



ASPECTOS FENOMENOLÓGICOS DA SÍNDROME INFLAMATÓRIA MULTISSISTÊMICA EM CRIANÇAS COM COVID-19

PHENOMENOLOGICAL ASPECTS OF MULTISYSTEMIC INFLAMMATORY SYNDROME IN CHILDREN WITH COVID-19

Autores

Estela Hercos Fatureto 1
 Ana Carolina de Sousa Dias 1
 Beatriz Antunes de Souza 1
 Júlia Sant'ana Zabrockis 1
 Stella Vasques Resende 1
 Valkíria César Monteiro 1
 Lucilaine Furtado Hermenegildo 2
 Gabriele Mendonça Trevelin 2

Resumo

Introdução: A infecção pelo vírus SARS-CoV2 em crianças e adolescentes, apesar de predominantemente assintomática ou oligossintomática, pode evoluir de forma grave, resultando até em óbito. Esses últimos desfechos foram associados a uma síndrome inflamatória multissistêmica, similar à doença de Kawasaki, relacionando-se à COVID-19 como uma complicação imunológica tardia. **Objetivo:** Buscar na literatura evidências acerca da Síndrome Inflamatória Multissistêmica entre crianças hospitalizadas com a COVID-19 e descrever os aspectos da fenomenologia desta manifestação. **Metodologia:** Revisão Integrativa da literatura na base de dados PubMed das produções dos últimos 10 anos. Os descritores utilizados foram: "multisystem inflammatory syndrome", "children", "covid-19" e "myocarditis", os quais foram conjugados para delimitação da busca. **Resultado:** No espaço de tempo delimitado para a realização deste estudo (2020-2021) foram encontradas e analisadas 14 publicações. Em 2020 foram publicados 13 artigos (92,85%). No ano de 2021 constou 1 publicação até o início da pesquisa (7,15%). De acordo com a metodologia dos trabalhos selecionados os tipos de estudo eram séries de casos e de relatos acerca da Síndrome Inflamatória Multissistêmica entre crianças hospitalizadas com a COVID-19. Analisando os locais de estudo 6 artigos foram realizados nos Estados Unidos (42,85%), 2 artigos desenvolvidos no Brasil (14,28%), 2 realizados na Índia (14,28%) e em cada um desses países, sendo eles Sérvia, França, Irã e Inglaterra foram publicados um artigo respectivamente (7,14%). Os estudos evidenciam casos com síndrome inflamatória multissistêmica seguida de consequente injúria miocárdica aguda, similar à doença de Kawasaki. O quadro clínico comumente com febre, diarreia e vômitos, evoluindo durante hospitalização com rash polimórfico e eritema palmar, em algumas situações necessitando de suporte ventilatório por dispneia. O curso da doença e os efeitos da terapia imunomoduladora podem indicar um distúrbio da resposta imune frente à infecção pelo SARS-CoV-2. **Considerações Finais:** Portanto, foi evidenciado nessa situação pandêmica que o acometimento das crianças pela infecção de SARS-COV2 pode evoluir de maneira grave e até fatal, embora não seja o comum, através de uma síndrome inflamatória multissistêmica com necessidade de grande intervenção clínica e hospitalar. Os desfechos relatam complicações como miocardite e Doença de Kawasaki associadas ao quadro clínico e evidenciados através do seguimento dos exames complementares.

Palavras-chave: Síndrome Inflamatória Multissistêmica, COVID-19, Miocardite, Crianças.

Filiação

1 Acadêmico do Curso de Medicina, Universidade de Uberaba, Uberaba (MG), Brasil.

2 Residente de Clínica Médica, Mário Palmério Hospital Universitário, Universidade de Uberaba (MG), Brasil

Abstract

Introduction: SARS-CoV2 infection in children and adolescents, although predominantly asymptomatic or oligosymptomatic, can evolve severely, even resulting in death. These latter outcomes have been associated with a multisystemic inflammatory syndrome, similar to Kawasaki disease, relating COVID-19 as a late immunological complication. **Aim:** To search the literature for evidence of Multisystemic Inflammatory Syndrome among children hospitalized with COVID-19 and to describe aspects of the phenomenology of this manifestation. **Methods:** Integrative literature review in the PubMed database of productions from the last 10 years. The descriptors used were: "multisystem inflammatory syndrome", "children", "covid-19" and "myocarditis", which were combined to delimit the search. **Results:** Within the time frame established for this study (2020-2021), 14 publications were found and analyzed. In 2020, 13 articles were published (92.85%). In 2021, there was 1 publication until the beginning of the research (7.15%). According to the methodology of the selected papers the types of study were case series and reports about Multisystemic Inflammatory Syndrome among children hospitalized with COVID-19. Analyzing the study sites 6 articles were conducted in the United States (42.85%), 2 articles developed in Brazil (14.28%), 2 conducted in India (14.28%) and in each of these countries, being Serbia, France, Iran and England were published one article respectively (7.14%). The studies show cases with multisystemic inflammatory syndrome followed by consequent acute myocardial injury, similar to Kawasaki disease. The clinical picture commonly presents with fever, diarrhea and vomiting, evolving during hospitalization with polymorphic rash and palmar erythema, in some situations requiring ventilatory support due to dyspnea. The course of the disease and the effects of immunomodulatory therapy may indicate a disturbance of the immune response to SARS-CoV-2 infection. **Final Comments:** Therefore, it was evidenced in this pandemic situation that the involvement of children by the SARS-COV2 infection can evolve in a severe and even fatal way, although this is not common, through a multisystemic inflammatory syndrome with the need for major clinical and hospital intervention. The outcomes report complications such as myocarditis and Kawasaki Disease associated with the clinical picture and evidenced through the follow-up of complementary exams.

Keywords: Multisystemic Inflammatory Syndrome, COVID-19, Myocarditis, Children.

Autor Correspondente

Estela Hercos Fatureto
 Avenida Leopoldino de Oliveira - de 4051 ao fim
 - lado ímpar, Mercês
 Cep 38060-000.
 Uberaba MG, Brazil
 E-mail: estelahercos_@hotmail.com

INTRODUÇÃO

A representação da Organização Mundial da Saúde (OMS) da China, em 31 de dezembro de 2019, foi notificada pela primeira vez sobre casos de pneumonia de causa, até então, desconhecida que estavam sendo identificados na cidade de Wuhan, província de Hubei, deste país. Em 7 de janeiro foi identificado pelas autoridades chinesas o responsável por essa doença respiratória: uma nova variante do coronavírus, o SARS-COV2. Após estudos epidemiológicos, realizados pela Comissão Nacional de Saúde da China, constatou-se que o surto havia se iniciado em um mercado de frutos do mar e outros animais da cidade de Wuhan, tendo como provável hospedeiro o morcego. O primeiro caso detectado fora da China foi na Tailândia em 3 de janeiro de 2020 e no Brasil, se identificou o vírus pela primeira vez em 26 de fevereiro de 2020, sendo o primeiro país da América Latina atingido pelo SARS COV2 (WHO, 2021).

Nesse sentido, vale ressaltar que em sua maioria, quando presente em crianças os casos de SARS COV2 são originados majoritariamente pelo contato com adultos infectados. Assim, estudos inferem que a porcentagem destes na faixa pediátrica são de 1% a 5% do total. No Brasil, na faixa etária de 0 a 19 anos foram notificados 33.886 casos hospitalizados ao longo do ano de 2020 (Campos et al., 2020).

O vírus SARS-COV2 é composto de RNA de fita simples com proteínas estruturais típicas e está incluso na família betacoronavirus. A infectividade viral é realizada pelas proteínas de envelope (proteína E), de membrana (proteína M), de nucleocapsídeo (proteína N) e de espícula (proteína S, muito conhecida como SPIKE), sendo que a última se associa aos receptores humanos da Enzima Conversora de Angiotensina 2 (ECA2) e transferem seu material genético a partir dessa proteína transmembrana para o intracelular do hospedeiro e inicia-se a replicação viral. Ao invadir as células respiratórias, o vírus induz a ativação do sistema imune tanto inato quanto adaptativo como medida para impedir a progressão da doença levando à uma resposta inflamatória que, muitas vezes, é exacerbada e explosiva ocasionando processos imunes patológicos, como a Síndrome Inflamatória Multissistêmica (MIS-C) (Campos et al., 2020; Araújo et al., 2020; Soares et al., 2020).

Essa síndrome de liberação/tempestade de citocinas (cytokine storm), que causa inflamação tanto pulmonar quanto extrapulmonar, ocorre por uma ativação sem controle de células T citotóxicas de forma que libera mediadores pró-inflamatórios em excesso como interleucinas 1,6,18, TNF e interferon-gama. Sabe-se que essa reação hiperinflamatória e multissistêmica acomete principalmente a medula óssea e fígado. A síndrome é inclusa no espectro linfocitose hemofagocítico (HLH), que pode ter etiologia viral (como Epstein-Baar e Citomegalovírus) e etiologia não infecciosa como doenças autoimunes, medicações (quimioterápicos, fenitoína, antirretrovirais, entre outros), neoplasias e pós-transplante. A infecção pelo SARS-COV2 como fator desencadeante trata-se da forma secundária da linfocitose hemofagocítico, onde nesse processo infeccioso notou-se um aumento elevado de IL-6, que é responsável no desenvolvimento de doenças inflamatórias e um aumento da IL-1 e da IL-12 em casos graves de COVID-19. O aumento do fator de necrose tumoral alfa é responsável pela ativação da coagulação e de neutrófilos e atua em nível central para induzir a febre. Já o interferon-gama ativa os macrófagos e aumenta a liberação de citocinas pró-inflamatórias, pró-fibróticas e reguladoras de resposta imune (Araújo et al., 2020).

Após realização do teste antígeno positivo, as evidências da síndrome inflamatória pós sistêmica aumentaram exponencialmente, após o aumento do número de internações de pacientes jovens, principalmente crianças e adolescentes.

O estudo foi constatado após a maioria dos pacientes em estado de internação revelaram febre com duração de 4 ou mais dias, podendo estar associada a doença de Kawasaki, ou estado de Kawasaki, evidenciando estado de anasarca intensa. Com a realização de estudos clínicos e laboratoriais, foi evidenciado que em torno de 92% dos acometimentos sistêmicos, foram do sistema gastrointestinal, seguido do sistema cardiovascular, seguido pelos sistemas hematológicos, mucocutâneo e, por último, o sistema respiratório (Campos et al., 2020; Cogan et al., 2020; Larissa et al., 2020).

Durante a realização do estudo, os marcos laboratoriais que mais se marcaram relevantes foram os seguintes parâmetros: aumento da proteína C reativa, linfocitopenia, neutrofilia, aumento do número da ferritina sérica, hipoalbuminemia, anemia, aumento de enzimas hepáticas e aumento do número de D-dímero. Em doenças cardiovasculares, as manifestações foram evidenciadas através de alterações ecocardiográficas, aumento de enzimas como troponina e BNP, além de aneurismas coronarianos (Campos et al., 2020; Cogan et al., 2020; Larissa et al., 2020).

Desde o início da pandemia, a incidência de COVID-19 na população pediátrica é questionada, sendo observado uma menor proporção de casos e a maioria destes com apresentação clínica leve ou até mesmo assintomática, caracterizando essa faixa etária como potencial vetor da doença. No entanto, ainda que rara e com lacunas acerca de sua fisiopatologia, é reconhecida atualmente uma condição grave e potencialmente fatal associada à infecção pelo SARS-CoV 2 em crianças e adolescentes, a Síndrome Inflamatória Multissistêmica Pediátrica (SIM-P), que se apresenta clinicamente semelhante à Doença de Kawasaki e síndrome do choque tóxico (Campos et al., 2020; Cogan et al., 2020; Larissa et al., 2020).

Apesar de sua fisiopatologia permanecer incerta, a SIM-P tem sua patogênese parcialmente explicada pelo próprio mecanismo de infecção pelo SARS-CoV 2. A interação da proteína Spike, presente na superfície viral, com os receptores da enzima conversora de angiotensina 2 (ECA2) culmina em um rearranjo estrutural celular, com consequente liberação acentuada de citocinas (como interleucina (IL)-6, IP-10, MCP1, MIP1A e TNF α) e hiper-reatividade imunológica (diminuição de linfócitos e elevação significativa de neutrófilos). Como os receptores ECA2 estão presentes em vários órgãos, principalmente pulmões, rins e coração, explica-se o acometimento multissistêmico (Campos et al., 2020; Cogan et al., 2020; Larissa et al., 2020).

Buscar na literatura evidências acerca da Síndrome Inflamatória Multissistêmica entre crianças hospitalizados com a COVID-19 e descrever os aspectos da fenomenologia desta manifestação.

MÉTODOS

No presente estudo foi conduzida uma revisão integrativa, que consiste em uma pesquisa que permite a partir de evidências a avaliação, síntese e conhecimento acerca de um fenômeno, objetivando produzir uma visão geral de conceitos complexos, teorias ou problemas de saúde relevantes a partir de estudos pré-existentes, possibilitando a proposição de intervenção.

Para a seleção dos artigos, foram conduzidas 6 etapas metodológicas, quais sejam: 1. elaboração da questão norteadora ou hipótese da pesquisa, ou seja, identificou-se o problema, apresentou-se o mecanismo de busca e os descritores ou palavras chave; 2. estabelecimento dos critérios de inclusão e exclusão dos artigos a serem selecionados para composição da amostra; 3. leitura exploratória dos títulos e resumos dos artigos para pré-seleção; 4. leitura analítica dos artigos a fim de compilar, analisar e categorizar as informações; 5. interpretação dos resultados. 6.

síntese seguida da apresentação dos resultados identificados, que permeiam a questão norteadora.

Portanto, neste estudo optou-se por realizar busca sobre os conceitos: COVID-19, crianças e síndrome inflamatória multissistêmica. A partir desses conceitos, definiu-se a questão norteadora: quais são os aspectos clínicos e possíveis explicações para a Síndrome Inflamatória Multissistêmica em pacientes com COVID-19?

Após a formulação da questão a ser pesquisada, foi realizado um levantamento bibliográfico na plataforma PubMed. O levantamento do estudo ocorreu entre fevereiro e junho de 2021. E a seleção dos textos procedeu com as buscas na plataforma, utilizando os filtros nela disponíveis para textos publicados entre 2010 e 2021. Para seleção das publicações, foram adotados os seguintes critérios de inclusão: artigos

científicos, publicados no idioma Inglês, entre os anos de 2010 a 2020, disponíveis online e gratuitamente na íntegra. Foram excluídos os artigos sem resumo na base de dados ou incompletos, editoriais, cartas ao editor, estudos reflexivos, revisões sistemáticas ou integrativas de literatura.

Após a definição da questão norteadora, localização e seleção dos artigos, foram identificadas 62 publicações potencialmente elegíveis para serem incluídas nessa revisão. Após a aplicação dos critérios de inclusão e exclusão a amostra foi composta por 21 publicações, foram analisados os resumos de 15 registros, para verificar se atendiam os critérios de elegibilidade e se responderam à pergunta que norteia esta revisão, assim excluiu-se 01 registros e somente 14 foram analisados na íntegra para confirmar a elegibilidade para a síntese quantitativa e análise dos dados.

Quadro 1. Artigos levantados para compor a revisão integrativa acerca da Síndrome inflamatória multissistêmica em pacientes pediátricos com COVID-19.

Pesquisadores	Ano de publicação	Tipo de Estudo	Objetivos do estudo
Vukomanovic et al.	2021	Série de Casos	Descrever três casos de síndrome inflamatória multissistêmica com envolvimento miocárdico, sem sinais prévios de infecção aguda.
<i>Beaudry et al</i>	2021	Relato de caso	Avaliar os fatores clínicos, epidemiológicos, patológicos e virológicos em um caso fatal de COVID-19 em adolescente feminina de 15 anos, obesa.
Rodriguez-Gonzalez et al	2020	Relato de caso	Avaliar surgimento de insuficiência ventricular esquerda por síndrome inflamatória multissistêmica em criança diagnosticada com COVID-19
Elward et al	2020	Relato de caso	Avaliar o desenvolvimento tardio de dilatação da artéria coronária por síndrome inflamatória multissistêmica em criança com suspeita de COVID-19
Supriya Jain et al	2020	Relato de caso	Discutir a experiência inicial com o tratamento de 3 crianças com mis-c relacionada a COVID-19 apresentando disfunção miocárdica grave.
Toubiana et al	2020	Relato de caso	Avaliar uma possível associação temporal com a infecção sars-cov2 em um grupo de 21 crianças e adolescentes com características da doença de kawasaki que foram internados no departamento de pediatria geral de um hospital universitário em Paris, França, entre 27 de abril e 11 de maio de 2020 e seguindo até a alta em 15 de maio.
Rauf et al	2020	Relato de caso	Relatar o caso de uma criança de 5 anos proveniente de area endemica para COVID-19, que apresentou sintomas compatíveis com a doença de kawasaki
Shreepal et al	2020	Estudo observacional	Descrever a apresentação, tratamento e evolução de crianças com síndrome inflamatória multissistêmica associada a COVID-19
Dolhnikoff <i>et al</i>	2020	Relato de caso	Os objetivos eram contribuir com o esclarecimento e a compreensão da complexa interação entre a infecção por sars-cov2, mis-c e a disfunção cardíaca em crianças e adolescente com COVID-19.
Shahbaznejad et al	2020	Relato de caso	Fornecer informações acerca de 10 crianças com síndrome inflamatória multissistêmica associada ao COVID 19 no irã.
Del Greco et al	2020	Relato de caso	Apresentar nesta série de casos 4 pacientes, juntamente com o seu curso de de, na esperança que os fornecedores de medicina de emergência terão uma melhor compreensão da identificação e do trabalho nestes pacientes com doença de kawasaki atípica e síndrome do choque tóxico sobrepostas ao COVID-19 em crianças.
Farias <i>et al</i>	2020	Relato de caso	Descrever um caso de mis-c em uma criança infectada pelo sars-cov2, após autorização dos pais, que teve um resultado fatal apesar do apoio recebido em pediatria com cuidados intensivos.
Cogan	2020	Relato de caso	Relatar a ocorrência de uma síndrome inflamatória de multissistêmica com características completas da doença de kawasaki em um paciente adulto jovem recentemente infectado por sars-cov2.
Paolera et al	2021	Relato de caso	Relatar série de casos em pacientes com mis-c com o tratamento com interleucina 1 (anakinra), sugerindo seu uso seguro e eficaz nesta condição específica.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

No espaço de tempo delimitado para a realização deste estudo (2020-2021) foram encontradas e analisadas 14 publicações, sumarizadas no quadro 1. Em 2020 foram publicados 12 artigos (85,72%). Nos anos de 2021 constou de 2 publicações até o início da pesquisa (14,28%).

De acordo com a metodologia dos trabalhos selecionados os tipos de estudo eram séries de casos e de relatos acerca da Síndrome Inflamatória Multissistêmica entre crianças hospitalizadas com a COVID-19.

As publicações resultaram de diferentes revistas sendo: *Cardiology in Review*; *The Pediatric Infectious Disease Journal*; *The BMJ*; *The Lancet*; *BMC Pediatrics*; *Pediatric Emergency Care*; *Revista Paulista de Pediatria*; *Journal Frontiers in Medicine*; *Bosn J Basic Med Sci*; *Cardiology in the Young*; *Critical Care Explorations*; *The Indian Journal of Pediatrics*, *Indian Pediatrics*. Analisando os locais de estudo 6 artigos foram realizados nos Estados Unidos (42,85%), 2 artigos desenvolvidos no Brasil (14,28%), 2 realizados na Índia (14,28%) e em cada um desses países, sendo eles Sérvia, França, Irã e Inglaterra foram publicados um artigo respectivamente (7,14%).

O estudo de Vukomanovic et al (2020), descreveu 3 casos de síndrome inflamatória multissistêmica com envolvimento miocárdico, em crianças sem história prévia de infecção aguda. Caso 1 menino, 14 anos, quadro clínico de febre, diarreia e vômitos, evoluindo durante hospitalização com rash polimórfico e eritema palmar. Caso 2 menino, 14 anos, quadro clínico de febre, vômitos e cefaleia, com evolução para conjuntivite bilateral não exsudativa e rash polimórfico, com melhora após corticoide. Caso 3 menino, 17 anos, quadro clínico de febre, cefaleia, diarreia e dispneia, e já presente em admissão rash polimórfico, eritema palmar e conjuntivite bilateral não exsudativa. Em todos os casos, swab nasofaríngeo negativo para SARS-CoV-2, mas com anticorpo IgG detectado em ELISA. Também realizado para todos ecocardiograma transtorácico, com evidência de hipocinesia de ventrículo esquerdo, que apresentava melhora após tratamento clínico instituído, o qual constava de antibiótico, diurético, imunoglobulina endovenosa e drogas vasoativas. A apresentação clínica em combinação com o ecocardiograma, assim como a sorologia positiva, apontaram para síndrome inflamatória multissistêmica com envolvimento cardíaco. Dois dos três pacientes com síndrome do choque tóxico necessitaram de suporte inotrópico devido disfunção sistólica do ventrículo esquerdo, e todos os pacientes foram tratados com dopamina devido hipotensão e oligúria. Com o uso de imunoglobulina endovenosa, dois pacientes se tornaram afebril após primeira hora do tratamento e um manteve febril por três dias, caracterizando doença de Kawasaki refratária, com melhora após administração de corticoide endovenoso. Do ponto de vista laboratorial e de imagem, todos os pacientes apresentaram alargamento do intervalo QT ao eletrocardiograma, aumento de marcadores cardíacos específicos e disfunção sistólica em ecocardiograma. Conclui-se, portanto, que os 3 casos se apresentaram de forma semelhante, com síndrome inflamatória multissistêmica seguida de consequente injúria miocárdica aguda, similar à doença de Kawasaki. O curso da doença e os efeitos da terapia imunomoduladora podem indicar um distúrbio da resposta imune frente a um agente desconhecido, que pode ser o SARS-CoV-2.

O artigo de Beaudry et al (2021), descreveu um caso fatal de COVID-19 em uma adolescente obesa de 15 anos, abordando os fatores clínicos, epidemiológicos, patológicos e virológicos. Inicialmente se apresentava, há 7 dias, com sintomas respiratórios e gastrointestinais, evoluindo, com 4 dias de hospitalização, com

insuficiência respiratória aguda e instabilidade hemodinâmica, com manejo terapêutico intensivo com drogas vasoativas, cateter nasal de alto fluxo e posterior ventilação mecânica. Já na UTI, com 10 dias de sintomas, sorologia IgG para SARS-CoV2 positiva, aumentando a suspeição de síndrome inflamatória multissistêmica, com administração em imunoglobulina EV. Tomografia de tórax com opacidade em vidro fosco bilateral, ecocardiograma inicial com função sistólica do ventrículo esquerdo e fração de ejeção preservadas, evoluindo com diminuição importante da fração de ejeção do ventrículo esquerdo, vista à USG point of care no quarto dia de hospitalização. No quinto dia de hospitalização, evoluiu para parada cardiorrespiratória e óbito. O caso em questão ressalta as ambiguidades e a ainda falta de compreensão das possíveis apresentações clínicas da COVID-19, frequentemente heterogêneas e inespecíficas quando comparada às MIS-C. Um melhor entendimento das alterações hiperinflamatórias associadas à MIS-C e COVID-19 em crianças ajudarão a delinear a terapêutica, especialmente se existir um fenótipo híbrido em adolescentes.

O estudo de Rodriguez-Gonzalez e Rodriguez-Campoy (2020), que estudou a associação de acometimento cardiovascular severo em crianças com infecção pelo SarsCov-2, a partir de um caso de uma criança de 6 meses de idade diagnosticada com COVID 19, além de diagnóstico de síndrome do intestino curto secundária a múltiplas ressecções intestinais no período neonatal, sem alerações cardiovasculares prévias. A criança recebia tratamento domiciliar com profilaxia anti-trombogênica com heparina de baixo molecular e dieta paraenteral, quando apresentou quadro de congestão nasal arrastado por 2 semanas, tendo o diagnóstico de COVID-19 confirmado pelo swab nasal. O paciente foi encaminhado para a UTI apresentando febre, agitação, taquipneia, cianose, taquicardia, hipotensão, baixa perfusão, pulso periféricos finos e hepatomegalia. Não houveram indícios da doença de Kawasaki. Recentemente, a National Health Service England emitiu um alerta para um pequeno, porém crescente, número de pacientes pediátricos com sintomas similares àqueles encontrados na doença de Kawasaki e na síndrome do choque tóxico, que necessitaram internação em UTI com insuficiência cardíaca severa e disfunção do miocárdio, o que agora está sendo denominado como Síndrome Inflamatória Multissistêmica. Por esse motivo, há uma urgência em identificar casos de criança com infecção por COVID 19 e insuficiência cardíaca severa envolvida, para caracterizar adequadamente essa associação. O caso apresentado é de uma criança de 6 meses de idade diagnosticada com COVID-19, com história de síndrome do intestino curto que apresentou febre, cianose e choque cardiogênico secundários a uma hipertensão pulmonar e insuficiência ventricular direita sem tromboembolismo. Foi confirmado posteriormente que o acometimento cardiovascular severo em crianças com COVID-19 também pode atribuir a uma infecção pulmonar primária, não só em uma síndrome inflamatória multissistêmica como também em crianças sem comorbidades cardíacas. O artigo não apresentou conclusões, apenas a discussão do caso.

No artigo de Orr e Edward (2020), que aborda o caso de uma criança de 12 anos de idade, com PCR negativo e IgG positivo para COVID 19, que apresentou desenvolvimento tardio de uma dilatação da artéria coronária secundária devido a uma síndrome inflamatória multissistêmica em decorrência de infecção severa pelo Sars-Cov-2. Atualmente, nosso conhecimento sobre a síndrome inflamatória multissistêmica é limitado a associações temporais com a COVID 19. Elucidacoes que revelam padrões significativos que definem a transição da doença aguda para a síndrome inflamatória multissistêmica não somente é importante para o entendimento da COVID 19, mas

também apode ajudar a entender a associação da doença de Kawasaki com outros patógenos, como o sars-cov-2. No caso analisado, uma criança de 12 anos de idade com swab nasal negativo para COVID 19 porém com sorologia positiva desenvolveu choque com vasodilatação e depressão miocárdica, e subsequentemente, após a melhora da depressão miocárdica, desenvolveu uma dilatação da artéria coronária. Ele apresentou linfopenia profunda sem elevação de citocinas inflamatórias específicas, enquanto ferritina e PCR se mostraram aumentados. Conclui-se que, Inevitavelmente, muitas crianças diagnosticadas com COVID-19 ou com sorologia Igg positivo irão apresentar sintomas condizentes com sepse, linfocitose hematogênica, ou síndrome inflamatória multissistêmica. A diferenciação entre esses diagnósticos e as terapêuticas subsequentes a cada um deles será importante para o manejo do paciente e potenciais resultados da terapêutica.

No estudo de Jain et al. (2020), foi descrito o seguimento de 3 crianças com síndrome inflamatória multissistêmica (MIS-C) relacionada a infecção pelo SARS-CoV-2, com acometimento miocárdico, acompanhando marcadores inflamatórios, marcadores de necrose miocárdica, ecocardiograma e tratamento com suporte intensivo e manejo de insuficiência cardíaca. Os 3 pacientes avaliados representam um espectro do envolvimento cardíaco notado em crianças com COVID-19 e síndrome inflamatória multissistêmica, incluindo miocardite, se apresentando como choque cardiogênico ou insuficiência cardíaca, com disfunção biventricular, regurgitação valvar atrioventricular, alterações de artérias coronárias e derrame pericárdico. Nessas crianças com fálange miocárdica aguda foi necessário monitorização em unidade intensiva pediátrica e suporte inotrópico. Nessas crianças, a magnitude do aumento de nível de troponina não foi relacionada a severidade da disfunção miocárdica vista clinicamente e no ecocardiograma. A explicação possível pode ser a de que a injúria miocárdica foi mais associada a inflamação aguda do que a lise direta das células causada pelo vírus, o que levaria a um aumento maior nos níveis de troponina. A rápida resolução da disfunção ventricular com tratamentos imunomoduladores e manejo da insuficiência cardíaca também sugere que a injúria cardíaca aguda vista nesta síndrome é mais propensa a ser imunomediada do que pela invasão direta do vírus.

O estudo de Toubiana et al. (2020), descreve as características de crianças e adolescentes afetados pela síndrome inflamatória multissistêmica Kawasaki-like e avalia uma associação temporal potencial com acometimento agudo da síndrome respiratória pela infecção do coronavírus 2. Das 21 crianças e adolescentes admitidos com sintomas de doença de Kawasaki com mais de 15 dias de sintomas, 12 (57%) apresentaram choque tóxico pela doença de Kawasaki e 16 (76%) miocardite. 17 (81%) precisaram de suporte intensivo. Todos os pacientes tiveram sintomas gastrointestinais notáveis no estágio inicial da doença e níveis elevados dos marcadores inflamatórios. 19 (90%) tiveram evidência de infecção recente pelo SARS-CoV-2 (RT-PCR positivo/IgG positivo). Todos os 21 pacientes receberam imunoglobulina intravenosa e 10 (48%) também receberam corticoides. O desfecho foi favorável em todos os pacientes. Dilatação coronária moderada foi detectada em 5 (24%) dos pacientes durante a estadia no hospital. Depois de 8 dias de estadia no hospital, todos os pacientes receberam alta.

No estudo de Rauf e Vijayan (2020), buscaram determinar a relação a longo prazo em crianças diagnosticadas com COVID 19 que apresentaram síndrome inflamatória com sinais clínicos semelhantes à doença de Kawasaki. Para isso, foi estudado o caso de uma criança de 5 anos de idade, procedente de Kerala, Índia, que possivelmente teve contato com COVID 19 que apresentou uma disfunção múltipla de órgãos. A criança iniciou com febre aguda sem foco aparente e, no terceiro dia de

sintomas, um exame de urina mostrou piúria, sendo indicada antibioticoterapia. Ele continuou apresentando picos febris e evoluiu com dor abdominal aguda no quinto dia de sintomas. No entanto, o USG para rotina de abdômen agudo não mostrou alterações. Devido a persistência dos sintomas, foi transferido para um centro de referência onde evoluiu com conjuntivite bulbar não purulenta e edema inelástico de mãos e pés, além de taquicardia (130bpm) e hipotensão (66x32mmgh), sugerindo uma vasopatia. O hemograma completo mostrou uma leucocitose neutrofilica e plaquetas normais, além de parâmetros inflamatórios alterados (PCR: 120 / creatinina 1.3mg / AST 85 e ALT 60 / albmina 2.1). Um ecocardiograma revelou disfunção ventricular esquerda e disfunção sistólica com fração de ejeção reduzida (35%). Todos os achados clínicos eram indicativos de Doença de Kawasaki e a criança foi tratada com imunoglobulina EV + metilprednisolona EV + diuréticos, sendo a terapêutica eficiente. Todos os exames PCR para COVID 19 feitos durante a internação vieram negativos e a criança foi liberada no sexto dia com sintomáticos. A preocupação global da relação entre o Sars-Cov-2 e a síndrome inflamatória multissistêmica em crianças mostra que diversas crianças previamente diagnosticadas com COVID 19 no Reino Unido apresentaram essa síndrome com febre aguda, disfunção múltipla de órgãos e achados laboratoriais semelhantes ao caso descrito (PCR elevado), além da clínica (dor abdominal, sintomas gastrointestinais miocardite e choque). Conclui-se que infecções múltiplas causadas por vírus como o adenovírus e o coronavírus tem se associado de maneira inconclusiva com casos de Síndrome de Kawasaki, sendo que na maioria dos casos a infecção ativa foi descartada e a infecção prévia foi confirmada em alguns dos pacientes. O paciente em questão era oriundo de uma área de alto índice de casos de COVID 19 e seu pai teria retornado de um país epicentro da pandemia duas semanas antes da criança apresentar sintomas e, por isso, uma infecção prévia assintomática na criança é uma possibilidade, mas exames de anticorpos não puderam ser realizados devido à indisponibilidade. Em casos de PCR negativo para COVID 19 e IGG positivo, é possível que a infecção pelo coronavírus em um passado recente possa desencadear uma resposta imune simulando a Doença de Kawasaki.

O estudo de Shreepal e Supratim (2020), mostra a apresentação clínica, o tratamento e a evolução de crianças com síndrome inflamatória multissistêmica associada a diagnóstico de COVID 19 em uma região metropolitana de Mumbai, Índia. A síndrome inflamatória multissistêmica associada ao COVID 19 é uma síndrome hiperinflamatória que ocorre em associação com a Sars-Cov2 a curto prazo em crianças. Os primeiros casos na Índia foram reportados em maio de 2020, e com o crescimento exponencial de casos de COVID 19 no país, médicos começaram a identificar essa associação com maior frequência. O estudo foi realizado de maneira observacional e conduzido em quatro hospitais da região. Parâmetros incluindo análise demográfica, sintomatologia, dados laboratoriais, medicações em uso e evolução foram obtidas de prontuários médicos de 23 pacientes (11 do sexo masculino), com média de idade e 7.2 anos, tratados por COVID 19 de 1 de Maio de 2020 a 15 de Julho de 2020. O teste RT-PCR ou anticorpos foram positivos em 39,1% e 30,4% dos casos, respectivamente. 38,4% tiveram contato direto. 65% dos pacientes apresentaram choque, a maioria com maior idade e uma incidência significativamente mais elevada de miocardite com elevação de troponina, além de insuficiência ventricular esquerda com neutrofilia e linfopenia associada quando comparados com aqueles que não apresentaram choque. Dilatação da artéria coronária foi vista em 26% dos pacientes. O tratamento mais utilizado foi esteroides (96%), associado com imunoglobulina endovenosa em 65% dos casos. A evolução foi positiva na maioria dos casos, com apenas 1 óbito relatado.

Conclui-se, a partir disso, que são necessários novos e mais aprofundados estudos e vigilância em pacientes com COVID 19 atual ou prévia para estabelecer uma relação direta com a síndrome inflamatória multissistêmica e melhorar o diagnóstico, tratamento e vigilância dos casos.

De acordo com Dolhnikoff et. al. (2020), a Síndrome Inflamatória Multissistêmica em Crianças (MIS-C) é uma condição clínica grave que tem sido descrita em vários pacientes pediátricos diagnosticados com COVID-19 e pode estar associado à disfunção cardíaca. Já que a doença partilha semelhanças com a doença de Kawasaki, também tem sido relatado como doença semelhante a Kawasaki ou síndrome inflamatória multisistêmica semelhante a Kawasaki. Um aumento substancial na incidência de doença tipo Kawasaki foi descrito em vários países com elevada incidência de COVID-19. Em comparação com a clássica doença de Kawasaki, as crianças com MIS-C são mais velhas, têm envolvimento respiratório, gastrointestinal, neurológico e cardiovascular, linfopenia substancial, trombocitopenia e marcadores de miocardite. Embora estudos anteriores tenham relatado baixa mortalidade entre as crianças com MIS-C (<2%), os doentes apresentaram com choque cardiogênico, disfunção ventricular esquerda aguda e sinais de miocardite, indicando risco de morte. O mecanismo de insuficiência cardíaca nestes pacientes e a sua relação com SARS-CoV-2 não é compreendido. Possíveis mecanismos envolvidos na disfunção cardíaca em crianças com COVID-19 incluem o miocárdio atordoante ou edema associado a um grave estado inflamatório sistêmico, lesão miocárdica direta pelo SARS-CoV-2 e hipóxia secundária à pneumonia viral. Relatos de um número substancial de crianças apresentando com doenças do tipo MIS-C ou Kawasaki durante a pandemia de COVID-19 indica que a SARS-CoV-2 é provavelmente um desencadeador desta condição clínica.

No estudo proposto por Shahbaznejad et al(2020), foram observadas as Características clínicas de 10 crianças com Síndrome Inflamatória Multissistêmica associadas ao COVID 19 no Iran. Devido à semelhança com outras doenças, os pacientes podem ser internados em uma enfermaria sem isolamento respiratório e podem transmitir a doença a outros pacientes e profissionais de saúde. Dado que o tratamento padrão para a doença ainda não foi identificado, o estudo tem por objetivo então fornecer informações acerca do manejo desses pacientes. Os sintomas em comum encontrados no quadro clínico de cada paciente foram febre recorrente e erupções cutâneas. Majoritariamente também predominaram no quadro clínico dos pacientes vômito, edema, hiporexia, insuficiência de vitamina D concomitante a deficiência de zinco. Todos eles tinham níveis aumentados de proteína C reativa, e a maioria deles tinha elevada velocidade de hemossedimentação, linfopenia, anemia e hipoalbuminemia. Apenas 3 dos casos apresentaram tosse ou qualquer outra queixa respiratória a princípio. No entanto, três a quatro dias após a hospitalização, quase todos os pacientes desenvolveram sintomas respiratórios. É importante ressaltar que os diagnósticos primários dos pacientes foram Kawasaki, convulsão febril prolongada, apendicite, suspeita de sepse e por último COVID-19 pois todos eles tinham uma história de contato com pessoas positivadas. 6 dos pacientes foram por sorologia/PCR positivados para COVID-19, e quatro deles foram diagnosticados apenas por tomografia computadorizada de tórax. Os medicamentos frequentemente utilizados foram vancomicina, hidroxiquina, ceftriaxona, suplementação de vitamina D e zinco. A maioria dos pacientes melhorou sem sequelas residuais, exceto um que morreu com falência de múltiplos órgãos (com história prévia de insuficiência renal crônica e hemodiálise recorrente) e outro caso o paciente recebeu alta com um aneurisma coronariano gigante. Por fim, concluiu-se que apesar de as manifestações clínicas e biomarcadores inflamatórios na

maioria das crianças sejam inespecíficos e mais leves do que em adultos, crianças com infecção por COVID-19 podem apresentar sintomas semelhantes aos da doença de Kawasaki e síndromes inflamatórias. Portanto, a Síndrome Inflamatória Multissistêmica deve ser hipótese diagnóstica em crianças com febre e erupção cutânea, convulsão, tosse, taquipnéia e sintomas gastrointestinais, como vômitos, diarreia e dor abdominal.

O artigo de Del Greco et al (2020), fala sobre a nova Síndrome Inflamatória Pediátrica Multissistêmica durante a pandemia do COVID-19. Observaram no estudo 4 crianças/adolescentes e todos tiveram sintomas comuns como febre, erupção cutânea variável, dor abdominal, vômitos e/ou diarreia, os sinais vitais eram anormais apresentando taquicardia. Todos os doentes tinham marcadores inflamatórios elevados. Após o segundo caso, instituíram diretrizes e acrescentaram mais marcadores inflamatórios, como o D-dímero e a ferritina. Hipoalbuminemia, trombocitopenia, neutrofilia ou leucocitopenia. Em alguns notou-se que os níveis de troponina e transaminases estavam elevados. Os testes sorológicos foram realizados pelo hospital de admissão e todos os doentes foram considerados como tendo anticorpos COVID-19. Entretanto, nos casos 1, 2 e 3 o PCR para SARS-CoV deu negativo. Apenas a quarta garota positivou no PCR. Todos os doentes necessitaram de internação, mas 2 necessitavam de UTI, pois era preciso apoio cardíaco e/ou respiratório ou monitorização mais próxima. Recomendaram que sejam realizados os seguintes exames: hemograma completo, painel metabólico básico, testes de função hepática, PCR, ESR, procalcitonina, fibrinogênio, D-dímero, ferritina, pró-BNP, troponina, desidrogenase láctica, creatinina quinase, urinalise, urocultura e hemocultura. Os PCR para COVID-19 também devem ser executados. Um RX deve ser feito para avaliar cardiomegalia, infiltrações irregulares, e/ou efusões pleurais. ECG e o ecocardiograma também devem ser obtidos para avaliar para função cardíaca e envolvimento da artéria coronária. Ainda há incerteza quanto às características exatas relativas a esta síndrome, mas o quadro clínico parece sobrepor-se entre a doença de Kawasaki, a síndrome do choque tóxico, e a miocardite. Como sempre, deve ser utilizado equipamento de proteção pessoal apropriado com todos os doentes. Os bolos devem ser administrados cuidadosamente em incrementos de 10-mL/kg com reavaliação frequente da função cardíaca. Se a hipotensão não for corrigida com fluidos ou se o paciente se desenvolver pior taquipneia ou hepatoesplenomegalia, os vasopressores devem ser iniciados. Os antibióticos também devem ser administrados uma vez que o MIS-C tem características de síndrome do choque tóxico e a sepse devem ser sempre consideradas. Todos os doentes devem ser admitidos numa instalação com a disponibilidade de intensivistas pediátricos, cardiologia pediátrica, reumatologia pediátrica e especialização em doenças infecciosas pediátricas. No seguimento dos pacientes e discussões com prestadores de UTI, parece que a maioria dos doentes recuperaram com o tratamento e, em geral, há um baixo taxa de mortalidade declarada.

No estudo de Farias et al. (2020), buscaram descrever um caso de Síndrome Inflamatória Multissistêmica Pediátrica em uma criança infectada pela SARS-CoV-2. Tratou-se de um paciente brasileira, do sexo feminino com 7 meses, negra, eutrófica, nascida de parto normal com idade gestacional de 26 semanas e 2 dias e encaminhada para UTI neonatal, permanecendo hospitalizada durante 4 meses por SDRA e sepse neonatal tardia. Relata-se o desenvolvimento da MIS-C, pela sua clínica e os resultados dos exames após ser infectada por COVID-19. O curso clínico evidenciou: miocardite com elevada troponina, choque vasoplégico, febre contínua, citopenia, hiperferritinemia, envolvimento pulmonar, coagulopatia com hipofibrinogenemia e aumento dos níveis de D-dímero,

sugestivos de uma condição clínica semelhante à síndrome do choque tóxico, cujo desfecho do caso foi o óbito. Assim conclui-se que o presente relato reforça as recomendações de que todos os doentes com a forma crítica da COVID-19 devem ser rastreada quanto à presença de hiperinflamação, utilizando biomarcadores (dosagem de ferritina, PCR, VHS, etc), e identificando o subgrupo de pacientes para os quais a imunossupressão pode aumentar as hipóteses de mortalidade.

Na pesquisa de Cogan et al. (2020), foi descrita a ocorrência tardia de uma síndrome inflamatória multissistema com características completas da doença de Kawasaki em uma paciente adulta jovem de 19 anos recentemente infectada por SARS-CoV-2. A paciente em questão iniciou com perda súbita do olfato, sem outros sintomas associados. Cerca de 20 dias depois, desenvolveu febre associada a adenopatia cervical, erupção eritematosa morbiliforme afetando os antebraços, as mãos e as nádegas, edema em lábios e conjuntivite bilateral com edema palpebral. Uma ecocardiografia transtorácica demonstrou uma fração de ejeção severamente reduzida do ventrículo esquerdo (LVEF 15%), aspecto hiperecótico do pericárdio com pequeno derrame pericárdico associado a um aumento acentuado da troponina T. Uma imagem de ressonância magnética cardíaca demonstrou edema miocárdico típico de miocardite aguda. A pressão arterial média caiu para 60 mmHg com a diminuição condições de oxigenação e o paciente necessitou de suporte intensivo. Após cerca de um mês, a paciente obteve plena recuperação e teve alta. Desta forma, pode-se observar que não apenas crianças, mas também adultos jovens podem ser afetados pela síndrome inflamatória multissistêmica. Este caso também sugere que a co-administração de colchicina, tocilizumabe, imunoglobulina humana intravenosa e corticosteroides tiveram efeitos favoráveis na inflamação sistêmica, mas em nível cardíaco pode controlar o desenvolvimento de aneurisma coronário.

No artigo Paolera et al (2021) é relatado o uso de Anakinra na síndrome inflamatória multissistêmica pediátrica associada a COVID 19. Infere-se até o momento que a imunoglobulina intravenosa (IVIG) e os glicocorticoides sistêmicos são as abordagens terapêuticas mais comumente relatadas. Entretanto, o uso de anankira mostrou resultados significantes que valem a pena ser comentados. Neste relato de caso, foram observados dois pacientes um com a Síndrome associada ao COVID e o outro não, ambos tratados com imunoglobulina humana intravenosa, glicocorticóides sistêmicos e também anankira. Tem sido sugerido que a síndrome é o resultado de uma hiperinflamação de citocinas associadas a resposta imune ao SARS-CoV-2, esta sendo mais recorrente em crianças com condições inflamatórias graves, com sintomas comuns á doença de Kawasaki (KD) e síndrome de choque de Kawasaki (KSS) como febre persistente, conjuntivite bulbar e erupção cutânea ou mucosa. Nesse sentido, Anankira é um ,antagonista do receptor de IL-1, aprovado para artrite reumatoide e seu uso tem mostrado efeitos benéficos mesmo em outras condições inflamatórias.

A primeira paciente foi uma menina de 3 anos que chegou ao hospital com uma recente positividade de swab nasofaríngeo para SARS-CoV-2 e sintomas como febre alta, dor abdominal e diarreia. Horas após a paciente desenvolveu rash cutâneo, conjuntivite bulbar não exsudativa, edema palmar das mãos e queilite. Foi feita a sorologia e não houve alterações de IgG-IgM-IgA , porém com citocinas aumentadas. Assim, iniciou-se tratamento com IVIG, após três doses não houve melhora , por isso decidiram iniciar o tratamento com infusão contínua de anakinra 12 mg / kg / dia. Dois dias após, as condições clínicas da paciente melhoraram gradativamente até a defervescência e após 8 dias suspenderam o uso e interromperam. A paciente recebeu alta em boas condições. Já o segundo paciente, foi um

menino de 10 anos com histórico de febre alta a 5 dias dor abdominal com vômitos, cefaleia, erupção cutânea maculopapular e linfadenopatia cervical bilateral. Primariamente foi tratado com antibióticos pois não foram encontradas alterações significativas nos níveis de IgG-IgM-IgA e os esfregaços nasofaríngeos foram negativos para SARS-CoV-2. Entretanto as citocinas inflamatórias estavam aumentadas e ele desenvolveu repentinamente taquipneia e hipotensão. Administrou-se assim uma primeira dose de metilprednisolona IV 2 mg / kg e IVIG 2 g / kg. Após 48 horas, as condições clínicas e laboratoriais não melhoraram e iniciou-se anakinra 7 mg / kg /dia. Em <24 h, o paciente estava afebril, com melhora gradativa das condições clínicas e laboratoriais, Anakinra foi reduzido gradualmente e em 10 dias o paciente recebeu alta. Conclui-se assim que ambos os pacientes melhoraram suas condições clínicas após o início do anakinra, e nenhum evento adverso foi relatado. Infere-se também que IVIG e glicocorticoides devem permanecer na primeira linha. Contudo, devido ao risco de evolução rápida para miocardite ou choque recomendaram o uso Anakinra intravenoso em altas doses..

CONSIDERAÇÕES FINAIS

Foram encontradas evidências positivas acerca de casos que associam as crianças hospitalizadas por COVID-19 com a Síndrome Inflamatória Multissistêmica.

Dessa maneira, através das informações e dos casos coletados, ações mais focadas diante desses quadros infecciosos em crianças podem ser estabelecidos através de um diagnóstico mais precoce, assim como condutas e planos terapêuticos realizados com maior segurança em busca de uma menor morbimortalidade diante desses casos, que podem se apresentar desde com alterações cardíológicas como miocardites, insuficiência ventricular esquerda e dilatação da artéria coronária, assim como símile a Doença Kawasaki. Além disso, sugere possíveis tratamentos com o uso de interleucinas 1 (anakinra) em casos bem específicos relatados.

Portanto, além de uma vigilância mais abrangente no paciente pediátrico com COVID-19, para diagnóstico precoce e abordagem que minimizem a instalação da síndrome inflamatória multissistêmica, as abordagens terapêuticas também necessitam de maiores investigações.

REFERÊNCIAS

- Araújo, L M R et al. Síndrome De Tempestade De Citocinas Associada Ao Aumento Da Mortalidade Por COVID-19: Uma Revisão. In: I Congresso Brasileiro de Medicina e Saúde - online, 2020. Disponível em: <<https://www.doity.com.br/anais/cbmed/trabalho/161829>>. Acesso em: 02/05/2021 às 14:44
- Beaudry, J T. et al. Fatal SARS-CoV-2 Inflammatory Syndrome and Myocarditis in an adolescent: A case report. The Pediatric Infectious Disease Journal , [S. l.], p. 72-76, 2 fev. 2021.
- Soares, B S C, et al. COVID-19 grave: entenda o papel da imunidade, do endotélio e da coagulação na prática clínica. J. vasc. bras. [Internet]. 2020 [cited 2021 May 02] ; 19: e20200131. Available from: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1677-54492020000100414&lng=en. Epub Nov 16, 2020. <https://doi.org/10.1590/1677-5449.200131>.

- Campos L, Cardoso T, Martinez J, Almeida R, Silva R, Fonseca A, et al. Síndrome multissistêmica inflamatória pediátrica (PIMS) temporariamente relacionada ao SARS-CoV-2. *Resid Pediatr* 2020; 10. <https://doi.org/10.25060/residpediatr-2020.v10n2-348>.
- Correia, V M. et al. Manual de Condutas na COVID-19. 1 ed. Barueri [SP]: Manole, 2020.
- Cogan, E 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*, [S. l.], p. 1-9, 14 jul. 2020.
- De Faria, E C F et al. Multisyste Inflammatory Syndrome In A Child Associated With Coronavirus Disease 19 In The Brazilian Amazon: Fatal Outcome In An Infant. *Sociedade de Pediatria de São Paulo*, [S. l.], p. 1-7, 18 ago. 2020.
- Dolnikoff, M et al. SARS-CoV-2 in cardiac tissue of a child with COVID-19 -related multisystem inflammatory syndrome. *The Lancet*, [S. l.], p. 790-794, 20 ago. 2020.
- Greco, G Del et al. A Novel Pediatric Multisystem Inflammatory Syndrome During the COVID-19 Pandemic. *Pediatric Emergency Care*, [S. l.], p. 500-504, out. 2020.
- Jain, S et al. Myocarditis in Multisystem Inflammatory Syndrome in Children Associated With Coronavirus Disease 2019. *Cardiology in Review*, [S. l.], v. 28, n. 6, p. 308-311, nov. 2020.
- Jain, S et al. Multisystem Inflammatory Syndrome in Children With COVID-10 in Mumbai, India. *Research Paper*, [S. l.], p. 1015-1019, 9 ago. 2020.
- Johns Hopkins. Coronavirus resource center. 2021.
- Larissa B.M. et al. Síndrome inflamatória multissistêmica em crianças e adolescentes com COVID-19: uma revisão de literatura. *Journal of Infection Control*, vol. 9(3), p. 162-165, Jul-Set 2020.
- Paolera, S D et al. Case Report: Use of Anakinra in Multisystem Inflammatory Syndrome During COVID-19 Pandemic. *Frontiers in Medicine*, [S. l.], p. 1-6, 23 fev. 2021.
- Rauf, A et al. Multisystem Inflammatory Syndrome with Features of Atypical Kawasaki Disease during COVID-19 Pandemic. *The Indian Journal of Pediatrics*, [S. l.], p. 1-3, 28 maio 2020.
- Rodriguez-Gonzalez, M et al. New onset severe right ventricular failure associated with COVID-19 in a young infant without previous heart disease. *Cambridge University Press*, [S. l.], p. 1-4, 12 jun. 2020.
- Shahbaznejad, L et al. Clinical characteristics of 10 children with a pediatric inflammatory multisystem syndrome associated with COVID-19 in Iran. *BMC Pediatrics*, [S. l.], p. 1-12, 9 nov. 2020.
- Toubiana, J et al. Kawasaki-like multisystem inflammatory syndrome in children during the COVID-19 pandemic in Paris, France: prospective observational study. *The BMJ*, [S. l.], p. 1-7, 26 maio 2020.
- Vukomanovic, V et al. Kawasaki-like disease and acute myocarditis in the severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 pandemic - reports of three adolescents. *Bonsic J Basic Med Sci.*, [S. l.], p. 252-257, 4 ago. 2020
- William ORR, et al. Delayed Development of Coronary Dilatation in Suspected Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 Multisystem Inflammatory Syndrome: More Research Needed. *Critical Care Explorations*, [S. l.], p. 1-4, 12 abr. 2020.
- World Health Organization. Clinical management of COVID-19: interim guidance. 2021.