

**UNIVERSIDADE PAULISTA – UNIP
CURSO DE GRADUAÇÃO EM ENFERMAGEM**

**CLEBIANA MONTEIRO DE VASCONCELOS
ERIDA VANIALLY BELARMINO NOGUEIRA
MARIA SOLANGE CRUZ**

**SÍNDROME INFLAMATÓRIA MULTISSISTÊMICA ASSOCIADA AO COVID-19
COM ÊNFASE EM PEDIATRIA**

FORTALEZA-CE

2021

**CLEBIANA MONTEIRO DE VASCONCELOS
ERIDA VANIALLY BELARMINO NOGUEIRA
MARIA SOLANGE CRUZ**

**SÍNDROME INFLAMATÓRIA MULTISSISTÊMICA ASSOCIADA AO COVID-19
COM ÊNFASE EM PEDIATRIA**

Trabalho de conclusão de curso para
aprovação no bacharelado em Enfermagem na
Universidade Paulista Fortaleza/Ce .

Orientador: Prof. Fernando de Castro Sales.

FORTALEZA-CE

2021

**CLEBIANA MONTEIRO DE VASCONCELOS
ERIDA VANIALLY BELARMINO NOGUEIRA
MARIA SOLANGE CRUZ**

**SÍNDROME INFLAMATÓRIA MULTISSISTÊMICA ASSOCIADA AO COVID-19
COM ÊNFASE EM PEDIATRIA**

Trabalho de conclusão de curso para
aprovação no bacharelado em Enfermagem na
Universidade Paulista Fortaleza/Ce .

Orientador: Prof. Fernando de Castro Sales.

Aprovada em: ____/____/____

BANCA EXAMINADORA

Prof.Esp. Fernando de Castro Sales (orientador)
Universidade Paulista – UNIP

Prof. Mes. Cristiano Barbosa de Melo Cesar. (convidado)
Universidade Paulista – UNIP

Prof. Esp. Taniel Viana de Sousa. (convidado)
Universidade Paulista UNIP

AGRADECIMENTOS

A Deus primeiramente, por ter-nos dado condições de chegar até aqui, ser nossa base, força e sustento. Às nossas famílias que nos incentivaram, motivaram e ajudaram de forma direta e indireta superar as dificuldades.

Agradecemos aos nossos professores que estiveram sempre dispostos a nos ajudar e a contribuir para nosso aprendizado, em especial ao nosso professor e orientador Fernando de Castro Sales.

Agradecemos também a instituição de ensino por ter-nos dado ferramentas necessárias para concluir nossa graduação.

Por fim, agradecemos ao núcleo de epidemiologia do Hospital Infantil Albert Sabin por nos despertar o interesse em estudar a temática.

DEDICATÓRIA

Dedicamos este trabalho a Deus autor de nossas vidas, que nos guiou até aqui dando força e sabedoria nessa caminhada. Também dedicamos às nossas famílias em virtude de todo apoio e motivação dadas para não desistíssemos e chegássemos a concluir mais esta etapa de nossas vidas.

“Até aqui nos ajudou o Senhor”

1 Samuel 7:12

RESUMO

Introdução: A COVID-19 apresenta alta incidência em adultos e idosos acima de 60 anos. Apesar disso, esta doença acomete crianças e adolescentes mesmo que em menor proporção, onde a maioria possui a doença de forma assintomática. Alguns estudos relatam a associação de pacientes pediátricos infectados pelo SARS-CoV-2 com uma nova síndrome chamada de Síndrome Inflamatória Multissistêmica Pediátrica (SIM-P). **Objetivo:** Descrever a Síndrome Inflamatória Multissistêmica associada ao COVID-19 em pacientes pediátricos. **Metodologia:** A presente pesquisa trata-se de uma revisão integrativa da literatura, com busca de artigo realizada entre os meses de março e novembro de 2021, com a busca de artigos nos portais/bases *Google Acadêmico*, *Scientific Electronic Library Online* (SciELO) e PubMed, foram utilizados os descritores previamente consultados e indexados no Descritores em Ciências da Saúde (DeCS). Adotou-se como critérios de inclusão, estudos publicados nos idiomas português e inglês, bem como disponíveis em texto completo que aborde a temática da síndrome inflamatória multissistêmica associada ao COVID-19 em pacientes pediátricos. E excluídos estudos que não estejam disponíveis em texto completo e não publicados na internet. **Resultados:** Foram encontrados 188 artigos. Deste total, após a utilização dos critérios de inclusão foram incluídos 11 artigos. Esta síndrome nova apresenta características semelhantes à DK, no entanto já são conhecidas algumas particularidades que permitem a diferenciação entre essas doenças em alguns casos. Os pacientes podem apresentar sinais e sintomas gastrointestinais agudos, conjuntivite não purulenta, disfunção cardíaca, choque, entre outros. Sobre o tratamento, o mesmo pode ser feito em ambulatório ou na unidade de terapia intensiva pediátrica com uso de medicamentos, além de estratégias de ventilação mecânica. **Considerações finais:** A partir da busca na literatura foi possível descrever a SIM-P associada ao COVID-19 em pacientes pediátricos. Ademais, diante do que foi visto neste trabalho, os resultados proporcionaram um maior conhecimento sobre a temática.

Palavras-chave: síndrome inflamatória multissistêmica; covid-19; pediatria, pandemia.

ABSTRACT

Introduction: COVID-19 has a high incidence in adults and elderly people over 60 years of age. Despite this, this disease affects children and adolescents even in a smaller proportion, where most have the disease asymptotically. Some studies report the association of pediatric patients infected with SARS-CoV-2 with a new syndrome called Pediatric Multisystem Inflammatory Syndrome (P-SIM). **Objective:** To describe the Multisystemic Inflammatory Syndrome associated with COVID-19 in pediatric patients. **Methodology:** This research is an integrative literature review, with an article search carried out between March and November 2021, with a search for articles in the portals/bases Google Academic, Scientific Electronic Library Online (SciELO) and PubMed, the descriptors previously consulted and indexed in the Descriptors in Health Sciences (DeCS) were used. The inclusion criteria adopted were studies published in Portuguese and English, as well as those available in full text that address the issue of multisystem inflammatory syndrome associated with COVID-19 in pediatric patients. Studies that are not available in full text and not published on the internet are excluded. **Results:** 188 articles were found. Of this total, after using the inclusion criteria, 11 articles were included. This new syndrome has characteristics similar to KD, however some peculiarities that allow the differentiation between these diseases in some cases are already known. Patients may present with acute gastrointestinal signs and symptoms, non-purulent conjunctivitis, cardiac dysfunction, shock, among others. Regarding treatment, it can be done in an outpatient clinic or in the pediatric intensive care unit with the use of drugs, in addition to mechanical ventilation strategies. **Final considerations:** Based on the literature search, it was possible to describe SIM-P associated with COVID-19 in pediatric patients. Furthermore, given what was seen in this work, the results provided greater knowledge on the subject.

Keywords: multisystemic inflammatory syndrome; covid-19; pediatrics pandemic.

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

COVID-19	Doença do Coronavírus 2019
DK	Doença de Kawasaki
OMS	Organização Mundial de Saúde
SARS-CoV-2	Síndrome Respiratória Aguda Grave Coronavírus 2
SBP	Sociedade Brasileira de Pediatria
SIM-P	Síndrome Inflamatória Multissistêmica Pediátrica
SRAG	Síndrome Respiratória Aguda Grave
UTI	Unidade de Terapia Intensiva
UTIP	Unidade de Terapia Intensiva Pediátrica

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Figura 1	Fluxograma da descrição de seleção, avaliação e inclusão dos artigos
Figura 2	Distribuição espacial da incidência de SIM-P por região do Brasil
Figura 3	Sintomas da DK
Fluxograma 1	Caracterização dos artigos selecionados de acordo com título, autor, ano, objetivo e resultados.
Quadro 1	Caracterização dos artigos selecionados
Quadro 2	Manifestações clínicas e laboratoriais da SIM-P
Tabela 1	Número de casos e óbitos de SIM-P notificados em todo Brasil, segundo sexo, faixa etária e taxa de letalidade

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO.....	11
2.OBJETIVO.....	15
2.1 OBJETIVO GERAL.....	14
2.2 OBJETIVOS ESPECIFICOS.....	14
4 METODOLOGIA.....	15
5 RESULTADOS E DISCUSSÃO.....	17
5.1 SÍNDROME INFLAMATÓRIA MULTISSISTÊMICA EM PEDIATRIA E SUA EPIDEMIOLOGIA NO CONTEXTO DA COVID-19.....	22
5.2 SÍNDROME INFLAMATÓRIA MULTISSISTÊMICA EM PEDIATRIA: MANIFESTAÇÕES CLINICAS E DIAGNÓSTICO.....	26
5.3 TRATAMENTO DA SÍNDROME INFLAMATÓRIA MULTISSISTÊMICA EM PEDIATRIA ASSOCIADA AO COVID-19.....	29
6 CONSIDERAÇÕES FINAIS.....	32
REFERÊNCIA BIBLIOGRAFICA.....	33
ANEXO 1 - DEFINIÇÃO DE CASO E NOTIFICAÇÃO PARA SIM-P.....	37

1. INTRODUÇÃO

Em 2020 a população mundial foi marcada por um ano atípico, a Organização Mundial de Saúde (OMS) declara a existência de um vírus até então desconhecido, altamente transmissível que causaria transtornos e muitas mortes em todo mundo. Tal doença foi descoberta em 31 de dezembro de 2019 em Wuhan província de Hubei na China, que a princípio acreditou se tratar de uma pneumonia misteriosa e inexplorada que estava contaminando de forma rápida muitas pessoas por possuir uma virulência avassaladora e potente patogenia, causando óbitos na população daquela cidade, onde estimou-se mais de 7,7 mil casos confirmados e 170 óbitos, sendo a China o primeiro país de disseminação de um novo vírus que se espalhou para o mundo todo (WHO, 2020; COE, 2020).

Essa nova doença chamou atenção das autoridades sanitárias, que decretaram estado de emergência em saúde pública. Em fevereiro de 2020 o número de casos só crescia gerando calamidade internacional, passando a ser tratada como síndrome respiratória aguda grave (SRAG), em consequência disso a OMS nomeia o desconhecido vírus SARS-CoV-2 como COVID-19, onde em 11 de março de 2020 esta doença foi classificada como pandemia em virtude da circulação do vírus por todos continentes (WHO, 2020; WANG et al., 2020).

A COVID-19 foi se disseminando muito rápido por todos países e já se encontrava em aproximadamente 100 países com mais de 100 mil casos confirmados gerando pânico e mortes por onde ela se instalava, fazendo-se indispensável que as autoridades sanitárias tomassem medidas de controle e prevenção dessa doença. O primeiro caso confirmado de COVID-19 no Brasil foi notificado no dia 26 de fevereiro de 2020, o caso foi referido a um homem idoso que voltava da Itália. Em 7 de maio de 2020 o país chegou a 135.106 casos confirmados e 9.146 óbitos (MACIEL; SILVA; FARIAS, 2020; WHO, 2020; VELAVAN; MEYER, 2020).

O SARS-CoV-2 trata-se de um vírus altamente transmissível sendo capaz de ser disseminado por gotículas em tosse, espirros e fluidos, seus sinais e sintomas são semelhantes a uma virose ou gripe comum, deste modo é necessário ter cautela e atenção aos sinais e sintomas que são febre, tosse seca, fadiga, dores musculares e dispneia, podendo acarretar problemas mais sérios como a síndrome do desconforto respiratório agudo, choque séptico, acidose metabólica, disfunção de

sangramento e coagulação (CABRERA; CLAVEL; ROMÁN, 2020; ZHONG et al., 2020).

A COVID-19 apresenta alta incidência em adultos e idosos acima de 60 anos, tendo os casos mais graves associados a doenças cardiovasculares, especialmente a comorbidades como hipertensão, diabetes, neoplasias e doenças respiratórias fazendo com que essa população seja considerada grupo de risco (CHEN; LIU; GUO, 2020).

Apesar disso, esta doença acomete crianças e adolescentes mesmo que em menor proporção, onde a maioria possui a doença de forma assintomática, bem como alguns casos ocorrem associados a doenças graves. Isso ocorre porque as crianças são menos expostas às principais fontes de transmissão, e como a maioria das crianças infectadas não apresentam sintomas ou os sintomas são menos graves, os testes diagnósticos não são realizados em muitos casos, fazendo com que o número real de crianças infectadas seja subestimado, onde a importância das crianças na cadeia de transmissão do vírus permanece incerta (JIANG et al., 2020; SINGH et al., 2020).

Diante disso, alguns fatores fisiopatológicos podem explicar a forma que esta doença ocorre na população pediátrica, a SARS-CoV-2 junta-se à enzima conversora da Angiotensina 2, que nas crianças é imatura, o dificulta essa junção; baixa expressão da Angiotensina 2 a nível pulmonar em pediatria quando comparada em adultos, além da presença de menores marcadores inflamatórios (SINGH et al., 2020).

Alguns estudos relatam a associação de pacientes pediátricos infectados pelo SARS-CoV-2 com uma nova síndrome chamada de Síndrome Inflamatória Multissistêmica Pediátrica (SIM-P), que apresenta características semelhantes à Doença de Kawasaki, síndrome de ativação macrofágica e síndrome do choque tóxico (CAMPOS et al., 2020).

A doença de Kawasaki é entendida como uma vasculite sistêmica pediátrica com maior prevalência em meninos com idade menor que 5 anos, comprometendo preferencialmente as artérias de pequeno ou médio calibre, sendo o aneurisma a principal complicação das artérias coronárias, onde nesses casos recomenda-se a realização do ecocardiograma para confirmar ou descartar a suspeita. Diante disso, a SIM-P é comparada com a doença de Kawasaki devido as duas doenças comprometerem os vasos sanguíneos e poderem cursar choque tóxico

estafilocócico e estreptocócico, bem como as alterações clínicas e laboratoriais similares (CAMPOS et al, 2020; VINER; WHITTAKER, 2020).

Na Inglaterra, no período mais crítico de casos de covid-19, em abril de 2020, houveram os primeiros relatos da nova SIM-P pela Sociedade de Pediatria do Reino Unido que comunicou um alerta acerca da apresentação clínica na nova síndrome, que foi observada em crianças com idade entre 4 e 17 anos. A posteriori, outros casos foram reportados por diferentes países relatando a internação de pacientes que apresentaram uma inflamação multissistêmica após o quadro agudo da COVID-19 (WHO, 2020).

Os poucos estudos dos casos da nova síndrome relataram sinais e sintomas com manifestações variadas, até o momento sabe-se que maior parte dos casos apresentaram sinais e/ou sintomas gastrointestinais agudos, conjuntivite não purulenta, disfunção cardíaca, choque, entre outros. Além de considerar níveis altos de marcadores inflamatórios e exame laboratorial positivo para SARS-CoV-2 ou histórico de contato com pessoas que testaram positivo (PEREIRA et al., 2020).

Contudo, existem algumas particularidades entre as doenças que possibilitam o diagnóstico diferencial entre as patologias, sendo o oposto da doença de Kawasaki, a SIM-P tem mais frequência em crianças afrodescendentes, maiores de 5 anos, com maior taxa de envolvimento cardíaco (CAMPOS et al., 2020).

Mesmo diante das poucas evidências acerca da SIM-P, se aconselha aos pais das crianças quando observar alguns dos sintomas já referidos a síndrome, que procurem o atendimento médico o mais rápido possível. No manejo clínico recomenda-se que conforme a evolução da doença deve haver uma intervenção imediata com a internação na Unidade de Terapia Intensiva (UTI), monitorização contínua, suporte hemodinâmico, ventilação mecânica, avaliações clínicas e laboratoriais e condutas conforme o agravamento da doença (SOCIEDADE BRASILEIRA DE PEDIATRIA, 2020).

Diante do exposto justifica-se a realização deste trabalho, pois sabemos que a pandemia da COVID-19 tem trazido impactos consideráveis em diferentes áreas da vida da humana, no entanto ainda há uma busca pela compreensão da extensão dos danos e suas consequências na vida das pessoas, sobretudo na saúde, onde cientistas e pesquisadores se mobilizam para identificar os efeitos da doença. Esta pesquisa torna-se relevante para a população estudada e para a área acadêmica e a

sociedade em geral, pois será possível conhecer mais acerca da SIM-P associada a COVID-19.

2. OBJETIVOS

2.1 OBJETIVO GERAL

Descrever a Síndrome Inflamatória Multissistêmica associada ao COVID-19 em pacientes pediátricos.

2.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- ✓ Conceituar a síndrome inflamatória multissistêmica em pediatria
- ✓ Conceituar as principais manifestações clínicas da SIM-P
- ✓ Conceituar os exames que são solicitados na suspeita da SIM-P
- ✓ Caracterizar o perfil epidemiológico da síndrome estudada de acordo com a literatura.
- ✓ Verificar a associação entre síndrome inflamatória multissistêmica e a COVID-19 em pacientes pediátricos.
- ✓ Identificar as formas de tratamento da SIM-P

4. METODOLOGIA

A presente pesquisa trata-se de uma revisão integrativa da literatura, que consiste em uma das formas de pesquisa utilizada na prática baseada em evidências (PBE), onde é possível a incorporação dos resultados deste tipo de estudo na prática clínica, pois este método tem a finalidade de reunir e sintetizar resultados de estudos sobre um delimitado tema ou questão, de forma sistemática e ordenada, objetivando um profundo entendimento de um determinado fenômeno com base em estudos anteriores (SOUZA; SILVA; CARVALHO, 2010).

De acordo com Souza, Silva e Carvalho (2010), a elaboração da revisão integrativa divide-se em 6 etapas:

- 1º) Definição da pergunta norteadora a ser respondida, que no caso da presente pesquisa já foi: Como a síndrome inflamatório multissistêmica associada ao COVID-19 apresenta-se em pacientes pediátricos?
- 2º) Realização da busca para identificar e coletar o máximo de pesquisas primárias relevantes dentro dos critérios de inclusão e exclusão previamente estabelecidos;
- 3º) Análise crítica dos critérios e métodos empregados nos vários estudos selecionados para determinar se são válidos metodologicamente;
- 4º) Avaliação de maneira sistemática dos estudos selecionados;
- 5º) Interpretação e síntese dos dados;
- 6º) Apresentação da Revisão integrativa/Conclusões.

A pesquisa foi realizada entre os meses de março e novembro de 2021, com a busca de artigos nos portais/bases Scientific Electronic Library Online (SciELO), PubMed e Biblioteca Virtual em Saúde (BVS), onde foram utilizados os descritores previamente consultados e indexados no Descritores em Ciências da Saúde (DeCS) em português e inglês, associados ao operador booleano AND formando os seguintes grupos de palavras: Síndrome Inflamatória Multissistêmica AND COVID-19 AND Pediatria e Multisystemic Inflammatory Syndrome AND COVID-19 AND Pediatrics.

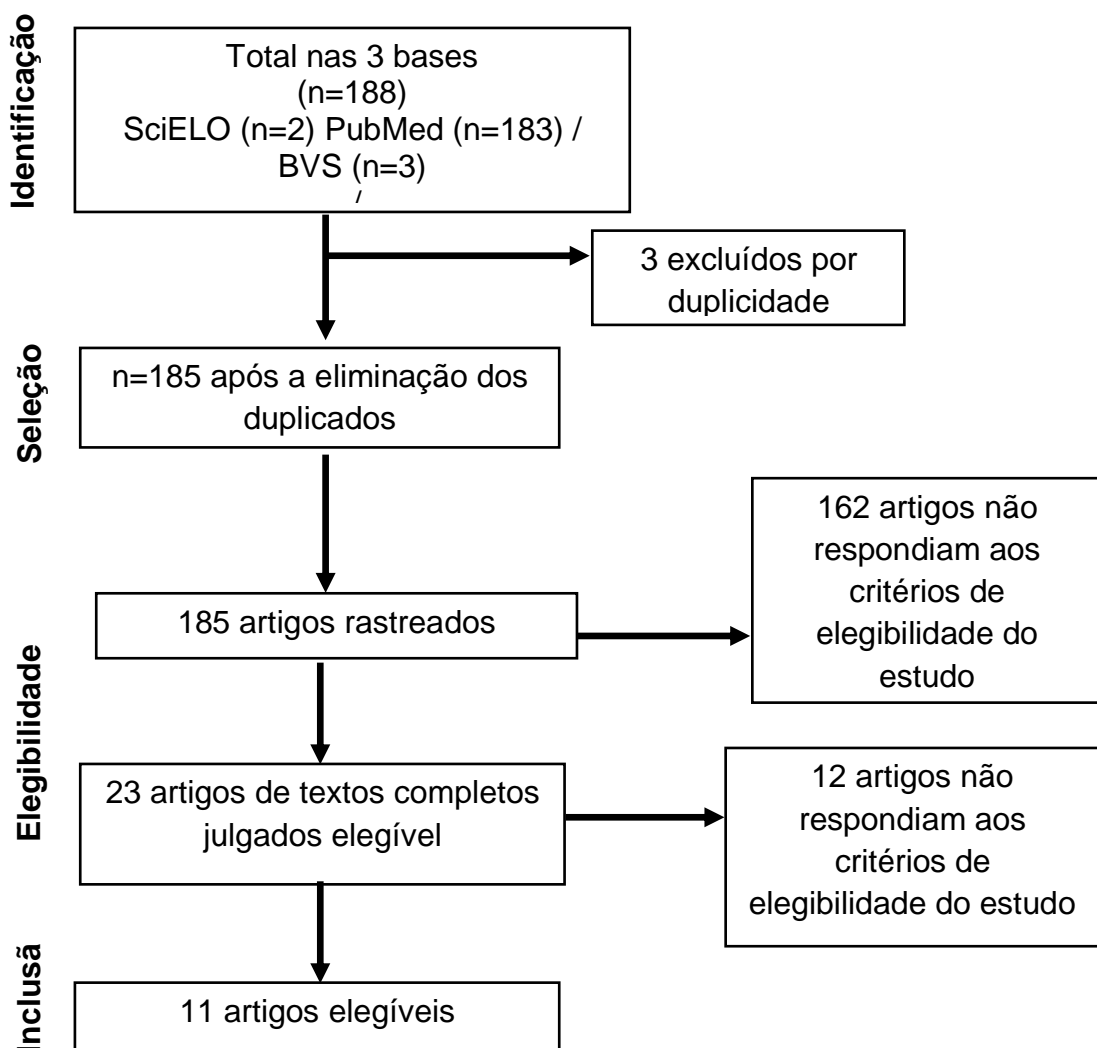
Foram adotados como critérios de inclusão, estudos publicados nos idiomas português e inglês, bem como disponíveis em texto completo que aborde a temática da síndrome inflamatória multissistêmica associada ao COVID-19 em pacientes pediátricos. Excluiu-se estudos que não estejam disponíveis em texto completo, em outros idiomas que não atendam ao critério de inclusão, bem como anais de eventos, teses e dissertações.

O processo de seleção dos estudos foi feito por uma leitura minuciosa dos títulos e resumos seguida do texto completo. A triagem dos estudos apresentou-se por meio de um fluxograma. Já os resultados foram sintetizados e expostos em forma de tabela contendo as seguintes informações: Autor, ano, objetivo e principais resultados. Por fim, para a discussão dos resultados será utilizada a técnica de análise temática proposta por Minayo (2010), com esta técnica buscou à compreensão dos núcleos temáticos afim de responder os objetivos do estudo, sendo a discussão apresentada em tópicos.

5. RESULTADOS E DISCUSSÃO

Foram encontrados 188 artigos nas bases de dados, sendo 2 na SciELO, 3 na BVS e 183 na PubMed. Deste total, após a utilização dos critérios de inclusão foram selecionados 23 artigos, após a leitura dos títulos e resumos foram excluídos 12 artigos que não respondiam ao objetivo da revisão. Assim, a seleção foi finalizada com 11 artigos para serem lidos na íntegra (Figura 1).

Figura 1. Fluxograma da descrição de seleção, avaliação e inclusão dos artigos.
Fortaleza/CE, Brasil, 2021.



Elaborado pelos autores.

Quadro 01. Caracterização dos artigos selecionados de acordo com título, autor, ano, objetivo e resultados.

Nº	AUTOR	ANO	OBJETIVO	RESULTADOS
01	FARIAS; J USTINO; MELLO	2020	Descrever um caso de SIM-P em lactente com infecção por SARS-CoV-2 e com evolução fatal abrupta, a despeito do suporte de terapia intensiva pediátrica.	Pacientes com antecedentes de prematuridade extrema podem apresentar SIM-P na vigência de doença do coronavírus 19 (COVID-19) e constituir um grupo de preocupação especial.
02	PRATA- BARBOSA et al.	2020	Descrever as características clínicas de crianças e adolescentes internados em terapia intensiva com COVID-19 confirmado.	Pacientes com idade inferior a 1 ano não foi associada a pior prognóstico e pacientes com SIM-P, apresentaram sintomas mais graves, maiores biomarcadores inflamatórios e maior predominância do sexo masculino.
03	BELHADJ ER et al.	2020	Descrever uma nova síndrome complexa em 35 crianças internadas por cardiopatia aguda.	35 pacientes apresentaram choque cardiogênico febril ou disfunção ventricular esquerda e estado inflamatório. A infecção por SARS-Cov-2 foi confirmada em 31 pacientes. Todos os pacientes apresentaram estado inflamatório grave, evidenciado por elevação de C-reativa
04	DOLINGE R et al.	2020	Descrever um caso de infecção grave por COVID-19 em um	Os autores declaram que é o primeiro caso de doença de Crohn recentemente

			paciente pediátrico recentemente diagnosticado com doença de Crohn.	diagnosticada com suspeita de síndrome inflamatória multissistêmica em crianças (MIS-C) relacionada temporalmente ao COVID-19. Segundo os autores, a tempestade de citocinas foi considerada uma principal causa de morbidade em pacientes com infecção grave por COVID-19
05	LEON et al.	2020	Descrever um caso de possível vínculo da doença de coronavírus 2019 (COVID-19) com uma doença semelhante a Kawasaki e choque em Europa.	A infecção por COVID-19 em crianças foi tipicamente mais suave do que em adultos. Apresentações pediátricas do COVID-19 foram diversos; no entanto, pouco frequentemente casos graves foram relatados.
06	SHULMAN	2020	Descrever e caracterizar casos propostos da doença de coronavírus-2019 (COVID-19) associada a síndrome, inflamatória pediátrica multissistêmica	As características clínicas do MIS-C incluem dor abdominal muito mais impressionante, diarreia, vômito e envolvimento de vários órgãos, incluindo lesão renal aguda e relativamente poucos critérios clássicos de KD quando comparado com crianças com DK. Características cardíacas do SIM-P de maneira mais dramática mostram moderado a muito grave o envolvimento

				miocárdico.
07	RAUF et al.	2020	Descrever síndrome inflamatória com características clínicas simulando a doença de Kawasaki, durante a pandemia de COVID-19.	As características do laboratório foram neutrofilia, PCR elevada e características clínicas incluindo dor abdominal, sintomas gastrointestinais, miocardite e choque. O Diagnóstico de KD “atípico” realizado em pacientes que apresentam características clínicas atípicas ou incomuns. Embora algumas evidências de miocardite tenham sido observadas em mais de 50% dos pacientes na fase aguda da DK, miocardite sintomática com choque cardiogênico é raro.
08	EMEKSIZ et al.	2021	Desenvolver um protocolo de avaliação, tratamento e acompanhamento de pacientes com SIM-P	As crianças podem apresentar descompensação cardíaca aguda ou outra falência do sistema de órgãos. Portanto, os pacientes com sintomas graves devem ser tratados em um ambiente de terapia intensiva. As abordagens terapêuticas para SIM-P devem ser adaptadas, dependendo dos fenótipos dos pacientes. A plasmaférese pode ser útil como tratamento padrão para controlar a hipercitocinemia.

09	SCHLAPB ACH et al.	2021	Desenvolver recomendações de boas práticas para o diagnóstico e tratamento de crianças com SIM-P na Suíça.	Um algoritmo de gerenciamento foi derivado para orientar o tratamento, dependendo do fenótipo de apresentação, categorizado em SIM-P com: choque, semelhante à doença de Kawasaki e apresentação inflamatória indiferenciada.
10	LEE et al.	2021	Conscientizar os pediatras sobre esta nova condição e orientá-los no processo de diagnóstico diferencial.	Os pacientes com SIM-P devem ser observados de perto, e distinguir corretamente essas duas doenças é de extrema importância para os pediatras que cuidam de crianças com COVID-19.
11	WANG et al.	2021	Descrever os sintomas clínicos, os achados laboratoriais, o tratamento e os resultados da SIM-P relacionada à COVID-19 em crianças para fornecer uma referência para a prática clínica.	As taxas de internação em unidades de terapia intensiva pediátrica e de choque da síndrome inflamatória multissistêmica em crianças associadas ao COVID-19 foram altas, e seus marcadores cumulativos e indicadores inflamatórios aumentaram, mas se tratada a tempo, a taxa de mortalidade foi baixa.

Elaborado pelos autores.

Foram incluídos 11 artigos de pesquisas realizadas em diferentes países como Brasil, Índia, França, Estados Unidos, China e Suíça. Em relação a metodologia utilizada a maioria eram do tipo relato de caso, seguido por séries de

caso e revisão sistemática, com amostras compostas por crianças. A maioria dos artigos procuraram descrever a SIM-P associada ao COVID-19, trazendo conceitos, manifestações clínicas, diagnóstico e tratamento referente a síndrome. Outros documentos oficiais elaborados pela OMS, ministério da saúde e sociedade brasileira de pediatria também são apresentados para fomentar a discussão do tema.

5.1 SÍNDROME INFLAMATÓRIA MULTISSISTÊMICA EM PEDIATRIA E SUA EPIDEMIOLOGIA NO CONTEXTO DA COVID-19

O novo coronavírus SARS-CoV-2 é um vírus altamente transmissível sendo capaz de ser disseminado por gotículas em tosse, espirros e fluidos, seus sinais e sintomas são semelhantes a uma virose ou gripe comum, deste modo é necessário ter cautela e atenção aos sinais e sintomas que são febre, tosse seca, fadiga, dores musculares e dispnéia, podendo acarretar problemas mais sérios como a síndrome do desconforto respiratório agudo, choque séptico, acidose metabólica, disfunção de sangramento e coagulação. Sendo esta doença mais comum em adultos (CABRERA; CLAVEL; ROMÁN, 2020; ZHONG et al., 2020).

Apesar dos adultos serem os mais acometidos alguns estudos relatam a associação de pacientes pediátricos infectados pelo SARS-CoV-2 com uma nova síndrome chamada de Síndrome Inflamatória Multissistêmica Pediátrica (SIM-P), que apresenta características semelhantes à Doença de Kawasaki, síndrome de ativação macrofágica e síndrome do choque tóxico (CAMPOS et al., 2020).

Segundo Lima (2021):

De acordo com a OMS, a SIM-P é caracterizada quando crianças ou adolescentes de 0-19 anos apresentam quadro febril com elevados marcadores de inflamação por três dias ou mais, apresentando diagnóstico prévio de COVID-19 ou contato com casos confirmados, excluindo outras causas infecciosas para o quadro inflamatório e, por fim, apresentarem 2 dos seguintes achados: I) rash cutâneo ou conjuntivite não purulenta bilateral ou sinais de inflamação mucocutânea; II) hipotensão ou choque; III) disfunção miocárdica, pericardite, valvulite ou anormalidades coronarianas (incluindo achados de ecocardiograma, troponina elevada ou peptídeo natriurético N-terminal pro tipo B); IV) evidência de coagulopatia; V) sintomas gastrointestinais (diarreia, vômito ou dor abdominal). A maior parte dos pacientes diagnosticados com SIM-P apresentam sintomas

gastrointestinais (80%) e disfunção cardiovascular significativa, necessitando de suporte inotrópico (63%). Em geral, poucas crianças e adolescentes com essa síndrome apresentam comorbidades prévias (31%).

Dados divulgados pela OMS reportam que já foram confirmados mais de 94 milhões de casos de COVID-19 no mundo, ultrapassando a marca de 2 milhões de óbitos. Em um estudo realizado na China com 72.314 pacientes suspeitos ou diagnosticados com COVID-19, verificou-se que apenas 2% dos 44.672 casos confirmados eram de pacientes com idade menor ou igual a 19 anos. Diante disso, crianças e adolescentes representam uma pequena parcela do total de casos e óbitos causados pela doença (WHO, 2021; WU; MCGOOGAN, 2020).

Outra pesquisa realizada nos Estados Unidos com pacientes de idade menor que 18 anos, constatou que estes são responsáveis por cerca de 1,7% das infecções clínicas por SARS-CoV-2, com estimativas globais variando de 2,0 a 4,8% (WU; MCGOOGAN, 2020). Diante disso, considera-se que a baixa prevalência de casos pediátricos dificulta afirmações conclusivas sobre muitos aspectos do vírus na população pediátrica, devido os números de casos relatados serem provavelmente uma subestimação da real carga da doença, já que a maioria dos casos nessa população são leves ou assintomáticos (HAN, 2021).

A partir de abril de 2020, crianças começaram a apresentar sintomas semelhantes à DK, com quadro clínico complexo e possível de evolução para choque, disfunção de múltiplos órgãos, dando origem a uma nova síndrome denominada “Síndrome Inflamatória Multissistêmica Pediátrica (SIM-P)”, temporalmente associada à COVID-19 do inglês “Multisystem Inflammatory Syndrome In Children (MIS-C)” (WHO, 2020). De acordo com TOUBIANA et al. (2020) e CHEUNG et al. (2020), foi observado uma proporção maior (80%-90%) de pacientes com SIM-P do que resultados positivos do teste de reação em cadeia da polimerase (20% -40%), sugerindo que esta síndrome pode ser pós-infecciosa, em vez relacionada à infecção aguda precoce. Desta forma, SIM-P é um fenômeno imunológico tardio associado à hiperinflamação após infecção sintomática ou assintomática por COVID-19.

Na Inglaterra, no período mais crítico de casos de covid-19, em abril de 2020, houve os primeiros relatos da nova SIM-P pela Sociedade de Pediatria do Reino Unido que comunicou um alerta acerca da apresentação clínica na nova síndrome, que foi observada em crianças com idade entre 4 e 17 anos. A posteriori, outros

casos foram reportados por diferentes países como Itália, França e estado Unidos, relatando a internação de pacientes que apresentaram uma inflamação multissistêmica após o quadro agudo da COVID-19 (WHO, 2020).

Em junho de 2021, o Centro de Controle de doenças dos Estados Unidos recebeu relatórios de mais de 4.000 casos de SIM-P, sendo estimada uma incidência de 2 por 100.000 pessoas com menos de 21 anos de idade (WU; CAMPBELL, 2021). Ainda nos Estados Unidos, entre a maior série de casos de 539 pacientes com SIM-P associada a COVID-19, observou-se uma proporção maior de crianças diagnosticada entre 6 e 12 anos de idade, com média de 8,9 anos de idade, sendo 60% do sexo masculino e maioria de raça negra ou etnia hispânica (FELDSTEIN et al., 2021).

Os fatores de risco que pode predispor algumas crianças a desenvolverem a SIM-P e a imunopatologia subjacente ainda não são totalmente compreendidos. No entanto sabe-se que a SIM-P ocorre entre o período de 2 e 4 semanas após a infecção por SARS-CoV2 e a maioria dos pacientes apresentam respostas positivas de anticorpos IgG, o que sugere uma reação inflamatória pós-viral (WU; CAMPBELL, 2021).

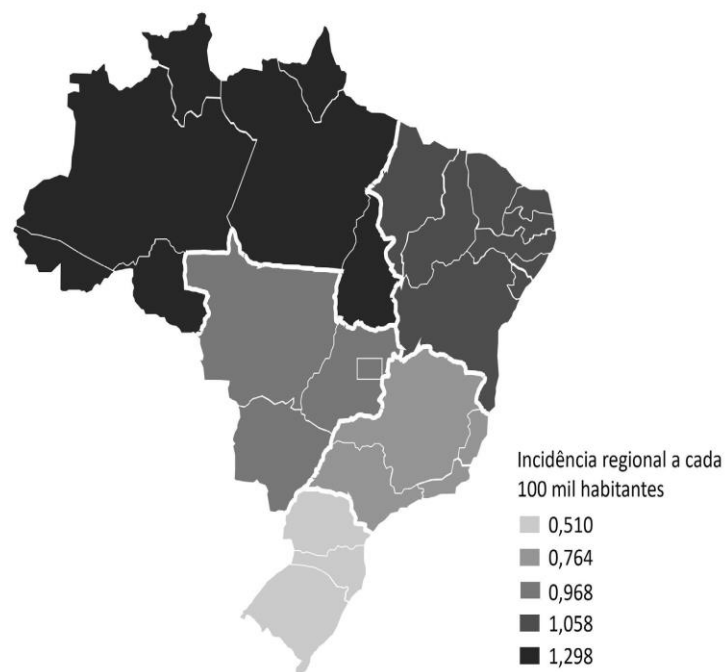
No que concerne os dados da SIM-P associada ao COVID-19 no Brasil, são escassos os dados que analisem de forma detalhada o cenário da síndrome no Brasil. Apesar disso, um estudo retrospectivo realizado por Lima et al. (2021) analisou 23 boletins epidemiológicos com dados de 23 estados de diferentes regiões do Brasil, verificando que até o final de outubro de 2020 foram notificados um total de 511 casos e 35 óbitos por SIM-P no Brasil, correspondendo à letalidade de 6,85%. Observou-se também um predomínio no total de casos no sexo masculino (53,82%) e na faixa etária de 0 a 4 anos (40,12%). No entanto, os óbitos foram maiores no sexo feminino (62,86%), na faixa etária de 0 a 4 anos (60%), conforme tabela 1. Ainda de acordo com o mesmo estudo, maiores taxas de incidências foram observadas nas regiões Norte e Nordeste com 1,298 e 1,058 por 100 mil habitantes respectivamente como elucidado na Figura 2 (LIMA et al., 2021).

Tabela 1. Número de casos e óbitos de SIM-P notificados em todo Brasil, segundo sexo, faixa etária e taxa de letalidade.

Dados	Faixa Etária	Sexo		Total
		Feminino	Masculino	
Casos	0 - 4	106	99	205
	5 - 9	72	96	168
	10 - 14	49	71	120
	15 - 19	9	9	18
	Total	236	275	511
Óbitos	0 - 4	11	10	21
	5 - 9	1	2	3
	10 - 14	5	1	6
	15 - 19	5	0	5
	Total	22	13	35
	Letalidade (%)	9,32	4,72	6,85

(LIMA et al., 2021)

Figura 2. Distribuição espacial da incidência de SIM-P por região do Brasil



(LIMA et al., 2021)

Diante dos dados acima constata-se que o Brasil apresenta uma taxa de letalidade (6,85%) mais alta do que outros países desenvolvidos como o Estados Unidos (2-4%), tal taxa pode ocorrer devido o diagnóstico tardio que influencia diretamente no começo do tratamento e conseqüentemente no número de óbitos. Já

a maior incidência nas regiões Norte e Nordeste pode ser em virtude do baixo índice de desenvolvimento humano destas regiões quando comparados estes índices aos das demais regiões do Brasil, principalmente em relação a variáveis como saúde, renda e educação.

5.2 SÍNDROME INFLAMATÓRIA MULTISSISTÊMICA EM PEDIATRIA: MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS E DIAGNÓSTICO

Ainda é pouco conhecido o motivo que leva as crianças a serem menos infectados por COVID-19. Diante disso, entender por que as crianças são geralmente menos propensas a desenvolver COVID-19 grave e sintomas associados pode ajudar a definir os mecanismos imunológicos de proteção contra a infecção por SARS-CoV-2 nessa população (BLANCHARD-ROHNER et al., 2021).

Alguns estudos relatam a associação de pacientes pediátricos infectados pelo SARS-CoV-2 com a nova SIM-P, que apresenta características semelhantes à Doença de Kawasaki, síndrome de ativação macrofágica e síndrome do choque tóxico (CAMPOS et al., 2020).

A doença de Kawasaki (DK) é entendida como uma vasculite sistêmica pediátrica com maior prevalência em meninos com idade menor que 5 anos, comprometendo preferencialmente as artérias de pequeno ou médio calibre, sendo o aneurisma a principal complicação das artérias coronárias, onde nesses casos recomenda-se a realização do ecocardiograma para confirmar ou descartar a suspeita (CAMPOS et al, 2020; VINER; WHITTAKER, 2020).

A DK foi descrita por Tomisaku Kawasaki em uma série de casos de 50 crianças no Japão em 1967 como uma vasculite sistêmica em crianças, sendo considerada uma das principais causas de doença cardíaca adquirida na infância (MCCRINDLE et al., 2017). A DK é diagnosticada quando há febre por um período maior de 5 dias e apresenta 4 das 5 características clínicas:

Figura 3. Sintomas da DK.



Elaborado pelos autores.

A fisiopatologia da doença de Kawasaki está associada a autoanticorpos que fazem parte da resposta imune a uma infecção viral, no entanto, o mecanismo de autoimunidade na patogênese da KD ainda não está claro, particularmente as funções da subclasse de IgA (ROWLEY et al., 2008).

De acordo com Rowley et al. (2008) são apresentações clínicas da DK:

A infiltração dos vasos médios por neutrófilos é a arterite necrosante característica observada na DK. Outra marca registrada da imunopatologia da KD é o desequilíbrio de células T produtoras de IL-17 (IL-interleucina) e células T reguladoras. No geral, a KD pode ser um estado hiperinflamatório caracterizado onde há níveis elevados de TNF, IL-6, IL-1 β , IL-17 e fator estimulador de colônia de granulócitos (G-CSF).

Contudo, existem algumas particularidades entre as doenças que possibilitam o diagnóstico diferencial entre as patologias, sendo o oposto da doença de Kawasaki, a SIM-P tem mais frequência em crianças afrodescendentes, maiores de 5 anos, com maior taxa de envolvimento cardíaco (CAMPOS et al., 2020).

A fisiopatologia da SIM-P ainda não é bem conhecida, nesse sentido, acredita-se que o mecanismo fisiopatológico é provavelmente causado por uma resposta imune anormal ao vírus SARS-CoV-2. Além disso, outras possibilidades incluem a síndrome de ativação macrófagica e a síndrome de liberação de citocinas. Diante disso, apesar da SIM-P ser semelhante a doença de Kawasaki, ele parece ter um imunofenótipo diferente, onde a maioria das crianças com diagnóstico de SIM-P tem PCR negativo para SARS-CoV-2 (BLANCHARD-ROHNER et al., 2021).

Mesmo com o PCR negativo a maioria das crianças com SIM-P tem sorologias positivas para anticorpos SARS-CoV-2, desta forma, esse achado reforça ainda mais a hipótese de que a síndrome está relacionada à desregulação imunológica que aparece após uma infecção aguda. Suas manifestações se apresentam comumente depois de 3-4 semanas após a infecção inicial por SARS-CoV-2 (BRAR et al., 2021).

Em relação ao quadro clínico da SIM-P, o mesmo apresenta febre súbita no início da doença de 39° a 40°C e sintomas não específicos como hiperemia conjuntival vômitos, diarreia dor, abdominal e evolui para insuficiência circulatória, fazendo a criança necessitar de cuidados intensivos. A sintomatologia tem início em semanas depois da infecção pela COVID-19. Desta forma o paciente pediátrico pode ter se infectado por alguém assintomático, tendo casos que nem a criança nem o cuidador sabem que tiveram a infecção (RIPHAGEN et al., 2020).

De acordo com diretrizes divulgadas pelo ministério da Saúde, as Manifestações clínicas e laboratoriais da SIM-P podem ser vistas abaixo:

Quadro 2. Manifestações clínicas e laboratoriais da SIM-P

- Cardiovascular: disfunção miocárdica, arritmias, miocardite, pericardite, aneurismas coronarianos, hipotensão arterial e choque cardiogênico. Pode ocorrer alterações no eletrocardiograma e no ecocardiograma (comprometimento da função do ventrículo esquerdo e anormalidades da artéria coronária, como dilatação ou aneurisma, regurgitação da válvula mitral e derrame pericárdico). Troponina e N-terminal do peptídeo natriurético tipo B (NT-proBNP) podem estar aumentados.
- Renal: doença renal aguda. Conforme evolução do caso pode ser necessário diálise.
- Respiratória: dispneia, taquipneia e hipoxemia.
- Hematológica: trombose (localizada ou sistêmica), anemia, leucopenia, linfopenia, plaquetopenia e coagulopatia de consumo. Linfadenopatia. Marcadores de coagulopatia aumentados, como tempo de protrombina (TP) e tempo de tromboplastina parcial ativado (TTPa). D-dímeros podem estar elevados.
- Gastrointestinal: dor abdominal, vômito e diarreia.
- Mucocutânea: edema e fissura de lábios, língua em framboesa, eritema de orofaringe, conjuntivite, exantema polimórfico, vesículas e eritema pérmio.
- Neurológica: cefaleia, letargia, convulsões e psicose.
- Febre persistente (duração média de quatro a seis dias).
- Serosite (pequenas efusões pleurais, pericárdicas e ascíticas).
- Pode evoluir para insuficiência respiratória aguda e síndrome da disfunção de múltiplos órgãos.
- Hipoalbuminemia.
- Hepatite ou hepatomegalia. Enzimas hepáticas e LDH ligeiramente elevadas.
- Hipertrigliceridemia.
- Provas de atividade inflamatória, como proteína-C-reativa (PCR), velocidade de hemossedimentação (VHS), procalcitonina e ferritina aumentadas.
- Aumento de citocinas pró-inflamatórias, principalmente IL-1, IL-2, IL-6, IL-7, anti-TNF alfa e fator estimulador de colônias de granulócitos.

(MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2020)

Diante destas manifestações clínicas, é fundamental um diagnóstico diferencial que inclui: Sepses bacteriana (febre, choque e elevação dos marcadores inflamatórios); Síndrome de Kawasaki; Síndrome da pele escaldada sendo mais comum em crianças menores de 5 anos; Síndrome do choque tóxico (estafilocócico e estreptocócico: testes microbiológicos podem ser necessários para fazer o diagnóstico diferencial); Síndrome de ativação macrofágica (Quando grave, envolve múltiplos órgãos, causa citopenias, alterações da função hepática, manifestações neurológicas e elevação dos níveis de ferritina acima de 500 ng/mL, geralmente ocorre associada a doenças autoimunes e neoplasias) (WHITTAKER et al., 2020; BELHADJER et al., 2020)

Outro ponto importante é a avaliação laboratorial e complementar que pode ser através de exames laboratoriais para identificar evidência de inflamação como: PCR, VHS, procalcitonina, fibrinogênio, D-dímero, ferritina, LDH, IL-6; teste de RT-PCR ou Teste de Antígeno para SARS-COV-2; Sorologia para SARS-CoV-2, mesmo na presença de RT-PCR ou teste de antígeno positivo. Realizar antes da administração de imunoglobulina; Ecocardiograma; Eletrocardiograma; Enzimas cardíacas (CK-MB) ou troponina; BNP ou NT-proBNP; Hemocultura, para descartar sepses bacteriana ou síndrome do choque tóxico estafilocócico ou estreptocócico, bem como outros testes para avaliação do envolvimento multissistêmico devem ser considerados de acordo com o quadro clínico do caso, assim como testes para diagnósticos diferenciais (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2020).

Diante das manifestações clínicas e confirmação da doença de dentro dos critérios estabelecidos pelo ministério da saúde (ANEXO 1), além do aumento do número de casos, o Ministério da Saúde tornou obrigatória a notificação dos casos de SIM-P por meio do preenchimento da notificação em até 24 horas conforme descrita no anexo 1 (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2020).

5.3 TRATAMENTO DA SÍNDROME INFLAMATÓRIA MULTISSISTÊMICA EM PEDIATRIA ASSOCIADA AO COVID-19

Os objetivos do tratamento na população com SIM-P são estabilizar os pacientes com manifestações de risco de vida, como choque, e prevenir sequelas de longo prazo que podem incluir fibrose, cicatriz miocárdica e anormalidades fixas da condução cardíaca. O início do tratamento geralmente depende da gravidade da

apresentação do paciente. A literatura recomenda que os pacientes sob investigação de SIM-P que não apresentem manifestações de risco de vida devem ser submetidos a uma avaliação diferencial, bem como outras infecções possíveis e condições não relacionadas à infecção antes de o tratamento imunomodulador ser iniciado. Assim, é evitado o uso de terapias que podem ser potencialmente prejudiciais em pacientes que não têm a doença (HENDERSON et al., 2020).

Em casos de Crianças e adolescentes com quadros sugestivos de SIM-P e que apresentem um bom estado geral e exames laboratoriais que não mostrem a presença de quadro inflamatório e cardiológico com complicações, estes podem ser acompanhados em ambulatório com reavaliação em 24 a 48 horas (BELHADJER et al., 2020).

Nos casos mais graves, o tratamento hospitalar deve ser feito em locais que possuem estrutura de unidade de terapia intensiva pediátrica, com o objetivo de minimizar os casos de sequelas e reduzir o número de mortes (HENDERSON et al., 2020). Na UTIP devem ser realizadas estratégias de suporte ventilatório, inotrópico e fluidoterapia. Bem como o uso de terapia por antibióticos empírica de forma imediata em pacientes que apresentem choque e sinais de sepse (BELHADJER et al., 2020).

Outra conduta terapêutica é pelo uso da imunoglobulina endovenosa (IGEV) que deve ser pensada para os pacientes com apresentações moderadas e graves e para aqueles que atendem os critérios críticos parciais ou totais para a síndrome de Kawasaki e/ou síndrome de ativação macrofágica. Também deve ser considerado o uso desta terapêutica nos casos de síndrome do choque tóxico refratária ao invés do tratamento convencional. A é recomendada a dose de 1-2 g/kg, em infusão endovenosa contínua de 12 horas, podendo a IGEV pode ser refeita nos casos refratários à primeira dose (COGAN et al., 2020).

Nos casos dos pacientes refratários a infusão de IGEV, deve ser considerado o uso de corticoide em quadros mais graves deve ser considerado junto com uso de imunoglobulinas. No entanto, o uso de terapias antivirais da SARS-CoV-2 no tratamento de SIM-P são consideradas incertas e não indicadas inicialmente (DEL GRECO et al., 2020).

Também é indicado o uso do Ácido acetil salicílico (AAS) em caso de SIM-P com manifestações da síndrome de Kawasaki e/ou trombocitose ($\geq 450.000/\mu\text{L}$) com dose de 30 a 50 mg/kg/dia, a dose deve ser diminuída para 3 a 5 mg/kg/dia (máximo 80 mg/dia) quando a criança estiver com ausência de febre por 48 horas. Essa dose

deve ser ministrada até que o número de plaquetas esteja normalizado e haja confirmação de coronárias sem anormalidade com, no mínimo, 4 semanas do diagnóstico, devendo ser evitada em pacientes com plaquetas $\leq 80.000/\mu\text{L}$ (BELHADJER et al., 2020).

Além destes, pode ser feito o uso da enoxaparina associado ao AAS em casos aneurismas coronarianos com z-score ≥ 10 , sendo mantido por tempo indefinido. Em evidência de trombose ou disfunção ventricular com fração de ejeção $< 35\%$, deve ser continuada por no mínimo 2 semanas depois da alta hospitalar (KOBAYASHI et al., 2012).

Ademais, nos casos de comprometimento cardíaco, podem ser usados a Milrinona ou Dobutamina em pacientes com sinais de baixo débito sistêmico ou insuficiência cardíaca e com disfunção ventricular, desde que esteja adequada a pressão arterial sistêmica. Bem como a epinefrina em infusão contínua deve ser utilizada em casos de disfunção do ventrículo esquerdo e hipotensão arterial sistêmica (COGAN et al., 2020).

6 CONSIDERAÇÕES

A partir da busca na literatura foi possível descrever a SIM-P associada ao COVID-19 em pacientes pediátricos. Esta síndrome nova apresenta características semelhantes à DK, síndrome de ativação macrofágica e síndrome do choque tóxico, no entanto já são conhecidas algumas particularidades que permitem a diferenciação entre essas doenças em alguns casos.

Em relação aos fatores de risco que pode predispor esta patologia, estes ainda não são totalmente compreendidos. Porém a SIM-P ocorre em semanas após a infecção por SARS-CoV2 e a maioria dos pacientes apresentam respostas positivas de anticorpos que sugere uma reação inflamatória pós-viral. Além disto, foi visto que os pacientes podem apresentar sinais e sintomas gastrointestinais agudos, conjuntivite não purulenta, disfunção cardíaca, choque, entre outros.

Sobre o tratamento o mesmo pode ser feito em ambulatório ou na unidade de terapia intensiva pediátrica, que tem como objetivo os pacientes e prevenir sequelas de longo prazo como fibrose, cicatriz miocárdica e anormalidades cardíaca. Em casos graves na unidade de terapia intensiva pediátrica, dependendo de cada caso, podem ser administrados fármacos como imunoglobulina endovenosa, Ácido acetil salicílico, Enoxaparina, Milrinona ou Dobutamina e Epinefrina, além do uso de estratégias de ventilação mecânica.

Ademais, diante do que foi visto neste trabalho, os resultados proporcionaram um maior conhecimento sobre a temática, abem como pode nortear a pratica baseada em evidência para melhor atendimento aos pacientes com esta patologia.

REFERÊNCIA BIBLIOGRAFICA

- BELHADJER, Zahra et al. Acute heart failure in multisystem inflammatory syndrome in children in the context of global SARS-CoV-2 pandemic. **Circulation**, v. 142, n. 5, p. 429-436, 2020.
- BELHADJER, Zahra et al. Acute heart failure in multisystem inflammatory syndrome in children in the context of global SARS-CoV-2 pandemic. **Circulation**, v. 142, n. 5, p. 429-436, 2020.
- BLANCHARD-ROHNER, Geraldine et al. Pediatric COVID-19: Immunopathogenesis, Transmission and Prevention. **Vaccines**, v. 9, n. 9, p. 1002, 2021.
- BRAR, Esha et al. Vaping, SARS-CoV-2, and multisystem inflammatory syndrome: A perfect storm. **Frontiers in Pediatrics**, v. 9, 2021.
- CABRERA, S.F.D.; CLAVEL, L.L.M.; ROMÁN, L.A.H. COVID-19. Visión del Anestesiólogo. **Revista Cubana de Cardiología y Cirugía Cardiovascular**, v. 26, n. 1, p. 1-5, 2020. Disponível em: <https://cdn.publisher.gn1.link/residenciapediatrica.com.br/pdf/rp210120a004.pdf>. Acesso em: 07 mar. 2021.
- CAMPOS, Leonardo Rodrigues et al. Síndrome inflamatória multissistêmica pediátrica (MIS-C) temporalmente associado ao COVID-19. **Residência Pediátrica**, v. 10, n. 2, p. 348-353, 2020. Disponível em: <https://cdn.publisher.gn1.link/residenciapediatrica.com.br/pdf/rp210120a004.pdf>. Acesso em: 12 mar. 2021.
- CHEN, Yu; LIU, Qianyun; GUO, Deyin. Emerging coronaviruses: genome structure, replication, and pathogenesis. **Journal of medical virology**, v. 92, n. 4, p. 418-423, 2020. Disponível em: https://scholar.google.com.br/scholar?output=instlink&q=info:zG3vnRXZpooJ:scholar.google.com/&hl=pt-BR&as_sdt=0,5&scillfp=10064651234306105469&oi=lle. Acesso em: 13 mar. 2021.
- COE. Centro de Operações de Emergências em Saúde Pública. **Doença pelo novo coronavírus 2019 – COVID-19**. Boletim Epidemiológico. Disponível em: <https://portalarquivos.saude.gov.br/images/pdf/2020/April/21/BE13---Boletim-do-COE.pdf>. Acesso em: 19 mar. 2021.
- COGAN, Elie et al. Multisystem inflammatory syndrome with complete Kawasaki disease features associated with SARS-CoV-2 infection in a young adult. A case report. **Frontiers in Medicine**, v. 7, p. 428, 2020.
- DEL GRECO, Giuseppina et al. A novel pediatric multisystem inflammatory syndrome during the covid-19 pandemic. **Pediatric emergency care**, v. 36, n. 10, p. 500-504, 2020.
- DOLINGER, Michael T. et al. Pediatric Crohn's disease and multisystemn inflammatory syndrome in children (MIS-C) and COVID-19 treated with infliximab. **Journal of pediatric gastroenterology and nutrition**, 2020.

EMEKSIZ, Serhat et al. Algorithm for the Diagnosis and Management of the Multisystem Inflammatory Syndrome in Children (MIS-C) Associated with Coronavirus Disease (COVID-19). **International Journal of Clinical Practice**, p. e14471, 2021.

FARIAS, Emmerson Carlos Franco de; JUSTINO, Maria Cleonice Aguiar; MELLO, Mary Lucy Ferraz Maia Fiuza de. Síndrome inflamatória multissistêmica em criança associada à doença do coronavírus 19 na amazônia brasileira: evolução fatal em lactente. **Revista Paulista de Pediatria**, v. 38, 2020.

HAN, Mi Seon et al. Clinical characteristics and viral RNA detection in children with coronavirus disease 2019 in the Republic of Korea. **JAMA pediatrics**, v. 175, n. 1, p. 73-80, 2021.

HENDERSON, Lauren 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 1. **Arthritis & Rheumatology**, v. 72, n. 11, p. 1791-1805, 2020.

JIANG, Li et al. COVID-19 and multisystem inflammatory syndrome in children and adolescents. **The Lancet Infectious Diseases**, 2020. Disponível em: [https://www.thelancet.com/journals/laninf/article/PIIS1473-3099\(20\)30651-4/fulltext?utm_medium=email&utm_source=transaction](https://www.thelancet.com/journals/laninf/article/PIIS1473-3099(20)30651-4/fulltext?utm_medium=email&utm_source=transaction). Acesso em: 11 mar. 2021.

KOBAYASHI, Tohru et al. Efficacy of immunoglobulin plus prednisolone for prevention of coronary artery abnormalities in severe Kawasaki disease (RAISE study): a randomised, open-label, blinded-endpoints trial. **The Lancet**, v. 379, n. 9826, p. 1613-1620, 2012.

LEE, Min-Sheng et al. Semelhanças e diferenças entre a síndrome inflamatória multissistêmica relacionada a COVID-19 em crianças e a doença de Kawasaki. **Frontiers in Pediatrics**, v. 9, p. 573, 2021.

LEON, Maria Paz et al. COVID-19-associated pediatric multisystem inflammatory syndrome. **Journal of the Pediatric Infectious Diseases Society**, v. 9, n. 3, p. 407-408, 2020.

LIMA, Bruna Raynara Novais et al. Mapeamento da Síndrome Inflamatória Multissistêmica Pediátrica associada à COVID-19 no Brasil. **Saúde (Santa Maria)**, v. 47, n. 1, 2021.

MCCRINDLE, Brian 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, p. e927-e999, 2017.

MINAYO, M C de S (org.). **Pesquisa social: teoria, método e criatividade**. 29. Ed. Petrópolis, RJ: Vozes, 2010. Disponível em: <https://wp.ufpel.edu.br/franciscovargas/files/2012/11/pesquisa-social.pdf>. Acesso em: 30 mar. 2021.

PEREIRA, Maria Fernanda Badue et al. Severe clinical spectrum with high mortality in pediatric patients with COVID-19 and multisystem inflammatory

syndrome. **Clinics**, v. 75, 2020. Disponível em: https://www.scielo.br/scielo.php?pid=S1807-59322020000100263&script=sci_arttext
Acesso em: 08 mar. 2021.

PRATA-BARBOSA, Arnaldo et al. Pediatric patients with COVID-19 admitted to intensive care units in Brazil: a prospective multicenter study. **Jornal de pediatria**, v. 96, p. 582-592, 2020.

RAUF, Abdul et al. Multisystem inflammatory syndrome with features of atypical Kawasaki disease during COVID-19 pandemic. **The Indian Journal of Pediatrics**, v. 87, p. 745-747, 2020.

RIPHAGEN, Shelley et al. Choque hiperinflamatório em crianças durante a pandemia de COVID-19. **The Lancet**, v. 395, n. 10237, pág. 1607-1608, 2020.

ROWLEY, Anne H. et al. Searching for the cause of Kawasaki disease—cytoplasmic inclusion bodies provide new insight. **Nature Reviews Microbiology**, v. 6, n. 5, p. 394-401, 2008.

SBP - SOCIEDADE BRASILEIRA DE PEDIATRIA EM SÃO PAULO. Síndrome inflamatória mul?ssistêmica pediátrica (síndrome associada temporalmente ao COVID-19). São Paulo, 2020. Disponível em: <
[h?ps://www.spsp.org.br/2020/05/19/sindrome-inflamatoria-mul?ssystemica-pediatria/](https://www.spsp.org.br/2020/05/19/sindrome-inflamatoria-mul?ssystemica-pediatria/)>. Acesso em: 11 mar. 2021.

SCHLAPBACH, Luregn J. et al. Best Practice Recommendations for the Diagnosis and Management of Children With Pediatric Inflammatory Multisystem Syndrome Temporally Associated With SARS-CoV-2 (PIMS-TS; Multisystem Inflammatory Syndrome in Children, MIS-C) in Switzerland. **Frontiers in pediatrics**, v. 9, p. 396, 2021.

SHULMAN, Stanford T. Pediatric coronavirus disease-2019–associated multisystem inflammatory syndrome. **Journal of the Pediatric Infectious Diseases Society**, v. 9, n. 3, p. 285, 2020.

SINGH, Tulika et al. Lessons from COVID-19 in children: key hypotheses to guide preventative and therapeutic strategies. **Clinical Infectious Diseases**, v. 71, n. 8, p. 2006-2013, 2020. Disponível em: https://autismo.odo.br/site/wp-content/uploads/2020/05/covid_crianças.pdf. Acesso em: 14 mar. 2021.

SOUZA, Marcela Tavares de; SILVA, Michelly Dias da; CARVALHO, Rachel de. Revisão integrativa: o que é e como fazer. **Einstein (São Paulo)**, v. 8, n. 1, p. 102-106, 2010. Disponível em: https://www.scielo.br/scielo.php?pid=S1679-45082010000100102&script=sci_arttext&tIng=pt. Acesso em: 30 mar. 2021.

TOUBIANA, Julie et al. Kawasaki-like multisystem inflammatory syndrome in children during the covid-19 pandemic in Paris, France: prospective observational study. **bmj**, v. 369, 2020.

VINER, Russell. WHITTAKER, Elizabeth. Kawasaki-like disease: emerging complication during the COVID-19 pandemic. **Lancet**. Disponível em:<

[h?ps://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7220168/](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7220168/)>. Acesso em: 08 mar. 2021.

WANG, Chen et al. A novel coronavirus outbreak of global health concern. **The lancet**, v. 395, n. 10223, p. 470-473, 2020. Disponível em: [https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736\(20\)30185-9/fulltext?fbclid=IwAR0_jlY1L9TutpZCO4PoKJsC8vNEnu5Vq_x582iyULg-9ML2UHF67Kw3_kE](https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736(20)30185-9/fulltext?fbclid=IwAR0_jlY1L9TutpZCO4PoKJsC8vNEnu5Vq_x582iyULg-9ML2UHF67Kw3_kE). Acesso em: 12 mar. 2021.

WANG, Ji-Gan et al. Coronavirus Disease 2019-Related Multisystem Inflammatory Syndrome in Children: A Systematic Review and Meta-Analysis. **Biochemistry research international**, v. 2021, 2021.

WHITTAKER, Elizabeth et al. Clinical characteristics of 58 children with a pediatric inflammatory multisystem syndrome temporally associated with SARS-CoV-2. **Jama**, v. 324, n. 3, p. 259-269, 2020.

WHO - ORLD HEALTH ORGANIZATION. China Joint Mission on Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). **The WHO-China Joint Mission on Coronavirus Disease 2019**, v. 2019, n. 2, p. 16–24, 2020. Disponível em: <https://www.who.int/docs/default-source/coronaviruse/who-china-joint-mission-on-covid-19-final-report.pdf> Acesso em: 03 mar. 2021.

WU, Zunyou; MCGOOGAN, Jennifer M. Characteristics of and important lessons from the coronavirus disease 2019 (COVID-19) outbreak in China: summary of a report of 72 314 cases from the Chinese Center for Disease Control and Prevention. **Jama**, v. 323, n. 13, p. 1239-1242, 2020.

ZHONG, BL et al. Knowledge, attitudes, and practices towards COVID-19 among Chinese residents during the rapid rise period of the COVID-19 outbreak: a quick online cross-sectional survey. **International journal of biological sciences**, China, v. 16, n. 10, p. 1745, 2020. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7098034/>. Acesso em: 10 mar. 2021.

Anexo 1 - Definição de caso e notificação para SIM-P

Ficha de notificação para casos da Síndrome Inflamatória Multissistêmica Pediátrica (SIM-P) temporalmente associada à COVID-19 (formulário *online* <https://is.gd/simpcovid>)

DEFINIÇÃO DE CASO

Definição de caso preliminar*

Caso que foi hospitalizado ou óbito com:

- Presença de febre elevada (considerar o mínimo de 38°C) e persistente (≥ 3 dias) em crianças e adolescentes (entre 0 e 19 anos de idade)

E

- Pelo menos dois dos seguintes sinais e/ou sintomas:
 - Conjuntivite não purulenta ou erupção cutânea bilateral ou sinais de inflamação mucocutânea (oral, mãos ou pés),
 - Hipotensão arterial ou choque,
 - Manifestações de disfunção miocárdica, pericardite, valvulite ou anormalidades coronárias (incluindo achados do ecocardiograma ou elevação de Troponina / NT-proBNP),
 - Evidência de coagulopatia (por TP, TTPa, D-dímero elevados).
 - Manifestações gastrointestinais agudas (diarreia, vômito ou dor abdominal).

E

- Marcadores de inflamação elevados, como VHS, PCR ou procalcitonina, entre outros.

E

- Afastadas quaisquer outras causas de origem infecciosa óbvia de inflamação, incluindo sepse bacteriana, síndromes de choque estafilocócica ou estreptocócica.

E

- Evidência de COVID-19 (biologia molecular, teste antigênico ou sorológico positivos) ou história de contato com caso de COVID-19.

Comentários adicionais

- Podem ser incluídos crianças e adolescentes que preencherem critérios totais ou parciais para a síndrome de Kawasaki ou choque tóxico, com evidência de infecção pelo SARS-CoV-2.

*Adaptada pelo Ministério da Saúde, com base na definição de caso da OPAS/OMS (WHO/2019-nCoV/MIS_Children_CRF/2020.2), validada pela Sociedade Brasileira de Pediatria, Sociedade Brasileira de Cardiologia e Instituto Evandro Chagas.

NT-proBNP - N-terminal do peptídeo natriurético tipo B; **TP** - Tempo de protrombina; **TTPa** - Tempo de tromboplastina parcial ativada; **VHS** - Velocidade de hemossedimentação; **PCR** - Proteína C-reativa.

Identificação da notificação

UF de Notificação: _____ Município de notificação: _____
 Nome da Unidade de Notificação: _____
 CNES: _____ Data da Notificação: ___/___/___
 Nome do profissional: _____
 Telefone de contato do profissional / unidade notificante: _____
 E-mail de contato do profissional / unidade notificante: _____

Identificação do caso ou óbito

Nome do paciente: _____
 Nome da mãe: _____
 Nome do(a) Responsável: _____
 Data de nascimento: ___/___/___ Nacionalidade: _____
 N° do CPF: _____ N° do Cartão Nacional de Saúde: _____
 Sexo: () Masculino () Feminino
 Se sexo feminino, está gestante? () sim () não () não sabe () não se aplica
 Se sim, período gestacional:
 () 1º trimestre () 2º trimestre () 3º trimestre () ignorado
 Raça/cor: () branca () preta () parda () amarela () indígena () não declarado
 Se indígena, qual etnia? _____
 Endereço de residência
 Logradouro: _____ Nº: _____
 Bairro: _____ CEP: _____ Complemento: _____
 UF: _____ Município: _____ Telefone: (____) _____

Identificação da hospitalização

Data internação: ___/___/___
 Qual a principal hipótese diagnóstica no momento da internação? _____
 Internação em UTI? () Sim () Não
 Se sim, data de entrada na UTI: ___/___/___ data de alta da UTI: ___/___/___

Crítérios atendidos

Quais critérios da definição de caso encontram-se presentes?
 () Febre $\geq 38^{\circ}\text{C}$ e ≥ 3 dias Data de início da febre: ___/___/___
 () Conjuntivite não purulenta ou erupção cutânea bilateral ou sinais de inflamação muco-cutânea (oral, mãos ou pés)
 () Hipotensão arterial ou choque
 () Manifestações de disfunção miocárdica, pericardite, valvulite ou anormalidades coronárias
 () Evidência de coagulopatia
 () Manifestações gastrointestinais agudas (diarreia, vômito ou dor abdominal)
 () Marcadores de inflamação elevados
 () Afastadas quaisquer outras causas de origem infecciosa
 () Evidência de COVID-19 ou história de contato próximo com caso de COVID-19

Sinais/sintomas e achados clínicos

Data de início dos sintomas: ___/___/___ Peso: _____ Kg Altura: _____ cm
 Quais sinais e sintomas foram percebidos?
 () Alterações na cor da pele (ex. palidez, cianose) () Dispneia () Irritabilidade
 () Cefaleia () Dor à deglutição () Letargia
 () Confusão mental () Dor de garganta () Linfadenopatia
 () Conjuntivite () Dor no peito () Náusea / Vômitos
 () Coriza () Dores abdominais () Mialgia
 () Diarreia () Edema cervical () Manchas vermelhas pelo corpo (exantema, rash, etc.)
 () Edema de mãos e pés

- () Oligúria (<2ml/kg/hr) () Tosse () outros, especificar:
 () Taquicardia () Sat.O₂ <95% ar ambiente _____

Complicações apresentadas:

- () Não houve complicação () Infarto do miocárdio () Pneumonia
 () Convulsões () Insuficiência renal aguda () Sepses
 () Edema Agudo Pulmonar () Necessidade de ventilação () Outros, especificar:
 () Evento tromboembólico invasiva _____
 () Falência de outros órgãos () Necessidade de ventilação
 () Hipertensão arterial não invasiva
 () Hipotensão – necessidade () Necessidade de troca
 de uso de drogas vasoativas plasmática

Antecedentes clínico-epidemiológicos

Doença ou condição pré-existente:

- [] Não apresenta
 [] Cardiopatia *Se sim:* () *pericardite; ou* [] Imunossuprimido
 () *congenita ou () adquirida.* () *arritmia* [] Hipertensão arterial
Se congênita: [] Diabetes [] Hipertensão pulmonar
 () *acianogênica ou* [] Dislipidemia [] Nefropatia
 () *cianogênica.* [] Desnutrição [] Pneumopatia
Se adquirida: [] Doença hematológica [] Síndrome genética
 () *insuficiência cardíaca;* [] Doença neurológica [] Outras. Quais?
 () *febre reumática;* [] Doença reumatológica
 () *miocardite;* [] Doença oncológica

Faz uso de medicação diária?

- () Sim () Não () Não sabe/Não respondeu
 Se sim, qual/quais? _____
 Se não, fez uso de algum medicamento nos 30 dias antes do início dos sintomas?
 () Sim () Não () Não sabe/Não respondeu
 Se sim, qual/quais? _____

Recebeu alguma vacina nos 60 dias antes do início dos sintomas?

- () Sim () Não () Não sabe/Não respondeu

Se sim, qual/quais? _____

Já teve diagnóstico prévio de Síndrome de Kawasaki? () Sim () Não () Não sabe/Não respondeu

Se sim, quando? _____

Fez ou Faz algum acompanhamento/tratamento? () Sim () Não () Não sabe/Não respondeu

Teve contato com algum caso suspeito ou confirmado para COVID-19?

- () sim () não () Não sabe/Não respondeu Se sim, data da última exposição: ___/___/____

Resultados de Exames

Marcadores de inflamação, coagulopatia ou disfunção orgânica:

- Hemoglobina (g/L):** () normal () alterado () não realizou **TTPTa:** () normal () alterado () não realizou
 () normal () alterado () não realizou **TP:** () normal () alterado () não realizou
Leucócitos totais (x10⁹/L): () normal () alterado () não realizou **Fibrinogênio (g/L):**
 () normal () alterado () não realizou () normal () alterado () não realizou
Neutrófilos (x10⁹/L): () normal () alterado () não realizou **Procalcitonina (ng/mL):**
 () normal () alterado () não realizou () normal () alterado () não realizou
Linfócitos (x10⁹/L): () normal () alterado () não realizou **Proteína C reativa (mg/dL):**
 () normal () alterado () não realizou () normal () alterado () não realizou
Hematócrito (%): () normal () alterado () não realizou **VHS (mm/h):**
 () normal () alterado () não realizou () normal () alterado () não realizou
Plaquetas (x10⁹/L): () normal () alterado () não realizou **Dímero-D (mg/L):**
 () normal () alterado () não realizou () normal () alterado () não realizou

IL-6 (pg/mL): normal alterado não realizou**Creatinina (µmol/L):** normal alterado não realizou**Sódio (mmol/L):** normal alterado não realizou**Potássio (mmol/L):** normal alterado não realizou**Ureia (mmol/L):** normal alterado não realizou**NT Pro-BNP (pg/mL):** normal alterado não realizou**BNP (pg/mL):** normal alterado não realizou**Troponina (ng/mL):** normal alterado não realizou**CKMB (U/L):** normal alterado não realizou**DHL (U/L):** normal alterado não realizou**Triglicérides:** normal alterado não realizou**TGO (U/L):** normal alterado não realizou**TGP (U/L):** normal alterado não realizou**Albumina (g/dL):** normal alterado não realizou**Lactato (mmol/L):** normal alterado não realizou**Ferritina (µg/mL):** normal alterado não realizou**Hemocultura?** Sim Não Ignorado Data da coleta: ___/___/___

Resultado: _____

Realizou exame de imagens? Sim Não Ignorado. Se sim, data: ___/___/___

Qual(is) exame(s) de imagem?

 Radiografia do Tórax**Resultado:** Imagem de vidro fosco Tomografia do Tórax Infiltrado Condensação Derrame Pleural Outros. _____ Ultrassonografia de abdome - **Resultado:** Hepatomegalia Ileíte Outros. _____ Eplenomegalia Linfadenite Colite Ascite Ecocardiografia - **Resultado:** Sinais de disfunção miocárdica Anormalidades coronarianas Sinais de pericardite Outros. _____ Sinais de valvulite**Realizou eletrocardiograma?** Sim Não Ignorado Resultado: _____Realizou coleta de exames laboratoriais específicos para COVID-19? Sim Não Ignorado

Se sim, qual(is)?

RT-PCR: Sim Não Data da coleta: ___/___/___

Material de coleta:

 swab nasofaríngea secreção traqueal Outros, especificar _____**Resultado da coleta:** Detectável para SARS-CoV-2 (COVID-19)

Se detectável para outros agentes infecciosos, quais? _____

 Não detectável para SARS-CoV-2 (COVID-19) Indeterminado para SARS-CoV-2 (COVID-19) Ignorado Detectável para outros agentes infecciosos**Sorologia/Teste Rápido para SARS-CoV-2:** Sim NãoData da coleta: ___/___/___ Método de sorologia: Teste rápido Outro**Resultado:** Reagente para SARS-CoV-2 (COVID-19) Inconclusivo para SARS-CoV-2 (COVID-19) Não reagente para SARS-CoV-2 (COVID-19) Ignorado

Realizou coleta de exames laboratoriais específicos para outra(s) etiologia(s) além de COVID-19? () Sim () Não () Ignorado Se sim, quais? _____
(Descrever etiologias, data de coleta, técnica de análise e resultado).

Tratamento

Em algum momento da internação utilizou alguma das terapêuticas abaixo?

Antivírico? () Sim () Não () se desconhece. Se sim, qual(is)?

[] Ribavirina [] Lopinavir ou Ritonavir [] Tocilizumabe [] Ivermectina [] Remdesivir

[] Outros _____

Corticoesteroide? () Sim () Não () se desconhece. Se sim, qual(is)? _____

Imunoglobulina intravenosa? () Sim () Não () se desconhece. Se sim, data de início: __/__/__

Dose diária: _____ (incluir unidade); duração (em dias): _____

Anticoagulação sistêmica? () Sim () Não () se desconhece. Se sim, data de início: __/__/__

Dose diária: _____ (incluir unidade); duração (em dias): _____

Outra(s)? () Sim () Não () se desconhece. Se sim, qual(is)? _____

Variáveis de encerramento

Diagnóstico médico final:

() SIM-P () Kawasaki () Kawasaki atípica

() Síndrome do Choque Tóxico () Outro, especifique: _____

Evolução: () Alta hospitalar

Se alta: () sem sequelas () com sequelas.

Qual/quais? _____

() Óbito

Data da evolução: __/__/__