

CAPÍTULO 02

Síndrome Inflamatória Multissistêmica Pediátrica

Beatriz Cassimiro Leandro¹ – Beatriz Guedes¹

Dalva Mendes de Queiroz Carneiro Leão¹ – Ícaro Oliveira Nejaim¹

Isadora Maria Gomes Almeida¹ – Jamilly Andrade de Lima¹

Leonardo Vinícius de Brito Oliveira¹ – Maria Paula de Melo Cavalcanti¹

Milena Lindoso Sá Coutinho¹ – Rebeca Macedo Almeida¹

Caroline Cavalcanti Gonçalves²

¹Discente de Medicina, Universidade Federal de Pernambuco, Campus Acadêmico do Agreste, Núcleo Ciências da Vida, Caruaru-PE

²Docente, Universidade Federal do Pernambuco, Campus Acadêmico do Agreste, Núcleo Ciências da Vida, Caruaru-PE

CAPÍTULO 02

RESUMO

Introdução. O COVID-19 tem trazido consequências na saúde de indivíduos de diversas idades. Epidemiologicamente, o maior impacto ocorre nos idosos. Entretanto, na faixa etária pediátrica, que começou com casos leves, foi detectada a síndrome inflamatória multissistêmica pediátrica (SIM-P). Até o presente momento, crianças negras e hispânicas representaram um número bastante alto de casos, enquanto crianças asiáticas tiveram um número menor (até 23%) e crianças brancas corresponderam a até 25% dos casos. **Metodologia.** A pesquisa foi realizada com a pergunta norteadora: “quais os aspectos envolvidos na síndrome inflamatória multissistêmica pediátrica?”. Foram utilizadas as bases de dados PubMed, MEDLINE e as bibliotecas virtuais do Ministério da Saúde e da Sociedade Brasileira de Pediatria. A busca online ocorreu em dezembro de 2020 e foram utilizados os seguintes Descritores em Ciências da Saúde: “*Multisystem inflammatory syndrome*”, “*MIS-C*”, “*Kawasaki-like syndrome*”, “*children*”, “*pediatric*”, “*COVID-19*” e “*SARS-CoV-2*”, com artigos no idioma inglês e português e foram excluídos relatos de caso, relatos de experiência e editoriais. **Resultados e discussão.** O mecanismo da doença é desconhecido, mas existem hipóteses que envolvem desregulação imunológica, relação com o SARS-Cov-2, predisposição genética de hospedeiros e padrões histopatológicos da síndrome. O caráter hiperinflamatório provoca produção excessiva de proteína C reativa, procalcitonina, VHS e ferritina e parece ser o responsável por desencadear o desequilíbrio na homeostasia. Sobre o quadro clínico, nota-se que a principal manifestação da SIM-P é a febre elevada e persistente. Entretanto, o acometimento gastrointestinal foi algo que chamou atenção dos profissionais de saúde. Os sintomas respiratórios não foram tão prevalentes, mesmo sendo sintomas bastante comuns no quadro de infecção por COVID-19, e o envolvimento mucocutâneo apresentado é um fator desafiador no diagnóstico diferencial da SIM-P. Os pacientes pediátricos com essas manifestações devem passar por uma

série de exames laboratoriais e até mesmo de imagem para investigar o acometimento de órgãos e sistemas, monitorar a resposta inflamatória e para conseguir fechar os critérios diagnósticos necessários para SIM-P. Isso porque essa síndrome apresenta diversas características clínicas e laboratoriais similares com outras patologias, como a doença de Kawasaki e a síndrome do choque tóxico, tornando assim importante a observação minuciosa do paciente e das diferenças entre essas patologias para conseguir definir o diagnóstico do paciente. Após o diagnóstico, a avaliação e o tratamento da SIM-P deverão ser feitos por uma equipe multidisciplinar, englobando reumatologistas, cardiologistas, hematologistas e intensivistas pediátricos. Crianças com sinais e sintomas moderados a graves devem ser internados no hospital. Em relação às crianças com sintomas leves, estas podem receber tratamento ambulatorial desde que o acompanhamento seja garantido e apropriado. Nesse contexto, o manejo dos pacientes pediátricos com SIM-P é determinado, inicialmente, pelo quadro clínico. Entretanto, apesar da apresentação da doença interferir na escolha do tratamento, a maioria dos pacientes com manifestações moderadas a graves se beneficia da terapia antimicrobiana, imunoglobulina intravenosa (IGIV) e terapia antitrombótica profilática. Em pacientes com sinais de choque séptico, a antibioticoterapia empírica deve ser indicada. Crianças com choque e envolvimento cardíaco, como arritmia e função ventricular esquerda deprimida na ecocardiografia, têm a IGIV como indicação, juntamente aos corticosteróides. **Conclusão.** A pandemia da COVID-19 tem trazido consequências na saúde de indivíduos de diversas idades. Na infância, a SIM-P tem chamado atenção dos profissionais de saúde. Essa síndrome se assemelha à doença de Kawasaki, mas diferencia-se por afetar mais adolescentes e crianças maiores de 5 anos. A fisiopatologia ainda é desconhecida. Entretanto, a desregulação imunológica é a principal hipótese.

Palavras-Chave: Infecções por coronavírus; Síndrome de linfonodos mucocutâneos; Inflamação; Pandemias; Criança.

1. INTRODUÇÃO

A pandemia da COVID-19 tem sido intensa em todo o mundo e trazido consequências a curto e longo prazo na saúde de indivíduos de diversas idades. Do ponto de vista epidemiológico, o maior impacto ocorre em idosos (maiores de 60 anos) e pessoas com comorbidades pré-existentes, como hipertensão arterial, diabetes mellitus, asma, tabagismo, obesidade e doenças que causam imunossupressão. Como complicação mais comum em adultos, se destaca a insuficiência respiratória aguda. Já na faixa etária pediátrica, inicialmente foi observado a predominância de quadros infecciosos leves, sem necessidade de intervenção médica. No entanto, em abril de 2020, médicos do Reino Unido relataram que oito crianças previamente hígdas apresentaram choque cardiovascular, febre e hiperinflamação associada ao SARS-CoV-2. Em maio do mesmo ano, os Centros de Controle e Prevenção de Doenças (CDC) nos Estados Unidos emitiram um comunicado nacional relatando casos que atendiam aos critérios da Multisystem Inflammatory Syndrome in Children (MIS-C) ou, em português, Síndrome Inflamatória Multissistêmica Pediátrica (SIM-P). De modo geral, as crianças que evoluíram com essa complicação apresentaram febre e manifestações mucocutâneas muito semelhantes à doença de Kawasaki, Kawasaki incompleto e/ou síndrome do choque tóxico, tendo sido detectado em cerca de 90% delas a presença do RNA viral ou anticorpos contra o vírus, o que caracteriza uma complicação tardia. (FELDSTEIN *et al.*, 2020; SOCIEDADE BRASILEIRA DE PEDIATRIA, 2020)

A doença de Kawasaki é uma vasculite primária aguda que pode causar aneurismas

de artérias coronárias e afeta principalmente lactentes e crianças mais jovens. A SIM-P difere dessa doença, pois, aparentemente, afeta mais adolescentes e crianças maiores de 5 anos, também apresentando maior envolvimento cardiovascular. É interessante destacar que a segunda apresenta uma semelhança clínico-laboratorial importante com a síndrome de liberação de citocinas ou como ficou mais conhecida, Tempestade de Citocinas, quadro grave que leva a progressão da insuficiência respiratória e disfunção de múltiplos órgãos em adultos. Até o presente momento, crianças negras e hispânicas representaram um número bastante alto de casos (até 40%), enquanto crianças asiáticas representaram um número menor (até 23%) e crianças brancas corresponderam a até 25% dos casos. Segundo dados do Reino Unido e dos Estados Unidos, a faixa etária mais acometida pela SIM-P é entre 8 e 11 anos e as comorbidades mais comumente associadas são obesidade e asma. (FELDSTEIN *et al.*, 2020; FILHO & FRIEDMAN, 2020).

Diante desse cenário, no dia 24 de julho de 2020, o Ministério da Saúde implantou o monitoramento nacional da ocorrência da SIM-P, tornando obrigatória a notificação em até 24 horas. No Brasil, até a semana epidemiológica 41 (que foi até o dia 10 de outubro), foram confirmados 486 casos de SIM-P em jovens de 0 a 19 anos, mostrando um aumento de 49 casos e 34 óbitos em relação à semana anterior. Atualmente, é registrada a predominância em crianças e adolescentes do sexo biológico masculino, representando cerca de 55% dos casos, e crianças entre 0 e 4 anos, representando cerca de 40% dos casos. Enquanto isso, crianças de 5 a 9 anos representam cerca de 32% dos casos. Dentre os óbitos, crianças de 0 a 4 anos

CAPÍTULO 02

são as mais afetadas, representando cerca de 59%. (BRASIL, 2020).

2. OBJETIVO

Realizar uma revisão integrativa sobre a síndrome inflamatória multissistêmica pediátrica e sua relação com o COVID-19.

3. METODOLOGIA

O método escolhido para a realização da pesquisa foi revisão integrativa. Na primeira etapa, foi definida a pergunta norteadora: “quais os aspectos envolvidos na síndrome inflamatória multissistêmica pediátrica?”. Na segunda etapa, foram estabelecidos os critérios de inclusão, que seriam artigos em inglês, português e espanhol, os quais estivessem disponíveis completos e online, além de terem sido publicados entre dezembro de 2019 e dezembro de 2020. Ainda nessa etapa, foram determinados os critérios de exclusão, que foram os relatos de caso, relatos de experiência, editoriais e artigos repetidos. Na terceira etapa, foram definidas as plataformas de busca para a pesquisa dos dados, sendo elas a PubMed, MEDLINE e as bibliotecas virtuais do Ministério da Saúde e da Sociedade Brasileira de Pediatria. A busca online ocorreu em dezembro de 2020 e foram utilizados os seguintes Descritores em Ciências da Saúde: “*Multisystem inflammatory syndrome*”, “*MIS-C*”, “*Kawasaki-like syndrome*”, “*children*”, “*pediatric*”, “*Covid-19*” e “*SARS-CoV-2*”. Os descritores selecionados foram combinados a partir da estratégia de

pesquisa por Operadores Booleanos e filtrados por título e resumo.

Após a aplicação dos critérios de inclusão e exclusão na busca, foram encontrados 178 artigos na PubMed e 26 na MEDLINE, dos quais 8 foram excluídos por estarem repetidos em ambas as plataformas, totalizando 196 resultados. Em seguida, foi realizada a leitura dos títulos, resumos e textos completos, a fim de selecionar com base na adequação ao tema. Com isso, 29 artigos e documentos foram considerados elegíveis como literatura base para o presente capítulo. Em seguida, foi realizada uma transcrição sistemática das informações obtidas para facilitar a organização dos dados de forma correta. Além de também terem sido realizadas buscas manuais de outros artigos e documentos de órgãos públicos brasileiros que pudessem acrescentar à produção da pesquisa e que possibilitassem atingir o objetivo do presente estudo.

4. RESULTADOS E DISCUSSÃO

4.1. Fisiopatologia

O mecanismo fisiopatológico central da SIM-P é desconhecido. No entanto, existem teorias e evidências que fornecem suporte para algumas hipóteses, que envolvem desregulação imunológica, relação com o SARS-CoV-2, predisposição genética de hospedeiros e padrões histopatológicos da síndrome.

A principal hipótese está na desregulação imunológica, que pode provocar uma resposta imune anormal ao vírus. Um estudo de coorte que realizou fenotipagem periférica de

CAPÍTULO 02

leucócitos em 25 pacientes com SIM-P, observou um perfil elevado de citocinas, como a interleucina-1 β (IL-1 β), IL-6, TNF- α , IL-8, IL-10, IL-17 e interferon- γ , com destaque para a última, que não parece ter um papel importante na patogênese de doenças que fazem diagnóstico diferencial com a SIM-P (CARTER *et al.*, 2020; LEE *et al.*, 2020). Paralelo à produção excessiva de citocinas, houve também o encontro de números reduzidos de células de defesa, como neutrófilos, monócitos, linfócitos T CD4+ e CD8 +, achados que podem refinar a compreensão fisiopatológica da SIM-P. O caráter hiperinflamatório da síndrome provoca produção excessiva de proteína C reativa, procalcitonina, VHS e ferritina e parece ser o responsável por desencadear o desequilíbrio na hemostasia, marcado principalmente pela elevação do D-dímero, fibrinogênio e tempo de protrombina (LEE *et al.*, 2020).

A participação do vírus na SIM-P também continua desconhecida. Contudo, é evidente que o surgimento da síndrome está diretamente relacionado à infecção prévia pelo SARS-CoV-2. Isso foi corroborado por diversos estudos observacionais realizados globalmente, nos quais a maioria das crianças e adolescentes acometidos possuíam sorologia positiva para o vírus apesar do teste de reação em cadeia da polimerase (RT-PCR) ser negativo (VERDONI *et al.*, 2020; WHITTAKER *et al.*, 2020; CHEUNG *et al.*, 2020). Essas séries, que incluíram pacientes da Inglaterra, Estados Unidos e Itália, evidenciaram uma maior prevalência de anticorpos IgG nos testes de sorologia positiva, número expressivamente maior que

os resultados de RT-PCR positivos, um achado que, posteriormente, foi confirmado por uma revisão sistemática que, mediante 655 pacientes, apenas 218 testaram positivo para o vírus por RT-PCR, ao passo que 352 pacientes tinham sorologia positiva (KAUSHIK *et al.*, 2020). Essas evidências fundamentam a principal associação epidemiológica entre a SIM-P e o SARS-CoV-2: a possível desregulação imunológica responsável pela síndrome ocorre após a infecção aguda viral. No estudo de FELDSTEIN *et al.* (2020), que envolveu uma vigilância em centros pediátricos dos Estados Unidos, uma proporção substancial dos pacientes foi infectada pelo SARS-CoV-2, em média 1 a 2 semanas antes da manifestação da SIM-P, reforçando o seu caráter pós-infeccioso.

Até o momento, não existem fatores virais responsáveis por uma maior predisposição à SIM-P. Postulou-se que variações polimórficas em porções da proteína spike do SARS-CoV-2 pudessem funcionar como um superantígeno que seria responsável tanto pela SIM-P como pela tempestade de citocinas em adultos, uma vez que esses polimorfismos foram descritos em regiões da América e Europa nas quais casos da síndrome foram descritos (CHENG *et al.*, 2020). Contudo, PANG *et al.* (2020) compararam sequências virais do SARS-CoV-2 em 13 crianças londrinas, 5 delas com SIM-P e 8 sem manifestação da síndrome e, mediante análise filogenética, não encontraram diferenças de polimorfismos que caracterizassem ou não a SIM-P, sugerindo que as variações virais são pouco, ou talvez, não responsáveis pelo surgimento da resposta

hiper inflamatória na faixa pediátrica. Por isso, a principal hipótese atual é de que os indivíduos acometidos possuem fatores alternativos, como a predisposição genética, que podem desencadear a síndrome. Mais estudos são necessários para estabelecer a real associação entre essas variáveis.

As observações histopatológicas em pacientes com SIM-P, principalmente sobre os órgãos mais afetados, ainda não estão bem elucidadas. Em dois relatos de casos fatais, as crianças com SIM-P apresentaram infiltrado inflamatório associado à presença de partículas virais no tecido cardíaco, o que pode sugerir que a reação imune é uma resposta primária ao SARS-CoV-2 nas células cardíacas (DOLHNIKOFF *et al.*, 2020; KESICI *et al.*, 2020). DOLHNIKOFF *et al.* (2020) evidenciaram miocardite, endocardite e pericardite e a inflamação foi, principalmente, intersticial e perivascular com focos de necrose de cardiomiócitos, sendo notável a presença de macrófagos, linfócitos, neutrófilos e eosinófilos. Em relação a outros órgãos, também foram encontrados microtrombos pulmonares, hiperplasia de pneumócitos, alterações exsudativas irregulares nos alvéolos, microtrombos glomerulares, necrose tubular aguda e necrose centrolobular hepática, sendo esses dois últimos provavelmente secundários ao estado de choque que acomete grande parte dos pacientes com SIM-P.

4.2. Quadro Clínico

Todas as séries de casos desenvolvidas até hoje apresentam a SIM-P como um grande desafio na identificação e manejo correto por ser uma doença emergente no contexto de

uma pandemia e apresentar semelhanças com outras patologias, como a doença de Kawasaki (DK), síndrome do choque tóxico, linfo-histiocitose hemofagocítica secundária ou síndrome de ativação macrofágica. Além de manifestar uma variedade de apresentações clínicas e pela ausência de componentes patognomônicos (FELDSTEIN *et al.*, 2020).

A febre é a manifestação chave na definição da SIM-P e se apresenta elevada (maior que 38°C) e persistente e, na maioria dos casos, dura de 3 a 5 dias. Entretanto, algo que deve ser destacado é que cerca de 72% das crianças e adolescentes que participaram da amostra realizada por FELDESTEIN *et al.* (2020) apresentaram febre com duração superior a 5 dias, critério este típico da DK.

O acometimento do sistema gastrointestinal foi algo que chamou a atenção dos profissionais da saúde, pois a maioria da população acometida com SIM-P apresentava dores abdominais, vômitos e diarreia, alguns até com apresentação clínica simulando uma apendicite aguda. Além desses, outras manifestações do trato gastrointestinal mais graves foram identificadas através de exames de imagem, como líquido abdominal livre, ascite, inflamação intestinal e mesentérica (como ileíte terminal e/ou colite), adenopatia e edema pericolecístico (TULLIE *et al.*, 2020).

Os sintomas respiratórios, como taquipnéia e dispnéia, apesar de serem um dos sinais de maior prevalência visto nas infecções por SARS-CoV-2 em adultos, na população pediátrica não são os sinais mais proeminentes e, quando presentes, relacionam-se ao episódio de choque grave.

CAPÍTULO 02

Ainda que alguns pacientes necessitem de suporte ventilatório para estabilização cardiovascular, o envolvimento pulmonar grave não é uma característica em destaque na SIM-P temporalmente associada ao COVID-19.

Alguns sintomas neurocognitivos como cefaléia, letargia, confusão mental ou irritabilidade são comuns na manifestação da SIM-P. Entretanto, manifestações neurológicas graves como encefalopatia, convulsões, coma, meningismo, disartria, disfagia, ataxia cerebelar, fraqueza muscular e redução de reflexos neurológicos foram documentadas, mas são casos raros. Salienta-se que mesmo que acometimentos neurológicos de maior magnitude sejam mais raros na população pediátrica é possível encontrá-los, também, nas manifestações da linfo-histiocitose hemofagocítica (ABDELMANNAN *et al.*, 2020).

O acometimento cardiovascular foi um dos achados mais frequentes e, por conseguinte, uma das principais causas de agravamento dos casos e necessidade de admissão na unidade de terapia intensiva (UTI). Os pacientes mais prováveis de apresentar um acometimento cardiovascular são os adolescentes e crianças acima de 5 anos (FELDSTEIN *et al.*, 2020; CAMPOS *et al.*, 2020).

Na amostra apresentada por RADIA *et al.* (2020), 82% apresentaram taquicardia e 62% hipotensão. Já no estudo realizado por FELDSTEIN *et al.* (2020), 80% teve algum envolvimento cardiovascular, destes 48% necessitando de suporte vasoativo. Nesta amostra, 73% tinha níveis elevados de

Peptídeo Natriurético do tipo B (BNP) e 50% níveis elevados de troponina. Não obstante, houve também achados de aneurismas da artéria coronária em 9% dos pacientes. Portanto, apesar da SIM-P apresentar, na maioria dos casos, eventos cardiovasculares distintos da DK (disfunção cardíaca e hipotensão), alguns também podem apresentar aneurismas da coronária que podem ou não ter relação com DK preexistente não diagnosticada (BELHADJER *et al.*, 2020; FELDSTEIN *et al.*, 2020; NAKRA *et al.*, 2020).

O envolvimento mucocutâneo apresentado pela SIM-P é outro fator que se assemelha aos seus diagnósticos diferenciais. Dentre as manifestações, destacam-se a conjuntivite não purulenta, exantema polimorfo, edema de mãos e pés e mucosite oral. Além disso, a SIM-P traz muitas características da DK nas manifestações mucocutâneas, como edema e fissura dos lábios, língua em framboesa e hiperemia conjuntival (BELHADJER *et al.*, 2020; CAMPOS *et al.*, 2020).

A linfadenopatia, apesar de não apresentar elevada prevalência nos pacientes com SIM-P, deve ser destacada pelo fato de ser generalizada, ou seja, o paciente pode apresentar aumento tanto dos linfonodos periféricos quanto daqueles associados aos órgãos centrais, configurando uma linfadenopatia mediastinal e intra-abdominal (CAMPOS *et al.*, 2020).

Na **Tabela 1** estão demonstradas as principais manifestações documentadas e a frequência que se apresentam na SIM-P temporalmente associada ao COVID-19.

CAPÍTULO 02

Tabela 1 - Manifestações clínicas mais comuns documentadas em crianças e adolescentes com síndrome inflamatória multissistêmica pediátrica temporalmente associada à COVID-19.

Sintomas apresentados	Frequência (%)
Febres persistente	100
Sintomas gastrointestinais	60-100
Conjuntivite	30-81
Erupção cutânea	45-76
Envolvimento da membrana mucosa	27-76
Sintomas respiratórios	21-65
Sintomas neurocognitivos	29-58
Mialgias	8-17
Dor de garganta	10-16
Inchaço em mãos e/ou pés	9-16
Linfadenopatia	6-16
Disfunção miocárdica	51-90
Choque	32-76
Critérios para a Doença de Kawasaki completa atendidos	22-64
Arritmia	12
Serosite	24-57
Insuficiência respiratória aguda acrescido de necessidade de ventilação	28-52
Lesão renal aguda	8-52
Acometimento hepático	5-21
Acometimento neurológico grave	6-7

Fonte. AHMED *et al.*, 2020; DAVIES *et al.*, 2020; DUFORT *et al.*, 2020; FELDSTEIN *et al.*, 2020; GODFRED-CATO *et al.*, 2020; KAUSHIK *et al.*, 2020; WHITTAKER *et al.*, 2020.

4.3. Diagnóstico

Os pacientes pediátricos que apresentam manifestações clínicas sugestivas de síndrome inflamatória multissistêmica devem passar por uma série de exames laboratoriais e até mesmo exames de imagem, com o intuito de investigar se há acometimento de órgãos e sistemas, monitorar a resposta inflamatória e conseguir fechar os critérios diagnósticos necessários para SIM-P (CAMPOS *et al.*, 2020). Nesse sentido, alguns dos exames que devem ser solicitados são: hemograma completo, avaliação da função hepática e renal, glicemia e eletrólitos (FARIAS *et al.*, 2020).

Além desses exames, torna-se importante investigar melhor se há um comprometimento cardíaco nesses pacientes, uma vez que complicações cardiovasculares estão presentes em 80% dos casos de SIM-P (SOCIEDADE BRASILEIRA DE PEDIATRIA, 2020). Sendo assim, deve-se solicitar eletrocardiograma, ecocardiograma, radiografia de tórax e marcadores da função miocárdica, como troponina, creatinoquinase MB (CK-MB), mioglobina e o fragmento N-terminal do peptídeo natriurético tipo B (NT-proBNP). Esses exames são importantes para identificar lesões cardíacas (CAMPOS *et al.*, 2020; FARIAS *et al.*, 2020). Em casos de suspeita de aneurisma coronariano distal, pode-se ainda fazer uso de tomografia computadorizada. A ressonância nuclear magnética também pode ser solicitada mediante necessidade e disponibilidade (SOCIEDADE BRASILEIRA DE PEDIATRIA, 2020).

Deve-se ainda realizar testes para investigar distúrbios de coagulação nos pacientes suspeitos de SIM-P, alguns desses testes são: dosagem do tempo e atividade de

protrombina (TAP), d-dímero e fibrinogênio. Outros exames também podem ser solicitados e são considerados nos critérios diagnósticos, são eles: LDH, triglicerídeos e a ferritina (CAMPOS *et al.*, 2020).

Um outro critério diagnóstico utilizado na SIM-P é o de afastar outras causas de origem infecciosa, como por exemplo a sepse bacteriana, e, para isso, torna-se necessário realizar mais exames. Dentre eles, destaca-se o exame de urina, a coprocultura, a cultura de orofaringe, hemocultura e sorologias para infecções virais. Além desses, pode ser importante solicitar outros exames para descartar possíveis patologias de acordo com o quadro clínico da criança ou do adolescente (BRASIL, 2020; FARIAS *et al.*, 2020).

Quando o paciente está com manifestações sugestivas de SIM-P, é de grande importância investigar a infecção pelo SARS-CoV-2, o que pode ser realizado através da técnica de RT-PCR, pela pesquisa do antígeno ou pela sorologia (CAMPOS *et al.*, 2020). No entanto, apesar de ser importante realizar tais exames, mesmo se o resultado for negativo, mas a criança ou o adolescente tiver tido contato com pacientes infectados pelo COVID-19, não é descartada a hipótese de uma SIM-P (SOCIEDADE BRASILEIRA DE PEDIATRIA, 2020).

Desse modo, crianças ou adolescentes entre 0 a 19 anos de idade, que apresentam febre prolongada e manifestações clínicas compatíveis com SIM-P e que fizeram os exames necessários, devem ser avaliados de acordo com os critérios definidos pelo Ministério da Saúde, com base na definição de caso publicada pela Organização Mundial de Saúde para realizar o diagnóstico de síndrome inflamatória multissistêmica pediátrica (BRASIL, 2020; SOCIEDADE BRASILEIRA DE PEDIATRIA, 2020).

CAPÍTULO 02

Assim, os critérios diagnósticos para a SIM-P são aqueles dispostos no **Quadro 1**.

Quadro 1 - Definição de caso para síndrome inflamatória multissistêmica pediátrica temporalmente associada à COVID-19.

Crianças e adolescentes de 0 a 19 anos com febre por mais de 3 dias e ao menos 2 dos seguintes sintomas:
Conjuntivite não purulenta ou erupção cutânea bilateral ou sinais de inflamação mucocutânea (orais, mãos ou pés).
Hipotensão arterial ou choque.
Características de disfunção miocárdica, pericardite, valvulite ou anormalidades coronárias — incluindo achados do ECO ou elevação de Troponina / proBNP
Evidência de coagulopatia (por TAP, PTT, d-dímero elevado)
Manifestações gastrointestinais agudas (diarreia, vômito ou dor abdominal)
E associado a:
Marcadores elevados de inflamação, VHS, PCR ou procalcitonina, entre outros
E nenhuma outra causa microbiana óbvia de inflamação, incluindo sepse bacteriana, síndromes de choque estafilocócica ou estreptocócica
E evidência de COVID-19 (RT-PCR, teste antigênico ou sorologia positiva) ou provável contato com pacientes com COVID-19 no último mês

Fonte: Brasil, 2020.

4.3.1. Diagnóstico diferencial

A síndrome inflamatória multissistêmica pediátrica associada ao COVID-19 apresenta diversas características clínicas e laboratoriais similares com outras patologias, como a DK e a síndrome do choque tóxico, as quais devem ser levantadas como hipóteses diagnósticas quando se depara com crianças e adolescentes

com quadro clínico sugestivo de SIM-P (NAKARA *et al.*, 2020).

Nesse sentido, a DK consiste em uma vasculite que apresenta predileção por vasos de médio calibre e, em especial, pelas artérias coronárias. A DK acomete principalmente a população infantil, sendo considerada, em países desenvolvidos, a principal causa de doença cardíaca adquirida na infância

CAPÍTULO 02

(GONÇALVES & SILVA, 2020). As manifestações clínicas presentes na DK incluem febre alta (em torno de 39°C a 40°C) e contínua, que dura de cinco a mais dias, e alterações da mucosa oral e ocular, como hiperemia conjuntival, fissura labial e o sinal de “língua em framboesa”. Nota-se que essas características apresentam semelhanças com o quadro clínico de SIM-P (CAMPOS *et al.*, 2020; NAKARA *et al.*, 2020). Além dessas, outras manifestações fazem parte do caso clínico de DK, tais como alterações nas extremidades com edema de mãos e pés e eritema palmo plantar, exantema polimorfo e linfadenopatia cervical unilateral (GONÇALVES & SILVA, 2020).

Outras similaridades entre a DK e a SIM-P são alguns achados laboratoriais, dentre os quais destaca-se a elevação dos marcadores de inflamação, como o PCR e o VHS. Entretanto, outros achados divergem e devem ser utilizados para estabelecer qual diagnóstico mais provável. Nesse sentido, NAKARA *et al.* (2020) destaca que há diferenças entre as duas patologias com relação aos achados de complicação cardíaca, uma vez que na SIM-P os pacientes apresentam mais hipotensão e disfunção cardíaca em detrimento dos achados de anormalidade da artéria coronária presentes em pacientes com DK. As semelhanças entre a DK e a SIM-P aumentam quando a criança com DK evolui com choque, apresentando contagem de plaquetas baixas, anemia e níveis ainda mais altos de PCR (NAKARA *et al.*, 2020).

Uma outra patologia que se assemelha com as manifestações da SIM-P é a síndrome do choque tóxico (SCT), a qual é derivada da

ativação descontrolada do sistema imune, que libera grandes quantidades de citocinas. O sistema imune acaba sendo ativado quando entra em contato com alguns antígenos, os quais podem ser formados por vírus e por bactérias como o *Staphylococcus aureus* e *Streptococcus pyogenes* (CONDE *et al.*, 2020). A SCT apresenta como manifestações clínicas a hipotensão, erupção cutânea difusa, alterações na mucosa e disfunção de órgãos, até mesmo com acometimento neurológico. Sendo assim, bastante similar com a SIM-P. Além disso, apresenta ainda alterações laboratoriais bem semelhantes, tais como a neutrofilia e a plaquetopenia (NAKARA *et al.*, 2020).

Além da DK e a SCT, uma outra patologia com quadro clínico similar com a SIM-P é a linfocitose hemofagocítica (HLH), a qual pode ser primária, o que ocorre por mutação genética, ou pode ser secundária, sendo causada por medicamentos, doenças autoimunes, infecções, neoplasias e por doença autoinflamatória (conhecida como síndrome de ativação macrofágica) (CAMPOS *et al.*, 2020). Os principais achados laboratoriais dessa patologia são: hiperferritinemia (achado importante e que deve levar o médico a suspeita de HLH), aumento de transaminases, triglicerídeos, PCR e D-dímero, diminuição da contagem de plaquetas e leucócitos. O valor do VHS também se encontra baixo, o que contrapõe os achados da SIM-P (CAMPOS *et al.*; NAKARA *et al.*, 2020).

Desse modo, observa-se que várias outras síndromes apresentam quadro clínico e laboratorial similar com a síndrome inflamatória multissistêmica pediátrica,

CAPÍTULO 02

tornando assim importante a observação minuciosa do paciente e das diferenças entre essas patologias para conseguir definir o diagnóstico do paciente. A **Tabela 2** abaixo

evidencia algumas semelhanças e divergências entre a SIM-P, a DK, a SCT e a HLH:

Tabela 2 - Comparação do quadro clínico e laboratorial entre a SIM-P com a DK e a SCT.

	SIM-P	DK	SCT
Hipotensão	+	-	+
Alterações das mucosas	+	+	+
Alteração do estado mental	+	-	+
Plaquetas	↓	↑	↓
PCR	↑↑	↑	↑
Manifestações gastrointestinais	++	-	+

Fonte. Adaptado de Nakra *et al.*, 2020.

4.4. Avaliação e tratamento

O tratamento da síndrome inflamatória multissistêmica deverá ser feito com uma equipe multidisciplinar, englobando reumatologistas, cardiologistas, hematologistas e intensivistas pediátricos. O local de cuidados depende da gravidade da doença e os possíveis riscos de complicações. Sendo assim, crianças e adolescentes com sinais e sintomas moderados a graves de SIM-P devem ser internados no hospital (FILHO & FRIEDMAN, 2020). Dentre as características clínicas para internação, basta uma das seguintes: dificuldade respiratória, sinais vitais anormais, choque, envolvimento cardíaco, características da DK, alterações neurológicas, desidratação, lesão aguda renal,

coagulopatia ou incapacidade de retornar para acompanhamento (SOCIEDADE BRASILEIRA DE PEDIATRIA, 2020). Em relação às crianças com sintomas leves, estas podem receber tratamento ambulatorial desde que o acompanhamento seja garantido e apropriado (FILHO & FRIEDMAN, 2020).

O manejo dos pacientes pediátricos diagnosticados com SIM-P é determinado, inicialmente, pelo quadro clínico, isto é, se há choque, características da DK ou disfunção cardíaca (CAMPOS *et al.*, 2020). Os casos de choque devem ser reanimados seguindo o protocolo padrão, já os casos com critérios incompletos ou completos para DK devem receber imunoglobulina intravenosa, aspirina e, por último, glicocorticóides, caso os sinais de inflamação ou dilatação da artéria

CAPÍTULO 02

coronária persistam. Em relação aos pacientes com disfunção cardíaca, cuidados de suporte para preservar a estabilidade hemodinâmica e perfusão sistêmica devem ser garantidos. Além disso, o monitoramento cardíaco deve ser contínuo para detectar possíveis arritmias. Vale ressaltar que crianças com disfunção ventricular esquerda significativa devem receber diuréticos intravenosos e agentes inotrópicos, como a dopamina (FILHO & FRIEDMAN, 2020).

Apesar da apresentação da doença interferir na escolha do tratamento, a maioria dos pacientes com manifestações moderadas a graves vai se beneficiar com terapia antimicrobiana, imunoglobulina intravenosa (IGIV) e terapia antitrombótica profilática (FILHO & FRIEDMAN, 2020). A antibioticoterapia empírica está indicada em casos com sinais de choque séptico, sendo a ceftriaxone associada à clindamicina mais utilizada. Entretanto, os antibióticos devem ser descontinuados assim que a infecção bacteriana for descartada. No que diz respeito à terapia antiviral, esta é recomendada para crianças com infecção ativa de SARS-CoV-2 e que apresentam um quadro clínico grave de SIM-P, tendo em vista que o seu papel ainda é incerto (SOCIEDADE BRASILEIRA DE PEDIATRIA, 2020).

Sob a perspectiva de terapias imunomodificadoras, a imunoglobulina intravenosa é aconselhada para todos os pacientes que atendem aos critérios da DK, seja de forma completa ou incompleta, e para aqueles que, mesmo na ausência desses critérios, apresentam SIM-P moderado a grave. Assim, devem receber essa terapia as crianças com choque e envolvimento

cardíaco, como arritmia e função ventricular esquerda deprimida na ecocardiografia. A dosagem recomendada é de 1-2 g/kg em infusão endovenosa contínua por 12 horas, podendo ser repetida se não houver melhora na primeira dose (FILHO & FRIEDMAN, 2020). Outra terapia imunomodificadora que deve ser ressaltada é a antitrombótica, visto que os pacientes com SIM-P apresentam um estado de hipercoagulabilidade. Nesse contexto, todos os casos com DK completa ou incompleta e com plaquetose devem receber aspirina na dosagem de 30 a 50 mg/kg/dia, reduzindo para 3 a 5 mg/kg/dia assim que se tornarem afebris e mantida até a contagem plaquetária normalizar (CAMPOS *et al.*, 2020; SOCIEDADE BRASILEIRA DE PEDIATRIA, 2020).

No que concerne aos corticoesteroides, estes são recomendados juntamente com a IGIV nos casos graves e nos que não apresentaram uma boa resposta após a infusão dela. A preferência é pela metilprednisolona na dosagem de 10 a 30 mg/kg/dia por 1 a 3 dias, seguido de 2 mg/kg/dia por 5 dias. Dessa forma, o manejo da síndrome inflamatória multissistêmica pediátrica deverá ser individualizado com o intuito de diminuir o estado inflamatório e suas possíveis sequelas, assim como a mortalidade (SOCIEDADE BRASILEIRA DE PEDIATRIA, 2020).

5. CONCLUSÃO

A pandemia da COVID-19 tem trazido consequências a curto e longo prazo na saúde de indivíduos de diversas idades. Na infância, foi observada a síndrome inflamatória

CAPÍTULO 02

multissistêmica pediátrica (SIM-P), que tem como quadro clínico: febre, sintomas gastrointestinais e manifestações mucocutâneas muito semelhantes à DK, mas diferenciava-se dessa doença por afetar mais adolescentes e crianças maiores de 5 anos, também apresentando maior envolvimento cardiovascular. A fisiopatologia da SIM-P ainda é desconhecida. Entretanto, a desregulação imunológica é a principal

hipótese. O manejo da SIM-P é feito de acordo com seu quadro clínico. Sob a perspectiva de terapias imunomodificadoras, a imunoglobulina intravenosa é aconselhada para todos os pacientes que atendem aos critérios da DK, seja de forma completa ou incompleta, e para aqueles que mesmo na ausência desses critérios apresentam SIM-P moderado a grave.

6. REFERÊNCIAS

ABDEL-MANNAN, Omar *et al.* Neurologic and Radiographic Findings Associated With COVID-19 Infection in Children. **Jama Neurology**, v. 77, n. 11, p. 1-6, 1 nov. 2020.

AHMED, Mubbasheer *et al.* Multisystem inflammatory syndrome in children: a systematic review. **EClinicalMedicine**, v. 26, set. 2020.

BELHADJER, Zahra *et al.* Acute Heart Failure in Multisystem Inflammatory Syndrome in Children in the Context of Global SARS-CoV-2 Pandemic. **Circulation**, v. 142, n. 5, p. 429-436, 4 ago. 2020.

BRASIL. Boletim Epidemiológico. **Síndrome Inflamatória Multissistêmica Pediátrica (SIM-P), temporalmente associada à COVID-19**. Brasília: Ministério da Saúde, Secretaria de Vigilância em Saúde, n. 35, v. 51, ago. 2020.

CAMPOS, L. R. *et al.* Síndrome inflamatória multissistêmica pediátrica (MIS-C) temporalmente associado ao COVID-19. **Revista Pediátrica**, v. 10, n. 2, 2020.

CAMPOS, Leonardo; CARDOSO, Tainá; MARTINEZ, Julia; ALMEIDA, Rozana; SILVA, Rodrigo; FONSECA, Adriana; SZTAJNBOK, Flavio. Pediatric inflammatory multisystem syndrome (PIMS) temporally related to SARS-CoV-2. **Residência Pediátrica**, [S.L.], v. 10, n. 2, p. 1-6, 2020.

CARTER, Michael J. *et al.* Peripheral immunophenotypes in children with multisystem

inflammatory syndrome associated with SARS-CoV-2 infection. **Nature Medicine**, [S.L.], v. 26, n. 11, p. 1701-1707, 18 ago. 2020.

CHENG, Mary Hongying *et al.* An insertion unique to SARS-CoV-2 exhibits superantigenic character strengthened by recent mutations. **Biorxiv**, p. 1-6, 21 maio 2020.

CHEUNG, Eva W. *et al.* Multisystem Inflammatory Syndrome Related to COVID-19 in Previously Healthy Children and Adolescents in New York City. **JAMA**, [S.L.], v. 324, n. 3, p. 294-295, 21 jul. 2020.

CONDE, Marcelo Díaz; DÍAZ DE LEÓN, Itzel Oralía Amaya. Síndrome de choque tóxico por Streptococcus pyogenes en un hospital de la Ciudad de México. **Medicina Crítica**, [S.L.], v. 33, n. 6, p. 334-339, 2020.

DAVIES, Patrick *et al.* Intensive care admissions of children with paediatric inflammatory multisystem syndrome temporally associated with SARS-CoV-2 (PIMS-TS) in the UK: a multicentre observational study. **The Lancet Child & Adolescent Health**, [S.L.], v. 4, n. 9, p. 669-677, set. 2020.

DOLHNIKOFF, Marisa *et al.* SARS-CoV-2 in cardiac tissue of a child with COVID-19-related multisystem inflammatory syndrome. **Lancet Child Adolesc Health**, [S.L.], v. 4, n. 1, p. 790-794, out. 2020.

DUFORT, Elizabeth M. *et al.* Multisystem Inflammatory Syndrome in Children in New York

CAPÍTULO 02

- State. **New England Journal of Medicine**, [S.L.], v. 383, n. 4, p. 347-358, 23 jul. 2020.
- FARIAS, Emmerson Carlos Franco de; JUSTINO, Maria Cleonice Aguiar; MELLO, Mary Lucy Ferraz Maia Fiuza de. Síndrome inflamatória multissistêmica em criança associada à doença do coronavírus 19 na Amazônia brasileira: evolução fatal em lactente. **Revista Paulista de Pediatria**, v. 38, 2020.
- FELDSTEIN, Leora R. *et al.* Multisystem Inflammatory Syndrome in U.S. Children and Adolescents. **New England Journal of Medicine**, [S.L.], v. 383, n. 4, p. 334-346, 23 jul. 2020.
- FILHO, M. B. F.; FRIEDMAN, K. Coronavirus disease 2019 (COVID-19): Multisystem inflammatory syndrome in children (MIS-C), management and outcome. UpToDate, 2020.
- GODFRED-CATO, Shana *et al.* COVID-19–Associated Multisystem Inflammatory Syndrome in Children — United States, March–July 2020. **Mmwr. Morbidity And Mortality Weekly Report**, [S.L.], v. 69, n. 32, p. 1074-1080, 14 ago. 2020.
- GONÇALVES, Rafaela Cristina Brito; DA SILVA, Sidnei Delailson. Doença de Kawasaki: a importância do seu reconhecimento precoce. **Residência Pediátrica**, [S.L.], v.9, n.3, 2019.
- KAUSHIK, Ashlesha *et al.* A Systematic Review of Multisystem Inflammatory Syndrome in Children Associated With SARS-CoV-2 Infection. **Pediatric Infectious Disease Journal**, [S.L.], v. 39, n. 11, p. 340-346, 8 set. 2020.
- KESICI, Selman *et al.* Fulminant COVID-19-related myocarditis in an infant. **European Heart Journal**, [S.L.], v. 41, n. 31, p. 1-2, maio 2020.
- 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.
- NAKRA, Natasha A. *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. 69-0, 1 jul. 2020.
- PANG, Juanita *et al.* SARS-CoV-2 Polymorphisms and Multisystem Inflammatory Syndrome in Children. **Pediatrics**, [S.L.], v. 146, n. 6, p. 1-7, 9 set. 2020.
- 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.1, n. 30, ago. 2020.
- SOCIEDADE BRASILEIRA DE PEDIATRIA. Departamento Científico de Infectologia e de Reumatologia. Nota de Alerta - **Síndrome inflamatória multissistêmica em crianças e adolescentes provavelmente associada à COVID-19**: uma apresentação aguda, grave e potencialmente fatal. São Paulo; 2020.
- SOCIEDADE BRASILEIRA DE PEDIATRIA. Departamento Científico de Infectologia e de Reumatologia. Nota de Alerta – **Notificação obrigatória no Ministério da Saúde dos casos de síndrome inflamatória multissistêmica pediátrica (SIM-P) potencialmente associada à COVID-19**. São Paulo, 2020.
- TULLIE, Lucinda *et al.* Gastrointestinal features in children with COVID-19: an observation of varied presentation in eight children. **Lancet Child Adolesc Health**, [S.L.], v. 4, n. 7, p. 19-20, maio 2020.
- VERDONI, Lucio *et al.* An outbreak of severe Kawasaki-like disease at the Italian epicentre of the SARS-CoV-2 epidemic: an observational cohort study. **The Lancet**, [S.L.], v. 395, n. 10239, p. 1771-1778, jun. 2020.
- WHITTAKER, Elizabeth *et al.* Clinical Characteristics of 58 Children With a Pediatric Inflammatory Multisystem Syndrome Temporally Associated With SARS-CoV-2. **Jama**, [S.L.], v. 324, n. 3, jul. 2020.

Folha em branco proposital.