

Síndrome Inflamatória Multissistêmica em Crianças (MIS-C) associada ao SARS-CoV-2 (COVID – 2019): uma revisão sistemática

Children's Multisystemic Inflammatory Syndrome (MIS-C) associated with SARS-CoV-2 (COVID – 2019): a systematic review

Recebido: 10/02/2023 | Revisado: 14/02/2023 | Aceitado: 24/03/2023 | Publicado: 26/03/2023

João Victor Carvalho da Paz

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2896-1079>
Universidade CEUMA, Brasil
E-mail: victor.heiwa12@gmail.com

Brunna Renata de Abreu As

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9879-9559>
Universidade CEUMA, Brasil
E-mail: brunnarenata2011@gmail.com

Thiara Araújo Fernandes Ribeiro

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9755-1954>
Universidade CEUMA, Brasil
E-mail: thiarafaraujo@hotmail.com

Lucas Barros Fonseca

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0071-5378>
Universidade Federal do Maranhão, Brasil
E-mail: fonseca03lucas@gmail.com

Francisco Airton Veras de Araújo Júnior

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3461-3860>
Universidade Federal do Maranhão, Brasil
E-mail: airtonverasjunior@hotmail.com

Tereza Cristina Barbosa Ribeiro Do Vale

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5175-9426>
Universidade CEUMA, Brasil
E-mail: terezavalemed@gmail.com

Bianca Regina Martins Nunes Araújo

ORCID: <https://orcid.org/0009-0000-8837-6958>
Universidade CEUMA, Brasil
E-mail: Bianca.reginanunes@hotmail.com

Ana Paula Diniz Alves

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1522-1610>
Universidade CEUMA, Brasil
E-mail: apdalves@yahoo.com.br

Alexandre Augusto Gomes Alves

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8703-0290>
Universidade Federal do Pernambuco, Brasil
E-mail: alexandreaga@gmail.com

Beatriz da Cruz Alves

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7654-0244>
Florida Atlantic University, EUA
E-mail: bealvesbea@gmail.com

Anderson Matheus Medeiros de Araújo

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6977-7764>
Universidade Federal do Maranhão, Brasil
E-mail: andersonmatheus@hotmail.com

Camila Cristina Coelho Soares Rocio

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5033-6002>
Universidade CEUMA, Brasil
E-mail: kcrys50@hotmail.com

Kênia Carlos Santana Arrivabene

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4480-5786>
Universidade CEUMA, Brasil
E-mail: keniarrivabene@hotmail.com

Francisca Leilivânia Souza Albuquerque

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0114-5792>
Universidade CEUMA, Brasil
E-mail: leilivania_leilis@hotmail.com

Camila Melo de Freitas

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3952-7398>
Faculdade Pitágoras de Medicina de Eunápolis, Brasil
E-mail: Milamelof@gmail.com

Kalina Marques Milhomem de Sousa

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6891-4595>
Universidade CEUMA, Brasil
E-mail: Kaka_milhomem@hotmail.com

Jessica Torres Scherr

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3590-8265>
Universidade CEUMA, Brasil
E-mail: jessica.scherr@hotmail.com

João Victor Araújo Guimarães

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2842-4510>
Universidade CEUMA, Brasil
E-mail: joaovictorguimaraes98@hotmail.com

Jéssika Fernanda Rocha Santos

ORCID: <https://orcid.org/0009-0003-3502-8513>
Universidade Federal do Maranhão, Brasil
E-mail: jessikafrocha06@gmail.com

Hercules Matheus Melo Duarte

ORCID: <https://orcid.org/0009-0007-8665-4572>
Instituto Tocantinense Presidente Antônio Carlos, Brasil
E-mail: matheushercules75@gmail.com

Gilmara Santos Melo Duarte

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3339-7078>
Universidade CEUMA, Brasil
E-mail: gilmara.medceuma@gmail.com

Ana Maria Neves Sampaio da Luz

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8546-0924>
Universidade CEUMA, Brasil
E-mail: anamarialuzz@hotmail.com

Resumo

Introdução: A síndrome inflamatória multissistêmica em crianças (MIS-C), também conhecida como síndrome multissistêmica inflamatória pediátrica, é uma nova doença infantil perigosa que está temporariamente associada à doença de coronavírus 2019 (COVID-19). Nosso objetivo foi descrever a apresentação típica e os resultados de crianças diagnosticadas com essa condição hiperinflamatória. **Método:** Conduzimos uma revisão de literatura para comunicar os sinais e sintomas clínicos, achados laboratoriais, resultados de imagem e resultados de indivíduos com MIS-C. Pesquisamos quatro bancos de dados médicos para abranger estudos que caracterizam MIS-C de 2020. **Resultados:** A febre foi documentada em quase todos os pacientes (99,4%), geralmente durante pelo menos 5 dias (27,0%). A maioria (85,6%) apresentou sintomas gastrointestinais, principalmente dor abdominal (58,4%), vômitos (57,5%) e diarreia (50,4%). Manifestações cardiovasculares foram encontradas em 79,3% dos pacientes (307/387). Taquicardia (194/253; 76,7%), choque hemodinâmico ou hipotensão (416/695; 59,9%), miocardite (128/309; 41,4%) e diminuição leve ou moderada da fração de ejeção do ventrículo esquerdo (FEVE entre 30 e 55%; 40,4%) foram anormalidades cardiovasculares frequentemente observadas. **Discussão:** As crianças normalmente apresentam sinais/sintomas de MIS-C três a quatro semanas após a infecção por COVID-19 e muitas evoluem rapidamente para choque e insuficiência cardiorrespiratória. No geral, as crianças sobreviverão a essa condição hiperinflamatória com a administração de IVIG, esteroides, uma equipe multidisciplinar de profissionais de saúde e, em alguns casos, agentes imunomoduladores. **Conclusão:** Mais pesquisas epidemiológicas, clínicas, imunológicas e genéticas são necessárias, bem como estudos de acompanhamento de longo prazo de pacientes com PIMS-TS/MIS(-C).

Palavras-chave: Coronavírus; Mediadores da inflamação; Doença multissistêmica inflamatória de início na infância; Pediatria; Doença pelo novo coronavírus (2019-nCoV).

Abstract

Introduction: Children's multisystem inflammatory syndrome (MIS-C), also known as pediatric inflammatory multisystem syndrome, is a dangerous new childhood illness that is temporarily associated with coronavirus disease 2019 (COVID-19). Our aim was to describe the typical presentation and outcomes of children diagnosed with this hyperinflammatory condition. **Method:** We conducted a systematic review to report the clinical signs and symptoms,

laboratory findings, imaging results, and outcomes of subjects with MIS-C. We searched four medical databases to encompass studies featuring 2020 MIS-C. Results: Fever was documented in nearly all patients (99.4%), usually lasting at least 5 days (27.0%). Most (85.6%) had gastrointestinal symptoms, mainly abdominal pain (58.4%), vomiting (57.5%) and diarrhea (50.4%). Cardiovascular manifestations were found in 79.3% of patients (307/387). Tachycardia (194/253; 76.7%), hemodynamic shock or hypotension (416/695; 59.9%), myocarditis (128/309; 41.4%) and mild or moderate decrease in left ventricular ejection fraction (LVEF between 30 and 55%; 40.4%) were frequently observed cardiovascular abnormalities. Discussion: Children typically show signs/symptoms of MIS-C three to four weeks after infection with COVID-19 and many rapidly progress to shock and cardiorespiratory failure. Children will generally survive this hyperinflammatory condition with the administration of IVIG, steroids, a multidisciplinary team of healthcare professionals, and in some cases, immunomodulatory agents. Conclusion: More epidemiological, clinical, immunological and genetic research is needed, as well as long-term follow-up studies of patients with PIMS-TS/MIS(-C).

Keywords: Coronavirus; Inflammation mediators; Childhood onset inflammatory multisystem disease; Pediatrics; Novel coronavirus disease (2019-nCoV).

1. Introdução

A rápida evolução da pandemia associada ao Coronavírus 2 da Síndrome Respiratória Aguda Grave (SARS-CoV-2) levou a mais de 19,8 milhões de casos confirmados e mais de 730.000 mortes globais. Relatórios anteriores sugerem que crianças infectadas com a doença de coronavírus 2019 (COVID-19) são altamente resilientes e apresentam uma doença respiratória superior leve. Por exemplo, um estudo de 171 crianças com COVID-19 confirmado relatou que apenas três casos exigiram internação em unidade de terapia intensiva e apenas uma morte foi observada. No entanto, no início de maio de 2020, investigadores do South Thames Retrieval Service em Londres, Reino Unido, publicaram um relatório descrevendo oito pacientes pediátricos gravemente doentes apresentando choque hiperinflamatório com envolvimento de múltiplos órgãos. Especificamente, as crianças manifestaram febre alta, erupção cutânea, conjuntivite, edema e sintomas gastrointestinais. (OMS, 2020).

O Royal College of Paediatrics and Child Health (RCPCH) referiu-se a essa condição aguda como síndrome inflamatória multissistêmica pediátrica temporariamente associada ao COVID-19 (PIMS-TS). À medida que mais casos surgiram globalmente, a doença foi rotulada como síndrome inflamatória multissistêmica em crianças (MIS-C) pelos Centros de Controle e Prevenção de Doenças (CDC) e pela Organização Mundial da Saúde (OMS). A definição nas organizações é baseada em 6 elementos principais: idade pediátrica, persistência da febre, presença de marcadores laboratoriais de inflamação, manifestação de sinais ou sintomas de disfunção orgânica, ausência de diagnóstico alternativo e relação temporal com a infecção por COVID-19 ou exposição. Embora a definição RCPCH de PIMS-TS reconheça a associação temporal com COVID-19, ela não exige prova de infecção ou exposição para atender à definição de caso, como os critérios do CDC e da OMS. (Huang, 2020).

Um dos desafios iniciais que os médicos enfrentaram foi diferenciar pacientes com MIS-C versus doença de Kawasaki (KD) ou síndrome do choque tóxico (TSS). A DK é uma vasculite que geralmente se apresenta com febre alta e inflamação mucocutânea aguda em crianças <5 anos de idade. Embora tipicamente uma condição autolimitada, algumas crianças podem ter complicações graves, incluindo aneurismas da artéria coronária, disfunção miocárdica e eventos trombóticos. A DK pode ser estratificada em clássica ou incompleta, dependendo do número de achados clínicos característicos da doença. Febre por 5 dias com ≥ 4 das 5 características principais a seguir distingue a DK clássica: (i) hiperemia conjuntival, (ii) erupção cutânea, (iii) eritema e edema das mãos e pés, (iv) linfadenopatia cervical e (v) alterações da mucosa oral. O diagnóstico de DK incompleta inclui febre com 2–3 das características principais. Por outro lado, TSS é uma doença potencialmente letal derivada da liberação de toxinas bacterianas. É caracterizada por febre, erupção cutânea, choque, vômitos e diarreia, e tratada por estabilização hemodinâmica e antibióticos. Uma publicação recente de Whittaker et al. comparou elegantemente a idade e os achados laboratoriais em pacientes com MIS-C, KD e TSS. (Zhu & Zhang, 2020).

Procuramos realizar uma revisão de literatura para fornecer uma visão geral das evidências atuais sobre pacientes pediátricos diagnosticados com MIS-C. Além disso, comparamos as características do MIS-C com crianças com COVID-19. Incluímos pacientes com COVID-19 para reforçar à comunidade de saúde e ao público as diferenças na apresentação clínica, para destacar o grau de inflamação sistêmica no MIS-C e para reiterar as diferenças no tratamento e resultado entre as duas doenças. (Zhou & Yu, 2020).

2. Métodos

Realizamos uma revisão de literatura nas seguintes bases de dados: PubMed, LitCovid, Scopus e Science Direct. Além disso, pesquisamos as referências dos artigos incluídos e quaisquer revisões com foco no MIS-C. Nossos termos de pesquisa incluíram “síndrome inflamatória multissistêmica em crianças” ou “síndrome inflamatória multissistêmica pediátrica “como mostrado no quadro 01. As datas de pesquisa foram de 1º de janeiro de 2020 a 25 de julho de 2020.

Incluímos artigos publicados ou revisados por pares relatando casos de MIS-C. Foram incluídos os seguintes tipos de estudos: relatos de casos, caso-controle, séries de casos, estudos transversais e cartas aos editores que incorporassem clínica, laboratório, imagem, bem como o curso hospitalar de pacientes MIS-C. Os artigos foram incluídos se os estudos atendessem aos critérios para síndrome hiperinflamatória (MIS-C ou PIMS-TS) conforme definido pelo CDC, RCPCH ou OMS.

Nossos objetivos eram duplos: (i) descrever os sinais clínicos, achados laboratoriais, características de imagem, tratamentos e resultados de pacientes com MIS-C e (ii) comparar as variáveis clínicas entre crianças com MIS-C e aquelas com COVID- 19.

Quadro 1 - Estratégia de busca para o estudo.

```
((("SARS-CoV-2" [All Fields]" "Síndrome inflamatória multissistêmica em crianças"[All Fields]) "Doença de  
coronavírus 2019"[All Fields]) " "Síndrome multissistêmica inflamatória pediátrica"[All Fields]) " " Choque  
hiperinflamatório "[All Fields]) " " Crianças "[All Fields])" "Pediatríco"[All Fields])" AND " Review Literature"  
[All Fields]).
```

Fonte: Autores.

3. Resultados

A estratégia de busca resultou em 769 registros. Após a remoção de duplicatas, 545 publicações únicas foram rastreadas no título e no resumo, das quais 409 foram excluídas, principalmente porque diziam respeito a artigos editoriais ou de revisão (n = 139), estudos de caso não clínicos (n = 84) ou artigos sobre PIMS-TS /MIS(-C) diagnóstico, epidemiologia ou manejo (n = 70). Cento e cinquenta e oito artigos de texto completo foram avaliados para elegibilidade. Finalmente, 68 estudos foram incluídos. Em geral, o risco de viés foi baixo apesar do curto acompanhamento em todos os estudos. (Chen et al., 2019).

A febre foi documentada em quase todos os pacientes (99,4%), geralmente durante pelo menos 5 dias (27,0%). A maioria (85,6%) apresentou sintomas gastrointestinais, principalmente dor abdominal (58,4%), vômitos (57,5%) e diarreia (50,4%). Manifestações cardiovasculares foram encontradas em 79,3% dos pacientes. Taquicardia (194/253; 76,7%), choque hemodinâmico ou hipotensão (59,9%), miocardite (41,4%) e diminuição leve ou moderada da fração de ejeção do ventrículo esquerdo (FEVE entre 30 e 55%; 40,4%) foram anormalidades cardiovasculares frequentemente observadas. (Wu & McGoogan, 2020).

Complicações graves como FEVE inferior a 30% (7,1%), dilatação coronária (z -score entre 2,0 e 2,5; 11,6%) ou aneurismas (z -score acima de 2,5; 10,3 %) foram encontrados em uma minoria de casos. O derrame pericárdico foi encontrado com frequência (22,3%). Metade dos casos (50,3%) apresentou sintomas respiratórios, incluindo sintomas do trato respiratório

superior (23,9%), dispneia (101/378; 26,7%) e (múltiplos) infiltrados radiológicos (35,5 %). Treze casos (1,4%) revelaram complicações trombóticas, incluindo 2 infartos esplênicos. (Hemorrágico) Acidentes vasculares cerebrais durante ECMO (n = 5), uma complicação reconhecida, contribuiu substancialmente para complicações trombóticas. (Castagnoli, 2020).

Um quarto dos pacientes preencheram os critérios para DK completa. Uma proporção semelhante (24,1%) preencheu 2 ou 3 dos critérios de DK em combinação com febre prolongada, assemelhando-se a DK incompleta. Exantema polimorfo (54,9%) e conjuntivite não purulenta (49,8%) ocorreram mais. Embora o choque tenha sido frequentemente relatado em casos únicos (74,6%), o choque apresentou-se apenas em metade dos casos únicos com DK completa (45,8%). (Dong & Mo, 2020)

Marcadores inflamatórios aumentados foram frequentemente documentados, incluindo proteína C reativa (PCR; mediana 249 mg/l em casos únicos), ferritina (910 µg/l) e interleucina-6 (244,5 pg/ml). Notavelmente, os pacientes exibiram inflamação substancialmente maior em comparação com as coortes históricas de KD ou não-PIMS-TS/MIS. (Qiu et al., 2020).

Embora as contagens de glóbulos brancos estivessem frequentemente aumentadas (12.800/µl), a linfocitopenia era comum (831,5/µl) contrastando com coortes históricas KD. A maioria dos PIMS-TS/MIS(-C) apresentou trombócitos reduzidos a normais (plaquetas abaixo de 150.000/µl em 44/104; 42,3%). Trombocitose (plaquetas acima de 450.000/µl), sinal típico de DK e critério laboratorial para DK incompleta, ocorreu em apenas 5/104 (4,8%). (Ludvigsson, 2020).

Além dos parâmetros inflamatórios, os marcadores de coagulação foram substancialmente regulados positivamente, incluindo D -dímeros (3750 ng/ml) e fibrinogênio (640 mg/dl). Além disso, marcadores de lesão miocárdica, como troponinas (188 ng/l) e peptídeo natriurético cerebral (BNP) (mediana 1619 pg/ml) estavam frequentemente elevados. Hiponatremia (130 mmol/l) foi frequente, contrastando com os controles KD) ou não-PIMS-TS/MIS(-C) COVID-19 (137 mmol/l). (Riphagen & Gomez, 2020).

A internação em terapia intensiva foi comum com duração média de 4 dias em casos únicos e 4 - 7 dias em coortes. O tempo médio de hospitalização foi de 8 dias em casos únicos e 4 - 12 dias em coortes. A maioria dos casos únicos apresentou curso grave. Esses pacientes eram substancialmente mais velhos e apresentavam mais sintomas gastrointestinais e cardiovasculares em comparação com PIMS-TS/MIS(-C) leve. Apresentaram, porém, menos sintomas respiratórios, exantema ou DK completa. Medições laboratoriais em pacientes com doença grave mostraram contagens de leucócitos mais baixas e mais linfopenia, PCR e ferritina mais altos (mas IL-6 mais baixos) e contagens de plaquetas, D -dímero e troponina mais altas. Não houve diferenças em sexo, microbiologia ou tratamento médico. (Verdoni & Mazza, 2020).

Dezoito mortes foram descritas. Das mortes com idades relatadas, 2/12 pacientes tinham menos de 1 ano de idade, 6/12 tinham entre 5 e 12 anos, e 4/12 tinham mais de 13 anos. A maioria era do sexo masculino (72,3%) e negra (62,5%), embora raça/etnia tenha sido subnotificada. Todas as mortes relatadas, exceto uma, apresentaram choque e/ou disfunção miocárdica, necessitando de inotrópicos e/ou suporte circulatório mecânico. A ECMO foi iniciada em 10/15 dos casos fatais, dos quais 5 morreram de infarto cerebral (hemorrágico). As comorbidades entre os casos fatais foram obesidade, leucemia aguda, deficiência de glicose-6-fosfato desidrogenase, asma e múltiplas condições neurológicas. A disfunção cardíaca residual, muitas vezes relatada como diminuição da FEVE na alta ou no acompanhamento, estava presente em 21/287. Dois pacientes apresentaram danos neurológicos persistentes após PIMS-TS/MIS(-C). Nenhuma outra morbidade residual foi relatada. (Feldstein et al., 2021).

4. Discussão

O coronavírus 2 da síndrome respiratória aguda grave (SARS-CoV-2) se espalhou pelo mundo em um ritmo alarmante. Relatórios anteriores sugeriram que as crianças infectadas são altamente resistentes à doença e geralmente evoluem com um curso leve. No entanto, no final de abril de 2020, surgiu uma nova doença infantil potencialmente fatal, conhecida como MIS-C ou PIMS-TS. Nossa revisão de literatura se concentrou em descrever a apresentação clínica e os resultados de curto prazo dessa nova doença. (Dufort & Koumans, 2020).

Conforme descrito por Riphagen et al., o choque hiperinflamatório é um elemento comum na MIS-C. Esses achados são corroborados em nossa revisão, pois 60,1% das crianças necessitaram de suporte vasopressor e/ou ressuscitação com fluidos, além de 71,0% das crianças terem sido admitidas na UTI. Embora as crianças estivessem gravemente doentes e tivessem inflamação extraordinária, a maioria respondeu à administração imediata de agentes anti-inflamatórios, nomeadamente IVIG e corticosteroides. (Riphagen & Gomez, 2020).

Um achado notável foi que 11 de 662 indivíduos (1,7%) não sobreviveram. A taxa de mortalidade nesta revisão é comparável à observada em adultos com COVID-19 grave entre 55 e 64 anos (1% a 3%). Embora baixo, é muito superior à taxa de mortalidade de 0,09% observada em crianças com COVID-19. Enquanto escrevia este manuscrito, um novo estudo foi publicado envolvendo 570 pacientes americanos com MIS-C. A porcentagem de óbitos para a coorte foi comparável à observada nesta revisão. (Whittaker & Bamford, 2020).

Entre as descobertas mais preocupantes, está a de que as crianças ainda podem desenvolver MIS-C, apesar de um curso assintomático da doença de coronavírus 2019. A literatura relata que o MIS-C normalmente se manifesta 3 a 4 semanas após a infecção por SARS-CoV-2. Isso pode explicar por que muitas crianças tinham anticorpos positivos para SARS-CoV-2, mas RT-PCR negativo no momento da avaliação MIS-C. Uma questão adicional de apreensão foi que 52,0% dos indivíduos (n = 290 de 558) que desenvolveram a síndrome inflamatória não apresentavam nenhuma condição médica subjacente. (Hameed & Elbaaly, 2020).

Mais pesquisas são necessárias para entender por que algumas crianças podem ser mais suscetíveis a desenvolver MIS-C. Por exemplo, nossa revisão notou que havia uma taxa mais alta de MIS-C na população afro-americana/afro-caribenha. Isso pode explicar a taxa desproporcional de mortes em crianças afro-americanas entre 5 e 17 anos. Um achado semelhante é observado em adultos americanos afro-americanos, em que eles são mais propensos a serem hospitalizados em comparação com indivíduos de raça branca. (Kaushik et al., 2020).

Outra população que requer maior investigação são as crianças com sobrepeso ou obesidade. Nesta revisão, as crianças com sobrepeso ou obesidade representaram 50,8% das crianças com comorbidades. Os mecanismos propostos que explicam por que a obesidade pode ser um fator de risco para COVID-19/MIS-C incluem: acúmulo de células inflamatórias no tecido adiposo, citocinas associadas ao tecido adiposo são pró-inflamatórias, função respiratória prejudicada e células adiposas têm mais SARS-CoV-2 receptores de ligação. (Organização Mundial da Saúde, 2020).

Enquanto crianças com COVID-19 apresentam sintomas respiratórios superiores, MIS-C é distinguível por febre (100%), vômito (68,2%) e dor abdominal/diarreia (73,8%). A dor abdominal em O MIS-C pode ser tão grave que, em vários casos, presumiu-se que os pacientes tivessem apendicite. Por exemplo, pacientes nos estudos de Belhadjer et al. e Dasgupta recebeu cirurgia abdominal urgente, mas acabou descobrindo que os pacientes tinham linfadenite mesentérica. (Royal College of Health Paediatrics and Child, RCPCH, 2020).

Nesta revisão, outras imagens do abdome (ultrassonografia, tomografia computadorizada ou ressonância magnética) foram realizadas em 14 dos 39 estudos. Apenas um desses estudos teve uma avaliação abdominal normal. Achados mais comuns incluíram ascite (n = 27 indivíduos), inflamação intestinal/colônica (n = 16 indivíduos) e adenopatia mesentérica (n = 15 indivíduos). Em uma ocasião, uma criança de 11 anos foi diagnosticada com pancreatite secundária a SARS-CoV-2. Isso destaca o vasto espectro de patologia gastrointestinal em MIS-C. (Wells et al., 2020).

Consistente com o diagnóstico de MIS-C, múltiplos marcadores inflamatórios estavam elevados. Examinar as tendências de alguns desses valores pode fornecer uma visão biológica da doença ou servir como preditores potenciais dos resultados do MIS-C. Em particular, os seguintes analitos foram extremamente elevados - procalcitonina, interleucina-6 e troponina. Fornecemos breves descrições de cada marcador inflamatório e seu uso potencial como prognósticos futuros. (Swann & Holden, 2020).

A procalcitonina é uma glicoproteína tipicamente produzida pela glândula tireoide, mas durante infecções sistêmicas graves também pode ser produzida por outros tecidos. No passado, a procalcitonina era usada para distinguir entre infecção bacteriana e viral, onde se pensava que níveis mais altos se correlacionavam mais com infecções bacterianas, enquanto infecções virais mantinham um nível de procalcitonina normal ou ligeiramente elevado. Em detalhes, pacientes com choque séptico bacteriano classicamente apresentavam nível de procalcitonina $> 0,10$ ng/mL. Um nível médio de procalcitonina de $30,5 \pm 2,1$ ng/mL coloca em perspectiva o nível de inflamação sistêmica observada nos casos de MIS-C. (Sackett, 1989).

A predominância de manifestações cardíacas em crianças com síndrome inflamatória multissistêmica foi marcante. Muitos dos pacientes desta revisão tiveram um ecocardiograma inicial normal e alguns dias depois mostraram fração de ejeção deprimida ou dilatação/aneurisma das artérias coronárias. Descobrimos que a anormalidade cardíaca mais comum, no ecocardiograma, foi uma fração de ejeção deprimida (45,0%). De acordo com esses achados, um estudo recente revelou que adultos que se recuperaram recentemente do (COVID-19) apresentavam envolvimento cardíaco contínuo e inflamação miocárdica. Assim, as crianças submetidas à avaliação para MIS-C devem ter um ecocardiograma basal, eletrocardiograma e repetir a imagem para acompanhar a função cardíaca e alterações arteriais. O acompanhamento próximo será importante, pois as implicações a longo prazo do envolvimento cardíaco MIS-C são atualmente desconhecidas. (Al-Aamri & Al-Khars, 2020).

Dada a abundância de receptores da enzima conversora de angiotensina 2 no coração e as alterações miocárdicas observadas nas imagens cardíacas, não é surpresa que a troponina esteja entre os marcadores MIS-C mais anormais. Níveis elevados de troponina em indivíduos com COVID-19 são marcadores prognósticos independentes de mau prognóstico. No entanto, não se sabe se os níveis de troponina se correlacionam ou podem prever anormalidades cardíacas específicas (por exemplo, disfunção miocárdica, dilatação coronária, aneurisma) em pacientes com MIS-C. Estudos futuros podem fornecer mais clareza sobre se os níveis elevados de troponina são reflexo de inflamação sistêmica, alterações miocárdicas diretas, estresse vascular ou uma combinação dessas lesões. Em uma nota positiva, muitos dos pacientes com MIS-C tiveram troponina com tendência de queda e foram capazes de recuperar sua função miocárdica no momento da alta. (Weisberg et al., 2020).

Enquanto MIS-C tem características sobrepostas com KD e TSS, a tempestade inflamatória observada em MIS-C é muito mais intensa. As características clínicas distintivas encontradas no MIS-C incluem idade, vômitos, diarreia e dor abdominal. Outra diferença importante a destacar entre KD e MIS-C é que aproximadamente 5% das crianças com a doença de Kawasaki apresentou-se com colapso cardiovascular. Por outro lado, 60,2% das crianças com MIS-C apresentaram choque. A taxa de aneurismas da artéria coronária em 615 crianças japonesas com KD foi de 1,3% em comparação com 7,1% nesta revisão do MIS-C. (Rostad, 2020).

Até o momento, não está claro se os pacientes com MIS-C têm maior risco de aneurismas ou se existem fatores-chave, como predisposição genética, desempenhando um papel nas alterações vasculares. A doença de Kawasaki foi implicada em crianças menores de 5 anos de idade, enquanto a idade média no MIS-C foi de $9,3 \pm 0,4$ anos. Embora KD possa afetar crianças pequenas de todas as origens étnicas, há uma clara predileção por populações asiáticas e jovens do sexo masculino. Em contraste, não houve preferência óbvia de gênero no MIS-C, mas indivíduos com afro-americanos, afro-americanos ou afro-caribenhos podem ter um risco maior. (Rostad, 2020).

As características sobrepostas entre essas síndromes sugerem que elas podem compartilhar fisiopatologia semelhante e provavelmente explica porque esses pacientes respondem a terapias semelhantes. Conforme descrito nesta revisão, a maioria das crianças se recuperou com terapias padrão KD, IVIG e glicocorticoides. As segundas administrações de IVIG ocorreram em 20,9% dos casos no estudo de Feldstein et al., em 62,5% dos pacientes em Pouletty et al., 23,8% no estudo de Toubiana et al. (n = 5 de 21), e 12,8% no estudo de Godfred-Cato et al. Mesmo com a segunda dose de IVIG, apenas um pequeno número de indivíduos necessitou/recebeu agentes imunomoduladores, como antagonistas de IL-1 ou IL-6 (8,5% e 6,0%, respectivamente). (Weisberg & Connors, 2021).

Futuros estudos longitudinais ajudarão a delinear se existe um subgrupo de pacientes com MIS-C que se beneficiaria de tais medicamentos. Por exemplo, os pacientes que podem ter melhora terapêutica de imunomoduladores podem incluir aqueles com elevação persistente em IL-1 e/ou IL-6 apesar de inicial e/ou redosagem de terapias iniciais. Além disso, estudos subsequentes devem tentar examinar diferentes características (por exemplo, demográficas, biomarcadores) que possam prever quais pacientes precisarão de uma segunda dose. Uma nota final, em um estudo de 26.691 crianças japonesas com KD, o número de mortes foi de 4, dando uma taxa de mortalidade de 0,01%, muito inferior aos 1,7% observados no MIS-C. (Swann & Holden, 2020).

Revisamos e resumimos a apresentação clínica de uma nova doença infantil que provavelmente está ligada à infecção por SARS-CoV-2. MIS-C é uma infecção sistêmica perigosa caracterizada por inflamação extrema, febre, sintomas abdominais, conjuntivite e erupção cutânea. As crianças normalmente apresentam sinais/sintomas de MIS-C três a quatro semanas após a infecção por COVID-19 e muitas evoluem rapidamente para choque e insuficiência cardiorrespiratória. As famílias devem procurar atendimento médico imediato, pois as crianças com essa condição descompensam rapidamente e a maioria das crianças precisará de tratamento em uma unidade de terapia intensiva. No geral, as crianças sobreviverão a essa condição hiperinflamatória com a administração de IVIG, esteróides, uma equipe multidisciplinar de profissionais de saúde e, em alguns casos, agentes imunomoduladores.

5. Conclusão

Uma nova condição hiperinflamatória com envolvimento multissistêmico grave foi descrita em crianças e adolescentes durante a pandemia de COVID-19 (PIMS-TS/MIS(-C)). Esta revisão avalia esta nova síndrome e, como tal, ilustra um enriquecimento epidemiológico para homens, adolescentes e minorias raciais; uma apresentação clínica heterogênea com manifestações gastrointestinais frequentes e insuficiência circulatória, incluindo lesão miocárdica; e, finalmente, um bom prognóstico geral com ausência de complicações a curto prazo, apesar das frequentes intervenções de cuidados intensivos. Mais pesquisas epidemiológicas, clínicas, imunológicas e genéticas são necessárias, bem como estudos de acompanhamento de longo prazo de pacientes com PIMS-TS/MIS(-C).

Por tanto, novas pesquisas e trabalhos devem ser desenvolvidos acerca do tema, levando em consideração toda a ampla e complexa individualidade do tema.

Referencias

- Al-Aamri, M. A., Al-Khars, F. T., Alkhwaitem, S. J., AlHassan, A. K., Aithan, A. M. A., Alkhalifa, F. H., & Al-Abdi, S. Y. (2020). *A Saudi G6PD Deficient Girl Died with Pediatric Multisystem Inflammatory Syndrome-COVID-19*. <https://doi.org/10.1101/2020.07.08.20137497>
- Castagnoli, R., Votto, M., Licari, A., Brambilla, I., Bruno, R., Perlini, S., Rovida, F., Baldanti, F., & Marseglia, G. L. (2020). Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 (SARS-CoV-2) Infection in Children and Adolescents. *JAMA Pediatrics*. <https://doi.org/10.1001/jamapediatrics.2020.1467>
- Chen, N., Zhou, M., Dong, X., Qu, J., Gong, F., Han, Y., Qiu, Y., Wang, J., Liu, Y., Wei, Y., Xia, J., Yu, T., Zhang, X., & Zhang, L. (2020). Epidemiological and clinical characteristics of 99 cases of 2019 novel coronavirus pneumonia in Wuhan, China: a descriptive study. *The Lancet*, 395(10223). [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(20\)30211-7](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(20)30211-7)
- Dong, Y., Mo, X., Hu, Y., Qi, X., Jiang, F., Jiang, Z., & Tong, S. (2020). Epidemiological Characteristics of 2143 Pediatric Patients With 2019 Coronavirus Disease in China. *Pediatrics*, 145(6), e20200702. <https://doi.org/10.1542/peds.2020-0702>
- Dufort, E. M., Koumans, E. H., Chow, E. J., Rosenthal, E. M., Muse, A., Rowlands, J., Barranco, M. A., Macted, A. M., Rosenberg, E. S., Easton, D., Udo, T., Kumar, J., Pulver, W., Smith, L., Hutton, B., Blog, D., & Zucker, H. (2020). Multisystem Inflammatory Syndrome in Children in New York State. *New England Journal of Medicine*, 383(4), 347–358. <https://doi.org/10.1056/nejmoa2021756>
- Feldstein, L. R., Rose, E. B., Horwitz, S. M., Collins, J. P., Newhams, M. M., Son, M. B. F., Newburger, J. W., Kleinman, L. C., Heidemann, S. M., Martin, A. A., Singh, A. R., Li, S., Tarquinio, K. M., Jaggi, P., Oster, M. E., Zackai, S. P., Gillen, J., Ratner, A. J., Walsh, R. F., & Fitzgerald, J. C. (2020). Multisystem Inflammatory Syndrome in U.S. Children and Adolescents. *New England Journal of Medicine*. <https://doi.org/10.1056/nejmoa2021680>
- Hameed, S., Elbaaly, H., Reid, C. E. L., Santos, R. M. F., Shivamurthy, V., Wong, J., & Jogeesvaran, K. H. (2020). Spectrum of Imaging Findings on Chest Radiographs, US, CT, and MRI Images in Multisystem Inflammatory Syndrome in Children (MIS-C) Associated with COVID-19. *Radiology*, 202543. <https://doi.org/10.1148/radiol.2020202543>

- Huang, C., Wang, Y., Li, X., Ren, L., Zhao, J., Hu, Y., Zhang, L., Fan, G., Xu, J., Gu, X., Cheng, Z., Yu, T., Xia, J., Wei, Y., Wu, W., Xie, X., Yin, W., Li, H., Liu, M., & Xiao, Y. (2020). Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *The Lancet*, 395(10223), 497–506. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(20\)30183-5](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(20)30183-5)
- Kaushik, S., Aydin, S. I., Derespina, K. R., Bansal, P. B., Kowalsky, S., Trachtman, R., Gillen, J. K., Perez, M. M., Soshnick, S. H., Conway, E. E., Bercow, A., Seiden, H. S., Pass, R. H., Ushay, H. M., Ofori-Amanfo, G., & Medar, S. S. (2020). Multisystem Inflammatory Syndrome in Children (MIS-C) Associated with SARS-CoV-2 Infection: A Multi-institutional Study from New York City. *The Journal of Pediatrics*. <https://doi.org/10.1016/j.jpeds.2020.06.045>
- Ludvigsson, J. F. (2020). Systematic review of COVID-19 in children show milder cases and a better prognosis than adults. *Acta Paediatrica*, 109(6). <https://doi.org/10.1111/apa.15270>
- Organização Mundial da Saúde (OMS) (2020) Síndrome inflamatória multissistêmica em crianças e adolescentes com COVID-19. 1–3
- Ottawa Hospital Research Institute. (2019). Ohri.ca. http://www.ohri.ca/programs/clinical_epidemiology/oxford.asp
- Qiu, H., Wu, J., Hong, L., Luo, Y., Song, Q., & Chen, D. (2020). Clinical and epidemiological features of 36 children with coronavirus disease 2019 (COVID-19) in Zhejiang, China: an observational cohort study. *The Lancet Infectious Diseases*, 20(6). [https://doi.org/10.1016/s1473-3099\(20\)30198-5](https://doi.org/10.1016/s1473-3099(20)30198-5)
- Riphagen, S., Gomez, X., Gonzalez-Martinez, C., Wilkinson, N., & Theocharis, P. (2020). Hyperinflammatory shock in children during COVID-19 pandemic. *The Lancet*, 0(0). [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)31094-1](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)31094-1)
- Rivera-Figueroa, E. I., Santos, R., Simpson, S., & Garg, P. (2020). Incomplete Kawasaki Disease in a Child with COVID-19. *Indian Pediatrics*, 57(7), 680–681. <https://doi.org/10.1007/s13312-020-1900-0>
- Rostad, C. A., Chahroudi, A., Mantus, G., Lapp, S. A., Teherani, M., Macoy, L., Rostad, B. S., Milla, S. S., Tarquinio, K. M., Basu, R. K., Kao, C., Linam, W. M., Zimmerman, M. G., Shi, P.-Y., Menachery, V. D., Oster, M. E., Edupuganti, S., Anderson, E. J., Suthar, M., & Wrarmert, J. (2020). Serology in Children with Multisystem Inflammatory Syndrome (MIS-C) associated with COVID-19. <https://doi.org/10.1101/2020.07.10.20150755>
- Rostad, C. A., Chahroudi, A., Mantus, G., Lapp, S. A., Teherani, M., Macoy, L., Tarquinio, K. M., Basu, R. K., Kao, C., Linam, W. M., Zimmerman, M. G., Shi, P.-Y., Menachery, V. D., Oster, M. E., Edupuganti, S., Anderson, E. J., Suthar, M. S., Wrarmert, J., & Jaggi, P. (2020). Quantitative SARS-CoV-2 Serology in Children with Multisystem Inflammatory Syndrome (MIS-C). *Pediatrics*, 146(6). <https://doi.org/10.1542/peds.2020-018242>
- Royal College of Health Paediatrics and Child (RCPCH) (2020) Orientação: síndrome inflamatória multissistêmica pediátrica temporariamente associada ao COVID-19. https://www.rcpch.ac.uk/sites/default/files/2020-05/COVID-19-Paediatric-multisystem-inflammatory_syndrome-20200501.pdf. Acessado em 8 de julho de 2020
- Sackett, D. L. (1989). Rules of Evidence and Clinical Recommendations on the Use of Antithrombotic Agents. *Chest*, 95(2), 2S4S. https://doi.org/10.1378/chest.95.2_supplement.2s
- Swann, O. V., Holden, K. A., Turtle, L., Pollock, L., Fairfield, C. J., Drake, T. M., Seth, S., Egan, C., Hardwick, H. E., Halpin, S., Girvan, M., Donohue, C., Pritchard, M., Patel, L. B., Ladhani, S., Sigfrid, L., Sinha, I. P., Olliaro, P. L., Nguyen-Van-Tam, J. S., & Horby, P. W. (2020). Clinical characteristics of children and young people admitted to hospital with covid-19 in United Kingdom: prospective multicentre observational cohort study. *BMJ*, 370. <https://doi.org/10.1136/bmj.m3249>
- Swann, O. V., Holden, K., Turtle, L., Pollock, L., Fairfield, C. J., Drake, T. M., Seth, S., Egan, C., Hardwick, H. E., Halpin, S., Girvan, M., Donohue, C., Pritchard, M., Patel, L. B., Ladhani, S., Sigfrid, L., Sinha, I. P., Olliaro, P., Nguyen-Van-Tam, J. S., & Horby, P. W. (2020). Clinical characteristics of children and young people hospitalised with covid-19 in the United Kingdom: prospective multicentre observational cohort study. <https://doi.org/10.1101/2020.07.14.20153320>
- Verdoni, L., Mazza, A., Gervasoni, A., Martelli, L., Ruggeri, M., Ciuffreda, M., Bonanomi, E., & D'Antiga, L. (2020). An outbreak of severe Kawasaki-like disease at the Italian epicentre of the SARS-CoV-2 epidemic: an observational cohort study. *The Lancet*. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(20\)31103-x](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(20)31103-x)
- Weisberg, S. P., Connors, T. J., Zhu, Y., Baldwin, M. R., Lin, W.-H., Wontakal, S., Szabo, P. A., Wells, S. B., Dogra, P., Gray, J., Idzikowski, E., Stelitano, D., Bovier, F. T., Davis-Porada, J., Matsumoto, R., Poon, M. M. L., Chait, M., Mathieu, C., Horvat, B., & Decimo, D. (2020). Distinct antibody responses to SARS-CoV-2 in children and adults across the COVID-19 clinical spectrum. *Nature Immunology*, 22(1), 25–31. <https://doi.org/10.1038/s41590-020-00826-9>
- Weisberg, S. P., Connors, T., Zhu, Y., Baldwin, M., Lin, W., Wontakal, S., Szabo, P. A., Wells, S. B., Dogra, P., Gray, J., Idzikowski, E., Bovier, F. T., Davis-Porada, J., Matsumoto, R., Li Poon, M. M., Chait, M., Mathieu, C., Horvat, B., Decimo, D., & Bitan, Z. C. (2020). Antibody responses to SARS-CoV2 are distinct in children with MIS-C compared to adults with COVID-19. <https://doi.org/10.1101/2020.07.12.20151068>
- Whittaker, E., Bamford, A., Kenny, J., Kafrou, M., Jones, C. E., Shah, P., Ramnarayan, P., Fraisse, A., Miller, O., Davies, P., Kucera, F., Brierley, J., McDougall, M., Carter, M., Tremoulet, A., Shimizu, C., Herberg, J., Burns, J. C., Lyall, H., & Levin, M. (2020). Clinical Characteristics of 58 Children With a Pediatric Inflammatory Multisystem Syndrome Temporally Associated With SARS-CoV-2. *JAMA*. <https://doi.org/10.1001/jama.2020.10369>
- WHO | Novel Coronavirus – China. (n.d.). WHO. <http://www.who.int/csr/don/12-january-2020-novel-coronavirus-china/en/>
- Wu, Z., & McGoogan, J. M. (2020). Characteristics of and Important Lessons From the Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Outbreak in China. *JAMA*, 323(13). <https://doi.org/10.1001/jama.2020.2648>
- Zhou, F., Yu, T., Du, R., Fan, G., Liu, Y., Liu, Z., Xiang, J., Wang, Y., Song, B., Gu, X., Guan, L., Wei, Y., Li, H., Wu, X., Xu, J., Tu, S., Zhang, Y., Chen, H., & Cao, B. (2020). Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. *The Lancet*, 395(10229), 1054–1062. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(20\)30566-3](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(20)30566-3)
- Zhu, N., Zhang, D., Wang, W., Li, X., Yang, B., Song, J., Zhao, X., Huang, B., Shi, W., Lu, R., Niu, P., Zhan, F., Ma, X., Wang, D., Xu, W., Wu, G., Gao, G. F., & Tan, W. (2020). A Novel Coronavirus from Patients with Pneumonia in China, 2019. *New England Journal of Medicine*, 382(8). <https://doi.org/10.1056/nejmoa2001017>