



ciência plural

SÍNDROME INFLAMATÓRIA MULTISSISTÊMICA PEDIÁTRICA ENQUANTO COMPLICAÇÃO DA COVID-19 E UM DESAFIO PARA MÉDICOS: REVISÃO INTEGRATIVA

Pediatric multisystemic inflammatory syndrome as a complication for covid-19 and a challenge for medical professional: integrative review

El síndrome inflamatorio multisistémico pediátrico como complicación posible del covid-19 y desafío para los médicos: revisión integrativa

Gita Linhares Farias • Discente no Curso de Medicina • Centro Universitário de Patos - UNIFIP • E-mail: gitalfariaas@gmail.com

Milena Nunes Alves de Sousa • Docente no Curso de Medicina • Centro Universitário de Patos - UNIFIP • E-mail: milenanunes@fiponline.edu.br

Autora correspondente:

Gita Linhares Farias • E-mail: gitalfariaas@gmail.com

Submetido: 19/05/2021
Aprovado: 25/09/2021

RESUMO

Introdução: A Síndrome Inflamatória Multissistêmica Pediátrica corresponde a uma entidade clínica rara e potencialmente fatal. **Objetivo:** Avaliar a síndrome como uma provável complicação da COVID-19 em crianças e compreender os desafios clínicos e terapêuticos dos médicos de frente ao agravo. **Metodologia:** Revisão integrativa da literatura, realizada em seis fases. Foi feita uma busca bibliográfica de evidências nas bases de dados eletrônicos da Scientific Electronic Library Online e na Public Medline or Publisher Medline, utilizando como descritores “Multisystem inflammatory syndrome” AND “child” AND “Coronavirus infections”. A população de estudo é formada por pacientes menores de 18 anos de idade que apresentaram relação com a COVID-19 e o desenvolvimento da síndrome. Foram usados como critérios de inclusão estudos na formatação de artigos, textos completos gratuitos e idioma (inglês e português). Já os critérios de exclusão adotados foram: Estudos que não respondiam aos objetivos da pesquisa. Os artigos selecionados foram analisados criteriosamente pelos pesquisadores em busca de informações sobre a relação entre essas patologias e os desafios dos médicos diante do agravo. **Resultados:** Após análise dos 14 artigos selecionados, observou-se que os sintomas mais relatados pelos autores foram: febre (100%), problemas gastrointestinais (92,8%), disfunção cardíaca (100%), manifestações mucocutânea (100%) e a idade média de acometimento foi 6-10 anos (64,3%). Quanto ao tratamento, 100% dos estudos relataram a necessidade de hospitalização e referiram que a administração de imunoglobulina intravenosa é uma ótima opção terapêutica. **Conclusões:** A Síndrome Inflamatória Multissistêmica Pediátrica apresenta uma associação temporal, geográfica e laboratorial com a COVID-19, sendo considerada uma possível complicação. Essa nova entidade clínica é um desafio para os médicos por apresentar um espectro clínico diverso, quanto ao tratamento ainda é necessário mais estudos objetivando determinar um tratamento específico para a doença capaz de reduzir sua mortalidade.

Palavras-Chave: Síndrome de Resposta Inflamatória Sistêmica; Infecções por Coronavírus; Terapêutica.

ABSTRACT

Introduction: Pediatric Multisystem Inflammatory Syndrome is a rare and potentially fatal clinical entity. **Objective:** To evaluate the syndrome as a likely complication of COVID-19 in children and to understand the clinical and therapeutic challenges faced by physicians in this syndrome. **Methodology:** Integrative literature review, carried out in six phases. A bibliographic search of evidence was performed in the electronic databases of Scientific Electronic Library Online and in Public Medline or Publisher Medline, using as descriptors “Multisystem inflammatory syndrome” AND “child” AND “Coronavirus infections”. The study population consists of patients under 18 years of age who were related to COVID-19 and the development of the syndrome. Studies in the formatting of articles, free full texts and language (English and Portuguese) were used as inclusion criteria. The exclusion criteria adopted were: Studies that did not meet the research objectives. The selected articles were carefully analyzed by the researchers in search of information on the relationship between these pathologies and the challenges faced by physicians in the face of the problem. **Results:**

After analyzing the 14 selected articles, it was observed that the symptoms most reported by the authors were: fever (100%), gastrointestinal problems (92.8%), cardiac dysfunction (100%), mucocutaneous manifestations (100%) and the mean age of onset was 6-10 years (64.3%). As for treatment, 100% of the studies reported the need for hospitalization and reported that the administration of intravenous immunoglobulin is an excellent therapeutic option. **Conclusions:** The Pediatric Multisystem Inflammatory Syndrome has a temporal, geographic and laboratory association with COVID-19, being considered a possible complication. This new clinical entity is a challenge for physicians because it has a diverse clinical spectrum, as for the treatment, more studies are needed in order to determine a specific treatment for the disease capable of reducing its mortality.

Keywords: Systemic Inflammatory Response Syndrome; Coronavirus Infections; Therapeutics.

RESUMEN

Introducción: El Síndrome Inflamatorio Multisistémico Pediátrico corresponde a una entidad clínica rara y potencialmente fatal. **Objetivo:** Evaluar el síndrome como una posible complicación del COVID-19 en niños y comprender los desafíos clínicos y terapéuticos que enfrentan los médicos en este síndrome. **Metodología:** Revisión integrativa de la literatura, realizada en seis fases. Se realizó una búsqueda bibliográfica de evidencias en las bases de datos electrónicas de Scientific Electronic Library Online y en Public Medline o Publisher Medline, utilizando como descriptores “Multisystem inflammatory syndrome” AND “child” AND “Coronavirus infections”. La población de estudio está formada por pacientes menores de 18 años que se relacionaron con COVID-19 y el desarrollo del síndrome. Se utilizaron como criterios de inclusión estudios sobre el formato de los artículos, los textos completos libres y el idioma (inglés y portugués). Los criterios de exclusión fueron: Estudios que no cumplieron con los objetivos de la investigación. Los artículos seleccionados fueron cuidadosamente analizados por los investigadores en busca de información sobre la relación entre estas patologías y los desafíos que enfrentan los médicos ante el problema. **Resultados:** Tras analizar los 14 artículos seleccionados, se observó que los síntomas más reportados por los autores: fiebre (100%), problemas gastrointestinales (92,8%), disfunción cardíaca (100%), manifestaciones mucocutáneas (100%) y la edad media de aparición fue de 6 a 10 años (64,3%). En cuanto al tratamiento, el 100% de los estudios reportaron la necesidad de hospitalización y reportaron que la administración de inmunoglobulina intravenosa es una excelente opción terapéutica. **Conclusiones:** El Síndrome Inflamatorio Multisistémico Pediátrico tiene asociación temporal, geográfica y de laboratorio con COVID-19, considerándose una posible complicación. Esta nueva entidad clínica es un desafío para los médicos porque tiene un espectro clínico diverso, en cuanto al tratamiento, se necesitan más estudios para determinar un tratamiento específico para la enfermedad capaz de reducir su mortalidad.

Palabras clave: Síndrome de Respuesta Inflamatoria Sistémica; Infecciones por Coronavirus; Terapéutica.

Introdução

A Síndrome Inflamatória Multissistêmica Pediátrica (SIM-P) corresponde a uma entidade clínica rara e potencialmente fatal. Apresenta características clínicas e laboratoriais semelhantes a outras doenças inflamatórias que podem acometer crianças, como a Doença de Kawasaki, a síndrome de choque tóxico, a sepse e a síndrome de ativação de macrófagos¹.

O espectro clínico da SIM-P é variável e constituído por um conjunto de sinais e sintomas caracterizados pela presença de febre persistente associada a outras manifestações como a hipotensão. O sinal clínico comum a todos os pacientes é a presença da febre persistente, adicionalmente, a maioria dos pacientes pode apresentar hipotensão e/ou necessidade de oxigênio suplementar. Outros sintomas também podem estar presentes em crianças com a SIM-P, tais como dor abdominal, vômitos, manifestações mucocutâneas, cefaleia, síncope, linfadenopatia, edema de mãos e pés, dentre outros¹.

O Centro de Controle e Prevenção de Doenças² relatou associação da SIM-P com o desenvolvimento de problemas cardíacos e renais, como miocardite e lesão renal aguda, respectivamente. A síndrome pode, ainda, levar a desfechos mais severos como a disfunção múltipla de órgão e culminar no óbito do paciente².

Do ponto de vista laboratorial, provoca alterações como a elevação significativa de marcadores de atividade inflamatória (proteína-C-reativa, velocidade de hemossedimentação, procalcitonina e ferritina). Além disso, os pacientes podem apresentar aumento das provas de função miocárdica (troponina e N-terminal do peptídeo natriurético tipo B) refletindo em danos ao miocárdio e insuficiência cardíaca. Outras alterações laboratoriais encontradas em algumas crianças com a SIM-P são as anormalidades hematológicas (neutrofilia, linfopenia e plaquetopenia). Ademais, os pacientes apresentam elevação das citoninas no sangue, principalmente a interleucina-6 e o fator de necrose tumoral alfa³.

Os relatos iniciais de casos da Síndrome Inflamatória Multissistêmica foram registrados no mês de abril de 2020 na Europa. O sistema Nacional de Saúde Inglês emitiu um alerta quanto ao aparecimento da síndrome em pacientes pediátricos previamente hígidos. Posteriormente, outros países como a Espanha, França e Itália,

também relataram casos semelhantes. A partir de então, no Brasil, o Ministério da Saúde juntamente com a Sociedade Brasileira de Pediatria (SBP) e com a Organização Pan-Americana da Saúde (OPAS) divulgou, em maio de 2020, um comunicado de alerta reforçando a importância da identificação precoce da SIM-P⁴.

Neste país, conforme o boletim epidemiológico divulgado pela Secretaria de Vigilância em Saúde⁵, foi notificada a ocorrência de 197 casos de SIM-P até o dia 22 de agosto de 2020. Dentre estes, 14 óbitos foram registrados em oito das 14 unidades federativas que realizam a notificação. Os estados com a maior concentração de casos notificados foram o Ceará (41 casos e 2 óbitos), Pará (24 casos e 3 óbitos), Rio de Janeiro (22 casos e 3 óbitos), São Paulo (19 casos e 1 óbito) e Distrito Federal (19 casos)⁵.

Importante ressaltar que tem sido bastante difundida a possível associação entre a Síndrome Inflamatória Multissistêmica e a infecção pelo coronavírus em pacientes pediátricos. E existem evidências que reforçam a hipótese da relação da SIM-P com a infecção pelo COVID-19. Ademais, grande parte dos pacientes que desenvolveu a síndrome apresentou testes sorológicos positivos para SARS-CoV-2, o que fortalece a possível associação⁶.

A COVID-19 é uma infecção causada pelo vírus SARS-CoV-2⁷⁻¹⁰ e seu papel no desencadeamento da SIM-P devido a uma alteração na resposta imunológica ao vírus⁷. Sua ocorrência tem sido relatada em alguns pacientes com faixa etária inferior aos 18 anos, os quais apresentam positividade em testes de identificação de infecção pelo coronavírus^{3,11}.

A SIM-P é uma entidade clínica nova e potencialmente fatal e, portanto, pouco se tem conhecimento sobre a sua fisiopatologia, fatores desencadeantes e do tratamento adequado, sendo essencial a busca pelo esclarecimento destes elementos, com o intuito de diminuir o surgimento dessa patologia, bem como impedir os desfechos negativos.

Destarte, são questões do estudo “A Síndrome Inflamatória Multissistêmica é uma provável complicação da COVID-19 em paciente pediátrico? Quais os desafios clínicos e terapêuticos dos profissionais médicos de frente a essa síndrome?”, o que culminou nos seguintes objetivos: avaliar a Síndrome Inflamatória Multissistêmica

Pediátrica como uma provável complicação da COVID-19 em crianças e compreender os desafios clínicos e terapêuticos enfrentados pelos médicos ante ao agravo.

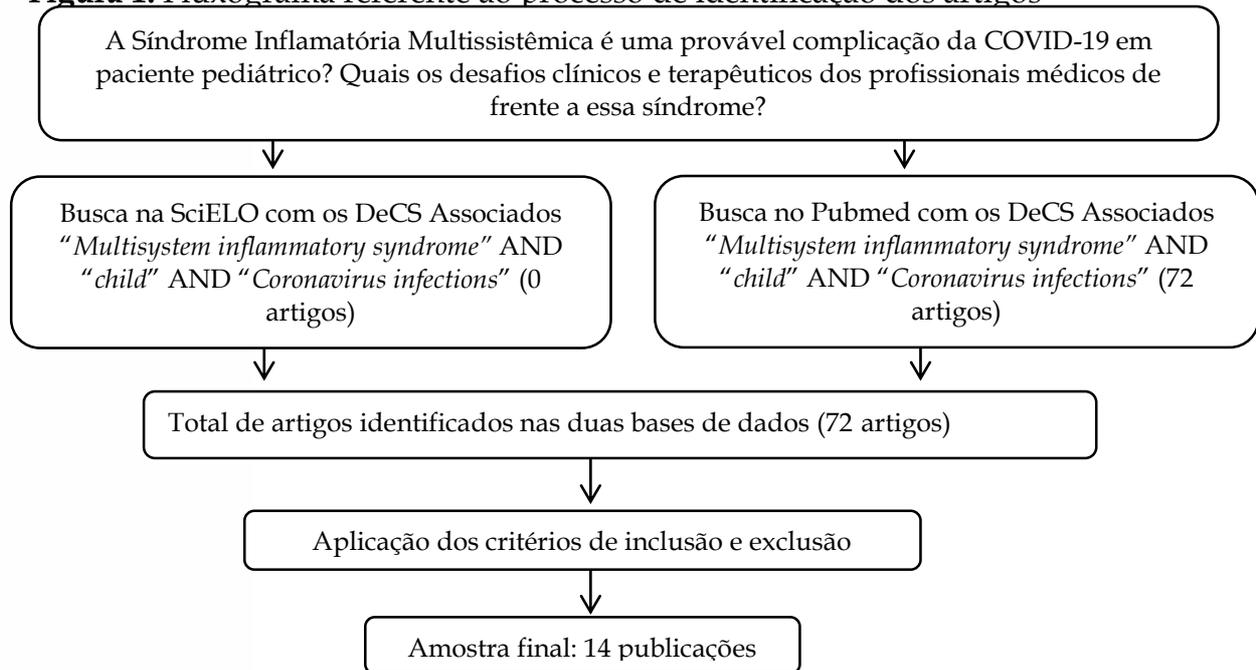
Metodologia

O estudo correspondeu a uma revisão integrativa da literatura, a qual deve ser realizada em seis fases¹². Inicialmente formulou-se a pergunta norteadora, em seguida feita a busca bibliográfica de evidências, em outubro de 2020, na base de dados *Public Medline* ou *Publisher Medline* (PUBMED) e na biblioteca *Scientific Electronic Library Online* (SciELO), embora nesta não tenham sido identificadas publicações sobre o objeto de pesquisa. Para tanto, foram utilizados os descritores selecionados a partir do *Medical Subject Heading* (MeSH) associados a partir de operadores booleanos, sendo eles: <<"multisystem inflammatory syndrome" AND child AND "coronavirus infections">>.

Para seleção dos estudos foram como critérios de inclusão: estudos na formatação de artigos, textos completos gratuitos e idioma (inglês e português), publicados no ano de 2020, que incluíssem como população de estudo indivíduos com menos de 18 anos. Já os critérios de exclusão adotados foram: estudos na forma de revisão e artigos que não respondiam aos questionamentos/objetivos da pesquisa.

O processo de identificação, pré-seleção e seleção da amostra final estão descritos no fluxograma 1, no qual é possível observar que a mesma foi composta por 14 artigos. Importante mencionar que o procedimento de triagem ocorreu aos pares e de modo independente e, ao haver discrepâncias na seleção inicial entre ambos, reuniram-se os estudos discordantes, posteriormente debatidas as razões de seleção ou não e, a partir de então, os pesquisadores entraram em um consenso.

Figura 1: Fluxograma referente ao processo de identificação dos artigos



De posse dos artigos selecionados para compor o estudo, foi realizada uma leitura criteriosa das publicações com o propósito de organizar e sintetizar as informações para responder aos objetivos da revisão. Nesse processo, foram selecionadas as seguintes variáveis: autor, anos, título do artigo, revista, país, idioma e associação da COVID-19 com Síndrome Inflamatória Multissistêmica Pediátrica, incluindo as características clínicas e o tratamento da SIM-P.

Por último, foi realizada a interpretação dos dados obtidos, a avaliação e a apresentação dos resultados. Nesta fase, as informações presentes nos artigos selecionados foram organizadas de forma descritiva, com o objetivo de facilitar a realização do estudo e a compreensão dos dados.

Resultados

Para realização da revisão integrativa foram analisados 14 artigos (100%) publicados no ano de 2020 e extraídos da base de dados do PUBMED/*Medical Literature Analysis and Retrieval System Online* (MEDLINE), 100% estavam em inglês.

Quanto às revistas, as que mais se destacaram foram: *The New England Journal of Medicine*, *BMJ (Clinical Research)* e *The Journal of Pediatrics*, cada uma responsável por 14,3% das publicações. Ainda, a maioria dos estudos foi realizada nos Estados Unidos da América (EUA) (50%) (Quadro 1).

Quadro 1: Caracterização quanto ao título dos artigos, revistas de publicação e país em que foram realizados. Patos (PB), 2021.

N	Título do Artigo	Revista	País
1	Paediatric multisystem inflammatory syndrome temporally associated with SARS-CoV-2 mimicking Kawasaki disease (Kawa-COVID-19): a multicentre cohort ³	Annals of the Rheumatic Diseases	França
2	Multisystem Inflammatory Syndrome in Children in New York State ¹³	The New England Journal of Medicine	EUA
3	Multisystem Inflammatory Syndrome in Children Associated with Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 Infection (MIS-C): A Multi-institutional Study from New York City ¹⁴	The Journal of Pediatrics	EUA
4	Kawasaki-like multisystem inflammatory syndrome in children during the covid-19 pandemic in Paris, France: prospective observational study ¹⁵	BMJ (Clinical Research)	França
5	Multisystem Inflammatory Syndrome in Children during the Coronavirus 2019 Pandemic: A Case Series ¹⁶	Journal of the Pediatric Infectious Diseases Society	EUA
6	Characteristics, Cardiac Involvement, and Outcomes of Multisystem Inflammatory Syndrome of Childhood Associated with severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 Infection ¹⁷	The Journal of Pediatrics	EUA
7	Multisystem Inflammatory Syndrome in U.S. Children and Adolescents ¹⁸	The New England Journal of Medicine	EUA
8	Multisystem Inflammatory Syndrome in Children Related to COVID-19: the First Case in Korea ¹⁹	Journal of Korean Medical Science	Coreia do Sul
9	COVID-19-Associated Multisystem Inflammatory Syndrome in Children - United States, March-July 2020 ²⁰	Morbidity and Mortality Weekly Report	EUA
10	Multisystem inflammatory syndrome associated with SARS-CoV-2 infection in 45 children: a first report from Iran ²¹	Epidemiology and Infection	Irã
11	Multisystem inflammatory syndrome in children and COVID-19 are distinct presentations of SARS-CoV-2 ²²	The Journal of clinical investigation	EUA
12	Severe clinical spectrum with high mortality in pediatric patients with COVID-19 and multisystem inflammatory syndrome ²³	Clinics (São Paulo, Brazil)	Brasil
13	Clinical characteristics of children and young people admitted to hospital with covid-19 in	BMJ (Clinical Research)	Reino Unido

	United Kingdom: prospective multicentre observational ²⁴		
14	Multisystem inflammatory syndrome in a child associated with coronavirus disease 19 in the brazilian amazon: fatal outcome in an infant ²⁴	Revista Paulista de Pediatria Órgão Oficial da Sociedade de Pediatria de São Paulo	Brasil

De acordo com o quadro 2, a metodologia empregada em destaque foi a pesquisa observacional. Quanto à população, 100% eram crianças com características da Síndrome Inflamatória Multissistêmica e que possuíam alguma relação com a COVID-19.

Quadro 2: Caracterização quanto ao método e à população de estudo. Patos (PB), 2021.

N	Método	População do estudo
1	Foi realizada uma Coorte com 16 pacientes apresentando uma síndrome inflamatória sistêmica que mimetiza KD, temporariamente associada à infecção por SARS-CoV-2 (Kawa-COVID-19) ³ .	Foi incluído no estudo pacientes com as seguintes características: idade inferior a 18 anos, KD completa ou incompleta e teste positivo para infecção por SARS-CoV-2 por PCR de transcrição reversa (RT-PCR) ou sorologia e / ou contato próximo com indivíduo confirmado com COVID-19.
2	Foram realizadas análises descritivas que resumiram a apresentação clínica, complicações e desfechos de pacientes que atenderam à definição de caso do NYSDOH para MIS-C entre 1º de março e 10 de maio de 2020 ¹³ .	Pacientes pediátricos hospitalizados com MIS-C no estado de Nova York.
3	Estudo observacional retrospectivo de pacientes com idade entre 1 mês e 21 anos com infecção confirmada por SARS-CoV-2 que atendem aos critérios para MIS-C admitidos de 23 de abril a 23 de maio de 2020, em 3 centros terciários da cidade de Nova York ¹⁴ .	Crianças com MIS-C admitidas em unidades de terapia intensiva pediátrica na cidade de Nova York entre 23 de abril e 23 de maio de 2020.
4	Estudo prospectivo observacional, o qual foi revisado os arquivos médicos dos pacientes para coletar dados pessoais e clínicos, resultados de exames laboratoriais e achados de	21 crianças e adolescentes (com idade ≤18 anos) com características da doença de Kawasaki internados no hospital entre 27 de abril e 11 de maio de 2020 e

	imagem e ecocardiográficos usando um formulário específico de estudo padronizado ¹⁵ .	acompanhados até a alta em 15 de maio de 2020.
5	Uma coorte de 6 crianças com MIS-C atendidas em na unidade terciária de terapia intensiva pediátrica (UTIP) ¹⁶ .	Crianças com sintomas de síndrome inflamatória multissistêmica pediátrica e teste positivo para anticorpos SARS-CoV-2.
6	Estudo retrospectivo de centro único de pacientes pediátricos internados no Cohen Children's Medical Center em Queens, Nova York ¹⁷ .	Pacientes internados sequencialmente entre 17 de abril de 2020 e 13 de maio de 2020, com febre e uma doença inflamatória que atendiam à definição de caso do CDC para MIS-C foram incluídos.
7	Foi conduzida uma vigilância direcionada para MIS-C de 15 de março a 20 de maio de 2020, em centros de saúde pediátrica nos Estados Unidos ¹⁸ .	Pacientes que atendessem aos 6 critérios selecionados para definição de síndrome inflamatória multissistêmica pediátrica.
8	Estudo de caso do primeiro paciente coreano a apresentar síndrome inflamatória multissistêmica pediátrica associada ao COVID-19 ¹⁹ .	Paciente de 11 anos com sintomas característicos de síndrome inflamatória multissistêmica e possível relação com o COVID-19.
9	Relatório Científico realizado no período de março a julho de 2020 ²⁰ .	Pacientes pediátricos com sintomas que caracterizam a síndrome inflamatória multissistêmica e associação com a covid-19.
10	Estudo retrospectivo de todos os pacientes com definição de caso para MIS-C de acordo com os Centros de Controle e Prevenção de Doenças (CDC) internados em três hospitais infantis no Irã entre 7 de março e 23 de junho de 2020 ²¹ .	Foi incluído no estudo 45 crianças (25 casos de Teerã, 13 casos de Qom e 7 casos de Mazandaran) que haviam sido internadas em três hospitais infantis no Irã e preenchem os critérios para MIS-C.
11	Estudo prospectivo realizado com pacientes hospitalizados com evidências de infecção por SARS - CoV-2 e os classificamos como portadores de MIS-C ou COVID-19. Os pacientes com COVID-19 foram classificados como portadores de doença mínima ou grave. Perfis de citocinas, limiars do ciclo viral (Cts), esfregaços de sangue e valores de C5b-9 solúvel foram analisados com dados clínicos ²² .	Pacientes internados no Children's Hospital of Philadelphia (CHOP) entre 3 de abril de 2020 e 15 de maio de 2020. Para fazer parte do estudo precisavam ter evidências de infecção por SARS - CoV-2 passada ou atual com SARS - CoV -2 + RT-PCR no sangue, fezes ou mucosa, ou presença de imunoglobulina G sérica para SARS - CoV-2.

12	Estudo transversal, realizado entre 16 de abril de 2020 e 21 de junho de 2020, incluiu 471 amostras coletadas de 371 pacientes (idade <18 anos) com suspeita de infecção por síndrome respiratória aguda grave por coronavírus 2 (SARS-CoV-2) ²³ .	O grupo de estudo compreendeu 66/371 (18%) pacientes pediátricos COVID-19 confirmados em laboratório: 61 (92,5%) pacientes tiveram resultados positivos em testes de reação em cadeia da polimerase de transcrição reversa em tempo real para SARS-CoV-2, e 5 (7,5 %) pacientes com teste sorológico positivo.
13	Estudo de coorte prospectivo observacional com rápida coleta de dados e análise quase em tempo real, realizado em hospitais de cuidados agudos na Inglaterra, País de Gales e Escócia ²⁴ .	651 crianças e jovens com menos de 19 anos internados em 138 hospitais e inscritos no Consórcio Internacional de Infecções Respiratórias Agudas Graves e de Infecções de Emergência (ISARIC) Estudo do Protocolo de Caracterização Clínica da OMS no Reino Unido com SARS-CoV-2 confirmado em laboratório.
14	Estudo de Caso em que foi descrito com permissão dos pais um caso de MIS-C em uma criança com infecção por síndrome respiratória aguda grave por coronavírus 2 (SARS-CoV-2) ²⁵ .	Criança de sete meses de idade, com infecção por SARS-CoV-2 e uma história de parto prematuro extremo e muito baixo peso ao nascer, com um curso inicial de sintomas respiratórios leves e progressão abrupta para quadro grave.

De acordo com a categorização dos estudos selecionados, constatou-se que a maioria dos estudos contemplou as características clínicas, especialmente a febre persistente como critério essencial, disfunções cardíacas e sinais de inflamação mucocutâneas. Quanto aos cuidados médicos necessários foram enfatizados, majoritariamente, a administração de imunoglobulina intravenosa e internação hospitalar para monitorização e tratamento precoce.

Quadro 3: Categorização relacionadas à associação da Síndrome Inflamatória Multissistêmica pediátrica com a infecção pelo SARS-CoV-2. Patos (PB), 2021.

Categorias	Subcategorias	n	%
Síndrome inflamatória multissistêmica - características clínicas	Febre Persistente como critério essencial ^{3,13-25}	14	100
	Problemas gastrointestinais ^{3,9-21,23-25}	13	92,8
	Disfunções cardíacas ^{3,13-25}	14	100
	Sinais de inflamação mucocutâneas ^{3, 13-25}	14	100
	Média de Idade de acometimento entre 6-10 anos ^{3,14-15,17-22}	9	64,3
Cuidados médicos necessários	Administração de imunoglobulina intravenosa (IVIG) como ponto importante na terapia medicamentosa ^{3,13-25}	14	100
	Administração de glicocorticoides sistêmicos ^{3,13-18,20-25}	13	92,8
	Internação Hospitalar para monitorização e tratamento precoce ^{3,13-25}	14	100

Discussão

Os achados dessa revisão indicam que a Síndrome Inflamatória Multissistêmica Pediátrica (SIM-P) apresenta associação com a infecção pelo SARS-CoV-2, já que 100% dos estudos afirmaram haver uma relação temporal entre essas duas condições clínicas^{3,13-25} e 50% afirmam que, provavelmente, a SIM-P tem uma patogênese pós-infecciosa relacionada ao COVID-19^{3,13-18}. Entretanto, 7,14% afirmaram não estar nítido que a SIM-P é provocada por uma infecção direta pelo coronavírus ou é uma resposta imune retardada após a infecção¹⁹.

O que fortalece a vertente da síndrome inflamatória ser uma complicação pós-infecciosa da COVID-19 é o período de latência entre a infecção pelo SARS-CoV-2 e o surgimento dos sintomas característicos da SIM-P que é em média 2 a 4 semanas^{3,20}, além de que, grande parte dos pacientes analisados apresentou teste sérico positivo para anticorpos evidenciando uma infecção recente relacionada a este coronavírus^{13,15,18}.

Atualmente existem duas fortes evidências que relacionam os surtos dessa nova entidade clínica com a COVID-19, sendo elas: a associação temporal entre as duas patologias^{13,15,17-18} e a evidência laboratorial, na maioria dos pacientes, de infecção pela SARS-CoV-2^{13,15,17-18,20}. Os casos de SIM-P em Nova York acompanharam o pico da

epidemia do coronavírus no estado, o que reforça a associação temporal e geografia entre essas duas doenças¹³.

Embora a SIM-P compartilhe sinais e sintomas clínicos semelhantes à Doença de Kawasaki, existem diferenças marcantes entre ambas, o que sugere corresponder a patologias diferentes. Uma pesquisa mostrou que 60% dos pacientes não preenchiam os critérios completos ou incompletos para doença de Kawasaki, reforçando a ideia de que são entidades clínicas distintas³.

Portanto, ao contrário da doença de Kawasaki, a SIM-P acomete predominantemente faixas etárias mais elevadas, compreendendo adolescentes e crianças mais velhas, abrangendo uma faixa etária média de 6-10 anos^{3,14,17-19,21}. Outra diferença marcante é quanto ao acometimento cardiovascular que parece apresentar natureza de comprometimento diferentes¹⁸ e ser mais comum na SIM-P^{3,18}.

Do ponto de vista clínico, a Síndrome Inflamatória Multissistêmica é resultado de um processo hiperinflamatório e pode acometer a pele, a mucosa, sistema nervoso e o trato gastrointestinal, além de ter sido associada à disfunção cardíaca¹³. As lesões vasculares e as doenças cardíacas podem ser evidenciadas laboratorialmente pela elevação do dímero D e proteína natriúrica do tipo B²² e o acometimento do coração pode causar uma miocardite^{3,15,20,23-24}.

Alguns estudos relataram ainda a presença de sintomas neurológicos^{3,15-16,20,23} manifestando-se por meio de cefaleia, irritabilidade, alteração de estado mental e rigidez de nuca.

Os sintomas apresentados pela maioria dos pacientes e que precisam ser investigados para levantar a suspeita de SIM-P são: febre persistente^{3,13-25}, problemas gastrointestinais^{3,13-21,23-25} como dores abdominais, vômitos e diarreias e as manifestações mucocutâneas^{3,13-25} como conjuntivite, erupções cutâneas e edema de extremidades, bem como disfunções cardíacas^{3,13-25}. Quanto aos sintomas gastrointestinais, geralmente ocorrem no início da evolução da doença¹⁵.

Quanto aos cuidados médicos necessários, por ser uma condição nova, o manejo dos pacientes acometidos por essa patologia é um desafio para os médicos. Inexiste um protocolo já validado e cada unidade de saúde, em nível mundial, tem adotado condutas que se assemelham, mas podem diferir mediante o quadro clínico

apresentado pelo paciente e conforme a sua gravidade¹¹. Entretanto, foi consensual entre todas as pesquisas selecionadas nesta revisão que, por se tratar de uma doença grave e potencialmente fatal, os pacientes acometidos precisam ser hospitalizados para tratamento precoce e monitorização.

Adicionalmente, a terapêutica medicamentosa da SIM-P incluiu administração de imunoglobulina intravenosa (IVIG) como ponto importante na terapia medicamentosa, a qual foi adotada em 100% dos estudos^{3,13-25}. Os medicamentos anti-inflamatórios, incluindo IVIG e esteroides são os mais prescritos²¹. Pesquisadores¹⁶ afirmaram que os pacientes que receberam tratamento incluindo o uso de IVIG e metilprednisona apresentaram significativa redução da inflamação sistêmica, evidenciada pela diminuição da febre e pela melhora da função cardíaca ao longo de alguns dias.

Por fim, é oportuno ressaltar que essa revisão integrativa apresentou limitações. Por se tratar de um tema emergente, dificuldades em encontrar estudos sobre o tratamento para Síndrome Inflamatória Multissistêmica Pediátrica foram evidentes. Além disso, outra limitação válida referiu-se à escassez de pesquisas que abordassem as possíveis sequelas em longo prazo que a condição clínica pode oferecer aos pacientes acometidos. Portanto, a realização de novas pesquisas é essencial para elucidar a terapêutica mais adequada para a SIM-P, objetivando reduzir a mortalidade no grupo de indivíduos acometidos por esta complicação da COVID-19.

Conclusões

Concluiu-se que a Síndrome Inflamatória Multissistêmica Pediátrica apresenta uma associação temporal, geográfica e laboratorial com a COVID-19, podendo ser considerada com uma possível complicação da Sars-Cov-2. Além disso, corresponde a uma nova entidade clínica, distinta da Doença de Kawasaki, embora essas patologias compartilhem de alguns sinais e sintomas comuns.

Do ponto de vista clínico, a SIM-P é uma doença grave e potencialmente fatal, acometendo, principalmente, pacientes na média de 6-10 anos de idade, podendo afetar diversos órgãos e sistemas, como o coração, trato gastrointestinal e o sistema

nervoso. As principais manifestações incluem febre persistente, alterações mucocutâneas e do trato gastrointestinal, somada a disfunção cardíaca.

É desafiador o tratamento, mas a administração de anti-inflamatórios, incluindo imunoglobulina intravenosa e esteroide, vem apresentando boa resposta clínica.

Por compartilhar sinais clínicos e laboratoriais comuns a outras patologias pediátricas, além de poucas evidências sobre uma terapêutica específica ou métodos de prevenção, a SIM-P é um desafio para os profissionais médicos.

Referências

1. Royal College of Paediatrics and Child Health. Guidance: paediatric multisystem inflammatory syndrome temporally associated with COVID-19. RCPCH; 2020. [acesso em 2020 dez. 08]. Disponível em: <https://www.rcpch.ac.uk/sites/default/files/2020-05/COVID-19-Paediatric-multisystem-%20inflammatory%20syndrome-20200501.pdf>.
2. Centers for Disease Control and Prevention. Multisystem Inflammatory syndrome. CDC; 2020. [acesso em 2020 dez. 08]. Disponível em: <https://www.cdc.gov/misc/hcp/> Acesso em: 08 dez. 2020.
3. Pouletty M, Borocco C, Ouldali N, Caseris M, Basmaci R, Lachaume N. Paediatric multisystem inflammatory syndrome temporally associated with SARS-CoV-2 mimicking Kawasaki disease (Kawa-COVID-19): a multicentre cohort. *Ann Rheum Di.* 2020; 79 (8): 999-1006.
4. Ministério da Saúde. Coordenação-Geral do Programa Nacional de Imunizações. Nota Técnica Nº 16/2020-CGPNI/DEIDT/SVS/MS. Brasília: MS; 2020.
5. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Boletim Epidemiológico Especial: Doença pelo Coronavírus COVID-19. Semana Epidemiológica 39 (20 a 26/09/2020). Brasília: MS; 2020.
6. Nakra NA, Blumberg DA, Herrera-Guerra A, Lakshminrusimha S. Multi-System Inflammatory Syndrome in Children (MIS-C) Following SARS-CoV-2 Infection: Review of Clinical Presentation, Hypothetical Pathogenesis, and Proposed Management. *Children (Basel).* 2020; 7(7): 68.
7. Gama CC, Safadi IF, Gama TW, Costa GA. Associações entre doença de Kawasaki e síndrome inflamatória multissistêmica em pacientes pediátricos com COVID-19. REAS [Internet]. 17ago.2021 [citado 20ago.2021];13(8):e8626. Available from: <https://acervomais.com.br/index.php/saude/article/view/8626>

8. Arruda DÉG, Martins DDS, Silva IFM, Sousa MNA. Prognóstico de pacientes com COVID-19 e doenças crônicas: uma revisão sistemática. *Com Ciências Saúde*. 2020; 31(03):79-88.
9. Gonçalves AHC, Candeia VCU, Andrade JL, Batista ALGN, Sousa MNA. Frequência de crianças com o novo coronavírus: revisão sistemática. *Com Ciências Saúde*. 2020; 31(03):89-100.
10. Sousa MNA, Estrela YCA, Bezerra ALD. Perfil epidemiológico de casos de coronavírus no estado da Paraíba utilizando o Boletim Epidemiológico Local. *Inf Pauta*. 2020; 5(2):91-106.
11. Campos LR, Cardoso TM, Martinez JCDF, De-Almeida RG, Silva RM, Fonseca AR et al. Síndrome inflamatória multissistêmica pediátrica (MIS-C) temporalmente associado ao COVID-19. *Residência Pediátrica*. 2020;10(2):348-353.
12. Souza MT, Silva MDD, Carvalho RD. Integrative review: what is it? How to do it?. *Einstein (São Paulo)*. 2010; (8): 102-106.
13. Dufort EM, Koumans EH, Chow EJ, Rosenthal EM, Muse A, Rowlands J, et al. Multisystem Inflammatory Syndrome in Children in New York State. *N Engl J Med*. 2020; 383(4): 347-358.
14. Kaushik S, Aydin SI, Derespina KR, Bansal PB, Kowalsky S, Trachtman R, et al. Multisystem Inflammatory Syndrome in Children Associated with Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 Infection (MIS-C): A Multi-institutional Study from New York City. *J Pediatr*. 2020; 224(8): 24-29.
15. Toubiana J, Poirault C, Corsia A, Bajolle F, Fourgeaud J, et al. Kawasaki-like multisystem inflammatory syndrome in children during the covid-19 pandemic in Paris, France: prospective observational study. *BMJ*. 2020; 5(8): m2094- 345.
16. Chiotos K, Bassiri H, Behrens EM, Blatz AM, Chang J, et al. Multisystem Inflammatory Syndrome in Children During the Coronavirus 2019 Pandemic: A Case Series. *J Pediatric Infect Dis Soc*. 2020; 9(3): 393-398.
17. Capone CA, Subramony A, Sweberg T, Schneider J, Shah S, Rubin L, et al. Characteristics, Cardiac Involvement, and Outcomes of Multisystem Inflammatory Syndrome of Childhood Associated with severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 Infection. *J Pediatr*. 2020; 224 (8): 141-145.
18. Feldstein LR, Rose EB, Horwitz SM, Collins JP, Newhams MM, Son MBF, et al. Multisystem Inflammatory Syndrome in U.S. Children and Adolescents. *N Engl J Med*. 2020; 383(4) : 334-346.

19. Kim H, Shim JY, Ko JH, Yang A, Shim JW, Kim DS, et al. Multisystem Inflammatory Syndrome in Children Related to COVID-19: the First Case in Korea. *J Korean Med Sci.* 2020; 35 (43): 327-345.
20. Godfred-Cato S, Bryant B, Leung J, Oster ME, Conklin L, Abrams J, et al. COVID-19-Associated Multisystem Inflammatory Syndrome in Children - United States, March-July 2020. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 2020; 69 (32): 1074-1080.
21. Mamishi S, Movahedi Z, Mohammadi M, Ziaee V, Khodabandeh M, Abdolsalehi MR, et al. Multisystem inflammatory syndrome associated with SARS-CoV-2 infection in 45 children: a first report from Iran. *Epidemiol Infect.* 2020; 148 (8): 327-345.
22. Diorio C, Henrickson SE, Vella LA, McNerney KO, Chase J, Burudpakdee C, et al. Multisystem inflammatory syndrome in children and COVID-19 are distinct presentations of SARS-CoV-2. *J Clin Invest.* 2020; 130 (11): 5967-5975.
23. Pereira M, Litvinov N, Farhat S, Eisenkraft AP, Gibelli M, Carvalho WB, et al. Severe clinical spectrum with high mortality in pediatric patients with COVID-19 and multisystem inflammatory syndrome. *Clinics (Sao Paulo).* 2020; 75: e2209.
24. Swann OV, Holden KA, Turtle L, Pollock L, Fairfield CJ, Drake TM, et al. Clinical characteristics of children and young people admitted to hospital with covid-19 in United Kingdom. *BMJ.* 2020; 370: m3249.
25. Farias ECF, Justino MCA, Mello MLF. Multisystem inflammatory syndrome in a child associated with coronavirus disease 19 in the brazilian amazon: fatal outcome in an infant. *Rev Paul Pediatr.* 2020;38(8): 327-345.