



UNIVERSIDADE FEDERAL DO PIAUÍ – UFPI
CAMPUS SENADOR HELVÍDIO NUNES DE BARROS - CSHNB
CURSO DE MEDICINA

PAULO VITOR GADELHA OLIVEIRA

**A SÍNDROME INFLAMATÓRIA MULTISSISTÊMICA PEDIÁTRICA (SIM-P)
RELACIONADA À COVID-19: UM ALERTA NECESSÁRIO**

PICOS – PIAUÍ

2023

PAULO VITOR GADELHA OLIVEIRA

**A SÍNDROME INFLAMATÓRIA MULTISSISTÊMICA PEDIÁTRICA (SIM-P)
RELACIONADA À COVID-19: UM ALERTA NECESSÁRIO**

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado ao Curso de Medicina da Universidade Federal do Piauí, Campus Senador Helvídio Nunes de Barros, como requisito necessário para obtenção do Grau em Medicina.

Orientador: Prof. Dr. Italo Rossi
Roseno Martins

PICOS – PIAUÍ

2023

FICHA CATALOGRÁFICA
Serviço de Processamento Técnico da Universidade Federal do Piauí
Biblioteca José Albano de Macêdo

O48s Oliveira, Paulo Vitor Gadelha

A síndrome inflamatória multissistêmica pediátrica (SIM - P) relacionada à COVID – 19 : um alerta necessário [recurso eletrônico] / Paulo Vitor Gadelha Oliveira – 2023.
39 f.

1 Arquivo em PDF
Indexado no catálogo *online* da biblioteca José Albano de Macêdo-CSHNB
Aberto a pesquisadores, com restrições da Biblioteca

Trabalho de Conclusão de Curso (Graduação) – Universidade Federal do Piauí, Bacharelado em Medicina, Picos, 2023.
“Orientador: Dr. Italo Rossi Roseno Martins”

1. Infecção viral. 2. Inflamação. 3. Coronavírus. 4. SIM - P. I. Martins, Italo Rossi Roseno. II. Título.

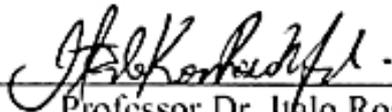
CDD 614.57

PAULO VITOR GADELHA OLIVEIRA

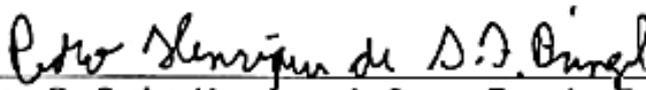
**A SÍNDROME INFLAMATÓRIA MULTISSISTÊMICA PEDIÁTRIA (SIM-P)
RELACIONADA À COVID-19: UM ALERTA NECESSÁRIO**

Trabalho de Conclusão de Curso apresentada ao Curso de Bacharel em Medicina, da Universidade Federal do Piauí, Campus Senador Helvídio Nunes de Barros, como requisito parcial para obtenção do Grau de Bacharel em Medicina.

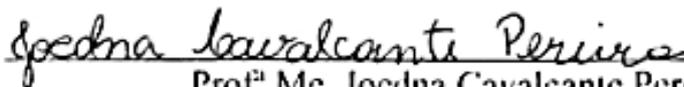
BANCA EXAMINADORA:



Professor Dr. Italo Rossi Roseno Martins
Orientador(a) – UFPI



Professor Dr. Pedro Henrique de Souza Ferreira Bringel
Membro – UFPI/CSHNB



Prof.ª Me. Joedna Cavalcante Pereira
Membro – URCA

DEDICATÓRIA

Dedico essa conquista aos meus pais, Ivonete e Valdeí e minha irmã Alana, que foram os primeiros a acreditarem no meu sonho, que sempre estiveram ao meu lado, me incentivando, encorajando, e que me fizeram ser a pessoa que sou hoje! Essa conquista é nossa, devo tudo a vocês.

Aos meus avós maternos: Luís e Neném, e avós paternos: Arruda (in memoriam) e Belinha, que sempre foram exemplos de cidadãos e de zelo pela família.

Aos meus tios, primos, padrinho, madrinhas, que sempre acreditaram em mim e torceram pelo meu sucesso.

Aos meus amigos Letícia, Elias, Valéria, Pedro, Kalleo, Ray e Renata, que sempre acreditaram em mim e estiveram ao meu lado nos momentos bons e ruins, e aos novos amigos que Picos me presenteou: Maressa, Rayani, e Beatriz, que nos momentos tristes, nublados, de angústias longe da família, tornaram meus dias mais alegres e me fizeram crer que a vida pode ser mais leve e feliz quando estamos ao lado de pessoas que despertam o melhor em nós.

A minha prima Taís, que sempre acreditou e me encorajou a nunca deixar de lutar pelos meus sonhos e que é um dos maiores exemplos de profissional que conheço e admiro.

A minha prima Francisca (in memoriam) que em meio a tantas pessoas que passaram pelo meu caminho se tornou minha paciente mais importante e que mais me ensinou a amar a vida e a vivê-la intensamente...a ela minha saudade e gratidão por confiar a mim os seus cuidados em seus últimos momentos.

Aos meus professores do ensino fundamental e médio que fizeram parte da minha trajetória e contribuíram para minha formação social e humana e que sempre demonstraram afeto e felicidade pela minha caminhada.

E a mim, que em meio a inúmeras adversidades durante a graduação, sempre encontrei força e coragem para nunca desistir e lutar por tudo que acredito. Sou grato por tudo que sou hoje e por todo amadurecimento e transformação adquiridos nessa jornada. Eu consegui.

AGRADECIMENTOS

A Deus, que me permitiu sonhar e realizar essa conquista, que sempre esteve ao meu lado em todos os momentos e que me deu forças para permanecer firme em meu propósito.

Ao meu orientador, professor Ítalo Martins, que sempre se mostrou solícito e paciente na elaboração do trabalho, mesmo com meus momentos de ausência.

Aos professores Joedna Cavalcante e Pedro Bringel, que gentilmente aceitaram fazer parte dessa banca e contribuir com esse momento.

Aos professores Paulo Victor, Raimundo Reis e Leonardo Maia, que em momentos em que estive com problemas de saúde, não mediram esforços para me dar assistência, direta ou indiretamente.

Aos meus companheiros de curso Illana, Edvaldo e Daniel que estiveram mais presentes em meus momentos bons e ruins, e aos demais colegas de turma por todas as experiências compartilhadas, sejam elas boas ou ruins, afinal tudo vira aprendizado.

A professora Nadjla Andreyra, que sempre se dirigiu a mim com muita empatia, gentileza e educação e que é um dos meus exemplos de dedicação e profissionalismo.

A minha prima Remédios e toda sua família, que me acolheram em seu lar e por muito tempo foram um grande suporte e refúgio para mim.

A dona Ocelma, que nos primeiros anos em Picos reabriu sua pensão, me acolheu e foi como uma segunda mãe para mim.

A minha amiga Monique, que junto comigo compartilhou as dores e incertezas do vestibular e que hoje assim como eu está concretizando o sonho de se tornar médica.

A todos os pacientes que me permitiram conhecer suas histórias e ajudar a aliviar suas dores e sofrimentos.

A todas as pessoas que convivi em Picos e que me proporcionaram bons momentos.

A todas as experiências e amadurecimentos vividos durante os anos de curso.

A todas as pessoas que duvidaram que eu conseguiria chegar até aqui, vocês me deram forças para ser melhor e provar que estavam todas erradas.

A jornada está apenas começando, que venha o CRM.

“Se acostume com a felicidade, seja inteiro e não pela metade...”

_Jammil E Uma Noites

RESUMO

Introdução: O *severe acute respiratory syndrome coronavirus-2* (SARS-CoV-2), responsável pela *coronavirus disease 2019* (COVID-19), causa uma doença com apresentação clínica variável desde pacientes assintomáticos até quadros infecciosos respiratórios graves. Estudos recentes demonstraram que uma parcela de pacientes pediátricos apresenta semanas após o contato com o vírus uma resposta imunológica exacerbada, conhecida como Síndrome Inflamatória Multissistêmica Pediátrica (SIM-P). **Objetivo:** Conhecer as características da SIM-P no contexto da pandemia do COVID-19 em crianças. **Metodologia:** Revisão integrativa da literatura realizada nas bases de dados: PUBMED/Medline, Periódicos/CAPES e SciELO, utilizando-se os termos “Síndrome Inflamatória Multissistêmica Pediátrica” e “COVID-19”. Critérios de inclusão: estudos publicados entre março de 2020 e outubro de 2021, sem restrição de idioma, excluindo-se notícias, notificações, comentários ou cartas de apresentação. **Resultados:** Os pacientes costumam ser mais velhos predominando em hispânicos, latinos e afrodescendentes. Entre os sintomas destacam-se: febre, lesões cutâneo-mucosas, fadiga, mialgia, sintomas gastrointestinais, respiratórios, cardiovasculares e neurológicos e clinicamente, possui similaridades com a doença de Kawasaki. Acredita-se que a doença é desencadeada por processo mediado por anticorpos e/ou imunocomplexos em resposta à infecção prévia, resultando em uma resposta inflamatória sistêmica intensa com aumento de citocinas pró-inflamatórias tais como: IL-1, IL-6, TNF α . Os pacientes foram tratados com imunomoduladores e esteróides e a maioria apresentou melhora dos sintomas em poucos dias. **Conclusão:** o SARS-CoV-2 possui papel central no desenvolvimento da SIM-P e, portanto, sendo importante identificação e diagnóstico precoce da SIM-P para tratar os pacientes e prevenir complicações de maneira efetiva.

PALAVRAS CHAVE: citocinas; inflamação; coronavírus; SIM-P;

ABSTRACT

Introduction: Severe acute respiratory syndrome coronavirus-2 (SARS-CoV-2), responsible for coronavirus disease 2019 (COVID-19), causes a disease with variable clinical presentation from asymptomatic patients to severe respiratory infectious pictures. Recent studies have shown that a portion of pediatric patients present weeks after contact with the virus an exacerbated immune response, known as Pediatric Multisystemic Inflammatory Syndrome (SIM-P). **Objective:** To know the characteristics of SIM-P in the context of the pandemic of COVID-19 in children. **Methodology:** Integrative literature review conducted in the following databases: PUBMED/Medline, Periódicos/CAPES and SciELO, using the terms "Síndrome Inflamatória Multissistêmica Pediátrica" and "COVID-19". Inclusion criteria: studies published between March 2020 and October 2021, without language restriction, excluding news, notifications, commentaries or cover letters. **Results:** Patients are usually older predominating in Hispanics, Latinos and African descendants. Symptoms include fever, cutaneous-mucosal lesions, fatigue, myalgia, gastrointestinal, respiratory, cardio-vascular and neurological symptoms, and clinically, it has similarities with Kawasaki disease. The disease is believed to be triggered by an antibody- and/or immune-complex-mediated process in response to previous infection, resulting in an intense systemic inflammatory response with increased pro-inflammatory cytokines such as IL-1, IL-6, TNF α . Patients were treated with immunomodulators and steroids and most showed improvement of symptoms within a few days. **Conclusion:** SARS-CoV-2 plays a central role in the development of SIM-P, and therefore, early identification and diagnosis of SIM-P is important to effectively treat patients and prevent complications.

KEYWORDS: cytokines; inflammation; coronavirus; SIM-P;

RESUMEN

Introducción: El coronavirus-2 del síndrome respiratorio agudo severo (SARS-CoV-2), responsable de la enfermedad por coronavirus 2019 (COVID-19), causa una enfermedad con presentación clínica variable, desde pacientes asintomáticos hasta cuadros infecciosos respiratorios graves. Estudios recientes han demostrado que una parte de los pacientes pediátricos presentan semanas después del contacto con el virus una respuesta inmunitaria exacerbada, conocida como síndrome inflamatorio multisistémico pediátrico (SIM-P). **Objetivo:** Conocer las características del SIM-P en el contexto de la pandemia de COVID-19 en niños. **Metodología:** Revisión bibliográfica integrativa realizada en las siguientes bases de datos: PUBMED/Medline, Periódicos/CAPEs y SciELO, utilizando los términos "Síndrome Inflamatorio Multisistémico Pediátrico" y "COVID-19". Criterios de inclusión: estudios publicados entre marzo de 2020 y octubre de 2021, sin restricción de idioma, excluyendo noticias, notificaciones, comentarios o cartas de presentación. **Resultados:** Los pacientes suelen ser de edad avanzada, predominantemente hispanos, latinos y afrodescendientes. Los síntomas incluyen fiebre, lesiones cutáneo-mucosas, fatiga, mialgia, síntomas gastrointestinales, respiratorios, cardiovasculares y neurológicos y, clínicamente, presenta similitudes con la enfermedad de Kawasaki. Se cree que la enfermedad se desencadena por un proceso mediado por anticuerpos y/o inmunocomplejos en respuesta a una infección previa, que da lugar a una intensa respuesta inflamatoria sistémica con aumento de citocinas proinflamatorias como IL-1, IL-6, TNF- α . Los pacientes fueron tratados con inmunomoduladores y esteroides y la mayoría mostró una mejoría de los síntomas en pocos días. **Conclusión:** SARS-CoV-2 tiene un papel central en el desarrollo de SIM-P y por lo tanto, siendo importante la identificación temprana y el diagnóstico de SIM-P para tratar a los pacientes y prevenir las complicaciones de manera eficaz.

PALABRAS CLAVE: citocinas; inflamación; coronavirus; SIM-P

LISTA DE TABELAS

Tabela 1: Comparação entre doença de Kawasaki e SIM-P	23
Tabela 2: Incidência de sinais e sintomas na SIM-P	25
Tabela 3: Critérios diagnósticos para SIM-P.....	31

LISTA DE FIGURAS

Figura 1: Seleção dos artigos.....	19
Figura 2: A relação temporal entre a infecção por SARS-CoV-2 e o desenvolvimento de SIM-P.....	20

LISTA DE SIGLAS E ABREVIATURAS

ADE – Aumento Dependente de Anticorpos
BNP – Peptídeo natriurético cerebral
CAPES – Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior
CD-10 – Proteína de superfície celular
CD147 – Proteína de superfície celular
CD-15 – Proteína de superfície celular
CD4+ – Linfócitos T CD4+
CD8+ – Linfócitos T CD8+
CDC – Centers for Disease Control and Prevention
CK – Creatinoquinase
CK-MB – Creatinoquinase isoenzima MB
COVID-19 – coronavírus disease 2019
CSHNB – Campus Senador Helvídio Nunes de Barros
DECS – Descritores em Ciências da Saúde
DHL – Desidrogenase Láctica
DK – Doença de Kawasaki
DLR – Domínio de Ligação ao Receptor
ECA2 – Enzima Conversora de Angiotensina 2
ECG – Eletrocardiograma
ECMO – Oxigenação por Membrana Extracorpórea
EDIL3 – Fator de crescimento epidérmico como repetições e domínios de discoidina 3
GI – Gastrointestinal
HKU1 – Coronavírus Humano
HLA-DR – Antígeno Leucocitário Humano
IFN- γ – Interferon gama
IGA – Imunoglobulina A
IGG – Imunoglobulina G
IGIV – Imunoglobulina Intravenosa
IGM – Imunoglobulina M
IL-1 – Interleucina 1
IL-10 – Interleucina 10

IL-12 – interleucina 12
IL-17 – Interleucina 17
IL-18 – Interleucina 18
IL-1RA – Antagonista do receptor IL-1 recombinante
IL-1 β – Interleucina 1 subunidade beta
IL-4 – Interleucina
IL-5 – Interleucina 5
IL-6 – Interleucina 6
IL-8 – Interleucina 8
IV – Intravenoso
Jak-STAT – Cascata de sinalização Janus quinase/ transdutores de sinal e ativadores de transcrição
MESH – Medical Subject Headings
MIS-C – Multisystem Inflammatory Syndrome in Children and adolescents
mmol/L – Milimol por litro
mRNA – Ácido Ribonucleico Mensageiro
MS – Ministério da Saúde
ng/ml – Nanograma por mililitro
NK – Natural Killer
OMS – Organização Mundial de Saúde
PCR – Reação em Cadeia da Polimerase
PCT – Procalcitonina
PD-L1 – Ligante de morte 1 programado
PIMS – Pediatric inflammatory multisystem syndrome
PIMS-TS – Pediatric Multisystem Inflammatory Syndrome Temporally Associated with COVID-19
PS – Proteína Spike
PTT – Tempo de tromboplastina parcial
PUBMED – U.S. National Library of Medicine
RCPCH – Royal College of Paediatric sand Child Health
RNA – Ácido Ribonucléico
RT-PCR – Reação em cadeia da polimerase com transcrição reversa
S1 – Subunidade 1 da proteína Spike
S2 – Subunidade 2 da proteína Spike

SARS – Síndrome Respiratória Aguda Grave

SARS-CoV-2 – severe acute respiratory syndrome coronavirus-2

SCIELO – Scientific Electronic Library Online

SDRA – Síndrome do Desconforto Respiratório Agudo

SIM-P – Síndrome Inflamatória Multissistêmica Pediátrica

ST – Segmento compreendido entre o fim do complexo QRS e início da onda T no eletrocardiograma

STSS – Síndrome do choque tóxico streptocócico

TAP – Tempo de atividade da protrombina

Th1 – Resposta imunológica T helper 1

Th2 – Resposta imunológica T helper 2

TNF- α – Fator de necrose tumoral alfa

UFPI – Universidade Federal do Piauí

UTI – Unidade de Terapia Intensiva

VHS – Velocidade de hemossedimentação

SUMÁRIO

INTRODUÇÃO	17
METODOLOGIA	18
RESULTADOS E DISCUSSÃO	20
Epidemiologia.....	20
Sintomatologia e agravos	21
Fisiopatologia	25
Diagnóstico.....	30
Tratamento	32
CONCLUSÃO	33
REFERÊNCIAS.....	34
ANEXO.....	37

A SÍNDROME INFLAMATÓRIA MULTISSISTÊMICA PEDIÁTRICA (SIM-P) RELACIONADA À COVID-19: UM ALERTA NECESSÁRIO

PEDIATRIC MULTISYSTEM INFLAMMATORY SYNDROME (MIS-C) RELATED TO COVID-19: A NECESSARY ALERT

SÍNDROME INFLAMATORIO MULTISISTÊMICO PEDIÁTRICO (SIM-P) RELACIONADO CON COVID-19: UNA ALERTA NECESARIA

Paulo Vitor Gadelha Oliveira¹, Elise Lardo Leitão¹, Filipe Palauro Recla¹, Gilson Gabriel da Silva Barreto¹, Jorgeane Francisca Soares Pereira¹, Júlio Cesar de Castro e Silva Filho¹, Monique Benemerita Vilela Gomes¹, Tarcisio Meirelle Aurélio França Junior¹, Italo Rossi Roseno Martins²

SUBMISSÃO: Revista RECIMA21, 04/03/2023

RESUMO

Introdução: O *severe acute respiratory syndrome coronavirus-2* (SARS-CoV-2), responsável pela *coronavirus disease 2019* (COVID-19), causa uma doença com apresentação clínica variável desde pacientes assintomáticos até quadros infecciosos respiratórios graves. Estudos recentes demonstraram que uma parcela de pacientes pediátricos apresenta semanas após o contato com o vírus uma resposta imunológica exacerbada, conhecida como Síndrome Inflamatória Multissistêmica Pediátrica (SIM-P). **Objetivo:** Conhecer as características da SIM-P no contexto da pandemia do COVID-19 em crianças. **Metodologia:** Revisão integrativa da literatura realizada nas bases de dados: PUBMED/Medline, Periódicos/CAPES e SciELO, utilizando-se os termos "Síndrome Inflamatória Multissistêmica Pediátrica" e "COVID-19". Critérios de inclusão: estudos publicados entre março de 2020 e outubro de 2021, sem restrição de idioma, excluindo-se notícias, notificações, comentários ou cartas de apresentação. **Resultados:** Os pacientes costumam ser mais velhos predominando em hispânicos, latinos e afrodescendentes. Entre os sintomas destacam-se: febre, lesões cutâneo-mucosas, fadiga, mialgia, sintomas gastrointestinais, respiratórios, cardiovasculares e neurológicos e clinicamente possui similaridades com a doença de Kawasaki. Acredita-se que a doença é desencadeada por processo mediado por anticorpos e/ou imunocomplexos em resposta à infecção prévia, resultando em uma resposta inflamatória sistêmica intensa com aumento de citocinas pró-inflamatórias tais como: IL-1, IL-6, TNF- α . Os pacientes foram tratados com imunomoduladores e esteróides e a maioria apresentou melhora dos sintomas em poucos dias. **Conclusão:** o SARS-CoV-2 possui papel central no desenvolvimento da SIM-P e, portanto, sendo importante identificação e diagnóstico precoce da SIM-P para tratar os pacientes e prevenir complicações de maneira efetiva.

PALAVRAS CHAVE: citocinas; inflamação; coronavírus; SIM-P;

ABSTRACT

Introduction: Severe acute respiratory syndrome coronavirus-2 (SARS-CoV-2), responsible for coronavirus disease 2019 (COVID-19), causes a disease with variable clinical presentation from asymptomatic patients to severe respiratory infectious pictures. Recent studies have shown that a portion of pediatric patients present weeks after contact with the virus an exacerbated immune response, known as Multisystem Inflammatory Syndrome in Children (MIS-C). **Objective:** To know the characteristics of SIM-P in the context of the pandemic of COVID-19 in children. **Methodology:** Integrative literature review conducted in the following databases: PUBMED/Medline, Periódicos/CAPES and SciELO, using the terms "Multisystem Inflammatory Syndrome in Children" and "COVID-19". Inclusion criteria: studies published between March 2020 and October 2021, without language restriction, excluding news, notifications, commentaries or cover letters. **Results:** Patients are usually older predominating in Hispanics, Latinos and African descendants. Symptoms include fever, cutaneous-mucosal lesions, fatigue, myalgia, gastrointestinal, respiratory, cardio-vascular and neurological symptoms, and clinically,

it has similarities with Kawasaki disease. The disease is believed to be triggered by an antibody- and/or immune-complex-mediated process in response to previous infection, resulting in an intense systemic inflammatory response with increased pro-inflammatory cytokines such as IL-1, IL-6, TNF α . Patients were treated with immunomodulators and steroids and most showed improvement of symptoms within a few days. **Conclusion:** SARS-CoV-2 plays a central role in the development of SIM-P, and therefore, early identification and diagnosis of SIM-P is important to effectively treat patients and prevent complications.

KEYWORDS: cytokines; inflammation; coronavirus; MIS-C;

RESUMEN

Introducción: El coronavirus-2 del síndrome respiratorio agudo severo (SARS-CoV-2), responsable de la enfermedad por coronavirus 2019 (COVID-19), causa una enfermedad con presentación clínica variable, desde pacientes asintomáticos hasta cuadros infecciosos respiratorios graves. Estudios recientes han demostrado que una parte de los pacientes pediátricos presentan semanas después del contacto con el virus una respuesta inmunitaria exacerbada, conocida como síndrome inflamatorio multisistémico pediátrico (SIM-P). **Objetivo:** Conocer las características del SIM-P en el contexto de la pandemia de COVID-19 en niños. **Metodología:** Revisión bibliográfica integrativa realizada en las siguientes bases de datos: PUBMED/Medline, Periódicos/CAPES y SciELO, utilizando los términos "Síndrome Inflamatorio Multisistémico Pediátrico" y "COVID-19". Criterios de inclusión: estudios publicados entre marzo de 2020 y octubre de 2021, sin restricción de idioma, excluyendo noticias, notificaciones, comentarios o cartas de presentación. **Resultados:** Los pacientes suelen ser de edad avanzada, predominantemente hispanos, latinos y afrodescendientes. Los síntomas incluyen fiebre, lesiones cutáneo-mucosas, fatiga, mialgia, síntomas gastrointestinales, respiratorios, cardiovasculares y neurológicos y, clínicamente, presenta similitudes con la enfermedad de Kawasaki. Se cree que la enfermedad se desencadena por un proceso mediado por anticuerpos y/o inmunocomplejos en respuesta a una infección previa, que da lugar a una intensa respuesta inflamatoria sistémica con aumento de citocinas proinflamatorias como IL-1, IL-6, TNF- α . Los pacientes fueron tratados con inmunomoduladores y esteroides y la mayoría mostró una mejoría de los síntomas en pocos días. **Conclusión:** SARS-CoV-2 tiene un papel central en el desarrollo de SIM-P y por lo tanto, siendo importante la identificación temprana y el diagnóstico de SIM-P para tratar a los pacientes y prevenir las complicaciones de manera eficaz.

PALABRAS CLAVE: citocinas; inflamación; coronavirus; SIM-P;

INTRODUÇÃO

Os coronavírus são vírus que circulam nas populações há muito tempo, causando quadros infecciosos diversos, e um novo subtipo foi encontrado inicialmente na cidade de Wuhan na China, em dezembro de 2019. Acredita-se que os primeiros casos ocorreram entre consumidores e comerciantes de um mercado atacadista de frutos do mar e animais selvagens vivos e mortos. Informações relatam que os primeiros infectados tiveram contato direto com vísceras e fluidos desses animais, que estavam contaminados com o vírus (SANTOS; SANTOS; RIBEIRO, 2020).

Rapidamente, em poucos meses, a doença cresceu, avançou e disseminou-se em todos os continentes, especialmente na Europa, com destaque para Itália, Espanha, Reino Unido e França, e na América, com maior proporção nos Estados Unidos e Brasil. Diante disso, em março de 2020, a Organização Mundial de Saúde (OMS) decretou o surto da doença como uma pandemia, que mudou drasticamente a vida das pessoas em todo o mundo (FARIAS et al, 2021).

O primeiro caso no Brasil foi confirmado em 26 de fevereiro de 2020 na cidade de São Paulo, e rapidamente o vírus alcançou todas as cinco regiões do país. Até a data de 31/10/2021, o Brasil registrou quase 22 milhões de casos e mais de 600 mil mortes, segundo informações do Ministério da Saúde (MS), sendo o terceiro país em maior número de casos e o segundo em número de mortes.

O vírus SARS-CoV-2 (*severe acute respiratory syndrome coronavirus-2*), responsável pela COVID-19, causa uma doença que tem apresentação clínica variável, desde assintomáticos até quadros infecciosos graves. Os sintomas mais comuns da COVID-19 são: tosse, febre, coriza, dor de garganta, dispneia, perda de olfato (anosmia), alteração do paladar (ageusia), distúrbios gastrointestinais (náuseas/ vômitos/ diarreia), astenia e hiporexia. Os pacientes mais predispostos a complicações e agravos da doença fazem parte de grupos de risco, a exemplo de idosos, portadores de doenças crônicas e imunocomprometidos (PANARO et al, 2021).

Observou-se que crianças e jovens quando infectadas apresentavam predominantemente doença assintomática ou oligossintomática. No entanto, estudos mais recentes apontaram que um percentual considerável dos pacientes pediátricos tiveram uma evolução mais grave da infecção por COVID-19, decorrente de uma predisposição e associação a uma resposta imunológica exacerbada, conhecida como Síndrome Inflamatória Multissistêmica Pediátrica (SIM-P), em inglês *Multisystem Inflammatory Syndrome in Children and adolescents* (MIS-C) ou *Pediatric inflammatory multisystem syndrome* (PIMS) ou *Pediatric Multisystem Inflammatory Syndrome Temporally Associated with COVID-19* (PIMS-TS) (SHARMA et al, 2021).

A SIM-P consiste em uma resposta inflamatória sistêmica significativa que acomete principalmente crianças maiores de 5 anos de idade, predominando entre a população afrodescendente. Apresenta sintomatologia semelhante à doença de Kawasaki (DK), à síndrome de choque associada à síndrome de Kawasaki, à síndrome de ativação macrófágica e à síndrome de choque tóxico. A doença de Kawasaki acontece em crianças e possui manifestações clínicas como febre, erupção cutânea polimórfica, conjuntivite não exsudativa, entre outros (SANTOS, SANTOS; RIBEIRO, 2020).

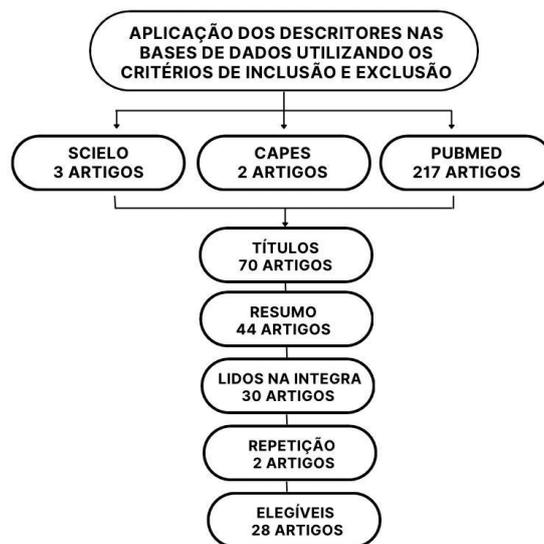
Dessa forma, este trabalho propõe-se a caracterizar a SIM-P no contexto da pandemia da COVID-19, principalmente nas fases iniciais quando não havia vacinação na população pediátrica, visto que vários relatos fomentaram a hipótese de que a SIM-P parecia se desenvolver dias ou semanas depois de uma infecção aguda pelo SARS-CoV-2. Nesse sentido, serão discutidos os mecanismos fisiopatológicos relacionados à resposta imune do organismo dos pacientes ao vírus e suas repercussões associadas.

METODOLOGIA

O estudo é uma revisão integrativa da literatura, modelo escolhido porque permite a leitura, comparação e reflexão sobre a abordagem e as informações produzidas por diversas fontes.

A pergunta norteadora da pesquisa foi: qual o panorama de entendimento científico atual sobre a síndrome inflamatória multissistêmica pediátrica relacionada à covid-19? Nesse sentido, foram feitas buscas em plataformas reconhecidas, a saber, *Scientific Electronic Library Online* (SciElo), portal de periódicos da Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (CAPES) e *U.S. National Library of Medicine* (PubMed). Os descritores utilizados na busca foram previamente consultados nos Descritores em Ciências da Saúde (DeCs) e são: COVID-19, doença de Kawasaki, SARS-COV-2 e síndrome multissistêmica inflamatória. Além disso, também foram consultados descritores no *Medical Subject Headings* (Mesh), são eles: MIS-C, COVID-19, *Kawasaki disease* e SARS-COV-2.

Figura 1: Seleção dos artigos



Fonte: elaborada pelos autores

Por se tratar de uma temática extremamente atual, foram selecionados estudos clínicos publicados entre março de 2020 e outubro de 2021, sem restrição de idioma e localização. Excluíram-se notícias, notificações, comentários e cartas de apresentação. Como critérios de inclusão definiu-se estudos clínicos e/ou que avaliassem o mecanismo fisiopatológico da SIM-P com acesso integral aos resultados. Excluíram-se os trabalhos que não abordassem a SIM-P como temática central ou que não estivessem disponíveis na íntegra.

As buscas na SciElo (n=3), CAPES (n=2) e PubMed (n=217) resultaram em 222 publicações. 70 publicações foram escolhidas após a leitura dos títulos e dessas 44 foram pré-selecionadas para a leitura dos resumos, restando após a leitura 30 artigos que foram lidos na íntegra. No processo, dois foram excluídos da pesquisa por repetição de informações já registradas, restando, então, 28 artigos para composição final do texto. Com relação aos aspectos éticos, todas as informações presentes nesse estudo respeitaram os conceitos éticos dos autores, o que pode ser confirmado pela busca, tendo em vista que os artigos estão em domínio público.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

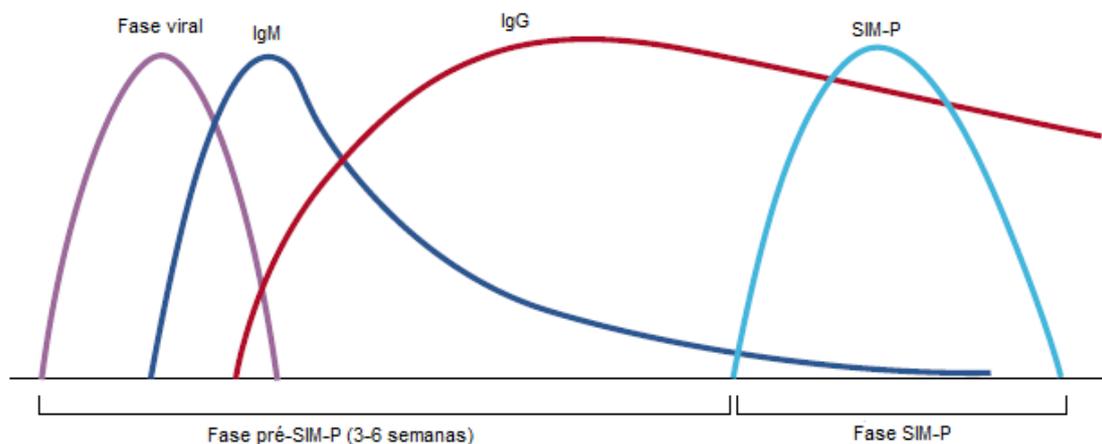
EPIDEMIOLOGIA

As crianças são menos propensas a serem infectadas pelo SARSCoV2 e, mesmo assim, geralmente desenvolvem uma doença leve caracterizada por febre baixa, dor abdominal e diarreia e leve envolvimento do trato respiratório superior (PANARO et al, 2021). O fenômeno da SIM-P foi inicialmente documentado na Europa e na América do Norte, embora casos em outras partes do mundo também tenham começado a surgir. As etnias mais afetadas incluem descendentes de africanos ou afro-caribenhos, bem como hispânicos/ latinos. Isso está em contraste com DK, que é tipicamente prevalente no leste da Ásia (FAROOQ et al, 2021).

Logo após o primeiro pico de SARS-CoV-2 na Itália, Verdoni et al. relataram um pico incomum de crianças apresentando algumas manifestações da DK, mas com características atípicas, como idade avançada de início, alta incidência de choque cardiogênico e miocardite e sintomas abdominais (PANARO et al 2021). Apesar das aparentes semelhanças entre SIM-P e doença de Kawasaki, existem importantes diferenças epidemiológicas e clínicas. A DK é tipicamente uma doença de crianças menores de 5 anos de idade, enquanto SIM-P foi relatada em uma ampla faixa etária de 1,6 a 20 anos, com idade média de 6 a 11 anos (SHARMA et al, 2021).

Dados epidemiológicos mostrando um pico de casos de SIM-P logo após o pico de infecção por SARS-CoV-2 na população em geral, e a observação de que a maioria dos pacientes com SIM-P tem swabs nasofaríngeos negativos, mas sorologia positiva para SARS-CoV2 apontam para um pós-evento infeccioso. Acredita-se que a SIM-P ocorra 2 a 6 semanas após a infecção por SARS-CoV2, embora a demonstração definitiva de uma infecção anterior em crianças com SIM-P nem sempre seja possível (PANARO et al 2021). Devido a esse intervalo de tempo, a SIM-P está associada a uma forte resposta de IgG de proteína anti-pico, mas a uma resposta de IgM fraca (SHARMA et al, 2021).

Figura 2: A relação temporal entre a infecção por SARS-CoV-2 e o desenvolvimento de SIM-P



Fonte: Adaptado de Sharma et al, 2021.

Um estudo observacional, multicêntrico, parte retrospectivo, parte prospectivo, realizado por Lima-Setta et al (2021) em 17 unidades e terapia intensiva pediátrica de cinco estados do Brasil entre março e agosto de 2020 analisou pacientes na faixa etária de 1 mês a 19 anos que preencheram critérios para SIM-P. Ao todo, 56 pacientes foram analisados e a infecção por SARS-CoV-2 pôde ser confirmada em 55% dos pacientes. O principal fenótipo inflamatório multissistêmico na apresentação foi a doença semelhante a Kawasaki (46%) e Kawasaki incompleta (29%), seguido por disfunção cardíaca aguda (18%), síndrome do choque tóxico (5%) e síndrome de ativação de macrófago (2%).

Outro estudo observacional feito por Farias et al (2021) forneceu uma descrição detalhada de todos os casos de SIM-P temporariamente associados ao COVID-19 relatados entre 1º de maio e 31 de dezembro de 2020, no Estado do Ceará, seguindo a definição de caso do Ministério da Saúde e da OMS. Um total de 64 casos foram incluídos no estudo, com 2 mortes relatadas (taxa de letalidade de 3,1%). Cerca de 48% dos pacientes eram do sexo masculino e a idade mediana foi de 7 anos (variando de 0 a 16 anos). A maioria dos casos teve testes positivos, seja reação em cadeia da polimerase com transcrição reversa em tempo real (RT-PCR) e/ou teste de antígeno, de amostras nasofaríngeas e menos frequentemente testes sorológicos para SARS-CoV-2.

Dessa forma, alguns estudos são capazes de ilustrar esse cenário, a exemplo de Toubiana et al (2020), que em seu estudo observacional realizado em um hospital francês, vinte e uma crianças foram analisadas, e dessas, nove relataram sintomas de COVID-19 e quatorze relataram que tiveram contato domiciliar com pessoas que contraíram COVID-19. De acordo com este estudo, houve uma média de 45 dias entre o desaparecimento de sintomas de COVID-19 e o aparecimento de sintomas bastante parecidos aos da DK. Os anticorpos IgG contra SARS-COV-2 foram detectados em 90% do grupo. Apenas 24% dos pacientes apresentavam sobrepeso, o que não sustenta a hipótese que a obesidade seria um fator de risco.

SINTOMATOLOGIA E AGRAVOS

O quadro clínico pode ser amplo, em termos de manifestações orgânicas e gravidade (PANARO et al, 2021). Como principais sintomas observa-se: febre persistente (maior que 38,5 °C), erupção cutânea (rash), dor abdominal, diarreia, distensão abdominal, náuseas e vômitos, conjuntivite, confusão mental (torpor e coma), síncope, cefaleia, encefalopatia, irritabilidade, sintomas respiratórios, sendo eles bem menos comuns que na Covid-19, como: tosse, dispneia, rinorreia e congestão nasal; odinofagia, linfadenopatia, coagulopatia, lesão renal aguda, mialgia, fadiga, queilite, edema de língua, dor de garganta, alterações em membranas mucosas, edema região cervical, edema de mãos e pés e exantema polimorfo (CAMPOS et al, 2020).

Godfred-Cato et al. identificaram recentemente 3 categorias não exclusivas de pacientes dentro da SIM-P: Classe 1, com aumento das manifestações gastrointestinais e

neurológicas, também denominada SIM-P “verdadeiro” ou clássico; Classe 2 ou “COVID agudo”, a maioria positiva para SARS-CoV-2 pela reação em cadeia da polimerase (PCR) e negativa pela sorologia; e Classe 3 ou “DK-like”, com fenótipo semelhante ao da DK pré-pandêmica (ESTEVE-SOLE et al, 2021).

O envolvimento neurológico é bastante comum, descrito em até 20% dos pacientes acometidos, com gravidade variável, desde irritabilidade e meningismo até encefalopatia grave. Os pacientes também podem apresentar insuficiência renal. Mais notavelmente, os sintomas respiratórios raramente são descritos, e isso pode ajudar a diferenciar a SIM-P do COVID-19 grave (PANARO et al, 2021). Uma metanálise realizada por Lo e Chen (2021) reforçou a ocorrência de sintomas oculares ao analisar 32 estudos que totalizaram 1458 pacientes, dentre os quais 48% apresentaram conjuntivite.

Uma revisão sistemática de 54 artigos feita por Kornitzer et al (2021) continha informações de um total de 4.811 crianças, 4.268 (88,71%) das quais apresentaram COVID-19 típico e 543 (11,29%) das quais apresentaram SIM-P. Em termos de características gerais, dor de garganta, falta de ar e tosse foram mais associados a uma apresentação típica de COVID-19 do que SIM-P. Todas as outras variáveis (sexo masculino, febre, erupção cutânea, fadiga, mialgia/ mal-estar, náuseas/ vômitos, diarreia, internação em unidade de terapia intensiva (UTI), choque séptico, linfocitopenia e tomografia computadorizada de tórax anormal) foram mais associadas com SIM-P do que com COVID-19 típico. A febre foi o sintoma mais comum em todas as populações pediátricas, embora não fosse onipresente. Curiosamente, dois dos sintomas comumente anunciados como “clássicos” para COVID-19 (tosse e anosmia) eram raros em crianças. Tais dados são úteis, pois além de observar quais sintomas mostram maior associação com SIM-P, a ausência destes, pode permitir a garantia de que a possibilidade de SIM-P é baixa.

Godfred-Cato et al observaram que entre pacientes com SIM-P classificados como covid-agudo, o acometimento respiratório foi evidenciado por tosse, falta de ar, pneumonia e síndrome do desconforto respiratório agudo (SDRA), indicando que suas doenças podem ter sido principalmente COVID-19 agudo ou uma combinação de COVID-19 agudo e SIM-P. Mais de 50% das crianças com SIM-P desenvolvem algum tipo de envolvimento cardíaco, definido por elevação de biomarcadores cardíacos, disfunção miocárdica sistólica ou diastólica ou mesmo choque. (SCHLAPBACH et al, 2021). A miocardite parece ser a manifestação cardíaca mais comum: mais de um terço dos pacientes relatados na literatura apresentava função cardíaca deprimida com gravidade variável, sendo esta a principal causa de internação na UTI (PANARO et al, 2021).

Um estudo observacional retrospectivo feito por Grimaud et al (2020) em 4 centros acadêmicos de atendimento terciário em Paris definiu a miocardite aguda com base nos seguintes critérios: troponina elevada, elevação ou depressão do segmento ST no eletrocardiograma, anormalidades da motilidade regional da parede com diminuição da função ventricular esquerda na ecocardiografia. Já os pacientes com choque foram classificados com base na presença de taquicardia somada a pelo menos um dos sinais: hipotensão arterial

sistêmica, extremidade fria, diminuição do pulso periférico, tempo de enchimento capilar > 3 segundos, oligúria ou lactato arterial > 2 mmol/L. O resultado das manifestações cardíacas parece ser muito bom em pacientes com SIM-P, pois a maioria dos casos apresenta resolução em poucas semanas, provavelmente devido ao tratamento agressivo que a maioria dos pacientes recebe (PANARO et al, 2021).

Existem, também, semelhanças da SIM-P com a síndrome de Kawasaki. Contudo, embora sejam lembradas mais por suas semelhanças, existem diferenças entre elas, entre as quais estão a presença de sintomas gastrointestinais, como dor abdominal mais intensa, vômito e diarreia, maior incidência de choque e disfunção miocárdica, marcadores inflamatórios mais elevados, envolvimento de múltiplos órgãos e a prevalência de uma faixa etária mais elevada na SIM-P (BEREZIN, 2020). Uma revisão feita por Sharma et al (2021) também mostrou que embora a SIM-P tenha algumas características que se sobrepõem à DK, são síndromes distintas que diferem em alguns aspectos, como evidenciado na tabela 1.

Tabela 1: Comparação entre doença de Kawasaki e SIM-P

	DK	SIM-P
FAIXA ETÁRIA	6 meses a 5 anos	6-11 anos
RAÇA OU ETNIA	Predomina em Asiáticos	Predomina em hispânicos e africanos
SEMELHANÇAS CLÍNICAS	Febre, erupção cutânea, linfadenopatia cervical, sintomas neurológicos, alterações nas extremidades	
DIFERENÇAS CLÍNICAS	Incidência alta de injeção conjuntival e alterações da mucosa oral	Incidência alta de sintomas gastrointestinais, miocardite, choque e coagulopatia
INÍCIO DOS SINTOMAS	Precedido de possível infecção viral ou bacteriana	Início 3-6 semanas após a exposição ao SARS-CoV-2

Fonte: adaptado de Sharma et al., 2021.

Um quarto a metade dos pacientes com SIM-P atendem a todos os critérios para o diagnóstico da doença de Kawasaki. Sem evidências de exposição prévia ao SARS-CoV-2 nesses pacientes, pode não ser possível diferenciá-los daqueles com doença de Kawasaki clássica (SHARMA et al, 2021). Um estudo observacional, retrospectivo e multicêntrico realizado por Cattalini et al (2021) classificou os pacientes em dois grupos: 1) doença de Kawasaki (DK) completa ou incompleta, com base no preenchimento dos critérios da American Heart Association e 2) síndrome multi-inflamatória tipo DK, denominados KAWA-COVID, baseado na presença de: febre persistente (> 48 h), linfopenia e evidência de disfunção de um ou múltiplos órgãos com outros sintomas clínicos, exames laboratoriais adicionais ou de imagem e exclusão de qualquer outra causa microbiana. Observou-se que a principal complicação em pacientes com DK foi a ocorrência de aneurismas de artérias coronárias,

enquanto os pacientes com KAWA-COVID apresentaram maior risco de desenvolver miocardite com insuficiência cardíaca e manifestações relacionadas, como insuficiência valvular.

Fabi et al (2021) realizaram um estudo multicêntrico prospectivo transversal incluindo todos os pacientes consecutivos de 0 a 17 anos diagnosticados com DK e SIM-P de abril de 2020 a abril de 2021 em dois departamentos pediátricos em Bolonha, na Itália. Mais de 60% dos pacientes com SIM-P apresentaram dano cardíaco inicial, na maioria dos casos com disfunção ventricular esquerda, necessitando de suporte inotrópico e níveis extremamente elevados de troponina. Esse achado, juntamente com a melhora da função miocárdica e dos marcadores de lesão cardíaca logo após o tratamento imunomodulador, pode sugerir que o dano cardíaco provavelmente se deve ao atordoamento miocárdico induzido pela tempestade de citocinas e à vasoplegia arterial, e não necessariamente à lesão citotóxica direta na SIM-P. A incidência de anomalias coronarianas foi semelhante entre as duas doenças durante a fase aguda e regrediram na maioria dos casos de SIM-P logo após o tratamento, enquanto tenderam a persistir na DK.

De acordo com um levantamento feito por Viner e Whittaker (2020) no sistema de saúde inglês, após a análise de 37 pacientes com SIM-P, podem-se apontar sinais e sintomas e sua respectiva frequência descritos na tabela 2. Já em outro estudo, realizado na França por Toubiana et al (2020) com pacientes de idade entre três e dezesseis anos (idade média de 7,9 anos), 52% preencheram os critérios para doença de Kawasaki completa e 48% para doença de Kawasaki incompleta.

A doença de Kawasaki incompleta é marcada por febre inexplicada por cinco dias ou mais associada a dois ou três dos critérios clínicos de DK clássica (conjuntivite não exudativa, alterações dos lábios ou da cavidade oral, linfadenopatia cervical, erupção cutânea polimórfica, alterações de extremidades em fase aguda ou subaguda) (SANTOS, 2020). Com relação às manifestações agudas da doença de Kawasaki, derrame pericárdico ocorreu em 48% dos pacientes, derrame pleural em 14%, miocardite em 76% (TOUBIANA et al, 2020).

Tabela 2: Incidência de sinais e sintomas na SIM-P

SINAIS E SINTOMAS	INCIDÊNCIA
Febre	48%
Choque	75,7%
Rash	56,5%
Vômitos	50%
Diarreia e dor abdominal	59,5%
Odinofagia	13,5%
Conjuntivite	32,5%
Confusão mental	13,5%
Cefaleia	32,5%
Sintomas respiratórios	32,5%
Edema de extremidades	8%

Fonte: adaptado de Viner, R.; Whittaker, E, 2020.

Em um estudo com 783 pacientes, 68% dos casos exigiu internação em terapia intensiva, 63% necessitou de suporte inotrópico, 36% dos casos necessitou de alguma forma de suporte respiratório, sendo que 138 foram ventilados mecanicamente, majoritariamente por suporte cardiovascular, 22 precisaram de oxigenoterapia de alto fluxo, 31 necessitaram de oxigenação por membrana extracorpórea (ECMO) e 87 necessitaram de ventilação não-invasiva (RADIA et al, 2020).

FISIOPATOLOGIA

O coronavírus é um vírus de RNA de cadeia simples, dividido em 4 gêneros, a saber; α , β , γ e δ . O gênero β incorpora o vírus SARS-CoV-2 e também é responsável pelo surto anterior de SARS e pela Síndrome Respiratória do Oriente Médio. Das proteínas estruturais presentes na superfície do vírus, destaca-se a proteína Spike (PS), responsável pela entrada do vírus nas células, por meio de suas subunidades S1 e S2. Além disso, o domínio de ligação ao receptor (DLR) da proteína Spike demonstrou ter afinidade pela enzima conversora de angiotensina 2 (ECA2), que pode ser encontrada nos seguintes tecidos de órgãos: intestino delgado e grosso, rins, pulmões, endotélio vascular e testículos (FAROOQ et al, 2021).

Após a ligação ao receptor, a protease da célula hospedeira, como a serina protease 2 transmembrana, cliva a proteína S do SARS-CoV-2 para permitir que ela entre na célula. Na entrada, as proteínas virais sintetizam RNA através da RNA polimerase dependente de RNA. Proteínas estruturais são então formadas e permitem a coleta e liberação de partículas virais (EL-CHAAR, 2020). Um novo papel para CD147, expresso em linfócitos, macrófagos e células dendríticas, foi sugerido para a infecção por COVID. De fato, a proteína spike pode interagir com CD147 em células dendríticas e permitir a entrada do vírus (PANARO et al, 2021).

Crianças afetadas com SIM-P apresentaram níveis elevados de imunoglobulina G (IgG) no sangue, o que era indicativo de infecção passada, apoiando a ideia de que SIM-P é um fenômeno pós-infeccioso. Um estudo recente encontrou níveis aumentados de títulos de IgG, IgA e IgM especificamente contra a proteína Spike várias semanas após a alta. Além disso, a imunopatogênese da SIM-P pode ser ligada à proteína Spike. Alguns estudos sugeriram seu comportamento como um superantígeno, semelhante ao da enterotoxina do *Staphylococcus aureus*, que por sua vez poderia ativar a tempestade de citocinas, levando a um estado hiperinflamatório (FAROOQ et al, 2021).

Existem 3 razões propostas pelas quais as crianças têm uma incidência reduzida e um curso mais brando do COVID-19 até o momento: (1) o receptor ECA2 pode não estar totalmente desenvolvido, reduzindo a ligação do SARS-CoV-2 às células hospedeiras humanas; (2) a preparação da resposta imune da criança devido a uma maior exposição a outros vírus pode fornecer um maior número de anticorpos contra SARS-CoV-2; e (3) o sistema imunológico subdesenvolvido de uma criança pode não responder tão fortemente aos patógenos em comparação com os adultos (EL-CHAAR, 2020).

Um mecanismo alternativo seria o aumento dependente de anticorpos (ADE), que foi relatado com outros coronavírus. Este é um fenômeno paradoxal no qual a ligação de anticorpos não neutralizantes a um vírus aumenta a entrada nas células hospedeiras, resultando em doença mais grave em infecções secundárias. Os anticorpos específicos do SARS-CoV-2 podem induzir uma resposta patogênica a um autoantígeno por meio de mimetismo molecular ou podem simplesmente ser marcadores de uma condição inflamatória induzida por vírus (TOLEDO et al, 2020).

Autoanticorpos IgG e IgA ocorrem em pacientes com SIM-P e reconhecem antígenos gastrointestinais, de mucosa, de células imunes e endoteliais. Embora a funcionalidade desses autoanticorpos e seus papéis na patogênese da SIM-P devam ser investigados, esses resultados podem explicar, pelo menos em parte, o envolvimento de múltiplos sistemas de órgãos na SIM-P e fornecer um indicador para a ativação desregulada de linfócitos B, intensificada autorreatividade e respostas inflamatórias mediadas por imunocomplexos (SHARMA et al, 2021).

Sintomas gastrointestinais (GI) estão presentes em pacientes com COVID-19 em uma porcentagem de até 50%. Embora a patogênese ainda esteja sendo investigada, o dano tecidual viral direto é um mecanismo plausível de lesão por meio da proteína da enzima conversora de angiotensina 2 (ECA2). Outro mecanismo potencial pode envolver citocinas pró-inflamatórias que podem alterar o eixo intestino-cérebro e a flora intestinal, devido ao uso de antimicrobianos, infecções concomitantes e a própria doença grave. Uma vez que o SARS-CoV-2 entra no trato gastrointestinal por contato oral ou por ingestão de secreções pulmonares, pode causar citopatia viral em áreas com alta prevalência de ECA2. Assim, o íleo é um dos locais mais comumente envolvidos (CARDUCCI et al, 2020). Em alguns pacientes ainda foi observada a presença de adenite mesentérica e peritonite, detectadas por meio de laparotomia exploratória, ascite, inflamação de cólon e intestino. Os exames utilizados foram:

ultrassonografia, tomografia computadorizada e ressonância magnética (TOUBIANA et al, 2020).

Diferentes mecanismos têm sido propostos para causar envolvimento cardíaco, desde edema miocárdico até atordoamento miocárdico, mas também necrose miocárdica. Um estado inflamatório intenso, mas também estados isquêmicos transitórios secundários à hipoperfusão e hipotensão (nos casos mais graves de SIM-P) podem ser possíveis determinantes do atordoamento cardíaco. Outro possível mecanismo de dano é a invasão direta do SARS-CoV2 no coração: a análise da biópsia *post mortem* em poucas crianças mostrou miocardite, endocardite, pericardite com necrose de cardiomiócitos; a presença de partículas virais no endotélio, miocárdio, macrófagos miocárdicos, juntamente com microtrombos pulmonares e renais (PANARO et al, 2021).

O envolvimento endotelial na SIM-P resulta no desenvolvimento de dilatações e aneurismas nas artérias coronárias e vasoplegia sistêmica. A análise autóptica de células endoteliais em SIM-P revelou partículas virais, ruptura das paredes capilares e formação de coágulos de fibrina (FABI et al, 2021). As células endoteliais também podem contribuir com mediadores inflamatórios inatos, pois a e-selectina, um marcador de células endoteliais inflamadas, mostra elevação no soro de pacientes com SIM-P (SHARMA et al, 2021).

Consiglio et al (2020) identificaram autoanticorpos no soro de pacientes contra a proteína endoglina, uma glicoproteína expressa por células endoteliais necessária para que a integridade estrutural das artérias seja regulada. Vários, mas não todos os pacientes com SIM-P tinham níveis elevados de autoanticorpos direcionados à endoglina acima dos níveis médios observados em controles saudáveis. Um subconjunto de pacientes com DK também apresentou níveis elevados de autoanticorpos para endoglina. A expressão da proteína endoglina é vista predominantemente no endotélio vascular, com o músculo cardíaco apresentando a maior expressão de mRNA de todos os tecidos. Os níveis plasmáticos de endoglina foram medidos, mas esses níveis foram elevados em pacientes Kawasaki e SIM-P em comparação com crianças saudáveis, possivelmente indicando que os autoanticorpos para endoglina não são a causa do dano tecidual, mas sim uma consequência dele.

Uma possível hipótese de por que algumas crianças desenvolvem SIM-P é que a imunidade anterior a outros vírus poderia modular suas respostas à infecção por SARS-CoV-2 e dar origem à hiperinflamação por intensificação mediada por anticorpos ou outros mecanismos. Os coronavírus do resfriado comum são particularmente interessantes como possíveis moduladores de respostas imunes ao SARS-CoV-2, devido às suas semelhanças. Focaram-se em anticorpos IgG para esses vírus em crianças SIM-P, SARS-CoV-2 positivo, saudáveis e com DK (CONSIGLIO et al, 2020).

Descobriu-se que os anticorpos IgG para o coronavírus humano HKU1 eram comumente observados, assim como os anticorpos para o betacoronavírus 1, mas os pacientes SIM-P eram os únicos sem anticorpos para qualquer um desses coronavírus comuns. A relevância dessa diferença ainda precisa ser determinada; isso pode refletir o fato de que os pacientes SIM-P são mais velhos do que os outros grupos de crianças analisados,

mas também é possível que a falta de anticorpos IgG para coronavírus comuns module a resposta imune à infecção por SARS-CoV-2 e desempenhe um papel na patogênese da SIM-P (CONSIGLIO et al, 2020).

Podem ser observadas mudanças na estrutura de neutrófilos durante o curso da doença, havendo uma diminuição na expressão de HLA-DR, o que também foi visto na COVID-19. O CD10 (marcador de função imunossupressora e de maturação de neutrófilos) foi diminuído, o que pode indicar efluxo de neutrófilos ativos da medula óssea durante a síndrome. Por outro lado, durante a recuperação, PD-L1 e CD15 (marcadores de ativação em neutrófilos maduros) alcançaram expressão elevada (RADIA et al, 2020).

A apresentação dessa resposta imunológica se dá pela estimulação e ativação sem controle de linfócitos T citotóxicos (CD8+) e, conseqüentemente, pela liberação maciça de proteínas mediadoras pró-inflamatórias (IL-1, IL-6, IL-18, TNF-alfa e IFN-gama). Esses marcadores promovem, no local da inflamação, uma exacerbação da atividade de macrófagos fagocitários que, por meio de um *feedback positivo*, promovem a amplificação da resposta inflamatória e uma maior ativação de células T que liberam mais citocinas gerando, dessa forma, uma “cascata” inflamatória. Alguns autores sugerem dosar ferritina em todos casos hospitalizados por COVID-19. Valores de ferritina acima de 700 ng/mL devem sempre alertar para o possível diagnóstico de síndrome da tempestade de citocinas da COVID-19 (ROWLEY, 2020).

O sequenciamento de RNA no sangue de crianças com SIM-P revelou regulação aberrante de células NK e CD8⁺ T, com depleção de células NK e ausência de exaustão dependente de células NK de células T CD8⁺ efectoras, o que pode levar à inflamação sustentada (SHARMA et al, 2021). Além disso, na fase aguda da SIM-P foram observados níveis elevados de interleucina-1 β (IL-1 β), IL-6, IL-8, IL-10, IL-17, interferon-gama (IFN- γ) e linfopenia diferencial de subconjuntos de células T e B (FEKETE et al, 2021). Identificou-se vários subconjuntos de linhagem de neutrófilos altamente ativados que expressam IL-1 β que desaparecem da circulação periférica após o tratamento com Imunoglobulina Intravenosa (IGIV) em pacientes DK e SIM-P. Além disso, demonstrou-se que a IGIV pode induzir a morte de neutrófilos *ex vivo*, sugerindo que a IGIV pode suprimir em parte a resposta inflamatória aguda, reduzindo o número de IL-1 β ⁺ e neutrófilos maduros circulantes (ZHU et al, 2020).

Os pacientes SIM-P apresentaram níveis mais elevados de IL-8 durante a fase aguda da doença em comparação com os pacientes DK. Entre suas funções, a IL-8 contribui para induzir a permeabilidade endotelial por induzir a expressão de integrinas, permitindo que os neutrófilos passem pelos vasos para atingir os locais de inflamação e impedindo a formação de coágulos (FABI et al 2021).

A IL-10 é a principal citocina imunorreguladora que atua para prevenir uma ativação imune desproporcional que leva à autodestruição dos tecidos do hospedeiro: ao ligar seu receptor aos leucócitos, induz a ativação da via de sinalização Jak-STAT com o efeito de regular negativamente a inflamação. A grande liberação de IL-10 modula a função das células dendríticas e das células apresentadoras de antígenos em geral, limitando a exposição do

antígeno aos linfócitos T, reduzindo a diferenciação de células T virgens em células Th1 e, eventualmente, interrompendo as respostas dos linfócitos T (FABI et al 2021).

Como a SIM-P geralmente ocorre 3 a 4 semanas após uma infecção por SARS-CoV-2, consiste em uma reação dependente do hospedeiro a infecções anteriores, e isso é compatível com doença mediada por anticorpos e/ou imunocomplexos, especulou-se que nessa condição, a vitamina D provavelmente desempenha um papel imunomodulador. A vitamina D modula a imunidade inata e adaptativa e pode potencialmente prevenir ou reduzir as complicações associadas à infecção por SARS-CoV-2, aumentando as concentrações de citocinas anti-inflamatórias (IL-10), citocinas Th2 IL-4 e IL-5, bem como pela redução das concentrações de citocinas pró-inflamatórias: IL-12, interferon-gama (IFN-gama), IL-6, IL-8, fator de necrose tumoral alfa (TNF-alfa) e IL-17 (FEKETE et al, 2021).

Foi sugerido um papel para o sistema complemento na patogênese da SIM-P. Pacientes com SIM-P ou COVID-19 pediátrico apresentam níveis plasmáticos elevados de C5b-9 solúvel em comparação com controles saudáveis. O C5b-9 solúvel é um biomarcador para monitorar a atividade da via terminal do complemento, e níveis elevados sugerem ativação do complemento e disfunção endotelial. Notavelmente, embora os pacientes com SIM-P e COVID-19 pediátrico tenham níveis semelhantes de anticorpos IgG ativadores de complemento para a proteína S de SARS-CoV-2, aqueles com SIM-P têm assinaturas autorreativas aprimoradas de IgG (SHARMA et al, 2021).

Em vários pequenos estudos, o perfil imunológico comparativo de crianças com SIM-P e DK foi realizado para diferenciar entre essas duas entidades de doença. A SIM-P está associada a linfopenia, contagens mais baixas de leucócitos e células T CD4⁺ virgens e aumento das sub-populações de células T de memória central e efetora, em comparação com a DK. A IL-17 é um mediador da inflamação na DK, mas é menos proeminente na SIM-P. Em uma comparação dos perfis de citocinas, os níveis de IFN- γ circulante foram significativamente maiores em pacientes com formas graves de SIM-P do que naqueles com SIM-P mais leve ou DK (SHARMA et al, 2021).

Decidiu-se contrastar os perfis de autoanticorpos em pacientes com SIM-P e DK, uma vez que existem semelhanças na apresentação dessas condições, mas também diferenças claras. A DK envolve inflamação de artérias de calibre médio, como as artérias coronárias, enquanto os pacientes com SIM-P parecem ter uma apresentação mais difusa envolvendo intestino, miocárdio e cérebro. Nessa coorte, descobriu-se que os pacientes com DK apresentam biomarcadores plasmáticos elevados de dano arterial em comparação com pacientes com SIM-P (CONSIGLIO et al, 2020).

Comparamos os perfis de autoanticorpos para identificar os alvos de autoanticorpos mais diferentes entre os pacientes de Kawasaki e SIM-P. Embora houvesse um número de alvos regulados diferencialmente, os autoanticorpos para EDIL3 foram mais claramente expressos em pacientes com DK em comparação com SIM-P. O gene que codifica essa proteína já foi associado à DK, e a proteína alvo é uma glicoproteína estrutural nas paredes dos vasos arteriais que é regulada em resposta à lesão vascular. Uma função do EDIL3 é inibir

o recrutamento de células inflamatórias e o extravasamento através do endotélio, e quando o EDIL3 é interrompido em camundongos, há aumento da infiltração tecidual de neutrófilos e respostas inflamatórias elevadas. Se esses autoanticorpos para EDIL3 são patogênicos na DK ainda precisa ser determinado (CONSIGLIO et al, 2020).

DIAGNÓSTICO

O diagnóstico para a síndrome inflamatória multissistêmica pediátrica é clínico-laboratorial, tendo em vista que além da atenção à sintomatologia já descrita é necessária a realização de exames.

A definição de um caso preliminar de SIM-P, de acordo com a OMS é: crianças e adolescentes entre 0-19 anos com febre por 3 dias ou mais, associado a 2 dos seguintes sintomas: rash ou conjuntivite bilateral não purulenta ou sinais de inflamação muco-cutânea; hipotensão ou choque; características de disfunção miocárdica, pericardite, valvulite ou anormalidades coronarianas; evidência de coagulopatia; problemas gastrointestinais agudos. Também é necessário estar com marcadores de inflamação elevados, não ter nenhuma outra causa microbiana provável e possuir evidência de Covid-19 ou contato provável com portadores desta doença.

Já de acordo com o CDC (*Centers for Disease Control and Prevention*), as características para definir um caso de SIM-P são: jovem com menos de 21 anos, com febre igual ou superior a 38° por 24 horas ou mais, evidência laboratorial de inflamação, evidência clínica de doença grave, com necessidade de hospitalização e com o envolvimento de 2 ou mais órgãos e sem diagnósticos alternativos plausíveis e resultado positivo para infecção atual ou recente pelo SARS-CoV-2 ou exposição ao Covid-19 em até 4 semanas do início dos sintomas.

Uma terceira fonte, o *Royal College of Paediatrics and Child Health* (RCPCH), afirma que um caso de SIM-P pode ser definido por uma criança com febre persistente, inflamação e evidência de disfunção de pelo menos um órgão, com exames complementares corroborando e crianças que se enquadrem no diagnóstico de doença de Kawasaki, total ou parcial, podem ser incluídas. É necessário também excluir qualquer outra causa microbiana, e o PCR para SARS-CoV-2 pode ou não ser positivo. Isso deve ser feito por meio de exames laboratoriais, que confirmem a ausência de outros agentes etiológicos potenciais que não o SARS-CoV-2, para, dessa forma, excluir a possibilidade de diagnósticos diferenciais.

Os principais causadores de um diagnóstico diferencial que poderiam gerar um falso positivo ou até mesmo dificultar o diagnóstico de SIM-P seriam sepse bacteriana causada pelo *Staphylococcus aureus* que causa a síndrome de choque estafilocócico ou por estreptococos do grupo A (*S. pyogenes*) que causa a síndrome do choque tóxico streptocócico (STSS) (CAMPOS et al, 2020).

Tabela 3: Critérios diagnósticos para SIM-P.

DEFINIÇÃO	OMS	CDC	RCPCH
IDADE	0-19	0-21	Crianças
FEBRE	3 dias ou mais	≥38° por 24h ou mais	Persistente
CRITÉRIO CLÍNICO	2 sintomas dentre: <ul style="list-style-type: none"> • rash ou conjuntivite bilateral não purulenta ou sinais de inflamação muco-cutânea; • hipotensão ou choque • sinais de disfunção miocárdica, pericardite, valvulite ou anormalidades coronarianas • evidência de coagulopatia • problemas gastrointestinais agudos 	Evidência clínica de doença grave e multissistêmica	Inflamação e evidência de disfunção de um órgão ou mais
EXAMES LABORATORIAIS	Marcadores de inflamação elevados	Evidência de inflamação	Inflamação e disfunção de algum órgão
OUTRAS CAUSAS	Precisam ser excluídas	Precisam ser excluídas	Precisam ser excluídas
COVID-19	Infecção ativa, passada ou contato com caso confirmado	Resultado positivo em exames ou exposição ao vírus em até 4 semanas	Pode ou não ter o vírus

Fonte: Elaborada pelos autores.

Faz-se necessária a realização de provas de atividade inflamatória, como hemograma completo para avaliação de alterações hematimétricas, avaliação da função renal, hepática e de vias biliares, proteína C reativa (PCR) e velocidade de hemossedimentação (VHS). Após a confirmação da hipótese por meio dos fatores analisados, é necessária uma nova gama de exames. Devem ser analisados DHL, triglicerídeos, ferritina, PCT, CK, TAP, PTT, Dímero-D, fibrinogênio, troponina, CK-MB, mioglobina, BNP, além de exames para analisar alterações cardiovasculares como eletrocardiograma, ecocardiograma e radiografia de tórax (CAMPOS et al, 2020).

Schlapbach (2021) também apresentou recomendações para investigação diagnóstica em crianças avaliadas para SIM-P. Na investigação inicial definiu-se como prioridade a realização de hemograma, PCR, provas de função renal e hepática, eletrólitos, hemoculturas e painel respiratório para SARS-Cov 2. A Coleta de gases sanguíneos, lactato, glicose, VHS, coagulograma, D-dímero, ferritina, DHL, albumina, troponinas, CK-MB, fibrinogênio, sorologia para SARS-Cov-2 e exames de imagem ficaram reservados para investigação complementar dos pacientes.

TRATAMENTO

Nakra. et al (2020) propuseram um manejo clínico para a doença, que consiste em: 1. colocar paciente em observação com monitoramento cardiovascular; 2. realizar a avaliação laboratorial; 3. fazer raio-x de tórax e ultrassom ou tomografia abdominais, se necessário; 4. monitoramento com o eletrocardiograma (ECG); 5. realizar ecocardiograma transtorácico; 6. manejo precoce com consulta de especialistas.

Os pacientes com SIM-P são tratados com fortes agentes imunomoduladores (CONSIGLIO et al, 2020). A imunomodulação terapêutica em pacientes SIM-P requer uma abordagem multidisciplinar (SCHLAPBACH et al, 2021). Algumas sociedades científicas propuseram orientações para manejo e tratamento da SIM-P e, embora com pequenas diferenças entre elas, geralmente sugerem adequar o tratamento ao quadro clínico do paciente e manejo geral com o uso de IGIV isoladamente em pacientes com menos doença grave, adicionando corticosteroides sistêmicos (1–2 mg/ kg/ dia IV) em pacientes com evidência de choque (PANARO et al, 2021).

Os autoanticorpos representam um possível mecanismo patogênico na SIM-P e na DK. Os IGIVs podem neutralizar alguns dos efeitos imunopatológicos dos autoanticorpos, enquanto o antagonista do receptor IL-1 recombinante (IL-1RA) neutraliza a forte resposta de IL-1 induzida por células endoteliais que são danificadas por autoanticorpos e complemento. Os corticosteróides fornecem imunossupressão mais geral, mas o mecanismo de ação em SIM-P para esses tratamentos ainda precisa ser determinado (CONSIGLIO et al, 2020).

Em todos os pacientes com SIM-P confirmados tratados com esteróides, os esteróides devem ser reduzidos ao longo de um período de 2 a 6 semanas, dependendo do curso clínico e considerando os níveis clínicos e bioquímicos (como PCR, D-dímero e ferritina). Em pacientes com SIM-P refratários ao tratamento inicial com IGIV e esteróides, e após exclusão de causas alternativas pela equipe multidisciplinar, sugere-se considerar anakinra (IL-1RA). Em pacientes com SIM-P em que não há melhora clínica e bioquímica com o tratamento com anakinra em 24–48 h, a equipe multidisciplinar deve considerar outra terapia de imunomodulação direcionada com tocilizumabe ou infliximabe (SCHLAPBACH et al, 2021).

Choque e manifestações cardiovasculares compreendem um modo predominante de apresentação de SIM-P, e altas doses de glicocorticóides têm sido defendidas e usadas com

sucesso em pacientes com choque. A orientação amplamente seguida recomenda a IGIV como terapia de primeira linha em pacientes hospitalizados com SIM-P, com adição de glicocorticóides na presença de choque, doença com risco de órgão ou doença refratária (SHARMA et al, 2021).

Em um estudo retrospectivo realizado por Lee et al (2020) com 28 casos confirmados de SIM-P, (71%) recebeu IGIV na dose de 2 g/kg e 61% receberam metilprednisolona em doses variando de 1 a 4 mg/kg/dia. Anakinra foi usado em 5 casos (18%) em doses variando de 5 a 13 mg/kg/dia, tipicamente em pacientes refratários a IGIV e glicocorticóides. Houve melhora clínica em todos os casos, com resolução da febre, suspensão do tratamento inotrópico e melhora dos marcadores inflamatórios. Entre os pacientes estudados, 6 casos com novas anormalidades da artéria coronária foram tratados com IGIV (4 também receberam corticosteroides) e 3 apresentaram normalização do tamanho dos vasos coronários após o tratamento.

Schlapbach et al (2021) propuseram algumas recomendações para tratamento de crianças com SIM-P: 1) pacientes com sinais de choque ou disfunção orgânica devem ser tratadas empiricamente com terapia antimicrobiana intravenosa de amplo espectro para sepse bacteriana; 2) todos os pacientes SIM-P com choque ou outra disfunção orgânica devem ser transferidos para um centro com disponibilidade de Unidades de Terapia Intensiva Pediátrica especializadas; 3) a oxigenação por membrana extracorpórea deve ser considerada em SIM-P com insuficiência cardíaca, respiratória ou cardiorrespiratória refratária ao tratamento convencional; 4) na ausência de contraindicações, recomendamos iniciar heparina não fracionada IV profilática na dose de 10 U/kg/h em pacientes SIM-P com choque e em qualquer outro paciente SIM-P que necessite de internação em terapia intensiva; 5) Como todos os pacientes com SIM-P, independentemente de seu fenótipo, correm risco de aneurismas da artéria coronária, é razoável administrar ácido acetilsalicílico em baixa dose (3–5 mg/kg, máx. 100 mg) em todos os pacientes, pelo menos por 4-6 semanas até que as anormalidades coronárias sejam descartadas; 6) em caso de envolvimento cardíaco, o acompanhamento cardíaco deve ser realizado pelo menos 3, 6 e 12 meses após a alta.

Com diagnóstico rápido e início do tratamento, os resultados clínicos em uma coorte de pacientes com SIM-P foram geralmente favoráveis. A duração mediana da internação foi de 8,0 dias (9,5 dias para os pacientes que necessitaram de internação na UTI e 4,0 dias para os pacientes que não receberam cuidados na UTI). Os pacientes tratados com glicocorticoides receberam alta hospitalar com uma redução planejada de esteroides que normalmente durou de 2 a 4 semanas, guiada pela melhoria contínua dos sintomas e marcadores sorológicos de inflamação. Todos os pacientes tiveram alta para casa e nenhum morreu (LEE et al, 2020).

CONCLUSÃO

Diante do exposto, evidencia-se a SIM-P como uma reação imunológica complexa e que é capaz de modular vários mecanismos celulares a partir da infecção pelo SARS-CoV2. Os

efeitos dessa síndrome, a longo prazo, bem como suas sequelas são desconhecidos e, portanto, os pacientes acometidos, assim como seus responsáveis, devem monitorar quaisquer alterações futuras. Além disso, é essencial que haja um treinamento aos profissionais da saúde para um pronto reconhecimento, diagnóstico da síndrome e, conseqüentemente, início adequado do tratamento, que favorecem um melhor prognóstico.

Ademais, especialmente por sua raridade e correlação com a COVID-19, as discussões e relatos que tratam da fisiopatologia e dos agravos da SIM-P mostram-se muito relevantes no meio técnico-científico, a fim de promover um melhor entendimento dessa condição e, dessa forma, servir como ferramenta para que as entidades médicas elaborem diretrizes terapêuticas padronizadas específicas à SIM-P.

REFERÊNCIAS

BRASIL. Ministério da Saúde. Coronavírus Brasil. Painel coronavírus. Brasília, 2023. Disponível em: <https://covid.saude.gov.br/>. Acesso em 04/03/2023.

BEREZIN, E. N. Síndrome inflamatória multissistêmica pediátrica (síndrome associada temporalmente ao COVID-19). **Sociedade de Pediatria de São Paulo**, 2020. Disponível em: <https://www.spsp.org.br/2020/05/19/sindrome-inflamatoria-multissistemica-pediatica/>. Acesso em: 10/09/2020.

CAMPOS, Leonardo *et al.* Pediatric inflammatory multisystem syndrome (PIMS) temporally related to SARS-CoV-2. **Residência Pediátrica**, [S.L.], v. 10, n. 2, p. 148-153, 2020.

CARDUCCI, Francesca I. Calò *et al.* Hyperinflammation in Two Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2-Infected Adolescents Successfully Treated With the Interleukin-1 Inhibitor Anakinra and Glucocorticoids. **Frontiers In Pediatrics**, [S.L.], v. 8, p. 1-6, 30 nov. 2020.

CATTALINI, Marco *et al.* Defining Kawasaki disease and pediatric inflammatory multisystem syndrome-temporally associated to SARS-CoV-2 infection during SARS-CoV-2 epidemic in Italy: results from a national, multicenter survey. **Pediatric Rheumatology**, [S.L.], v. 19, n. 1, p. 1-11, 16 mar. 2021.

CDC, Multisystem Inflammatory Syndrome (MIS-C). **Centers for Disease Control and Prevention**, 2020. Disponível em: <https://www.cdc.gov/mis-c/>. Acesso em: 04/09/2020.

CONSIGLIO, Camila Rosat *et al.* The Immunology of Multisystem Inflammatory Syndrome in Children with COVID-19. **Cell**, [S.L.], v. 183, n. 4, p. 968-981, nov. 2020.

EL-CHAAR, Gladys. Pharmacotherapy of Acute COVID-19 Infection and Multisystem Inflammatory Syndrome in Children: current state of knowledge. **Pediatric Allergy, Immunology, And Pulmonology**, [S.L.], v. 33, n. 4, p. 177-189, 1 dez. 2020.

ESTEVE-SOLE, Ana *et al.* Similarities and differences between the immunopathogenesis of COVID-19-related pediatric multisystem inflammatory syndrome and Kawasaki disease. **Journal Of Clinical Investigation**, [S.L.], v. 131, n. 6, p. 1-10, 15 mar. 2021.

FABI, Marianna *et al.* Multisystem Inflammatory Syndrome Following SARS-CoV-2 Infection in Children: one year after the onset of the pandemic in a high-incidence area. **Viruses**, [S.L.], v. 13, n. 10, p. 1-15, 7 out. 2021.

FARIAS, Luís Arthur Brasil Gadelha *et al.* Systemic inflammatory syndrome in children during COVID-19 pandemic in Ceará state, northeastern Brazil: an observational study. **Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical**, [S.L.], v. 54, p. 1-6, 2021.

FAROOQ, Ayesha *et al.* Multisystem Inflammatory Syndrome in Children and Adolescents (MIS-C) under the Setting of COVID-19: a review of clinical presentation, workup and management. **Infectious Diseases: Research and Treatment**, [S.L.], v. 14, p. 1-12, jan. 2021.

FEKETEA, Gavriela *et al.* Vitamin D in Corona Virus Disease 2019 (COVID-19) Related Multisystem Inflammatory Syndrome in Children (MIS-C). **Frontiers In Immunology**, [S.L.], v. 12, p. 1-7, 8 mar. 2021.

GRIMAUD, Marion *et al.* Acute myocarditis and multisystem inflammatory emerging disease following SARS-CoV-2 infection in critically ill children. **Annals Of Intensive Care**, [S.L.], v. 10, n. 1, p. 1-5, 1 jun. 2020.

Guidance - Paediatric multisystem inflammatory syndrome temporally associated with COVID-19 (PIMS). **Royal College of Paediatrics and Child Health**, 2020. Disponível em: <https://www.rcpch.ac.uk/resources/guidance-paediatric-multisystem-inflammatory-syndrome-temporally-associated-covid-19-pims>. Acesso em: 08/09/2020.

KORNITZER, Jeffrey *et al.* A Systematic Review of Characteristics Associated with COVID-19 in Children with Typical Presentation and with Multisystem Inflammatory Syndrome. **International Journal Of Environmental Research And Public Health**, [S.L.], v. 18, n. 16, p. 8269, 4 ago. 2021.

LEE, Pui Y. *et al.* Distinct clinical and immunological features of SARS-CoV-2-induced multisystem inflammatory syndrome in children. **Journal Of Clinical Investigation**, [S.L.], v. 130, n. 11, p. 5942-5950, 5 out. 2020.

LIMA-SETTA, Fernanda *et al.* Multisystem inflammatory syndrome in children (MIS-C) during SARS-CoV-2 pandemic in Brazil: a multicenter, prospective cohort study. **Jornal de Pediatria**, [S.L.], v. 97, n. 3, p. 354-361, maio 2021.

LO, Tzu-Chen; CHEN, Yu-Yen. Ocular and Systemic Manifestations in Paediatric Multisystem Inflammatory Syndrome Associated with COVID-19. **Journal Of Clinical Medicine**, [S.L.], v. 10, n. 13, p. 1-18, 30 jun. 2021.

NAKRA, Natasha *et al.* Multi-System Inflammatory Syndrome in Children (MIS-C) Following SARS-CoV-2 Infection: review of clinical presentation, hypothetical pathogenesis, and proposed management. **Children**, [S.L.], v. 7, n. 7, p. 69, 1 jul. 2020.

PANARO, Salvatore *et al.* The Spectrum of Manifestations of Severe Acute Respiratory Syndrome-Coronavirus 2 (SARS-CoV2) Infection in Children: what we can learn from multisystem inflammatory syndrome in children (mis-c). **Frontiers In Medicine**, [S.L.], v. 8, n. 747190, p. 1-10, 28 out. 2021.

PEREZ-TOLEDO, M. *et al.* Serology confirms SARS-CoV-2 infection in PCR-negative children presenting with Paediatric Inflammatory Multi-System Syndrome. MedRxiv [Preprint]. 2020.

RADIA, Trisha *et al.* Multi-system inflammatory syndrome in children & adolescents (MIS-C): a systematic review of clinical features and presentation. **Paediatric Respiratory Reviews**, [S.L.], v. 38, p. 51-57, jun. 2021.

ROWLEY, A. H. Understanding SARS-CoV-2-related multisystem inflammatory syndrome in children. **Nature Reviews Immunology**, v. 20, n. 8, p. 453-454, 16 jun. 2020.

SANTOS, Bruna Silva dos; SANTOS, Fernanda Silva dos; RIBEIRO, Elaine Rossi. CLINICAL-EPIDEMIOLOGICAL RELATION BETWEEN SARS-COV-2 AND KAWASAKI DISEASE: an integrative literature. **Revista Paulista de Pediatria**, [S.L.], v. 39, p. 1-8, 2021.

SCHLAPBACH, Luregn J. *et al.* Best Practice Recommendations for the Diagnosis and Management of Children With Pediatric Inflammatory Multisystem Syndrome Temporally Associated With SARS-CoV-2 (PIMS-TS; Multisystem Inflammatory Syndrome in Children, MIS-C) in Switzerland. **Frontiers In Pediatrics**, [S.L.], v. 9, p. 1-14, 26 maio 2021.

SHARMA, Chetan *et al.* Multisystem inflammatory syndrome in children and Kawasaki disease: a critical comparison. **Nature Reviews Rheumatology**, [S.L.], v. 17, n. 12, p. 731-748, 29 out. 2021.

SIMPSON, John M.; NEWBURGER, Jane W.. Multisystem Inflammatory Syndrome in Children in Association With COVID-19. **Circulation**, [S.L.], v. 142, n. 5, p. 437-440, 4 ago. 2020.

TOUBIANA, J. *et al.* Outbreak of Kawasaki disease in children during COVID-19 pandemic: a prospective observational study in Paris, France. **MedRxiv** [Preprint]. 2020.

VINER, Russell M; WHITTAKER, Elizabeth. Kawasaki-like disease: emerging complication during the covid-19 pandemic. **The Lancet**, [S.L.], v. 395, n. 10239, p. 1741-1743, jun. 2020.

WHO, Multisystem inflammatory syndrome in children and adolescents temporally related to COVID-19. **World Health Organization**, 2020. Disponível em: <https://www.who.int/news-room/commentaries/detail/multisystem-inflammatory-syndrome-in-children-and-adolescents-with-covid-19>. Acesso em: 05/09/2020.

ZHU, Yanfang P. *et al.* Immune response to intravenous immunoglobulin in patients with Kawasaki disease and MIS-C. **Journal Of Clinical Investigation**, [S.L.], v. 131, n. 20, p. 1-15, 15 out. 2021.

ANEXO

NORMAS DE SUBMISSÃO À REVISTA

Revista RECIMA21

1. Os artigos devem ser inéditos, não tendo sido publicado de forma impressa ou eletrônica. A comprovação de ineditismo é de responsabilidade do (s) autor (es);
2. Serão aceitos artigos publicados em português, inglês, francês ou espanhol;
3. Para a redação e apresentação do texto é necessário para sua adequação às normas da American Psychological Association (APA) ou da ABNT ou VANCOUVER (para o caso da área da saúde);
4. A classificação do Artigo por seção, no momento da submissão, pode contemplar as seguintes dimensões: (podendo ter mais de uma concomitante): Modelo / Teoria Inédita; Pesquisa de Campo / Empírica / Laboratorial; Aplicações Práticas; Estudo de Caso e de Ensino; Análise Descritiva e Crítica; Pesquisa Bibliográfica / Documental.
5. Na primeira página do artigo deve conter o título do trabalho em português (centralizado e em negrito, letra maiúscula), em seguida o título em inglês e / ou espanhol, quando existir, em negrito e itálico, seguido pelo RESUMO (espaçamento de linha 1,0), com no máximo 250 palavras, KEYWORDS (no mínimo três, recomendável no máximo seis) e RESUMO, KEYWORDS, que devem ser retiradas e encerradas por ponto e logo em seguida a introdução. Os tópicos devem estar em negrito e em letra maiúscula, alinhado à esquerda;
6. Os artigos não devem conter a identificação do (s) autor (es). A identificação de autoria do trabalho deve ser removida do artigo, garantindo desta forma o critério de sigilo da revista, caso submetido para avaliação por pares, facilitando a revisão pelo sistema *Blind Review* que omite fazer revisor a autoria do trabalho, durante o processo de revisão;
7. Os autores precisam apresentar claramente as ideias, incluindo a utilização de referências e referências. Os trabalhos devem seguir o formato do periódico e, em geral, são as seguintes partes: (i) introdução, que significa a importante da pesquisa (qual o tema do artigo, problematização, e qual o seu objetivo) e trata de sua individualidade ; (ii) referencial teórico; (iii) metodologia ou métodos e técnicas de pesquisa; (iv) resultados e discussão; (v) Geração e recomendações; e (vi) referências bibliográficas revisadas;
8. Formato dos Trabalhos: Word do Office 97 ou posterior, Configuração das páginas: Tamanho do papel: A4 (29,7cm x 21 cm), Margem superior: 3,0 cm, Margem inferior: 2,0 cm, Margem esquerda: 3,0 cm, Margem direita: 2,0 cm;
9. A configuração de textos deve seguir o padrão: Fonte Arial, corpo 10 (para todo o manuscrito); Espaçamento entre caracteres, palavras e

linhas: simples, para o RESUMO, RESUMO e / ou RESUMO quando houver e a partir da introdução espaçamento 1,5; Número de páginas sugeridas: mínimo de 13 (treze), máximo de 30 (trinta), incluindo referências, referências (bibliografia) e notas de rodapé de texto. O artigo poderá apresentar mais ou menos páginas, dependendo da sua contribuição. O número de autores por artigo depende da pesquisa em questão. O sugerido é de no máximo 8 (oito), mas pode haver exceção. Favor consultar os editores. Acima do número sugerido, o autor principal deverá enviar uma declaração para a revista justificando o número de autores e a assinatura de todos no documento.

10. O artigo não pode ser submetido à avaliação simultânea em outro periódico;
11. O Editor pode aceitar ou não o artigo submetido para publicação, de acordo com a política editorial;
12. O Editor pode ou não aceitar um artigo após o mesmo ter sido avaliado pelo sistema duplo- cego , o qual garante anonimato e sigilo tanto do autor (ou autores) como dos pareceristas;
13. O Editor pode sugerir mudanças do artigo tanto no que se refere ao conteúdo da matéria como em relação à adequação do texto às normas de redação e apresentação (APA); ou ABNT; ou VANCOUVER (para o caso da área da saúde)
14. O artigo aprovado para publicação será submetido à edição final e a revisão ortográfica e gramatical;
15. No sistema OJS, adotado pela RECIMA21, o (s) autor (es) terá (ão) a submissão do artigo recusada pelo sistema se não aceitar (em) como cláusulas de exclusividade, originalidade e de direitos autorais;
16. O editor e / ou qualquer indivíduo ou instituição vinculada aos seus órgãos colegiados não se responsabilizam pelas opiniões, ideias, conceitos e posicionamentos expressos nos textos, por serem de inteira responsabilidade de seu autor (ou autores);
17. Os comentários são feitos em formulários de avaliação padronizado, tendo espaço para comentários personalizados, os quais são encaminhados ao autor (es) em caso de aceite condicional, correções ou recusa;
18. Os resumos devem estar em duas línguas, preferencialmente em espanhol e inglês;
19. É necessário que os autores informem o ORCID na sua base de dados de submissão.
20. O artigo deve ser submetido somente online pelo site.

Observações relevantes:

1. Submeter o artigo em word, o TCC pode ser em pdf. O artigo submetido em word não pode ter identificação (nome de autores);
2. Submeter um arquivo suplementar, em palavra, anexo, com a folha de rosto, também, do nome dos autores, titulação, instituição, além de nota de rodapé com o endereço do primeiro autor e o e-mail de todos os autores;
3. Você poderá publicar seu artigo nos seguintes idiomas: Português, Inglês, Espanhol. Caso seu artigo esteja em outro idioma, favor entrar

em contato com os editores responsáveis para que possamos verificar a possibilidade da publicação.

4. Todos os autores precisam ser cadastrados na Revista RECIMA21 e devem constar os respectivos Orcid;
5. Caso você ou os coautores não tenham Orcid, podem fazer a inscrição neste [link para obter seu Orcid](#)
6. Vídeo tutorial sobre a importância do Orcid, [clique aqui!](#)
7. Os nomes dos autores devem ser completos, constando sempre na sua ordem correta, sem inversões, bem como o e-mail de cada um, pois não serão realizadas correções posteriormente.
8. Caso tenha alguma dúvida na submissão ou cadastro, favor enviar e-mail para rrecima21@gmail.com ou ligar para 11915557389.



TERMO DE AUTORIZAÇÃO PARA PUBLICAÇÃO DIGITAL NA BIBLIOTECA “JOSÉ
ALBANO DE MACEDO”

Identificação do Tipo de Documento

- () Tese
() Dissertação
(X) Monografia
() Artigo

Eu, PAULO VITOR GADELHA OLIVEIRA, autorizo com base na Lei Federal nº9.610 de 19 de fevereiro de 1998 e na Lei nº 10.973 de 02 de dezembro de 2004, a biblioteca da Universidade Federal do Piauí a divulgar, gratuitamente, sem ressarcimento de direitos autorais, o texto integral da publicação

**A SÍNDROME INFLAMATÓRIA MULTISSISTÊMICA PEDIÁTRICA (SIM-P)
RELACIONADA À COVID-19: UM ALERTA NECESSÁRIO**

de minha autoria, em formato PDF, para fins de leitura e/ou impressão, pela internet a título de divulgação da produção científica gerada pela Universidade.

Picos-PI 24 de março de 2023.

Paulo Vitor Gadelha Oliveira

Assinatura

Paulo Vitor Gadelha Oliveira

Assinatura