treinados buscaram pelos títulos e resumos de acordo com os critérios de inclusão (PEO) para pré-selecionar os artigos completos para análise da revisão sistemática. O programa eletrônico que gerencia as referências bibliográficas *EndNote*, versão X9, por Thomson Reuters (<https://endnote.com/>) foi utilizado para identificar e remover as duplicatas. A seguir, foi realizada a exclusão por título e, posteriormente por resumo, restando apenas os resumos que se encaixaram nos critérios de elegibilidade e que tiveram o texto completo obtidos para leitura.

## **Extração dos Dados**

A síntese dos dados extraídos pelos revisores (MNC e PGL) foram organizados em uma tabela, de acordo com: autor/ano de publicação, país/estado, tipo do estudo, média de idade dos participantes, amostra final, critérios de inclusão dos estudos e grupos de comparação.

## **Análise Qualitativa e do Risco de Viés**

A avaliação de qualidade dos estudos foi realizada utilizando-se a metodologia do JBI (do inglês *Joanna Briggs Institute*), que é uma organização/instituto de pesquisa internacional que desenvolve e entrega informação com base em evidência, além de fornecer educação e treinamento para melhorar a prática de saúde de uma forma geral. Tal metodologia é oferecida via plataforma digital (<https://jbi.global>), aonde é possível ter acesso a questionários que são respondidos pelos diferentes pesquisadores a fim de se fazer uma análise qualitativa dos estudos e obter o risco de viés.

## **Análise Quantitativa e de Certeza de Evidência**

Quando estudos medem ou reportam resultados diferentes, nem sempre é possível realizar uma análise quantitativa (metanálise). Portanto não foi possível extrair dados para gerar um efeito estimado.

Para determinar a certeza de evidência dos trabalhos estudados, foi utilizada a ferramenta

GRADE (do inglês *Grading of Recommendation, Assessment, Development and Evaluation*) disponível na plataforma digital <https://www.grade.pro.org/>. Tal ferramenta informa ao pesquisador se a certeza de evidência é alta, moderada, baixa ou muito baixa. A análise inicial é baseada no tipo de estudo e é realizada analisando-se as limitações metodológicas do estudo, a incerteza de evidência, imprecisão das estimativas, inconsistência da evidência e o risco de viés para publicação.

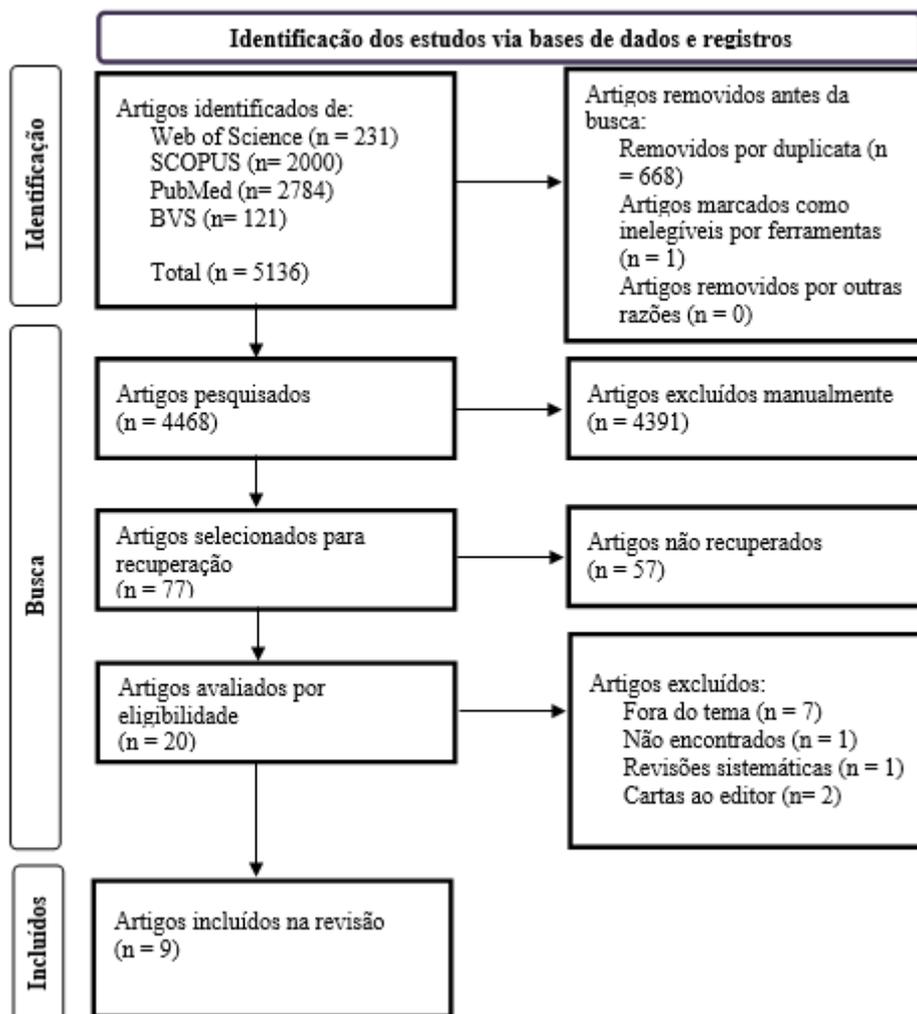
## RESULTADOS

### Seleção dos Estudos

Um total de 5136 referências bibliográficas foram pesquisadas nas bases de dados disponíveis, sendo 121 referências extraídas da Biblioteca Virtual de Saúde (BVS), 2785 do PubMed, 2000 do Scopus e 231 do Web of Science. Nenhum artigo foi selecionado da plataforma Grey Literature. As duplicatas foram removidas pelo programa EndNote, restando 4468 referências bibliográficas. Após avaliação dos títulos, restaram 77 artigos. Desses 77, 61 artigos foram excluídos pelo resumo, restando 16 para análise do texto completo. Após análise do texto, nove artigos foram escolhidos para a avaliação e extração dos dados da pesquisa. A **Figura 1** apresenta uma visão geral da busca literária. O diagrama apresentado foi baseado na ferramenta PRISMA (do inglês *Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-analyses*, 2020), que foca em reportar revisões avaliando-se o efeito das intervenções dos estudos, mas também pode ser utilizada como base para a publicação de revisões sistemáticas que focam em outros objetivos, tais como avaliação da etiologia de determinada doença, diagnóstico, prognóstico e prevalência. A ferramenta PRISMA está disponível na plataforma digital <http://prisma-statement.org/>.

**Figura 1**

*Fluxograma representativo da busca literária com base no PRISMA 2020.*



Fonte: Adaptado da ferramenta PRISMA, disponível na plataforma digital <http://prisma-statement.org/>.

### Características dos Estudos

A **Tabela 2** apresenta a descrição do processo de extração dos dados dos nove artigos que foram incluídos nesta revisão sistemática. Todos os artigos selecionados estavam escritos na língua inglesa. Dos nove artigos, sete são relatos de casos clínicos e dois são estudos coorte.

**Tabela 2**

*Características dos estudos incluídos na revisão sistemática.*

Autor/ano	País/ Estado	Tipo de estudo	Média de idade dos participantes	Amostra final	Critérios de inclusão dos estudos	Grupos de comparação
Jones, 2020	Estados Unidos	Caso clínico	06 meses	01 criança	Criança de 06 meses que apresentava febre alta, conjuntivite, língua papilar e máculas espalhadas pelo corpo, compatível com o diagnóstico de DK. O teste para detecção de COVID-19 foi positivo.	NA
Khan <i>et al</i> , 2020	Paquistão	Caso clínico	08 anos	01 criança	Menino de 08 anos apresentava febre alta por mais de 04 dias, letargia, taquipneia e erupções maculopapulares por todo o corpo. Foi diagnosticado com DK atípica, testando positivo para infecção por SARS-CoV-2.	NA
Masih <i>et al</i> , 2020	Reino Unido	Caso clínico	09 anos	01 criança	Menino de 09 anos testou positivo para SARS-CoV-2. Apresentava pirexia, dor de cabeça, diarreia e dor abdominal e no pescoço. Os pais da criança também testaram positivo para infecção por SARS-CoV-2. O diagnóstico final foi de DK atípica, pois o paciente apresentou anormalidades cardiovasculares e conjuntivite unilateral.	NA
Peterson <i>et al</i> , 2020	EUA/ Oklahoma	Caso clínico	02 anos	01 criança	Menina de 02 anos que apresentava febre persistente, conjuntivite, edema, ressecamento labial, fadiga e ausência de sintomas respiratórios.	NA
Pouletty <i>et al</i> , 2020	França/ Paris	Coorte	10 anos (4,7 – 12,5)	16 pacientes	16 pacientes apresentando sinais característicos de DK, suspeitos ou confirmados de contaminação pelo SARS-CoV-2. Critérios de inclusão: menor de 18 anos, DK completa ou incompleta, teste positivo para infecção pelo SARS-CoV-2 e sorologia confirmada e/ou contato próximos com alguém confirmado com COVID-19. 12 pacientes: expostos a algum membro da família confirmado para COVID-19 ou com suspeita. 11 pacientes: infecção pelo SARS-CoV-2 confirmada. 10 pacientes: DK completa (AHA)	
Raut <i>et al</i> , 2020	Índia	Caso clínico	05 meses	01 criança	Criança diagnosticada com DK incompleta e que também foi diagnosticada com COVID-19 concomitante.	NA
Rivera-Figueroa <i>et al</i> , 2020	EUA/ Mississippi	Caso clínico	05 anos	01 criança	Criança de 5 anos de idade com DK incompleta e testou positivo para COVID-19	NA
Shahriarirad <i>et al</i> , 2021	Irã	Caso clínico	07 anos	01 criança	Menina de 07 anos apresentando prurido nas extremidades, febre alta, dor nas articulações, edema subcutâneo e eritema nas mãos. O PCR para COVID-19 foi negativo, porém após 05 dias de hospitalização a paciente foi liberada do hospital apresentando teste para detecção de IgG para SARS-CoV-2 positivo.	NA
Verdoni <i>et al</i> , 2020	Itália/ Bergamo	Coorte	Grupo 1: 0 a 03 anos (2,5) Grupo 2: 05 a 07 anos (3,5)	Grupo 1: 19 pacientes Grupo 2: 10 pacientes	Grupo 1: pacientes com DK antes do início da pandemia; grupo 2: pacientes com DK após a pandemia. Foi observado um aumento na DK após COVID-19, casos mais severos, crianças com maior envolvimento cardíaco. Concluíram: a pandemia de COVID-19 está associada a casos severos de DK.	Pacientes com DK antes da pandemia de COVID-19.

**Legenda:** -- (não apresentado no estudo); NA (não se aplica).

Fonte: Autores

## Avaliação Qualitativa e Risco de Viés

A qualidade dos estudos incluídos foi avaliada através da ferramenta de avaliação crítica do JBI. Sete artigos foram avaliados utilizando-se o questionário para avaliação de estudos de casos clínicos e dois foram avaliados com o questionário para estudos coorte. Os resultados estão representados nas tabelas 3 e 4, respectivamente. Com base nessa avaliação, os estudos foram classificados como baixo risco de viés.

**Tabela 3**

*Questionário para estudos de relato de caso utilizando a ferramenta do JBI*

	Jones <i>et al</i> , 2020	Khan <i>et al</i> , 2020	Masih <i>et al</i> , 2020	Peterson <i>et al</i> , 2020	Raut <i>et al</i> , 2021	Rivera-Figueroa <i>et al</i> , 2020	Shahriariad <i>et al</i> , 2021
Características demográficas	N	S	S	N	N	S	N
História do paciente	S	S	S	S	S	S	S
Apresentação clínica	S	S	S	S	S	S	S
Ferramentas diagnósticas	S	S	S	S	S	S	N
Intervenção/tratamento	S	S	S	S	S	S	S
Acompanhamento	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A
Efeitos adversos	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A
Mensagem extraída	S	S	S	S	S	S	S

Legenda: S (sim); N (não); N/A (não se aplica).

Fonte: Autores

**Tabela 4**

*Questionário para estudos coorte utilizando a ferramenta do JBI.*

	Pouletty <i>et al</i> , 2020	Verdoni <i>et al</i> , 2020
Similaridade dos grupos/mesma população	S	S
Exposição medida de forma similar	S	S
Exposição medida de forma válida e confiável	S	S
Fatores “confounding” identificados	N	S
Estratégias para lidar com os fatores “confounding”	N/A	N/A
Grupos livres dos resultados no início do estudo	N/A	S
Resultados medidos de forma confiável	S	S
Acompanhamento relatado e suficiente para os resultados aparecerem	S	N
Acompanhamento completo ou justificado	S	N
Estratégias para endereçar o acompanhamento incompleto	S	N
Análise estatística apropriada	S	S

Legenda: S (sim); N (não); N/A (não se aplica).

Fonte: Autores

## Certeza de Evidência

A certeza de evidência está apresentada na **Tabela 5**. Todos os trabalhos apresentaram uma evidência baixa (++) de acordo com os desfechos da revisão, uma vez que dos 09 artigos científicos analisados, 07 eram relatos de caso clínico e 02 eram estudos do tipo coorte.

**Tabela 5**

*Representação da certeza de evidência dos trabalhos incluídos nesta revisão sistemática.*

Avaliação de certeza							Nº de pacientes		Efeito		Certeza	Importância
Nº dos estudos	Delineamento do estudo	Risco de viés	Inconsistência	Evidência indireta	Imprecisão	Outras considerações	crianças com COVID-19	Doença de Kawasaki	Relativo (95% CI)	Absoluto (95% CI)		
<b>predisposição de crianças com COVID-19 desenvolverem DK</b>												
4	estudo observacional	não grave	não grave	não grave	não grave	nenhum	04 crianças				⊕⊕ ○○ Baixa	
<b>Novo desfecho</b>												
<b>COVID-19 é um gatilho para o desenvolvimento de DK</b>												
2	estudo observacional	não grave	não grave	não grave	não grave	nenhum	02 crianças				⊕⊕ ○○ Baixa	
<b>Novo desfecho</b>												
<b>nova apresentação de DK em crianças com COVID-19</b>												
3	estudo observacional	não grave	não grave	não grave	não grave	nenhum	46 crianças: 02 estudos coorte 01 estudo de relato de caso clínico				⊕⊕ ○○ Baixa	

Legenda: CI (Intervalo de confiança)

Fonte: Adaptado da ferramenta GRADE PRO disponível na plataforma digital <https://www.grade.pro/>.

## DISCUSSÃO

O presente estudo teve seu início e desenvolvimento com base na pandemia que assolou o mundo no final de 2019, com seu pico máximo no Brasil em meados de março de 2020. Dos 5136 estudos selecionados, nove artigos foram incluídos para análise, de acordo com os critérios de inclusão e de exclusão. A maioria dos estudos foram descartados por não se encaixarem no

tema proposto, o que comprova que mais estudos sobre a correlação da COVID-19 e o desenvolvimento da doença de Kawasaki são necessários.

O trabalho de Verdoni *et al.* (2020) foi o primeiro a associar COVID-19 com o desenvolvimento de doença de Kawasaki em crianças, através de um estudo observacional realizado na Unidade Pediátrica Geral do Hospital Papa Giovanni XXIII em Bergamo, Itália. Nesse estudo, os pesquisadores analisaram os pacientes diagnosticados com doença de Kawasaki entre janeiro de 2015 a abril de 2020. O resultado foi que nos pacientes diagnosticados com DK e que estavam contaminados pelo vírus SARS-CoV-2, a doença apresentava um curso mais severo. Da mesma forma, Masih *et al.* (2020) e Khan *et al.* (2020) relatam o caso clínico de crianças de nove anos e de oito anos, respectivamente, que testaram positivo para COVID-19, apresentando pirexia, dor de cabeça, diarreia e dor abdominal e no pescoço, sendo diagnosticadas com DK atípica, pois apresentavam anormalidades cardiovasculares e conjuntivite unilateral. Os pais da criança também testaram positivo para infecção por SARS-CoV-2. Os autores reforçam a importância do diagnóstico precoce para redução significativa da morbidade e mortalidade de crianças vítimas da COVID-19.

Jones *et al.* (2020) relataram um caso de um bebê de seis meses que foi diagnosticado com DK e que também testou positivo para COVID-19. Os autores atentam para o fato de que o teste para detecção de COVID-19 deve ser realizado em qualquer criança que apresentar febre ou algum outro sintoma respiratório, para que a mesma seja tratada de forma precoce para a doença. Da mesma forma, Peterson *et al.*, em 2020, reforça o valor da testagem de pacientes para COVID-19 durante a avaliação clínica de crianças que apresentam suspeita de diagnóstico positivo para DK. Médicos e profissionais da área da saúde devem estar cientes de tal associação, uma vez que a prática clínica será cada vez mais um alvo de diagnósticos diferenciais. Posteriormente, Rivera-Figueroa *et al.* (2020) descreveram nova associação entre DK e COVID-19, descrevendo um caso clínico, no qual a criança tinha DK e, posteriormente, a mesma testou positivo para SARS-CoV-2.

O trabalho de Pouletty *et al.* (2020) cita casos reportados sobre o desenvolvimento da chamada Síndrome inflamatória multissistêmica pediátrica no Reino Unido e a Síndrome multissistêmica inflamatória em crianças, nos Estados Unidos, associadas aos SARS-CoV-2 e à COVID-19, respectivamente. Os autores relatam que ainda é incerto se estas manifestações devem ser consideradas como espectros de uma nova doença ou se estariam associadas a doenças desenvolvidas pós-infecção, como é o caso da DK. Da mesma forma, o Khan *et al.* (2020) relata

que o espectro da DK associada à COVID-19 apresenta diferenças notáveis da sua apresentação clássica e que tais achados foram responsáveis pela criação das novas definições, como é o caso da Síndrome Inflamatória Multissistêmica em Crianças. Além disso, Raut *et al.* (2021), concluiu que a DK incompleta como um espectro da desordem multissistêmica inflamatória pode coexistir com a infecção da COVID-19 em crianças e que tal suspeita necessita de mais investigação e atenção por parte da comunidade científica.

A correlação entre COVID-19 e DK ainda é incerta. Entretanto, segundo Shariarirad *et al.* (2021) uma possível explicação de tal correlação poderia ser os casos onde o paciente apresenta PCR negativo para anticorpos positivos, ou seja, infecções prévias pelo coronavírus podem ter funcionado como gatilho e disparado uma resposta imunológica simulando DK. Além disso, a COVID-19 durante sua fase infectiva ativa já foi associada a uma cascata inflamatória com excesso de liberação de citocinas similar à cascata inflamatória na DK previamente descrita em estudos anteriores ao surto do SARS-CoV-2 (GUO *et al.*, 2015).

A causa exata da DK ainda é incerta, porém Cavallo *et al.* (2020) apontam para a hipótese de uma resposta imunológica aberrante a um ou mais patógenos, em pacientes com maior predisposição genética. Os autores ainda mostram que o SARS-CoV-2 tem um forte tropismo por vasos com a produção de mediadores inflamatórios, o que explicaria a resposta sistêmica efusiva, confirmando a relevância da predisposição genética na resposta imunológica e as características de cada patógeno envolvido na patogênese da DK.

Diversos patógenos já foram associados como sendo os principais gatilhos para o início e progressão da DK, como é o caso do rinovírus, adenovírus entre outros vírus respiratórios. Bitsadze *et al.* (2022) questionam se a COVID-19 dá início ao desenvolvimento da DK ou se na verdade existe uma nova doença, semelhante à DK, que é caracterizada por uma inflamação multissistêmica. O grupo de Ul Falah (2020) ainda reforça que é extremamente importante diferenciar uma infecção acidental por SARS-CoV-2 com DK concomitante de uma DK que é realmente iniciada pelo vírus.

Xu *et al.* (2020) foram os primeiros a descrever a presença do vírus SARS-CoV-2 nas células da mucosa oral. Zhou *et al.* (2020) já haviam descrito que o receptor ACE2, presente na membrana das células epiteliais do organismo humano, tem afinidade pelo vírus SARS-CoV-2, sendo o principal responsável pela suscetibilidade à infecção. O trabalho de Xu *et al.* (2020) demonstra a presença desse receptor na membrana das células epiteliais da mucosa oral,

principalmente no dorso de língua e assoalho bucal, indicando uma possível rota de infecção. No mesmo ano, o grupo espanhol liderado por Carreras-Presas *et al.* (2020) foram os primeiros a descrever o desenvolvimento de lesões vesículo-bolhosas em cavidade oral, decorrentes da infecção por SARS-CoV-2. As lesões são inespecíficas e fazem diagnóstico diferencial com outras lesões vesículo-bolhosas, mas demonstra a importância da odontologia e do trabalho multidisciplinar no diagnóstico precoce da COVID-19.

A presente revisão possui limitações quanto a impossibilidade de realizar metanálise dos dados, devido à heterogeneidade dos estudos analisados. Além disso, para responder à pergunta endereçada nesta revisão sistemática, embora sejam necessários estudos controlados randomizados para comprovação da certeza de evidência, a literatura é escassa quanto à disponibilidade de estudos nesta área. Embora muitos artigos tenham relatado a associação entre COVID-19 e o desenvolvimento de doença de Kawasaki em crianças, mais estudos são necessários para comprovar tal hipótese, para se possa realizar o diagnóstico precoce e correto tratamento.

## **CONCLUSÃO**

As evidências disponíveis da relação entre COVID-19 e o desenvolvimento de DK sugere que tal associação seja possível. Entretanto, novos estudos são necessários para elucidar algumas questões, tais como se a doença associada à infecção pelo SARS-CoV-2 é realmente DK ou alguma outra doença ou nova vertente da doença que merece ser mais estudada. O presente estudo é extremamente relevante, pois marca a importância do tratamento multiprofissional no diagnóstico precoce e tratamento da COVID-19. Apesar do cirurgião-dentista não estar na linha de frente no combate à COVID-19, sua contribuição é inegavelmente relevante e importante, visto que o vírus já foi detectado nas células da mucosa oral, sendo a cavidade oral a primeira rota de infecção pelo vírus.

## **Justificativa Científica para o Estudo**

A COVID-19 é uma doença que ainda gera limitações no que tange a seu diagnóstico precoce, manifestações clínicas e tratamento. Atualmente, a preocupação está focada na vacinação e na prevenção das complicações pós covid. Evidências clínicas sugeriram que

crianças com COVID-19, diagnosticadas entre os anos de 2019 e 2022, apresentavam características clínicas sugestivas de doença de Kawasaki. Por isso, muitos relatos de casos clínicos foram publicados relatando tal associação, em diferentes países.

### Principais Achados

Evidências clínicas que comprovem a real associação entre crianças com COVID-19 e o maior risco de desenvolvimento de doença de Kawasaki são escassas na literatura. Diversos autores questionam-se se crianças que testaram positivo para SARS-CoV-2 com manifestações clínicas similares a DK realmente desenvolveram DK ou se não se trata de uma nova manifestação clínica de síndromes inflamatórias, com características semelhantes às evidenciadas na DK.

### REFERÊNCIAS

- Acharyya, B. C.; Acharyya, S.; Das, D. (2020) Novel coronavirus mimicking Kawasaki disease in an infant. *Indian Pediatrics*, 57 (8), 753-754.
- Alexoudi, I. *et al.* (2011). Kawasaki disease: current aspects on aetiopathogenesis and therapeutic management. *Autoimmunity reviews*, 10 (9), 544-547.
- Bar-Meir, M. *et al.* (2021). Characterizing the differences between multisystem inflammatory syndrome in children and Kawasaki disease. *Scientific Reports*, 11 (1), 13840.
- Bitsadze, V. O. *et al.* (2022). Novel coronavirus infection and Kawasaki disease. *The journal of maternal-fetal & neonatal medicine*, 35 (16), 3044–3048.
- Bhuiyan, M. U. *et al.* (2021). Epidemiology of COVID-19 infection in young children under five years: A systematic review and meta-analysis. *Vaccine*, 39 (4), 667–677.
- Carreras-Presas, C.M. *et al.* (2021). Oral vesiculobullous lesions associated with SARS-CoV-2 infection. *Oral Diseases*, Suppl 3 (Suppl 3), 710-712.
- Cavallo, F.; Chiarelli, F. (2020). An Outbreak of Kawasaki-like Disease in children during SARS-CoV- 2 Epidemic: No Surprise? *Acta bio-medica: Atenei Parmensis*, 91 (3), e2020015.
- Chien, K.-J. *et al.* (2024). Risks of Kawasaki disease and multisystem inflammatory syndrome in pediatric patients with COVID-19 infection: A TriNetX based cohort study. *Journal of the Chinese Medical Association: JCMA*, 87 (9), 861–869.
- Choi, J.-W. (2020). Can we get a clue for the etiology of Kawasaki disease in the COVID-19

- pandemic? *Clinical and Experimental Pediatrics*, 63 (9), 335–336.
- Ebina-Shibuya, R. *et al.* (2020). Multisystem Inflammatory Syndrome in Children (MIS-C) with COVID-19: Insights from simultaneous familial Kawasaki Disease cases. *International Journal of Infectious Diseases*, 97, 371-373.
- Esper, F. *et al.* (2005). Association between a Novel Human Coronavirus and Kawasaki Disease. *International Journal of Infectious Diseases*, 191 (4), 499–502.
- Falah, N. U. *et al.* (2020). Kawasaki Disease-Like Features in 10 Pediatric COVID-19 Cases: A Retrospective Study. *Cureus*, 12 (10), e11035.
- Gómez, J. *et al.* (2020). Angiotensin-converting enzymes (ACE, ACE2) gene variants and COVID-19 outcome. *Gene*, 762, 145102.
- Guo M. M.-H. *et al.* (2015). Th17- and Treg-related cytokine and mRNA expression are associated with acute and resolving Kawasaki disease. *Allergy*, 70 (3), 310–318.
- Hosseini, N.; Nadjafi, S.; Ashtary, B. (2021). Overview of COVID-19 and neurological complications. *Reviews in the Neurosciences*, 32 (6), 671-691.
- Huang, S.-H. *et al.* (2020). Adenovirus Infection and Subsequent Risk of Kawasaki Disease. *Journal of the Chinese Medical Association*, 83 (3), 302-306.
- Iio, K. *et al.* (2021). Incidence of Kawasaki disease before and during the COVID-19 pandemic: a retrospective cohort study in Japan. *BMJ Paediatrics Open*, 5 (1), e001034.
- Jones, V. *et al.* (2020). Pre-publication Release COVID-19 and Kawasaki Disease: Novel Virus and Novel Case. *Hosp Pediatr*, 10 (6), 537-540.
- Jia, S. *et al.* (2010). The T helper type 17/regulatory T cell imbalance in patients with acute Kawasaki disease. *Clinical & Experimental Immunology*, 162 (1), 131–137.
- Kam, K-Q.; Ong, J. S. M.; Lee, J. H. (2020). Kawasaki disease in the COVID-19 era: a distinct clinical phenotype? *The Lancet Child & Adolescent Health*, 4 (9), 642–643.
- Komatsu H; Fujisawa T. (2008). Kawasaki disease and infection. *Nihon Rinsho. Japanese Journal of Clinical Medicine*, 66 (2), 278-282.
- Khan, I.; Sarwar, A.; Ahmed, Z. (2020). Atypical Case of COVID-19 Associated Kawasaki Disease in an Eight-Year-Old Pakistani Boy. *Cureus*, 12 (9), e10670.
- Kikuta, H. *et al.* (1993). Detection of Epstein-Barr virus DNA in cardiac and aortic tissues from chronic, active Epstein-Barr virus infection associated with Kawasaki disease-like coronary artery aneurysms. *The Journal of Pediatrics*, 123 (1), 90–92.
- Kontopoulou, T. *et al.* (2015). Adult Kawasaki disease in a European patient: a case report and review of the literature. *Journal of Medical Case Reports*, 9, 75.
- Kumrah, R. *et al.* (2020). Immunogenetics of Kawasaki disease. *Clinical Reviews in Allergy &*

- Immunology*, 59 (1), 122–139.
- Masih, M.; Moll, S.; Raza, N. (2020). Paediatric case of prolonged COVID-19 manifesting as PMIS-TS and atypical Kawasaki. *BMJ Case Reports*, 13 (9), e237194.
- Molloy, E. J. *et al.* (2023). Multisystem inflammatory syndrome in children (MIS-C) and neonates (MIS-N) associated with COVID-19: optimizing definition and management. *Pediatric Research*, 93 (6), 1499-1508.
- Moreira, A. *et al.* (2021) Demographic predictors of hospitalization and mortality in US children with COVID-19. *European Journal of Pediatrics*, 180 (5), 1659–1663.
- Onouchi, Y. *et al.* (2008) ITPKC functional polymorphism associated with Kawasaki disease susceptibility and formation of coronary artery aneurysms. *Nature Genetics*, 40 (1), 35–42.
- Onouchi, Y. The genetics of Kawasaki disease. *International Journal of Rheumatic Diseases*, 2 (1), 26–30.
- Peterson, N. *et al.* (2020). Discovering Associations: Kawasaki Disease and COVID-19. *Case Reports in Pediatrics*, 2020, e8880242.
- Pouletty, M. *et al.* (2020). Paediatric multisystem inflammatory syndrome temporally associated with SARS-CoV-2 mimicking Kawasaki disease (Kawa-COVID-19): a multicentre cohort. *Annals of the rheumatic diseases*, 79 (8), 999–1006.
- Rivera-Figueroa, E. I. *et al.* (2020). Incomplete Kawasaki Disease in a Child with COVID-19. *Indian Pediatrics*, 57 (7), 680–681.
- Raut, S. *et al.* (2020). Incomplete Kawasaki Disease as Presentation of COVID-19 Infection in an Infant: A Case Report. *Journal of Tropical Pediatrics*, 67 (3), fmaa047.
- Rowley, A.H. *et al.* (2004). Detection of antigen in bronchial epithelium and macrophages in acute Kawasaki disease by use of synthetic antibody. *J Infect Dis*, 190 (4), 856-65.
- Sancho-shimizu, V. *et al.* (2021). SARS-CoV-2 related MIS-C: A key to the viral and genetic causes of Kawasaki disease? *Journal of Experimental Medicine*, 218 (6), e20210446.
- Shahriarirad, R.; Dashti, A.S.; Ghotbabadi, S.H. (2021). Multisystem Inflammatory Syndrome with Features of Atypical Kawasaki Disease during the COVID-19 Pandemic. *Case Reports in Pediatrics*, 2021, 9950588.
- Sharma, C. *et al.* (2021). Multisystem inflammatory syndrome in children and Kawasaki disease: a critical comparison. *Nature Reviews: Rheumatology*, 17 (12), 731-748.
- Turnier, J. L. *et al.* (2015). Concurrent Respiratory Viruses and Kawasaki Disease. *Pediatrics*, 136 (3), e609–e614.
- Uehara, R.; Belay, E. D. (2012). Epidemiology of Kawasaki Disease in Asia, Europe, and the United States. *Journal of Epidemiology*, 22 (2), 79–85.

- Verdoni, L. *et al.* (2020). An outbreak of severe Kawasaki-like disease at the Italian epicentre of the SARS-CoV-2 epidemic: an observational cohort study. *Lancet*, 395(10239):1771-1778.
- Xu, H. *et al.* (2020). High expression of ACE2 receptor of 2019-nCoV on the epithelial cells of oral mucosa. *International Journal of Oral Science*, 12 (1), 8.
- Zhou, P. *et al.* (2020). A pneumonia outbreak associated with a new coronavirus of probable bat origin. *Nature*, 579 (7798), 270-273.
- Zhu, N. *et al.* (2020). A Novel Coronavirus from Patients with Pneumonia in China, 2019. *New England Journal of Medicine*, 382 (8), 727-733.
- Zhu, F.; Ang, J. Y. (2021). 2021 Update on the Clinical Management and Diagnosis of Kawasaki Disease. *Current Infectious Disease Reports*, 23 (3), 3.