

Síndrome multissistêmica inflamatória pediátrica durante a pandemia de COVID-19: perspectiva na literatura comparada

Paediatric Inflammatory Multisystem Syndrome During COVID-19 Pandemic: perspective in the comparative literature

DOI:10.34117/bjdv7n7-080

Recebimento dos originais: 07/06/2021

Aceitação para publicação: 02/07/2021

Matheus Alves Pacheco

Médico. Especialização em Atenção Básica em Saúde pela Universidade Federal de Santa Catarina.

Graduação em Medicina pela Universidade Federal de Santa Catarina.

Instituição: Universidade Federal de Santa Catarina

Endereço: Campus Universitário Reitor João David Ferreira Lima, Trindade, Florianópolis - SC

E-mail: matheusapd@gmail.com

Larissa Camara Arreguy

Especialização em Auditoria. Graduação em Direito pela Universidade Federal de Minas Gerais.

Graduanda em Medicina pela Universidade José do Rosário Vellano.

Instituição: Universidade José do Rosário Vellano.

Endereço: R. Líbano, n. 66, Itapoã, Belo Horizonte - MG

E-mail: larissarreguy@gmail.com

Rafael Rolli Haddad

Especialização em Gerenciamento de Projetos pela Fundação Getúlio Vargas.

Graduação em Engenharia Mecânica pelo Centro Universitário da FEI.

Graduando em Medicina pela Universidade José do Rosário Vellano.

Instituição: Universidade José do Rosário Vellano.

Endereço: Rodovia MG 179, km 0, Trevo, Alfenas - MG

E-mail: rafaelhaddad@hotmail.com

Julia Esteves de Moraes

Graduanda em Medicina pelo Centro Universitário UNIFACIG Instituição: Centro Universitário UNIFACIG

Endereço: Rua Philadelpho Coutinho Araújo, n.º 33, Alfa Sul, Manhuaçu - MG,

E-mail: juliamoraes134@gmail.com

Lucas Almeida Moreira

Graduando em Medicina pelo Centro Universitário UNIFACIG Instituição: Centro Universitário UNIFACIG

Endereço: Rua Coronel Calhau, n.º 517, Ipanema - MG

E-mail: buzaoninds@hotmail.com

Sara Almeida Moreira

Graduanda em Medicina pelo Centro Universitário UNIVAÇO S.A Instituição: União Educacional do Vale do Aço
Endereço: Rua Coronel Calhau, n.º 517, Ipanema - MG
E-mail: saraalmeidamoreira@hotmail.com

Isabela Maria Arantes

Graduanda em Medicina pela Universidade de Cuiabá Instituição: Universidade de Cuiabá
Endereço: Rua Pará, n.º 822, Nova Várzea Grande, Várzea Grande - MT
E-mail: isaamaaria@gmail.com

Ellen Larissa Santos da Rocha Maciel

Graduanda em Medicina pela Universidade Federal do Maranhão Instituição: Universidade Federal do Maranhão
Endereço: Rua Amazonas, 123, Nova Imperatriz, Imperatriz - MA, CEP: 65901-520
E-mail: ellenlarissamaciel@gmail.com

Kaline Aragão Peixoto

Graduanda em medicina pelo Centro Universitário do Planalto Central Aparecido dos Santos Instituição: Centro Universitário do Planalto Central Aparecido dos Santos
Endereço: Quadra 38, Conjunto B, Casa 2, Setor Central, Gama-DF, CEP: 72405-380.
E-mail: kaline.peixoto95@gmail.com

Lara Alves Paiva

Graduanda em Medicina pelo Centro Universitário UNIFACIG Instituição: Centro Universitário UNIFACIG
Endereço: Praça Monsenhor Rocha, n.º 102, Centro, Caratinga - MG, CEP: 35300072
E-mail: lara_paiva@hotmail.com

Caroline Araújo Gonçalves

Médica pela Pontifícia Universidade Católica de São Paulo PUC-SP Instituição: PUC-SP
Endereço: Rua José Pinho Monteiro, 567, Jardim Tarraf I, São José do Rio Preto - SP,
E-mail: caroline_araujo6@hotmail.com

RESUMO

INTRODUÇÃO: No início da pandemia de Corona Virus Disease (COVID-19), a doença pareceu acometer de maneira mais branda crianças e adolescentes. No entanto, no início de 2020, diferentes países relataram casos de crianças previamente hípidas apresentando um quadro febril acompanhado de inflamações multissistêmicas que tem sido associado ao período pós-infeccioso. O artigo tem como objetivo descrever as características clínicas e epidemiológicas de crianças e adolescentes acometidos pela Síndrome Inflamatória Multissistêmica Pediátrica (MIS-C) associada à infecção pelo Sars-CoV-2, assim como suas principais complicações, tratamentos realizados e desfechos. **METODOLOGIA:** Revisão sistemática com artigos selecionados das bases de dados PubMed e Clinical Trials e publicados nos anos de 2020 e 2021. Os artigos incluídos foram os que estudaram a associação MIS-C em pacientes < 21 anos com a infecção pelo Sars-CoV-2, sem restrição de idioma. **RESULTADOS:** A MIS-C se desenvolve normalmente após o estágio agudo da infecção da COVID-19, afeta indivíduos de até 21

anos, acomete igualmente os sexos e é mais frequente em pacientes de origem africana e hispânica. A clínica característica envolve: febre alta prolongada, erupção cutânea, sintomas gastrointestinais, conjuntivite, linfadenopatia, irritabilidade e cefaléia. A síndrome apresenta uma grande similaridade com a Doença de Kawasaki, entretanto a maioria dos pacientes teve evolução benigna do quadro. **DISCUSSÃO:** A maioria dos pacientes acometidos pela MIS-C apresentaram envolvimento dos sistemas gastrointestinal, cardiovascular, hematológico, mucocutâneo e respiratório. Diante disso, estudos mostraram a importância de que a triagem cardíaca seja concluída no início do curso hospitalar. No tratamento, é recomendado o uso de imunoglobulina intravenosa, glicocorticóides, anticoagulantes e terapia antiplaquetária. Imunomodulares são opções alternativas para o tratamento. A administração dos medicamentos antivirais no tratamento de MIS-C é contestável. **CONCLUSÃO:** São necessários novos estudos para elucidar questões sobre a evolução desses pacientes e possíveis sequelas a longo prazo, além de estabelecer melhor a relação etiológica da doença com o SARS-CoV-2.

Palavras-chave: Síndrome Inflamatória Multissistêmica Pediátrica (MIS-C); COVID-19; Child; Doença de Kawasaki.

ABSTRACT

INTRODUCTION: At the beginning of the Corona Virus Disease Pandemic (COVID-19), the disease causes a milder attack on children and adolescents. However, in early 2020, different countries reported cases of previously healthy children with altered fever accompanied by multisystem inflammation that has been associated with the post-infectious period. The article aims to describe the clinical and epidemiological characteristics of children and adolescents with Pediatric Multisystem Inflammatory Syndrome (MIS-C) associated with Sars-CoV-2 infection, as well as its main complications, processes and outcomes. **METHODS:** Systematic review with articles selected from the PubMed and Clinical Trials databases and published in 2020 and 2021. The articles included were those that studied the MIS-C association in patients < 21 years old with Sars-CoV-2 infection, without language restriction. **RESULTS:** MIS-C usually develops after the acute stage of COVID-19 infection, affects individuals up to 21 years of age, affects both genders and is more frequent in patients of African and Hispanic origin. The characteristic clinic involves: prolonged high fever, rash, gastrointestinal symptoms, conjunctivitis, lymphadenopathy, irritability, and headache. The syndrome has a great similarity with Kawasaki Disease, however most patients had a benign evolution of the condition. **DISCUSSION:** Most patients affected by MIS-C had involvement of the gastrointestinal, cardiovascular, hematological, mucocutaneous and respiratory systems. Therefore, studies have shown the importance of having cardiac screening completed at the beginning of the hospital course. In treatment, the use of intravenous immunoglobulin, glucocorticoids, anticoagulants and antiplatelet therapy is recommended. Immunomodules are alternative treatment options. The administration of antiviral drugs in the treatment of MIS-C is debatable. **CONCLUSION:** Further studies are needed to elucidate questions about the evolution of these patients and possible long-term sequelae, in addition to better establishing the etiological relationship of the disease with SARS-CoV-2.

Keywords: Multisystem Inflammatory Syndrome in children (MIS-C), COVID-19, Child, Kawasaki disease.

1 INTRODUÇÃO

Em 2019, foram relatados os primeiros casos de *Corona Virus Disease* (COVID-19), doença causada pela variante SARS-CoV-2, identificada na cidade de Wuhan, na China, e que se espalhou para mais de 95% dos países em menos de um ano.¹² O vírus é caracterizado principalmente por ser responsável por uma síndrome respiratória aguda em adultos, podendo estar associado a outros acometimentos sistêmicos. A princípio, pareceu poupar a população pediátrica, pois a maioria dos casos eram assintomáticos ou apresentavam sintomas leves.^{2,3} No entanto, no final do primeiro trimestre de 2020, pediatras de diferentes países relataram casos de crianças previamente híginas apresentando um quadro febril associado à inflamações multissistêmicas. Diferente dos adultos, que costumam apresentar as complicações na segunda semana de adoecimento, as crianças e adolescentes tendem a apresentar essas complicações após a infecção aguda.^{3,4,5}

A partir desses novos casos, o *Centers for Disease Control and Prevention* (CDC) cunhou o termo *Multisystem Inflammatory Syndrome in children* (MIS-C) e definiu os critérios para sua suspeição: idade menor de 21 anos; febre >38.0 °C; provas inflamatórias; presença de doença grave com acometimento de no mínimo dois sistemas com necessidade de internação hospitalar; RT-PCR, sorologia ou teste de antígeno para SARS-CoV-2, ou exposição a COVID-19 nas 4 semanas anteriores ao início dos sintomas ou relato de exposição ao vírus no último mês.^{4,6}

Com a persistência da pandemia por COVID-19, maiores são as incidências de suas complicações e, portanto, uma população pediátrica mais suscetível a MIS-C. Tendo em vista este cenário, o presente estudo tem como objetivo descrever as características clínicas e epidemiológicas de crianças e adolescentes acometidos pela MIS-C, assim como suas principais complicações, tratamentos realizados e desfechos.

2 METODOLOGIA

Trata-se de uma revisão sistemática sobre a Síndrome Multissistêmica Inflamatória pediátrica associada a infecção pelo Sars-CoV-2. A busca de artigos foi realizada nas bases de dados PubMed e Clinical Trials em abril de 2021. Em todas as bases foram utilizados descritores MeSH: “*systemic inflammatory response syndrome*”, “*Covid-19*”, “*child*”, na língua inglesa. Com o objetivo de verificar a relação entre esses estudos, foram utilizados os operadores booleanos AND. Nesta revisão, a estratégia PICOT (acrônimo para População ou Paciente, Intervenção, Comparação, “Outcome” ou

desfechos e Tempo) foi utilizada para investigação dos critérios de inclusão e exclusão, como é mostrado na Tabela 1.

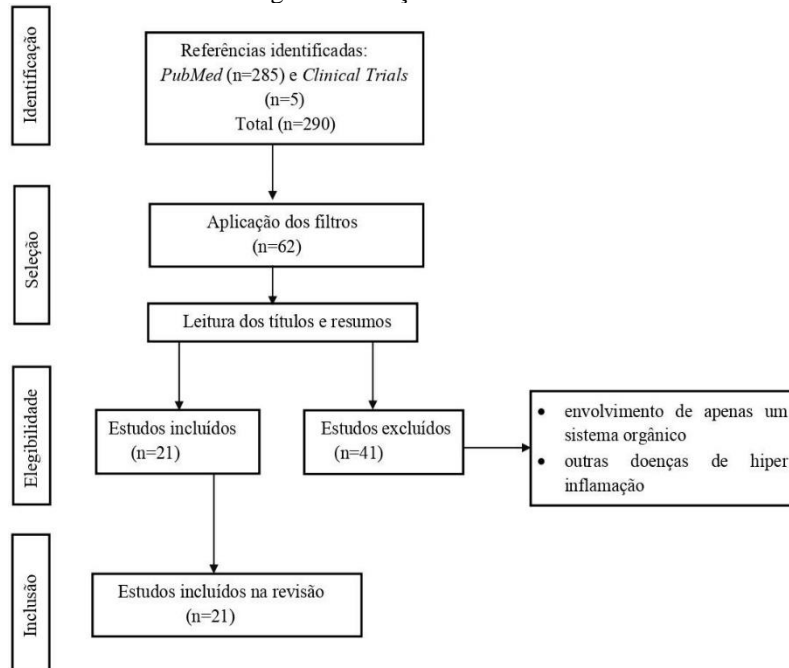
Tabela 1: Estratégia PICOT

Pacientes	População pediátrica (<21 anos) com COVID-19
Intervenção	Evolução para a MIS-C
Comparação	Não evolução para a MIS-C
Desfecho	Desfecho de mortalidade e complicações resultantes da MIS-C
Tempo	Março de 2020 até o atual momento

Para os resultados de cada busca, a seleção inicial foi feita por meio da aplicação dos filtros seguindo a estratégia PICOT. Os critérios de inclusão contemplaram revisões, revisões sistemáticas, séries de casos, estudos de coorte e ensaios clínicos publicados de março de 2020 até abril de 2021, que estudassem a associação da Síndrome Multissistêmica Inflamatória na faixa etária pediátrica com a infecção por COVID-19 e sem restrição de língua. Foram eliminados pelos critérios de exclusão estudos que não foram realizados em crianças e adolescentes (>21 anos); sem resumo/abstract disponível; editoriais, documentos de consensos, *guidelines*, comentários e estudos sem ligação direta com a pesquisa que foi conduzida.

As publicações que aparentemente cumpriam com os critérios obtidos tiveram seus títulos e resumos analisados, para avaliar a elegibilidade nesta revisão sistemática. Os critérios de inclusão foram sistematizados conforme Figura 1. Foram excluídas publicações com análise do envolvimento de apenas um sistema (manifestações cardíacas e cutâneas) e artigos que relacionam a infecção por COVID-19 somente com outras doenças de hiper inflamação (Doença de Kawasaki).

Figura 1: Seleção dos estudos



3 RESULTADOS

Dos 21 estudos selecionados, 7 tiveram maior relevância e corresponderam a uma síntese dos principais referenciais teóricos obtidos na busca bibliográfica do estudo. Os artigos analisados foram publicados em periódicos internacionais e dentre esses, foram selecionados 3 de estudos de revisão e metanálise, 1 de coorte retrospectivo e prospectivo, 1 coorte prospectivas, 1 de revisão narrativa e de 1 série de casos. O mais recente estudo foi publicado no ano de 2021, e o mais antigo em 2020. Conforme **Tabela 2**, esses trabalhos foram selecionados de acordo com título, autoria/ano de publicação, periódico publicado e método empregado no estudo.

Tabela 2. Principais estudos que evidenciam a Síndrome multissistêmica inflamatória pediátrica durante a pandemia do COVID-19.

Título	Autores/Ano	Periódicos	Metodologia
COVID-19 and multisystem inflammatory syndrome in children: A systematic review and meta-analysis	YASUHARA, J. et al., 2020.	Pediatric Pulmonology	Revisão e metanálise
Emerging Evidence on Multisystem Inflammatory Syndrome in Children Associated with SARS-CoV-2 Infection: a Systematic Review with Meta-analysis	SOOD M. et al., 2021.	SN Comprehensive Clinical Medicine	Revisão e metanálise
Multisystem Inflammatory Syndrome in U.S. Children and Adolescents	FELDSTEIN, R. et al., 2020.	The New England journal of Medicine	Corte retrospectivo e prospectivo
Clinical Characteristics of 58 Children With a Pediatric Inflammatory Multisystem Syndrome Temporally Associated With SARS-CoV-2	WHITTAKER, E. et al., 2020.	JAMA	Corte prospectivo
COVID-19 and multisystem inflammatory syndrome in children and adolescents	JIANG, Li et al., 2020.	The Lancet	Revisão e metanálise
Understanding SARS-CoV-2-related multisystem inflammatory syndrome in children	ROWLEY, A. H., 2020.	Nature reviews	Revisão narrativa
The Immunology of Multisystem Inflammatory Syndrome in Children with COVID-19	CONSIGLIO, C. R. et al., 2020.	Cell	Série de casos

Fonte: Autoria própria.

4 DISCUSSÃO

Os resultados mais relevantes dos estudos sobre a MIS-C durante a pandemia de COVID-19 podem ser resumidos da seguinte forma: de acordo com a maioria dos estudos, febre foi a manifestação clínica mais comum. Além disso, a maioria dos pacientes apresentaram envolvimento em pelo menos quatro sistemas. Os sistemas mais acometidos foram: gastrointestinal, cardiovascular, hematológico, mucocutâneo e respiratório.

Em relação ao envolvimento cardiovascular, lesão miocárdica, choque e desenvolvimento de aneurismas da artéria coronária foram observados. Nesse sentido, estudos mostraram a importância de que a triagem cardíaca seja concluída no início do curso hospitalar, incluindo medidas de lesão cardíaca e disfunção ventricular. Embora um acompanhamento de longo prazo seja necessário para avaliar os resultados e sequelas, a maioria das crianças com MIS-C com manifestações cardíacas graves apresentaram boa evolução clínica.

A relação de MIS-C com infecção por SARS-CoV-2 sugere que a patogênese envolve desregulação imunológica pós-infecciosa e um espectro de hiperinflamação de modo que os marcadores inflamatórios mostram-se extremamente elevados, como os níveis de PCR, e a função cardíaca marcadamente anormal. A respeito do paralelo entre MIS-C e doença de Kawasaki, embora mais de um terço dos pacientes tivessem características clínicas semelhantes à Kawasaki, 60% dos pacientes não preenchiam os critérios completos ou incompletos para a doença.

A doença de Kawasaki refere-se a uma vasculite sistêmica aguda primária, com predomínio de vasos de médio calibre, cuja etiologia não é plenamente esclarecida. A síndrome multissistêmica inflamatória corresponde à liberação exacerbada de citocinas, decorrente da ativação descontrolada de células T citotóxicas com liberação de mediadores pró-inflamatórios. Os órgãos acometidos apresentam acúmulo de macrófagos que causam fagocitose, disfunção e amplificam a ativação de mais células e liberação de uma quantidade maior de citocinas.

Embora a patogênese da MIS - C não seja bem elucidada, há a hipótese de que esteja relacionada a uma etiologia pós-infecciosa. Estudo recente relatou atividade ineficiente e reduzida de anticorpos neutralizantes contra SARS- CoV-2 em pacientes com MIS - C em comparação com adultos com COVID - 19 grave. Apesar de que haja relato de presença de células T específicas para SARS-CoV-2 no sangue periférico de pacientes adultos recuperados e com COVID - 19 grave, associada à síndrome do desconforto respiratório agudo, tal descrição ainda não foi apresentada em relação a crianças.

No tratamento, é recomendado o uso de imunoglobulina intravenosa para tratar pacientes com traços semelhantes à KD, que estejam com algum comprometimento cardíaco, como função ventricular deprimida e anormalidades da artéria coronariana. O IgC intravenosa (IVIG) é administrado com dose de 2g/kg. Além disso, é preconizado

que o teste sorológico para SARS-CoV-2 e outros patógenos sejam realizados antes da aplicação do IVIG.⁶

Os glicocorticóides estão recomendados para pacientes com MIS-C com choque refratário, características semelhantes a KD, febre persistente e elevação dos marcadores inflamatórios. O estudo UK RECOVERY apresentou melhoria da sobrevivência com dexametasona em pacientes ventilados com complicações respiratórias graves causadas pelo SARS-CoV-2. Em baixas doses, a dexametasona pode ser útil para suprimir a resposta imune e assim os distúrbios inflamatórios.³ Há possibilidade dos esteróides serem aplicados como metilprednisolona intravenosa (IV), dose oral de prednisolona ou doses pulsadas de glicocorticóides.⁶

Anticoagulante e terapia antiplaquetária são recomendada para pacientes hospitalizados com MIS-C moderado a grave com características semelhantes a KD e/ou trombocitose, dímeros D aumentados e quantidade elevada de fibrinogênio com risco aumentado de tromboembolismo venoso (TEV). Ademais, é importante evitar aspirina em paciente com contagem menor que 80.000/mL.⁶

Infliximabe, Anakinra, canacinumabe e tocilizumabe são exemplos de imunomoduladores que atuam interferindo no sistema imunológico. Essas são opções alternativas para o tratamento de pacientes com MIS-C. Contudo, há maior risco de infecções bacterianas e fúngicas. O tratamento deve ser feito sob a supervisão de um reumatologista pediátrico, e sempre que possível, dentro de um ensaio clínico.⁶

A administração dos medicamentos antivirais no tratamento de MIS-C é contestável. Isso acontece devido ao remdesivir inibir a replicação ativa do vírus, o que auxilia no encurtamento da doença COVID-19 em adultos. No entanto, a MIS-C presumivelmente retrata uma complicação pós-infecciosa em vez de uma infecção ativa.⁶ Dessa forma, em casos raros, o uso do remdesivir pode ser considerado em crianças com o teste de PCR positivo e gravemente doente.³

Em centros de saúde pediátricos nos Estados Unidos, realizou-se uma vigilância direcionada para MIS-C. Neste, de 184 pacientes com MIS-C incluídos no relatório, 148 foram tratados em uma unidade de terapia intensiva e 37 receberam ventilação mecânica invasiva e 8 pacientes receberam suporte de oxigenação por membrana extracorpórea corpórea (ECMO). Desses 130 pacientes receberam alta com vida, 52 continuam hospitalizados e 4 haviam morrido. Os pacientes que morreram tinham entre 10 e 16 anos; 2 dos pacientes tinham diagnóstico de doenças subjacentes e 3 receberam suporte de ECMO.¹ Grande parte das crianças portadoras de MIS-C não requer suporte respiratório

para doença pulmonar. No entanto, devido ao colapso cardiovascular, alguns pacientes precisaram de intubação e oxigenação por membrana extracorpórea.³

Quadro 1 - Hierarquia das necessidades de Maslow

Necessidades	Características
Fisiológicas	São as que ocupam maior relevância. Dentro das necessidades fisiológicas estão as necessidades de sexo, sono, exercício, alimentação e outras necessidades fisiológicas.
Segurança	Nesse grupo está a liberdade, segurança, estabilidade, confiança, ordem, lei, limites e outros.

Fonte: Adaptado de Maslow (1954).

5 CONCLUSÃO OU CONSIDERAÇÕES FINAIS

É possível concluir através desta revisão sistemática que a MIS-C está relacionada ao período pós infecção pelo SARS-CoV-2, devido a um desajuste na resposta imune que gera um quadro de hiperinflamação. Desse modo, altos níveis de marcadores inflamatórios, PCR e peptídeo natriurético ventricular foram evidenciados, além de leucopenia e outros marcadores de função cardíaca alterados. A síndrome afeta crianças e adolescentes de 0 a 21 anos, tendo prevalência similar nos pacientes do sexo feminino e masculino, entretanto é mais frequente em pacientes de origem africana e hispânica. A maior parte dos pacientes teve o envolvimento de pelo menos quatro sistemas, sendo os mais acometidos: gastrointestinal, cardiovascular, hematológico, mucocutâneo e respiratório. As manifestações clínicas incluem febre alta prolongada, erupção cutânea, sintomas gastrointestinais, conjuntivite, linfadenopatia, irritabilidade e cefaléia. A Doença de Kawasaki é um dos diagnósticos diferenciais, mas a maioria dos pacientes não preenchia os critérios completos ou incompletos para a doença. Ademais, a maior parte dos pacientes com a MIS-C apresentaram bom prognóstico e evolução favorável, no entanto ainda são necessários novos estudos para elucidar questões sobre a evolução desses pacientes e possíveis sequelas a longo prazo, além de estabelecer melhor a relação etiológica da doença com o SARS-CoV-2.

REFERÊNCIAS

1. Yasuhara J., Watanabe K., Takagi H., Sumitomo N., Kuno T. COVID-19 and multisystem inflammatory syndrome in children: A systematic review and meta-analysis. *Pediatr Pulmonol.* 2021;56(5):837–48.
2. Sood M., Sharma M., Sood I., et al. Emerging Evidence on Multisystem Inflammatory Syndrome in Children Associated with SARS-CoV-2 Infection: a Systematic Review with Meta-analysis. *SN Comprehensive Clinical Medicine.* 2021 Jan 07 ;3:38-47. DOI10.1007/s42399-020-00690-6.
3. Feldstein L.R., Rose E.B., Horwitz S.M., Collins J.P., Newhams M.M. Multisystem inflammatory syndrome in US children and adolescents. *New England Journal of Medicine.* 2020 Jun 29 ;(383):334-346. DOI 10.1056/NEJMoa2021680
4. Whittaker E., Bamford A., Kenny J., et al. Clinical characteristics of 58 children with a pediatric inflammatory multisystem syndrome temporally associated with SARS-CoV-2. *Jama.* 2020 Jun 08 ;324(3):259-269. DOI 10.1001/jama.2020.10369
5. Jiang L., Tang K., Levin M., et al. COVID-19 and multisystem inflammatory syndrome in children and adolescents. *The Lancet: Infectious Disease.* 2020 Nov; 20(11):276-288. DOI 10.1016/S1473-3099(20)30651-4.
6. Verli M.V., Neto A.M., Moraes B.M., et al. O impacto da infecção por SARS-CoV2 em crianças e adolescentes e os principais biomarcadores de escolha para o seu acompanhamento. *Brazilian Journal of Development;* 7(1):1896-1905. DOI 10.34117/bjdv7n1-129.
7. Rowley A.H. Understanding SARS-CoV-2-related multisystem inflammatory syndrome in children. *Nature: Reviews Immunology.* 2020 Jun 16 ;20(8):453-454. DOI 10.1038/s41577-020-0367-5
8. Consiglio, C.R. et al. The immunology of multisystem inflammatory syndrome in children with COVID-19. *Cell,* v. 183, n. 4, p. 968-981. e7, 2020.
9. Campos L.R., Cardoso T.M., Martinez J.C., et al. Síndrome Inflamatória Multissistêmica Pediátrica (Mis-C) Temporariamente Associada ao Sars-Cov-2. *Residência Pediátrica.* 2021 Mar 06 ;10(2):348. DOI 10.25060/residpediatr-2020.v10n2-348.
10. Rowley A.H., Shulman S.T., Arditi M. Immune pathogenesis of COVID-19-related multisystem inflammatory syndrome in children. *J Clin Invest.* 2020 Nov 2;130(11):5619-5621. doi: 10.1172/JCI143840. PMID: 32870815; PMCID: PMC7598032.
11. Hennon, T.R. et al. COVID-19 associated multisystem inflammatory syndrome in children (MIS-C) guidelines; a Western New York approach. *Progress in Pediatric Cardiology,* 2020.
12. Kaushik, Shubhi et al. Multisystem inflammatory syndrome in children (MIS-

C) associated with SARS-CoV-2 infection: a multi-institutional study from New York City. *The Journal of Pediatrics*, 2020.

13. Pierce C.A., Hurlburt P.P., Dai Y., et al. Immune responses to SARS-CoV-2 infection in hospitalized pediatric and adult patients. *Science translational medicine*. 2020 Oct 07; 12(564) DOI 10.1126/scitranslmed.abd5487.

14. Cheung E.W., Zachariah P., Gorelik M., Boneparth A., Kernie S.G., Orange J.S., Milner J.D. Multisystem inflammatory syndrome related to COVID-19 in previously healthy children and adolescents in New York City. *Jama*. 2020 Jun 08 ;294-296. DOI 10.1001/jama.2020.10374.

15. Dufort E.M., Koumans E.H., Chow E.J., et al. Multisystem Inflammatory Syndrome in Children in New York State. *The New England Journal of Medicine*. 2020 Jul 23 ;(383):347-358. DOI 10.1056/NEJMoa2021756.

16. Chiotos K., Bassiri H., Behrens E.M., et al. Multisystem inflammatory syndrome in children during the coronavirus 2019 pandemic: a case series. *Journal of the Pediatric Infectious Diseases Society*. 2020 May 28 ;9(3):393-398. DOI 10.1093/jpids/piaa069

17. Farias E.C., Justino M.C., Mello M.L. Síndrome Inflamatória Multissistêmica em Criança Associada a Doença do Coronavírus 19 na Amazônia Brasileira: Evolução Fatal em Lactente. *Revista Paulista de Pediatria*. 2020 Aug 26 ;38 DOI 10.1590/1984-0462/2020/38/2020165.

18. Toubiana J., Poirault C., Corsia A., et al. Kawasaki-like multisystem inflammatory syndrome in children during the covid-19 pandemic in Paris, France: prospective observational study. *The BMJ*. 2020 Jun 03 ;(369) DOI 10.1136/bmj.m2094.

19. Ziaee, V. et al. An Algorithmic Approach to Multisystem Inflammatory Syndrome in Children with COVID-19: Tehran Children's Medical Center Protocol. *Iranian Journal of Pediatrics*, v. 30, n. 5, 2020.

20. Mesoblast. Programa de acesso expandido de tamanho intermediário (EAP), células estromais mesenquimais (MSC) para síndrome inflamatória multissistêmica em crianças (MIS-C) associada à doença por coronavírus (COVID-19): Acesso expandido de tamanho intermediário de células estromais mesenquimais humanas, Remestemcel-L, para síndrome inflamatória multissistêmica em crianças (MIS-C) associada à doença por coronavírus (COVID-19). *Good Clinical Practice*. 2021 Feb 01.

21. Martins M.M., Barbosa A.P., Barbosa M.C., Cunha A.J. Características Clínicas e Laboratoriais da Infecção Por Sars-Cov-2 em Crianças e Adolescentes. *Revista Paulista de Pediatria*. 2020 Nov 11. (39) DOI 10.1590/1984-0462/2021/39/2020231.