

Manejo da MIS-C: um protocolo prático

MIS-C management: a practical protocol

DOI:10.34117/bjdv9n3-219

Recebimento dos originais: 24/02/2023

Aceitação para publicação: 29/03/2023

Vinicius Gomes de Moraes

Graduando em Medicina pela Faculdade Morgana Potrich (FAMP)

Instituição: Faculdade Morgana Potrich (FAMP)

Endereço: Av. Três, Setor Mundinho, Centro, Mineiros - GO, CEP: 75830-000

E-mail: viniciusdemorais889@gmail.com

Rodolfo Augusto Aquino Machado

Graduado em Medicina pela Universidade de Rio Verde

Instituição: Universidade de Rio Verde

Endereço: Fazenda Fontes do Saber, S/N, Rio Verde - GO, CEP: 75901-970

E-mail: rod.augustoa@gmail.com

Pedro Henrique Paim Cremonez

Graduando em Medicina pela Faculdade Morgana Potrich (FAMP)

Instituição: Faculdade Morgana Potrich (FAMP)

Endereço: Av. Três, Setor Mundinho, Centro, Mineiros - GO, CEP: 75830-000

E-mail: pedrocremonez7@gmail.com

Paula Toledo Tartuci

Graduanda em Medicina pela Universidade de Franca (UNIFRAN)

Instituição: Universidade de Franca (UNIFRAN)

Endereço: Av. Dr. Armando de Sáles Oliveira, 201, Parque Universitário, Franca - SP,

CEP: 14404-600

E-mail: paulattartuci@hotmail.com

Joice Souza Garcia

Graduanda em Medicina pela Faculdade Morgana Potrich (FAMP)

Instituição: Faculdade Morgana Potrich (FAMP)

Endereço: Av. Três, Setor Mundinho, Centro, Mineiros - GO, CEP: 75830-000

E-mail: joice_souzagarcia@hotmail.com

Isabella Heloiza Santana da Silva

Graduanda em Medicina pela Faculdade Morgana Potrich (FAMP)

Instituição: Faculdade Morgana Potrich (FAMP)

Endereço: Av. Três, Setor Mundinho, Centro, Mineiros - GO, CEP: 75830-000

E-mail: isa_heloiza@outlook.com

Thanyra Beatrice Vicentini Zoccoli

Graduanda em Medicina pelo Centro Universitário do Planalto Central (UNICEPLAC)
Instituição: Centro Universitário do Planalto Central (UNICEPLAC)
Endereço: SIGA Área Especial para Indústria, Lote 2/3, Scc St. Leste Industrial, Gama,
Brasília - DF, CEP: 72445-020
E-mail: thanyra@hotmail.com

Henry Castro Berticelli

Graduando em Medicina pela Faculdade Morgana Potrich (FAMP)
Instituição: Faculdade Morgana Potrich (FAMP)
Endereço: Av. Três, Setor Mundinho, Centro, Mineiros - GO, CEP: 75830-000
E-mail: henryberticelli@gmail.com

Matheus Carneiro Paranhos

Graduando em Medicina pelo Centro Universitário de Mineiros (UNIFIMES)
Instituição: Centro Universitário de Mineiros UNIFIMES)
Endereço: Rua 22 esq. c/ Av. 21, St. Aeroporto, Mineiros - GO, CEP: 75833-130
E-mail: carneirovisq@gmail.com

Gabriella Germany Machado Freitas

Graduada em Medicina pela Faculdade Morgana Potrich (FAMP)
Instituição: Faculdade Morgana Potrich (FAMP)
Endereço: Av. Três, Setor Mundinho, Centro, Mineiros - GO, CEP: 75830-000
E-mail: gabriellagermany@hotmail.com

Rávila Ruthiele Meireles Santos

Graduanda em Medicina pelo Centro Universitário do Planalto Central (UNICEPLAC)
Instituição: Centro Universitário do Planalto Central (UNICEPLAC)
Endereço: SIGA Área Especial para Indústria, Lote 2/3, Scc St. Leste Industrial, Gama,
Brasília - DF, CEP: 72445-020
E-mail: ravilaruthiele@gmail.com

Bruno Phonix Miranda Pereira

Graduado em Medicina pela Faculdade Morgana Potrich (FAMP)
Instituição: Faculdade Morgana Potrich (FAMP)
Endereço: Av. Três, Setor Mundinho, Centro, Mineiros - GO, CEP: 75830-000
E-mail: brunophonix_95@hotmail.com

RESUMO

Em abril de 2020, os primeiros casos descrevendo um novo distúrbio hiperinflamatório associado ao COVID-19 afetando crianças e adolescentes foram relatados pela primeira vez no Reino Unido e na Itália. Esses pacientes apresentavam manifestações graves semelhantes à doença de Kawasaki, sendo essa caracterizada por uma vasculite sistêmica pediátrica que pode se manifestar com várias características clínicas, incluindo aneurismas da artéria coronária. Crianças diagnosticadas com MIS-C podem apresentar um amplo espectro de características clínicas e gravidade da doença. Até 80% dos pacientes foram admitidos na UTI, com 10% dos pacientes necessitando de ventilação mecânica. Dos 93 pacientes com ecocardiogramas, 52% apresentaram anormalidades (principalmente disfunção ventricular), 32% derrame pericárdico e 9% aneurismas de artéria coronária. Setenta por cento dos pacientes foram tratados com Imunoglobulina

intravenosa (IVIG), 64% receberam glicocorticoides sistêmicos e 48% receberam IVIG e glicocorticoides sistêmicos. American College of Rheumatology publicou diretrizes clínicas para MIS-C. Eles incluíram um alto nível de consenso para a administração de altas doses de imunoglobulina intravenosa (IVIG) (2 g/kg com base no peso corporal ideal), glicocorticóides ou ambos como agentes de primeira linha.

Palavras-chave: MIS-C, COVID-19, imunoglobulina, kawasaki-like, inflamatória.

ABSTRACT

In April 2020, the first cases describing a new hyperinflammatory disorder associated with COVID-19 affecting children and adolescents were reported for the first time in the UK and Italy. These patients had severe manifestations similar to Kawasaki disease, which is characterized by a pediatric systemic vasculitis that can manifest with various clinical features, including coronary hypertension aneurysms. Children diagnosed with MIS-C may present with a wide spectrum of clinical features and disease severity. Up to 80% of patients were admitted to the ICU, with 10% of patients requiring mechanical ventilation. Of the 93 patients with echocardiograms, 52% had abnormalities (mainly ventricular dysfunction), 32% pericardial effusion, and 9% coronary artery aneurysms. Seventy percent of patients were treated with intravenous immunoglobulin (IVIG), 64% received systemic glucocorticoids, and 48% received both IVIG and systemic glucocorticoids. American College of Rheumatology has published clinical guidelines for MIS-C. They included a high level of consensus for administering high-dose intravenous immunoglobulin (IVIG) (2 g/kg based on ideal body weight), glucocorticoids, or both as first-line agents.

Keywords: MIS-C, COVID-19, immunoglobulin, kawasaki-like, inflammatory.

1 1 INTRODUÇÃO

A doença denominada Coronavírus *Disease-2019* (COVID-19) causada pelo *Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2* (SARS CoV-2) foi relatada pela primeira vez em Wuhan, China, em dezembro de 2019. A doença foi posteriormente declarada como pandemia em março de 2020 pela Organização Mundial da Saúde (OMS). Em março de 2022, esta emergência de saúde pública já tinha afetado, aproximadamente, 456 milhões de pessoas em todo o mundo e resultou em mais de 6 milhões de mortes (OMS, 2022).

Em abril de 2020, os primeiros casos descrevendo um novo distúrbio hiperinflamatório associado ao COVID-19 afetando crianças e adolescentes foram relatados pela primeira vez no Reino Unido e na Itália (RIPHAGEN et al., 2020; VERDONI et al., 2020).

Esses pacientes apresentavam manifestações graves semelhantes à doença de Kawasaki, sendo essa caracterizada por uma vasculite sistêmica pediátrica que pode se

manifestar com várias características clínicas, incluindo aneurismas da artéria coronária (MCCRINDLE et al., 2017). Outros países seguiram rapidamente relatando essas apresentações incomuns de pacientes. Em maio de 2020, casos semelhantes foram relatados pela primeira vez nos EUA (DUFORT et al., 2020; FELDSTEIN et al., 2020). No início da pandemia, vários termos foram usados para descrever o distúrbio, como síndrome inflamatória multissistêmica pediátrica temporariamente associada ao SARS-CoV-2 (PIMS-TS) e distúrbio inflamatório multissistêmico em crianças e adolescentes. Tanto o Centro de Controle e Prevenção de Doenças (CDC) quanto a Organização Mundial da Saúde (OMS) desenvolveram definições de casos (com ligeira variação), e o distúrbio acabou sendo denominado síndrome inflamatória multissistêmica em crianças (MIS-C) associado ao COVID-19. Portanto, para os fins desta revisão, esse distúrbio será referido como MIS-C.

De interesse, observou-se que pacientes com COVID-19 assintomático foram diagnosticados com MIS-C, além de pacientes que tiveram doença grave de COVID-19. Ainda não está claro quais fatores de risco predispoem algumas crianças a desenvolver MIS-C após a infecção por COVID 19 mais do que outras. As crianças apresentaram às autoridades de saúde locais uma síndrome hiperinflamatória excepcionalmente grave aproximadamente 2 a 6 semanas após terem se recuperado da infecção por COVID-19. Esses casos também foram observados com frequência algumas semanas após os picos de infecção por COVID-19 na comunidade. A maioria dos pacientes com MIS-C tem anticorpos detectáveis contra SARS-CoV-2, em contraste com a exibição de vírus detectáveis por PCR de reação em cadeia da polimerase com transcriptase reversa (MCMURRAY et al., 2020). Isso sugere que a desregulação imune pós-infecciosa desempenha um papel significativo na patogenicidade do MIS-C, em vez de um processo intrínseco à infecção viral aguda. Em março de 2022, havia 7.459 casos de MIS-C relatados pelo CDC e 63 crianças morreram devido a complicações associadas ao MIS-C (Center for Disease Control and Prevention, 2023).

2 A MIS-C

2.1 ACHADOS CLÍNICOS E DESFECHOS

Crianças diagnosticadas com MIS-C podem apresentar um amplo espectro de características clínicas e gravidade da doença. Dufort et al. relataram os resultados de vigilância do estado de Nova York de 99 pacientes com MIS-C confirmados no início da pandemia (DUFORT et al., 2020). A maioria dos pacientes tinha de 6 a 12 anos de idade

e 54% dos pacientes eram do sexo masculino. A obesidade foi a condição preexistente mais comum (29 de 36 pacientes com comorbidade).

Até 80% dos pacientes foram admitidos na UTI, com 10% dos pacientes necessitando de ventilação mecânica. Dos 93 pacientes com ecocardiogramas, 52% apresentaram anormalidades (principalmente disfunção ventricular), 32% derrame pericárdico e 9% aneurismas de artéria coronária. Setenta por cento dos pacientes foram tratados com Imunoglobulina intravenosa (IVIG), 64% receberam glicocorticoides sistêmicos e 48% receberam IVIG e glicocorticoides sistêmicos. Dois pacientes faleceram, nenhum dos quais recebeu IVIG ou glicocorticóides, embora um tenha recebido oxigenação por membrana extracorpórea. Feldstein et al. relataram 186 pacientes definidos como tendo MIS-C em dados de vigilância coletados de centros de saúde pediátricos em 26 estados (FELDSTEIN et al., 2020). A maioria dos pacientes era do sexo masculino, com sintomas principais incluindo gastrointestinais (92%), cardiovasculares (80%), mucocutâneos (74%) e respiratórios (70%). Oitenta por cento dos pacientes receberam cuidados na unidade de terapia intensiva com 20% necessitando de ventilação mecânica. Aneurismas coronarianos foram encontrados em 8% dos pacientes, e 40% dos pacientes apresentavam doença semelhante a Kawasaki. A maioria dos pacientes foi tratada com IVIG (77%), glicocorticoides (49%) e antagonista do receptor da interleucina-1 (IL-1Ra) ou inibidor da interleucina-6 (IL-6) (20%). Quatro pacientes faleceram, 2 dos quais tinham comorbidades subjacentes, e três pacientes receberam oxigenação por membrana extracorpórea. Feldstein et al. relataram uma taxa de mortalidade de aproximadamente 2%. Da mesma forma, Ahmed et al. relataram uma taxa de mortalidade de aproximadamente 1,7% em 39 estudos observacionais com 662 pacientes MIS-C (AHMED et al., 2020).

Kaushik et al., (2020). revisaram 16 estudos com 655 pacientes variando de 3 meses a 20 anos. A idade mediana foi de 8 anos, e 55% dos pacientes eram do sexo masculino. Muitos dos estudos revisados relataram que a maioria dos pacientes eram negros ou hispânicos. Aproximadamente 23% dos participantes apresentavam comorbidades, sendo a obesidade/sobrepeso a mais comum, seguida de distúrbios respiratórios e cardíacos. Febre e sintomas gastrointestinais foram as manifestações mais comuns. Envolvimento cardíaco foi encontrado em 55% dos pacientes, com a maioria apresentando doença semelhante a Kawasaki. Ecocardiogramas obtidos em 73% dos pacientes mostraram diminuição da fração de ejeção do ventrículo esquerdo <55% em aproximadamente 32% desses pacientes.

No entanto, observou-se que a maioria dos pacientes recuperou a função cardíaca no seguimento. Bautista-Rodriguez et al. descobriram que a maioria dos pacientes em uma série internacional de 183 pacientes diagnosticados com MIS-C caiu dentro de três categorias clínicas: choque, doença semelhante a Kawasaki e doença incompleta/atípica semelhante a Kawasaki manifestada por febre e inflamação sistêmica (BAUTISTA-RODRIGUEZ et al., 2021). Os pacientes internados com choque tendiam a apresentar trombocitopenia, níveis mais elevados de proteína C-reativa (PCR), ferritina, dímero D e peptídeo natriurético tipo B (NT-proBNP) N-terminal. Eles também tendiam a desenvolver envolvimento cardíaco, como disfunção ventricular esquerda e valvulite. Esses pacientes eram mais propensos a necessitar de ventilação e suporte inotrópico, e até 55% dos pacientes necessitaram de internação em UTI. Os pacientes eram mais velhos, predominantemente negros (43,6%) e apresentavam manifestações predominantemente gastrointestinais e neurológicas. Os pacientes com doença semelhante à de Kawasaki eram mais jovens, tinham níveis mais baixos de marcadores inflamatórios e internações mais curtas. O tipo proeminente de envolvimento cardíaco nesses pacientes foi o aneurisma da artéria coronária. Pacientes com febre e inflamação também tiveram tempos de recuperação muito mais curtos, embora também exibissem risco aumentado de dilatação coronária em estudos de ecocardiograma. Bautista-Rodriguez et al. descobriram que uma necessidade anterior de internação hospitalar era um preditor de evolução ruim do paciente, particularmente associada à oxigenação por membrana extracorpórea (ECMO) e/ou morte. Três pacientes faleceram, um por acidente vascular cerebral durante oxigenação por membrana extracorpórea e dois por parada cardíaca.

Os sintomas gastrointestinais são uma manifestação clínica predominante em pacientes com MIS-C e incluem dor abdominal, vômitos e diarreia. As doenças virais que causam esses mesmos sintomas são comuns na infância, e o MIS-C deve ser descartado quando houver alta suspeita clínica em uma criança que apresenta infecção ou exposição recente à COVID-19, febre e sintomas gastrointestinais. A TC ou RM obtida na avaliação da dor abdominal em pacientes com MIS-C pode revelar linfadenite mesentérica, hepatoesplenomegalia, espessamento da parede intestinal e inflamação intestinal, particularmente no íleo terminal e no cólon (ABDEL-HAQ et al., 2021; AHMED et al., 2020)

Os critérios diagnósticos de MIS-C diferem entre as classificações. Por isso, as formas de diagnóstico foram demonstradas na **tabela 1** abaixo.

2.2 DIAGNÓSTICO

Tabela 1 – Critérios diagnósticos de MIS-C

| Critério | †RCPCH | CDC | ‡OMS |
|-----------------------------------|---|--|---|
| Idade | Todas as idades | < 21 anos | 0-19 anos |
| Febre | Febre persistente (≥38.5°C) | Temperatura ≥38.0°C por ≥24 horas ou febre presumida ≥24 horas | Febre por 3 dias |
| Sintomas clínicos | Ambos os seguintes: 1. única ou múltipla disfunção de órgãos; 2. Achados adicionais | Ambos os seguintes: 1. Quadro severo (hospitalização) e 2. ≥ 2 sistemas orgânicos envolvidos | Pelo menos 2 dos seguintes: 1. Rash, conjuntivite e inflamação mucocutânea; 2. Hipotensão ou choque; 3. Comprometimento cardíaco; 4. Coagulopatia; 5. Sintomas agudos do trato gastrointestinal. |
| Inflamação | Todos os 3 dos seguintes: 1. Neutrofilia; e 2. PCR; e 3. Linfopenia | Evidência laboratorial de inflamação, incluindo, mas não limitado a, 1 ou mais dos seguintes: 1. ↑CRP; 2. ↑ESR; 3. ↑fibrinogen; 4. ↑procalcitonin; 5. ↑d-dimer; 6. ↑ferritin; 7. ↑LDH; 8. ↑IL-6; 9. neutrofilia; 10. lymphopenia; 11. hypoalbuminemia | Marcadores de inflamação elevados, incluindo um dos seguintes: 1. ↑VHS; 2. ↑PCR; 3. ↑Procalcitonina. |
| Associado com o SARS-CoV-2 | Positivo ou negativo pelo PCR | Achados recorrentes ou recentes dos seguintes: 1. Positivo pelo PCR; 2. Positivo pela sorologia; 3. Positivo pelo teste de antígeno; ou 4. Exposição a COVID-19 nas últimas 4 semanas. | Evidência de COVID-19 por um dos seguintes: 1. Positivo pelo PCR; 2. Positivo por teste de antígeno; 3. Positivo por sorologia; ou 4. Contato com COVID-19 positivo. |

Adaptado de Henderson et al., et. al (2022). Legenda: ↑ indica níveis elevados. GI = gastrointestinal; PCR = proteína C reativa; VHS = velocidade de hemossedimentação; LDH = lactato desidrogenase; IL-6 = interleucina-6; PCR = reação em cadeia da polimerase. † Na definição de caso RCPCH, características adicionais incluem dor abdominal, confusão, conjuntivite, tosse, diarreia, dor de cabeça, linfadenopatia, alterações nas membranas mucosas, inchaço do pescoço, erupção cutânea, sintomas respiratórios, dor de garganta, mãos e pés inchados, síncope e vômitos. ‡ Na definição de caso da OMS, o envolvimento cardíaco é definido como a presença de disfunção miocárdica, pericardite, valvulite ou anormalidades coronárias (incluindo achados no ecocardiograma ou níveis elevados de troponina/peptídeo natriurético tipo B N-terminal).

3 TRATAMENTO

O American College of Rheumatology publicou diretrizes clínicas para MIS-C. Eles incluíram um alto nível de consenso para a administração de altas doses de imunoglobulina intravenosa (IVIG) (2 g/kg com base no peso corporal ideal),

glicocorticóides ou ambos como agentes de primeira linha. Para pacientes com disfunção cardíaca, IVIG pode ser administrado na dose de 1 g/kg diariamente durante 2 dias e pode exigir monitoramento rigoroso e diuréticos.(HENDERSON et al., 2022) Metilprednisolona ou outros esteróides podem ser usados como terapia de primeira linha em 1 a 2 mg/kg diariamente para pacientes que apresentam níveis altamente elevados de peptídeos natriuréticos do tipo B, taquicardia inexplicável ou aparência doente, mas que ainda não desenvolveram choque ou condições que ameaçam o órgão.(HENDERSON et al., 2022) Uma terapia combinada pode ser favorecida, pois Ouldali et al. (2022) descobriram que os pacientes tratados com IVIG e metilprednisolona tiveram um resultado mais favorável curso, menor risco de falha do tratamento e menor duração da permanência na unidade de terapia intensiva pediátrica (4 x 6 dias) do que os pacientes que receberam IVIG sozinho. Além disso, ácido cetilsalicílico em baixa dose (3 a 5 mg/kg diariamente até 81 mg/d) é recomendado como parte da terapia antiplaquetária em pacientes MIS-C sem sério risco de sangramento.(HENDERSON et al., 2022) Neutralização direcionada de citocinas inflamatórias com receptor de IL-1 antagonista (por exemplo, anakinra) (HENDERSON et al., 2022) ou antagonista do receptor de IL-6, por exemplo, tocilizumabe) também se mostrou eficaz como terapia de segunda linha. A internação hospitalar mediana foi de 6 dias, com resultados geralmente positivos.(GRUBER et al., 2020) Um estudo retrospectivo multidisciplinar recentemente publicado de 46 adolescentes com MIS-C forneceu informações sobre os resultados em 6 meses de acompanhamento. Aos 6 meses, a inflamação sistêmica foi resolvida em 45 pacientes, os achados do ecocardiograma foram normais em 44 pacientes e apenas os pacientes relataram sintomas gastrointestinais.(PENNER et al., 2021) Anormalidades neurológicas menores foram detectadas em 18 pacientes, mas não se correlacionaram com comprometimentos funcionais neurológicos. Outros achados em 6 meses incluíram fadiga muscular, ansiedade e labilidade emocional.(PENNER et al., 2021) Embora as consequências de longo prazo se tornem mais claras com o acompanhamento posterior, o reconhecimento imediato resulta em resultados favoráveis para o MIS-C.

4 CONCLUSÃO

A síndrome inflamatória multissistêmica em crianças foi descoberta assim que sucedia a pandemia de COVID-19, e se apresentou como uma complicação rara, mas potencialmente fatal, da doença em crianças. O reconhecimento imediato dessa síndrome febril e os esforços para reduzir o risco de exposição ao COVID-19 em crianças e

adolescentes, especialmente aqueles pertencentes a minorias ou populações socioeconomicamente desfavorecidas, são fundamentais para limitar a incidência de MIS-C, mesmo que seu tratamento e diagnóstico pareçam estarem consolidados.

REFERÊNCIAS

ABDEL-HAQ, N. et al. SARS-CoV-2-associated multisystem inflammatory syndrome in children: clinical manifestations and the role of infliximab treatment. **European Journal of Pediatrics**, v. 180, n. 5, p. 1581–1591, 16 maio 2021.

AHMED, M. et al. Multisystem inflammatory syndrome in children: A systematic review. **EClinicalMedicine**, v. 26, p. 100527, set. 2020.

BAUTISTA-RODRIGUEZ, C. et al. Multisystem Inflammatory Syndrome in Children: An International Survey. **Pediatrics**, v. 147, n. 2, 1 fev. 2021.

Center for Disease Control and Prevention. Multisystem inflammatory syndrome in children (MIS-C) 2021. <https://www.cdc.gov/mis-c/cases>. Acessado 18 Fev 2022.

DUFORT, E. M. et al. Multisystem Inflammatory Syndrome in Children in New York State. **New England Journal of Medicine**, v. 383, n. 4, p. 347–358, 23 jul. 2020.

FELDSTEIN, L. R. et al. Multisystem Inflammatory Syndrome in U.S. Children and Adolescents. **New England Journal of Medicine**, v. 383, n. 4, p. 334–346, 23 jul. 2020.

GRUBER, C. N. et al. Mapping Systemic Inflammation and Antibody Responses in Multisystem Inflammatory Syndrome in Children (MIS-C). **Cell**, v. 183, n. 4, p. 982–995.e14, nov. 2020.

HENDERSON, L. A. et al. American College of Rheumatology Clinical Guidance for Multisystem Inflammatory Syndrome in Children Associated With SARS-CoV-2 and Hyperinflammation in Pediatric COVID-19: Version 3. **Arthritis and Rheumatology**, v. 74, n. 4, p. e1–e20, 2022.

KAUSHIK, A. et al. A Systematic Review of Multisystem Inflammatory Syndrome in Children Associated With SARS-CoV-2 Infection. **Pediatric Infectious Disease Journal**, v. 39, n. 11, p. e340–e346, 8 nov. 2020.

MCCRINDLE, B. W. et al. Diagnosis, Treatment, and Long-Term Management of Kawasaki Disease: A Scientific Statement for Health Professionals From the American Heart Association. **Circulation**, v. 135, n. 17, 25 abr. 2017.

MCMURRAY, J. C. et al. Multisystem Inflammatory Syndrome in Children (MIS-C), a Post-viral Myocarditis and Systemic Vasculitis—A Critical Review of Its Pathogenesis and Treatment. **Frontiers in Pediatrics**, v. 8, 16 dez. 2020.

Organização Mundial Da Saúde (OMS). **Coronavirus disease (COVID-19) pandemic**. Disponível em: https://www.paho.org/pt/topicos/coronavirus?adgroupsurvey={adgroupsurvey}&gclid=Cj0KCQiA3eGfBhCeARIsACpJNU8ucr_qZXeuQHfV28YqBZ1eIVIfrdT6QEOGtIhUDecD7DbypZF_8jIaArIREALw_wcB Acesso em 20 de fevereiro de 2023.

PENNER, J. et al. 6-month multidisciplinary follow-up and outcomes of patients with paediatric inflammatory multisystem syndrome (PIMS-TS) at a UK tertiary paediatric

hospital: a retrospective cohort study. **The Lancet Child & Adolescent Health**, v. 5, n. 7, p. 473–482, jul. 2021.

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

VERDONI, L. et al. An outbreak of severe Kawasaki-like disease at the Italian epicentre of the SARS-CoV-2 epidemic: an observational cohort study. **The Lancet**, v. 395, n. 10239, p. 1771–1778, jun. 2020.