



ESCOLA BAHIANA DE MEDICINA E SAÚDE PÚBLICA

CURSO DE MEDICINA

MILCA RODRIGUES VIEIRA DE ANDRADE

**INVESTIGAÇÃO CARDIOLÓGICA NA SÍNDROME INFLAMATÓRIA
MULTISSISTÊMICA PEDIÁTRICA ASSOCIADA À COVID-19: UMA REVISÃO
SISTEMÁTICA**

TRABALHO DE CONCLUSÃO DE CURSO

SALVADOR - BA

2023

MILCA RODRIGUES VIEIRA DE ANDRADE

**INVESTIGAÇÃO CARDIOLÓGICA NA SÍNDROME INFLAMATÓRIA
MULTISSISTÊMICA PEDIÁTRICA ASSOCIADA À COVID-19: UMA REVISÃO
SISTEMÁTICA**

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

Orientadora: Ana Verena Almeida Mendes

Coorientadores: Maria Luisa Freire Gonçalves e Oddone Freitas Melro Braghiroli

SALVADOR

2023

Dedico este trabalho ao meu Senhor e criador de todas as coisas, Jesus Cristo, que me chamou e me trouxe ao propósito desse curso: cuidar e zelar pelo outro.

RESUMO

INTRODUÇÃO: A síndrome inflamatória multissistêmica pediátrica (SIM-P) é uma complicação rara, porém grave, da COVID-19 em crianças e adolescentes. Estudos recentes demonstram que a SIM-P pode resultar em manifestações clínicas graves com proeminente envolvimento cardíaco, podendo levar a sequelas permanentes ou mesmo à morte. Nesse contexto, a compreensão da SIM-P é essencial para o manejo clínico adequado da população pediátrica acometida por essa enfermidade. **OBJETIVO:** Avaliar os achados cardiológicos em crianças com síndrome inflamatória multissistêmica pediátrica. **METODOLOGIA:** Trata-se de revisão sistemática da literatura realizada através das bases de dados PUBMED e Scielo, utilizando os descritores síndrome inflamatória multissistêmica pediátrica associada à COVID-19, síndrome inflamatória multissistêmica pediátrica, síndrome inflamatória multissistêmica em crianças relacionada ao SARS-CoV-2, misc associated with covid-19, pediatric multi-system inflammatory syndrome, sars-cov-2 related, pediatric, covid-19 related, pediatric multisystem inflammatory syndrome, covid-19 related, misc multisystem inflammatory syndrome in children e multisystem inflammatory syndrome in children, além de busca ativa. Foram incluídos artigos em português e inglês publicados entre 2020 e agosto de 2022 e que descreveram o acometimento cardiológico dos pacientes, cujo texto completo encontrava-se disponível. Foram excluídos artigos com dados incompletos ou duvidosos, duplicados e com população acima de 21 anos ou com acometimento cardíaco prévio ao diagnóstico. A qualidade dos estudos selecionados foi observada a partir da ferramenta STROBE sendo inclusos aqueles que contemplaram pelo menos 70% do checklist. **RESULTADOS:** Foram encontrados 1.717 artigos em bases de dados e 5 na busca manual, porém apenas 4 foram selecionados, sendo as principais razões de exclusão o delineamento incompatível dos trabalhos e temas desconcordantes. Compuseram a amostra 159 casos de SIM-P, sendo a disfunção miocárdica, o derrame pericárdico e a miocardite complicações cardiológicas descritas pelos autores, acompanhados do aumento dos marcadores laboratoriais, tais como troponina, peptídeo natriurético tipo B e proteína C reativa, em todos os trabalhos. Além disso, a presença de aneurismas ou dilatação de artérias coronárias foi evidenciada em 16% dos casos. O critério diagnóstico mais utilizado foi o proposto pela Organização Mundial da Saúde e o tratamento adotado em 70% dos pacientes consistiu na associação entre imunoglobulina intravenosa e glicocorticoides. **CONCLUSÃO:** Foi possível averiguar que as complicações cardíacas são uma característica proeminente da síndrome, especialmente a disfunção miocárdica e a presença de aneurismas ou dilatação de artérias coronárias, além do aumento significativo de marcadores laboratoriais.

Palavras-Chave: Síndrome inflamatória multissistêmica pediátrica associada à Covid-19. Síndrome inflamatória multissistêmica pediátrica. Síndrome inflamatória multissistêmica em crianças, relacionada ao SARS-CoV-2.

ABSTRACT

INTRODUCTION: Multisystem inflammatory syndrome in children (MIS-C) is a rare but serious complication of COVID-19 in children and adolescents. Recent studies have shown that MIS-C can result in severe clinical manifestations with prominent cardiac involvement, which can lead to permanent sequelae or even death. Considering this background, understanding MIS-C is essential for the appropriate clinical management of the pediatric population affected by this disease. **OBJECTIVE:** To evaluate the cardiac involvement in children with pediatric multisystem inflammatory syndrome. **METHODS:** This is a systematic review of the literature carried out through the PUBMED and Scielo databases, using descriptors such as síndrome inflamatória multissistêmica pediátrica associada à COVID-19, síndrome inflamatória multissistêmica pediátrica, síndrome inflamatória multissistêmica em crianças relacionada ao SARS-CoV-2, misc associated with covid-19, pediatric multi-system inflammatory syndrome, sars-cov-2 related, pediatric, covid-19 related, pediatric multisystem inflammatory syndrome, covid-19 related, pediatric inflammatory multisystem syndrome, mis-c multisystem inflammatory syndrome in children e multisystem inflammatory syndrome in children, as well as active search. Articles in Portuguese and English published between 2020 and August 2022 that described the cardiac involvement of pediatric patients with MIS-C, and whose full text was available were included. Articles with incomplete or doubtful data, duplicates, and populations over 21 years of age or with previous cardiac involvement before diagnosis of MIS-C were excluded. The quality of the selected studies was observed using the STROBE tool, and those that covered at least 70% of the checklist were included. **RESULTS:** Out of a total of 1,717 articles found in databases and 5 in manual search, only 4 were selected, with the main reasons for exclusion being incompatible study designs and discordant themes. 159 cases of SIM-P with cardiac complications such as myocardial dysfunction, pericardial effusion, and myocarditis, as well as increased levels of laboratory markers like troponin, brain natriuretic peptide, and C-reactive protein were included. Aneurysms or dilated coronary arteries were detected in 16% of cases. The diagnostic criteria most used was the one proposed by the World Health Organization. Treatment for 70% of patients consisted of a combination of intravenous immunoglobulin and glucocorticoids. **CONCLUSION:** It was possible to determine that cardiac complications are a prominent feature of the syndrome, especially myocardial dysfunction and the presence of aneurysms or dilatation of coronary arteries, in addition to a significant increase in laboratory markers.

Keywords: Multisystem inflammatory syndrome in children. MIS-C associated with COVID-19. Covid-19 related, pediatric inflammatory multisystem syndrome.

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 – Características metodológicas e demográficas dos estudos	21
Tabela 2 – Categoria B - Exames complementares	22
Tabela 3 – Categoria D - Critérios diagnósticos de SIM-P	23
Tabela 4 – Categoria E - Tratamento empregado	24

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Figura 1 – Critérios diagnósticos para SIM-P	15
Figura 2 – Fluxo de seleção dos estudos	20
Quadro 1 – Estratégias de busca nas bases de dados empregadas	16

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO.....	8
2	OBJETIVO.....	10
2.1	Primário.....	10
3	REVISÃO DE LITERATURA.....	11
4	MÉTODOS.....	16
4.1	Desenho de estudo.....	16
4.2	Estratégia de busca.....	16
4.3	Critérios elegibilidade.....	17
4.3.1	Critérios de inclusão.....	17
4.3.1	Critérios de exclusão.....	17
4.4	Identificação e seleção dos estudos.....	18
4.5	Extração de dados.....	18
4.6	Análise do risco de viés.....	19
5	RESULTADOS.....	20
5.1	Identificação e seleção dos estudos.....	20
5.2	Características metodológicas e demográficas dos estudos.....	21
5.3	Desfechos principais e resultados dos estudos.....	21
6	DISCUSSÃO.....	25
7	CONCLUSÃO.....	29
	REFERÊNCIAS.....	30

1 INTRODUÇÃO

No dia 11 de março de 2020, a Organização Mundial da Saúde (OMS) declarou que a situação, da então emergente doença pelo SARS-CoV-2, atingiu o estado de pandemia, colocando todo o mundo em um estado de alerta máximo.¹ A partir desse contexto, surgiu a necessidade de investigações acerca das complicações dessa enfermidade que, ainda hoje, não permitiu mensurar a sua dimensão completamente.

Foi então, a partir de investigações científicas iniciais, que populações mais velhas e com comorbidades prévias foram descritas como em maior risco de morbidade e mortalidade frente a doença. Em contrapartida, a população pediátrica foi apresentada como um grupo de relativa segurança, não apresentando altas taxas de manifestações clínicas graves, complicações e mortalidade.² As apresentações clínicas foram mais leves, o prognóstico foi melhor e a taxa de mortalidade foi menor em comparação aos adultos.³

Entretanto, complicações dessa condição podem acontecer e hipóteses para o surgimento dos quadros mais alarmantes incluem interações entre cargas virais altas e fatores genéticos que retardam a resposta antiviral. Dessa forma, a replicação do vírus pode atrasar a resposta ao patógeno, fazendo com que a resposta imune que se dá por meio de liberação maciça de citocinas, incluindo níveis séricos elevados de IL-6, aconteça antes da eliminação viral. Isso resulta em doenças inflamatórias graves que colocam em risco a vida do paciente.⁴

Dentre esses quadros mais ameaçadores, foi identificada uma nova condição distinta de agravos inflamatórios conhecidos, que tinha uma taxa de mortalidade mais alta e foi, então, definida como síndrome inflamatória multissistêmica pediátrica (SIM-P). Tal condição era diagnosticada com evidências de resposta imune ao vírus e as crianças acometidas eram mais velhas e tinham uma taxa de envolvimento cardíaco mais alta.⁵ Assim, muito embora a incidência de anormalidades cardíacas ligadas à Covid-19 seja menos comum dentre os pacientes pediátricos, apresentando uma incidência de 0,6%, a ocorrência delas, no contexto da síndrome descrita, tem sido frequentemente relatada.⁶

O envolvimento cardíaco é muito comum na SIM-P e é uma das principais características utilizadas para distinguir esta doença da COVID-19 grave. A miocardite parece ser a manifestação cardíaca mais comum: mais de um terço dos pacientes relatados na literatura apresentavam função cardíaca reduzida com gravidade variável, sendo essa a principal causa de internação na Unidade de terapia intensiva (UTI).⁷

Destarte, este trabalho representa a oportunidade de aprofundamento dos conhecimentos acerca da dimensão do risco assumido pela população infantil frente a síndrome inflamatória multissistêmica pediátrica. Assim, esse grupo de características individuais em relação a manifestações clínicas cardíacas e gravidade da doença terá, delimitado, um perfil mais claro, capaz de possibilitar a aquisição de conhecimentos e saberes que poderão ajudar na orientação, de maneira complementar, os sistemas de saúde.

2 OBJETIVO

2.1 Primário

Avaliar os achados cardiológicos em crianças com síndrome inflamatória multissistêmica pediátrica.

3 REVISÃO DE LITERATURA

Os coronavírus humanos (HCoV) foram descritos pela primeira vez na década de 1960, quando foi identificado, na secreção nasal de pacientes com resfriado comum, um vírus apresentando projeções de pico da membrana que lembram uma coroa, ou corona em latim. Todos os vírus dessa família apresentam o material genético formado por uma fita simples de RNA que codifica proteínas não estruturais (nsp1 a nsp16), proteínas estruturais do tipo Spike (S), envelope (E), membrana (M) e nucleocapsídeo (N).⁸ A grande variedade de cepas presentes nesse grupo de vírus, em sintonia com a recombinação frequente de seus genomas e o aumento das atividades de interface homem-animal favorecem o aparecimento e disseminação de novas espécies de coronavírus.⁹ Foram justamente essas condições que propiciaram, em dezembro de 2019, em Wuhan, província de Hubei, China, a descoberta de um novo vírus identificado no fluido de lavagem broncoalveolar dos pacientes com uma pneumonia que até então não tinha agente etiológico definido. Esse novo patógeno, então, ficou conhecido como SARS-CoV-2.¹⁰

Os quadros clínicos apresentaram-se de forma diversa, por conseguinte, as variações de gravidade foram um aspecto bastante estudado em diversos trabalhos. Dos 72.314 casos reportados pelo Centro Chinês de Controle e Prevenção de Doenças, que incluía todas as idades nos registros, 81% foram classificados como leve, apresentando ou não uma pneumonia leve. Os casos graves que apresentavam dispneia, frequência respiratória ≥ 30 por minuto, saturação de oxigênio no sangue $\leq 93\%$ e/ou infiltrados pulmonares $>50\%$ em 24 a 48 horas, representou 14% do total. Já os casos críticos, representaram o menor percentual, com 5% dos registros e incluíam pacientes com insuficiência respiratória, choque séptico e/ou disfunção ou falência de múltiplos órgãos.² Irfan et al., em sua meta-análise que incluiu 129 estudos de 31 países compreendendo 10.251 crianças, indicaram que a maior parte dos casos de Covid-19 em crianças se manifesta de maneira leve, mas que quadros mais graves podem estar presentes nessa população, sendo fatores de risco para isso: idade, carga viral e presença de comorbidades como asma, imunossupressão, doença cardíaca congênita, doença renal e obesidade.¹¹

Dentre os casos mais graves apresentados pela população pediátrica, pode-se destacar um quadro, descrito pela primeira vez no Reino Unido, cuja apresentação se assemelhava à Doença de Kawasaki (DK), condição em que há inflamação dos vasos sanguíneos que pode resultar em aneurismas das artérias coronárias. Essa enfermidade foi, então, denominada síndrome inflamatória multissistêmica pediátrica.^{12,13} Entretanto, tal entidade descrita nem sempre preenchia os critérios diagnósticos da DK, além de ter uma epidemiologia discordante dessa doença febril da infância. Enquanto a epidemiologia da DK tem sido semelhante na maior parte mundo nos últimos 50 anos, com pico de incidência aos 10 meses de idade e 80% dos casos ocorrendo em crianças <5 anos de idade, na epidemiologia da SIM-P a maioria dos casos ocorreu em crianças ≥5 anos de idade e adolescentes previamente hígidos.⁴ O quadro dessa enfermidade no Brasil até o mês de setembro de 2022, mostrou uma maior predominância no sexo masculino (57,4%/ n = 1.074), cor branca (37,8%/ n = 706) e na faixa etária de 1 a 4 anos (37,5%/n = 702). O total de casos notificados até aquele momento foi de 3.246, sendo confirmados 1.870.¹⁴

Ademais, foi identificado que as características clínicas da COVID-19 aguda grave e da SIM-P podem se sobrepor. No entanto, as apresentações e o padrão de envolvimento dos sistemas norteiam a diferenciação. A Covid-19 aguda grave acomete, em sua maioria, crianças com comorbidades prévias, fato que não ocorre com frequência na SIM-P. Além disso, pneumonia e síndrome do desconforto respiratório agudo são mais prevalentes na primeira doença, enquanto os sintomas respiratórios da síndrome inflamatória são geralmente secundários ao choque e/ou função cardíaca prejudicada, entidades bastante prevalentes na SIM-P e não na doença por SARS-CoV-2.¹⁵ Um outro fator de distinção relaciona-se aos marcadores inflamatórios como proteína C reativa, D-dímero e ferritina, que tendem a ser mais elevados na SIM-P.¹⁶ Por fim, um estudo londrino apontou que o pico de casos relacionados a SIM-P ocorreu várias semanas após o pico de casos de Covid-19. Enquanto o pico da primeira condição ocorreu na primeira e segunda semanas de maio de 2020, o da segunda aconteceu semanas antes, ainda no início de abril.¹⁷ Isso pode sugerir

que a SIM-P pode representar uma complicação pós-infecciosa do vírus em vez da infecção aguda, pelo menos em algumas crianças.

No que tange a fisiopatologia da condição, embora não muito claras, evidências sugerem que esteja relacionada a desregulação imune associada a infecção atual ou prévia pelo vírus SARS-CoV-2. Um estudo que investigou a resposta humoral frente ao patógeno da Covid-19 identificou uma maior capacidade de ativar monócitos e níveis mais altos de anticorpos de imunoglobulina G (IgG) nos pacientes que desenvolveram SIM-P.¹⁸ Associado a isso, os pacientes com a síndrome inflamatória tiveram frequências maiores de linfopenia, principalmente de células T CD8+ em comparação aos pacientes com Covid-19 aguda.¹⁹

Outrossim, uma questão bastante relevante a respeito da doença são as diversas manifestações clínicas da condição. Como relatado anteriormente, o início dos sintomas acontece cerca de 5 semanas após a infecção, ainda que estimar esse tempo seja dificultado por conta das apresentações de Covid-19 assintomáticas em tal população.²⁰ A SIM-P afeta predominantemente os sistemas cardiovascular, gastrointestinal e/ou neurológico, sendo o acometimento do sistema respiratório menos frequente.²¹ Portanto, dentre os diversos relatos, os sintomas e sinais mais comuns foram febre persistente, dor abdominal, vômitos, diarreia, cefaleia, letargia, confusão, erupção cutânea e conjuntivite.²² Já os achados clínicos mais prevalentes foram choque, disfunção miocárdica evidenciada por ecocardiograma e/ou troponina e peptídeo natriurético cerebral (BNP) elevados, lesão renal aguda e arritmias.²³

A partir dessa observação, foi, então, percebido que a predominância de manifestações cardíacas em crianças com síndrome inflamatória multissistêmica foi marcante.²⁴ Dentre esses pacientes, quase metade recebeu suporte vasopressor ou vasoativo e 1 em 12 apresentava aneurismas de artéria coronária (AC), em uma vigilância direcionada americana.²⁵ Os mecanismos da lesão miocárdica ainda não foram muito bem descritos, mas evidências indicam que possa estar associada a combinação entre inflamação sistêmica, miocardite viral aguda, hipóxia, cardiomiopatia de estresse e, raramente, isquemia causada por envolvimento da AC.²⁶ A consequência disso pode ser visualizada em exames

de imagem alterados, como observado em um estudo americano envolvendo 1.116 crianças, em que, dos 503 submetidos a um ecocardiograma, 34 por cento apresentava fração de ejeção do ventrículo esquerdo reduzida e 13 por cento apresentava aneurismas de AC.²⁷

Tendo todos esses aspectos em vista, diversas entidades, então, propuseram critérios para definição de um caso confirmado da síndrome inflamatória multissistêmica pediátrica. Os mais relevantes e utilizados atualmente são os desenvolvidos pelos Centros de Controle e Prevenção de Doenças dos Estados Unidos (CDC), pela Organização Mundial da Saúde (OMS) e pelo Colégio Real de Pediatria e Saúde Infantil do Reino Unido (RCPCH).²⁸⁻³⁰ (Figura 1)

Finalmente, frente a todos os desafios trazidos a partir do surgimento dessa nova entidade, muitos estudos foram desenvolvidos buscando, incessantemente, encontrar um tratamento para a condição. Felizmente, foi identificado que a terapia feita a partir da associação entre imunoglobulina intravenosa (IGIV) e glicocorticoides teve efeitos suficientemente positivo nas crianças apresentando SIM-P.³¹ No entanto, contraindicações relativas ao uso de glicocorticoides, como diabetes mellitus, hipertensão e obesidade, podem justificar o uso isolado de IGIV. Ademais, se a IGIV não estiver disponível, o tratamento de pacientes apenas com glicocorticoides sistêmicos parece ser aceitável.³² Prova da eficácia desse tipo de abordagem pode ser vista em um estudo multicêntrico conduzido na França, onde pacientes que receberam terapia combinada apresentaram menor probabilidade de ter disfunção de ventrículo esquerdo (OR 0,20, IC 95% 0,06-0,66).³³ O mesmo pode ser visto em um estudo americano incluindo 518 crianças, das quais 241 receberam IVIG associada a glicocorticóides.³⁴

Figura 1 - Critérios diagnósticos para SIM-P*

Critério	RCPCH	CDC	OMS
Idade	Não especificada.	< 21 anos.	0-19 anos.
Febre	Febre persistente $\geq 38,5^{\circ}\text{C}$	Temperatura $\geq 38^{\circ}\text{C}$ ou febre subjetiva por ≥ 24 horas.	Febre ≥ 3 dias.
Sinais clínicos	Disfunção única ou múltipla de órgãos <i>E</i> características adicionais. [†]	Doença grave requerendo hospitalização <i>E</i> envolvimento de ≥ 2 sistemas.	Pelo menos 2 das seguintes alterações: 1. Erupção cutânea, conjuntivite e inflamação mucocutânea; 2. Hipotensão ou choque; 3. Envolvimento cardíaco; [§] 4. Coagulopatia; 5. Sintomas agudos do sistema GI.
Inflamação	Neutrofilia <i>E</i> \uparrow PCR <i>E</i> Linfopenia.	Evidência laboratorial de inflamação Incluindo 1 ou mais dos seguintes marcadores: 1. \uparrow PCR; 2. \uparrow VHS; 3. \uparrow fibrinogênio; 4. \uparrow pró-calcitonina; 5. \uparrow D-dímero; 6. \uparrow ferritina; 7. \uparrow LDH; 8. \uparrow IL-6; 9. Neutrofilia; 10. Linfopenia; 11. Hipoalbuminemia.	Laboratório de inflamação (\uparrow velocidade de hemossedimentação, \uparrow PCR ou \uparrow pró-calcitonina).
Ligação ao SARS-CoV-19	Teste positivo ou não por PCR.	Teste positivo por PCR, sorologia ou antígeno OU história de exposição nas 4 semanas anteriores ao início dos sintomas.	Teste positivo por PCR, sorologia ou antígeno OU contato provável com paciente com COVID-19.
Exclusão	Outras infecções.	Sem outro diagnóstico alternativo.	Sem outra causa microbiológica evidente.

*As definições de caso são adaptadas das recomendações da Organização da Saúde (OMS)³¹, Centros de Controle e Prevenção de Doenças (CDC)³⁰, bem como o Colégio Real de Pediatria e Saúde Infantil (RCPCH)³². Para parâmetros laboratoriais, \uparrow indica níveis elevados. GI = gastrointestinal; PCR = proteína C reativa; VHS = velocidade de hemossedimentação; LDH = lactato desidrogenase; IL-6 = interleucina-6; PCR = reação em cadeia da polimerase.

[†] Características adicionais incluem dor abdominal, confusão, conjuntivite, tosse, diarreia, cefaleia, linfadenopatia, alterações da membrana mucosa, inchaço do pescoço, erupção cutânea, sintomas respiratórios, dor de garganta, mãos e pés inchados, síncope e vômitos.

[§] O envolvimento cardíaco é definido como a presença de disfunção miocárdica, pericardite, valvulite ou doença coronariana, anormalidades (incluindo achados no ecocardiograma ou níveis elevados de troponina/peptídeo natriurético do tipo N-terminal pró-B).

Fonte: Próprio autor, 2023.

4 MÉTODOS

4.1 Desenho de estudo

Trata-se de revisão sistemática de literatura. Este estudo está registrado na plataforma "PROSPERO" (Registro Prospectivo Internacional de Revisão Sistemática). Número de referência CRD42023401802.

4.2 Estratégia de busca

A busca de literatura foi realizada nas bases de dados eletrônicas PUBMED e Scielo, por meio do descritor: "Multisystem inflammatory syndrome in children", com combinações de seus respectivos sinônimos do Medical Subject Headings (MeSH) e (DeCS), como pode ser observado no quadro 1. Referências presentes nos artigos identificados pela estratégia de busca também foram procurados, manualmente, a fim de se somarem ao trabalho.

Quadro 1 - Estratégias de busca nas bases de dados empregadas.

Plataforma de busca	Estratégia da busca
PUBMED	((síndrome inflamatória multissistêmica pediátrica associada à COVID-19) OR (síndrome inflamatória multissistêmica pediátrica) OR (síndrome inflamatória multissistêmica em crianças relacionada ao SARS-CoV-2) OR (misc associated with covid-19) OR (pediatric multi-system inflammatory syndrome, sars-cov-2 related) OR (multisystem inflammatory disease, pediatric, covid-19 related) OR (multisystem inflammatory syndrome, pediatric, covid-19 related) OR (multi-system inflammatory disease, pediatric, covid-19 related) OR (pediatric multisystem inflammatory syndrome, covid-19 related) OR (pims-ts) OR (multisystem inflammatory syndrome in children mis-c associated with covid-19) OR (pediatric multi-system inflammatory syndrome, covid-19 related) OR (pediatric multi-system inflammatory disease, covid-19 related) OR (pediatric multisystem inflammatory syndrome, sars-cov-2 related) OR (mis-c associated with covid-19) OR (multi-system inflammatory syndrome, pediatric, covid-19 related) OR (pediatric inflammatory multisystem syndrome) OR

	(mis-c multisystem inflammatory syndrome in children) OR (multisystem inflammatory syndrome in children))
Scielo	((síndrome inflamatória multissistêmica pediátrica associada à COVID-19) OR (síndrome inflamatória multissistêmica pediátrica) OR (síndrome inflamatória multissistêmica em crianças relacionada ao SARS-CoV-2) OR (misc associated with covid-19) OR (pediatric multi-system inflammatory syndrome, sars-cov-2 related) OR (multisystem inflammatory disease, pediatric, covid-19 related) OR (multisystem inflammatory syndrome, pediatric, covid-19 related) OR (multi-system inflammatory disease, pediatric, covid-19 related) OR (pediatric multisystem inflammatory syndrome, covid-19 related) OR (pims-ts) OR (multisystem inflammatory syndrome in children mis-c associated with covid-19) OR (pediatric multi-system inflammatory syndrome, covid-19 related) OR (pediatric multi-system inflammatory disease, covid-19 related) OR (pediatric multisystem inflammatory syndrome, sars-cov-2 related) OR (mis-c associated with covid-19) OR (multi-system inflammatory syndrome, pediatric, covid-19 related) OR (pediatric inflammatory multisystem syndrome) OR (mis-c multisystem inflammatory syndrome in children) OR (multisystem inflammatory syndrome in children))

Fonte: Próprio autor, 2023.

4.3 Critérios elegibilidade

4.3.1 Critérios de inclusão

Artigos publicados em português e inglês, entre janeiro de 2020 e agosto de 2022, descrevendo o acometimento cardiológico dos pacientes pediátricos com SIM-P, cujo texto completo encontrou-se disponível gratuitamente nas bases de dados indexadas. Tal período foi definido por coincidir com o desenvolvimento do SARS-CoV-2, agente etiológico relacionado com a evolução da síndrome. Foram inclusos artigos cujo delineamento seja de coorte, caso controle ou corte transversal.

4.3.1 Critérios de exclusão

Dentre os artigos incluídos para leitura completa, foram excluídos aqueles que apresentem dados incompletos ou duvidosos ou que se encontraram duplicados. Também foram excluídos aqueles cuja população tinha mais de 21 anos ou tinha acometimento cardíaco prévio ao diagnóstico. Por fim, foram excluídos os artigos que não utilizaram os critérios diagnósticos propostos pela OMS, CDC ou RCPCH.

4.4 Identificação e seleção dos estudos

Uma vez definida a estratégia de busca, foi realizada, por dois autores, separadamente, a análise dos artigos por meio de leitura do título e, posteriormente, do resumo de cada artigo. Assim, foram identificados quais preencheram os critérios de elegibilidade, com o auxílio de um terceiro revisor para os casos de divergência. Posteriormente, foi feita a leitura completa dos artigos pré-selecionados, assegurando os critérios da revisão sistemática.

4.5 Extração de dados

Os dados extraídos dos trabalhos foram divididos em categorias, sendo elas: complicações cardiológicas; exames complementares; achados de imagem; critérios diagnósticos de SIM-P e tratamento empregado. Dentro das categorias, foram analisados diferentes aspectos dos próprios estudos, para que fosse possível ampliar a avaliação dessas. Isso se deu da seguinte forma:

- **Categoria A – Complicações cardiológicas:** miocardite, disfunção miocárdico, pericardite ou derrame pericárdico;
- **Categoria B - Exames complementares:** troponina, peptídeo natriurético cerebral (BNP), proteína C reativa (PCR), D-dímero, ferritina, lactato desidrogenase (LDH) e eletrocardiograma;
- **Categoria C - Achados de imagem:** alterações no ecocardiograma, ressonância nuclear magnética cardíaca, radiografia de tórax ou angiotomografia computadorizada cardíaca;

- **Categoria D - Critérios diagnósticos de SIM-P:** segundo o Royal College of Pediatrics and Child Health (RCPCH), Centers for Disease Control and Prevention (CDC) ou Organização Mundial da Saúde (OMS);
- **Categoria E - Tratamento empregado:** uso de imunoglobulina intravenosa (IGIV), glicocorticoides, ou associação entre as duas terapias.

4.6 Análise do risco de viés

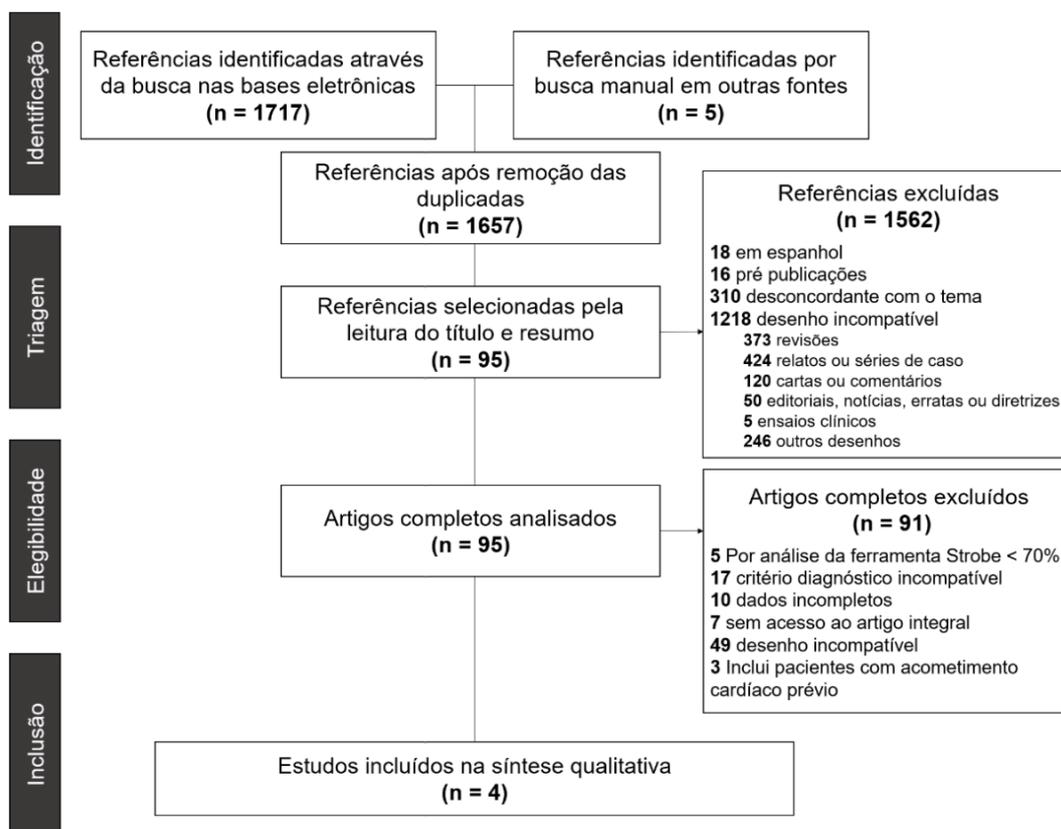
A qualidade dos estudos selecionados foi observada a partir da ferramenta STROBE (Strengthening the reporting of observational studies in epidemiology) que avalia metodologicamente estudos de coorte, caso-controle e corte transversal. Na seguinte revisão foram incluídos aqueles que contemplaram pelo menos 70% do checklist, o que corresponde a 16 respostas positivas.

5 RESULTADOS

5.1 Identificação e seleção dos estudos

Os artigos foram selecionados a partir da base de dados PubMed/Medline e Scielo. Foram encontrados 1717 pela estratégia de busca, e foram somados a 5 encontrados na busca manual. Com isso, foram pré-selecionados 1722 estudos. Desses, 65 eram duplicatas e 1562 foram excluídos pela leitura do título e resumo, em sua maioria por desenhos metodológicos incompatíveis, restando, assim, 95 trabalhos. Após leitura completa desses, foi identificado que 91 artigos não correspondiam aos critérios de inclusão, sendo 17 com critérios diagnósticos incompatíveis, 10 com dados incompletos, 7 não estavam disponíveis de forma integral, 49 tinham desenho incompatível, além disso, 3 incluíam pacientes com acometimento cardíaco prévio. Por fim, outros 5 artigos foram excluídos por não atingirem o mínimo de 70% dos critérios estabelecidos pela ferramenta Strobe. Assim, 4 estudos foram incluídos na revisão para a extração de dados. (Figura 2)

Figura 2 - Fluxo de Seleção dos Estudos



Fonte: Próprio autor, 2023.

5.2 Características metodológicas e demográficas dos estudos

Todos os estudos incluídos nessa revisão sistemática eram de publicação recente, entre o ano de 2020 e 2022. Dois dos trabalhos eram estudos de caso-controle, sendo um realizado na África do Sul³⁵ e o outro, nos Estados Unidos da América³⁶. Além disso, foi incluído um artigo de corte transversal desenvolvido no Brasil³⁷ e uma coorte retrospectiva realizada na Argentina³⁸. Foram encontrados nesses artigos 159 casos da síndrome inflamatória multissistêmica pediátrica, comparados com 292 controles. Todos os trabalhos indicaram o sexo dos participantes com SIM-P, assim, do total da amostra, 73 pacientes (46%) eram do sexo feminino (razão homem: mulher 1,17:1). Todos os trabalhos apresentaram a idade dos pacientes em mediana, com exceção do trabalho americano que indicou a idade em média. A mediana das idades dos casos de SM-P variou em torno de 7,8 anos, já média dos casos americanos foi de 10 anos. (Tabela 1).

Tabela 1. Características metodológicas e demográficas dos estudos

Autor e ano de publicação	País	Tipo de estudo	Número de pacientes		Sexo masculino		Idade (anos)	
			Casos	Controles	Casos	Controles	Casos	Controles
Butters C et al, 2022	África do Sul	Caso-controle	Casos 68	Controles 97	Casos 52,9%	Controles 68,1%	Casos 7,0 (IIQ 3,6 - 9,9)	Controles 5,4 (IIQ 2,4 - 9,0)
Matsubara D et al, 2022	Estados Unidos da América	Caso-controle	Casos 60	Controles 60	Casos 60%	Controles 55%	Casos 10,0 ± 4,3	Controles 11,5 ± 3,9
Pereira M et al, 2020	Brasil	Transversal	Casos 6	Controles 60	Casos 83%	Controles 47%	Casos 7,78 (IIQ 0,01 - 17,64)	Controles 11,8 (IIQ 0,86 - 13,62)
Rosanova M et al, 2021	Argentina	Coorte retrospectiva	Casos 25	Controles 75	Casos 36%	Controles 48%	Casos 8,66 (IIQ 5,08 - 10,5)	Controles 6,5 (IIQ 1,5 - 11,58)

Os resultados foram expressos em mediana (valor mínimo e máximo), média ± desvio padrão, porcentagem n% ou valores absolutos n.

Fonte: Próprio autor, 2023.

5.3 Desfechos principais e resultados dos estudos

De acordo com Butters et al. a complicação cardiológica presente nos pacientes do estudo foi o derrame pericárdico, apresentada por 17,6% das crianças.³⁵ Já no trabalho de Matsubara et al. foi descrita injúria miocárdica em 12 pacientes, o que corresponde a 86% do grupo com SIM-P avaliado.³⁶ O estudo de Pereira et al. apontou a presença de disfunção miocárdica em 3 pacientes, miocardite

em 1 e pericardite em 5.³⁷ Por fim, Rosanova et al. identificou miocardite em 12% dos pacientes, pericardite em 4% e disfunção miocárdica em 12%.³⁸

Para investigação e acompanhamento do quadro, foram realizados exames complementares como o eletrocardiograma (ECG) que evidenciou, no grupo estudado por Matsubara et al., uma onda T invertida nas paredes laterais e inferiores do coração em 19% dos exames avaliados. Em todos os casos, nesse estudo, o ECG normalizou-se em até 3 meses.³⁶ Ademais, foram realizados exames laboratoriais, procurando identificar padrões de inflamação e acometimento cardiovascular cujos valores foram apresentados na Tabela 2.

Tabela 2. Categoria B - Exames complementares

Autor	Troponina (ng/mL)	BNP (ng/L)	PCR (mg/L)	LDH (U/L)	Ferritina (ng/mL)	D-dímero (ng/mL)
Butters C et al	0,038 (0,016 - 0,072)	5.785 (737 - 19.898)	242 (140 - 308)	325 (279 - 419)	643 (317 - 1.022)	2.600 (1.290 - 4.910)
Matsubara D et al	0,24 (0,03 - 0,91)	795 (428 - 1.270)	199 (158 - 258)	686 (539 - 896)	738 (447 - 1.131)	49.000 (24.000 - 78.000)
Pereira M et al	0,083 (0,01 - 0,290)	-	171,65 (29,47 - 407,2)	1.807 (280 - 4.476)	3.660 (469 - 35.976)	13.412 (1.286 - 86.900)
Rosanova M et al	0,0025 (<0,0015 - 0,079)	1.116 (183 - 4.857)	139 (122 - 248)	-	339 (191 - 611)	-

Os resultados foram expressos em mediana (valor mínimo e máximo). Valores normais de referência: Troponina (<0,014 ng/mL), BNP = peptídeo natriurético cerebral (<450 ng/L), PCR = proteína C reativa (<10 mg/L), LDH = lactato desidrogenase (120-300 U/L), Ferritina (36-391 ng/mL) e D-dímero (<500 ng/mL).

Fonte: Próprio autor, 2023.

Além disso, foram empregados exames de imagem a fim de identificar possíveis alterações cardiológicas nos pacientes em todos os artigos. Inicialmente, foi visto nos ecocardiogramas feitos por Butters et al. que a fração de ejeção dos pacientes era de 47% (intervalo interquartil 39 - 60). Nesse mesmo exame foi visto regurgitação mitral em 36,8% e aneurisma de artéria coronária em 5,9% dos pacientes.³⁵ No estudo proposto por Matsubara et al. pequenos aneurismas de coronária, envolvendo a coronária direita ou a descendente anterior esquerda foram vistos no ecocardiograma de 7% das crianças. Além disso, 2 indivíduos apresentaram edema miocárdico associado a fibrose discreta, observados na ressonância magnética cardíaca.³⁶

Ademais, 50% dos pacientes com SIM-P avaliados por Pereria et al. também apresentaram aneurisma de artéria coronária pelo estudo ecocardiográfico, enquanto 83% tiveram anormalidades pulmonares na radiografia de tórax.³⁷ Por último, Rosanova et al. descreveu a presença de dilatação coronariana em apenas uma criança com SIM-P.³⁸

Feita, então, a investigação clínica, laboratorial e por meio de imagens da SIM-P, é possível fechar o diagnóstico da condição a partir de critérios estabelecidos por entidades, sendo os do RCPCH, CDC e da OMS os mais frequentemente utilizados. Nos artigos avaliados, nenhum deles utilizou o critério proposto pelo colégio britânico e a maioria deles se valeu dos propostos pela Organização Mundial da Saúde.^{35,36,38} Metade dos artigos, ainda, determinou o diagnóstico a partir do órgão americano.^{36,37} (Tabela 3)

Tabela 3. Categoria D - Critérios diagnósticos de SIM-P

Autor	RCPCH	CDC	OMS
Butters C et al			X
Matsubara D et al		X	X
Pereira M et al		X	
Rosanova M et al			X

Fonte: Próprio autor, 2023.

Por fim, tratamentos foram empregados a fim de manejar a condição. Direcionado para o quadro, a terapia utilizada por Butters et al. incluiu apenas IGIV em 32,4%, apenas glicocorticoides em 2,9% e a combinação das duas drogas em 61,7% dos pacientes. Ademais, de forma adjuvante, foi administrada em 6% das crianças um inibidor da interleucina 6 e 94,1% receberam antibióticos.³⁵ No estudo americano, foi administrada imunoglobulina em 90% dos casos, associada ou não a glicocorticoides (92%).³⁶ Foi utilizada IGIV em 67% das crianças e glicocorticoides em 33% no estudo conduzido no Brasil. Além disso, foi prescrito antibiótico a todos os pacientes.³⁷ Finalmente, no estudo de Rosanova et al. todas as crianças receberam IGIV e, dentre essas, 60% também utilizaram glicocorticoides associados.³⁸ (Tabela 4)

Tabela 4. Categoria E - Tratamento empregado

Autor	Imunoglobulina intravenosa	Glicocorticoides	Associação entre os dois
Butters C et al	22 (32,4)	2 (2,9)	42 (61,7)
Matsubara D et al	54 (90)	-	55 (92)
Pereira M et al	4 (67)	2 (33)	-
Rosanova M et al	25 (100)	-	15 (60)

Os resultados foram expressos como n (%).

Fonte: Próprio autor, 2023.

6 DISCUSSÃO

A investigação cardiológica da síndrome inflamatória multissistêmica pediátrica assume um papel crucial na abordagem precoce e tratamento apropriado da patologia. Dada a possível implicação desta síndrome em complicações cardíacas graves e, em casos mais extremos, óbito, a análise dos achados cardiológicos fornece dados valiosos sobre a fisiopatologia da síndrome, contribuindo para o desenvolvimento de novas abordagens terapêuticas.

A presente revisão sistemática incluiu quatro estudos observacionais, com uma amostra total de 159 casos, sendo a idade média dos pacientes portadores de SIM-P em torno de 7 anos. Além disso, as características gerais da amostra evidenciaram um pequeno predomínio do sexo masculino (razão homem: mulher 1,17:1). Tais dados corroboram com a literatura científica que aponta, em relação à idade, um predomínio da doença em crianças mais velhas e adolescentes.^{21,39} Ademais, o perfil de sexo também se aproxima de outros trabalhos que evidenciam uma breve proeminência do sexo masculino.^{14,17,21}

Todos os trabalhos evidenciaram complicações cardiológicas (Categoria A), sendo a disfunção miocárdica um achado de dois artigos, no entanto, o percentual de acometimento teve uma ampla variância, indo de 12% no trabalho de Rosanova et al. até 50% no estudo de Pereira et al.^{37,38} O perfil de tal achado na literatura aponta que a disfunção cardiovascular foi a anormalidade fisiológica mais frequentemente descrita em uma revisão sistemática, estando presente em 82% dos casos e em 62% dos pacientes de uma série de casos inglesa.²⁰ Tal diferença pode ser explicada pois existe variação nas modalidades de apresentação da disfunção miocárdica por conta de mecanismos fisiopatológicos distintos, como infecção aguda pelo vírus, reação imunológica pós viral e hiperinflamação sistêmica, que determinam a variação da ocorrência desse achado em indivíduos predispostos.²⁶ Cabe ainda destacar que houve variação entre as médias das idades e de sexo entre os estudos analisados, o que pode se manifestar como um fator de confusão.

Além disso, ainda em relação as complicações cardíacas, outros achados dos artigos analisados apontam frequências relativamente baixas de derrame pericárdico (17,6% no trabalho de Butters et al.) e de miocardite (16% e 12% em Pereira et al. e Rosanova et al. respectivamente).^{35,37,38} Esses dados evidenciam porcentagens menores quando comparadas à literatura, como visto na revisão de Hoste et al. que encontrou miocardite em 41,4% dos pacientes e no trabalho de americano de Feldstein et al. *que apontou a presença de derrame pericárdico em aproximadamente um terço dos pacientes.*^{21,25} Ressalta-se, contudo, que, nestes dois últimos trabalhos, crianças com acometimento cardíaco prévio não foram excluídas da amostra, portanto, tais achados podem estar relacionadas às doenças de base dos pacientes.

Em relação aos exames complementares (Categoria B), os quatro estudos evidenciaram aumento dos marcadores laboratoriais incluindo troponina, BNP, PCR, LDH, ferritina e D-dímero. Cabe destacar que tais valores alcançaram significância estatística no estudo de Pereira et al., excetuando-se o valor da LDH. Nos demais trabalhos, os valores não foram analisados estatisticamente, por serem resultados secundários.³⁵⁻³⁸ Esse perfil também é descrito em outros artigos, sendo percebida consonância na literatura. Isso pode ser corroborado por uma revisão americana que apontou valores extremamente elevados de troponina, correspondendo a cerca de 49 vezes o limite superior da normalidade.²⁴ Ademais a metanálise de Zhao et al. identificou forte correlação entre níveis elevados de PCR, D-dímero e ferritina e casos graves de SIM-P, em comparação a casos não graves.⁴⁰ Dessa forma, tendo em vista a abundância de receptores de enzima conversora de angiotensina 2 (ECA 2) no coração e o estado hiperinflamatório apresentado pelos paciente com SIM-P, o envolvimento laboratorial miocárdio destaca-se como característica distintiva desse grupo, necessitando ser amplamente monitorado no tratamento da condição.

Quando avaliados os achados de imagem, correspondentes à categoria C, todos os autores identificaram a presença de aneurismas ou dilatação de artérias coronárias nos pacientes, sendo a média de acometimento em torno de 16%.³⁵⁻³⁸ É importante notar que esses resultados foram consistentes entre diferentes estudos, como as séries de casos de Whittaker et al. e de Godfred-Cato et al.,

que evidenciaram a presença das condições em 14% e 18,6% das crianças, respectivamente.^{20,41} Assim, esses resultados sugerem que avaliar aneurismas e dilatação de artérias coronárias é importante na abordagem de pacientes com SIM-P, mas os dados devem ser interpretados com cautela devido às limitações e heterogeneidade dos estudos. Portanto, uma vez que a SIM-P está associada a complicações cardíacas e distúrbios inflamatórios semelhantes à Doença de Kawasaki, isso sugere que o SARS-CoV-2 pode ser o causador de uma lesão imune mediada ao coração e às artérias coronárias comparável à DK.⁴²

O critério diagnóstico (categoria D) mais utilizado foi o concebido pela OMS, empregado nos trabalhos de Butters et al., Matsubara et al. e Rosanova et al. Já o critério desenvolvido pelo CDC foi usado por Matsubara et al. e Pereira et al. Nenhum estudo valeu-se dos critérios diagnósticos do RCPCH. Cabe ressaltar que os critérios usados para definição de caso variam ligeiramente entre as diferentes agências de saúde e que em um estudo analisando a aplicação das definições da OMS e CDC em duas grandes coortes de pacientes, não foram encontradas diferenças significativas no número de crianças que atendem às definições de caso.⁴³

Por fim, o último quesito a ser analisado é relativo às abordagens terapêuticas, em que o tratamento mais empregado foi a associação entre imunoglobulina intravenosa e glicocorticoides, utilizado em 70% dos casos. A segunda terapia mais utilizada foi o uso isolado de IGIV empregada em 66% dos pacientes. O estudo de Butters et al., ainda observou que as crianças que receberam a terapia dupla foram admitidas com mais frequência na UTI em comparação com aquelas que receberam apenas IVIG ($p = 0,001$).³⁵⁻³⁸ Todavia, uma coorte retrospectiva conduzida na França constatou que o tratamento conjunto esteve associado a uma menor taxa de falha terapêutica ($p = 0,008$) e a duração da internação na UTI também foi menor, quando comparado ao grupo que utilizou apenas IGIV ($p = 0,005$).³³ Entretanto, existiram variações nos protocolos de tratamento utilizados nos diferentes locais e estudos e nas diferenças na gravidade da doença dos pacientes incluídos nas amostras, que podem ter influenciado os resultados. Além disso, é possível que a diferença nos desfechos tenha sido influenciada pela heterogeneidade da população estudada. Portanto, estudos,

como ensaios clínicos, serão úteis para aprimorar a compreensão sobre o tratamento da SIM-P e estabelecer protocolos terapêuticos eficazes e seguros.

Este estudo de revisão sistemática apresentou limitações, uma vez que apenas quatro estudos foram incluídos e o desenho deste trabalho abarca possível vieses de publicação, tendo em vista que diversos materiais não são publicados, como teses de mestrado e doutorado, o que prejudica a análise dos achados. Além disso, o critério de exclusão de idiomas restrito ao português e ao inglês pode ter contribuído para a redução do número de artigos em outras línguas que poderiam ser elegíveis para seleção, diminuindo sua validade externa. É possível que o mesmo ocorra com outros critérios de exclusão, que buscavam aperfeiçoar a qualidade dos estudos analisados, o que levou a um número menor de artigos.

Ademais, acrescenta-se ainda como limitação ao estudo que, por se tratar de uma revisão sistemática, não aborda a análise de dados primários, ou seja, os dados usados para sua construção são oriundos de estudos já realizados, portanto não pode ser considerado um estudo original. No entanto, é possível proporcionar ao leitor uma análise abrangente da atual situação da síndrome inflamatória multissistêmica pediátrica, desde a emergência da pandemia da COVID-19.

7 CONCLUSÃO

A investigação cardiológica assume, portanto, um papel crucial na abordagem precoce e tratamento apropriado da síndrome inflamatória multissistêmica pediátrica. Foi possível averiguar que as complicações cardíacas são uma característica proeminente da síndrome, especialmente a disfunção miocárdica e a presença de aneurismas ou dilatação de artérias coronárias, além do aumento significativo de marcadores laboratoriais.

Em conclusão, os resultados obtidos nesta revisão sistemática reforçam a necessidade do acompanhamento cardiológico cuidadoso em pacientes com SIM-P. Dessa forma, será possível estabelecer diretrizes claras para o monitoramento desses pacientes a longo prazo, tendo em vista o reconhecimento precoce de complicações cardíacas descritas nesse trabalho.

REFERÊNCIAS

1. Organização Mundial da Saúde. Situação do novo coronavírus (COVID-19). Genebra: Organização Mundial da Saúde; 2023. [citado 25 de novembro de 2021]. Disponível em: <https://www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019/events-as-they-happen>.
2. Wu Z, McGoogan JM. Characteristics of and Important Lessons From the Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Outbreak in China: Summary of a Report of 72 314 Cases From the Chinese Center for Disease Control and Prevention. *JAMA* [Internet]. 7 de abril de 2020 [citado 25 de novembro de 2021];323(13):1239–42. Disponível em: <https://jamanetwork.com/journals/jama/fullarticle/2762130>
3. Mansourian M, Ghandi Y, Habibi D, Mehrabi S. COVID-19 infection in children: A systematic review and meta-analysis of clinical features and laboratory findings. *Arch Pediatr* [Internet]. 1º de abril de 2021 [citado 25 de novembro de 2021];28(3):242–8. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33483192/>
4. Rowley AH. Understanding SARS-CoV-2-related multisystem inflammatory syndrome in children. *Nature Reviews Immunology* 2020 20:8 [Internet]. 16 de junho de 2020 [citado 20 de outubro de 2022];20(8):453–4. Disponível em: <https://www.nature.com/articles/s41577-020-0367-5>
5. Verdoni L, Mazza A, Gervasoni A, Martelli L, Ruggeri M, Ciuffreda M, 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* [Internet]. 6 de junho de 2020 [citado 20 de outubro de 2022];395(10239):1771–8. Disponível em: <http://www.thelancet.com/article/S014067362031103X/fulltext>
6. Ahmed M, Advani S, Moreira A, Zoretic S, Martinez J, Chorath K, et al. Multisystem inflammatory syndrome in children: A systematic review. *EClinicalMedicine* [Internet]. 1 de setembro de 2020 [citado em 20 de outubro de 2022]; 26:100527. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7473262/>
7. Radia T, Williams N, Agrawal P, Harman K, Weale J, Cook J, et al. Multi-system inflammatory syndrome in children & adolescents (MIS-C): A systematic review of clinical features and presentation. *Paediatr Respir Rev* [Internet]. 1º de junho de 2021 [citado 12 de dezembro de 2022];38:51–7. Disponível em: [/pmc/articles/PMC7417920/](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/3411920/)

8. Su S, Wong G, Shi W, Liu J, Lai ACK, Zhou J, et al. Epidemiology, Genetic Recombination, and Pathogenesis of Coronaviruses. *Trends Microbiol* [Internet]. 1º de junho de 2016 [citado 7 de outubro de 2022];24(6):490–502. Disponível em: <http://www.cell.com/article/S0966842X16000718/fulltext>
9. Cui J, Li F, Shi ZL. Origin and evolution of pathogenic coronaviruses. *Nature Reviews Microbiology* 2018 17:3 [Internet]. 10 de dezembro de 2018 [citado 7 de outubro de 2022];17(3):181–92. Disponível em: <https://www.nature.com/articles/s41579-018-0118-9>
10. Zhu N, Zhang D, Wang W, Li X, Yang B, Song J, et al. A Novel Coronavirus from Patients with Pneumonia in China, 2019. *New England Journal of Medicine* [Internet]. 20 de fevereiro de 2020 [citado 7 de outubro de 2022];382(8):727–33. Disponível em: <https://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMoa2001017>
11. Irfan O, Muttalib F, Tang K, Jiang L, Lassi ZS, Bhutta Z. Clinical characteristics, treatment and outcomes of paediatric COVID-19: a systematic review and meta-analysis. *Arch Dis Child* [Internet]. 1º de maio de 2021 [citado 7 de abril de 2022];106(5):440–8. Disponível em: <https://adc.bmj.com/content/106/5/440>
12. Rowley AH, Baker SC, Arrollo D, Gruen LJ, Bodnar T, Innocentini N, et al. A Protein Epitope Targeted by the Antibody Response to Kawasaki Disease. *J Infect Dis* [Internet]. 7 de julho de 2020 [citado 7 de outubro de 2022];222(1):158. Disponível em: [/pmc/articles/PMC7296860/](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32790663/)
13. Riphagen S, Gomez X, Gonzalez-Martinez C, Wilkinson N, Theocharis P. Hyperinflammatory shock in children during the COVID-19 pandemic. *The Lancet* [Internet]. 6 de junho de 2020 [citado 20 de outubro de 2022];395(10237):1607-1608. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32386565/>
14. Ministério da Saúde (BR). Secretaria de Vigilância em Saúde. Boletim epidemiológico: semana epidemiológica 37 • 11/9 a 17/9/2022. Brasília: Ministério da Saúde; 2022. Acesso em: 3 jan. 2023. Disponível em: <https://www.gov.br/saude/pt-br/centrais-de-conteudo/publicacoes/boletins/epidemiologicos/covid-19/2022/boletim-epidemiologico-no-131-boletim-coe-coronavirus>.
15. Godfred-Cato S, Bryant B, Leung J, Oster ME, Conklin L, Abrams J, et al. COVID-19-Associated Multisystem Inflammatory Syndrome in Children - United States, March-July 2020. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* [Internet]. 14 de agosto de 2020 [citado 7 de outubro de 2022];69(32):1074–80. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32790663/>

16. Feldstein LR, Tenforde MW, Friedman KG, Newhams M, Rose EB, Dapul H, et al. Characteristics and Outcomes of US Children and Adolescents With Multisystem Inflammatory Syndrome in Children (MIS-C) Compared With Severe Acute COVID-19. *JAMA* [Internet]. 16 de março de 2021 [citado 7 de outubro de 2022];325(11):1074–87. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33625505/>
17. Whittaker E, Bamford A, Kenny J, Kaforou M, Jones CE, Shah P, et al. Clinical Characteristics of 58 Children With a Pediatric Inflammatory Multisystem Syndrome Temporally Associated With SARS-CoV-2. *JAMA* [Internet]. 21 de julho de 2020 [citado 7 de outubro de 2022];324(3):259–69. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32511692/>
18. Bartsch YC, Wang C, Zohar T, Fischinger S, Atyeo C, Burke JS, et al. Humoral signatures of protective and pathological SARS-CoV-2 infection in children. *Nat Med* [Internet]. 1º de março de 2021 [citado 7 de outubro de 2022];27(3):454–62. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33589825/>
19. Vella LA, Giles JR, Baxter AE, Oldridge DA, Diorio C, Kuri-Cervantes L, et al. Deep immune profiling of MIS-C demonstrates marked but transient immune activation compared to adult and pediatric COVID-19. *Sci Immunol* [Internet]. 25 de março de 2021 [citado 7 de outubro de 2022];6(57). Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33653907/>
20. Whittaker E, Bamford A, Kenny J, Kaforou M, Jones CE, Shah P, et al. Clinical Characteristics of 58 Children With a Pediatric Inflammatory Multisystem Syndrome Temporally Associated With SARS-CoV-2. *JAMA* [Internet]. 21 de julho de 2020 [citado 7 de outubro de 2022];324(3):259–69. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32511692/>
21. Hoste L, van Paemel R, Haerynck F. Multisystem inflammatory syndrome in children related to COVID-19: a systematic review. *Eur J Pediatr* [Internet]. 1º de julho de 2021 [citado 7 de outubro de 2022];180(7):2019–34. Disponível em: <https://link.springer.com/article/10.1007/s00431-021-03993-5>
22. Feldstein LR, Rose EB, Horwitz SM, Collins JP, Newhams MM, Son MBF, et al. Multisystem Inflammatory Syndrome in U.S. Children and Adolescents. *N Engl J Med* [Internet]. 23 de julho de 2020 [citado 7 de outubro de 2022];383(4):334–46. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32598831/>
23. Godfred-Cato S, Bryant B, Leung J, Oster ME, Conklin L, Abrams J, et al. COVID-19-Associated Multisystem Inflammatory Syndrome in Children - United States, March-July 2020. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* [Internet].

- 14 de agosto de 2020 [citado 18 de novembro de 2022];69(32):1074–80. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32790663/>
24. Ahmed M, Advani S, Moreira A, Zoretic S, Martinez J, Chorath K, et al. Multisystem inflammatory syndrome in children: A systematic review. *EClinicalMedicine* [Internet]. 1 de setembro de 2020 [citado em 20 de outubro de 2022]; 26:100527. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7473262/>
 25. Feldstein LR, Rose EB, Horwitz SM, Collins JP, Newhams MM, Son MBF, et al. Multisystem Inflammatory Syndrome in U.S. Children and Adolescents. *New England Journal of Medicine* [Internet]. 23 de julho de 2020 [citado 7 de outubro de 2022];383(4):334–46. Disponível em: <https://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMoa2021680>
 26. Sperotto F, Friedman KG, Son MBF, VanderPluym CJ, Newburger JW, Dionne A. Cardiac manifestations in SARS-CoV-2-associated multisystem inflammatory syndrome in children: a comprehensive review and proposed clinical approach. *Eur J Pediatr* [Internet]. 1º de fevereiro de 2021 [citado 7 de outubro de 2022];180(2):307–22. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32803422/>
 27. Feldstein LR, Tenforde MW, Friedman KG, Newhams M, Rose EB, Dapul H, et al. Characteristics and Outcomes of US Children and Adolescents With Multisystem Inflammatory Syndrome in Children (MIS-C) Compared With Severe Acute COVID-19. *JAMA* [Internet]. 16 de março de 2021 [citado 7 de outubro de 2022];325(11):1074–87. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33625505/>
 28. Information for Healthcare Providers about Multisystem Inflammatory Syndrome in Children (MIS-C) | CDC [Internet]. [citado 7 de outubro de 2022]. Disponível em: https://www.cdc.gov/mis/mis-c/hcp/index.html?CDC_AA_refVal=https%3A%2F%2Fwww.cdc.gov%2Fmis%2Fhcp%2Findex.html
 29. Multisystem inflammatory syndrome in children and adolescents temporally related to COVID-19 [Internet]. [citado 7 de outubro de 2022]. Disponível em: <https://www.who.int/news-room/commentaries/detail/multisystem-inflammatory-syndrome-in-children-and-adolescents-with-covid-19>
 30. Paediatrics RC, Healteh C. Guidance—Paediatric Multisystem Inflammatory syndrome Temporally Associated with COVID-19. Disponível em: <https://www.rcpch.ac.uk/sites/default/files/2020-05/COVID-19-Paediatric-multisystem-%20inflammatory%20syndrome-20200501.pdf>

31. Henderson LA, Canna SW, Friedman KG, Gorelik M, Lapidus SK, Bassiri H, 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 & Rheumatology*. 2022;74(4):1–20. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC9011620/>
32. Harwood R, Allin B, Jones CE, Whittaker E, Ramnarayan P, Ramanan A v, et al. A national consensus management pathway for paediatric inflammatory multisystem syndrome temporally associated with COVID-19 (PIMS-TS): results of a national Delphi process. *Review Lancet Child Adolesc Health* [Internet]. 2021 [citado 7 de outubro de 2022];5:133–74. Disponível em: www.thelancet.com/child-adolescent
33. Ouldali N, Toubiana J, Antona D, Javouhey E, Madhi F, Lorrot M, et al. Association of Intravenous Immunoglobulins Plus Methylprednisolone vs Immunoglobulins Alone With Course of Fever in Multisystem Inflammatory Syndrome in Children. *JAMA* [Internet]. 2 de março de 2021 [citado 7 de outubro de 2022];325(9):855–64. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33523115/>
34. Son MBF, Murray N, Friedman K, Young CC, Newhams MM, Feldstein LR, et al. Multisystem Inflammatory Syndrome in Children - Initial Therapy and Outcomes. *N Engl J Med* [Internet]. 1º de julho de 2021 [citado 7 de outubro de 2022];385(1):23–34. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34133855/>
35. Butters C, Abraham DR, Stander R, Facey-Thomas H, Abrahams D, Faleye A, et al. The clinical features and estimated incidence of MIS-C in Cape Town, South Africa. *BMC Pediatr* [Internet]. 1º de dezembro de 2022 [citado 11 de outubro de 2022];22(1):1–8. Disponível em: <https://bmcpediatr.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12887-022-03308-z>
36. Matsubara D, Chang J, Kauffman HL, Wang Y, Nadaraj S, Patel C, et al. Longitudinal Assessment of Cardiac Outcomes of Multisystem Inflammatory Syndrome in Children Associated With COVID-19 Infections. *J Am Heart Assoc* [Internet]. 1º de fevereiro de 2022 [citado 11 de outubro de 2022];11(3). Disponível em: <https://www.ahajournals.org/doi/abs/10.1161/JAHA.121.023251>
37. Pereira MFB, Litvinov N, Farhat SCL, Eisenkraft AP, Gibelli MABC, de Carvalho WB, et al. Severe clinical spectrum with high mortality in pediatric patients with COVID-19 and multisystem inflammatory syndrome. *Clinics* [Internet]. 17 de agosto de 2020 [citado 11 de outubro

- de 2022];75:1–7. Disponível em:
<http://www.scielo.br/j/clin/a/Rw947mKdhdBJvKKnhtFWvPc/?lang=en>
38. Rosanova MT, Perez G, Katsicas MM, Arias AP, Picollo M, Palladino M, et al. Pediatric Inflammatory Multisystem Syndrome Associated With SARS-CoV-2: A Retrospective Cohort Study From Argentina. *Indian Pediatr* [Internet]. 1º de julho de 2021 [citado 11 de outubro de 2022];58(7):639–42. Disponível em:
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33864452/>
39. Rowley AH. Understanding SARS-CoV-2-related multisystem inflammatory syndrome in children. *Nature Reviews Immunology* 2020 20:8 [Internet]. 16 de junho de 2020 [citado 7 de outubro de 2022];20(8):453–4. Disponível em:
<https://www.nature.com/articles/s41577-020-0367-5>
40. Zhao Y, Yin L, Patel J, Tang L, Huang Y. The inflammatory markers of multisystem inflammatory syndrome in children (MIS-C) and adolescents associated with COVID-19: A meta-analysis. *J Med Virol* [Internet]. 1º de julho de 2021 [citado 19 de fevereiro de 2023];93(7):4358. Disponível em:
</pmc/articles/PMC8250955/>
41. Godfred-Cato S, Bryant B, Leung J, Oster ME, Conklin L, Abrams J, et al. COVID-19–Associated Multisystem Inflammatory Syndrome in Children — United States, March–July 2020. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* [Internet]. 14 de agosto de 2020 [citado 22 de fevereiro de 2023];69(32):1074–80. Disponível em:
<https://www.cdc.gov/mmwr/volumes/69/wr/mm6932e2.htm>
42. Rodriguez-Gonzalez M, Castellano-Martinez A, Cascales-Poyatos HM, Perez-Reviriego AA. Cardiovascular impact of COVID-19 with a focus on children: A systematic review. *World J Clin Cases* [Internet]. 11 de novembro de 2020 [citado 24 de fevereiro de 2023];8(21):5250. Disponível em: </pmc/articles/PMC7674714/>
43. Melgar M, Seaby EG, McArdle AJ, Young CC, Campbell AP, Murray NL, et al. Treatment of Multisystem Inflammatory Syndrome in Children: Understanding Differences in Results of Comparative Effectiveness Studies. *ACR Open Rheumatol* [Internet]. 1º de setembro de 2022 [citado 1º de março de 2023];4(9):804–10. Disponível em:
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35759535/>