



A SÍNDROME INFLAMATÓRIA MULTISSISTÊMICA PEDIÁTRICA (SIM-P) RELACIONADA À COVID-19: UM ALERTA NECESSÁRIO

PEDIATRIC MULTISYSTEM INFLAMMATORY SYNDROME (MIS-C) RELATED TO COVID-19: A NECESSARY ALERT

SÍNDROME INFLAMATORIO MULTISISTÉMICO PEDIÁTRICO (SIM-P) RELACIONADO CON COVID-19: UNA ALERTA NECESARIA

Paulo Vitor Gadelha Oliveira¹, Elise Lardo Leitão¹, Filipe Palauro Recla¹, Gilson Gabriel da Silva Barreto¹, Jorgeane Francisca Soares Pereira¹, Júlio Cesar de Castro e Silva Filho¹, Monique Benemerita Vilela Gomes¹, Tarcisio Meirelle Aurélio França Junior¹, Italo Rossi Roseno Martins²

e432918

<https://doi.org/10.47820/recima21.v4i3.2918>

PUBLICADO: 03/2023

RESUMO

Introdução: O *severe acute respiratory syndrome coronavirus-2* (SARS-CoV-2), responsável pela *coronavirus disease 2019* (COVID-19), causa uma doença com apresentação clínica variável desde pacientes assintomáticos até quadros infecciosos respiratórios graves. Estudos recentes demonstraram que uma parcela de pacientes pediátricos apresenta semanas após o contato com o vírus uma resposta imunológica exacerbada, conhecida como Síndrome Inflamatória Multissistêmica Pediátrica (SIM-P). **Objetivo:** Conhecer as características da SIM-P no contexto da pandemia do COVID-19 em crianças. **Metodologia:** Revisão integrativa da literatura realizada nas bases de dados: PUBMED/Medline, Periódicos/CAPES e SciELO, utilizando-se os termos "Síndrome Inflamatória Multissistêmica Pediátrica" e "COVID-19". **Critérios de inclusão:** estudos publicados entre março de 2020 e outubro de 2021, sem restrição de idioma, excluindo-se notícias, notificações, comentários ou cartas de apresentação. **Resultados:** Os pacientes costumam ser mais velhos predominando em hispânicos, latinos e afrodescendentes. Entre os sintomas destacam-se: febre, lesões cutâneo-mucosas, fadiga, mialgia, sintomas gastrointestinais, respiratórios, cardiovasculares e neurológicos e clinicamente possui similaridades com a doença de Kawasaki. Acredita-se que a doença é desencadeada por processo mediado por anticorpos e/ou imunocomplexos em resposta à infecção prévia, resultando em uma resposta inflamatória sistêmica intensa com aumento de citocinas pró-inflamatórias tais como: IL-1, IL-6, TNF- α . Os pacientes foram tratados com imunomoduladores e esteróides e a maioria apresentou melhora dos sintomas em poucos dias. **Conclusão:** o SARS-CoV-2 possui papel central no desenvolvimento da SIM-P e, portanto, sendo importante identificação e diagnóstico precoce da SIM-P para tratar os pacientes e prevenir complicações de maneira efetiva.

PALAVRAS-CHAVE: Citocinas. Inflamação. Coronavírus. SIM-P.

ABSTRACT

Introduction: *Severe acute respiratory syndrome coronavirus-2* (SARS-CoV-2), responsible for *coronavirus disease 2019* (COVID-19), causes a disease with variable clinical presentation from asymptomatic patients to severe respiratory infectious pictures. Recent studies have shown that a portion of pediatric patients present weeks after contact with the virus an exacerbated immune response, known as *Multisystem Inflammatory Syndrome in Children* (MIS-C). **Objective:** To know the characteristics of SIM-P in the context of the pandemic of COVID-19 in children. **Methodology:** Integrative literature review conducted in the following databases: PUBMED/Medline, Periódicos/CAPES and SciELO, using the terms "Multisystem Inflammatory Syndrome in Children" and "COVID-19". **Inclusion criteria:** studies published between March 2020 and October 2021, without language restriction, excluding news, notifications, commentaries or cover letters. **Results:** Patients are usually older predominating in Hispanics, Latinos and African descendants. Symptoms include fever, cutaneous-mucosal lesions, fatigue, myalgia, gastrointestinal, respiratory, cardio-vascular and neurological symptoms, and clinically, it has similarities with Kawasaki disease. The disease is believed to be triggered by an antibody- and/or immune-complex-mediated process in response to

¹ Discente do curso de Medicina – Campus Senador Helvídio Nunes de Barros/Universidade Federal do Piauí.

² Docente do curso de Medicina - Campus Senador Helvídio Nunes de Barros/Universidade Federal do Piauí.



RECIMA21 - REVISTA CIENTÍFICA MULTIDISCIPLINAR ISSN 2675-6218

A SÍNDROME INFLAMATÓRIA MULTISSISTÊMICA PEDIÁTRICA (SIM-P) RELACIONADA À COVID-19: UM ALERTA NECESSÁRIO
Paulo Vitor Gadelha Oliveira, Elise Lardo Leitão, Filipe Palauro Recla, Gilson Gabriel da Silva Barreto,
Jorgeane Francisca Soares Pereira, Júlio Cesar de Castro e Silva Filho, Monique Benemerita Vilela Gomes,
Tarcísio Meirelle Aurélio França Junior, Italo Rossi Roseno Martins

previous infection, resulting in an intense systemic inflammatory response with increased pro-inflammatory cytokines such as IL-1, IL-6, TNF α . Patients were treated with immunomodulators and steroids and most showed improvement of symptoms within a few days. Conclusion: SARS-CoV-2 plays a central role in the development of SIM-P, and therefore, early identification and diagnosis of SIM-P is important to effectively treat patients and prevent complications.

KEYWORDS: Cytokines. Inflammation. Coronavirus. MIS-C.

RESUMEN

Introducción: El coronavirus-2 del síndrome respiratorio agudo severo (SARS-CoV-2), responsable de la enfermedad por coronavirus 2019 (COVID-19), causa una enfermedad con presentación clínica variable, desde pacientes asintomáticos hasta cuadros infecciosos respiratorios graves. Estudios recientes han demostrado que una parte de los pacientes pediátricos presentan semanas después del contacto con el virus una respuesta inmunitaria exacerbada, conocida como síndrome inflamatorio multisistémico pediátrico (SIM-P). Objetivo: Conocer las características del SIM-P en el contexto de la pandemia de COVID-19 en niños. Metodología: Revisión bibliográfica integrativa realizada en las siguientes bases de datos: PUBMED/Medline, Periódicos/CAPES y SciELO, utilizando los términos "Síndrome Inflamatorio Multisistémico Pediátrico" y "COVID-19". Criterios de inclusión: estudios publicados entre marzo de 2020 y octubre de 2021, sin restricción de idioma, excluyendo noticias, notificaciones, comentarios o cartas de presentación. Resultados: Los pacientes suelen ser de edad avanzada, predominantemente hispanos, latinos y afrodescendientes. Los síntomas incluyen fiebre, lesiones cutáneo-mucosas, fatiga, mialgia, síntomas gastrointestinales, respiratorios, cardiovasculares y neurológicos y, clínicamente, presenta similitudes con la enfermedad de Kawasaki. Se cree que la enfermedad se desencadena por un proceso mediado por anticuerpos y/o inmunocomplejos en respuesta a una infección previa, que da lugar a una intensa respuesta inflamatoria sistémica con aumento de citocinas proinflamatorias como IL-1, IL-6, TNF- α . Los pacientes fueron tratados con inmunomoduladores y esteroides y la mayoría mostró una mejoría de los síntomas en pocos días. Conclusión: SARS-CoV-2 tiene un papel central en el desarrollo de SIM-P y por lo tanto, siendo importante la identificación temprana y el diagnóstico de SIM-P para tratar a los pacientes y prevenir las complicaciones de manera eficaz.

PALABRAS CLAVE: Citocinas. Inflamación. Coronavirus. SIM-P.

INTRODUÇÃO

Os coronavírus são vírus que circulam nas populações há muito tempo, causando quadros infecciosos diversos, e um novo subtipo foi encontrado inicialmente na cidade de Wuhan na China, em dezembro de 2019. Acredita-se que os primeiros casos ocorreram entre consumidores e comerciantes de um mercado atacadista de frutos do mar e animais selvagens vivos e mortos. Informações relatam que os primeiros infectados tiveram contato direto com vísceras e fluidos desses animais, que estavam contaminados com o vírus (SANTOS B; SANTOS F; RIBEIRO, 2020).

Rapidamente, em poucos meses, a doença cresceu, avançou e disseminou-se em todos os continentes, especialmente na Europa, com destaque para Itália, Espanha, Reino Unido e França, e na América, com maior proporção nos Estados Unidos e Brasil. Diante disso, em março de 2020, a Organização Mundial de Saúde (OMS) decretou o surto da doença como uma pandemia, que mudou drasticamente a vida das pessoas em todo o mundo (FARIAS et al., 2021).

O primeiro caso no Brasil foi confirmado em 26 de fevereiro de 2020, na cidade de São Paulo, e rapidamente o vírus alcançou todas as cinco regiões do país. Até a data de 31/10/2021, o Brasil



RECIMA21 - REVISTA CIENTÍFICA MULTIDISCIPLINAR ISSN 2675-6218

A SÍNDROME INFLAMATÓRIA MULTISSISTÊMICA PEDIÁTRICA (SIM-P) RELACIONADA À COVID-19: UM ALERTA NECESSÁRIO
Paulo Vitor Gadelha Oliveira, Elise Lardo Leitão, Filipe Palauro Recla, Gilson Gabriel da Silva Barreto,
Jorgeane Francisca Soares Pereira, Júlio Cesar de Castro e Silva Filho, Monique Benemerita Vilela Gomes,
Tarcisio Meirelle Aurélio França Junior, Italo Rossi Roseno Martins

registrou quase 22 milhões de casos e mais de 600 mil mortes, segundo informações do Ministério da Saúde (MS), sendo o terceiro país em maior número de casos e o segundo em número de mortes.

O vírus SARS-CoV-2 (*severe acute respiratory syndrome coronavirus-2*), responsável pela COVID-19, causa uma doença que tem apresentação clínica variável, desde assintomáticos até quadros infecciosos graves. Os sintomas mais comuns da COVID-19 são: tosse, febre, coriza, dor de garganta, dispneia, perda de olfato (anosmia), alteração do paladar (ageusia), distúrbios gastrointestinais (náuseas/ vômitos/ diarreia), astenia e hiporexia. Os pacientes mais predispostos a complicações e agravos da doença fazem parte de grupos de risco, a exemplo de idosos, portadores de doenças crônicas e imunocomprometidos (PANARO *et al.*, 2021).

Observou-se que crianças e jovens quando infectadas apresentavam predominantemente doença assintomática ou oligossintomática. No entanto, estudos mais recentes apontaram que um percentual considerável dos pacientes pediátricos tiveram uma evolução mais grave da infecção por COVID-19, decorrente de uma predisposição e associação a uma resposta imunológica exacerbada, conhecida como Síndrome Inflamatória Multissistêmica Pediátrica (SIM-P), em inglês *Multisystem Inflammatory Syndrome in Children and adolescents* (MIS-C) ou *Pediatric inflammatory multisystem syndrome* (PIMS) ou *Pediatric Multisystem Inflammatory Syndrome Temporally Associated with COVID-19* (PIMS-TS) (SHARMA *et al.*, 2021).

A SIM-P consiste em uma resposta inflamatória sistêmica significativa que acomete principalmente crianças maiores de 5 anos de idade, predominando entre a população afrodescendente. Apresenta sintomatologia semelhante à doença de Kawasaki (DK), à síndrome de choque associada à síndrome de Kawasaki, à síndrome de ativação macrofágica e à síndrome de choque tóxico. A doença de Kawasaki acontece em crianças e possui manifestações clínicas como febre, erupção cutânea polimórfica, conjuntivite não exsudativa, entre outros (SANTOS B; SANTOS F; RIBEIRO, 2020).

Dessa forma, este trabalho propõe-se a caracterizar a SIM-P no contexto da pandemia da COVID-19, principalmente nas fases iniciais quando não havia vacinação na população pediátrica, visto que vários relatos fomentaram a hipótese de que a SIMP parecia se desenvolver dias ou semanas depois de uma infecção aguda pelo SARS-CoV-2. Nesse sentido, serão discutidos os mecanismos fisiopatológicos relacionados à resposta imune do organismo dos pacientes ao vírus e suas repercussões associadas.

MÉTODO

O estudo é uma revisão integrativa da literatura, modelo escolhido porque permite a leitura, comparação e reflexão sobre a abordagem e as informações produzidas por diversas fontes.

A pergunta norteadora da pesquisa foi: qual o panorama de entendimento científico atual sobre a síndrome inflamatória multissistêmica pediátrica relacionada à COVID-19? Nesse sentido, foram feitas buscas em plataformas reconhecidas, a saber, *Scientific Electronic Library Online*

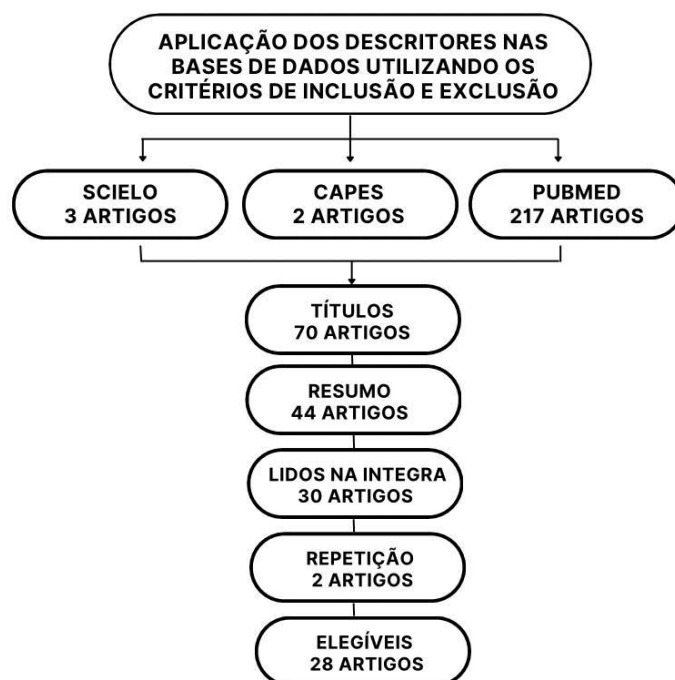


RECIMA21 - REVISTA CIENTÍFICA MULTIDISCIPLINAR ISSN 2675-6218

A SÍNDROME INFLAMATÓRIA MULTISSISTÊMICA PEDIÁTRICA (SIM-P) RELACIONADA À COVID-19: UM ALERTA NECESSÁRIO
Paulo Vitor Gadelha Oliveira, Elise Lardo Leitão, Filipe Palauro Recla, Gilson Gabriel da Silva Barreto,
Jorgeane Francisca Soares Pereira, Júlio Cesar de Castro e Silva Filho, Monique Benemerita Vilela Gomes,
Tarcísio Meirelle Aurélio França Junior, Italo Rossi Roseno Martins

(SciElo), portal de periódicos da Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (CAPES) e *U.S. National Library of Medicine* (PubMed). Os descritores utilizados na busca foram previamente consultados nos Descritores em Ciências da Saúde (DeCs) e são: COVID-19, doença de Kawasaki, SARS-COV-2 e síndrome multissistêmica inflamatória. Além disso, também foram consultados descritores no *Medical Subject Headings* (Mesh), são eles: MIS-C, COVID-19, *Kawasaki disease* e SARS-COV-2.

Figura 1: Seleção dos artigos



Fonte: autoria própria

Por se tratar de uma temática extremamente atual, foram selecionados estudos clínicos publicados entre março de 2020 e outubro de 2021, sem restrição de idioma e localização. Excluíram-se notícias, notificações, comentários e cartas de apresentação. Como critérios de inclusão definiu-se estudos clínicos e/ou que avaliassem o mecanismo fisiopatológico da SIM-P com acesso integral aos resultados. Excluíram-se os trabalhos que não abordassem a SIM-P como temática central ou que não estivessem disponíveis na íntegra.

As buscas na SciElo (n=3), CAPES (n=2) e PubMed (n=217) resultaram em 222 publicações. 70 publicações foram escolhidas após a leitura dos títulos e dessas 44 foram pré-selecionadas para a leitura dos resumos, restando após a leitura 30 artigos que foram lidos na íntegra. No processo, dois foram excluídos da pesquisa por repetição de informações já registradas, restando, então, 28 artigos para composição final do texto. Com relação aos aspectos éticos, todas as informações presentes nesse estudo respeitaram os conceitos éticos dos autores, o que pode ser confirmado pela busca, tendo em vista que os artigos estão em domínio público.



RESULTADOS E DISCUSSÃO

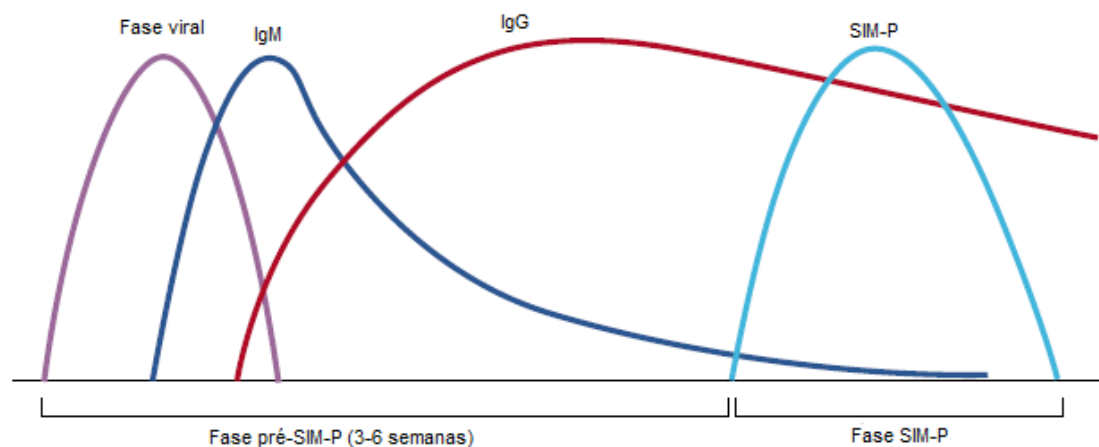
EPIDEMIOLOGIA

As crianças são menos propensas a serem infectadas pelo SARSCoV2 e, mesmo assim, geralmente desenvolvem uma doença leve caracterizada por febre baixa, dor abdominal e diarreia e leve envolvimento do trato respiratório superior (PANARO *et al.*, 2021). O fenômeno da SIM-P foi inicialmente documentado na Europa e na América do Norte, embora casos em outras partes do mundo também tenham começado a surgir. As etnias mais afetadas incluem descendentes de africanos ou afro-caribenhos, bem como hispânicos/ latinos. Isso está em contraste com DK, que é tipicamente prevalente no leste da Ásia (FAROOQ *et al.*, 2021).

Logo após o primeiro pico de SARS-CoV-2 na Itália, Verdoni *et al.* relataram um pico incomum de crianças apresentando algumas manifestações da DK, mas com características atípicas, como idade avançada de início, alta incidência de choque cardiogênico e miocardite e sintomas abdominais (PANARO *et al.*, 2021). Apesar das aparentes semelhanças entre SIM-P e doença de Kawasaki, existem importantes diferenças epidemiológicas e clínicas. A DK é tipicamente uma doença de crianças menores de 5 anos de idade, enquanto SIM-P foi relatada em uma ampla faixa etária de 1,6 a 20 anos, com idade média de 6 a 11 anos (SHARMA *et al.*, 2021).

Dados epidemiológicos mostrando um pico de casos de SIM-P logo após o pico de infecção por SARS-CoV-2 na população em geral, e a observação de que a maioria dos pacientes com SIM-P tem swabs nasofaríngeos negativos, mas sorologia positiva para SARS-CoV2 apontam para um pós-evento infeccioso. Acredita-se que a SIM-P ocorra 2 a 6 semanas após a infecção por SARS-CoV2, embora a demonstração definitiva de uma infecção anterior em crianças com SIM-P nem sempre seja possível (PANARO *et al.*, 2021). Devido a esse intervalo de tempo, a SIM-P está associada a uma forte resposta de IgG de proteína anti-pico, mas a uma resposta de IgM fraca (SHARMA *et al.*, 2021).

Figura 2: A relação temporal entre a infecção por SARS-CoV-2 e o desenvolvimento de SIM-P



Fonte: Adaptado de Sharma *et al.*, (2021)



RECIMA21 - REVISTA CIENTÍFICA MULTIDISCIPLINAR ISSN 2675-6218

A SÍNDROME INFLAMATÓRIA MULTISSISTÊMICA PEDIÁTRICA (SIM-P) RELACIONADA À COVID-19: UM ALERTA NECESSÁRIO
Paulo Vitor Gadelha Oliveira, Elise Lardo Leitão, Filipe Palauro Recla, Gilson Gabriel da Silva Barreto,
Jorgeane Francisca Soares Pereira, Júlio Cesar de Castro e Silva Filho, Monique Benemerita Vilela Gomes,
Tarcísio Meirelle Aurélio França Junior, Italo Rossi Roseno Martins

Um estudo observacional, multicêntrico, parte retrospectivo, parte prospectivo, realizado por Lima-Setta *et al.*, (2021) em 17 unidades e terapia intensiva pediátrica de cinco estados do Brasil, entre março e agosto de 2020, analisou pacientes na faixa etária de 1 mês a 19 anos que preencheram critérios para SIM-P. Ao todo, 56 pacientes foram analisados e a infecção por SARS-CoV-2 pôde ser confirmada em 55% dos pacientes. O principal fenótipo inflamatório multissistêmico na apresentação foi a doença semelhante a Kawasaki (46%) e Kawasaki incompleta (29%), seguido por disfunção cardíaca aguda (18%), síndrome do choque tóxico (5%) e síndrome de ativação de macrófago (2%).

Outro estudo observacional feito por Farias *et al.*, (2021) forneceu uma descrição detalhada de todos os casos de SIM-P temporariamente associados ao COVID-19 relatados entre 1º de maio e 31 de dezembro de 2020, no Estado do Ceará, seguindo a definição de caso do Ministério da Saúde e da OMS. Um total de 64 casos foram incluídos no estudo, com 2 mortes relatadas (taxa de letalidade de 3,1%). Cerca de 48% dos pacientes eram do sexo masculino e a idade mediana foi de 7 anos (variando de 0 a 16 anos). A maioria dos casos teve testes positivos, seja reação em cadeia da polimerase com transcrição reversa em tempo real (RT-PCR) e/ou teste de antígeno, de amostras nasofaríngeas e menos frequentemente testes sorológicos para SARS-CoV-2.

Dessa forma, alguns estudos são capazes de ilustrar esse cenário, a exemplo de Toubiana *et al.*, (2020), que em seu estudo observacional realizado em um hospital francês, vinte e uma crianças foram analisadas, e dessas, nove relataram terem tido sintomas de COVID-19 e quatorze relataram que tiveram contato domiciliar com pessoas que contraíram COVID-19. De acordo com este estudo, houve uma média de 45 dias entre o desaparecimento de sintomas de COVID-19 e o aparecimento de sintomas bastante parecidos aos da DK. Os anticorpos IgG contra SARS-COV-2 foram detectados em 90% do grupo. Apenas 24% dos pacientes apresentavam sobrepeso, o que não sustenta a hipótese que a obesidade seria um fator de risco.

SINTOMATOLOGIA E AGRAVOS

O quadro clínico pode ser amplo, em termos de manifestações orgânicas e gravidade (PANARO *et al.*, 2021). Como principais sintomas observa-se: febre persistente (maior que 38,5 °C), erupção cutânea (rash), dor abdominal, diarreia, distensão abdominal, náuseas e vômitos, conjuntivite, confusão mental (torpor e coma), síncope, cefaleia, encefalopatia, irritabilidade, sintomas respiratórios, sendo eles bem menos comuns que na COVID-19, como: tosse, dispneia, rinorreia e congestão nasal; odinofagia, linfadenopatia, coagulopatia, lesão renal aguda, mialgia, fadiga, queilite, edema de língua, dor de garganta, alterações em membranas mucosas, edema região cervical, edema de mãos e pés e exantema polimorfo (CAMPOS *et al.*, 2020).

Godfred-Cato *et al.* identificaram recentemente 3 categorias não exclusivas de pacientes dentro da SIM-P: Classe 1, com aumento das manifestações gastrointestinais e neurológicas, também denominada SIM-P “verdadeiro” ou clássico; Classe 2 ou “COVID agudo”, a maioria positiva



RECIMA21 - REVISTA CIENTÍFICA MULTIDISCIPLINAR ISSN 2675-6218

A SÍNDROME INFLAMATÓRIA MULTISSISTÊMICA PEDIÁTRICA (SIM-P) RELACIONADA À COVID-19: UM ALERTA NECESSÁRIO
Paulo Vitor Gadelha Oliveira, Elise Lardo Leitão, Filipe Palauro Recla, Gilson Gabriel da Silva Barreto,
Jorgeane Francisca Soares Pereira, Júlio Cesar de Castro e Silva Filho, Monique Benemerita Vilela Gomes,
Tarcísio Meirelle Aurélio França Junior, Italo Rossi Roseno Martins

para SARS-CoV-2 pela reação em cadeia da polimerase (PCR) e negativa pela sorologia; e Classe 3 ou “DK-like”, com fenótipo semelhante ao da DK pré-pandêmica (ESTEVE-SOLE *et al.*, 2021).

O envolvimento neurológico é bastante comum, descrito em até 20% dos pacientes acometidos, com gravidade variável, desde irritabilidade e meningismo até encefalopatia grave. Os pacientes também podem apresentar insuficiência renal. Mais notavelmente, os sintomas respiratórios raramente são descritos, e isso pode ajudar a diferenciar a SIM-P do COVID-19 grave (PANARO *et al.*, 2021). Uma metanálise realizada por Lo e Chen (2021) reforçou a ocorrência de sintomas oculares ao analisar 32 estudos que totalizaram 1458 pacientes, dentre os quais 48% apresentaram conjuntivite.

Uma revisão sistemática de 54 artigos feita por Kornitzer *et al.*, (2021) continha informações de um total de 4.811 crianças, 4.268 (88,71%) das quais apresentaram COVID-19 típico e 543 (11,29%) das quais apresentaram SIM-P. Em termos de características gerais, dor de garganta, falta de ar e tosse foram mais associados a uma apresentação típica de COVID-19 do que SIM-P. Todas as outras variáveis (sexo masculino, febre, erupção cutânea, fadiga, mialgia/ mal-estar, náuseas/ vômitos, diarreia, internação em unidade de terapia intensiva (UTI), choque séptico, linfocitopenia e tomografia computadorizada de tórax anormal) foram mais associadas com SIM-P do que com COVID-19 típico. A febre foi o sintoma mais comum em todas as populações pediátricas, embora não fosse onipresente. Curiosamente, dois dos sintomas comumente anunciados como “clássicos” para COVID-19 (tosse e anosmia) eram raros em crianças. Tais dados são úteis, pois além de observar quais sintomas mostram maior associação com SIM-P, a ausência destes, pode permitir a garantia de que a possibilidade de SIM-P é baixa.

Godfred-Cato *et al.* observaram que entre pacientes com SIM-P classificados como COVID-19 agudo, o acometimento respiratório foi evidenciado por tosse, falta de ar, pneumonia e síndrome do desconforto respiratório agudo (SDRA), indicando que suas doenças podem ter sido principalmente COVID-19 agudo ou uma combinação de COVID-19 agudo e SIM-P. Mais de 50% das crianças com SIM-P desenvolvem algum tipo de envolvimento cardíaco, definido por elevação de biomarcadores cardíacos, disfunção miocárdica sistólica ou diastólica ou mesmo choque (SCHLAPBACH *et al.*, 2021). A miocardite parece ser a manifestação cardíaca mais comum: mais de um terço dos pacientes relatados na literatura apresentava função cardíaca deprimida com gravidade variável, sendo esta a principal causa de internação na UTI (PANARO *et al.*, 2021).

Um estudo observacional retrospectivo feito por Grimaud *et al.*, (2020) em 4 centros acadêmicos de atendimento terciário em Paris definiu a miocardite aguda com base nos seguintes critérios: troponina elevada, elevação ou depressão do segmento ST no eletrocardiograma, anormalidades da motilidade regional da parede com diminuição da função ventricular esquerda na ecocardiografia. Já os pacientes com choque foram classificados com base na presença de taquicardia somada a pelo menos um dos sinais: hipotensão arterial sistêmica, extremidade fria, diminuição do pulso periférico, tempo de enchimento capilar > 3 segundos, oligúria ou lactato arterial



RECIMA21 - REVISTA CIENTÍFICA MULTIDISCIPLINAR ISSN 2675-6218

A SÍNDROME INFLAMATÓRIA MULTISSISTÊMICA PEDIÁTRICA (SIM-P) RELACIONADA À COVID-19: UM ALERTA NECESSÁRIO
Paulo Vitor Gadelha Oliveira, Elise Lardo Leitão, Filipe Palauro Recla, Gilson Gabriel da Silva Barreto,
Jorgeane Francisca Soares Pereira, Júlio Cesar de Castro e Silva Filho, Monique Benemerita Vilela Gomes,
Tarcísio Meirelle Aurélio França Junior, Italo Rossi Roseno Martins

> 2 mmol/L. O resultado das manifestações cardíacas parece ser muito bom em pacientes com SIM-P, pois a maioria dos casos apresenta resolução em poucas semanas, provavelmente devido ao tratamento agressivo que a maioria dos pacientes recebe (PANARO *et al.*, 2021).

Existem, também, semelhanças da SIM-P com a síndrome de Kawasaki. Contudo, embora sejam lembradas mais por suas semelhanças, existem diferenças entre elas, entre as quais estão a presença de sintomas gastrointestinais, como dor abdominal mais intensa, vômito e diarreia, maior incidência de choque e disfunção miocárdica, marcadores inflamatórios mais elevados, envolvimento de múltiplos órgãos e a prevalência de uma faixa etária mais elevada na SIM-P (BEREZIN, 2020). Uma revisão feita por Sharma *et al.*, (2021) também mostrou que embora a SIM-P tenha algumas características que se sobrepõem à DK, são síndromes distintas que diferem em alguns aspectos, como evidenciado na tabela 1.

Tabela 1: Comparação entre doença de Kawasaki e SIM-P

	DK	SIM-P
FAIXA ETÁRIA	6 meses a 5 anos	6-11 anos
RAÇA OU ETNIA	Predomina em Asiáticos	Predomina em hispânicos e africanos
SEMELHANÇAS CLÍNICAS	Febre, erupção cutânea, linfadenopatia cervical, sintomas neuroológicos, alterações nas extremidades	
DIFERENÇAS CLÍNICAS	Incidência alta de injeção conjuntival e alterações da mucosa oral	Incidência alta de sintomas gastrointestinais, miocardite, choque e coagulopatia
INÍCIO DOS SINTOMAS	Precedido de possível infecção viral ou bacteriana	Início 3-6 semanas após a exposição ao SARS-CoV-2

Fonte: adaptado de Sharma *et al.*, (2021)

Um quarto a metade dos pacientes com SIM-P atendem a todos os critérios para o diagnóstico da doença de Kawasaki. Sem evidências de exposição prévia ao SARS-CoV-2 nesses pacientes, pode não ser possível diferenciá-los daqueles com doença de Kawasaki clássica (SHARMA *et al.*, 2021). Um estudo observacional, retrospectivo e multicêntrico realizado por Cattalini *et al.*, (2021) classificou os pacientes em dois grupos: 1) doença de Kawasaki (DK) completa ou incompleta, com base no preenchimento dos critérios da *American Heart Association* e 2) síndrome multi-inflamatória tipo DK, denominados KAWA-COVID, baseado na presença de: febre persistente (> 48 h), linfopenia e evidência de disfunção de um ou múltiplos órgãos com outros sintomas clínicos, exames laboratoriais adicionais ou de imagem e exclusão de qualquer outra causa microbiana.



RECIMA21 - REVISTA CIENTÍFICA MULTIDISCIPLINAR ISSN 2675-6218

A SÍNDROME INFLAMATÓRIA MULTISSISTÊMICA PEDIÁTRICA (SIM-P) RELACIONADA À COVID-19: UM ALERTA NECESSÁRIO
Paulo Vitor Gadelha Oliveira, Elise Lardo Leitão, Filipe Palauro Recla, Gilson Gabriel da Silva Barreto,
Jorgeane Francisca Soares Pereira, Júlio Cesar de Castro e Silva Filho, Monique Benemerita Vilela Gomes,
Tarcisio Meirelle Aurélio França Junior, Italo Rossi Roseno Martins

Observou-se que a principal complicação em pacientes com DK foi a ocorrência de aneurismas de artérias coronárias, enquanto os pacientes com KAWA-COVID apresentaram maior risco de desenvolver miocardite com insuficiência cardíaca e manifestações relacionadas, como insuficiência valvular.

Fabi *et al.*, (2021) realizaram um estudo multicêntrico prospectivo transversal incluindo todos os pacientes consecutivos de 0 a 17 anos diagnosticados com DK e SIM-P de abril de 2020 a abril de 2021 em dois departamentos pediátricos em Bolonha, na Itália. Mais de 60% dos pacientes com SIM-P apresentaram dano cardíaco inicial, na maioria dos casos com disfunção ventricular esquerda, necessitando de suporte inotrópico e níveis extremamente elevados de troponina. Esse achado, juntamente com a melhora da função miocárdica e dos marcadores de lesão cardíaca logo após o tratamento imunomodulador, pode sugerir que o dano cardíaco provavelmente se deve ao atordoamento miocárdico induzido pela tempestade de citocinas e à vasoplegia arterial, e não necessariamente à lesão citotóxica direta na SIM-P. A incidência de anomalias coronarianas foi semelhante entre as duas doenças durante a fase aguda e regrediram na maioria dos casos de SIM-P logo após o tratamento, enquanto tenderam a persistir na DK.

De acordo com um levantamento feito por Viner e Whittaker (2020) no sistema de saúde inglês, após a análise de 37 pacientes com SIM-P, podem-se apontar sinais e sintomas e sua respectiva frequência descritos na tabela 2. Já em outro estudo, realizado na França por Toubiana *et al.*, (2020) com pacientes de idade entre três e dezesseis anos (idade média de 7,9 anos), 52% preencheram os critérios para doença de Kawasaki completa e 48% para doença de Kawasaki incompleta.

A doença de Kawasaki incompleta é marcada por febre inexplicada por cinco dias ou mais associada a dois ou três dos critérios clínicos de DK clássica (conjuntivite não exudativa, alterações dos lábios ou da cavidade oral, linfadenopatia cervical, erupção cutânea polimórfica, alterações de extremidades em fase aguda ou subaguda) (SANTOS, 2020). Com relação às manifestações agudas da doença de Kawasaki, derrame pericárdico ocorreu em 48% dos pacientes, derrame pleural em 14%, miocardite em 76% (TOUBIANA *et al.*, 2020).



RECIMA21 - REVISTA CIENTÍFICA MULTIDISCIPLINAR ISSN 2675-6218

A SÍNDROME INFLAMATÓRIA MULTISSISTÊMICA PEDIÁTRICA (SIM-P) RELACIONADA À COVID-19: UM ALERTA NECESSÁRIO
Paulo Vitor Gadelha Oliveira, Elise Lardo Leitão, Filipe Palauro Recla, Gilson Gabriel da Silva Barreto,
Jorgeane Francisca Soares Pereira, Júlio Cesar de Castro e Silva Filho, Monique Benemerita Vilela Gomes,
Tarcisio Meirelle Aurélio França Junior, Italo Rossi Roseno Martins

Tabela 2: Incidência de sinais e sintomas na SIM-P

SINAIS E SINTOMAS	INCIDÊNCIA
Febre	48%
Choque	75,7%
Rash	56,5%
Vômitos	50%%
Diarreia e dor abdominal	59,5%
Odinofagia	13,5%
Conjuntivite	32,5%
Confusão mental	13,5%
Cefaleia	32,5%
Sintomas respiratórios	32,5%
Edema de extremidades	8%

Fonte: adaptado de Viner, R.; Whittaker, E, (2020)

Em um estudo com 783 pacientes, 68% dos casos exigiram internação em terapia intensiva, 63% necessitaram de suporte inotrópico, 36% dos casos necessitou de alguma forma de suporte respiratório, sendo que 138 foram ventilados mecanicamente, majoritariamente por suporte cardiovascular, 22 precisaram de oxigenoterapia de alto fluxo, 31 necessitaram de oxigenação por membrana extracorpórea (ECMO) e 87 necessitaram de ventilação não-invasiva (RADIA *et al.*, 2020).

FISIOPATOLOGIA

O coronavírus é um vírus de RNA de cadeia simples, dividido em 4 gêneros, a saber; α , β , γ e δ . O gênero β incorpora o vírus SARS-CoV-2 e também é responsável pelo surto anterior de SARS e pela Síndrome Respiratória do Oriente Médio. Das proteínas estruturais presentes na superfície do vírus, destaca-se a proteína Spike (PS), responsável pela entrada do vírus nas células, por meio de suas subunidades S1 e S2. Além disso, o domínio de ligação ao receptor (DLR) da proteína Spike demonstrou ter afinidade pela enzima conversora de angiotensina 2 (ECA2), que pode ser encontrada nos seguintes tecidos de órgãos: intestino delgado e grosso, rins, pulmões, endotélio vascular e testículos (FAROOQ *et al.*, 2021).

Após a ligação ao receptor, a protease da célula hospedeira, como a serina protease 2 transmembrana, cliva a proteína S do SARS-CoV-2 para permitir que ela entre na célula. Na entrada, as proteínas virais sintetizam RNA através da RNA polimerase dependente de RNA. Proteínas estruturais são então formadas e permitem a coleta e liberação de partículas virais (EL-CHAAR, 2020). Um novo papel para CD147, expresso em linfócitos, macrófagos e células dendríticas, foi sugerido para a infecção por COVID-19. De fato, a proteína spike pode interagir com CD147 em células dendríticas e permitir a entrada do vírus (PANARO *et al.*, 2021).



RECIMA21 - REVISTA CIENTÍFICA MULTIDISCIPLINAR ISSN 2675-6218

A SÍNDROME INFLAMATÓRIA MULTISSISTÊMICA PEDIÁTRICA (SIM-P) RELACIONADA À COVID-19: UM ALERTA NECESSÁRIO
Paulo Vitor Gadelha Oliveira, Elise Lardo Leitão, Filipe Palauro Recla, Gilson Gabriel da Silva Barreto,
Jorgeane Francisca Soares Pereira, Júlio Cesar de Castro e Silva Filho, Monique Benemerita Vilela Gomes,
Tarcísio Meirelle Aurélio França Junior, Italo Rossi Roseno Martins

Crianças afetadas com SIM-P apresentaram níveis elevados de imunoglobulina G (IgG) no sangue, o que era indicativo de infecção passada, apoiando a ideia de que SIM-P é um fenômeno pós-infeccioso. Um estudo recente encontrou níveis aumentados de títulos de IgG, IgA e IgM especificamente contra a proteína Spike várias semanas após a alta. Além disso, a imunopatogênese da SIM-P pode ser ligada à proteína Spike. Alguns estudos sugeriram seu comportamento como um superantígeno, semelhante ao da enterotoxina do *Staphylococcus aureus*, que por sua vez poderia ativar a tempestade de citocinas, levando a um estado hiperinflamatório (FAROOQ *et al.*, 2021).

Existem 3 razões propostas pelas quais as crianças têm uma incidência reduzida e um curso mais brando do COVID-19 até o momento: (1) o receptor ECA2 pode não estar totalmente desenvolvido, reduzindo a ligação do SARS-CoV-2 às células hospedeiras humanas; (2) a preparação da resposta imune da criança devido a uma maior exposição a outros vírus pode fornecer um maior número de anticorpos contra SARS-CoV-2; e (3) o sistema imunológico subdesenvolvido de uma criança pode não responder tão fortemente aos patógenos em comparação com os adultos (EL-CHAAR, 2020).

Um mecanismo alternativo seria o aumento dependente de anticorpos (ADE), que foi relatado com outros coronavírus. Este é um fenômeno paradoxal no qual a ligação de anticorpos não neutralizantes a um vírus aumenta a entrada nas células hospedeiras, resultando em doença mais grave em infecções secundárias. Os anticorpos específicos do SARS-CoV-2 podem induzir uma resposta patogênica a um autoantígeno por meio de mimetismo molecular ou podem simplesmente ser marcadores de uma condição inflamatória induzida por vírus (TOLEDO *et al.*, 2020).

Autoanticorpos IgG e IgA ocorrem em pacientes com SIM-P e reconhecem antígenos gastrointestinais, de mucosa, de células imunes e endoteliais. Embora a funcionalidade desses autoanticorpos e seus papéis na patogênese da SIM-P devam ser investigados, esses resultados podem explicar, pelo menos em parte, o envolvimento de múltiplos sistemas de órgãos na SIM-P e fornecer um indicador para a ativação desregulada de linfócitos B, intensificada autorreatividade e respostas inflamatórias mediadas por imunocomplexos (SHARMA *et al.*, 2021).

Sintomas gastrointestinais (GI) estão presentes em pacientes com COVID-19 em uma porcentagem de até 50%. Embora a patogênese ainda esteja sendo investigada, o dano tecidual viral direto é um mecanismo plausível de lesão por meio da proteína da enzima conversora de angiotensina 2 (ECA2). Outro mecanismo potencial pode envolver citocinas pró-inflamatórias que podem alterar o eixo intestino-cérebro e a flora intestinal, devido ao uso de antimicrobianos, infecções concomitantes e a própria doença grave. Uma vez que o SARS-CoV-2 entra no trato gastrointestinal por contato oral ou por ingestão de secreções pulmonares, pode causar citopatia viral em áreas com alta prevalência de ECA2. Assim, o íleo é um dos locais mais comumente envolvidos (CARDUCCI *et al.*, 2020). Em alguns pacientes ainda foi observada a presença de adenite mesentérica e peritonite, detectadas por meio de laparotomia exploratória, ascite, inflamação de cólon e intestino. Os exames



RECIMA21 - REVISTA CIENTÍFICA MULTIDISCIPLINAR ISSN 2675-6218

A SÍNDROME INFLAMATÓRIA MULTISSISTÊMICA PEDIÁTRICA (SIM-P) RELACIONADA À COVID-19: UM ALERTA NECESSÁRIO
Paulo Vitor Gadelha Oliveira, Elise Lardo Leitão, Filipe Palauro Recla, Gilson Gabriel da Silva Barreto,
Jorgeane Francisca Soares Pereira, Júlio Cesar de Castro e Silva Filho, Monique Benemerita Vilela Gomes,
Tarcísio Meirelle Aurélio França Junior, Italo Rossi Roseno Martins

utilizados foram: ultrassonografia, tomografia computadorizada e ressonância magnética (TOUBIANA *et al.*, 2020).

Diferentes mecanismos têm sido propostos para causar envolvimento cardíaco, desde edema miocárdico até atordoamento miocárdico, mas também necrose miocárdica. Um estado inflamatório intenso, mas também estados isquêmicos transitórios secundários à hipoperfusão e hipotensão (nos casos mais graves de SIM-P) podem ser possíveis determinantes do atordoamento cardíaco. Outro possível mecanismo de dano é a invasão direta do SARS-CoV2 no coração: a análise da biópsia post mortem em poucas crianças mostrou miocardite, endocardite, pericardite com necrose de cardiomiócitos; a presença de partículas virais no endotélio, miocárdio, macrófagos miocárdicos, juntamente com microtrombos pulmonares e renais (PANARO *et al.*, 2021).

O envolvimento endotelial na SIM-P resulta no desenvolvimento de dilatações e aneurismas nas artérias coronárias e vasoplegia sistêmica. A análise autóptica de células endoteliais em SIM-P revelou partículas virais, ruptura das paredes capilares e formação de coágulos de fibrina (FABI *et al.*, 2021). As células endoteliais também podem contribuir com mediadores inflamatórios inatos, pois a e-selectina, um marcador de células endoteliais inflamadas, mostra elevação no soro de pacientes com SIM-P (SHARMA *et al.*, 2021).

Consiglio *et al.*, (2020) identificaram autoanticorpos no soro de pacientes contra a proteína endoglina, uma glicoproteína expressa por células endoteliais necessária para que a integridade estrutural das artérias seja regulada. Vários, mas não todos os pacientes com SIM-P tinham níveis elevados de autoanticorpos direcionados à endoglina acima dos níveis médios observados em controles saudáveis. Um subconjunto de pacientes com DK também apresentou níveis elevados de autoanticorpos para endoglina. A expressão da proteína endoglina é vista predominantemente no endotélio vascular, com o músculo cardíaco apresentando a maior expressão de mRNA de todos os tecidos. Os níveis plasmáticos de endoglina foram medidos, mas esses níveis foram elevados em pacientes Kawasaki e SIM-P em comparação com crianças saudáveis, possivelmente indicando que os autoanticorpos para endoglina não são a causa do dano tecidual, mas sim uma consequência dele.

Uma possível hipótese de por que algumas crianças desenvolvem SIM-P é que a imunidade anterior a outros vírus poderia modular suas respostas à infecção por SARS-CoV-2 e dar origem à hiperinflamação por intensificação mediada por anticorpos ou outros mecanismos. Os coronavírus do resfriado comum são particularmente interessantes como possíveis moduladores de respostas imunes ao SARS-CoV-2, devido às suas semelhanças. Focamos nos anticorpos IgG para esses vírus em crianças SIM-P, SARS-CoV-2 positivo, saudáveis e com DK. Descobrimos que os anticorpos IgG para o coronavírus humano HKU1 eram comumente observados, assim como os anticorpos para o betacoronavírus 1, mas os pacientes SIM-P eram os únicos sem anticorpos para qualquer um desses coronavírus comuns. A relevância dessa diferença ainda precisa ser determinada; isso pode refletir o fato de que os pacientes SIM-P são mais velhos do que os outros grupos de crianças analisados, mas



RECIMA21 - REVISTA CIENTÍFICA MULTIDISCIPLINAR ISSN 2675-6218

A SÍNDROME INFLAMATÓRIA MULTISSISTÊMICA PEDIÁTRICA (SIM-P) RELACIONADA À COVID-19: UM ALERTA NECESSÁRIO
Paulo Vitor Gadelha Oliveira, Elise Lardo Leitão, Filipe Palauro Recla, Gilson Gabriel da Silva Barreto,
Jorgeane Francisca Soares Pereira, Júlio Cesar de Castro e Silva Filho, Monique Benemerita Vilela Gomes,
Tarcísio Meirelle Aurélio França Junior, Italo Rossi Roseno Martins

também é possível que a falta de anticorpos IgG para coronavírus comuns module a resposta imune à infecção por SARS-CoV-2 e desempenhe um papel na patogênese da SIM-P (CONSIGLIO *et al.*, 2020).

Podem ser observadas mudanças na estrutura de neutrófilos durante o curso da doença, havendo uma diminuição na expressão de HLA-DR, o que também foi visto na COVID-19. O CD10 (marcador de função imunossupressora e de maturação de neutrófilos) foi diminuído, o que pode indicar efluxo de neutrófilos ativos da medula óssea durante a síndrome. Por outro lado, durante a recuperação, PD-L1 e CD15 (marcadores de ativação em neutrófilos maduros) alcançaram expressão elevada (RADIA *et al.*, 2020).

A apresentação dessa resposta imunológica se dá pela estimulação e ativação sem controle de linfócitos T citotóxicos (CD8+) e, conseqüentemente, pela liberação maciça de proteínas mediadoras pró-inflamatórias (IL-1, IL-6, IL-18, TNF-alfa e IFN-gama). Esses marcadores promovem, no local da inflamação, uma exacerbação da atividade de macrófagos fagocitários que, por meio de um *feedback positivo*, promovem a amplificação da resposta inflamatória e uma maior ativação de células T que liberam mais citocinas gerando, dessa forma, uma “cascata” inflamatória. Alguns autores sugerem dosar ferritina em todos os casos hospitalizados por COVID-19. Valores de ferritina acima de 700 ng/mL devem sempre alertar para o possível diagnóstico de síndrome da tempestade de citocinas da COVID-19 (ROWLEY, 2020).

O sequenciamento de RNA no sangue de crianças com SIM-P revelou regulação aberrante de células NK e CD8⁺ T, com depleção de células NK e ausência de exaustão dependente de células NK de células T CD8⁺ efetoras, o que pode levar à inflamação sustentada (SHARMA *et al.*, 2021). Além disso, na fase aguda da SIM-P foram observados níveis elevados de interleucina-1 β (IL-1 β), IL-6, IL-8, IL-10, IL-17, interferon-gama (IFN- γ) e linfopenia diferencial de subconjuntos de células T e B (FEKETEÁ *et al.*, 2021). Identificamos vários subconjuntos de linhagem de neutrófilos altamente ativados que expressam IL-1 β que desaparecem da circulação periférica após o tratamento com Imunoglobulina Intravenosa (IGIV) em pacientes DK e SIM-P. Além disso, demonstramos que a IGIV pode induzir a morte de neutrófilos *ex vivo*, sugerindo que a IGIV pode suprimir em parte a resposta inflamatória aguda, reduzindo o número de IL-1 β ⁺ e neutrófilos maduros circulantes (ZHU *et al.*, 2020).

Os pacientes SIM-P apresentaram níveis mais elevados de IL-8 durante a fase aguda da doença em comparação com os pacientes DK. Entre suas funções, a IL-8 contribui para induzir a permeabilidade endotelial por induzir a expressão de integrinas, permitindo que os neutrófilos passem pelos vasos para atingir os locais de inflamação e impedindo a formação de coágulos. A IL-10 é a principal citocina imunorreguladora que atua para prevenir uma ativação imune desproporcional que leva à autodestruição dos tecidos do hospedeiro: ao ligar seu receptor aos leucócitos, induz a ativação da via de sinalização Jak-STAT com o efeito de regular negativamente a inflamação. A grande liberação de IL-10 modula a função das células dendríticas e das células apresentadoras de



RECIMA21 - REVISTA CIENTÍFICA MULTIDISCIPLINAR ISSN 2675-6218

A SÍNDROME INFLAMATÓRIA MULTISSISTÊMICA PEDIÁTRICA (SIM-P) RELACIONADA À COVID-19: UM ALERTA NECESSÁRIO
Paulo Vitor Gadelha Oliveira, Elise Lardo Leitão, Filipe Palauro Recla, Gilson Gabriel da Silva Barreto,
Jorgeane Francisca Soares Pereira, Júlio Cesar de Castro e Silva Filho, Monique Benemerita Vilela Gomes,
Tarcísio Meirelle Aurélio França Junior, Italo Rossi Roseno Martins

antígenos em geral, limitando a exposição do antígeno aos linfócitos T, reduzindo a diferenciação de células T virgens em células Th1 e, eventualmente, interrompendo as respostas dos linfócitos T (FABI *et al.*, 2021).

Como a SIM-P geralmente ocorre 3 a 4 semanas após uma infecção por SARS-CoV-2, consiste em uma reação dependente do hospedeiro a infecções anteriores, e isso é compatível com doença mediada por anticorpos e/ou imunocomplexos, especulamos que nessa condição, a vitamina D provavelmente desempenha um papel imunomodulador. A vitamina D modula a imunidade inata e adaptativa e pode potencialmente prevenir ou reduzir as complicações associadas à infecção por SARS-CoV-2, aumentando as concentrações de citocinas anti-inflamatórias (IL-10), citocinas Th2 IL-4 e IL-5, bem como pela redução das concentrações de citocinas pró-inflamatórias: IL-12, interferon-gama (IFN-gama), IL-6, IL-8, fator de necrose tumoral alfa (TNF-alfa) e IL-17 (FEKETE *et al.*, 2021).

Foi sugerido um papel para o sistema complemento na patogênese da SIM-P. Pacientes com SIM-P ou COVID-19 pediátrico apresentam níveis plasmáticos elevados de C5b-9 solúvel em comparação com controles saudáveis. O C5b-9 solúvel é um biomarcador para monitorar a atividade da via terminal do complemento, e níveis elevados sugerem ativação do complemento e disfunção endotelial. Notavelmente, embora os pacientes com SIM-P e COVID-19 pediátrico tenham níveis semelhantes de anticorpos IgG ativadores de complemento para a proteína S de SARS-CoV-2, aqueles com SIM-P têm assinaturas autorreativas aprimoradas de IgG (SHARMA *et al.*, 2021).

Em vários pequenos estudos, o perfil imunológico comparativo de crianças com SIM-P e DK foi realizado para diferenciar entre essas duas entidades de doença. A SIM-P está associada a linfopenia, contagens mais baixas de leucócitos e células T CD4⁺ virgens e aumento das subpopulações de células T de memória central e efetora, em comparação com a DK. A IL-17 é um mediador da inflamação na DK, mas é menos proeminente na SIM-P. Em uma comparação dos perfis de citocinas, os níveis de IFN- γ circulante foram significativamente maiores em pacientes com formas graves de SIM-P do que naqueles com SIM-P mais leve ou DK (SHARMA *et al.*, 2021).

Decidimos contrastar os perfis de autoanticorpos em pacientes com SIM-P e DK, uma vez que existem semelhanças na apresentação dessas condições, mas também diferenças claras. A DK envolve inflamação de artérias de calibre médio, como as artérias coronárias, enquanto os pacientes com SIM-P parecem ter uma apresentação mais difusa envolvendo intestino, miocárdio e cérebro. Em nossa coorte, descobrimos que os pacientes com DK apresentam biomarcadores plasmáticos elevados de dano arterial em comparação com pacientes com SIM-P (CONSIGLIO *et al.*, 2020).

Comparamos os perfis de autoanticorpos para identificar os alvos de autoanticorpos mais diferentes entre os pacientes de Kawasaki e SIM-P. Embora houvesse um número de alvos regulados diferencialmente, os autoanticorpos para EDIL3 foram mais claramente expressos em pacientes com DK em comparação com SIM-P. O gene que codifica essa proteína já foi associado à DK, e a proteína alvo é uma glicoproteína estrutural nas paredes dos vasos arteriais que é regulada em resposta à lesão vascular. Uma função do EDIL3 é inibir o recrutamento de células inflamatórias e o



RECIMA21 - REVISTA CIENTÍFICA MULTIDISCIPLINAR ISSN 2675-6218

A SÍNDROME INFLAMATÓRIA MULTISSISTÊMICA PEDIÁTRICA (SIM-P) RELACIONADA À COVID-19: UM ALERTA NECESSÁRIO
Paulo Vitor Gadelha Oliveira, Elise Lardo Leitão, Filipe Palauro Recla, Gilson Gabriel da Silva Barreto,
Jorgeane Francisca Soares Pereira, Júlio Cesar de Castro e Silva Filho, Monique Benemerita Vilela Gomes,
Tarcísio Meirelle Aurélio França Junior, Italo Rossi Roseno Martins

extravasamento através do endotélio, e quando o EDIL3 é interrompido em camundongos, há aumento da infiltração tecidual de neutrófilos e respostas inflamatórias elevadas. Se esses autoanticorpos para EDIL3 são patogênicos na DK ainda precisa ser determinado (CONSIGLIO *et al.*, 2020).

DIAGNÓSTICO

O diagnóstico para a síndrome inflamatória multissistêmica pediátrica é clínico-laboratorial, tendo em vista que além da atenção à sintomatologia já descrita é necessária a realização de exames.

A definição de um caso preliminar de SIM-P, de acordo com a OMS é: crianças e adolescentes entre 0-19 anos com febre por 3 dias ou mais, associado a 2 dos seguintes sintomas: rash ou conjuntivite bilateral não purulenta ou sinais de inflamação muco-cutânea; hipotensão ou choque; características de disfunção miocárdica, pericardite, valvulite ou anormalidades coronarianas; evidência de coagulopatia; problemas gastrointestinais agudos. Também é necessário estar com marcadores de inflamação elevados, não ter nenhuma outra causa microbiana provável e possuir evidência de COVID-19 ou contato provável com portadores desta doença.

Já de acordo com o CDC (*Centers for Disease Control and Prevention*), as características para definir um caso de SIM-P são: jovem com menos de 21 anos, com febre igual ou superior a 38° por 24 horas ou mais, evidência laboratorial de inflamação, evidência clínica de doença grave, com necessidade de hospitalização e com o envolvimento de 2 ou mais órgãos e sem diagnósticos alternativos plausíveis e resultado positivo para infecção atual ou recente pelo SARS-CoV-2 ou exposição ao COVID-19 em até 4 semanas do início dos sintomas.

Uma terceira fonte, o *Royal College of Paediatrics and Child Health* (RCPCH), afirma que um caso de SIM-P pode ser definido por uma criança com febre persistente, inflamação e evidência de disfunção de pelo menos um órgão, com exames complementares corroborando e crianças que se enquadrem no diagnóstico de doença de Kawasaki, total ou parcial, podem ser incluídas. É necessário também excluir qualquer outra causa microbiana, e o PCR para SARS-CoV-2 pode ou não ser positivo. Isso deve ser feito por meio de exames laboratoriais, que confirmem a ausência de outros agentes etiológicos potenciais que não o SARS-CoV-2, para, dessa forma, excluir a possibilidade de diagnósticos diferenciais.

Os principais causadores de um diagnóstico diferencial que poderiam gerar um falso positivo ou até mesmo dificultar o diagnóstico de SIM-P seriam sepse bacteriana causada pelo *Staphylococcus aureus* que causa a síndrome de choque estafilocócico ou por estreptococos do grupo A (*S. pyogenes*) que causa a síndrome do choque tóxico streptocócico (STSS) (CAMPOS *et al.*, 2020).



RECIMA21 - REVISTA CIENTÍFICA MULTIDISCIPLINAR

ISSN 2675-6218

A SÍNDROME INFLAMATÓRIA MULTISSISTÊMICA PEDIÁTRICA (SIM-P) RELACIONADA À COVID-19: UM ALERTA NECESSÁRIO
 Paulo Vitor Gadelha Oliveira, Elise Lardo Leitão, Filipe Palauro Recla, Gilson Gabriel da Silva Barreto,
 Jorgeane Francisca Soares Pereira, Júlio Cesar de Castro e Silva Filho, Monique Benemerita Vilela Gomes,
 Tarcísio Meirelle Aurélio França Junior, Italo Rossi Roseno Martins

Tabela 3: Critérios diagnósticos para SIM-P

DEFINIÇÃO	OMS	CDC	RCPCH
IDADE	0-19	0-21	Crianças
FEBRE	3 dias ou mais	≥38° por 24h ou mais	Persistente
CRITÉRIO CLÍNICO	<p>2 sintomas dentre:</p> <ul style="list-style-type: none"> rash ou conjuntivite bilateral não purulenta ou sinais de inflamação muco-cutânea; hipotensão ou choque sinais de disfunção miocárdica, pericardite, valvulite ou anormalidades coronarianas evidência de coagulopatia problemas gastrointestinais agudos 	Evidência clínica de doença grave e multissistêmica	Inflamação e evidência de disfunção de um órgão ou mais
EXAMES LABORATORIAIS	Marcadores de inflamação elevados	Evidência de inflamação	Inflamação e disfunção de algum órgão
OUTRAS CAUSAS	Precisam ser excluídas	Precisam ser excluídas	Precisam ser excluídas
COVID-19	Infecção ativa, passada ou contato com caso confirmado	Resultado positivo em exames ou exposição ao vírus em até 4 semanas	Pode ou não ter o vírus

Fonte: autoria própria

Faz-se necessária a realização de provas de atividade inflamatória, como hemograma completo para avaliação de alterações hematimétricas, avaliação da função renal, hepática e de vias biliares, proteína C reativa (PCR) e velocidade de hemossedimentação (VHS). Após a confirmação da hipótese por meio dos fatores analisados, é necessária uma nova gama de exames. Devem ser analisados DHL, triglicerídeos, ferritina, PCT, CK, TAP, PTT, Dímero-D, fibrinogênio, troponina, CK-



RECIMA21 - REVISTA CIENTÍFICA MULTIDISCIPLINAR ISSN 2675-6218

A SÍNDROME INFLAMATÓRIA MULTISSISTÊMICA PEDIÁTRICA (SIM-P) RELACIONADA À COVID-19: UM ALERTA NECESSÁRIO
Paulo Vitor Gadelha Oliveira, Elise Lardo Leitão, Filipe Palauro Recla, Gilson Gabriel da Silva Barreto,
Jorgeane Francisca Soares Pereira, Júlio Cesar de Castro e Silva Filho, Monique Benemerita Vilela Gomes,
Tarcísio Meirelle Aurélio França Junior, Italo Rossi Roseno Martins

MB, mioglobina, BNP, além de exames para analisar alterações cardiovasculares como eletrocardiograma, ecocardiograma e radiografia de tórax (CAMPOS *et al.*, 2020).

Schlapbach (2021) também apresentou recomendações para investigação diagnóstica em crianças avaliadas para SIM-P. Na investigação inicial definiu-se como prioridade a realização de hemograma, PCR, provas de função renal e hepática, eletrólitos, hemoculturas e painel respiratório para SARS-CoV-2. A Coleta de gases sanguíneos, lactato, glicose, VHS, coagulograma, D-dímero, ferritina, DHL, albumina, troponinas, CK-MB, fibrinogênio, sorologia para SARS-CoV-2 e exames de imagem ficaram reservados para investigação complementar dos pacientes.

TRATAMENTO

Nakra. *et al.* (2020) propuseram um manejo clínico para a doença, que consiste em: 1. colocar paciente em observação com monitoramento cardiovascular; 2. realizar a avaliação laboratorial; 3. fazer raio-x de tórax e ultrassom ou tomografia abdominais, se necessário; 4. monitoramento com o eletrocardiograma (ECG); 5. realizar ecocardiograma transtorácico; 6. manejo precoce com consulta de especialistas.

Os pacientes com SIM-P são tratados com fortes agentes imunomoduladores (CONSIGLIO *et al.*, 2020). A imunomodulação terapêutica em pacientes SIM-P requer uma abordagem multidisciplinar (SCHLAPBACH *et al.*, 2021). Algumas sociedades científicas propuseram orientações para manejo e tratamento da SIM-P e, embora com pequenas diferenças entre elas, geralmente sugerem adequar o tratamento ao quadro clínico do paciente e manejo geral com o uso de IGIV isoladamente em pacientes com menos doença grave, adicionando corticosteroides sistêmicos (1–2 mg/ kg/ dia IV) em pacientes com evidência de choque (PANARO *et al.*, 2021).

Os autoanticorpos representam um possível mecanismo patogênico na SIM-P e na DK. Os IGIVs podem neutralizar alguns dos efeitos imunopatológicos dos autoanticorpos, enquanto o antagonista do receptor IL-1 recombinante (IL-1RA) neutraliza a forte resposta de IL-1 induzida por células endoteliais que são danificadas por autoanticorpos e complemento. Os corticosteróides fornecem imunossupressão mais geral, mas o mecanismo de ação em SIM-P para esses tratamentos ainda precisa ser determinado (CONSIGLIO *et al.*, 2020).

Em todos os pacientes com SIM-P confirmados tratados com esteróides, os esteróides devem ser reduzidos ao longo de um período de 2 a 6 semanas, dependendo do curso clínico e considerando os níveis clínicos e bioquímicos (como PCR, D-dímero e ferritina). Em pacientes com SIM-P refratários ao tratamento inicial com IGIV e esteróides, e após exclusão de causas alternativas pela equipe multidisciplinar, sugerimos considerar anakinra (IL-1RA). Em pacientes com SIM-P em que não há melhora clínica e bioquímica com o tratamento com anakinra em 24–48 h, a equipe multidisciplinar deve considerar outra terapia de imunomodulação direcionada com tocilizumabe ou infliximabe (SCHLAPBACH *et al.*, 2021).



RECIMA21 - REVISTA CIENTÍFICA MULTIDISCIPLINAR ISSN 2675-6218

A SÍNDROME INFLAMATÓRIA MULTISSISTÊMICA PEDIÁTRICA (SIM-P) RELACIONADA À COVID-19: UM ALERTA NECESSÁRIO
Paulo Vitor Gadelha Oliveira, Elise Lardo Leitão, Filipe Palauro Recla, Gilson Gabriel da Silva Barreto,
Jorgeane Francisca Soares Pereira, Júlio Cesar de Castro e Silva Filho, Monique Benemerita Vilela Gomes,
Tarcísio Meirelle Aurélio França Junior, Italo Rossi Roseno Martins

Choque e manifestações cardiovasculares compreendem um modo predominante de apresentação de SIM-P, e altas doses de glicocorticóides têm sido defendidas e usadas com sucesso em pacientes com choque. A orientação amplamente seguida recomenda a IGIV como terapia de primeira linha em pacientes hospitalizados com SIM-P, com adição de glicocorticóides na presença de choque, doença com risco de órgão ou doença refratária (SHARMA *et al.*, 2021). Em um estudo retrospectivo realizado por Lee et al (2020) com 28 casos confirmados de SIM-P, (71%) recebeu IGIV na dose de 2 g/kg e 61% receberam metilprednisolona em doses variando de 1 a 4 mg/kg/dia. Anakinra foi usado em 5 casos (18%) em doses variando de 5 a 13 mg/kg/dia, tipicamente em pacientes refratários a IGIV e glicocorticóides. Houve melhora clínica em todos os casos, com resolução da febre, suspensão do tratamento inotrópico e melhora dos marcadores inflamatórios. Entre os pacientes estudados, 6 casos com novas anormalidades da artéria coronária foram tratados com IGIV (4 também receberam corticosteroides) e 3 apresentaram normalização do tamanho dos vasos coronários após o tratamento.

Schlapbach *et al.*, (2021) propuseram algumas recomendações para tratamento de crianças com SIM-P: 1) pacientes com sinais de choque ou disfunção orgânica devem ser tratadas empiricamente com terapia antimicrobiana intravenosa de amplo espectro para sepse bacteriana; 2) todos os pacientes SIM-P com choque ou outra disfunção orgânica devem ser transferidos para um centro com disponibilidade de Unidades de Terapia Intensiva Pediátrica especializadas; 3) a oxigenação por membrana extracorpórea deve ser considerada em SIM-P com insuficiência cardíaca, respiratória ou cardiorrespiratória refratária ao tratamento convencional; 4) na ausência de contraindicações, recomendamos iniciar heparina não fracionada IV profilática na dose de 10 U/kg/h em pacientes SIM-P com choque e em qualquer outro paciente SIM-P que necessite de internação em terapia intensiva; 5) Como todos os pacientes com SIM-P, independentemente de seu fenótipo, correm risco de aneurismas da artéria coronária, é razoável administrar ácido acetilsalicílico em baixa dose (3–5 mg/kg, máx. 100 mg) em todos os pacientes, pelo menos por 4-6 semanas até que as anormalidades coronárias sejam descartadas; 6) em caso de envolvimento cardíaco, o acompanhamento cardíaco deve ser realizado pelo menos 3, 6 e 12 meses após a alta.

Com diagnóstico rápido e início do tratamento, os resultados clínicos em nossa coorte de pacientes com SIM-P foram geralmente favoráveis. A duração mediana da internação foi de 8,0 dias (9,5 dias para os pacientes que necessitaram de internação na UTI e 4,0 dias para os pacientes que não receberam cuidados na UTI). Os pacientes tratados com glicocorticoides receberam alta hospitalar com uma redução planejada de esteroides que normalmente durou de 2 a 4 semanas, guiada pela melhora contínua dos sintomas e marcadores sorológicos de inflamação. Todos os pacientes tiveram alta para casa e nenhum morreu (LEE *et al.*, 2020).



RECIMA21 - REVISTA CIENTÍFICA MULTIDISCIPLINAR ISSN 2675-6218

A SÍNDROME INFLAMATÓRIA MULTISSISTÊMICA PEDIÁTRICA (SIM-P) RELACIONADA À COVID-19: UM ALERTA NECESSÁRIO
Paulo Vitor Gadelha Oliveira, Elise Lardo Leitão, Filipe Palauro Recla, Gilson Gabriel da Silva Barreto,
Jorgeane Francisca Soares Pereira, Júlio Cesar de Castro e Silva Filho, Monique Benemerita Vilela Gomes,
Tarcísio Meirelle Aurélio França Junior, Italo Rossi Roseno Martins

CONCLUSÃO

Diante do exposto, evidencia-se a SIM-P como uma reação imunológica complexa e que é capaz de modular vários mecanismos celulares a partir da infecção pelo SARS-CoV2. Os efeitos dessa síndrome, a longo prazo, bem como suas sequelas são desconhecidos e, portanto, os pacientes acometidos, assim como seus responsáveis, devem monitorar quaisquer alterações futuras. Além disso, é essencial que haja um treinamento aos profissionais da saúde para um pronto reconhecimento, diagnóstico da síndrome e, conseqüentemente, início adequado do tratamento, que favorecem um melhor prognóstico.

Ademais, especialmente por sua raridade e correlação com a COVID-19, as discussões e relatos que tratam da fisiopatologia e dos agravos da SIM-P mostram-se muito relevantes no meio técnico-científico, a fim de promover um melhor entendimento dessa condição e, dessa forma, servir como ferramenta para que as entidades médicas elaborem diretrizes terapêuticas padronizadas específicas à SIM-P.

REFERÊNCIAS

BEREZIN, E. N. **Síndrome inflamatória multissistêmica pediátrica (síndrome associada temporalmente ao COVID-19)**. São Paulo: Sociedade de Pediatria de São Paulo, 2020. Disponível em: <https://www.spsp.org.br/2020/05/19/sindrome-inflamatoria-multissistemica-pediatica/>. Acesso em: 10 set. 2020.

BRASIL. **Coronavírus Brasil - Painel coronavírus**. Brasília: Ministério da Saúde, 2023. Disponível em: <https://covid.saude.gov.br/>. Acesso em 04/03/2023.

CAMPOS, Leonardo *et al.* Pediatric inflammatory multisystem syndrome (PIMS) temporally related to SARS-CoV-2. **Residência Pediátrica**, [S. L.], v. 10, n. 2, p. 148-153, 2020.

CARDUCCI, Francesca I. Calò *et al.* Hyperinflammation in Two Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2-Infected Adolescents Successfully Treated With the Interleukin-1 Inhibitor Anakinra and Glucocorticoids. **Frontiers In Pediatrics**, [S. L.], v. 8, p. 1-6, 30 nov. 2020.

CATTALINI, Marco *et al.* Defining Kawasaki disease and pediatric inflammatory multisystem syndrome-temporally associated to SARS-CoV-2 infection during SARS-CoV-2 epidemic in Italy: results from a national, multicenter survey. **Pediatric Rheumatology**, [S. L.], v. 19, n. 1, p. 1-11, 16 mar. 2021.

CDC. **Multisystem Inflammatory Syndrome (MIS-C)**. [S. L.]: Centers for Disease Control and Prevention, 2020. Disponível em: <https://www.cdc.gov/mis-c/>. Acesso em: 04 set. 2020.

CONSIGLIO, Camila Rosat *et al.* The Immunology of Multisystem Inflammatory Syndrome in Children with COVID-19. **Cell**, [S. L.], v. 183, n. 4, p. 968-981, nov. 2020.

EL-CHAAR, Gladys. Pharmacotherapy of Acute COVID-19 Infection and Multisystem Inflammatory Syndrome in Children: current state of knowledge. **Pediatric Allergy, Immunology, And Pulmonology**, [S. L.], v. 33, n. 4, p. 177-189, 1 dez. 2020.



RECIMA21 - REVISTA CIENTÍFICA MULTIDISCIPLINAR ISSN 2675-6218

A SÍNDROME INFLAMATÓRIA MULTISSISTÊMICA PEDIÁTRICA (SIM-P) RELACIONADA À COVID-19: UM ALERTA NECESSÁRIO
Paulo Vitor Gadelha Oliveira, Elise Lardo Leitão, Filipe Palauro Recla, Gilson Gabriel da Silva Barreto,
Jorgeane Francisca Soares Pereira, Júlio Cesar de Castro e Silva Filho, Monique Benemerita Vilela Gomes,
Tarcísio Meirelle Aurélio França Junior, Italo Rossi Roseno Martins

ESTEVE-SOLE, Ana et al. Similarities and differences between the immunopathogenesis of COVID-19–related pediatric multisystem inflammatory syndrome and Kawasaki disease. **Journal Of Clinical Investigation**, [S. L.], v. 131, n. 6, p. 1-10, 15 mar. 2021.

FABI, Marianna *et al.* Multisystem Inflammatory Syndrome Following SARS-CoV-2 Infection in Children: one year after the onset of the pandemic in a high-incidence area. **Viruses**, [S. L.], v. 13, n. 10, p. 1-15, 7 out. 2021.

FARIAS, Luís Arthur Brasil Gadelha et al. Systemic inflammatory syndrome in children during COVID-19 pandemic in Ceará state, northeastern Brazil: an observational study. **Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical**, [S. L.], v. 54, p. 1-6, 2021.

FAROOQ, Ayesha et al. Multisystem Inflammatory Syndrome in Children and Adolescents (MIS-C) under the Setting of COVID-19: a review of clinical presentation, workup and management. **Infectious Diseases: Research and Treatment**, [S. L.], v. 14, p. 1-12, jan. 2021.

FEKETE, Gabriela et al. Vitamin D in Corona Virus Disease 2019 (COVID-19) Related Multisystem Inflammatory Syndrome in Children (MIS-C). **Frontiers In Immunology**, [S. L.], v. 12, p. 1-7, 8 mar. 2021.

GRIMAUD, Marion et al. Acute myocarditis and multisystem inflammatory emerging disease following SARS-CoV-2 infection in critically ill children. **Annals Of Intensive Care**, [S. L.], v. 10, n. 1, p. 1-5, 1 jun. 2020.

GUIDANCE. Paediatric multisystem inflammatory syndrome temporally associated with COVID-19 (PIMS). **Royal College of Paediatrics and Child Health**, 2020. Disponível em: <https://www.rcpch.ac.uk/resources/guidancepaediatricmultisysteminflammatorysyndrometemporally-associated-COVID-19-pims>. Acesso em: 08 set. 2020.

KORNITZER, Jeffrey et al. A Systematic Review of Characteristics Associated with COVID-19 in Children with Typical Presentation and with Multisystem Inflammatory Syndrome. **International Journal Of Environmental Research And Public Health**, [S. L.], v. 18, n. 16, p. 8269, 4 ago. 2021.

LEE, Pui Y. et al. Distinct clinical and immunological features of SARS–CoV-2–induced multisystem inflammatory syndrome in children. **Journal Of Clinical Investigation**, [S. L.], v. 130, n. 11, p. 5942-5950, 5 out. 2020.

LIMA-SETTA, Fernanda *et al.* Multisystem inflammatory syndrome in children (MIS-C) during SARS-CoV-2 pandemic in Brazil: a multicenter, prospective cohort study. **Jornal de Pediatria**, [S. L.], v. 97, n. 3, p. 354-361, maio 2021.

LO, Tzu-Chen; CHEN, Yu-Yen. Ocular and Systemic Manifestations in Paediatric Multisystem Inflammatory Syndrome Associated with COVID-19. **Journal Of Clinical Medicine**, [S. L.], v. 10, n. 13, p. 1-18, 30 jun. 2021.

NAKRA, Natasha et al. Multi-System Inflammatory Syndrome in Children (MIS-C) Following SARS-CoV-2 Infection: review of clinical presentation, hypothetical pathogenesis, and proposed management. **Children**, [S. L.], v. 7, n. 7, p. 69, 1 jul. 2020.

PANARO, Salvatore *et al.* The Spectrum of Manifestations of Severe Acute Respiratory Syndrome-Coronavirus 2 (SARS-CoV2) Infection in Children: what we can learn from multisystem inflammatory syndrome in children (mis-c). **Frontiers In Medicine**, [S. L.], v. 8, n. 747190, p. 1-10, 28 out. 2021.

PEREZ-TOLEDO, M. *et al.* Serology confirms SARS-CoV-2 infection in PCR-negative children presenting with Paediatric Inflammatory Multi-System Syndrome. **MedRxiv** [Preprint], 2020.



RECIMA21 - REVISTA CIENTÍFICA MULTIDISCIPLINAR ISSN 2675-6218

A SÍNDROME INFLAMATÓRIA MULTISSISTÊMICA PEDIÁTRICA (SIM-P) RELACIONADA À COVID-19: UM ALERTA NECESSÁRIO
Paulo Vitor Gadelha Oliveira, Elise Lardo Leitão, Filipe Palauro Recla, Gilson Gabriel da Silva Barreto,
Jorgeane Francisca Soares Pereira, Júlio Cesar de Castro e Silva Filho, Monique Benemerita Vilela Gomes,
Tarcísio Meirelle Aurélio França Junior, Italo Rossi Roseno Martins

RADIA, Trisha et al. Multi-system inflammatory syndrome in children & adolescents (MIS-C): a systematic review of clinical features and presentation. **Paediatric Respiratory Reviews**, [S. L.], v. 38, p. 51-57, jun. 2021.

ROWLEY, A. H. Understanding SARS-CoV-2-related multisystem inflammatory syndrome in children. **Nature Reviews Immunology**, v. 20, n. 8, p. 453-454, 16 jun. 2020.

SANTOS, Bruna Silva dos; SANTOS, Fernanda Silva dos; RIBEIRO, Elaine Rossi. Clinical-epidemiological relation between sars-cov-2 and kawasaki disease: an integrative literature. **Revista Paulista de Pediatria**, [S. L.], v. 39, p. 1-8, 2021.

SCHLAPBACH, Luregn J. et al. Best Practice Recommendations for the Diagnosis and Management of Children With Pediatric Inflammatory Multisystem Syndrome Temporally Associated With SARS-CoV-2 (PIMS-TS; Multisystem Inflammatory Syndrome in Children, MIS-C) in Switzerland. **Frontiers In Pediatrics**, [S. L.], v. 9, p. 1-14, 26 maio 2021.

SHARMA, Chetan et al. Multisystem inflammatory syndrome in children and Kawasaki disease: a critical comparison. **Nature Reviews Rheumatology**, [S. L.], v. 17, n. 12, p. 731-748, 29 out. 2021.

SIMPSON, John M.; NEWBURGER, Jane W. Multisystem Inflammatory Syndrome in Children in Association With COVID-19. **Circulation**, [S. L.], v. 142, n. 5, p. 437-440, 4 ago. 2020.

TOUBIANA, J. et al. Outbreak of Kawasaki disease in children during COVID-19 pandemic: a prospective observational study in Paris, France. **MedRxiv** [Preprint], 2020.

VINER, Russell M; WHITTAKER, Elizabeth. Kawasaki-like disease: emerging complication during the COVID-19 pandemic. **The Lancet**, [S. L.], v. 395, n. 10239, p. 1741-1743, jun. 2020.

WHO, Multisystem inflammatory syndrome in children and adolescents temporally related to COVID-19. **World Health Organization**, 2020. Disponível em: <https://www.who.int/news-room/commentaries/detail/multisystem-inflammatory-syndrome-in-children-and-adolescents-with-COVID-19>. Acesso em: 05 set. 2020.

ZHU, Yanfang P. et al. Immune response to intravenous immunoglobulin in patients with Kawasaki disease and MIS-C. **Journal of Clinical Investigation**, [S. L.], v. 131, n. 20, p. 1-15, 15 out. 2021.