

A síndrome inflamatória multissistêmica pediátrica e sua relação com a COVID-19 – uma revisão de literatura

Pediatric multisystem inflammatory syndrome and its relation with COVID-19 – a literature review

DOI:10.34119/bjhrv5n5-240

Recebimento dos originais: 12/09/2022

Aceitação para publicação: 13/10/2022

Rafaella Afonso Tormin Perissê

Graduanda em Medicina

Instituição: Centro Universitário do Planalto Central Aparecido dos Santos
Endereço: SIGA Área Especial para Indústria Lote 2/3, Scc St. Leste, Gama - DF
E-mail: rafaellaperisse96@hotmail.com

Sandro Antonio Grossi Junior

Graduando em Medicina

Instituição: Universidade Cesumar (UNICESUMAR)
Endereço: Av. Guedner, 1610, Jardim Aclimação, Maringá - PR
E-mail: sandrinho.grossi@gmail.com

Camila Gomes Fonte Bôa

Graduanda em Medicina

Instituição: Centro Universitário de Brasília (UniCEUB)
Endereço: SEPN 707/907, Campus Universitário da Asa Norte, Brasília - DF
E-mail: camila.boa@sempreceub.com

Gabriel Rezende de Jesus

Graduando em Medicina

Instituição: Escola Superior de Ciências da Saúde (ESCS)
Endereço: SMHN Quadra 3, Conjunto A, Edifício FEPECS, Asa Norte, Brasília - DF
E-mail: gabriel-jesus@escs.edu.br

João Pedro Rezende de Jesus

Graduando em Medicina

Instituição: Escola Superior de Ciências da Saúde (ESCS)
Endereço: SMHN Quadra 3, Conjunto A, Edifício FEPECS, Asa Norte, Brasília - DF
E-mail: joao.jesus@escs.edu.br

Marcella Pereira Mendonça

Graduanda em Medicina

Instituição: Centro Universitário de Brasília (UNICEUB)
Endereço: SEPN 707/907, Campus Universitário da Asa Norte, Brasília - DF
E-mail: marcellamendonca@sempreceub.com

Raquel Almeida Lima

Graduanda em Medicina

Instituição: Universidade Nove de Julho (UNINOVE)

Endereço: Rua Pedro Fioreti, 131, Centro, Osasco - SP

E-mail: raquela.lima@uni9.edu.br

Maria Eduarda da Conceição Pacífico

Graduanda em Medicina

Instituição: Centro Universitário do Planalto Central Aparecido dos Santos

Endereço: SIGA Área Especial para Indústria Lote 2/3, Scc. St. Leste, Gama - DF

E-mail: mariaeduarda.pacifico11@gmail.com

Gilberto de Almeida Peres Neto

Graduando em Medicina

Instituição: Centro Universitário do Planalto Central Aparecido dos Santos

Endereço: SIGA Área Especial para Indústria Lote 2/3, Scc. St. Leste, Gama - DF,

E-mail: gilperesneto@gmail.com

Fernanda Marinho Bogacz

Graduanda em Medicina

Instituição: Faculdade São Leopoldo Mandic – Campus Araras

Endereço: Av. Dona Renata, 71, Centro, Araras - SP

E-mail: fermarinhobogacz@gmail.com

RESUMO

OBJETIVO: O objetivo deste estudo é identificar, por meio de uma revisão de literatura, a relação fisiopatológica e epidemiológica entre a Síndrome da Inflamação Multissistêmica Pediátrica e a COVID-19, reafirmando a necessidade de mais estudos no entendimento desta nova síndrome. **MÉTODOS:** Trata-se de uma revisão integrativa de literatura, de estudos criteriosamente selecionados que apresentam as causas e os efeitos do agravamento do quadro clínico causado pelo Sars-Cov-2 na pediatria, ocasionando a Síndrome Multissistêmica Pediátrica (SIM-P), bem como seus dados epidemiológicos no Brasil. **RESULTADOS:** Os resultados foram obtidos a partir da análise de 58 artigos e destes, foram relevantes 40 estudos no total. As bases de dados utilizadas foram, PubMed, BVS, Scielo e Google Scholar. **CONCLUSÃO:** A conclusão leva em consideração teorias para a relação da Sim-P com o Sars Cov-2 que seriam, a ativação da enzima ECA-2, hiperativação imune após a infecção e efeitos da IL-6 na produção de IgG. Dados de exames laboratoriais que apresentam biomarcadores inflamatórios correspondentes com a fisiopatologia da síndrome, sugerem esta hipótese verdadeira. Sua taxa de letalidade no Brasil mostra se em cerca de 6,85%, principalmente em nordeste e sudeste.

Palavras-chave: pandemia COVID-19, infecção por SARS-CoV-2, inflamação, pediatria, síndrome de resposta inflamatória sistêmica.

ABSTRACT

OBJECTIVE: This study aims to identify, from a literature review, the pathophysiological and epidemiological relation between Pediatric Multisystem Inflammation Syndrome and COVID-19, reaffirming the need for further studies to understand this new syndrome. **METHODOLOGY:** The study is an integrative literature review of judicious selected studies that present the causes and effects in the worsening of the clinical picture caused by Sars-Cov-

2 in pediatrics - causing SIM-P - and also its epidemiological data in Brazil. RESULTS: The results were obtained from the analysis of 58 articles and of these, 40 articles were relevant in total. The databases used were PubMed, BVS, Scielo and Google Scholar. CONCLUSION: The conclusion takes into account theories for the relationship of Sim-P with Sars Cov-2, which would be the activation of the ACE-2 enzyme, immune hyperactivation after infection and the effects of IL-6 on IgG production. Data from laboratory tests that show inflammatory biomarkers corresponding to the pathophysiology of the syndrome, suggest this true hypothesis. Its lethality rate in Brazil shows that at about 6.85%, mainly in the northeast and southeast.

Keywords: COVID-19 pandemic, SARS-CoV-2 infection, inflammation, pediatric, systemic inflammatory response syndrome.

1 INTRODUÇÃO

Em dezembro de 2019 foi registrado no escritório da Organização Mundial da Saúde (OMS), na China, o primeiro caso oficial de pneumonia, ainda com causa desconhecida. Em Wuhan, província de Hubei, em fevereiro de 2020, a síndrome respiratória aguda grave (SRAG) que crescia em progressão exponencial foi nomeada pela OMS como COVID-19⁴⁰. Sendo assim, considerada uma doença transmissível causada pelo coronavírus SARS-CoV-2, que é semelhante ao SARS ou MERS⁹, sendo em 11 de março de 2020 caracterizada pela mesma como pandemia⁴⁰.

Sabe-se que a população pediátrica é considerada de baixo risco para COVID-19⁵. Apesar disso, em abril de 2020, houve um grande aumento no número de admissões hospitalares de crianças com choque cardiogênico^{10,12,13,17} conseqüentemente verificou-se a existência de uma síndrome rara e grave nesse grupo etário, temporalmente associada à COVID-19, nomeada Síndrome Inflamatória Multissistêmica Pediátrica (SIM-P)⁵. Doença que acomete crianças com idade entre 7,5 e 10 anos^{2,6}, causando frequente dilatações e aneurismas coronarianos, sendo comparada a Síndrome de kawasaki¹⁴.

Com isso, os artigos analisados nesse trabalho correlacionam as possíveis causas da SIM-P com a COVID-19, tendo em vista que não há literaturas específicas para a doença^{1,18}, porém diante de um cenário de alcance global é de extrema relevância o conhecimento epidemiológico da SIM-P haja vista ser uma realidade presente no Brasil e no mundo⁸, sendo mapeado em 2020, 511 casos e 35 óbitos, sendo a taxa de letalidade de 6,85%⁸.

A partir do exposto acima, verifica-se que é necessário o aumento nas pesquisas que tragam um entendimento sobre a relação do COVID-19 com a SIM-P, para que médicos saibam realizar com uma maior facilidade e qualidade o diagnóstico de seus pacientes, realizando um tratamento especializado e eficaz. Dessa forma o vigente estudo visa explicar as características

da SIM-P, a partir da compreensão de sua (1) fisiopatologia, (2) sua relação com o vírus e (3) sua prevalência e incidência no Brasil.

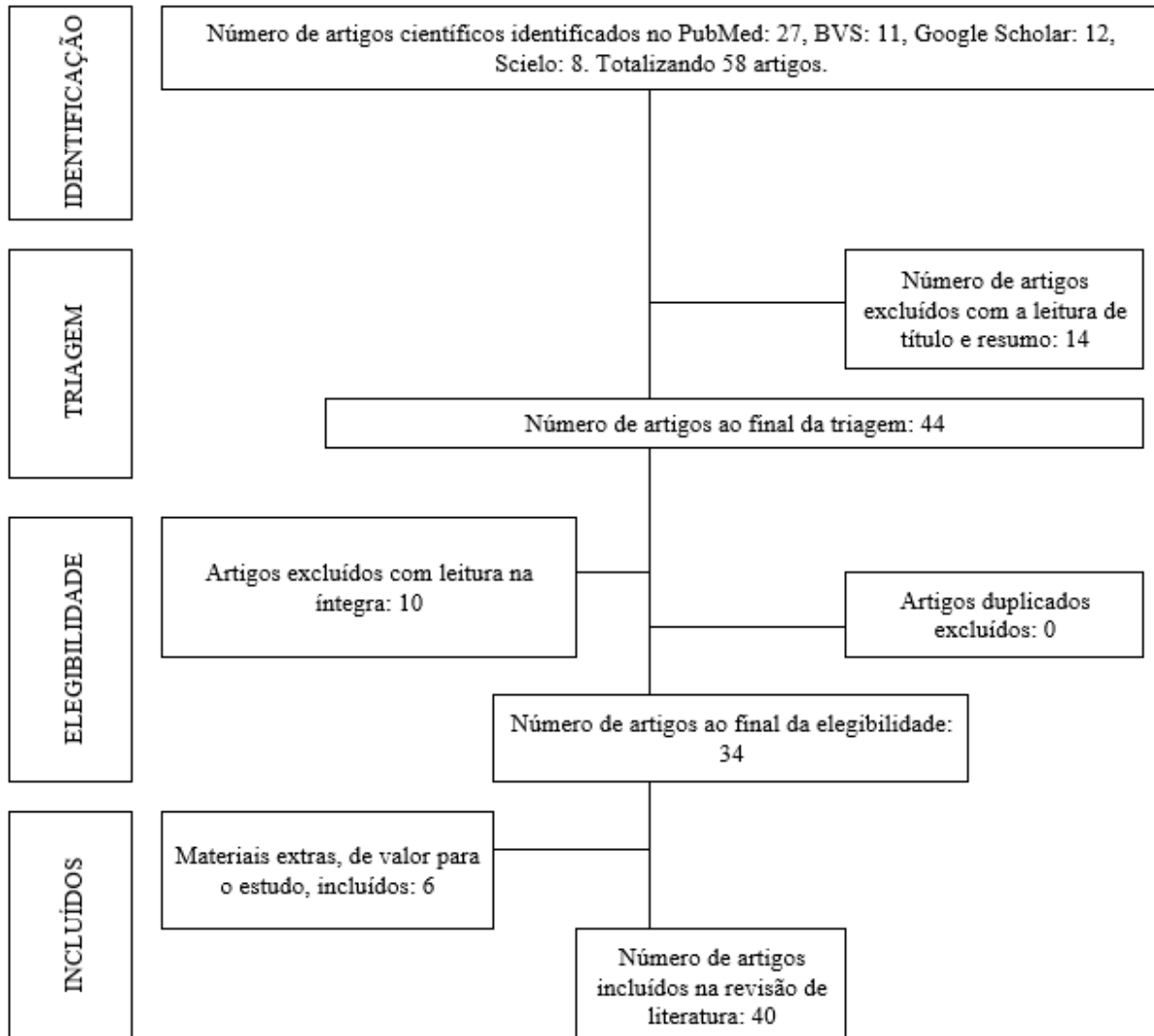
2 METODOLOGIA

O presente estudo é uma revisão de literatura, sendo realizada uma pesquisa de artigos nas bases de dados PubMed, BVS, Scielo e Google Acadêmico. Os artigos que foram selecionados têm suas publicações entre os anos de 2015 e 2022, nos idiomas português e inglês. Foram excluídos os estudos que não respondiam aos objetivos desta revisão. Os estudos selecionados foram submetidos a uma análise rigorosa e compõem a presente revisão de literatura. Para responder o objetivo geral, os descritores usados e seus qualificadores foram: “Síndrome inflamatória multissistêmica”, “COVID-19” e “pediatric” combinados pelo operador booleano “AND”, “Síndrome inflamatória multissistêmica” e “adults”, combinados pelo operador booleano “NOT”. Por fim, foram identificados os estudos que discutiam a respeito da síndrome inflamatória multissistêmica em crianças, associada a COVID-19.

2.1 RESULTADOS

Na fase de identificação foram selecionados 58 artigos (27 no PubMed, 11 no BVS, 12 no Google Scholar e 8 no Scielo). Na fase de triagem, foram descartados 14 artigos apenas com leitura de título e resumo. Após essa etapa, foram filtrados, com a leitura na íntegra, os artigos que não apresentaram os objetivos do presente estudo (10 artigos), totalizando 34 artigos na fase de elegibilidade. Foram adicionados 6 materiais extras de valor neste estudo. Por fim, totalizando 40 artigos

Figura 1-Fluxograma de identificação e seleção das publicações de acordo com o PRISMA Statement



3 DISCUSSÃO

3.1 FISIOPATOLOGIA MAIS PROVÁVEL

Em abril de 2020, período do início do agravamento da pandemia da COVID-19, houve um grande aumento no número de admissões hospitalares, na Europa e posteriormente em esfera global, de crianças, as quais apresentavam quadros de choque cardiogênico e apresentações similares à Síndrome de Kawasaki^{10, 12, 13, 17}. Nesse sentido, com o intuito de estudar e monitorar melhor essa condição que surgiu, os Centros de Controle e Prevenção de Doenças e a comunidade científica a definiram como Síndrome Inflamatória Multissistêmica Pediátrica (SIM-P) associada à COVID-19^{10, 17}.

Com isso, a SIM-P foi classificada como uma hiper inflamação causada pelo vírus da COVID-19, seu quadro inflamatório se manifesta geralmente com 4 a 6 semanas após exposição ao SarsCov-2¹¹. Além disso, acredita-se que mecanismos adaptativos imunológicos têm papel

na gênese dessa patologia, porém, sendo uma doença de recente classificação, não há grandes conclusões sobre sua imunopatogênese específica¹¹.

Sob esse aspecto, a SIM-P foi muito comparada com a Síndrome de Kawasaki (SK), devido às manifestações clínicas frequentes como dilatações e aneurismas coronarianos¹⁴ provocados por ambas as patologias. Contudo, outras sintomatologias estão presentes na SIM-P, sendo elas as gastrointestinais, como diarreia, vômitos e dores abdominais; complicações neurológicas, como cefaleia, sinais meníngeos e alterações sensoriais; manifestações dermatocutâneas, como conjuntivite não purulenta e manchas pelo corpo; choque cardiogênico evoluído de hipotensão arterial e coagulopatias^{1, 3, 11, 16}, além de outras manifestações como febre alta persistente e outras complicações coronarianas e cardiovasculares similares a SK^{3,15}.

Ademais, ela acomete crianças com mediana de idade bem acima da SK, entre 7,5 e 10 anos^{2,6, 11, 14, 25, 26, 27}, com ligeira predominância do sexo masculino, em etnias parda, preta e hispânica^{1, 2}. No entanto, não há dados conclusivos para relações étnicas, uma vez que a predominância da condição em certos grupos pode estar relacionada com questões sociais, econômicas e demográficas², sendo necessários mais estudos para se confirmar relações sólidas da doença com as etnias. Nota-se, portanto, que a SIM-P se distancia da Síndrome de Kawasaki, a qual se apresenta sobretudo em crianças abaixo dos 5 anos de idade, com mediana entre 2 e 3 anos^{14,15}, com predominância masculina e de etnia asiática¹⁵.

No tocante ao tratamento da SIM-P, não há literaturas específicas para a doença^{1,18}, mas diretrizes internacionais determinam o uso de tratamentos imunomodulatórios, os quais englobam o uso de imunoglobulinas intravenosas, associada a altas doses de corticosteróides como tratamento, seguido de cuidado e acompanhamento intensivo primário^{1, 10, 18, 19, 20, 21 22, 23, 24}.

3.2 RELAÇÃO DO VÍRUS COM A SIM-P

Entre as possíveis causas da SIM-P, pode-se citar uma ação da COVID-19 sobre a enzima conversora de angiotensina 2 (ECA-2) que favorece a infecção em jovens. Hipóteses sobre o porquê desse mecanismo são: a imaturidade da enzima, concentrações, ligações e estrutura da ECA-2^{3,31,32}.

Outra explicação seria uma alteração no sistema imune pós infecção^{5,37,38}. Tal quadro de hiperativação do sistema imune pós infecção, com destaque para o papel dos anticorpos IgG, contribui para o aumento das citocinas pró-inflamatórias que causam os sintomas descritos na SIM-P^{5,37}. Uma explicação para isso seria que, durante o ápice da infecção, o vírus do Covid-

19 inibe o interferon, causando, já no período de resolução da doença, uma tempestade de citocinas^{5,37}.

Além disso, tem-se estudado também o possível papel da interleucina-6 (IL-6) na patogênese da SIM-P. A IL-6 é conhecida por sua ação estimular os linfócitos B para a produção de imunoglobulinas, ativação do sistema imune, angiogênese e diferenciação de Th17^{9,33}. Diante disso, e sabendo que a IL-6 tem um importante papel nas inflamações autoimunes, sua ação é apontada como causadora de uma ativação demasiada do sistema imune na SIM-P⁹.

Sendo assim, As hipóteses para a fisiopatologia da SIM-P são corroboradas pelos achados laboratoriais mais comuns no decorrer do quadro. Pode-se elencar a marcante presença de biomarcadores inflamatórios, como a proteína C reativa (PCR), ferritina e IL-6, além da alta sedimentação de eritrócitos, neutrofilia, linfopenia e trombocitopenia^{2,9,28,35,36,34}. Também são comuns hiponatremia, hipoalbuminemia^{27,54} e aumento de fibrinogênio e dímero D^{2,28,35,39}.

3.3 PREVALÊNCIA DA SIM-P EM CRIANÇAS COM A COVID-19

Diante de um cenário de alcance global da COVID-19 é de extrema relevância o conhecimento epidemiológico da SIM-P haja vista ser uma realidade presente no Brasil e no mundo⁸. Relativo a isso, em abril de 2020 houve o pico da pandemia da COVID-19 no continente europeu e, nesse período, houve o primeiro alerta sobre uma nova apresentação clínica em crianças relacionada ao SARS-CoV-2⁴. Como consequência, em julho de 2020 o Ministério da Saúde implantou um monitoramento nacional da ocorrência da SIM-P por meio da notificação em formulário padronizado⁴.

Com base em um mapeamento da SIM-P no Brasil do dia 24 de junho a 24 de outubro de 2020, foram notificados um total de 511 casos e 35 óbitos, sendo a taxa de letalidade de 6,85%⁸. Dentro desses dados, apenas quatro estados não tiveram seus boletins epidemiológicos supracitados sendo eles o Amapá, Tocantins, Sergipe e Rondônia⁸. Observou-se uma maior concentração de casos no Nordeste 178 representando 34,83% e Sudeste com 178 também com 34,83%. Os números da região Norte, Centro-Oeste e Sul foram de 68,47 e 40 casos, respectivamente⁸.

Ademais, essa mesma pesquisa⁸ trouxe que, se tratando dos óbitos, a região Nordeste e Sudeste apresentou os maiores resultados sendo de 10 cada uma com 28,57%. Esse número na região Norte foi de 9, Sul de 4 e Centro-Oeste 2 mortes. Com base na taxa de letalidade total, a região Norte teve a maior registrada com 13,23% e letalidade estratificada para o sexo feminino com 22,5%⁸. Não obstante, a região Sul obteve a segunda maior letalidade total com 10%. Em contrapartida, a região Centro-Oeste obteve a menor taxa de 4,25%⁸. De modo comparativo, a

taxa de letalidade geral do Brasil foi maior que a de países desenvolvidos como os Estados Unidos⁸.

Analisando todas as regiões por faixa etária, a maioria apresentou maior número de casos no grupo de 0-4 anos⁸. A maior prevalência de números de casos foi nos estados de São Paulo, Pará e Ceará com, respectivamente, 82, 63 e 63 ocorrências. Além disso, o sexo masculino foi o mais acometido na maior parte dos estados. Entretanto, a taxa de letalidade para o sexo feminino foi maior⁸. O perfil epidemiológico nacional representa que 55% total dos casos são do sexo masculino. Similarmente, essa proporção também foi maior em homens nos estudos observados no Reino Unido e nos Estados Unidos. Diante do exposto, os presentes estudos podem mostrar que as diferenças biológicas entre homens e mulheres podem afetar a resposta imune à infecção pelo vírus⁴. Apesar de ter diferenças no número de casos entre o sexo feminino e masculino dentro de cada estado, apenas na Bahia, há uma diferença significativa, sobretudo entre as crianças de 5 a 9 anos⁸.

Outrossim, a incidência de SIM-P no Brasil no ano de 2020 foi de 1,1 caso por 100.000 habitantes menores de 20 anos. Ademais, o estado de Alagoas teve uma incidência de 2,2, Rio Grande do Norte 1,6, Pará também com 1,6, Ceará com 1,2, São Paulo com 1,2 e Distrito Federal com 6,7, mostrando, assim, incidências superiores do que a média nacional¹. De acordo com Torres et al.²⁸, essa síndrome está relacionada a populações mais vulneráveis e desse modo, os resultados encontrados no Brasil corroboram com esse pensamento tendo em vista que as regiões mais acometidas – Norte e Nordeste – são as que apresentam os menores IDHM (Índice de Desenvolvimento Humano Municipal) do país^{29,28}.

Com base cronológica da síndrome no Brasil, nota-se que há um crescimento exponencial de acordo com os Boletins Epidemiológicos emitidos pelo Ministério da Saúde. Sob esse viés, entre agosto de 2020 e junho de 2021 verificou-se um aumento de casos de 412% e de óbitos de 364%^{12,48} demonstrando a importância de mais pesquisas acerca dessa síndrome e seu impacto no território nacional²⁹.

4 CONCLUSÃO

Portanto, no agravamento da pandemia do COVID-19, foi possível identificar e classificar uma hiperinflamação em crianças causada pelo Sars-Cov-2: a Síndrome Inflamatória Multissistêmica Pediátrica (SIM-P), a qual pode acometer diversos sistemas com particularidades circulatórias; digestórias; neurais; dermatocutâneas e coagulopatias. Ademais, no quesito epidemiológico, apresenta predominância étnica, etária e de gênero. Como

tratamento, é utilizada a diretriz internacional de tratamento com imunoglobulinas e corticosteróides

Nesse sentido, foram formuladas algumas hipóteses sobre a relação da SIM-P com o Sars-Cov-2 como a ativação da ECA-2, além de uma hiperativação imune pós-infecção, ressaltando o efeito da IL-6 na produção de IgG. Mesmo sem uma causa específica, exames laboratoriais apresentam diversos biomarcadores inflamatórios condizentes com a fisiopatologia da SIM-P.

Diante do exposto, é importante estabelecer um paralelo entre a SIM-P e a COVID-19 pelo próprio estabelecimento da SIM-P no pico da pandemia de 2020 apresentando uma relação de causa e efeito entre essas. Assim, o mapeamento desta síndrome no Brasil com 511 casos, estando mais relacionada com populações mais vulneráveis e uma concentração maior nos Estados do Nordeste e Sudeste.

Em suma, é possível identificar a SIM-P como uma síndrome decorrente do Sars Cov-2 e que causa uma série de sintomas em diferentes sistemas do organismo da criança, podendo até mesmo ser confundida com outras síndromes. Entretanto, a SIM-P apresenta uma taxa de letalidade de cerca de 6,85% no Brasil, assim, se faz necessário um aumento de pesquisas principalmente nas regiões mais afetadas sobre efeitos da COVID-19 que culminam no surgimento desta síndrome, almejando um maior entendimento da SIM-P e por fim, desenvolver um tratamento focado e mais efetivo, reduzindo a mortalidade desta.

REFERÊNCIAS

1. Relvas-Brandt L de A, Gava C, Camelo FS, Porto VBG, Alves RFS, Costa MSCD, et al. Síndrome inflamatória multissistêmica em crianças: um estudo transversal de casos e fatores associados a óbitos durante a pandemia de COVID-19 no Brasil, 2020. *Epidemiol Serv Saude* 2021:e2021267–e2021267.
2. Hoste L, Van Paemel R, Haerynck F. Síndrome inflamatória multissistêmica em crianças relacionadas ao COVID-19: uma revisão sistemática. *Eur J Pediatr* 2021;180:2019–34. <https://doi.org/10.1007/s00431-021-03993-5>.
3. Alvim ALS, Volpato AT, Gomes EM de S, Cunha ET, Vilaça HM, Mayrink LB, et al. Síndrome inflamatória multissistêmica em crianças e adolescentes com COVID-19: uma revisão de literatura. *Journal of Infection Control* 2020;9:162–5.
4. Fontes LGM, Saavedra R da C, Carvalho JM do A, Broucke VRBV, Araújo FA de, Menezes GO. Síndrome inflamatória multissistêmica pediátrica (SIM-P) na Bahia, em 2020. *Rev baiana saúde pública* 2021:46–61.
5. AA, Souza DM. SÍNDROME INFLAMATÓRIA MULTISSISTÊMICA PEDIÁTRICA (SIM-P) PÓS-COVID-19: UMA ANÁLISE DAS EVIDÊNCIAS CIENTÍFICAS ATUAIS. *Anais Colóquio Estadual de Pesquisa Multidisciplinar (ISSN-2527-2500) & Congresso Nacional de Pesquisa Multidisciplinar 2022*.
6. Whittaker E, Bamford A, Kenny J, Kaforou M, Jones CE, Shah P, et al. Características clínicas de 58 crianças com síndrome multissistêmica inflamatória pediátrica temporariamente associada ao SARS-CoV-2. *JAMA* 2020;324:259–69. <https://doi.org/10.1001/jama.2020.10369>.
7. Brandão MLL, Rodrigues FOS, Gomes LB, Netto ELB, Moura BNG de, Lopes BC, et al. Síndrome Inflamatória Multissistêmica Pediátrica (SIM-P): Uma análise epidemiológica brasileira. *Pesquisa, Sociedade e Desenvolvimento* 2021;10:e44710918154–e44710918154. <https://doi.org/10.33448/rsd-v10i9.18154>.
8. Lima BRN, Arrais AO, Oliveira AMB, Silva CL do N, Batista MET, Cândido EL. Mapeamento da Síndrome Inflamatória Multissistêmica Pediátrica Associada à COVID-19 no Brasil. *Saúde (Santa Maria)* 2021. <https://doi.org/10.5902/2236583466184>.
9. Lacina L, Brábek J, Fingerhutová Š, Zeman J, Smetana K. Síndrome Multissistêmica Inflamatória Pediátrica (PIMS) - Papel potencial para citocinas como IL-6. *Physiol Res* 2021;70:153-9. <https://doi.org/10.33549/physiolres.934673>.
10. Feldstein LR, Tenforde MW, Friedman KG, Newhams M, Rose EB, Dapul H, et al. Características e resultados de crianças e adolescentes dos EUA com síndrome inflamatória multissistêmica em crianças (MIS-C) em comparação com COVID-19 agudo grave. *JAMA* 2021;325:1074-87. <https://doi.org/10.1001/jama.2021.2091>.

11. Kabeerdoss J, Paliana RK, Karkhele R, Kumar TS, Danda D, Singh S. Severe COVID-19, síndrome inflamatória multissistêmica em crianças e doença de Kawasaki: mecanismos imunológicos, manifestações clínicas e manejo. *Rheumatol Int* 2021;41:19–32. <https://doi.org/10.1007/s00296-020-04749-4>.
12. Riphagen S, Gomez X, Gonzalez-Martinez C, Wilkinson N, Theocharis P. Choque hiperinflamatório em crianças durante a pandemia de COVID-19. *Lancet* 2020;395:1607–8. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)31094-1](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)31094-1).
13. Verdoni L, Mazza A, Gervasoni A, Martelli L, Ruggeri M, Ciuffreda M, et al. Um surto de doença grave semelhante a Kawasaki no epicentro italiano da epidemia de SARS-CoV-2: um estudo de coorte observacional. *Lancet* 2020;395:1771–8. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)31103-X](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)31103-X).
14. Pouletty M, Borocco C, Ouldali N, Caseris M, Basmaci R, Lachaume N, et al. Síndrome inflamatória multissistêmica pediátrica temporariamente associada ao SARS-CoV-2 imitando a doença de Kawasaki (Kawa-COVID-19): uma coorte multicêntrica. *Ann Rheum Dis* 2020;79:999–1006. <https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2020-217960>.
15. Gandra GA, Alves S dos SC, Gandra KN, Costa ALDG da, Medeiros RF, Freitas RAS, et al. Doença de Kawasaki: a importância do seu diagnóstico em diferentes faixas etárias. *Rev méd Minas Gerais* 2018:[1-4].
16. Oviedo N, Carvalho G. COVID-19 em Pediatria: O Muito que Ainda Não se Sabe! COVID-19 em crianças: ainda há muito que não sabemos! *Gazeta Médica* 2020. <https://doi.org/10.29315/gm.v7i2.354>.
17. Demetre C. Pediatric Multi-System Inflammatory Syndrome Potentially Associated with COVID-19, New York City Health Department, New York, May 2020. Disponível em: <https://www1.nyc.gov/assets/doh/downloads/pdf/han/alert/2020/covid-19-pediatric-multi-system-inflammatory-syndrome.pdf>
18. Tang Y, Li W, Baskota M, Zhou Q, Fu Z, Luo Z, et al. Multisystem inflammatory syndrome in children during the coronavirus disease 2019 (COVID-19) pandemic: a systematic review of published case studies. *Transl Pediatr* 2021;10:121–35. <https://doi.org/10.21037/tp-20-188>.
19. Zou H, Lu J, Liu J, Wong JH-Y, Cheng S, Li Q, et al. Characteristics of pediatric multi-system inflammatory syndrome (PMIS) associated with COVID-19: a meta-analysis and insights into pathogenesis. *Int J Infect Dis* 2021;102:319–26. <https://doi.org/10.1016/j.ijid.2020.11.145>.
20. Feldstein LR, Rose EB, Horwitz SM, Collins JP, Newhams MM, Son MBF, et al. Multisystem Inflammatory Syndrome in U.S. Children and Adolescents. *N Engl J Med* 2020;383:334–46. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2021680>.

21. Dufort EM, Koumans EH, Chow EJ, Rosenthal EM, Muse A, Rowlands J, et al. Multisystem Inflammatory Syndrome in Children in New York State. *N Engl J Med* 2020;383:347–58. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2021756>.
22. Sperotto F, Friedman KG, Son MBF, VanderPluym CJ, Newburger JW, Dionne A. Cardiac manifestations in SARS-CoV-2-associated multisystem inflammatory syndrome in children: a comprehensive review and proposed clinical approach. *Eur J Pediatr* 2021;180:307–22. <https://doi.org/10.1007/s00431-020-03766-6>
23. Swann OV, Holden KA, Turtle L, Pollock L, Fairfield CJ, Drake TM, et al. Clinical characteristics of children and young people admitted to hospital with covid-19 in United Kingdom: prospective multicentre observational cohort study. *BMJ* 2020;370:m3249. <https://doi.org/10.1136/bmj.m3249>.
24. Henderson LA, Canna SW, Friedman KG, Gorelik M, Lapidus SK, Bassiri H, 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 2. *Arthritis Rheumatol* 2021;73:e13–29. <https://doi.org/10.1002/art.41616>.
25. Jindal AK, Palaria RK, Prithvi A, Guleria S, Singh S. Kawasaki disease: characteristics, diagnosis, and unusual presentations. *Expert Rev Clin Immunol* 2019;15:1089–104. <https://doi.org/10.1080/1744666X.2019.1659726>.
26. Singh S, Jindal AK, Palaria RK. Diagnosis of Kawasaki disease. *Int J Rheum Dis* 2018;21:36–44. <https://doi.org/10.1111/1756-185X.13224>.
27. Singh S, Vignesh P, Burgner D. The epidemiology of Kawasaki disease: a global update. *Arch Dis Child* 2015;100:1084–8. <https://doi.org/10.1136/archdischild-2014-307536>.
28. Torres JP, Izquierdo G, Acuña M, Pavez D, Reyes F, Fritis A, et al. Multisystem inflammatory syndrome in children (MIS-C): Report of the clinical and epidemiological characteristics of cases in Santiago de Chile during the SARS-CoV-2 pandemic. *Int J Infect Dis* 2020;100:75–81. <https://doi.org/10.1016/j.ijid.2020.08.062>.
29. Desenvolvimento humano nas macrorregiões brasileiras : 2016. – Brasília : PNUD : IPEA : FJP, 2016.
30. MINISTÉRIO DA SAÚDE, “Secretaria de vigilância em saúde, Boletim epidemiológico, Monitoramento dos casos de arboviroses urbanas causados por vírus transmitidos pelo mosquito Aedes (dengue, chikungunya e zika), semanas epidemiológicas 1 a 23, 2021, Volume 52, junho de 2021.
31. Oviedo N, Carvalho G. COVID-19 em Pediatria: O Muito que Ainda Não se Sabe!. *GM [Internet]*. 29 Jun 2020 [citado 2020 jul. 11];7(2). Disponível em: <https://www.gazetamedica.com/index.php/gazeta/article/view/354>

32. Palmeira P, Barbuto JAM, Silva CAA, Carneiro-Sampaio M. Why is SARS-CoV-2 infection milder among children?. *Clinics* [Internet]. 2020 [citado 2020 jul. 11]; 75: e1947. Disponível em: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1807-59322020000100108&lng=en. Epub May 15, 2020. <https://doi.org/10.6061/clinics/2020/e1947>.
33. KANG S, TANAKA T, NAZARAKI M, KISHIMOTO T: Targeting interleukin-6 signaling in clinic. *Immunity* 50: 1007-1023, 2019. <https://doi.org/10.1016/j.immuni.2019.03.026>
34. MALVIYA A, MISHRA A: Childhood multisystem inflammatory dndrome: An emerging disease with prominent cardiovascular involvement - A scoping review. *SN Compr Clinl Med* 3: 48–59, 2021. <https://doi.org/10.1007/s42399-020-00650-0>
35. VERDONI L, MAZZA A, GERVASONI A, MARTELLI L, RUGGERI M, CIUFFREDA M, BONANOMI E, D'ANTIGA L: An outbreak of severe Kawasaki-like disease at the Italian epicentre of the SARS-CoV-2 epidemic: an observational cohort study. *Lancet* 395: 1771-1778, 2020. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)31103-X](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)31103-X)
36. SCHWARTZ A, BELOT A, KONE-PAUT I: Pediatric inflammatory multisystem syndrome and rheumatic diseases during SARS-CoV-2 pandemic. *Front Pediatr* 8:605807, 2020. <https://doi.org/10.3389/fped.2020.605807>
37. CAMPOS, Leonardo et al. Multisystem Inflammatory Syndrome In Children (MIS-C) Temporally Associated With COVID-19 - An Update. *Residência Pediátrica*, [S.L.], v. 11, n. 1, p. 1-14, set. 2021. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.25060/residpediatr-2021.v11n1-574>.
38. FARIAS, Gita Linhares; SOUSA, Milena Nunes Alves de. Síndrome Inflamatória Multissistêmica Pediátrica, possível complicação da covid-19 e um desafio para profissionais médicos: revisão integrativa. *Revista Ciência Plural*, v. 8, n. 1, p. e25286, 26 out. 2021. Disponível em: <https://periodicos.ufrn.br/rcp/article/view/25286/14888>.
39. Joshi K, Kaplan D, Bakar A, Jennings JF, Hayes DA, Mahajan S, Misra N, Mitchell E, Sweberg TM, Taylor MD, Capone CA (2020) Cardiac dysfunction and shock in pediatric patients with COVID-19. *JACC Case Rep* 2:1267–1270. <https://doi.org/10.1016/j.jaccas.2020.05.082>
- Campos MR, Schramm JM de A, Emmerick ICM, Rodrigues JM, Avelar FG de, Pimentel TG. Carga de doença da COVID-19 e de suas complicações agudas e crônicas: reflexões sobre a mensuração (DALY) e perspectivas no Sistema Único de Saúde. *Cad Saúde Pública* 2020;36. <https://doi.org/10.1590/0102-311X00148920>