Revista COOPEX (ISSN:2177-5052)

Associação entre miocardite em crianças e vacinação contra COVID-19 com tecnologia mRNA

Association between myocarditis in children and vaccination against COVID-19 with mRNA technology

Bruno Leonardo Alves e Silva*
Francisco José Ferreira de Asevêdo**
Nathan Fernandes Dutra***
Pauliana Valéria Machado Galvão****
Carolina Maria Da Silva*****

RESUMO: Introdução: Em virtude da pandemia de COVID-19, iniciou-se uma corrida das empresas de saúde para a produção de uma nova vacina e, com o tempo, efeitos adversos raros, como a miocardite, começaram a surgir entre a população, inclusive em crianças. **Objetivo:** Investigar se há alguma associação entre a vacinação contra COVID-19, baseado em mRNA, e desenvolvimento de miocardite em crianças. **Métodos:** Estudo de revisão integrativa, pautado na seguinte questão norteadora "Há associação entre a vacinação contra a COVID-19, com vacina baseada em mRNA, e o surgimento de miocardite em crianças?". Os descritores utilizados foram "*myocarditis*", "*vaccines*", "*COVID-19*" e "*child*", em inglês, com o operador booleano AND, incluindo artigos na íntegra e recorte temporal de 2020-2023. **Resultados:** Ao final, seis artigos, dos 420 encontrados em uma fase inicial, estavam de acordo com o objetivo e critérios de inclusão do estudo. As publicações evidenciaram que é muito baixa a incidência de miocardite em crianças pós-vacinação contra COVID-19. Entretanto, quando há esse acometimento, existe uma maior incidência no sexo masculino e após a aplicação da segunda dose da vacina. Além do mais, há uma maior chance de lesões cardíacas graves pela própria infecção pelo SARS-CoV-2 do que pela prevenção contra esse vírus através da vacinação. **Conclusão:** A miocardite em crianças decorrente de aplicação de vacinas contra o SARS-CoV-2 baseadas em tecnologia mRNA é um efeito raro. É necessário, porém, que se investigue de maneira mais profunda o prognóstico a longo prazo daqueles que tiveram alterações cardíacas devido a vacinação.
Palavras-chave: Miocardite; Vacinas; COVID-19; Criança.

ABSTRACT: Introduction: Due to the COVID-19 pandemic, a race by health companies to produce a new vaccine began and, over time, rare adverse effects, such as myocarditis, began to appear among the population, including children. **Objective:** To investigate whether there is any association between mRNA-based COVID-19 vaccination and myocarditis development in children. **Methods:** Integrative review study, based on the following guiding question "Is there an association between vaccination against COVID-19, with an mRNA-based vaccine, and the onset of myocarditis in children?". The descriptors used were "*myocarditis*", "*vaccines*", "*COVID-19*" and "*child*", in English, with the Boolean operator AND, including full articles and time frame from 2020-2023. **Results:** In the end, six articles, out of 420 found at an early stage, were in accordance with the objective and inclusion criteria of the study. The publications showed that the incidence of children affected by myocarditis after vaccination against COVID-19 is very low. However, when there is this involvement, there is a higher incidence in males and after the application of the second dose of the vaccine. In addition, there is a greater chance of severe heart damage from SARS-CoV-2 infection itself than from prevention against this virus through vaccination. **Conclusion:** Myocarditis in children due to mRNA-based SARS-CoV-2 vaccines is a rare effect. However, further investigation is needed into the long-term prognosis of those who have had cardiac changes due to vaccination.
Keywords: Myocarditis; Vaccines; COVID-19; Child
DOI:10.61223/coopex.v15i02.638

* Discente do Curso de Bacharelado em Medicina – UPE/Campus Serra Talhada, E-mail: bruno.asilva@upe.br
** Discente do Curso de Bacharelado em Medicina – UPE/Campus Serra Talhada, E-mail: francisco.asevedo@upe.br
*** Discente do Curso de Bacharelado em Medicina – UPE/Campus Serra Talhada, E-mail: nathan.fernandes@upe.br
**** Doutora em Epidemiologia em Saúde Pública, Professora Adjunto do Curso de Bacharelado em Medicina – UPE/Campus Serra Talhada, E-mail: pauliana.galvao@upe.br
***** Doutora em Biologia de Fungos, Professora Adjunto do Curso de Bacharelado em Medicina – UPE/Campus Serra Talhada, E-mail: carolina.silva@upe.br

INTRODUÇÃO

Em dezembro de 2019, um novo vírus nomeado como SARS-CoV-2 surgiu na cidade de Wuhan, na China, causando um surto de pneumonia viral incomum (WHO, 2020). Por ser altamente transmissível, essa doença do novo coronavírus se espalhou rapidamente (WU; LEUNG K.; LEUNG G., 2020) e, em virtude de tal fato, iniciou-se uma corrida para a produção de vacinas por diversas empresas de saúde. Em oito de dezembro de 2020 foi então feita a primeira vacinação (NHS, 2020) e, em julho de 2023, 13,49 bilhões de doses já haviam sido administradas e 70,3% da população mundial haveria recebido ao menos uma dose da vacina (MATHIEU *et al.*, 2020).

Em paralelo, a administração em massa das vacinas contra a COVID-19 veio acompanhada da notificação de raros – mas preocupantes – casos de miocardite, em especial referente à população infantil, o que suscitou um alarme por parte da comunidade acadêmica sobre uma possível associação entre a vacinação e esses casos. Em parte, essa desconfiança é respaldada na existência de relatos de casos anteriores, a exemplo de miocardite por vacinação combinada contra difteria, tétano e coqueluche (DTP) e vacina oral contra poliomielite (AMSEL *et al.*,1986).

A miocardite pode ser definida por uma inflamação do tecido miocárdico, cujo diagnóstico se dá por critérios histológicos, imunológicos e imuno-histoquímicos (CAFORIO *et al.*, 2013), cuja causa pode estar associada, dentre outros fatores, à reação induzida por hipersensibilidade a certas drogas, incluindo medicamentos, a exemplo das vacinas (GINSBERG F, PARRILLO JE, 2005).

Segundo essa justificativa, componentes quimicamente reativos promovem alterações conformacionais em certas proteínas ao se ligarem a elas, sendo posteriormente fagocitadas por células de defesa – por vezes macrófagos – e apresentadas aos linfócitos T. Por consequência disso, são liberadas citocinas (interleucina 5) que irão estimular a atividade eosinofílica, cuja alta concentração poderá desencadear uma síndrome hipereosinofílica (GINSBERG; PARRILLO, 2005).

Sabe-se que, em casos de eosinofilia, o acometimento das estruturas cardíacas é propiciado por grande infiltrado eosinofílico, levando a quadros de cardiomiopatias (DINY *et al.*, 2017). Esse infiltrado, por sua vez, promove a liberação de substâncias deletérias aos miócitos por meio de sua degranulação. No coração, a ativação dos eosinófilos resulta na regulação positiva do receptor de superfície Siglec-8 (VOEHRINGER *et al.*, 2007; BOCHNER,

2009), que se ligará a glicanos, resultando na apoptose do eosinófilo como parte de um ciclo de feedback negativo (ZHANG *et al.*, 2007; ZIMMERMANN *et al*., 2008; KIWAMOTO *et al.*, 2013). Todavia, a interleucina 5 atuará na prevenção dessa apoptose, após ter promovido o deslocamento do eosinófilo da medula para circulação periférica e, consequentemente, para os tecidos alvos. Conclui-se que, na síndrome hipereosinofílica o acúmulo de interleucina-5 proporcionará uma maior resposta por parte dos eosinófilos a nível tecidual, gerando um quadro inflamatório nas estruturas cardíacas. (GINSBERG; PARRILLO, 2005).

Ademais, em decorrência de sua degranulação, o eosinófilo irá liberar a proteína catiônica eosinofílica (ECP), uma proteína liberada em situações de inflamação atuando na liberação de histamina, em basófilos e mastócitos, e indiretamente na síntese de proteoglicanos extracelular, facilitando o processo de fibrose tecidual (VENGE; HAKANSSON, 1991). No contexto de miocardite desencadeada por eosinofilia em resposta a hipersensibilidade às vacinas de RNA-mensageiro, o supracitado justifica a evolução de uma inflamação atrioventricular para uma fibrose, levando à perda de função (DINY, N. L. *et al*, 2017).

Em adição a isso, sabe-se que as vacinas de mRNA contra COVID-19 irão estimular a codificação da glicoproteína *spike* viral de SARS-CoV-2, a fim de promover uma resposta imune adaptativa para identificar e destruir os vírus que apresentem a proteína *spike*. Entretanto, teoriza-se que a inflamação do miocárdio, observada em certas pessoas vacinadas com vacina de mRNA, deve-se à reação de forma cruzada com as proteínas contráteis miocárdicas, uma vez que os anticorpos produzidos poderiam reagir com sequências de proteínas humanas estruturalmente semelhantes às da proteína *spike* (HEYMANS; COOPER, 2022).

Diante disso, apesar de ser cientificamente segura a prática de vacinação para o combate não só a COVID-19, mas também a outras patologias, muito tem se discutido sobre quais os reais riscos associados à vacina e a seus possíveis efeitos adversos, necessitando-se, portanto, de investigações mais profundas sobre tal tema. Sendo assim, o proposto artigo objetivou investigar, através de uma busca integrada na literatura científica, se há alguma associação entre a vacinação contra COVID-19, baseado em mRNA, e o desenvolvimento de miocardite em crianças.

METODOLOGIA

O estudo apresentado se trata de uma revisão integrativa, que tem como intuito a realização de uma análise profunda da literatura científica, o que contribui para debates sobre métodos e resultados atuais de pesquisa, além de ajudar a nortear o caminho que novos estudos devem seguir (MENDES *et al.*, 2008). No que se refere ao seu desenvolvimento, foram abordados os seguintes passos: (1) identificação do tema e seleção da questão de pesquisa para a elaboração da revisão; (2) estabelecimento de critérios de inclusão e exclusão de estudos e busca na literatura; (3) definição das informações a serem extraídas dos estudos selecionados e categorização destes estudos; (4) avaliação dos estudos incluídos na revisão; (5) interpretação dos resultados; (6) apresentação da revisão com síntese do conhecimento (MENDES *et al.*, 2008).

Após identificação do tema a ser explorado no estudo, formulou-se a seguinte pergunta norteadora: "Há associação entre a vacinação contra a COVID-19, com vacina baseada em mRNA, e o surgimento de miocardite em crianças?". Foram utilizadas duas bases de dados para a busca e seleção de estudos, sendo estas a PubMed e os periódicos do banco de dados da Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (CAPES). Com o intuito de uma busca mais sistematizada, os descritores em inglês "*myocarditis*", "*vaccines*", "*COVID-19*" e "*child*" foram utilizados junto com o comando booleano AND. Todos esses descritores foram selecionados com base nos Descritores em Ciências da Saúde (DeCS).

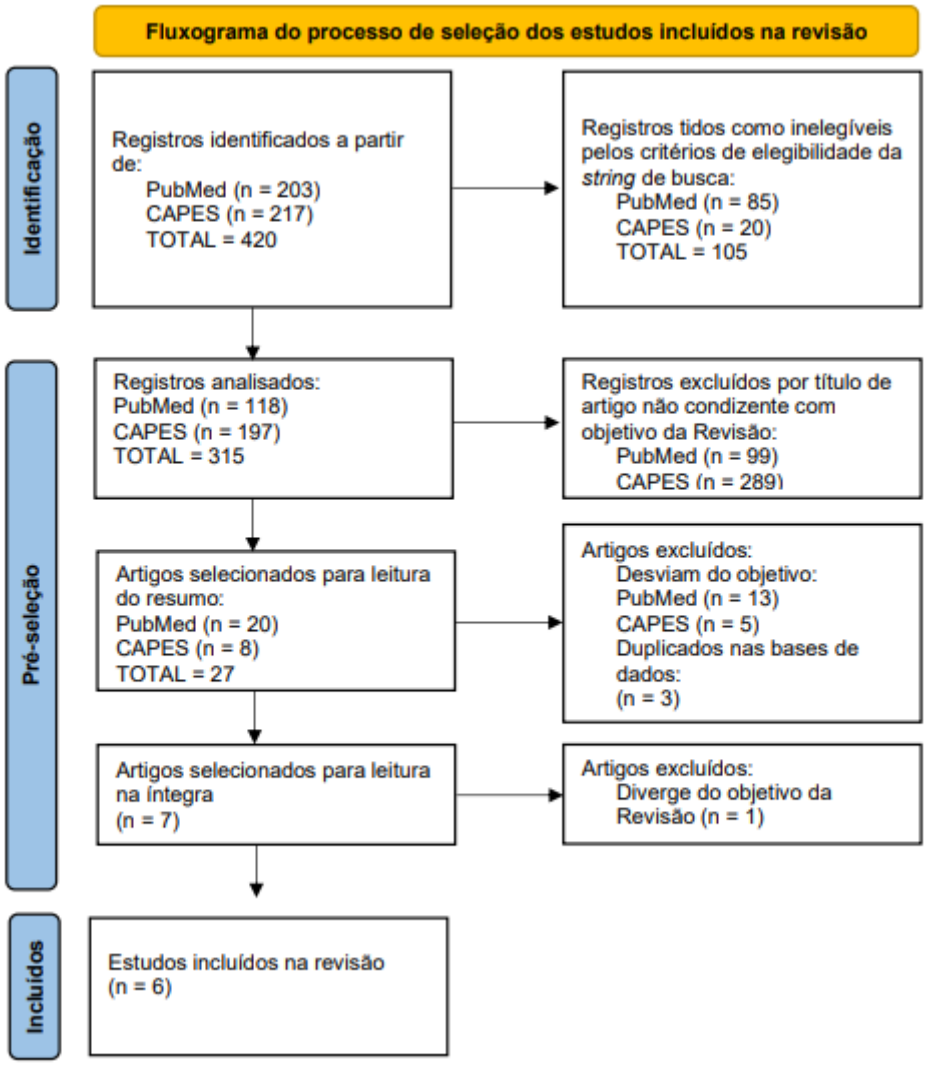
Como critérios de inclusão para elegibilidade dos artigos foram adotados estudos produzidos entre os anos de 2020-2023, estudos que traziam a relação entre a vacina de mRNA para COVID-19 e a miocardite em criança, não houve qualquer restrição em relação ao idioma de escrita dos artigos. É importante ressaltar, ainda, que, quanto ao termo "criança" desenvolvido ao longo deste estudo, foi adotado o critério internacional para seu estabelecimento, que define criança como todo ser humano com idade inferior a dezoito anos, a menos que, de acordo com a lei aplicável à criança, a maioridade seja alcançada antes (Convenção sobre os direitos da Criança, 1989). No que tange os critérios de exclusão, não foram adotados relatos de caso, artigos de revisão de todos os tipos, teses, monografias de conclusão de curso, dissertações e editoriais.

É importante apontar, por fim, que este tipo de estudo não tem o envolvimento direto de seres humanos e, portanto, a sua análise pelo Comitê de Ética em Pesquisa (CEP), segundo a Resolução 510/2016 do Conselho Nacional de Saúde, é dispensada.

RESULTADOS

Para o cumprimento das etapas estabelecidas no processo de construção da revisão integrativa, a pesquisa dos descritores selecionados resultou, em um primeiro momento, em 420 publicações. No entanto, a partir da aplicação dos critérios de elegibilidade, leitura de títulos e de resumos dos artigos, as buscas afunilaram-se, no fim, para seis artigos. Na íntegra, estas etapas são mostradas pelo fluxograma do processo de seleção de artigos para a revisão integrativa na Figura 1.

Figura 1 - Fluxograma do processo de seleção dos estudos incluídos na revisão



Fonte: PRISMA 2020.

Os seis artigos selecionados, suas características e principais resultados estão demonstrados na tabela 1.

Tabela 1 – Características dos artigos incluídos na revisão integrativa sobre associação entre a vacina contra COVID-19 baseada em RNAm e o desenvolvimento de miocardite em crianças.

Autor (Ano)	País	Amostra	Objetivos	Resultados principais
Dionne et al. (2021)	EUA	15 crianças hospitalizadas com miocardite após aplicação da vacina BNT162b2 RNAm contra a COVID-19.	Analisar os achados de exames cardíacos completos em crianças que desenvolveram miocardite depois de receberem a vacina contra COVID-19.	Verificado que 15 pacientes, entre 12 e 18 anos, foram diagnosticados com miocardite (segundos os critérios determinados pela metodologia de pesquisa) após receberem a vacina de mRNA, sendo 14 meninos e 1 menina.
Goddard et al. (2022)	EUA	vacinados inseridos no banco de dados do Vaccine Safety Datalink (VSD) até o momento do estudo.	Mensurar a incidência de miocardite/pericardite até 7 dias após a vacinação com mRNA segundo a idade, sexo, número da dose e marca do produto.	Verificados 224 casos de miocardite, onde destes 137 ocorreram nos primeiros 7 dias após a vacinação, sendo 18 após a primeira dose e 119 após a segunda dose. A prevalência maior se deu em homens, em especial adolescentes de 12 a 15 anos e de 16 a 17 anos.
Manno et al. (2022)	Itália	13 pacientes (11M e 2F). Faixa etária entre 12 a 17 anos (Idade média de 15 anos)	Descrever os achados cardíacos após vacinação contra COVID-19 em uma população pediátrica e avaliar as sequelas a curto prazo.	Pacientes acometidos com miocardite e/ou pericardite pós-vacinação, exceto um, não possuíam histórico de doença cardíaca e 85% deles eram do sexo masculino. Além disso, 85% dos pacientes receberam a vacina BNT162b2.
Nyggard *et al.(2022)*	Dinamarca	1 homem de 11 anos entre 208.088 pessoas na faixa etária de 5 a 11 anos	Mensurar o risco de miopericardites decorrente da vacinação COVID-19 em crianças com idade entre 5 e 11 anos e comparar com adolescentes entre 12 e 17 anos.	Risco de miopericardite após vacinação é significativamente menor na faixa etária de 5 a 11 anos em comparação com a faixa de 12 a 17 anos. Contudo, o risco relativo entre os 2 grupos é não estatisticamente diferente
Patel et al. (2022)	EUA	201 pacientes (134M e 67F). Faixa etária abaixo de 21 anos (idade média de 10.9 anos), sendo 9 com miocardite decorrente da vacinação (9M, idade média 15.7).	Comparar repercussões clínicas em crianças com miocardite clássica, síndrome inflamatória multissistêmica e miocardite decorrente da vacina do COVID-19.	Houve diferença entre os 3 grupos ao analisar biomarcadores, ECG e tratamento, sendo a miocardite decorrente da vacina do COVID-19 com sinais clínicos mais brandos e recuperação mais rápida.
Walker *et al.* (2023)	Austrália	53 pacientes. Dentre estes, 29 com sintomas de miocardite após administração de vacina contra a COVID-19. (24M e 5F). Faixa etária entre 14.2 a 17.1 anos (Idade média de 15.5 anos)	Examinar as características clínicas da miocardite em crianças e adolescentes após infecção por SARS-CoV-2 ou após vacinação contra COVID-19.	Maioria dos casos de miocardite pós-vacinação acometeu pessoas do sexo masculino e adolescentes. O tempo médio de hospitalização de pessoas com miocardite pós-vacinação foi de 2 dias, nenhum paciente precisou de cuidados em unidades de terapia intensiva e anomalias em ecocardiogramas foram encontrados em apenas 2 pacientes.

M: sexo masculino, F: sexo feminino, VE: ventrículo esquerdo. RMC: ressonância magnética cardíaca. Fonte: Pesquisa própria, 2023.

No que concerne ao desenho metodológico do escopo de publicações selecionadas, notou-se que seis (100%) dos estudos eram do tipo observacional, com os seguintes levantamentos: duas (33,3%) revisões de registros médicos, um (16,6%) estudo de série de casos, um (16,6%) estudo prospectivo, um (16,6%) estudo de coorte prospectivo e, em conclusão, um (16,6%) estudo de coorte retrospectivo.

DISCUSSÃO

Conforme os achados dessa investigação chegou-se a dados de que a miocardite como efeito adverso da vacinação contra a COVID-19 em crianças é de incidência baixa. No estudo realizado por Walker *et al.* (2023) observou-se que, entre crianças de 12 a 17 anos, a ocorrência de miocardite após a vacinação contra COVID-19 foi de 8,3 por 100.000 doses aplicadas. Além disso, essa medida tende a aumentar em crianças com idade mais avançada, tanto por uma concordância nas médias de idade, sendo 15 anos, 15,7 anos e 15,5 anos observadas nos estudos de Dionne *et al*. (2021), Patel *et al*. (2022) e Walker *et al*. (2023), respectivamente; como também pelo estudo de Nyggard *et al.* (2022), o qual notou uma incidência menor para crianças de 5 a 11 anos, na Dinamarca, de 4,8 para cada 1.000.000 doses aplicadas. Embora seja perceptível essa proporção direta entre idade e acometimento, Nyggard *et al*. (2022), ao realizar a medição da razão de risco (incidência após vacinação versus incidência de antecedentes), notou valores próximos entre as faixas etárias, significando que esse novo desenvolvimento de miocardite tem incidência por idade semelhante a miocardite clássica. Outrossim, é curioso notar que, entre os afetados por miocardite pós-vacinação, o sexo masculino é o mais acometido, nota-se isso em 85% da população estudada por Manno *et al.* (2022), 93% na investigada por Dionne *et al.* (2021) e em 100% dos pacientes investigados por Patel *et al.* (2022).

Em relação às vacinas aplicadas na pequena parcela de acometidos com miocardite, encontraram-se a vacina BNT162b2 [Pfizer–BioNTech], a Spikevax [Moderna] - ambas baseadas na tecnologia mRNA - e outras não identificadas (DIONNE *et al.*, 2021; GODDARD *et al.*, 2022; MANNO *et al.*, 2022; WALKER *et al.*, 2023). Ademais, foi percebido maior probabilidade de desenvolver miocardite após segunda dose: no estudo de Manno *et al*. (2022), quatro pacientes desenvolveram miocardite após

a primeira dose, aumentando para seis na segunda e reduzindo para três na terceira. Em concordância com tal fato, os estudos de Patel *et al*. (2022), Walker *et al*. (2023) e Goddard *et al.* (2022) encontraram uma maior taxa de acometidos após a segunda dose. Indo ainda mais além, Goddard *et al.* (2022) analisou essa diferença de incidência entre a primeira e segunda dose por faixas etárias, encontrando um aumento considerável na ocorrência de miocardite após a segunda aplicação em todas as faixas.

Alguns estudos acompanharam os pacientes desde sua admissão em hospitais até a alta. Nesse sentido, quanto à sintomatologia destes participantes de pesquisa no momento de início de investigação, observou-se predomínio de dor no peito (PATEL *et al*. 2022; MANNO *et al*. 2022; NYGGARD *et al*. 2022; DIONNE *et al*. 2021). Já os sintomas menos recorrentes achados foram: dispnéia, febre, cefaléia, síncope e palpitação. Acerca da quantidade de tempo desde a aplicação da vacina até o aparecimento destes sintomas associados a miocardite, verificou-se uma média entre três e cinco dias (PATEL *et al.* 2022; MANNO *et al.* 2022; DIONNE *et al*. 2021).

Dentre os achados cardíacos, observou-se, por meio de ecocardiograma, alteração da função ventricular sistólica do ventrículo esquerdo, o que pode justificar a presente redução da fração de ejeção (DIONNE *et al.*, 2021; PATEL *et al.*, 2022). Em contraponto, os estudos feitos por Manno *et al.* (2022) descreveram, em pacientes submetidos a ressonância magnética, uma função ventricular sistólica normal em 100% desses pacientes, sem alteração na fração de ejeção.

Em paralelo, anomalias em eletrocardiogramas (ECGs) estiveram presentes na maioria dos casos de miocardite por vacinação, com alterações do segmento ST sendo um padrão a se repetir entre esses casos. Nesse sentido, um achado frequente é a elevação desse segmento, havendo, entretanto, alguns casos pontuais de depressão do segmento ST e de alterações inespecíficas após a miocardite por vacinação contra a COVID-19. Na alta hospitalar, anomalias em ECGs tendiam a persistir em alguns pacientes (DIONNE *et al.*, 2021; MANNO *et al.*, 2022; PATEL *et al.*, 2022).

Como exame comprobatório, a ressonância magnética é importante para, além de confirmar o acometimento de estruturas cardíacas, servir como meio de avaliar a situação dessas estruturas após o período de alta hospitalar. Dentre os pacientes analisados, foram achadas regiões de hiperintensidade nas imagens ponderadas em T2 (T2WI) localizadas ínfero-lateral e ântero-lateralmente, ao passo que foi observado realce tardio do gadolínio (RTG) nessas mesmas regiões. Ademais, verificou-se disfunção sistólica do ventrículo esquerdo em casos pontuais (DIONNE *et al.*, 2021; MANNO *et al.*, 2022).

Os níveis de Troponina T estavam elevados em todos os pacientes (DIONNE *et al.*, 2021; MANNO *et al.*, 2022), havendo permanecidos elevados no momento da alta, embora com queda substancial em relação ao momento de admissão. Nos dias seguintes à admissão, 3 pacientes apresentaram persistentemente níveis levemente elevados de troponina, dentre os quais 1 apresentou quadro de fadiga contínua. Todos esses, entretanto, tiveram anormalidades anteriores em suas ressonâncias magnéticas (RTG) (DIONNE *et al.*, 2021).

Apesar de os estudos até o momento não investigarem a fundo as consequências a longo prazo da miocardite pós-vacinação, Dionne *et al.* (2021) e Manno *et al.* (2022) destacam que níveis mais elevados de troponina no período de admissão dos pacientes estão relacionados com lesões miocárdicas mais persistentes. Dentre os achados que exemplificam isso estão: persistência de derrame pericárdico leve no ecocardiograma, alterações contínuas em ECG - como modificações inespecíficas da onda ST-T e nova inversão da onda T - fadiga e dor torácica contínua.

Buscando analisar melhor os perigos da miocardite ocasionada pela vacinação contra o COVID-19, Patel *et al.* (2022) comparou essa decorrência com outras miocardites: com a forma clássica da doença e com a ocasionada pela síndrome inflamatória multissistêmica (MIS-C) após infecção por SARS-CoV-2. Nessa perspectiva, o acometimento pela vacinação promoveu menor elevação da troponina, menores distúrbios hematológicos, menor porcentagem de pacientes com fração de ejeção ventricular abaixo do normal e menor ocorrência de infusão periférica. Em concordância com tal achado, Walker *et al.* (2023) verificaram que a miocardite seguida da pós-vacinação contra COVID-19 é mais leve que a miocardite decorrente da MIS-C pela infecção por SARS-CoV-2, ou seja, é mais provável um maior dano ao miocárdio pela própria infecção pelo SARS-CoV-2 do que um dano por prevenção contra a infecção de tal vírus. Por fim, ressalta-se que nos estudos avaliados não houve qualquer caso de morte por miocardite pós vacinação contra a COVID-19, corroborando com a segurança dessas substâncias biológicas.

CONCLUSÃO

A vacinação contra o COVID-19 em crianças possui um efeito colateral raro que é o desenvolvimento de miocardite. Contudo, esse acometimento se mostrou menos perigoso quando comparado à doença clássica e a casos de inflamação cardíaca gerada em decorrência da própria infecção por vírus SARS-CoV-2. Além disso, nos pouquíssimos casos de miocardite em crianças, após aplicação de vacinas mRNA contra COVID-19, não houve letalidade, demonstrando, então, que a vacina é segura para esse grupo e deve continuar a ser incentivada.

Embora as análises desses acometimentos tenham tido um curso sem complicações, o prognóstico de longo prazo permanece obscuro. Portanto, é importante que estudos sobre essa temática continuem a ser produzidos, haja vista a sua baixa quantidade e sua temática recente - especialmente no Brasil, onde não houve qualquer pesquisa relacionada a tal tema nos achados das bases de dados. Assim, poderá ser investigado se há implicações tardias para tal acometimento, obtendo-se, com isso, uma melhor compreensão sobre o assunto.

REFERÊNCIAS

AMSEL, S. G. *et al*. Myocarditis after triple immunisation. **archives of disease in childhood**, v. 61, n. 4, p. 403-405, 1986.

BOCHNER, B. S. Siglec-8 on human eosinophils and mast cells, and Siglec-F on murine eosinophils, are functionally related inhibitory receptors. **Clinical & Experimental Allergy**, v. 39, n. 3, p. 317-324, 2009.

CAFORIO, A. L. *et al*. Current state of knowledge on aetiology, diagnosis, management, and therapy of myocarditis: a position statement of the European Society of Cardiology Working Group on Myocardial and Pericardial Diseases. **European heart journal**, v. 34, n. 33, p. 2636-2648, 2013.

Convention on the Rights of the Child. **The United Nations Human Rights office**, 1989. Disponível em: <https://www.ohchr.org/en/instruments-mechanisms/instruments/convention-rights-child>. Acesso em: 27 de jul. 2023

CROCKER, P. R.; PAULSON, J. C.; VARKI, Ajit. Siglecs and their roles in the immune system. **Nature Reviews Immunology**, v. 7, n. 4, p. 255-266, 2007.

DINY, N. L. *et al*. Eosinophil-derived IL-4 drives progression of myocarditis to inflammatory dilated cardiomyopathy. **Journal of Experimental Medicine**, v. 214, n. 4, p. 943-957, 2017.

DIONNE, A. *et al.* Association of myocarditis with BNT162b2 messenger RNA COVID-19 vaccine in a case series of children. **JAMA cardiology**, v. 6, n. 12, p. 1446-1450, 2021.

GINSBERG, F.; PARRILLO, J. E. Eosinophilic myocarditis. **Heart Failure Clinics**, v. 1, n. 3, p. 419-429, 2005.

GODDARD, K. *et al.* Incidence of myocarditis/pericarditis following mRNA COVID-19 vaccination among children and younger adults in the United States. **Annals of internal medicine**, v. 175, n. 11, p. 1169-1771, 2022.

HEYMANS, S.; COOPER, LESLIE, T. Myocarditis after COVID-19 mRNA vaccination: clinical observations and potential mechanisms. **Nature Reviews Cardiology**, v. 19, n. 2, p. 75-77, 2022.

KIWAMOTO, T.; KATOH, T.; TIEMEYER, M.; BOCHNER, B. S. The role of lung epithelial ligands for Siglec-8 and Siglec-F in eosinophilic inflammation. **Current opinion in allergy and clinical immunology**, v. 13, n. 1, p. 106, 2013.

KIWAMOTO, T.; KAWASAKI, N.; PAULSON, J. C.; BOCHNER, B. S. Siglec-8 as a drugable target to treat eosinophil and mast cell-associated conditions. **Pharmacology & therapeutics**, v. 135, n. 3, p. 327-336, 2012.

Landmark moment as first NHS patient receives COVID-19 vaccination. **NHS England**, 8 de dez. 2020. Disponível em: <https://www.england.nhs.uk/2020/12/landmark-moment-as-first-nhs-patient-receives-COVID-19-vaccination/>. Acesso em: 27 de jul. 2023.

MANNO, E. C. *et al.* Higher troponin levels on admission are associated with persistent cardiac magnetic resonance lesions in children developing myocarditis after mRNA-based COVID-19 vaccination. **The Pediatric Infectious Disease Journal**, v. 42, n. 2, p. 166, 2023.

MATHIEU, E. *et al*. Coronavirus (COVID-19) Vaccinations. **Our World in Data**, 2020. Disponível em: <https://ourworldindata.org/covid-vaccinations>. Acesso em: 02 de out. 2023.

MENDES, K. D.; SILVEIRA, R. C.; GALVÃO, C. M. Revisão integrativa: método de pesquisa para a incorporação de evidências na saúde e na enfermagem. **Texto & contexto-enfermagem**, v. 17, p. 758-764, 2008.

MEYER, S. J. *et al*. B cell siglecs–news on signaling and its interplay with ligand binding. **Frontiers in immunology**, v. 9, p. 2820, 2018.

MONTERA, M. W. *et al*. Diretriz de Miocardites da Sociedade Brasileira de Cardiologia–2022. **Arquivos Brasileiros de Cardiologia**, v. 119, p. 143-211, 2022.

NYGAARD, U. *et al*. Risk of myopericarditis after COVID-19 vaccination in Danish children aged 5 to 11 years. **American Academy of Pediatrics**, v. 150, n. 2, p. e2022057508, 2022.

PAGE, M. J. *et al*. The PRISMA 2020 statement: an updated guideline for reporting systematic reviews. **Systematic Reviews**, 2021. Disponível em:<https://systematicreviewsjournal.biomedcentral.com/articles/10.1186/s13643-021-01626-4> Acesso em: 27 de jul. 2023

PATEL, T. *et al.* Comparison of multisystem inflammatory syndrome in children–related myocarditis, classic viral myocarditis, and covid-19 vaccine-related myocarditis in children. **Journal of the American Heart Association**, v. 11, n. 9, p. e024393, 2022.

Pneumonia of unknow cause – China. **World Health Organization Report**, 2020. Disponível em: < https://www.who.int/emergencies/disease-outbreak-news/item/2020-DON229>. Acesso em: 27 de jul. 2023.

TSCHÖPE, C. *et al*. Myocarditis and inflammatory cardiomyopathy: current evidence and future directions. **Nature Reviews Cardiology**, v. 18, n. 3, p. 169-193, 2021.

VENGE, P.; HÅKANSSON, L. Current understanding of the role of the eosinophil granulocyte in asthma. **Clinical & Experimental Allergy**, v. 21, p. 31-37, 1991.

VOEHRINGER, D.; VAN ROOIJEN, N.; LOCKSLEY, R. M. Eosinophils develop in distinct stages and are recruited to peripheral sites by alternatively activated macrophages. **Journal of Leucocyte Biology**, v. 81, n. 6, p. 1434-1444, 2007.

WALKER, P. *et al*. Myocarditis in Australian children following SARS-CoV-2 infection or COVID-19 vaccination: a retrospective case series. **The Medical Journal of Australia**, v. 40, p. 1499-1511, 2022.

WU, J. T.; LEUNG K.; LEUNG G. Nowcasting and forecasting the potential domestic and international spread of the 2019-nCoV outbreak originating in Wuhan, China: a modelling study. **The lancet**, v. 395, n. 10225, p. 689-697, 2020.

ZHANG, M. *et al*. Defining the in vivo function of Siglec-F, a CD33-related Siglec expressed on mouse eosinophils. **Blood**, v. 109, n. 10, p. 4280-4287, 2007.

ZIMMERMANN, N. *et al*. Siglec-F antibody administration to mice selectively reduces blood and tissue eosinophils. **Allergy**, v. 63, n. 9, p. 1156-1163, 2008.