



CURSO DE MEDICINA

MARIA BEATRIZ NEVES DE SOUZA COSTA

**PERFIL EPIDEMIOLÓGICO DA SÍNDROME INFLAMATÓRIA MULTISSISTÊMICA
PEDIÁTRICA NO BRASIL E EUA: 2020-2021**

SALVADOR - BA

2023

MARIA BEATRIZ NEVES DE SOUZA COSTA

**PERFIL EPIDEMIOLÓGICO DA SÍNDROME INFLAMATÓRIA MULTISSISTÊMICA
PEDIÁTRICA NO BRASIL E EUA: 2020-2021**

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado ao Curso de Graduação em Medicina da Escola Bahiana de Medicina e Saúde Pública como requisito parcial para aprovação no 4º ano do curso de Medicina.

Orientador(a): Zilma Verçosa de Sá Ribeiro

Coorientador(a): Mary Gomes Silva

SALVADOR - BA

2023

AGRADECIMENTOS

Aos meus pais e irmãos por acreditarem em mim e tornarem possível a minha formação.

A toda a minha família, namorado e amigos por sempre estarem ao meu lado.

A minha orientadora Zilma Verçosa de Sá Ribeiro e a minha coorientadora Mary Gomes Silva por todo o apoio na escolha do tema e elaboração desse trabalho, bem como por todo o estímulo a aprimorá-lo cada vez mais.

RESUMO

Introdução: Os primeiros relatos da Síndrome Inflamatória Multissistêmica Pediátrica (SIM-P) associada ao SARS-CoV-2 ocorreram em abril de 2020 no Reino Unido. Logo em seguida os departamentos de saúde do Estados Unidos (EUA) e do Brasil estabeleceram sistemas de notificação obrigatória dos casos em seus países. **Objetivo:** Comparar o perfil epidemiológico da SIM-P no Brasil e nos EUA, bem como a sua prevalência, letalidade e distribuição geográfica. **Metodologia:** Estudo observacional, tipo transversal descritivo, agregado com dados secundários provenientes da Secretaria de Vigilância em Saúde do Brasil, do *Centers of Disease Control and Prevention* (CDC), do Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE) e do *United States Census Bureau*. Foram feitas análises descritivas da população pediátrica e dos adolescentes acometidos pela SIM-P, em ambos os países, no período de 2020 a 2021. **Resultados:** Foram registrados 1.412 casos da SIM-P no Brasil, indicando prevalência de 2,34 para cada 100.000 indivíduos e letalidade de 6%. 78,6% dos pacientes apresentaram evidência laboratorial de infecção por SARS-CoV-2. Foi constatada predominância do sexo masculino, da raça/cor parda e branca e a mediana de idade foi de 5 anos. São Paulo foi o estado com o maior número de notificações. Nos EUA foram relatados 5.973 casos, apresentando prevalência de 6,91 para cada 100.000 indivíduos e letalidade de 0,87%. 98% dos pacientes apresentaram critério laboratorial positivo de infecção por SARS-CoV-2. Observou-se maior acometimento no sexo masculino, na raça/cor negro, não hispânico, e branco, não hispânico, e a mediana de idade foi de 9 anos. Califórnia e Geórgia foram as jurisdições com maior quantidade de registros da síndrome. **Conclusões:** Apesar de apresentar menor prevalência da síndrome, o Brasil foi o país com maior letalidade, quando comparado aos EUA. Os perfis epidemiológicos de ambos os países convergem quanto ao sexo mais atingido, porém divergem com relação à raça/cor e mediana de idade. Foi constatado maior número de notificações por jurisdição nos EUA quando comparado às notificações por estados brasileiros. Em comparação com a literatura vigente, a mediana de idade brasileira foi inferior às relatadas e ambos os países indicaram incidência significativa na população branca ao contrário do que os estudos apontaram.

Palavras-chave: Infecções por Coronavírus. Síndrome de Resposta Inflamatória Sistêmica. SARS-CoV-2. COVID-19. Pediatria.

ABSTRACT

Introduction: The first reports of the Multisystem Inflammatory Syndrome in Children (MIS-C) associated with SARS-CoV-2 occurred in April 2020 in the United Kingdom. After that the health departments of the United States (USA) and Brazil implemented mandatory case reporting systems in their countries. **Objectives:** Compare the epidemiological profile of MIS-C in Brazil and the USA, as well as its prevalence, lethality and geographic distribution. **Methods:** Observational study, descriptive cross-sectional type, aggregated with secondary data from *Secretaria de Vigilância em Saúde do Brasil*, Centers of Disease Control and Prevention (CDC), *Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE)* and the United States Census Bureau. Descriptive analyzes were carried out on the pediatric population and adolescents affected by MIS-C, in both countries, from 2020 to 2021. **Results:** 1,412 cases of MIS-C were registered in Brazil, indicating a prevalence of 2.34 per 100,000 individuals and a lethality of 6%. 78.6% of patients had laboratory evidence of SARS-CoV-2 infection. There was a predominance of males, brown and White race/skin color and the median age was 5 years. São Paulo was the state with the highest number of notification. In the USA, 5,973 cases were reported, with a prevalence of 6.91 per 100,000 individuals and a lethality of 0.87%. 98% of patients had positive laboratory criteria for SARS-CoV-2. Most patients were male, black, non-Hispanic, and White, non-Hispanic, and the median age was 9 years. California and Georgia were the jurisdictions with most cases of the syndrome. **Conclusions:** Despite having a lower prevalence of the syndrome, Brazil was the country with the highest mortality when compared to the USA. The epidemiological profiles of both countries converge in terms of the sex most affected, but differ in terms of race/color and median age. A higher number of notifications by jurisdiction was found in the USA when compared to notifications by Brazilian states. In contrast to the current literature, the Brazilian median age was lower than those reported and both countries indicated a significant incidence in the white population, contrary to what the studies have suggested.

Keywords: Coronavirus Infections. Pediatric Multisystem Inflammatory disease, COVID-19 related. SARS-CoV-2. COVID-19. Pediatrics.

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO	7
2	OBJETIVOS	9
2.1	Geral:	9
2.2	Específicos:	9
3	REVISÃO DE LITERATURA	10
4	MÉTODOS	15
4.1	Desenho de estudo:	15
4.2	Local, duração e período do estudo:	15
4.3	População do estudo:	15
4.3.1	População alvo e acessível:	15
4.3.2	Critérios de Elegibilidade:	15
4.3.3	Fonte de dados:	17
4.3.4	Instrumento da coleta de dados:	17
4.4	Variáveis do estudo:	17
4.5	Plano de análise dos dados:	18
5	RESULTADOS	20
6	DISCUSSÃO	25
7	CONCLUSÕES	28
	REFERÊNCIAS	29

1 INTRODUÇÃO

Em 31 de dezembro de 2019, foram relatados em Wuhan, na China, os primeiros casos de pneumonia associados ao SARS-CoV-2¹. Desde então, a pandemia da COVID-19 trouxe consequências desastrosas para todo o mundo, totalizando, até a presente data (09/12/2021), 266.504.411 casos confirmados e 5.268.849 óbitos, segundo o painel da Organização Mundial de Saúde (OMS)².

O impacto maior da pandemia recaiu sobre os adultos acima de 60 anos, principalmente com comorbidades³, nos quais a complicação mais comum consiste no envolvimento pulmonar grave associado à insuficiência respiratória aguda, sendo frequente o acometimento de múltiplos órgãos, como o coração⁴. Os quadros graves costumam ocorrer a partir da segunda semana da infecção, quando a carga viral sofre declínio e os marcadores de inflamação costumam aumentar⁴.

Até então, acreditava-se que as crianças haviam sido relativamente poupadas pela doença, visto o menor acometimento nessa faixa etária e a predominância de casos leves⁵, marcados principalmente por sintomas respiratórios e gastrointestinais¹ que, na maioria das vezes, não necessitam de intervenção médica⁴. No entanto, mesmo que raros, existem crianças que evoluem para a Síndrome Respiratória Aguda Grave (SRAG) e requerem admissão na unidade de terapia intensiva com necessidade de suporte ventilatório⁶.

Em abril de 2020 foi detectada uma nova apresentação clínica possivelmente associada a uma complicação tardia da COVID-19³. Primeiro, foram relatados 8 casos no Reino Unido e, depois, quadros similares vieram a público em outros países, como Estados Unidos da América (EUA) e Brasil⁷. Em suma, observou-se estado agudo de hiperinflamação com acometimento de múltiplos órgãos e choque cardiovascular⁸, de modo a refletir manifestações já vistas na doença de Kawasaki completa e incompleta, bem como na síndrome do choque tóxico⁹. Dessa forma, foi definida nos EUA como *Multisystem Inflammatory Syndrome in Children (MIS-C)*, na Europa como *Pediatric Multisystem Inflammatory Syndrome temporally associated with COVID-19 (PIMS-TS)* e, no Brasil, como Síndrome Inflamatória Multissistêmica Pediátrica (SIM-P)¹⁰.

A doença de Kawasaki (DK) é uma rara vasculite pediátrica aguda, febril e autolimitada que acomete preferencialmente crianças jovens e apresenta predileção pelas artérias coronárias, podendo causar aneurismas.³ A sua causa permanece desconhecida, mas há suspeita que esteja relacionada a uma infecção prévia ou ativa. Embora exista correlação laboratorial e epidemiológica da SIM-P com a COVID-19, as evidências fisiopatológicas são inconclusivas com relação à sua causalidade. De forma geral, a SIM-P apresentou níveis mais elevados das taxas de envolvimento cardíaco e maior incidência em crianças acima dos 5 anos, quando comparada à DK⁴. Sugere-se que SARS-COV-2 pode agir como gatilho ou imunomodulador para a tempestade de citocinas envolvendo células imunes inatas e adaptativas¹¹.

A SIM-P costuma ocorrer semanas após a infecção pelo SARS-CoV-2¹⁰ e tende a acometer dois ou mais órgãos/sistemas, dentre eles gastrointestinal, hematológico, renal, respiratório e neurológico, apresentando predominância do comprometimento cardiovascular (miocardite, pericardite, valvulite e alteração de coronária)⁷. Nos exames laboratoriais, constata-se elevação dos marcadores de coagulopatia e das provas de atividade inflamatória e de disfunção miocárdica, como troponina e NT- pró BNP elevadas⁷. Essa condição é rara, potencialmente grave e com frequência requer internação em unidade de terapia intensiva pelo acometimento cardiovascular com necessidade de suporte hemodinâmico, podendo evoluir para óbito¹⁰.

Diante disso, por se tratar de uma apresentação recente e imprecisa quanto à sua causalidade e caracterização, faz-se relevante avaliar a sua relação com a COVID-19 e o seu impacto na morbimortalidade na infância e adolescência, a fim de investigar a existência de padrões epidemiológicos específicos, assim como evidências clínicas que suportem o conceito de uma nova doença inflamatória sistêmica resultante de uma resposta imune exagerada ao SARS-COV-2.

Com esse entendimento, esse estudo busca verificar se há diferença entre o perfil epidemiológico da Síndrome Inflamatória Multissistêmica Pediátrica no Brasil e nos Estados Unidos, no período de 2020 a 2021, por serem os países com disponibilidade de dados detalhados e atualizados frequentemente, bem como por estarem em diferentes graus de desenvolvimento.

2 OBJETIVOS

2.1 Geral:

Comparar o perfil epidemiológico da Síndrome Inflamatória Multissistêmica Pediátrica no Brasil e nos Estados Unidos

2.2 Específicos:

- Identificar a prevalência da SIM-P no Brasil e nos Estados Unidos
- Verificar a letalidade da SIM-P na população estudada
- Verificar a distribuição geográfica dos casos por estados e territórios

3 REVISÃO DE LITERATURA

Em 27 de abril de 2020, o Serviço Nacional de Saúde da Inglaterra (NHS) transmitiu um alerta sobre casos graves de crianças que apresentaram um quadro clínico característico de Doença de Kawasaki (DK) incompleta e Síndrome do Choque Tóxico, sendo que alguns desses pacientes testaram positivo para COVID-19^{12,13}. Nesse mesmo dia, o primeiro caso de DK com infecção concomitante de COVID-19 já havia sido descrito em uma criança de seis meses pela Academia Americana de Pediatria em um *preprint*, oficialmente publicado depois, em 7 de julho do mesmo ano¹⁴.

Em 6 de maio, um estudo publicou oito casos de crianças britânicas com apresentações similares, envolvendo dentre elas um óbito. Como constatado, duas crianças testaram positivo para SARS-CoV-2, três testaram negativo e as outras três testaram negativo, mas foram expostas previamente a casos da doença¹⁵. Em 4 de maio, o Departamento de Saúde de Nova York havia feito um alerta sobre a doença e solicitou notificação imediata dos casos no estado¹⁶. Até 10 de maio, foram relatados 85 casos similares, incluindo três óbitos comprovados e dois sob investigação¹⁷.

Em sequência, outros países, como Itália^{18,19}, França^{9,20}, Espanha²¹ e Índia^{22,23} também relataram casos parecidos. À medida que os relatos chegaram na América Latina²⁴⁻²⁹, o Ministério da Saúde, por meio da Secretaria de Vigilância em Saúde, implementou, em 24 de julho de 2020, o monitoramento dos casos brasileiros, através de um formulário eletrônico no sistema REDCap, o qual também garantia notificação retroativa de casos identificados antes da sua implementação^{30,31}.

Essa síndrome caracterizada por hiperinflamação e envolvimento de múltiplos órgãos, com apresentação clínica similar à Doença de Kawasaki e Síndrome do Choque Tóxico, e aparentemente relacionada à COVID-19^{23-29,32-37}, foi primeiramente definida na Europa como *Pediatric Multisystem Inflammatory Syndrome temporally associated with COVID-19 (PIMS-TS)*³⁸. Posteriormente, nos Estados Unidos ficou conhecida como *Multisystem Inflammatory Syndrome in Children (MIS-C)*³⁹ e, no Brasil, como Síndrome Inflamatória Multissistêmica Pediátrica (SIM-P) potencialmente associada à COVID-19³¹.

As características demográficas associadas ao quadro ainda apresentam divergências, uma vez que um conjunto de pesquisas atribuem a idade média de 7 a 10 anos aos pacientes com SIM-P^{26,32,33,37,40-45}, enquanto outros estabelecem uma média etária mais baixa, na faixa dos 3 aos 6 anos^{25,27,29}. A grande maioria aponta predominância do sexo masculino e, até o momento, foi observado maior incidência em crianças hispânico/latinas e negras, quando comparado à brancas e asiáticas^{15,26,32,33,37,40,43}, mas a razão para essa predominância é desconhecida⁴⁶. Associado a isso, a maioria dos pacientes acometidos são previamente saudáveis e dentre a minoria com comorbidades, obesidade e asma são as mais comuns^{15,33,37,40,43}.

Os pacientes diagnosticados com SIM-P costumam apresentar febre persistente acima de 38°C no momento da admissão, com duração variável e frequentemente igual ou superior a 4 dias^{33-35,37,41,42,47}, bem como acometimento de pelo menos 3 ou 4 sistemas^{4,41,42,47}. Observa-se predominância do acometimento cardiovascular com taquicardia, hipotensão, miocardite e diminuição da fração de ejeção do ventrículo esquerdo^{9,33,35,41}. O envolvimento gastrointestinal também frequente, destaca-se por dor abdominal, diarreia, náuseas e/ou vômitos^{27,40,42,44,47,48}, além de alguns casos de abdome agudo nos quais foram realizadas laparotomia exploratória com achados de peritonite ou linfadenite mesentérica^{9,49}. Concomitantemente, os sintomas dermatocutâneos se assemelham aos critérios para doença de Kawasaki, como rash cutâneo, conjuntivite não purulenta, lábios vermelhos e rachados, língua de morango, edema periférico em mãos ou pés e linfadenopatia^{9,27,37,40,50}.

Muitos pacientes também apresentam sintomas neurológicos como cefaleia, irritabilidade, letargia e encefalopatia^{9,27,40,42,49}, bem como sintomas respiratórios, dentre eles coriza, odinofagia, tosse, dispneia e/ou queda da saturação^{24,26,27,40,47}. Uma grande parte da população em estudo apresenta instabilidade hemodinâmica e evolui com choque cardiogênico, decorrente do acometimento cardíaco, ou distributivo, secundário à inflamação e vasodilatação sistêmicas^{35,50}.

Com relação aos achados laboratoriais, observou-se elevação dos marcadores inflamatórios, tais como proteína C-reativa (PCR), procalcitonina (PCT), taxa de hemossedimentação (VHS), ferritina e IL-6^{9,47-50}. Em alguns casos, também foram

identificados hiponatremia, hipoalbuminemia, lesão renal aguda e derrames serosos (pleural, pericárdico, peritoneal)^{9,49}. Sobre as alterações hematológicas, destacaram-se aumento do D-dímero e do fibrinogênio, leucocitose, neutrofilia, linfopenia e valores normais ou baixos de eritrócitos e plaquetas^{9,47-50}. Além disso, também foi constatado elevação das provas de disfunção miocárdica, troponina e NT-pro BNP^{4,9,48-50}.

Concomitantemente, nos exames de imagem, os principais achados radiográficos e tomográficos do tórax estiveram relacionados à inflamação das vias aéreas e edema pulmonar, visualizados como infiltrado intersticial e opacidade^{9,33,45,51,52}. No ecocardiograma, foram detectados miocardite, derrame pericárdico, aneurisma de artéria coronária, disfunção ventricular e valvulopatia^{4,9,27,33,41,42,45,47,50-52}. Já nos exames abdominais, incluindo ultrassonografia e tomografia, observou-se inflamação extensa, principalmente na fossa ilíaca direita, com sinais de linfadenopatia e espessamento da parede intestinal, bem como hepatomegalia e esplenomegalia^{33,41,49,51}.

Segundo os estudos realizados até então, a maioria das crianças e adolescentes com SIM-P apresentam sinais de infecção atual (RT-PCR positivo ou IgM reativo) ou prévia pelo SARS-CoV-2, sendo mais frequente o resultado de RT-PCR negativo e sorologia positiva, seja previamente, no momento da admissão ou durante a hospitalização, com predominância de IgG reativo^{18,26,28,32-35,37,41-44}. Esse padrão sugere, por sua vez, que a manifestação da síndrome costuma ocorrer 4 a 6 semanas após a infecção ou exposição ao vírus^{28,46,47,50,53,54}, apesar de que com a atual disseminação de vacinas esse critério deve ser analisado com cautela⁵⁵. Além disso, mesmo aqueles que apresentam resposta negativa em ambos os testes costumam apresentar padrão de infecção pulmonar similar à COVID-19 na tomografia computadorizada de tórax.^{34,35}

A fisiopatologia da SIM-P permanece inconclusiva^{54,56}. As manifestações clínicas similares à Doença de Kawasaki levantaram hipóteses de uma correlação entre ambas^{54,57,58}, uma vez que a DK é uma vasculite sistêmica pediátrica aguda e autolimitada caracterizada por febre persistente há 5 dias e pelo menos quatro dos cinco critérios clínicos para o seu diagnóstico, incluindo rash cutâneo, conjuntivite, envolvimento mucocutâneo e acometimento cardíaco^{14,54,56,58-60}, sendo a principal causa de doença cardíaca adquirida na infância em países desenvolvidos⁵⁸⁻⁶⁰.

Quando não preenche todos os critérios diagnósticos é chamada de Doença de Kawasaki incompleta⁵⁹. Costuma acometer crianças com ascendência asiática, do sexo masculino e com idade menor do que 5 anos^{54,56,58-60}. A sua causa permanece desconhecida, mas sugere-se que seja fruto de um gatilho infeccioso em pacientes geneticamente predispostos, tendo também sazonalidade entre o inverno e a primavera⁵⁸⁻⁶⁰.

Todavia, essa associação causal permanece em aberto devido às diferenças epidemiológicas entre ambas, destacando-se idade e raça/cor, bem como a presença de sintomas gastrointestinais, choque e coagulopatia na SIM-P, pouco vistos na KD^{46,54,56,59,60}. Associado a isso, os estudos demonstraram um padrão hiperinflamatório parecido, mas divergências nas células T, nos mediadores inflamatórios (destaque para IL-6 na SIM-P) e nos níveis de biomarcadores, sugerindo um padrão imunopatológico mais difuso na SIM-P^{13,54,57}.

Até o momento, a teoria causal mais aceita para a SIM-P é que ela é fruto da desregulação da resposta imune ao SARS-CoV-2 e não da ação direta do vírus, visto que representa uma síndrome pós-infecciosa e que responde bem ao tratamento com imunoglobulinas e anti-inflamatórios, se comparado à utilização de antivirais^{54,56,58}.

Na COVID-19, foi observado que o imunocomplexo formado pelo anticorpo anti-spike e a proteína Spike do SARS-CoV-2 é capaz de induzir a ativação macrófágica e a liberação de proteínas pró-inflamatórias⁶¹ e, ao verificar o padrão de resposta presente na SIM-P, constata-se elevação significativa dos mediadores inflamatórios com ativação de linfócitos e células mieloides em direção à periferia, bem como alta expressão dos anticorpos IgG, sugerindo um estado inflamatório IgG mediado^{13,56,58}.

O mecanismo dessa resposta imunológica acentuada perpassa por quatro possibilidades: 1) mimetismo molecular resultando em autoanticorpos; 2) reconhecimento dos antígenos virais nas células infectadas; 3) formação de complexos imunes com ativação da cascata de inflamação; 4) ativação das células imunes por superantígenos virais⁵⁸.

Em contrapartida, apesar do padrão imunológico da SIM-P apresentar características semelhantes ao da COVID-19 em crianças, apresenta diferenças quanto às

quimiocinas únicas (CXCL5, CXCL11, CXCL1 e CXCL6), citocinas (IL-17A, CD40 e IL-6), distribuição dos subconjuntos das células T e frequência das células NK, podendo ser classificada como uma fisiopatologia distinta⁵⁶.

Com base nos casos relatados, a maioria dos pacientes com SIM-P possuem uma média de internação hospitalar de 5 a 10 dias, sendo que mais da metade necessita de internação em Unidade de Terapia Intensiva^{33,34,40,41,62}. Boa parte desses pacientes evoluem com hipotensão e choque, necessitando de reposição volêmica e drogas inotrópicas^{25,33,34,40,62}. Uma quantidade significativa demanda suporte ventilatório, podendo ser submetida à ventilação mecânica, intubação e, raramente, à Terapia de Oxigenação por Membrana Extracorpórea (ECMO)^{33,34,40,62}.

As imunoglobulinas intravenosas (IVIG) são os fármacos mais utilizados no manejo da SIM-P. Em segundo estão os glicocorticoides, os quais podem ser administrados em combinação com a IVIG desde a primeira linha de tratamento ou administrados apenas como segunda linha de tratamento em caso de choque ou manifestações refratárias⁵⁵. Terapias biológicas (inibidores de interleucinas 1 e 6) são alternativas de associação a IVIG quando há contraindicação de corticoides ou podem ser utilizadas como segunda linha de tratamento diante de um caso refratário à combinação IVIG e glicocorticoide⁵⁵. Não foi constatado o benefício dos antivirais, de modo que seu uso é restrito para os casos graves e com infecção viral ativa⁶². Por fim, o uso de antiplaquetários (baixa dose de ácido acetilsalicílico) é recomendado em todos os pacientes sem evidência ou risco de sangramento⁵⁵, no entanto, a administração de anticoagulantes ainda permanece inconclusiva, restringindo-se a pacientes com grande aneurisma coronariano ou disfunção ventricular avançada^{55,62}.

A taxa de mortalidade da síndrome é baixa, variando de 2% a 7%, de modo que a maioria dos pacientes desenvolvem com a resolução do quadro, com diminuição dos marcadores inflamatórios e recuperação da função cardíaca^{27,32-35,40}. No entanto, em uma minoria foi constatada a presença de lesões residuais como insuficiência renal aguda^{35,40}, de leve a moderada disfunção sistólica do ventrículo esquerdo³⁴ e aneurisma de artéria coronária.⁵⁰

4 MÉTODOS

4.1 Desenho de estudo:

Estudo Observacional, tipo transversal descritivo, agregado com dados secundários.

4.2 Local, duração e período do estudo:

O estudo faz a análise de populações do Brasil e dos Estados Unidos no período de 2020 a 2021. A coleta dos dados de SIM-P foi realizada no mês de dezembro do ano 2021 e os dados referentes às populações pediátricas de ambos os países foram obtidos no mês de setembro do ano 2022.

4.3 População do estudo:

População pediátrica e adolescentes acometidos pela Síndrome Inflamatória Multissistêmica Pediátrica no Brasil e nos Estados Unidos no período de 2020-2021.

4.3.1 População alvo e acessível:

População alvo: População com Síndrome Inflamatória Multissistêmica Pediátrica.

População acessível: População pediátrica brasileira com SIM-P descrita no Boletim Epidemiológico número 91 do Ministério da Saúde e população pediátrica estadunidense com MIS-C registrados no monitoramento do *Centers of Disease Control and Prevention (CDC)*.

4.3.2 Critérios de Elegibilidade:

Critérios de inclusão: Para a população brasileira foram utilizados idade < 20 anos e quadro clínico confirmado de SIM-P segundo os critérios diagnósticos da definição de caso do Ministério da Saúde, adaptada da versão da OMS⁶³, que considera os casos hospitalizados ou óbitos na faixa etária de 0 a 19 anos com presença de:

- a) Febre elevada ($\geq 38^{\circ}\text{C}$) e persistente (≥ 3 dias);
- b) Evidência de COVID-19 (biologia molecular, teste antigênico ou sorológico positivos) ou história de contato com caso da doença;

- c) Marcadores de inflamação elevados, como VHS, PCR ou procalcitonina;
- d) 2 ou mais dos seguintes sinais e/ou sintomas:
 - Conjuntivite não purulenta ou erupção cutânea bilateral ou sinais de inflamação mucocutânea (oral, mãos ou pés);
 - Hipotensão arterial ou choque
 - Manifestação de disfunção miocárdica, pericardite, valvulite ou anormalidade coronárias, incluindo achados ecocardiográficos, elevação de troponina ou de NT-proBNP;
 - Evidência de coagulopatia, como elevação de TP, TTPa ou D-dímero;
 - Manifestação gastrointestinal aguda, como diarreia, vômito ou dor abdominal
- e) Afastamento de outra causa de origem infecciosa óbvia de inflamação, tal qual sepse bacteriana e síndromes de choque estafilocócica ou estreptocócica.

Para a população estadunidense foram utilizados idade < 21 anos e quadro clínico confirmado de MIS-C segundo os critérios diagnósticos da definição de caso do CDC³⁹, a qual inclui o indivíduo com idade < 21 anos portador de febre ($\geq 38^{\circ}\text{C}$) de duração $\geq 24\text{h}$, em evidência de doença clínica grave que requer hospitalização, bem como:

- a) Envolvimento de pelo menos 2 sistemas (cardíaco, renal, respiratório, gastrointestinal, dermatológico ou neurológico);
- b) Pelo menos uma evidência laboratorial de inflamação semelhante a elevação de PCR, VHS, fibrinogênio, procalcitonina, D-dímero, ferritina, lactato desidrogenase (LDH) ou interleucina-6, elevação do número de neutrófilos, redução de linfócitos ou hipoalbuminemia;
- c) Nenhum outro diagnóstico plausível;
- d) Evidência positiva de infecção recente ou atual por SARS-CoV-2 (RT-PCR, sorologia ou teste antigênico) ou exposição a COVID-19 nas primeiras 4 semanas desde o aparecimento dos sintomas.

As definições permitem a inclusão dos casos que preenchem os critérios totais ou parciais para a síndrome de Kawasaki ou Choque tóxico e se encaixam nos critérios da SIM-P/MIS-C.

Critérios de exclusão: Itens que constam em apenas uma das duas fontes de dados sobre SIM-P e que não permitem a comparação entre ambos os países, a exemplo de sinais e sintomas, tratamento, comorbidades, distribuição diária dos casos e distribuição geográfica dos óbitos.

4.3.3 Fonte de dados:

Os dados sobre a SIM-P foram obtidos por meio do Boletim Epidemiológico de número 91, disponibilizado pela Secretaria de Vigilância em Saúde do Brasil⁶³, e do Monitoramento de dados de COVID pelo Departamento de Saúde dos Estados Unidos, disponibilizado pelo *Centers of Disease Control and Prevention (CDC)*⁶⁴. As populações pediátricas totais de cada um dos dois países foram obtidas a partir de projeções populacionais do Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE) para o ano de 2021⁶⁵ e do último censo estadunidense realizado em 2020 pelo *United States Census Bureau*⁶⁶.

4.3.4 Instrumento da coleta de dados:

Os dados de SIM-P provenientes dos Estados Unidos foram extraídos na forma de planilhas do Excel disponibilizadas para download no sistema de Monitoramento de dados de COVID do CDC, enquanto os dados brasileiros coletados do Boletim Epidemiológico de número 91 foram organizados em formulário construído em planilha no Excel. Ambos tiveram como referências as variáveis estabelecidas no item 4.4. Os dados gerais da população pediátrica americana divulgados pelo *United States Census Bureau* foram organizados em formulário construído em planilha no Excel, enquanto os brasileiros foram transferidos do banco de dados DATASUS na forma de planilha do Excel disponível para download.

4.4 Variáveis do estudo:

Variáveis categóricas: Sexo, cor/raça, país, estado, sorologia positiva para COVID-19, contato epidemiológico com COVID-19, idade.

Variáveis numéricas: Casos de SIM-P, óbitos de SIM-P, população pediátrica total.

A população pediátrica total do Brasil (população < 20 anos) em 2021 foi obtida por meio do Departamento de Informática do Sistema Único de Saúde do Brasil (DATASUS), através da categoria de dados demográficos e socioeconômicos, considerando a projeção da população do Brasil por sexo e idade simples. A população pediátrica total dos Estados Unidos (< 21 anos) foi obtida indiretamente a partir da subtração da população total do país (326.569.308) pela população \geq 21 anos de idade (240.169.127), fornecidas pelo último censo de 2020 da *United States Census Bureau*.

4.5 Plano de análise dos dados:

Os dados foram armazenados, processados e analisados no programa Excel do pacote office 365, fornecido pela Escola Bahiana de Medicina e Saúde Pública através de pacote empresarial.

Foram realizadas análises descritivas, utilizando-se tabelas com número absoluto (n) e percentuais (%), frequência relativa (%), para apresentação das variáveis categóricas. Medidas de tendência central e de dispersão serviram para expressar variáveis quantitativas. Para as variáveis contínuas foram calculados média e desvio padrão, nos dados com distribuição normal ou simétrica, bem como mediana e amplitude interquartil (intervalo interquantil), nos dados com distribuição assimétrica ou anormal. A simetria e assimetria, por sua vez, foi observada por meio da análise da distribuição das variáveis no gráfico do histograma.

Em virtude das diferenças classificatórias utilizadas por ambos os países, foi optado por utilizar tabelas individuais para cada variável, a fim de tornar os dados mais fidedignos. Na maioria dos casos foram mantidas as categorias originais, com exceção dos valores absolutos de casos acumulados de SIM-P por UF de residência no Brasil, os quais foram adaptados para os intervalos utilizados pelos dados estadunidenses, com o objetivo de facilitar a comparação. Para a padronização dos valores percentuais calculados na análise das variáveis foi feito arredondamento para uma casa decimal com base nas normas de apresentação tabular do IBGE. O arredondamento dos números absolutos nas situações em que foram provenientes de cálculo percentual também foi baseado na mesma regra. Quando presente, o número de indivíduos que não informaram uma determinada variável está indicado na

respectiva tabela, seja em uma categoria específica ou como observação na sua parte inferior.

5 RESULTADOS

Os dados brasileiros representam as manifestações da doença desde março de 2020, quando teve início os sintomas do primeiro caso confirmado, até 27 de novembro de 2021, término da semana epidemiológica de número 47⁶⁷. Nesse período de 21 meses, foram notificados 2.435 casos suspeitos da SIM-P, dos quais 1.412 retratam os casos confirmados, 775 foram descartados por não preencherem os critérios de definição do caso ou por se encaixarem melhor em outro diagnóstico e 268 permaneciam em investigação. Com base na projeção da população pediátrica total do país no ano 2021, correspondente a 60.359.871 indivíduos, foi possível observar que a síndrome apresentou prevalência de 2,34 para cada 100.000 indivíduos, sendo que dos casos confirmados, 85 evoluíram para óbito, de maneira a indicar uma letalidade de 6%.

Os dados estadunidenses configuram os casos da síndrome reportados pelos departamentos de saúde de cada jurisdição, de meados de maio de 2020 até 30 de novembro de 2021, dia da última atualização dos dados divulgados no período de estudo. Nesse intervalo de 19 meses, foram constatados 5.973 casos confirmados da MIS-C, sendo que uma quantidade não divulgada de pacientes adicionais estava sob investigação e poderiam ser acrescidos ao número de casos confirmados ou excluídos, se identificado outro diagnóstico plausível. A população pediátrica total aproximada do ano de 2021 foi baseada no último censo realizado pela United States Census Bureau em 2020, o qual indicou uma população de 86.400.181 indivíduos, concluindo-se que a doença apresentou prevalência de 6,91 para cada 100.000 indivíduos. Consoante a isso, dos casos confirmados foram identificados 52 óbitos provocados pela doença, resultando na letalidade de 0,87% no país.

Dos 1.412 casos brasileiros, 78,6% (1.110) apresentaram evidência laboratorial de infecção pelo SARS-CoV-2, enquanto os outros 21,4% (302) foram enquadrados pelo critério clínico-epidemiológico. Sobre os 5.973 casos dos Estados Unidos, a evidência laboratorial positiva esteve presente em 98% (5.854) das crianças e adolescentes e os 2% (119) restantes apresentaram histórico de contato próximo com caso confirmado de COVID-19 (Tabela 1).

Tabela 1 – Casos de SIM-P segundo critérios de confirmação para COVID-19, Brasil e EUA, dezembro de 2021. Salvador, Bahia 2022.

Variáveis	Brasil		EUA	
	(N = 1412)		(N = 5973)	
	n	(%)	n	(%)
Evidência laboratorial positiva	1110	78,6	5854	98,0
Contato clínico-epidemiológico	302	21,4	119	2,0

Fontes: Secretaria de Vigilância em Saúde do Brasil e *Centers of Disease Control and Prevention (CDC)*.

Quanto ao perfil do paciente com SIM-P no Brasil, foi observada predominância do sexo masculino, totalizando 57,6% (Tabela 2). Com relação à raça/cor da pele, destacou-se a parda (36%) e a branca com 35,8% (Tabela 3). O maior número de casos ocorreu na faixa etária de 1 a 4 anos, seguido da faixa etária de 5 a 9 anos, de maneira que ambas corresponderam a 65,4% dos casos (Tabela 4) e a mediana da idade foi de 5 anos.

Tabela 2 – Casos de SIM-P segundo sexo, Brasil e EUA, dezembro de 2021. Salvador, Bahia 2022.

Variáveis	Brasil		EUA	
	(N = 1412)		(N = 3600)	
	n	(%)	n	(%)
Masculino	814	57,6	2167	60,2
Feminino	598	42,4	1433	39,8

Fontes: Secretaria de Vigilância em Saúde do Brasil e *Centers of Disease Control and Prevention (CDC)*.

Nota: O sexo não foi reportado em 2373 dos 5973 casos dos estados unidos. Logo, o N foi considerado 3600, a quantidade de pacientes que declararam o sexo.

Nos Estados Unidos, também foi constatado maior impacto no sexo masculino, o qual representou 60,2% dos casos (Tabela 2). Sobre a raça/cor da pele houve equivalência percentual no acometimento das classificações negro, não hispânico, e branco, não hispânico, ambas com 32,2% dos casos, seguidas da classificação hispânico/latino com 27,5% (Tabela 3). A faixa etária mais notificada foi de 5 a 11 anos, com diferença

de 24,3% para o segundo lugar, de 1 a 4 anos, e de 25% para o terceiro lugar, de 12 a 15 anos (Tabela 4). A mediana da idade foi de 9 anos.

Tabela 3 – Casos de SIM-P segundo classificação brasileira e estadunidense de raça/cor, Brasil e EUA, dezembro de 2021. Salvador, Bahia 2022.

Raça/cor segundo classificação brasileira	Brasil (N = 1412)		Raça/cor segundo classificação estadunidense	EUA (N = 5973)	
	n	%		n	%
Preta	70	5,0	Negro, não hispânico	1811	32,2
Branca	506	35,8	Branco, não hispânico	1811	32,2
Parda	508	36,0	Hispânico/Latino	1547	27,5
Indígena	5	0,4	Outro, não hispânico	197	3,5
Amarela	2	0,2	Asiático, não hispânico	141	2,5
Não informado	321	22,7	Índio americano/nativo do Alaska	<56	< 1
			Nativo do Havaí/outra ilha do Pacífico	<56	< 1
			Raça múltipla, não hispânico	<56	< 1
			Não informado	349	5,8

Fontes: Secretaria de Vigilância em Saúde do Brasil e *Centers of Disease Control and Prevention (CDC)*.

Tabela 4 – Casos de SIM-P segundo classificação brasileira e estadunidense de faixa etária, Brasil e EUA, dezembro de 2021. Salvador, Bahia 2022.

Faixa Etária segundo classificação brasileira	Brasil (N = 1412)		Faixa Etária segundo classificação estadunidense	EUA (N = 5973)	
	n	%		n	%
<1 ano	162	11,5	< 1 ano	158	3,3
1-4 anos	473	33,5	1-4 anos	989	20,7
5-9 anos	451	31,9	5-11 anos	2151	45,0
10-14 anos	284	20,1	12-15 anos	956	20,0
15-19 anos	42	3,0	16-20 anos	526	11,0
Não informado	0	0,0	Não informado	1194	20,0

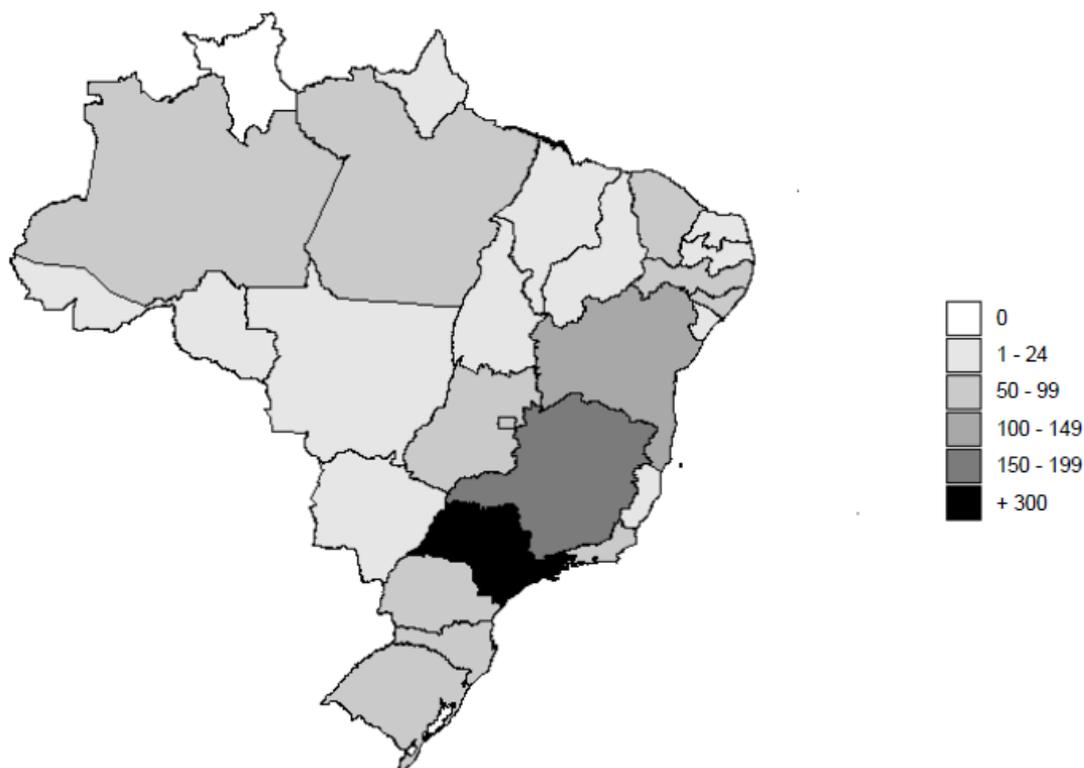
Fontes: Secretaria de Vigilância em Saúde do Brasil e *Centers of Disease Control and Prevention (CDC)*.

Ao analisar a distribuição dos casos acumulados de SIM-P nos 26 estados brasileiros, foi possível observar que São Paulo obteve o maior número de casos (322), enquanto no outro extremo Roraima foi a única região sem notificações da síndrome. No

panorama geral, a maioria dos estados obtiveram em torno de 1 a 24 casos (12 estados) ou 50 a 99 casos (8 estados). Depois de São Paulo, destacaram-se Minas Gerais e Bahia com 173 e 111, respectivamente (Figura 1).

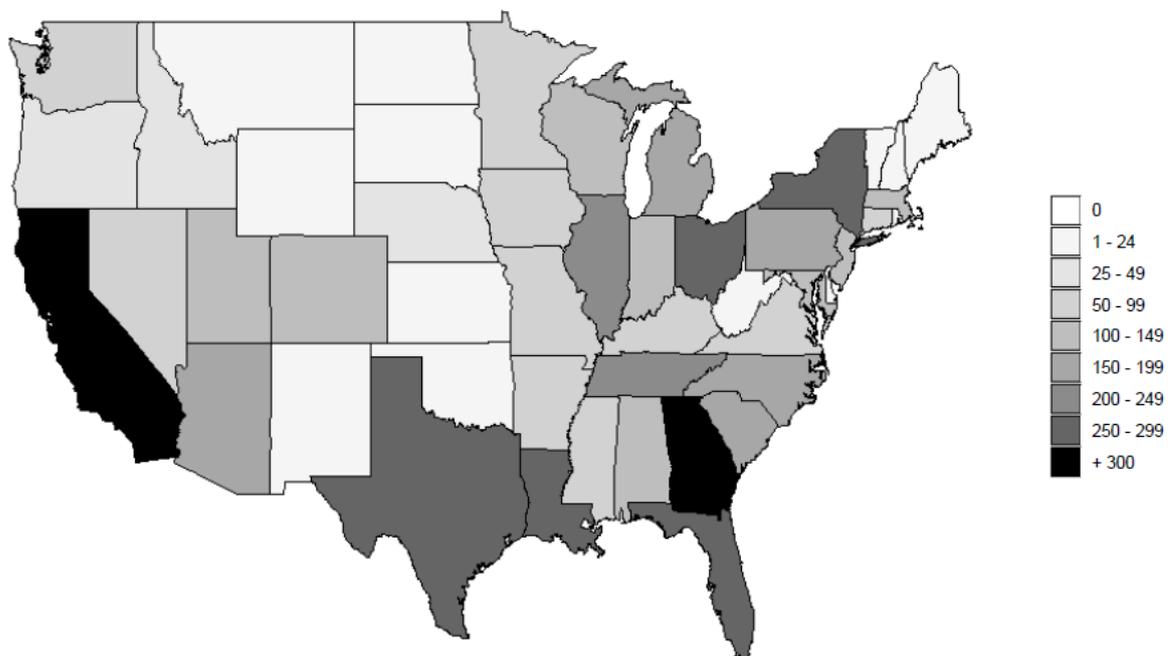
Na análise das 60 jurisdições dos Estados Unidos, Califórnia e Geórgia predominaram com 300 ou mais casos. Por outro lado, 7 das 60 não tiveram notificações da MIS-C. No geral, a maior parte das jurisdições também tiveram cerca de 1 a 24 casos (16 jurisdições) ou 50 a 99 casos (10 jurisdições), no entanto, foi observado um maior número de jurisdições com intervalos maiores de notificações: 5 no intervalo de 250 a 299, 2 no intervalo de 200 a 249, 6 no intervalo de 150 a 199 e 8 no intervalo de 100 a 149 casos (Figura 2).

Figura 1 – Distribuição dos casos acumulados de SIM-P por UFs de residência, Brasil, dezembro de 2021. Salvador, Bahia 2022.



Fonte: Secretaria de Vigilância em Saúde do Brasil.

Figura 2 – Distribuição dos casos acumulados de MIS-C por jurisdições, EUA, dezembro de 2021. Salvador, Bahia 2022.



Fonte: *Centers of Disease Control and Prevention (CDC)*.

6 DISCUSSÃO

Com base nos dados coletados no período de 2020 a 2021, foi possível observar algumas semelhanças e diferenças ao se comparar o perfil epidemiológico da Síndrome Inflamatória Multissistêmica Pediátrica no Brasil e nos Estados Unidos.

Na análise dos indicadores de saúde, constatou-se uma prevalência quase três vezes superior nos EUA, o que, por sua vez, não foi acompanhado pela taxa de letalidade, a qual demonstrou ser aproximadamente seis vezes menor quando comparada à brasileira. O aumento da prevalência talvez possa ser explicado pela diferença populacional de 119 milhões de pessoas entre ambos os países^{68,69}, o que poderia acarretar no aumento do número de casos. No entanto, o contraste com relação ao número de óbitos faz levantar questionamentos acerca das distinções entre os graus de desenvolvimento e os sistemas de saúde das nações em estudo, bem como a possibilidade de subnotificação.

Nesse sentido, é importante evidenciar que a classificação do grau de desenvolvimento econômico e a qualidade de vida de um país é determinada pelo Índice de Desenvolvimento Humano (IDH), o qual se torna ideal à medida em que se aproxima de 1⁷⁰. Conforme o relatório de Desenvolvimento Humano 2021/2022 publicado pelo Programa das Nações Unidas para o Desenvolvimento (PNUD), enquanto os Estados Unidos ocupam a 21ª posição no ranking de 191 países, com IDH de 0,921, o Brasil ocupa a posição 87, com um IDH de 0,754⁷¹. Essa diferença de desenvolvimento, por conseguinte, evidencia desigualdades que podem repercutir no âmbito socioeconômico e no cuidado à saúde ofertado em ambos os países.

Outro fator a ser levado em consideração são as diferenças da organização dos seus respectivos sistemas de saúde pública. No Brasil, a saúde é garantida pelo Sistema Único de Saúde (SUS), uma rede pública nacional que confere a todo cidadão acesso à saúde nos seus diferentes níveis de complexidade⁷². Todavia, na prática o sistema apresenta limitações devido ao subfinanciamento e a alta demanda⁷³. Nos Estados Unidos, por sua vez, o sistema de saúde é essencialmente particular, de modo que os cidadãos precisam arcar com os custos dos atendimentos ou contratar planos de saúde privados, sendo que para aqueles abaixo da linha da pobreza ou idosos a alternativa é tentar participar de um plano assistencialista, os quais apresentam exigências que restringem o seu acesso^{74,75}.

Concomitantemente, no período da pandemia de COVID-19 diversos estudos brasileiros apontaram que o número de casos da doença superava o número de casos nacionais oficialmente reportados⁷⁶⁻⁸⁰. Esse cenário foi associado ao baixo índice de testagem por milhão de habitantes⁸¹ que devido às dificuldades operacionais, baixa disponibilidade do RT-PCR e atraso para a entrega dos resultados, teve os seus esforços direcionados apenas para a testagem dos casos mais graves e da população de alto-risco^{76,80}. Dessa maneira, é importante levantar a possibilidade desse cenário refletir nos dados obtidos sobre a SIM-P, visto que o maior índice de testagem dos EUA⁸¹ pode ter influenciado na identificação dos casos da síndrome e, por conseguinte, no número elevado de registros quando comparado ao Brasil. Dessa forma, é igualmente importante levantar a possibilidade de que os dados brasileiros sejam superiores aos encontrados visto a constatada subnotificação.

A disponibilidade de vacinas poderia ser outro questionamento com potencial para interferir na interpretação dos resultados do estudo. Entretanto, no período da coleta dos dados da pesquisa a aplicabilidade da vacinação ainda não era significativa na população pediátrica visto que a sua autorização para crianças entre 5 e 11 anos ocorreu entre novembro de 2021 nos EUA⁸² e janeiro de 2022, no Brasil⁸³. Também a liberação da vacina para crianças abaixo dos 5 anos ocorreu entre junho de 2022 (EUA)⁸⁴ e setembro de 2022 (Brasil)⁸⁵.

A correlação encontrada entre a síndrome e a COVID-19 coincide com as evidências científicas até então divulgadas^{40-42,44,58}. Todos os casos apresentaram ou evidência laboratorial de infecção pelo SARS-CoV-2 ou história clínica-epidemiológica de contato com caso confirmado de COVID-19, tendo sido mais frequente o critério laboratorial. Contudo, nos dados brasileiros foi observado um maior número de pacientes incluídos pelo critério de contato epidemiológico, o que poderia estar relacionado ao menor índice de testagem no país⁸¹.

O perfil do paciente com SIM-P mostrou semelhanças e diferenças entre ambas as nações. Como referido na literatura, também foi identificada maior incidência no sexo masculino^{33,40,43,47,86,87}. Em contrapartida, enquanto as referências ressaltaram a incidência nas populações hispânico/latinas e negras^{33,40,47,86,87}, foi observada uma presença igualmente importante na população branca em ambos os territórios. No Brasil, a maioria dos casos estiveram relacionados à raça/cor parda, vindo logo em

seguida a raça/cor branca. Nos EUA, por outro lado, destacaram-se empatadas as categorias negro, não hispânico e branco, não hispânico, ficando em terceiro lugar a hispânico/latina.

As evidentes divergências entre os critérios de classificação de ambos os países tornam mais difícil a comparação dos seus casos quanto à raça/cor, contudo, não excluem a possibilidade de análise crítica da questão. Nesse sentido, é importante ressaltar que a classificação brasileira é caracterizada pelo critério de autodeclaração⁸⁸.

A mediana de idade foi outro ponto de distinção encontrado nos dados. Se por um lado os EUA apresentaram uma mediana equivalente a 9 anos, dentro da variação constatada na maioria das referências (7 a 10 anos)^{40,43,47,86,87,89}, o Brasil obteve um maior acometimento da SIM-P em crianças mais novas, tendo a sua mediana como 5 anos. No entanto, apesar desse achado estar presente numa frequência menor, alguns estudos também relataram medianas na faixa dos 3 aos 6 anos de idade^{25,27,29}.

Com relação a distribuição geográfica, foi possível observar similaridades entre os dois territórios diante do predomínio de estados/jurisdições nos intervalos de 1 a 24 e 50 a 99 casos da síndrome. Além disso, tanto o estado brasileiro (São Paulo) quanto as jurisdições estadunidenses (Califórnia e Geórgia) com os maiores números de casos obtiveram 300 ou mais registros da SIM-P. Entretanto, os EUA apresentaram ocorrência significativa de intervalos maiores de notificações quando comparado ao Brasil, o que poderia estar associado à sua maior densidade demográfica^{68,69,90}, fator que propicia a disseminação do vírus.

Esse estudo corrobora com a caracterização do perfil epidemiológico da SIM-P no Brasil e nos Estados Unidos ao mesmo tempo em que proporciona uma comparação do cenário em ambos os países. Todavia, apresenta algumas limitações. Primeiro, destaca-se a diferença nos métodos de coleta dos dados de cada país, visto a utilização de fontes distintas e específicas de cada governo. Em segundo, é importante reconhecer divergências nas classificações de algumas variáveis, como raça/cor e idade, devido às diferentes padronizações adotadas pelos respectivos institutos de estatística. Por fim, são consideradas as diferenças populacionais e de desenvolvimento socioeconômico entre os países, o que demanda pesquisas específicas para maior aprofundamento.

7 CONCLUSÕES

A Síndrome Inflamatória Multissistêmica Pediátrica representa uma rara complicação tardia da resposta inflamatória desencadeada pela infecção pelo SARS-CoV-2 e se caracteriza pelo acometimento de múltiplos órgãos e sistemas. As evidências mostram que apesar da sua prevalência ser superior nos Estados Unidos, a sua letalidade é significativamente maior no Brasil, o que desperta a necessidade de investigação dessa discrepância. Os perfis epidemiológicos de ambos os países concordam entre si quanto ao sexo de maior incidência, todavia discordam com relação à raça/cor predominante e mediana de idade das crianças acometidas. Nos EUA foi constatado maior número de casos por jurisdições quando comparado à distribuição geográfica da SIM-P no território nacional. Além disso, ao contrário da literatura vigente, foi observada ocorrência também expressiva na população branca em ambos os países, além de maior acometimento de faixas etárias mais novas no Brasil.

Por fim, esse estudo propõe uma comparação do cenário da SIM-P em nações com diferentes graus de desenvolvimento e levanta hipóteses sobre o impacto das particularidades culturais e socioeconômicas na disseminação e manejo da doença. Concomitantemente a isso busca auxiliar na caracterização da síndrome e na sua relação com a COVID-19, assim como na análise da sua morbimortalidade na infância e adolescência, de modo a contribuir como subsídio para as políticas públicas e as ações de controle dessa questão de saúde nos respectivos países.

REFERÊNCIAS

1. European Centre for Disease Prevention and Control (ecdc). Paediatric inflammatory multisystem syndrome and SARS-CoV-2 infection in children [Internet]. 2020 May [cited 2021 Nov 18]. Available from: <https://www.ecdc.europa.eu/sites/default/files/documents/covid-19-risk-assessment-paediatric-inflammatory-multisystem-syndrome-15-May-2020.pdf>
2. World Health Organization. WHO Coronavirus (COVID-19) Dashboard [Internet]. 2021 [cited 2021 Dec 8]. Available from: <https://covid19.who.int/>
3. Sociedade Brasileira de Pediatria. Síndrome inflamatória multissistêmica em crianças e adolescentes provavelmente associada à COVID-19: uma apresentação aguda, grave e potencialmente fatal. 2020 May 20 [cited 2021 Nov 15];1–9. Available from: https://www.sbp.com.br/fileadmin/user_upload/22532d-NA_Sindr_Inflamat_Multissistemica_associada_COVID19.pdf
4. Feldstein LR, Rose EB, Horwitz SM, et al. Multisystem Inflammatory Syndrome in U.S. Children and Adolescents. *New England Journal of Medicine*. 2020 Jul 23;383(4):334–46.
5. Sociedade Brasileira de Pediatria. Manejo respiratório em crianças e adolescentes com COVID-19. 2020 [cited 2021 Nov 18];1–14. Available from: https://www.sbp.com.br/fileadmin/user_upload/22609c-NA_-_Manejo_respiratorio_em_crc_e_adl_com_COVID19_.pdf
6. Preston LE, Chevinsky JR, Kompaniyets L, et al. Characteristics and Disease Severity of US Children and Adolescents Diagnosed with COVID-19. *JAMA Netw Open* [Internet]. 2021 Apr 9 [cited 2021 Nov 19];4(4):1–4. Available from: file:///D:/Downloads/preston_2021_id_210048_1617280541.87195.pdf
7. Sociedade Brasileira de Pediatria. Nota de Alerta Notificação obrigatória no Ministério da Saúde dos casos de síndrome inflamatória multissistêmica pediátrica (SIM-P) potencialmente associada à COVID-19 [Internet]. • Sociedade Brasileira de Pediatria; 2020 Aug [cited 2021 Nov 15]. Available from: https://www.sbp.com.br/fileadmin/user_upload/22682b-NA_-_NotificacaoObrigatoria_no_MS_dos_SIM-Covid19.pdf
8. World Health Organization. Multisystem inflammatory syndrome in children and adolescents with COVID-19 [Internet]. 2020 May [cited 2021 Nov 19]. Available from: file:///D:/Downloads/WHO-2019-nCoV-Sci_Brief-Multisystem_Syndrome_Children-2020.1-eng.pdf
9. Toubiana J, Poirault C, Corsia A, et al. Kawasaki-like multisystem inflammatory syndrome in children during the covid-19 pandemic in Paris, France: prospective observational study. *BMJ*. 2020 Jun 3;369.
10. Ministério da Saúde - Secretaria de Vigilância em Saúde. BOLETIM EPIDEMIOLÓGICO ESPECIAL 87: Doença pelo Coronavírus -Covid-19.

- [Internet]. 2021 Nov [cited 2021 Nov 13]. Available from: https://www.gov.br/saude/pt-br/media/pdf/2021/novembro/10/boletim_epidemiologico_covid_87_10nov21-substituir.pdf
11. Marzano AV, Cassano N, Moltrasio C, et al. Multisystem Inflammatory Syndrome in Children Associated with COVID-19: A Review with an Emphasis on Mucocutaneous and Kawasaki Disease-Like Findings. *Dermatology*. S. Karger AG; 2021.
 12. Paediatric Intensive Care Society (PICS). PICS Statement: Increased number of reported cases of novel presentation of multisystem inflammatory disease. 2020 Apr 7 [cited 2022 May 19]; Available from: <https://pccsociety.uk/wp-content/uploads/2020/04/PICS-statement-re-novel-KD-C19-presentation-v2-27042020.pdf>
 13. Rowley AH. Understanding SARS-CoV-2-related multisystem inflammatory syndrome in children. Vol. 20, *Nature Reviews Immunology*. Nature Research; 2020. p. 453–4.
 14. Jones VG, Mills M, Suarez D, et al. COVID-19 and Kawasaki Disease: Novel Virus and Novel Case. *Hosp Pediatr*. 2020 Jun 6;
 15. Riphagen S, Gomez X, Gonzalez-Martinez C, et al. Hyperinflammatory shock in children during COVID-19 pandemic. Vol. 395, *The Lancet*. Lancet Publishing Group; 2020. p. 1607–8.
 16. New York City Health Department. 2020 Health Alert #13: Pediatric Multi-System Inflammatory Syndrome Potentially Associated with COVID-19 [Internet]. [cited 2022 May 20]. Available from: <https://www1.nyc.gov/assets/doh/downloads/pdf/han/alert/2020/covid-19-pediatric-multi-system-inflammatory-syndrome.pdf>
 17. New York State Government. Amid Ongoing COVID-19 Pandemic, Governor Cuomo Announces New York is Notifying 49 Other States of COVID-Related Illness in Children | Governor Kathy Hochul [Internet]. 2020 [cited 2022 May 19]. Available from: <https://www.governor.ny.gov/news/amid-ongoing-covid-19-pandemic-governor-cuomo-announces-new-york-notifying-49-other-states>
 18. Verdoni L, Mazza A, Gervasoni A, et al. An outbreak of severe Kawasaki-like disease at the Italian epicentre of the SARS-CoV-2 epidemic: an observational cohort study. *The Lancet*. 2020 Jun 6;395(10239):1771–8.
 19. Licciardi F, Pruccoli G, Denina M, et al. SARS-CoV-2-Induced Kawasaki-Like Hyperinflammatory Syndrome: A Novel COVID Phenotype in Children. *Pediatrics*. 2020;146(2).
 20. Santé Publique France. COVID-19 chez l'enfant : état des connaissances en amont de la réouverture des écoles [Internet]. 2020 [cited 2022 May 20]. Available from: <https://www.santepubliquefrance.fr/les-actualites/2020/covid->

19-chez-l-enfant-etat-des-connaissances-en-amont-de-la-reouverture-des-ecoles

21. Moraleda C, Serna-Pascual M, Soriano-Arandes A, et al. Multi-inflammatory Syndrome in Children Related to Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 (SARS-CoV-2) in Spain. *Clinical Infectious Diseases*. 2020 Jul 25;72(9):E397–401.
22. Balasubramanian S, Nagendran T, Ramachandran B, et al. Hyper-inflammatory Syndrome in a Child With COVID-19 Treated Successfully With Intravenous Immunoglobulin and Tocilizumab. *Indian Pediatr*. 2020 May 10;
23. Rauf A, Vijayan A, John S, et al. Multisystem Inflammatory Syndrome with Features of Atypical Kawasaki Disease during COVID-19 Pandemic. *The Indian Journal of Pediatrics*. 2020 May 28;
24. Prata-Barbosa A, Lima-Setta F, Santos GR, et al. Pediatric patients with COVID-19 admitted to intensive care units in Brazil: a prospective multicenter study. *J Pediatr (Rio J)*. 2020;96:582–92.
25. Farias ECF, Piva JP, Mello MLFMF, et al. Multisystem inflammatory syndrome associated with coronavirus disease in children: A multi-centered study in Belém, Pará, Brazil. *Pediatr Infect Dis J*. 2020 Nov;39.
26. Antúnez-Montes OY, Escamilla MI, Figueroa-Uribe AF, et al. COVID-19 and Multisystem Inflammatory Syndrome in Latin American Children: A Multinational Study. *Pediatr Infect Dis J*. 2021 Jan;40.
27. Ruvinsky S, Voto C, Roel M, et al. Multisystem Inflammatory Syndrome Temporally Related to COVID-19 in Children From Latin America and the Caribbean Region: A Systematic Review With a Meta-Analysis of Data From Regional Surveillance Systems. *Front Pediatr [Internet]*. 2022 [cited 2022 Jun 4];10. Available from: www.frontiersin.org
28. Fernández-Sarmiento J, de Souza D, Jabornisky R, et al. Paediatric inflammatory multisystem syndrome temporally associated with COVID-19 (PIMS-TS): a narrative review and the viewpoint of the Latin American Society of Pediatric Intensive Care (SLACIP) Sepsis Committee. *BMJ Paediatr Open [Internet]*. 2021; Available from: <http://bmjpaedsopen.bmj.com/>
29. González-Dambrauskas S, Vásquez-Hoyos P, Camporesi A, et al. Pediatric critical care and COVID19. *Pediatrics*. 2020 Sep 1;146(3).
30. Ministério da Saúde - Secretaria de Vigilância em Saúde. Ficha de notificação para casos da Síndrome Inflamatória Multissistêmica Pediátrica, temporalmente associada à COVID-19 [Internet]. [cited 2022 May 20]. Available from: <https://redcap.saude.gov.br/surveys/index.php?s=TDHEXK9HDR>

31. Ministério da Saúde - Secretaria de Vigilância em Saúde. NOTA TÉCNICA Nº 16/2020-CGPNI/DEIDT/SVS/MS. 2020 Jul 24 [cited 2022 May 31]; Available from: https://portaldeboaspraticas.iff.fiocruz.br/wp-content/uploads/2020/07/Nota-T%C3%A9cnica-16_2020-CGPNI_DEIDT_SVS_MS.pdf
32. Kaushik S, Aydin SI, Derespina KR, 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. *Journal of Pediatrics*. 2020 Sep 1;224:24–9.
33. Dufort EM, Koumans EH, Chow EJ, et al. Multisystem Inflammatory Syndrome in Children in New York State. *N Engl J Med*. 2020 Jun 29;383:347–58.
34. Belhadjer Z, Méot M, Bajolle F, et al. Acute Heart Failure in Multisystem Inflammatory Syndrome in Children in the Context of Global SARS-CoV-2 Pandemic. *Circulation*. 2020 Aug 4;142:429–36.
35. Grimaud M, Starck J, Levy M, et al. Acute myocarditis and multisystem inflammatory emerging disease following SARS-CoV-2 infection in critically ill children. *Ann Intensive Care*. 2020 Jun 1;10(69).
36. Greene AG, Saleh M, Roseman E, et al. Toxic shock-like syndrome and COVID-19: Multisystem inflammatory syndrome in children (MIS-C). *American Journal of Emergency Medicine*. 2020;38(1):2492e5–6.
37. Whittaker E, Bamford A, Kenny J, et al. Clinical Characteristics of 58 Children With a Pediatric Inflammatory Multisystem Syndrome Temporally Associated With SARS-CoV-2. *JAMA*. 2020;324(3):259–69.
38. Royal College of Paediatrics and Child Health. Guidance: Paediatric multisystem inflammatory syndrome temporally associated with COVID-19. 2020 May.
39. Health Alert Network (HAN). Multisystem Inflammatory Syndrome in Children (MIS-C) Associated with Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) [Internet]. [cited 2022 May 19]. Available from: <https://emergency.cdc.gov/han/2020/han00432.asp>
40. Toraih EA, Hussein MH, Elshazli RM, et al. Multisystem inflammatory syndrome in pediatric COVID-19 patients: a meta-analysis. Vol. 17, *World Journal of Pediatrics*. Institute of Pediatrics of Zhejiang University; 2021. p. 141–51.
41. Cavalcanti A, Islabão A, Magalhães C, et al. Paediatric inflammatory multisystem syndrome temporally associated with SARS-CoV-2 (PIMS-TS): a Brazilian cohort. *Advances in Rheumatology*. 2022 Dec 1;62(6).
42. Kabeerdoss J, Paliana RK, Karkhele R, et al. Severe COVID-19, multisystem inflammatory syndrome in children, and Kawasaki disease: immunological

- mechanisms, clinical manifestations and management. Vol. 41, *Rheumatology International*. Springer Science and Business Media Deutschland GmbH; 2021. p. 19–32.
43. Hoste L, Van Paemel R, Haerynck F. Multisystem inflammatory syndrome in children related to COVID-19: a systematic review. Vol. 180, *European Journal of Pediatrics*. Springer Science and Business Media Deutschland GmbH; 2021. p. 2019–34.
 44. Radia T, Williams N, Agrawal P, et al. Multi-system inflammatory syndrome in children & adolescents (MIS-C): A systematic review of clinical features and presentation. Vol. 38, *Paediatric Respiratory Reviews*. W.B. Saunders Ltd; 2021. p. 51–7.
 45. Yasuhara J, Watanabe K, Takagi H, et al. COVID-19 and multisystem inflammatory syndrome in children: A systematic review and meta-analysis. *Pediatr Pulmonol*. 2021;56:837–48.
 46. Howard-Jones AR, Burgner DP, Crawford NW, et al. COVID-19 in children. II: Pathogenesis, disease spectrum and management. Vol. 58, *Journal of Paediatrics and Child Health*. John Wiley and Sons Inc; 2022. p. 46–53.
 47. Belay ED, Abrams J, Oster ME, et al. Trends in Geographic and Temporal Distribution of US Children With Multisystem Inflammatory Syndrome During the COVID-19 Pandemic. *JAMA Pediatr* [Internet]. 2021 Apr 6;175(8):837–45. Available from: <https://jamanetwork.com/>
 48. Ahmed M, Advani S, Moreira A, et al. Multisystem inflammatory syndrome in children: A systematic review. *EClinicalMedicine* [Internet]. 2020 Sep 1 [cited 2022 Mar 17];26:100527. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.eclinm.2020.100527>
 49. Nakra NA, Blumberg DA, Herrera-Guerra A, et al. Multi-System Inflammatory Syndrome in Children (MIS-C) Following SARS-CoV-2 Infection: Review of Clinical Presentation, Hypothetical Pathogenesis, and Proposed Management. Available from: www.mdpi.com/journal/children
 50. Sperotto F, Friedman KG, Son MBF, et al. Cardiac manifestations in SARS-CoV-2-associated multisystem inflammatory syndrome in children: a comprehensive review and proposed clinical approach. Vol. 180, *European Journal of Pediatrics*. 2020. p. 307–22.
 51. Hameed S, Elbaaly H, Reid CEL, et al. Spectrum of imaging findings at chest radiography, US, CT and MRI in Multisystem Inflammatory Syndrome in Children Associated with COVID-19. *Radiology*. 2020 Jun 25;298.
 52. Blondiaux E, Parisot P, Redheuil A, et al. Cardiac MRI in Children with Multisystem inflammatory Syndrome Associated with COVID-19. *Radiology*. 2020 Jun 9;297.

53. Vogel TP, Top KA, Karatzios C, Hilmers DC, Tapia LI, Mocerri P, et al. Multisystem inflammatory syndrome in children and adults (MIS-C/A): Case definition & guidelines for data collection, analysis, and presentation of immunization safety data. *Vaccine* [Internet]. 2021 May 21 [cited 2022 Mar 17];39(22):3037–49. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2021.01.054>
54. Consiglio CR, Cotugno N, Sardh F, et al. The Immunology of Multisystem Inflammatory Syndrome in Children with COVID-19. *Cell*. 2020 Nov 12;183:1–14.
55. Henderson LA, Canna SW, Friedman KG, et al. American College of Rheumatology Clinical Guidance for Multisystem Inflammatory Syndrome in Children Associated With SARS–CoV-2 and Hyperinflammation in Pediatric COVID-19: Version 3. *Arthritis and Rheumatology*. 2022 Apr 1;74(4):e1–20.
56. Gruber CN, Patel RS, Trachtman R, et al. Mapping Systemic Inflammation and Antibody Responses in Multisystem Inflammatory Syndrome in Children (MIS-C). *Cell*. 2020 Nov 12;183:1–14.
57. Gruber CN, Patel RS, Trachtman R, Lepow L, Amanat F, Krammer F, et al. Mapping Systemic Inflammation and Antibody Responses in Multisystem Inflammatory Syndrome in Children (MIS-C). *Cell*. 2020 Nov 12;183(4):982–995.e14.
58. Jiang L, Tang K, Levin M, et al. COVID-19 and multisystem inflammatory syndrome in children and adolescents. *The Lancet*. 2020;20:e276–88.
59. McCrindle BW, Rowley AH, Newburger JW, et al. Diagnosis, treatment, and long-term management of Kawasaki disease: A scientific statement for health professionals from the American Heart Association. *Circulation*. 2017 Apr 25;135:e927–99.
60. Rowley AH, Shulman ST. The Epidemiology and Pathogenesis of Kawasaki Disease. *Front Pediatr* [Internet]. 2018;6. Available from: www.frontiersin.org
61. Hoepel W, Chen HJ, Geyer CE, et al. High titers and low fucosylation of early human anti-SARS-CoV-2 IgG promote inflammation by alveolar macrophages [Internet]. Vol. 13, *Sci. Transl. Med.* 2021. Available from: <https://www.science.org>
62. Alsaied T, Tremoulet AH, Burns JC, et al. Review of Cardiac Involvement in Multisystem Inflammatory Syndrome in Children. *Circulation*. 2021;143:78–88.
63. Ministério da Saúde. BOLETIM EPIDEMIOLÓGICO ESPECIAL 91: Doença pelo Novo Coronavírus - COVID-19 [Internet]. 2021 Nov [cited 2021 Dec 8]. Available from: https://www.gov.br/saude/pt-br/media/pdf/2021/dezembro/3/boletim_epidemiologico_covid_91_6dez21_fina16dez.pdf

64. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Health Department-Reported Cases of Multisystem Inflammatory Syndrome in Children (MIS-C) in the United States [Internet]. 2021 [cited 2021 Dec 8]. Available from: <https://covid.cdc.gov/covid-data-tracker/#mis-national-surveillance>
65. Ministério da Saúde (BR), Banco de dados do Sistema Único de Saúde. Projeção da População do Brasil por sexo e idade simples: 2000-2060 [Internet]. [cited 2022 Nov 12]. Available from: <http://tabnet.datasus.gov.br/cgi/tabcgi.exe?ibge/cnv/projpopbr.def>
66. United States Government, United States Census Bureau. American Community Survey S0101: AGE AND SEX - Census Bureau Table [Internet]. [cited 2022 Sep 10]. Available from: <https://data.census.gov/cedsci/table?t=Age%20and%20Sex&y=2020&tid=ACST5Y2020.S0101>
67. Ministério da Saúde, República Federativa do Brasil. Sistema de informação de Agravos de Notificações: Calendário de notificação para o ano de 2021. 2020 [cited 2022 Nov 15]; Available from: <http://portalsinan.saude.gov.br/images/documentos/Calendario/2021.pdf>
68. Worldometer. Brazil Population [Internet]. 2023 [cited 2023 Apr 11]. Available from: <https://www.worldometers.info/world-population/brazil-population/>
69. Worldometer. United States Population [Internet]. 2023 [cited 2023 Apr 11]. Available from: <https://www.worldometers.info/world-population/us-population/>
70. Programa das Nações Unidas para o Desenvolvimento (PNUD). Technical notes - Human Development Report 2021/2022. 2022 [cited 2023 Mar 23]; Available from: https://hdr.undp.org/sites/default/files/2021-22_HDR/hdr2021-22_technical_notes.pdf
71. Programa das Nações Unidas para o Desenvolvimento (PNUD). Relatório de Desenvolvimento Humano 2021/2022. 2022 [cited 2023 Mar 23]; Available from: <https://hdr.undp.org/system/files/documents/global-report-document/hdr2021-22ptpdf.pdf>
72. BRASIL. Lei Nº8080, de 19 de setembro de 1990. Dispõe sobre as condições para a promoção, proteção e recuperação da saúde, a organização e o funcionamento dos serviços correspondentes e dá outras providências [Internet]. Diário Oficial da União. 1990 [cited 2023 Mar 23]. Available from: https://www.planalto.gov.br/ccivil_03/leis/l8080.htm
73. Castro MC, Massuda A, Almeida G, et al. Brazil's unified health system: the first 30 years and prospects for the future. Vol. 394, The Lancet. Lancet Publishing Group; 2019. p. 345–56.
74. McDonough JE. Health system reform in the United States. International Journal of Health Policy and Management (IJHPM) [Internet]. 2014 [cited 2023 Mar 21]; Available from: <http://ijhpm.com>

75. Brosi DN, Mays GP. Local Public Health System Capabilities and COVID-19 Death Rates. *Public Health Reports*. 2022 Sep 1;137(5):980–7.
76. Prado MF do, Antunes BB de P, Bastos L dos SL, et al. Analysis of COVID-19 under-reporting in Brazil. *Rev Bras Ter Intensiva* [Internet]. 2020 Jun 1 [cited 2023 Mar 25];32(2):224–8. Available from: <file:///D:/Downloads/0103-507X-rbti-32-02-0224-en.pdf>
77. Orellana JDY, da Cunha GM, Marrero L, et al. Excesso de mortes durante a pandemia de COVID-19: subnotificação e desigualdades regionais no Brasil. *Cad Saude Publica* [Internet]. 2020 [cited 2023 Mar 25];36(1). Available from: <https://www.scielo.br/j/csp/a/TjDnrpmQBftqgNhtXYPL4Kx/?lang=pt&format=pdf>
78. Alves THE, Souza TA de, Silva S de A, Ramos NA, Oliveira SV de. Underreporting of Death by COVID-19 in Brazil's Second Most Populous State. *Front Public Health*. 2020 Dec 15;8.
79. Reis RF, Quintela B de M, Campos J de O, et al. Characterization of the COVID-19 pandemic and the impact of uncertainties, mitigation strategies, and underreporting of cases in South Korea, Italy, and Brazil. *Chaos Solitons Fractals*. 2020 Jul 1;136.
80. Veiga e Silva L, Abi Harb M, Santos A, et al. COVID-19 mortality underreporting in Brazil: Analysis of data from government internet portals. *J Med Internet Res*. 2020 Aug 1;22(8).
81. Worldometers. COVID-19 Coronavirus Pandemic [Internet]. 2023 [cited 2023 Mar 25]. Available from: <https://www.worldometers.info/coronavirus/>
82. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). CDC Recommends Pediatric COVID-19 Vaccine for Children 5 to 11 Years | CDC Online Newsroom | CDC [Internet]. 2021 [cited 2023 Apr 11]. Available from: <https://www.cdc.gov/media/releases/2021/s1102-PediatricCOVID-19Vaccine.html>
83. Aline Guedes. Início da vacinação de crianças contra covid-19 repercute entre os senadores [Internet]. *Senado Notícias*. 2022 [cited 2023 Apr 11]. Available from: <https://www12.senado.leg.br/noticias/materias/2022/01/17/inicio-da-vacinacao-de-criancas-contra-covid-19-repercute-entre-os-senadores-1>
84. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). COVID-19 Vaccinations in the United States [Internet]. 2022 [cited 2023 Apr 11]. Available from: https://covid.cdc.gov/covid-data-tracker/#vaccinations_vacc-people-booster-percent-total
85. Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa). Covid-19: Anvisa aprova vacina da Pfizer para crianças entre 6 meses e 4 anos [Internet]. *Ministério da Saúde*. 2022 [cited 2023 Apr 11]. Available from: <https://www.gov.br/anvisa/pt-br/assuntos/noticias-anvisa/2022/covid-19-anvisa-aprova-vacina-da-pfizer-para-criancas-entre-6-meses-e-4-anos>

86. Santos MO, Gonçalves LC, Silva PAN, et al. Multisystem inflammatory syndrome (MIS-C): a systematic review and meta-analysis of clinical characteristics, treatment, and outcomes. *J Pediatr (Rio J)*. 2022 Jul 1;98(4):338–49.
87. Jiang L, Tang · Kun, Irfan O, et al. Epidemiology, Clinical Features, and Outcomes of Multisystem Inflammatory Syndrome in Children (MIS-C) and Adolescents-a Live Systematic Review and Meta-analysis. *Curr Pediatr Rep* [Internet]. 2022 [cited 2023 Mar 3];10:19–30. Available from: <https://doi.org/10.1007/s40124-022-00264-1>
88. Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE). Pesquisa Nacional por Amostra de Domicílios Contínua (PNAD Contínua) [Internet]. 2022 [cited 2023 Apr 10]. Available from: file:///D:/Downloads/liv101957_informativo.pdf
89. Dhar D, Dey T, Samim MM, et al. Systemic inflammatory syndrome in COVID-19-SISCoV study: systematic review and meta-analysis. *Pediatr Res* [Internet]. 2021 [cited 2023 Mar 3];91:1334–49. Available from: <https://doi.org/10.1038/s41390-021-01545-z>
90. Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE). Densidade demográfica no mundo. 2017 [cited 2023 Apr 11]; Available from: [file:///D:/Downloads/mundo_nivel_de_densidade_demografica%20\(1\).pdf](file:///D:/Downloads/mundo_nivel_de_densidade_demografica%20(1).pdf)