

## **Achados clínicos e laboratoriais da síndrome multissistêmica pós-covid em crianças: uma revisão sistemática**

### **Clinical and laboratory findings of post-covid multisystemic syndrome in children: a systematic review**

DOI:10.34119/bjhrv5n3-038

Recebimento dos originais: 14/02/2022

Aceitação para publicação: 28/03/2022

#### **Marília Millena Remígio da Costa**

Médica Residente de Pediatria

Instituição: Hospital Geral do Estado

Endereço: Av. Siqueira Campos, 2095 - Trapiche da Barra, Maceió - AL, CEP: 57010-001

E-mail: mariliamillena@gmail.com

#### **Índira Sampaio Roberto**

Médica Residente de Pediatria

Instituição: Hospital Geral do Estado

Endereço: Av. Siqueira Campos, 2095 - Trapiche da Barra, Maceió - AL, CEP: 57010-001

E-mail: cartaxoindira@gmail.com

#### **David Henrique Vieira Vilaça**

Médico Residente de Clínica Médica

Instituição: Hospital Geral do Estado

Endereço: Av. Siqueira Campos, 2095 - Trapiche da Barra, Maceió - AL, CEP: 57010-001

E-mail: davidhvv@hotmail.com

#### **Ana Carolina de Carvalho Ruela Pires**

Médica Pediatra Orientadora da Pesquisa

Instituição: Docente da Universidade Estadual de Ciências da Saúde de Alagoas

Endereço: Rua Dr. Jorge de Lima, 113 - Trapiche da Barra, Maceió - AL, CEP: 57010-300

E-mail: anacarolinaruelapires@gmail.com

### **RESUMO**

**Introdução:** Globalmente, a literatura evidencia os casos de crianças previamente saudáveis com resultado prévio positivo de SARS-CoV-2 que evoluíram para uma síndrome inflamatória grave, com características semelhantes à doença de Kawasaki ou à síndrome do choque tóxico. Com isso, o objetivo desse estudo foi identificar na literatura os achados clínicos e laboratoriais da síndrome inflamatória multissistêmica pós covid em crianças **Método:** Trata-se de uma revisão sistemática de literatura. Foram incluídos todos os trabalhos encontrados nas bases de dados, realizados em seres humanos, publicados nos últimos 05 anos, em português, inglês, artigos que disponibilizem seu texto completo, artigos com versão online, produções que estivessem publicadas entre os anos de 2017 a 2022, artigos sobre a achados clínicos e laboratoriais da síndrome inflamatória multissistêmica. **Resultados e Discussão:** Foram avaliados qualitativamente dez estudos pois tinham os seus resultados pertinentes com os objetivos do estudo sendo descritos o nome do primeiro autor, título do artigo, periódico, desenho do estudo, ano de publicação, local do estudo, faixa etária, manifestações clínicas e achados laboratoriais. e pontuação de acordo com a pontuação STROBE. **Conclusão:** Com essa pesquisa buscou-se mostrar que apesar dos dados incipientes e limitados a Síndrome

Multissistêmica Pós- Covid é uma doença heterogênea e pouco frequente nas crianças, pode mimetizar algumas síndromes inflamatórias pediátricas, como doença de Kawasaki, síndrome de ativação de macrófagos e miocardite, mas apenas em um terço dos casos pode preencher critérios rigorosos.

**Palavras-chave:** covid-19, sars- cov 2, novo coronavírus, síndrome inflamatória multissistêmica em crianças, doença de kawasaki.

## ABSTRACT

**Introduction:** Overall, the literature shows cases of previously healthy children with positive previous sars-cov-2 result who evolved into a severe inflammatory syndrome, with characteristics similar to Kawasaki disease or toxic shock syndrome. Thus, the aim of this study was to identify in the literature the clinical and laboratory findings of multisystemic inflammatory syndrome post covid in children **Method:** This is a systematic literature review. We included all the studies found in the databases, carried out in humans, published in the last 05 years, in Portuguese, English, articles that make available their full text, articles with online version, productions that were published between the years 2017 to 2022, articles on clinical and laboratory findings of multisystemic inflammatory syndrome. **Results and Discussion:** Ten studies were qualitatively evaluated because they had their results relevant to the objectives of the study, and the name of the first author, article title, journal, study design, year of publication, study site, age group, clinical manifestations and laboratory findings were described. and score according to the STROBE score. **Conclusion:** This research sought to show that despite the incipient and limited data to Post-Covid Multisystemic Syndrome is a heterogeneous and uncommon disease in children, it can be used to question some pediatric inflammatory syndromes, such as Kawasaki disease, macrophage activation syndrome and myocarditis, but only one third of cases can meet strict criteria.

**Keywords:** covid-19, sars- cov 2, new coronavirus, multisystemic inflammatory syndrome in children, kawasaki disease.

## 1 INTRODUÇÃO

Globalmente, a literatura evidencia os casos de crianças previamente saudáveis com resultados positiva para SARS-CoV-2 que evoluíram com uma síndrome inflamatória grave, com características semelhantes à doença de Kawasaki ou à síndrome do choque tóxico. Tais manifestações não são tão comuns em crianças, febre persistente seguida de disfunção multissistêmica associada a marcadores inflamatórios elevados. Esses casos impulsionaram a descrição da síndrome inflamatória multissistêmica pediátrica associada à COVID-19 (RIPHAGEN et al., 2020; VERDONI et al., 2020; ROYAL COLLEGE, 2020).

De acordo com Organização Mundial de Saúde, os critérios elegíveis para crianças e adolescentes de zero a dezenove anos com características da doença de Kawasaki típica ou atípica ou síndrome de choque, englobam três dias de febre, erupções cutâneas e/ou conjuntivite não purulenta bilateral, hipotensão ou choque associados a disfunção miocárdica, pericardite, valvulite ou anormalidades coronárias (incluindo achados ecocardiográficos), alteração dos

valores de troponina, coagulopatias, alterações gastrointestinais agudas com elevação dos marcadores de inflamação como velocidade de hemossedimentação (VHS), proteínas C reativa (PCR) ou procalcitonina e RT-PCR (reação da polimerase em cadeia) ou outra evidência de COVID-19 (OMS, 2020).

Os dados epidemiológicos apresentam predominância de casos no sexo masculino (56,3%), na faixa etária de 0 e 4 anos, 30% apresentavam alguma comorbidade, cerca de 61% precisaram de internação em Unidade de Terapia Intensiva. A SIM-P é uma condição hiperinflamatória multissistêmica com potencial de letalidade, sendo caracterizada pela síndrome de liberação/tempestade de citocinas que está incluída no espectro da linfocitose hemofagocítica, ocasionando complicações nos órgãos e tecidos (ALONGI et al., 2020; CRAYNE; CRON, 2020).

Portanto, devido às características clínicas e repercussões importantes da pandemia de COVID-19 que fez aumentar os casos de Doença de Kawasaki e SIM-P, torna-se válido buscar dados atualizados afim de discutir as complicações e as peculiaridades da síndrome inflamatória multissistêmica pediátrica. Com isso, o objetivo desse estudo foi identificar na literatura os achados clínicos e laboratoriais da síndrome inflamatória multissistêmica pós covid em crianças.

## 2 MÉTODOS

### 2.1 DESENHO DO ESTUDO E ESTRATÉGIA DE BUSCA

Trata-se de uma revisão sistemática de literatura. A Pesquisa teve como pergunta norteadora, quais achados clínicos e laboratoriais da síndrome multissistêmica inflamatória pós covid em crianças? A busca foi realizada nas fontes de bases eletrônicas MEDLINE (via PubMed), Web of Science, CBM (China Biology Medicine disc) and China National Knowledge Infrastructure (CNKI) por meio da combinação de descritores “COVID-19”, “SARS-CoV-2”, “Novel coronavirus”, “coronavirus disease 2019”, “multisystem inflammatory syndrome in children”, “MIS-C”, “Kawasaki disease”, aplicando o operador booleando *AND*, junto aos termos citados. Essa revisão sistemática seguiu as recomendações do Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses (PRISMA).

### 2.2 CRITÉRIOS DE INCLUSÃO E EXCLUSÃO

Foram incluídos todos os trabalhos encontrados nas bases de dados, realizados em seres humanos, publicados nos últimos 05 anos, em português, inglês, artigos que disponibilizem seu texto completo, artigos com versão online, produções que estivessem publicadas entre os

anos de 2017 a 2022, que tivessem essas variáveis : crianças e adolescentes (idade < 19 anos) com condição inflamatória multissistêmica (com sintomas de inflamação multissistêmica ou atendendo às definições de caso de MIS-C fornecidas pelo CDC ou PIMS-TS fornecidas pelo Royal College of Paediatrics and Child Health (RCPCH)) durante a pandemia de COVID-19 , autor, ano de publicação, periódico, faixa etária, local do estudo, desenho do estudo ( estudos que contenham informações adequadas da população-alvo, incluindo relatos de casos, séries de casos e outros estudos como estudos de coorte, estudo observacional prospectivo), sintomas clínicos, achados laboratoriais e desfechos de crianças com quadro inflamatório multissistêmico.

Foram excluídos do trabalho, estudos em animais, experimentos in vitro e estudos epidemiológicos; estudos em que os dados da população-alvo não podem ser extraídos, duplicatas, estudos não publicados em inglês, estudos sem acesso ao texto completo, revisões, revisões sistemáticas, comentários e resumos de congressos, cartas e correspondências .

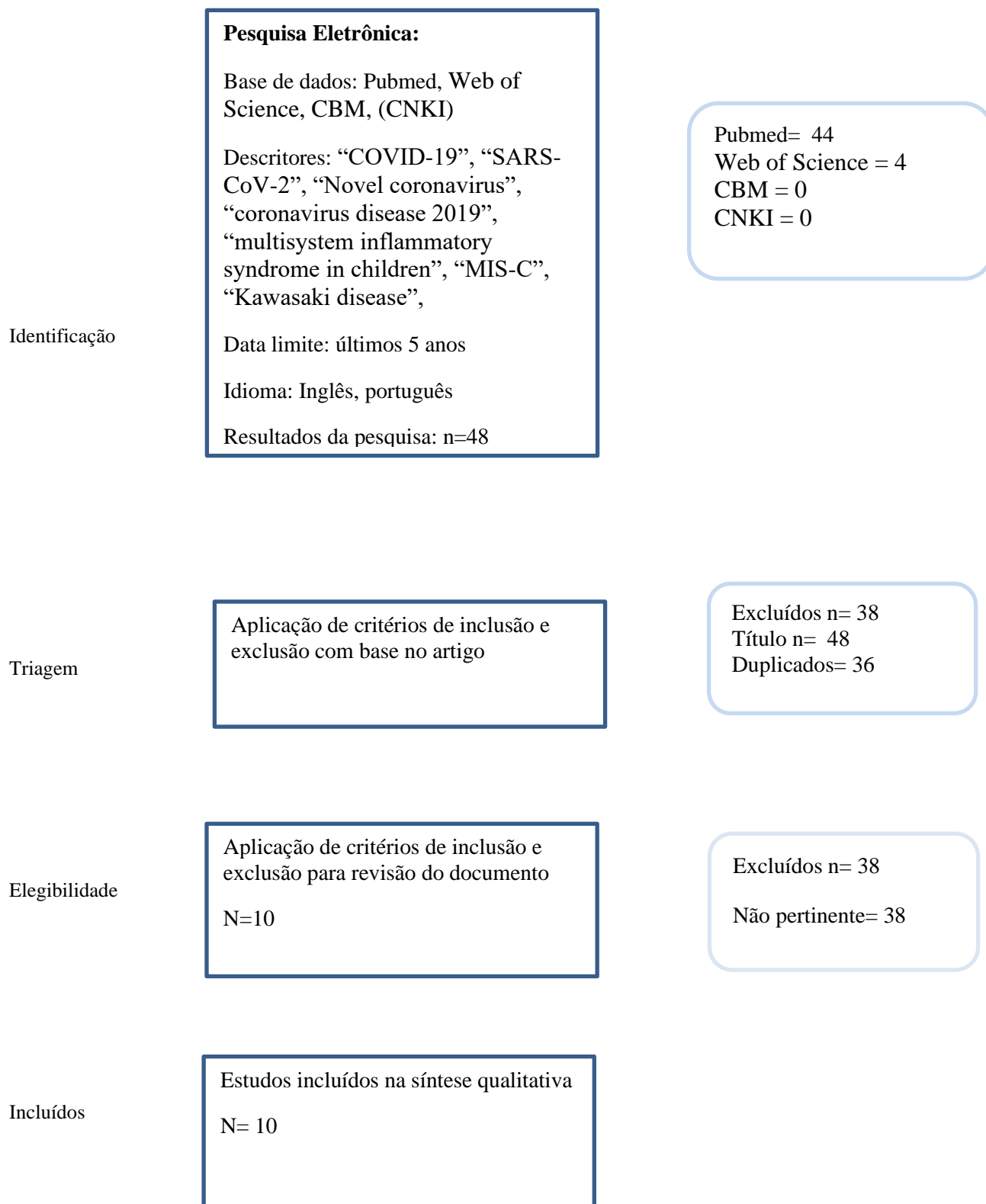
### 2.3 IDENTIFICAÇÃO E SELEÇÃO DOS ESTUDOS

Dois pesquisadores independentes fizeram a leitura dos títulos e resumos de cada trabalho pré-selecionado identificando, separadamente, artigos que preenchessem corretamente os critérios de inclusão e exclusão. Após essa etapa, cada pesquisador leu integralmente os artigos que respeitaram os critérios expostos e selecionaram apenas os compatíveis com os critérios da revisão sistemática. Em casos de dúvida, um terceiro pesquisador teria sido consultado, porém, não houve, neste estudo, discordância entre os dois primeiros pesquisadores.

### 2.4 EXTRAÇÃO DOS DADOS

Dois pesquisadores foram responsáveis pela coleta de dados. Seguem características extraídas dos estudos: informações básicas (nome do primeiro autor, título, periódico, desenho do estudo, ano de publicação, local do estudo, faixa etária, manifestações clínicas e achados laboratoriais. Para manifestações clínicas e desfechos, extraímos os percentuais de pacientes; para os achados laboratoriais, extraímos os valores absolutos (médias ou medianas) de cada teste. O período da coleta dos dados ocorreu de fevereiro a abril de 2022, os dados foram organizados usando um banco de dados do Microsoft Excel, qualquer discordância foi resolvida por discussão e consenso

Fig.1. Fluxograma de seleção do estudo



## 2.5 AVALIAÇÃO DA QUALIDADE METODOLÓGICA DOS ARTIGOS SELECIONADOS

Dois pesquisadores fizeram a leitura dos artigos e cada um preencheu um check-list fundamentado no Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology

(STROBE). Os artigos selecionados foram avaliados como tendo atingido cada item completamente ou não atingiu o item. Foram considerados artigos de qualidade aceitável, aqueles que contemplaram pelo menos aspectos de maneira satisfatória. Em caso de divergências, um terceiro pesquisador teria sido consultado para avaliar o artigo, porém não foi necessário.

### 3 RESULTADOS E DISCUSSÃO

Foram avaliados qualitativamente dez estudos pois tinham os seus resultados pertinentes com os objetivos do estudo sendo descritos nome do primeiro autor, título, periódico, desenho do estudo, data de publicação, local do estudo, faixa etária, manifestações clínicas e achados laboratoriais. de acordo com a pontuação STROBE<sup>6</sup> (Tabela-1).

Tabela.1. Variáveis analisadas qualitativamente dos estudos selecionados.

Author   Year	Title	Local	Periodical	Age in years	Study Type	Results Main
Verdoni 2020	An outbreak of severe Kawasaki-like disease at the Italian epicentre of the SARS-CoV-2 epidemic: an observational cohort study.	Italy	The Lancet	7,5	an observational cohort study.	troponin T, 5th D-dimer 5th Ferritin Fever (6), diarrhoea (4), vomiting (5), abdominal pain (5), hypotension (6), ferritin (6), toponine T (5), D-dimero (4)
Chioto 2019	Multisystem Inflammatory syndrome in children during the coronavirus 2019 pandemic: A case series.	USA	<i>J Pediatric Infect Dis Soc.</i>	7,5	A case series.	Troponin T (4) D-dimero(3) Ferritin Fever (6), diarrhoea (4)
Belhadjer 2020	Acute heart failure in multisystem inflammatory syndrome in children (MIS-C) in the context of global SARS-CoV-2 pandemic	FRANCE	<i>Circulation</i>	10	A case series	Fever (35), respiratory distress (1), diarrhoea (28), fatigue (35), Hypotension 20, ferritin 10, D-dimer 20

Raulf 2020		Multisystem inflammatory syndrome with features of atypical Kawasaki disease during COVID-19 pandemic	India	<i>Indian Pediatr.</i>	5	Case Reports	Fever(1) , diarrhoea (1), abdominal pain(1) , hypotension(1) , tachycardia (1), pro BNP(1), ferritin (1), d-dimer (1)
Licciardi, 2020		SARS-CoV-2-induced Kawasaki-like hyperinflammatory syndrome: a novel COVID phenotype in children	Italy	Pediatric	12,7	Case Reports	Fever (2), diarrhoea (2), abdominal pain (2) bnp(1), ferritin (1), d-dimer (1), troponin T (1)
Valderve et al. (2021)		Acute Cardiovascular Manifestations in 286 Children With Multisystem Inflammatory Syndrome Associated With COVID-19 Infection in Europe	Europe	Circulation	8,4	Prospective observational study.	the involvement heart is common in children with syndrome inflammatory multisystemic associated with the pandemic from Covid-19
Deza Leon et al,2020		COVID-19-associated pediatric multisystem inflammatory syndrome	USA	J Pediatr Infect Dis Soc.	6	Case Reports	Fever, sore throat, ,ferritin (1), tachycardia (1), d-dimero (1)
Toubiana et al, 2020		Kawasaki-like multisystem inflammatory syndrome in children during the covid-19 pandemic in Paris, France: prospective observational study.	France	BMJ	7,9	Prospective observational study.	Fever (21), cough (9), runny nose (9), diarrhoea (21), vomiting (21), abdominal pain (21) pro BNP(17),ferritin (14), d-dimero (16),



							troponina T (17)
Whittaker 2020		Clinical characteristics of 58 children with a pediatric inflammatory multisystem syndrome temporally associated with SARS-CoV-22	UK	JAMA	9	Case Series	Fever (58), cough (12), sore throat (6), runny nose (12), diarrhoea (30), vomiting (26), abdominal pain (31) pro BNP(58),ferritin (53), d-dimero (34)
Ramcharan 2020		Paediatric inflammatory multisystem syndrome: temporally associated with SARS-CoV-2 (PIMS-TS): cardiac features, management and short-term outcomes at a UK Tertiary Paediatric Hospital	UK	Pediatr Cardiol	8,8	Case Series	Fever (15), GI symptoms (13), fatigue (4) bnp pro(15),ferritin (15), d-dimer (15), troponin T (15)

O estudo de Verdoni 2020, mostra que dez pacientes (7,5 anos [SD 3,5]; sete meninos, três meninas), foram diagnosticados com doença de Kawasaki (incidência dez por mês) e compuseram o grupo 2. A idade média de início foi de 3,0 anos (DP 2,5) no grupo 1 versus 7,5 anos (3,5) no grupo 2 (p=0,0003). No grupo 1, 14 dos 19 pacientes eram brancos, contra oito dos dez pacientes do grupo 2. Dois pacientes testados no grupo 1 tiveram sorologia negativa para SARS-CoV-2 versus oito dos dez pacientes positivos no grupo 2 (um dos dois pacientes negativos foi testado após imunoglobulina intravenosa de alta dose); cinco (50%) dos dez pacientes tiveram contato com casos confirmados de COVID-19 e apresentam aumento das provas inflamatórias ( D-dimero, ferritina), quanto ao quadro clinico a maioria teve febre, sintomas gastrointestinais e taquicardia.

Em contrapartida, o estudo de Shirato et al 2014, corroboraram um associação entre o efeito pró-inflamatório do SARS-CoV-2 em crianças e sua constelação de características classificadas sob o termo tempestade de citocinas, como febre, linfopenia, transaminases elevadas , lactato desidrogenase, D-dímero e ferritina, assim como, associação com com doença



de Kawasaki, também é possível que as crianças represente uma apresentação usual da doença de Kawasaki fora da epidemia de SARS-CoV-2, como visto em anos anteriores.

O estudo de Chioto 2019, relatou características clínicas e laboratoriais de um grupo de 8 crianças com choque hiperinflamatório, todas com resultado positivo para anticorpos SARS-CoV-2. As características clínicas desses casos compartilham características com a síndrome do choque tóxico, doença de Kawasaki e síndrome do choque da doença de Kawasaki, incluindo febre, choque e erupção cutânea variável, conjuntivite, edema de extremidades e sintomas gastrointestinais.

O estudo de Riphagen 2020, apresenta dados concordantes ao de Chioto 2019, mostra que em uma série de casos apoia essa síndrome como uma entidade clínica potencialmente impulsionada por uma resposta imunológica desordenada após a infecção por SARS-CoV-2, afirma também que os sintomas e sinais que se assemelham às características da doença de Kawasaki, existem várias características que podem distinguir essa síndrome com base na nossa e nas outras séries publicadas, incluindo disfunção cardíaca proeminente com vazamento de troponina e BNP's extremamente elevados; enteropatia frequente, muitas vezes grave.

O estudo de Belhadjer 2020, demonstrou que todas as crianças apresentaram febre ( $>38,5^{\circ}\text{C}$ ) e astenia. Sintomas gastrointestinais foram comuns, com dor abdominal, vômitos ou diarreia presentes em 80% dos pacientes. Sinais clínicos sugestivos de doença de Kawasaki - erupção cutânea, queilite, adenopatia cervical, meningismo - foram frequentes, mas nenhum dos pacientes preenchia critérios para uma forma clássica dessa doença. Apenas 6 pacientes queixaram-se de dor torácica. O atraso médio entre os primeiros sintomas clínicos e os sintomas de insuficiência cardíaca foi de 6 dias (intervalo interquartil, 4,5-6 dias), a maioria foi internada diretamente na UTI.

Na presente série realizada por Rizzo et al 2020, corrobora os dados Belhadjer 2020 pois a maioria das crianças apresentaram sintomas abdominais e gastrointestinais, em vez de dor torácica, febre em picos e remitentes ( $>39^{\circ}\text{C}$ – $40^{\circ}\text{C}$ ), em grande parte dos pacientes, a apresentação hemodinâmica na admissão na UTI pediátrica foi choque com baixa pressão arterial sistêmica. Como alguns pacientes manifestavam sinais sugestivos de doença de Kawasaki atípica ou incompleta, esses pacientes foram inicialmente tratados como portadores de formas graves dessa doença. De fato, é bem conhecido que os sinais da doença de Kawasaki podem ser negligenciados nessa parte da população pediátrica.

O estudo de Raulf 2020, relata um caso muito semelhante de um menino de 5 anos de uma área de COVID-19, apresentou uma doença febril aguda com dor abdominal e fezes moles seguidas de choque. Ao exame, a criança apresentava conjuntivite bulbar e edema de

extremidades. As investigações iniciais mostraram parâmetros inflamatórios elevados, creatinina sérica e enzimas hepáticas elevadas. O ecocardiograma mostrou disfunção moderada do VE e coronárias normais. As enzimas cardíacas também estavam elevadas, sugerindo miocardite.

Em contrapartida, corroborando com os dados do estudo de Rauf 2020, Jones et al 2020 refere que pode haver diferentes explicações para a possível associação de infecção por COVID e KD. Em casos positivos de anticorpos negativos para PCR, é bem possível que a infecção pelo vírus corona em um passado recente possa desencadear uma resposta imune simulando KD. O COVID-19 também é conhecido por causar inflamação excessiva e tempestade de citocinas como KD, durante a fase infecciosa ativa. Alerta semelhante sobre uma misteriosa síndrome inflamatória em crianças também é relatado nos EUA.

O estudo de Licciardi 2020, relata 2 casos de crianças com febre persistente e diarreia profusa que desenvolveram sinais de envolvimento mucocutâneo (conjuntivite, lábios fissurados, erupção cutânea, eritema e edema das mãos e pés). Os exames de sangue revelaram marcadores elevados de inflamação, linfopenia, trombocitopenia e consumo de complemento. Posteriormente, edema difuso com hipoalbuminemia apareceu no contexto de uma síndrome de vazamento capilar. Em ambos os pacientes, swabs nasais repetidos foram negativos para coronavírus 2 da síndrome respiratória aguda grave (SARS-CoV-2), mas cada paciente apresentou altos títulos de imunoglobulina G e imunoglobulina M contra o vírus SARS-CoV-2.

No estudo de Long et al 2020, também foi relatado dois casos que revelam uma nova síndrome inflamatória grave que pode se desenvolver em crianças durante a fase tardia da infecção por SARS-CoV-2. A infecção aguda por SARS-CoV-2 pode imitar a DK porque pode apresentar febre persistente, erupção cutânea e conjuntivite; nossos casos destacam que a infecção por SARS-CoV-2 pode desencadear uma síndrome inflamatória grave mesmo após a soroconversão, quando o vírus pode não ser detectado nas vias aéreas superiores

O trabalho de Valverde et al. (2021) relataram em um estudo transversal, um total de 286 crianças de 55 centros em 17 países europeus foram incluídos. A mediana de idade foi de 8,4 anos e 67% eram meninos. As complicações cardiovasculares mais comuns foram choque, arritmias cardíacas, derrame pericárdico e dilatação da artéria coronária. Fração de ejeção ventricular esquerda reduzida estava presente em mais da metade dos pacientes, e a grande maioria das crianças tinha troponina cardíaca elevada quando verificada. Os marcadores bioquímicos de inflamação estavam elevados na maioria dos pacientes na admissão: proteína C reativa elevada, ferritina sérica, procalcitonina, peptídeo natriurético tipo B do terminal N, nível

de interleucina-6 e dímeros D. Houve correlação estatisticamente significativa entre o grau de elevação dos parâmetros cardíacos e bioquímicos e a necessidade de suporte de terapia intensiva.

Todavia ABRASM et al., 2021, corroboram relatando um estudo com 1080 pacientes atenderam à definição de caso do CDC para MIS-C. O estudo exibiu que pacientes com idade entre 6-12 anos apresentam mais chances de admissão da UTI (odds ratio ajustado), quando comparados a grupos etários de 13 a 20 anos e 0 a 5 anos. As principais causas de admissão da UTU foi falta de ar, dor abdominal e pacientes com concentrações aumentadas de C -proteína reativa, troponina, ferritina, dímero D, peptídeo natriurético cerebral (BNP), pro BNP tipo B do terminal N ou interleucina-6, ou contagem reduzida de plaquetas ou linfócitos. O estudo mostrou que estes mesmos pacientes apresentaram associação com diminuição da função cardíaca, choque e miocardite.

O estudo de Deza 2020, relata o caso de uma menina de 6 anos, previamente saudável, que desenvolveu dor de garganta, febre e redução da ingestão oral 6 dias antes de sua admissão. Após um episódio de síncope no dia 3 da doença, ela foi levada ao pronto-socorro (DE) com teste rápido para Streptococcus nasofaríngeo do grupo A positivo e foi iniciada terapia com amoxicilina e alta. Ao mesmo tempo, uma erupção maculopapular branqueável foi observada em todas as extremidades. Ela desenvolveu aumento do desconforto respiratório com febres persistentes, hipotensão e instabilidade hemodinâmica. Os marcadores inflamatórios/de liberação de citocinas estavam acentuadamente elevados

A infecção por COVID-19 em crianças tem sido tipicamente mais leve do que em adultos . As apresentações pediátricas do COVID-19 foram diversas; no entanto, casos graves infrequentes foram relatados. A ausência de apresentações semelhantes ao nosso caso em publicações recentes da China pode indicar uma predisposição genética para complicações cardíacas ou uma resposta inflamatória não reconhecida anteriormente ao COVID-19 ( SHE,2020).

O estudo de Tobiana 2020, relatou que 21 crianças e adolescentes (idade mediana 7,9 (variação 3,7-16,6) anos) foram admitidos com características da doença de Kawasaki durante um período de 15 dias, com 12 (57%) de ascendência africana. 12 (57%) apresentavam síndrome do choque da doença de Kawasaki e 16 (76%) miocardite. 17 (81%) necessitaram de suporte de terapia intensiva. Todos os 21 pacientes apresentaram sintomas gastrointestinais perceptíveis durante o estágio inicial da doença e altos níveis de marcadores inflamatórios. 19 (90%) tinham evidência de infecção recente por SARS-CoV-2 (resultado de RT-PCR positivo em 21/8, detecção positiva de anticorpos IgG em 19/21). Todos os 21 pacientes receberam

imunoglobulina intravenosa e 10 (48%) também receberam corticosteroides. A evolução clínica foi favorável em todos os pacientes. Dilatações moderadas das artérias coronárias foram detectadas em 5 (24%) dos pacientes durante a internação.

Em contraste com uma série de casos relatados por Kanegaye 2009<sup>18</sup> apenas 24% de nossos pacientes apresentavam índice de massa corporal acima do percentil 75, o que não suporta a hipótese de excesso de peso como fator de risco para síndrome inflamatória multissistêmica do tipo Kawasaki associada temporalmente ao SARS-CoV-2 infecção. A resistência ao tratamento com imunoglobulina intravenosa e as anormalidades das artérias coronárias foram menos comuns em nossa série do que em séries anteriores da síndrome do choque da doença de Kawasaki. No entanto, esses resultados devem ser tratados com cautela, pois as anormalidades das artérias coronárias podem aparecer mais tarde durante o acompanhamento. Os sintomas gastrointestinais também foram incomumente comuns, afetando todos os nossos 21 pacientes. Um estudo anterior relatou pseudo-obstrução intestinal em apenas 2% de 310 pacientes com doença de Kawasaki

O trabalho de Whittaker 2020 descreveu que das cinquenta e oito crianças, 15 ainda apresentaram teste positivo com RT-PCR para COVID-19 e os resultados do teste SARS-CoV-2 IgG foram positivos em 40 pacientes. De forma geral, 45 (78%) apresentaram evidência de infecção atual ou anterior por SARS-CoV-2. Dentre os principais parâmetros relacionados a sintomatologia descritos foram: febre (100%) e/ou vômitos (26/58 [45%]), dor abdominal (31/58 [53%]), diarreia (30/58 [52%]), Rash (30/58 [(52%)] e hiperemia conjuntival (26/58 [45%]). As características laboratoriais: proteína C e ferritina foram avaliadas e mostram valores elevados em quase todos os pacientes

Complementando às informações acima, Catalini et al. (2020) sugeriram que a infecção por SARS-CoV-2 pode ser determinante para desencadear outras duas doenças inflamatórias distintas em crianças: DK e PIMS-TS. A idade precoce dos pacientes e alterações como a ocorrência de miocardite podem estar presentes na PIMS-TS. Embora possa evoluir para uma condição grave, o referido estudo mostrou que os pacientes tiveram uma boa resposta aos tratamentos com resolução do caso e nenhuma morte no grupo avaliado (CATALLINI et al., 2020).

Em um estudo observacional e unicêntrico, RAMCHARAN et al., 2020 descreveram os principais achados cardíacos e os resultados de curto prazo em crianças com PIMSTS. 15 crianças de diferentes grupos étnicos foram incluídas e em todas foram percebidos marcadores inflamatórios/cardíacos elevados (PCR, ferritina, troponina I, CK e pro-BNP). Os resultados exibiram 67% com regurgitação valvar transitória, 93% com anormalidades da artéria

coronária, com normalização em 6 casos e 67% necessitaram de inotrópicos e/ou vasopressores. O quadro de regularização nos níveis dos marcadores bioquímicos cardíacos acompanhou melhora no ecocardiograma. Esta coorte apresentou um grau envolvimento cardíaco significativamente maior do que outras séries publicadas.

Esses achados clínicos corroboram a maioria dos estudos que demonstram crianças mais jovens mais susceptíveis a apresentar as manifestações clínicas graves com finais de febre, complicações respiratórias, gastrointestinais e coronárias evolvidas no quadro (QUI et al., 2020; SAFADI, 2020).

#### 4 CONCLUSÃO

Com essa pesquisa, buscou-se mostrar que, apesar dos dados incipientes e limitados, a Síndrome Multissistêmica Pós- Covid é uma doença heterogênea e pouco frequente nas crianças, pode mimetizar algumas síndromes inflamatórias pediátricas, como doença de Kawasaki, síndrome de ativação de macrófagos e miocardite, mas apenas em um terço dos casos pode preencher critérios rigorosos. Em relação as manifestações clínicas, predomina como mais prevalente na população pediátrica, a febre, sintomas gastrointestinais como sintomas primários e envolvimento multissistêmico, particularmente o sistema cardiovascular.

Contudo, desde a recente descrição da SIM-P, ainda há muitas dúvidas quanto à sua fisiopatologia, manifestações clínicas, embora, com o tratamento empírico atual, tenha um bom prognóstico. A maioria das crianças tiveram um resultado favorável após o atendimento multidisciplinar, mas um acompanhamento mais prolongado para monitorar as possíveis sequelas, se faz necessário, mais pesquisas para explorar a possível correlação causal entre MIS-C e SARS-CoV-2. Vale a pena notar que os estudos de caso podem nos fornecer os dados médicos mais recentes e confiáveis em emergências de saúde pública, porém os estudos transversais e coortes ainda apresentam muito viés, dessa forma, novos estudos são necessários para inferir a extensão real do espectro clínico da doença e o papel exato da infecção por SARS-CoV-2 ainda são pouco conhecidos e melhorar o prognóstico.

## REFERÊNCIAS

- ABRAMS, J. Y.; OSTER, M. E.; GODFRED-CATO, S. E. et al. Factors linked to severe outcomes in multisystem inflammatory syndrome in children (MIS-C) in the USA: a retrospective surveillance study. **Lancet Child Adolesc Health**, v.5, n.5, p.323-331, 2021.
- ALONGI, A.; NADDEI, R.; DE MIGLIO, L. et al. Macrophage activation syndrome in pediatrics. **Pediatr Allergy Immunol**, v.31, n. 24, p.13-15, 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, 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**, v. 19, n. 1, p. 1-11, 2021.
- CHIOTOS, Kathleen et al. Multisystem inflammatory syndrome in children during the coronavirus 2019 pandemic: a case series. **Journal of the Pediatric Infectious Diseases Society**, v. 9, n. 3, p. 393-398, 2020.
- CRAYNE, Courtney; CRON, Randy Q. Pediatric macrophage activation syndrome, recognizing the tip of the Iceberg. **European journal of rheumatology**, v. 7, n. Suppl 1, p. S13, 2020.
- DEZA LEON, Maria Paz et al. COVID-19-associated pediatric multisystem inflammatory syndrome. **Journal of the Pediatric Infectious Diseases Society**, v. 9, n. 3, p. 407-408, 2020.
- JONES, Veena G. et al. COVID-19 and Kawasaki disease: novel virus and novel case. **Hospital pediatrics**, v. 10, n. 6, p. 537-540, 2020
- KANEGAYE, John T. et al. Recognition of a Kawasaki disease shock syndrome. **Pediatrics**, v. 123, n. 5, p. e783-e789, 2009.
- LIBERATI, Alessandro et al. The PRISMA statement for reporting systematic reviews and meta-analyses of studies that evaluate health care interventions: explanation and elaboration. **Journal of clinical epidemiology**, v. 62, n. 10, p. e1-e34, 2009.
- LICCIARDI, Francesco et al. SARS-CoV-2-induced Kawasaki-like hyperinflammatory syndrome: a novel COVID phenotype in children. **Pediatrics**, v. 146, n. 2, 2020.
- LONG, Quan-Xin et al. Clinical and immunological assessment of asymptomatic SARS-CoV-2 infections. **Nature medicine**, v. 26, n. 8, p. 1200-1204, 2020
- .QIU, H, WU J., HONG L. et al. Clinical and epidemiological features of 36 children with coronavirus disease 2019 (COVID19) in Zhejiang, China: an observational cohort study. **The Lancet Infectious Diseases**, v.20, n.6, p.689-696, 2020.
- RAMCHARAN, Tristan et al. Paediatric inflammatory multisystem syndrome: temporally associated with SARS-CoV-2 (PIMS-TS): cardiac features, management and short-term outcomes at a UK tertiary paediatric hospital. **Pediatric cardiology**, v. 41, n. 7, p. 1391-1401, 2020.



RAUF A., VIJAYAN A., JOHN S.T., KRISHNAN R., LATHEEF A. Multisystem inflammatory syndrome with features of atypical Kawasaki disease during COVID-19 pandemic [published online ahead of print, 2020 May 28] **Indian J Pediatr.** 2020 doi: 10.1007/s12098-020-03357-1

RIPHAGEN, Shelley et al. Hyperinflammatory shock in children during COVID-19 pandemic. **The Lancet**, v. 395, n. 10237, p. 1607-1608, 2020.

ROYAL COLLEGE OF PAEDIATRICS AND CHILD HEALTH. Guidance: Paediatric multisystem inflammatory syndrome temporally associated with COVID-19. **Londres (Royaume-Uni)**, 2020.

RIZZO, Paola et al. COVID-19 in the heart and the lungs: could we “Notch” the inflammatory storm?. **Basic research in cardiology**, v. 115, n. 3, p. 1-8, 2020.

SAFADI, M. The intriguing features of COVID-19 in children and its impact on the pandemic. **Jornal de pediatria**, v.96, n.3, p.265–268, 2020.

SHE, Jun et al. 2019 novel coronavirus of pneumonia in Wuhan, China: emerging attack and management strategies. **Clinical and translational medicine**, v. 9, n. 1, p. 1-7, 2020.

SHIRATO, Kazuya et al. Detection of Middle East respiratory syndrome coronavirus using reverse transcription loop-mediated isothermal amplification (RT-LAMP). **Virology journal**, v. 11, n. 1, p. 1-11, 2014.

TOUBIANA, Julie,; CLÉMENT, Poirault. Corsia Alice, Bajolle Fanny, Fourgeaud Jacques, A ngoulvant François et al. Kawasaki-like multisystem inflammatory syndrome in children during the covid-19 pandemic in Paris, France: prospective observational study **BMJ**, v. 369, p. m2094, 2020.

VALVERDE I, SINGH Y, SANCHEZ DE TOLEDO J et al. . Acute Cardiovascular Manifestations in 286 Children With Multisystem Inflammatory Syndrome Associated With COVID-19 Infection in Europe. **Circulation**, v.143, n.1, :p.21-32, 2021.

VERDONI L, MAZZA A, GERVASONI A et al. An outbreak of severe Kawasaki-like disease at the Italian epicentre of the SARS-CoV-2 epidemic: an observational cohort study. **Lancet**, v.395, p.1771-8, 2020.

VON ELM, Erik et al. The Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology (STROBE) Statement: guidelines for reporting observational studies. **International journal of surgery**, v. 12, n. 12, p. 1495-1499, 2014.

WHITTAKER E, BAMFORD A, KENNY J et al. PIMS-TS Study Group and EUCLIDS and PERFORM Consortia. Clinical Characteristics of 58 Children With a Pediatric Inflammatory Multisystem Syndrome Temporally Associated With SARS-CoV-2. **JAMA**, v.324, n.3, p.259-269, 2020

World Health Organization [homepage on the Internet]. Multisystem inflammatory syndrome in children and adolescents temporally related to COVID-19. Geneva: WHO ; 2020.