

**A síndrome multissistêmica inflamatória pediátrica associada ao SARS-CoV-2:
uma revisão narrativa**

**The multisystemic inflammatory syndrome in children associated with SARS-
CoV-2: a narrative review**

DOI:10.34117/bjdv6n12-596

Recebimento dos originais: 27/11/2020

Aceitação para publicação: 22/12/2020

Daniele Azevedo Lira

Estudante de Medicina, pelo Centro Universitário de Brasília
Instituição: Centro Universitário de Brasília
Endereço: SEPN 707/907, Asa Norte - Brasília, DF, CEP: 70790-075
E-mail: daniele.azevedo.lira@gmail.com

Juliana Késia Araújo da Fonseca

Estudante de Medicina, pelo Centro Universitário de Brasília
Instituição: Centro Universitário de Brasília
Endereço: SEPN 707/907, Asa Norte - Brasília, DF, CEP: 70790-075
E-mail: juliana.kesia@sempreceub.com

Glauco Giuliano Lima da Silva

Estudante de Medicina, pelo Centro Universitário de Brasília
Instituição: Centro Universitário de Brasília
Endereço: SEPN 707/907, Asa Norte - Brasília, DF, CEP: 70790-075
E-mail: giulianolima@sempreceub.com

Larissa Müller Marques

Estudante de Medicina, pelo Centro Universitário de Brasília
Instituição: Centro Universitário de Brasília
Endereço: SEPN 707/907, Asa Norte - Brasília, DF, CEP: 70790-075
E-mail: larissamuller@sempreceub.com

Maressa Pacheco dos Santos Boquady

Estudante de Medicina, pelo Centro Universitário de Brasília
Instituição: Centro Universitário de Brasília
Endereço: SEPN 707/907, Asa Norte - Brasília, DF, CEP: 70790-075
E-mail: maressapacheco@sempreceub.com

Maria Fernanda Araujo Barbosa Lima

Estudante de Medicina, pelo Centro Universitário de Brasília
Instituição: Centro Universitário de Brasília
Endereço: SEPN 707/907, Asa Norte- Brasília, DF, CEP: 70790-075
E-mail: maria.flima@sempreceub.com

Laryssa Ramos Pino de Souza

Estudante de Medicina, pelo Centro Universitário de Brasília
Instituição: Centro Universitário de Brasília
Endereço: SEPN 707/907, Asa Norte - Brasília, DF, CEP: 70790-075
E-mail: laryssa.pino@sempreceb.com

Beatriz Castello Branco Liotto

Estudante de Medicina, pelo Centro Universitário de Brasília
Instituição: Centro Universitário de Brasília
Endereço: SEPN 707/907, Asa Norte - Brasília, DF, CEP: 70790-075
E-mail: beatriz.liotto@sempreceb.com

Júlia Oliveira Silva

Estudante de Medicina, pelo Centro Universitário de Brasília
Instituição: Centro Universitário de Brasília
Endereço: SEPN 707/907, Asa Norte - Brasília, DF, CEP: 70790-075
E-mail: julia.os@sempreceb.com

Andressa Mary Cardoso de Sousa

Pediatra e residente do último ano de Infectologia Pediátrica, pelo Hospital Materno Infantil de Brasília - HMIB
Instituição: Hospital Materno Infantil de Brasília - HMIB
Endereço: L2 Sul SGAS Quadra 608 Módulo A, Asa Sul - Brasília, DF
E-mail: andressamcs91@gmail.com

RESUMO

INTRODUÇÃO: A pandemia da COVID-19 causou quadros respiratórios graves em adultos e, apesar dos pacientes pediátricos não corresponderem ao maior contingente dos casos, as crianças e adolescentes podem evoluir com quadros graves e fatais, como a Síndrome Multissistêmica Inflamatória (MIS-C). **METODOLOGIA:** Trata-se de uma revisão narrativa da literatura com busca nas bases de dados PubMed e SciELO utilizando os descritores “multisystemic inflammatory syndrome”, “pediatrics” e “COVID-19”. **RESULTADOS:** Foram selecionados 20 artigos científicos os quais todos foram publicados em 2020. **DISCUSSÃO:** A relação da MIS-C com a SARS-CoV-2 parece estar relacionada com uma resposta imunológica exacerbada, que resulta em acometimento de múltiplos órgãos. O quadro clínico é composto por sintomas sistêmicos inespecíficos em resposta ao quadro inflamatório, podendo acometer diversos sistemas do organismo e por isso se confunde com patologias como a Doença de Kawasaki. A sua evolução pode levar a complicações graves e por isso o paciente deve ser encaminhado para um serviço capacitado para uma monitorização e intervenção mais adequada. **CONCLUSÃO:** Os estudos postulam uma relação entre a MIS-C e o SARS-CoV-2 baseada principalmente em um estado hiperinflamatório com lesão de múltiplos órgãos, porém são necessários mais estudos para melhor elucidar os mecanismos dessa relação.

Palavras-chave: Síndrome de Resposta Inflamatória Sistêmica, COVID-19, pediatria.

ABSTRACT

INTRODUCTION: the COVID-19 pandemic resulted in severe respiratory illness in adults, and even though pediatric patients aren't the majority of the cases, there is a possibility they may progress with severe or even fatal conditions, as the Multisystemic Inflammatory Syndrome (MIS-C).

METHODOLOGY: This is a narrative review of the literature, using the PubMed and SciELO databases and the following descriptors “multisystemic inflammatory syndrome”, “pediatrics” and “COVID-19”. **RESULTS:** Twenty articles were selected for the review, all that were developed in 2020. **DISCUSSION:** The connection between MIS-C and SARS-CoV-2 seems to set upon an uncontrolled immunological response, which leads to injuries of multiple organs. The clinical symptoms presented are related to nonspecific inflammatory response and can be related to insults caused in any of the organism systems, therefore can be misguided as other pathologies, as Kawasaki Disease. Its progression can lead to severe complications and thus there is a need to address the patient to a hospital service that can conduct the case accordingly. **CONCLUSION:** The articles hypothesize that the correlation between MIS-C and SARS-CoV-2 is based mainly in a hyperinflammatory condition with multi-organ injury, nevertheless more studies are necessary to better elucidate the mechanisms behind this interaction.

Keywords: Systemic Inflammatory Response Syndrome, COVID-19, pediatrics

1 INTRODUÇÃO

A COVID-19 trata-se de uma infecção causada por uma nova variante do coronavírus, o qual compõe uma extensa família de vírus, conhecidos desde a década de 1960, que receberam esse nome devido às espículas na sua superfície, que lembram uma coroa (do inglês *crow*n). O novo coronavírus foi identificado em investigação epidemiológica e laboratorial, após a notificação de casos de pneumonia de causa desconhecida entre dezembro/2019 e janeiro/2020, diagnosticados inicialmente na cidade chinesa de Wuhan, capital da província de Hubei. Os sintomas abrangem desde casos assintomáticos até casos graves de pneumonia com insuficiência respiratória aguda. A principal via de transmissão identificada é a partir de gotículas respiratórias exaladas, permitindo a contaminação de pessoa para pessoa. Segundo uma revisão sistemática recente da literatura (LUDVIGSSON JF, 2020), as crianças representam menos de 5% dos casos diagnosticados e geralmente apresentam formas mais brandas da doença.

A Síndrome Inflamatória Multissistêmica Pediátrica (MIS-C) consiste em uma resposta imunológica exacerbada, com produção excessiva de citocinas inflamatórias frente a uma infecção ou como fenômeno pós-infeccioso, levando o organismo a um estado de hiperinflamação com acometimento de diversos órgãos. Dentre as várias manifestações, as mais incidentes nas crianças foram febre, sintomas gastrointestinais, acometimento de pele e mucosas, presença de miocardite e elevação significativa de marcadores inflamatórios, como a proteína-C-reativa (LEE PY, et al., 2020; CAPONE CA, et al., 2020; DUFORT EM, et al., 2020). Além disso, algumas características clínicas e laboratoriais da MIS-C são semelhantes às da doença de Kawasaki, porém difere desta nos seguintes aspectos: acometimento majoritário de crianças na faixa etária acima de 7 anos e maior incidência em

etnias africanas e hispânicas. Além disso, a MIS-C apresenta como sintomas a dor abdominal, manifestações neurológicas, renais e hematológicas (LI J, et al., 2020).

Os fatores determinantes para seu acontecimento ainda não estão bem estabelecidos, havendo necessidade de uma definição clínica e fisiopatológica mais clara (LI J, et al., 2020). Contudo, casos de MIS-C associados à infecção por SARS-CoV-2 em crianças e adolescentes foram relatados em diversos países, sendo observado um aumento da incidência em crianças que já passaram pela fase aguda da infecção pelo novo coronavírus (LEE PY, et al., 2020).

O principal risco associado a essa síndrome é a lesão de órgãos nobres, com possibilidade de evoluir para um estado de choque e morte. Seu manejo é realizado com objetivo de reduzir a resposta inflamatória, além de prevenir e tratar as suas complicações. Todas as crianças com esse diagnóstico devem ser manejadas em serviços que dispõem de Unidade de terapia intensiva para melhor monitorização e garantia de suporte clínico para hidratação, oxigenioterapia, manejo de medicamentos como drogas vasoativas antiinflamatórios e imunomoduladores (corticoesteróides e imunoglobulinas), conforme a necessidade clínica de cada paciente (DUFORT EM, et al., 2020).

Dessa forma, o presente estudo objetivou analisar os dados disponíveis na literatura científica sobre a relação existente entre a Síndrome Multissistêmica Inflamatória pediátrica associada à infecção por SARS-CoV-2. Também foram abordados os aspectos convergentes e divergentes da MIS-C em relação à Doença de Kawasaki e à COVID-19.

2 METODOLOGIA

Trata-se de uma revisão narrativa de literatura, cujo levantamento bibliográfico foi realizado através de pesquisa nas bases de dados U.S National Library of Medicine (PubMed) e Scientific Eletronic Library Online (SciELO), no mês de outubro de 2020. Os descritores utilizados foram: “multisystemic inflammatory syndrome”, “pediatrics” e “COVID-19”, os quais foram combinados pelo uso do operador booleano AND. A pesquisa foi baseada em artigos científicos completos, publicados nos últimos cinco anos, nos idiomas português, inglês e espanhol. As publicações científicas repetidas ou cujo tema não contemplavam o objetivo deste estudo não foram incluídas. Inicialmente, seguindo os critérios que foram definidos, obteve-se um resultado total de 211 artigos, sendo que desses, 30 foram selecionados para a leitura dos títulos e dos resumos de acordo com a abordagem proposta. Feito isso, 20 artigos foram lidos na íntegra e incluídos neste trabalho.

3 RESULTADOS

Dos estudos selecionados, destacam-se vinte artigos científicos, cujas informações foram analisadas criteriosamente para o desenvolvimento deste estudo, os quais foram separados em título, autoria, ano de publicação e método empregado, conforme Tabela 1. Os estudos foram publicados no ano de 2020, o que demonstra aplicabilidade e relevância na discussão.

Tabela 1. Estudos sobre a relação da síndrome multissistêmica inflamatória com o SARS-CoV-2 em pacientes pediátricos

Título	Autores	Ano de publicação	Metodologia
Multisystem inflammatory syndrome in children: A systematic review	AHMED, M. et al.	2020	Revisão sistemática para descrever os sinais clínicos e sintomas, achados laboratoriais, exames de imagem e os desfechos individuais de pacientes com MIS-C.
Síndrome inflamatória multissistêmica pediátrica (MIS-C) temporalmente associado ao COVID-19	CAMPOS, L. R. et al.	2020	Estudo descritivo de definições e dados clínico-laboratoriais da MIS-C.
Characteristics, Cardiac Involvement, and Outcome of Multisystem Inflammatory Syndrome of Childhood Associated with severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 infection	CAPONE, C. A. et al.	2020	Estudo Retrospectivo realizado com pacientes pediátricos internados no Cohen Children’s Medical Center - Nova Iorque, entre 17 de abril de 2020 e 13 de maio de 2020, sendo que todos que preencheram os critérios de MIS-C foram incluídos.
The Immunology of Multisystem Inflammatory Syndrome in Children with COVID-19	CONSIGLIO, C. R. et al.	2020	Estudo de coorte em pacientes positivos para SARS-CoV-2, com manifestações da MIS-C; pacientes com diagnóstico de doença de Kawasaki previamente à infecção pelo coronavírus e pacientes hígidos.
Multisystem inflammatory syndrome in children and COVID-19 are distinct presentations of SARS-CoV-2	DIORIO, C. et al.	2020	Estudo prospectivo que avaliou os aspectos clínicos e laboratoriais de pacientes infectados pelo SARS-CoV-2.
Multisystem Inflammatory Syndrome in Children in New York State	DUFORT, E. M. et al.	2020	Relato de casos, os quais foram coletados dados de 106 hospitais de Nova

			York com pacientes menores de 21 anos com hipótese diagnóstica de MIS-C, entre 1 de março de 2020 e 10 de maio de 2020.
Multisystem Inflammatory Syndrome in Children (MIS-C) with COVID-19: Insights from simultaneous familial Kawasaki Disease cases	EBINA-SHIBUYA, R. et al.	2020	Revisão de literatura da etiologia da MIS-C a partir do ponto de vista da infecção e da susceptibilidade genética.
Autoimmune and inflammatory diseases following COVID-19	GALEOTTI, C.; BAYRY, J.	2020	Artigo de revisão sobre casos de COVID-19 e posterior desenvolvimento de doenças autoimunes e inflamatórias multissistêmicas em referência a um estudo de coorte.
COVID-19-Associated Multisystem Inflammatory Syndrome in Children	GODFRED-CATO, S. et al.	2020	Revisão narrativa acerca da MIS-C e a relação com a COVID-19.
Toxic shock-like syndrome and COVID-19: A case report of multisystem inflammatory syndrome in children (MIS-C)	GREENE, A. G. et al.	2020	Relato de caso baseado na COVID-19 e na síndrome semelhante ao choque tóxico.
Defining Association between COVID-19 and the Multisystem Inflammatory Syndrome in Children through the Pandemic	KIM, Y. J. et al.	2020	Análise de casos de pacientes pediátricos com síndrome inflamatória similar à doença de Kawasaki ou MIS-C com possível associação à com a COVID-19.
Distinct clinical and immunological features of SARS-CoV-2-induced multisystem inflammatory syndrome in children	LEE, P. Y. et al.	2020	Estudo Retrospectivo com 28 pacientes internados com diagnóstico de (MIS-C) no Boston Children's Hospital entre 17 de março de 2020 e 6 de junho de 2020.
COVID-19 and multisystem inflammatory syndrome in children and adolescents	LI J. et al.	2020	Revisão avaliou e resumiu evidências disponíveis até então sobre a relação MIS-C e SARS-CoV-2 em pacientes pediátricos.

Multi-System Inflammatory Syndrome in Children (MIS-C) Following SARS-CoV-2 Infection: Review of Clinical Presentation, Hypothetical Pathogenesis, and Proposed Management	NAKRA, N. A. et al.	2020	Revisão de dados preliminares acerca da apresentação clínica e das complicações da MIS-C, e a comparando com a doença de Kawasaki, síndrome do choque tóxico e linfo-histiocitose hemofagocítica secundária. Propõe um plano de avaliação e manejo desses pacientes.
New spectrum of COVID-19 manifestations in children: Kawasaki-like syndrome and hyperinflammatory response	PANUPATTANAPONG, S.; BROOKS, E.B.	2020	Revisão narrativa acerca do novo espectro das manifestações clínicas em crianças com COVID-19, a síndrome semelhante a Kawasaki e a resposta hiperinflamatória.
Pediatric Multisystem inflammatory syndrome temporally associated with SARS-CoV-2 mimicking Kawasaki disease (Kawa-COVID-19): a multicentre cohort	POULETTY, M. et al.	2020	Estudo de coorte multicêntrico com a análise de pacientes com doença de Kawasaki associada a síndrome respiratória aguda grave causada pela SARS COV-2.
Understanding SARS-coV-2-related multisystem inflammatory syndrome in children	ROWLEY, A. H.	2020	Estudo descritivo demonstrando o que há na literatura sobre a MIS-C e comparação com a doença de Kawasaki.
Hyperinflammation and the utility of immunomodulatory medications in children with COVID-19	TANNER, T.; WAHEZI, D. M.	2020	Estudo descritivo que Analisou evidências, por meio de relatos de casos, que demonstram que a morbidade e a mortalidade na COVID-19 podem ser exacerbadas por uma resposta imune exacerbada resultando em hiperinflamação e liberação de citocinas.

<p>Kawasaki-like multisystem inflammatory syndrome in children during the COVID-19 pandemic in Paris, France: prospective observational study</p>	<p>TOUBIANA, J. et al.</p>	<p>2020</p>	<p>Estudo prospectivo observacional onde foi realizado uma Análise de casos de todos os adolescentes menores de 18 anos admitidos no departamento geral pediátrico do Necker Hospital general for Sick Children em Paris, entre abril e maio de 2020 que se assemelhavam com o quadro de doença de Kawasaki.</p>
<p>Clinical Characteristics of 58 childrens with a Pediatric Inflammatory Multisystem Syndrome Temporally associated with SARS-CoV-2</p>	<p>WHITTAKER, E. et al.</p>	<p>2020</p>	<p>Série de casos de crianças com MIS-C associada ao SARS-CoV-2.</p>

Fonte: própria.

4 DISCUSSÃO

Os pacientes pediátricos não são os principais acometidos pela COVID-19, contudo, podem apresentar reações graves pós-infecção pelo SARS-CoV-2, entre as quais está descrita a Síndrome Inflamatória Multissistêmica (MIS-C), que aumenta a morbimortalidade da doença. O aspecto prospectivo dessa relação foi evidenciado por relatórios de pacientes com MIS-C após 4 a 6 semanas do pico de infecções por COVID-19 e não durante o estágio agudo da doença, representando atraso na apresentação desta condição em relação à curva pandêmica inicial. Ademais, entre os pacientes com sintomas de MIS-C do estudo de Li (2020), apenas um terço apresentou o teste RT-PCR positivo para o SARS-CoV-2, o que reforça a hipótese de infecção prévia, sugerindo que esta síndrome inflamatória não é mediada por uma ação direta do vírus, mas com o desenvolvimento de respostas imunológicas em resposta à infecção. (LI J, et al, 2020)

Com alicerce nos dados de Março a Maio de 2020 apresentados pelo Centro de Controle e Prevenção de Doenças (CDC), publicado no New England Journal of Medicine, a idade mais acometida por MIS-C associada à COVID-19 foi a partir de 5 anos, com maior prevalência na faixa etária de 5 a 9 anos. Quanto ao gênero dos pacientes, 62% dos casos são do sexo masculino e 38%, feminino. O diagnóstico contemplou cinco critérios: pacientes hospitalizados com menos de 21 anos de idade, febre persistente por mais de 24 horas, evidências laboratoriais de inflamação, acometimento de dois ou mais órgãos e evidência de infecção por SARS-CoV-2. O CDC também reportou aumento de casos de MIS-C na Europa, totalizando 224 em Maio de 2020, o que foi evidenciado em análises de países específicos:

no Reino Unido foi reportado que 8 crianças apresentaram choque hiper inflamatório, todas com sorologia positiva para o vírus; a França documentou 125 casos de doença inflamatória multissistêmica atípica, dentre os quais, 65 testaram positivo no teste imunológico; por fim na cidade de Bérgamo, na Itália, foi anunciado aumento de 30% nos casos de Doença de Kawasaki. (GALEOTTI C, BAYRY, J, et al, 2020)

A relação causal entre a infecção pelo vírus SARS-CoV-2 e a posterior manifestação de MIS-C carece de comprovações, contudo há uma hipótese de desregulação na resposta imunológica decorrente da agressão viral (POULETTY, M. et al, 2020). Em vista dessa resposta, o organismo apresentaria uma liberação excessiva de citocinas, o que resultaria em danos endoteliais e posterior acometimento de órgãos. Além disso, essa manifestação inflamatória não foi descrita anteriormente, posto que difere da Doença de Kawasaki habitual e de formas severas da COVID-19, e portanto, sua fisiopatologia ainda deve ser melhor esclarecida. (DIORO C et al, 2020; TANNER T, WAHEZI DM, 2020; KIM YJ et al, 2020)

Até o presente momento, observou-se que a resposta imunológica induzida pelo SARS-CoV-2 envolve a formação de armadilhas extracelulares de neutrófilos (NETs), que representam uma rede semelhante a de conteúdo de DNA livre, composta por células, histonas e grânulos de neutrófilos, incluindo proteínas e enzimas microbicidas. Essas proteínas estão relacionadas à fisiopatologia de diversos estados inflamatórios e pró-trombóticos, como sepse, trombose e insuficiência respiratória. Os NETs, além de ter a função de capturar o vírus, podem desencadear reações inflamatórias hiperbólicas, semelhante à hiperinflamação vista na MIS-C (LI J, et al, 2020).

A infecção pelo SARS-CoV-2 parece desencadear um distúrbio incluído no espectro da linfocitose hemofagocítica secundária, o qual foi descrito como “tempestade de citocinas” (*cytokine storm*). Nesse distúrbio, há liberação excessiva de citocinas com caráter hiper-inflamatório, multissistêmico e potencialmente letal. A causa se dá pelo aumento intenso da expressão e atuação de células T citotóxicas - TCD8+, estimuladas pela invasão viral. Sendo assim, ocorre intensa liberação de mediadores pró-inflamatório, como o fator de necrose tumoral, interferon- γ e interleucinas, principalmente 1, 6, 16, 17A e 18 (ROWLEY AH, 2020; LEE PY, et al, 2020).

Em decorrência da ativação de linfócitos, monócitos e células natural killers e da liberação de IL-18 e IL-16, os pacientes com MIS-C apresentam neutralização dos anticorpos contra o SARS-CoV-2 (LI J, et al, 2020). Outro evento observado é o aumento da expressão da molécula de adesão intracelular 1 (ICAM1) devido à ativação endotelial, o que facilita a diapedese e, portanto, viabiliza a passagem de leucócitos para diversos tecidos, produzindo efeito inflamatório. (LI J, et al, 2020).

Em adição, o fenômeno de Amplificação Dependente de Anticorpos (ADE) pode estar relacionado à hiperinflamação secundária à infecção por SARS-CoV-2. Nessa situação, os anticorpos neutralizantes precoces promoveriam a absorção celular de partículas de vírus ligadas a complexos imunes, por meio de sua ligação aos receptores Fc γ (Fc γ R) dos leucócitos e como conclusão desse processo, a replicação viral passaria a ser persistente em células do sistema imunológico, com resposta inflamatória mediada por imunocomplexos, que levaria à lesão orgânica. A possibilidade de desenvolvimento ADE requer mais estudos e um cuidado especial, já que sua presença interferiria diretamente tanto no desenvolvimento de uma vacina eficaz quanto na terapia por anticorpos. Ainda poderia ocorrer lesão imunomediada mediante deposição de imunocomplexos ou lesões teciduais controladas diretamente por anticorpos ou células (TANNER T, WAHEZI DM, 2020; CONSIGLIO C et al, 2020).

Em resumo, os prováveis mecanismos da fisiopatologia de MIS-C relacionada a COVID-19 são: detecção de autoantígenos por TCD8⁺ e anticorpos, resultando em autoanticorpos; reconhecimento aumentado por anticorpos e células T de antígenos virais; e formação de imunocomplexos que desencadeiam inflamação (LI J, et al, 2020).

4.1 MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS DA MIS-C

A hipótese atual de que a MIS-C tem relação com a infecção pelo SARS-CoV-2 é baseada na sua aparição após dias ou semanas dessa infecção primária (CAMPOS LR, et al, 2020). O quadro clínico habitual é composto por febre por, no mínimo, 5 dias e, pelo menos, 4 ou 5 achados clínicos: conjuntivite bilateral, mucosite, edema periférico, rash polimórfico ou linfadenopatia generalizadas. Além disso, ainda pode cursar com sintomas gastrointestinais, incluindo dor abdominal ou diarreia, cefaleia, hipotensão e irritabilidade (AHMED M, et al., 2020; CAPONE CA, et al., 2020; NAKRANA, et al, 2020).

Diante desse quadro, os pacientes recebem o diagnóstico de MIS-C a partir da apresentação de:

- Febre por 4 dias
- Envolvimento multissistêmico (mais do que dois dos seguintes sistemas: cardíaco, renal, respiratório, gastrointestinal, neurológico ou dermatológico)
- Nenhum outro diagnóstico diferencial mais provável
- Diagnóstico prévio de infecção por COVID-19 pelo teste de RT-PCR ou sorologia positiva para a imunoglobulina G ou exposição ao vírus, no mínimo, há 4 semanas antes do início dos sintomas (DIORIO C et al, 2020).

Além das manifestações clínicas clássicas, a MIS-C pode levar o paciente pediátrico à complicações graves, tais como disfunção cardíaca, choque, miocardite, aneurisma arterial ou insuficiência renal aguda. Ademais, a maioria dos pacientes cursam com necessidade de suporte clínico em unidade de terapia intensiva (UTI) para cuidados complexos e contínuos (GODFRED-CATO S, et al, 2020).

A partir de uma avaliação com 58 pacientes pediátricos na Inglaterra, para a confirmação do caso clínico de uma patologia inflamatória, a maioria dos pacientes apresentou no diagnóstico laboratorial níveis elevados de proteína C-reativa (100% dos casos), D-dímero (91%), ferritina (91%) e troponina (71%). Ainda sobre os achados laboratoriais é comum achados elevados de procalcitonina, lactato desidrogenase (DHL), velocidade de hemossedimentação (VHS), fibrinogênio e interleucina-6 (IL-6) (DUFORT EM et al, 2020). Além desses achados, outros marcadores desse acometimento inflamatório foram a redução de linfócitos, albumina sérica e neutrófilos. Vale ressaltar, que esses achados podem ser visualizados, mas o diagnóstico não deve ser limitados a eles. (WHITTAKER E, et al, 2020). O estudo de caso de Godfred-Cato et al. (2020), também na Inglaterra, com 570 pacientes apresentou resultados congruentes no diagnóstico laboratorial de seus pacientes (GODFRED-CATO S, et al, 2020).

4.2 MIS-C E DOENÇA DE KAWASAKI

Em razão da falta de especificidade e testes laboratoriais específicos, as manifestações clínicas de MIS-C podem, em parte, se assemelhar às da Doença de Kawasaki, da sepse ou da síndrome de ativação macrofágica (CAMPOS LR, et al, 2020). Um relato de caso de Greene et al. (2020) demonstra essa semelhança, no qual uma paciente de 11 anos foi admitida no hospital com febre, rash cutâneo e faringite com PCR positivo para o SARS-CoV-2 e que 48h depois apresentou hipotensão e disfunção renal e cardíaca (GREENE, A. et al 2020). Os altos níveis de citocinas pró-inflamatórias circulantes pode ser um fator contribuinte para o choque tóxico que está associado à idade mais avançada, níveis elevados de dímero-D, anemia, hipoalbuminemia e hiponatremia mais severa (TOUBIANA, J. et al. 2020).

Alguns sinais da Doença de Kawasaki (DK) foram descritos em pacientes acometidos pelo SARS-CoV-2 com COVID-19 supondo que essa resposta inflamatória estaria associada a um quadro pós-viral. A etiologia da DK não é definida, mas há evidências relacionadas à predisposição genética e ao quadro infeccioso, que possivelmente inclui os coronavírus (EBINE-SHIBUYA, R. et al. 2020; TOUBIANA, Julie et al. 2020). Essa patologia é a vasculite mais comum na faixa etária pediátrica e,

em suas manifestações mais graves, pode provocar uma síndrome de choque associada à miocardite (TOUBIANA, Julie et al. 2020).

O quadro dessas síndromes se assemelha em relação ao rash cutâneo, à linfadenopatia, à língua em framboesa e à elevação dos biomarcadores inflamatórios, mas existem diferenças entre alguns sintomas e suas respostas imunológicas relacionadas às células T, citocinas, interleucinas e marcadores de acometimento vascular (CONSIGLIO, C. et al. 2020). O acometimento em crianças em faixas etárias mais elevadas e adolescentes, prevalência de sintomas abdominais e disfunção ventricular esquerda em alguns casos podem ser fatores diferenciais da MIS-C. Assim, é evidente que ambas as manifestações possuem uma resposta inflamatória exacerbada, que associada à suscetibilidade genética, fatores relacionados à idade e ao sistema imune do paciente podem influenciar na predisposição ao desenvolvimento de alguma dessas síndromes (EBINA-SHYBUYA R, et al. 2020; POULETTY M, et al. 2020).

Um estudo de Toubiana et al. (2020) sobre o período médio entre o aparecimento de sintomas relacionados à Doença de Kawasaki e os sintomas da infecção pelo SARS-CoV-2 foi de 45 dias, encontrando também evidências da síndrome inflamatória decorrer de uma resposta imunológica pós-viral (TOUBIANA J, et al. 2020). Nessa perspectiva, um estudo de coorte de Consiglio et al. (2020) analisou as diferenças imunológicas entre pacientes com SARS-CoV-2 positivo, pacientes com SARS-CoV-2 positivo e sinais de MIS-C, pacientes com DK sem relação com a COVID-19 e pacientes hígidos. As diferenças encontradas sugerem que a MIS-C está presente em crianças mais velhas, com menor contagem de leucócitos, plaquetopenia e níveis mais elevados de proteína C reativa e ferritina quando comparada à DK clássica. Ademais, a interleucina 7 foi encontrada em níveis mais altos em pacientes SARS-CoV-2 positivos, visto que essa citocina é responsável pela manutenção das células T e está relacionada com a contagem linfocitária e, dessa forma, nas manifestações hiperinflamatórias de DK e MIS-C a frequência de linfócitos T estava menor do que em pacientes saudáveis. Ademais, a interleucina 17A é um fator diferencial da DK, assim como biomarcadores relacionados às doenças arteriais e coronarianas (CONSIGLIO C, et al. 2020).

4.3 MANEJO DA MIS-C

O controle desse paciente deve ser rigoroso, uma vez que a MIS-C pode ter rápida evolução e levar a criança para um estado crítico. O paciente deve ser encaminhado para um serviço que disponha de unidade de terapia intensiva pediátrica, com capacidade para tratamento avançado e apresentou uma média de hospitalização de 7 dias. A monitorização da função cardíaca, respiratória, neurológica e renal

devem ter um lugar de destaque, devido à possibilidade de graves complicações. Ainda, é necessário realizar exames laboratoriais de rotina, tais como contagem das células do sangue, avaliação da função renal e hepática, gasometria arterial com lactato, dosagem de creatinina, marcadores de necrose miocárdica (troponinas, CKMB), marcadores de inflamação (VHS, PCR, procalcitonina, ferritina, IL-6), painel de coagulação (fibrinogênio, D-dímero), DHL, ainda fazer uma avaliação da evolução da presença do vírus pelo teste de RT-PCR para o COVID-19 (CAPONE CA, et al., 2020; NAKRA NA, et al, 2020).

As metas de tratamento são a redução da inflamação sistêmica e a restauração funcional dos órgãos comprometidos, visando reduzir a mortalidade e sequelas a longo prazo. Devido à grande quantidade de relatos de MIS-C que apresentaram respostas imunológicas com autoanticorpos, o tratamento atual consiste na administração de agentes imunomodulatórios por meio de altas doses de esteroides combinados com imunoglobulinas intravenosas (IVIG), agonista do receptor de IL-1 (anakinra) e IL-6 (tocilizumabe) para ativar os receptores inibitórios Fc e prevenir os complexos de ataque a membrana. As imunoglobulinas ajudam a neutralizar os efeitos imunopatológicos dos autoanticorpos e os corticosteróides atuam por mecanismo imunossupressor, mas seus mecanismos de ação relacionados com a MIS-C ainda são pouco compreendidos (CONSIGLIO C, et al. 2020; PANUPATTANAPONG S, BROOKS EB, et al. 2020). Além das imunoglobulinas, pode ser feita terapia combinada com aspirina no controle da inflamação em manifestações clínicas moderadas (CAPONE CA, et al., 2020; CONSIGLIO C, et al. 2020).

Além do tratamento sistêmico, também é necessária uma abordagem individualizada do paciente, verificando a sua necessidade atual, como por exemplo, o uso de suporte respiratório ou anticoagulantes. De modo geral, a evolução clínica desses pacientes que são tratados de modo precoce tem-se mostrado favorável, com recuperação funcional rápida (CAMPOS LR, et al. 2020).

5 CONSIDERAÇÕES FINAIS

A patogenia da MIS-C relacionada ao SARS-CoV-2, devido ao seu surgimento recente, ainda não é totalmente compreendida. Há algumas teorias mais aceitas em relação ao estado hiperinflamatório pós-infeccioso, porém nenhuma foi confirmada até o momento. Sabe-se que há acometimento de múltiplos órgãos, manifestações clínicas variadas e índice considerável de mortalidade e sequelas em crianças. Dessa forma, a realização de mais estudos para melhor elucidar os mecanismos patogênicos da MIS-C relacionada ao SARS-CoV-2 são imprescindíveis. A partir do estabelecimento e consolidação de dados estaticamente mais relevantes será possível a criação e

aprimoramento de tratamentos e meios de prevenção para essa síndrome, reduzindo assim a mortalidade infantil relacionada à COVID-19 em níveis mundiais.

REFERÊNCIAS

- 1) AHMED, M. et al. Multisystem inflammatory syndrome in children: A systematic review. *Eclinical Medicine*, v. 26, p.1-16, 2020.
- 2) CAMPOS, L. R. et al. Síndrome inflamatória multissistêmica pediátrica (MIS-C) temporalmente associado ao COVID-19. *Residência Pediátrica*, v. 10, n. 2, p. 348-353, 2020.
- 3) CAPONE, C.A., et al. Characteristics, Cardiac Involvement, and Outcomes of Multisystem Inflammatory Syndrome of Childhood Associated with severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 Infection. *The Journal of Pediatrics*. v. 224, p.141-145, 2020.
- 4) CONSIGLIO, C. R. et al. The immunology of multisystem inflammatory syndrome in children with COVID-19. *Cell*, v. 183, p. 1-14, 2020.
- 5) DIORIO, C. et al. Multisystem inflammatory syndrome in children and COVID-19 are distinct presentations of SARS-CoV-2. *The Journal of Clinical Investigation*. v. 130, n. 11, p. 5967-5975, 2020.
- 6) DUFORT, E.M., et al. Multisystem Inflammatory Syndrome in Children in New York State..*The New England Journal of Medicine*. v. 383, n. 4, p. 347-358, 2020.
- 7) EBINA-SHIBUYA, R. et al. Multisystem inflammatory syndrome in children (MIS-C) with COVID-19: Insights from simultaneous familial Kawasaki disease cases. *International Journal of Infectious Diseases*, v. 97, p. 371-373, 2020.
- 8) GALEOTTI, C.; BAYRY, J. Autoimmune and inflammatory diseases following COVID-19. *Nature Reviews Rheumatology*, v. 16, n. 8, p. 413-414, 2020.
- 9) GODFRED-CATO, S. et al. COVID-19–associated multisystem inflammatory syndrome in children — United States, March–July 2020. *Morbidity and Mortality Weekly Report*, v. 69, n. 32, p. 1074-1080, 2020.
- 10) GREENE, A. G. et al. Toxic shock-like syndrome and COVID-19: A case report of multisystem inflammatory syndrome in children (MIS-C). *The American Journal of Emergency Medicine*, 2020.
- 11) KIM, Y. J. et al. Defining Association between COVID-19 and the Multisystem Inflammatory Syndrome in Children through the Pandemic. *Journal of Korean Medical Science*, v. 35, n. 22, 2020.
- 12) LEE, P. Y. et al. Distinct clinical and immunological features of SARS-COV-2-induced multisystem inflammatory syndrome in children. *The Journal of Clinical Investigation*, v. 130, n. 11, p. 5942-5950, 2020.
- 13) LI, J. et al. COVID-19 and multisystem inflammatory syndrome in children and adolescents. *The Lancet Infectious Diseases*. v. 20, n. 11, p. 276-288, 2020.
- 14) LUDVIGSSON JF. Systematic review of COVID-19 in children shows milder cases and a better prognosis than adults. *Acta Paediatrica*, v.109, p.1088-1095, 2020.

- 15) NAKRA, N. 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*, v. 7, n. 69, p. 1-14, 2020.
- 16) PANUPATTANAPONG, S.; BROOKS, E. B. New spectrum of COVID-19 manifestations in children: Kawasaki-like syndrome and hyperinflammatory response. *Cleveland Clinic Journal of Medicine*, 2020.
- 17) POULETTY, M. et al. Pediatric Multisystem inflammatory syndrome temporally associated with SARS-CoV-2 mimicking Kawasaki disease (Kawa-COVID-19): a multicentre cohort. *Annals of the Rheumatic Diseases*. v. 79, n. 8, p. 999-1006, 2020.
- 18) ROWLEY, A. H. Understanding SARS-CoV-2-related multisystem inflammatory syndrome in children. *Nature Reviews Immunology*, v. 20, n. 8, p. 453-454, 2020.
- 19) TANNER, T.; WAHEZI, D. M. Hyperinflammation and the utility of immunomodulatory medications in children with COVID-19. *Paediatric Respiratory Reviews*, v. 35, p. 81–87, 2020.
- 20) TOUBIANA, J. et al. Kawasaki-like multisystem inflammatory syndrome in children during the covid-19 pandemic in Paris, France: prospective observational study. *The BMJ*, v. 369, p.1-7, 2020.
- 21) WHITTAKER, E. et al. Clinical Characteristics of 58 Children With a Pediatric Inflammatory Multisystem Syndrome Temporally Associated With SARS-CoV-2. *Jornal of the American Medical Association*, v. 324, n. 3, p.259-269, 2020.