



FACULDADE DE MEDICINA NOVA ESPERANÇA – FAMENE
CURSO DE RESIDÊNCIA MÉDICA EM PEDIATRIA

ANNE ELISE SARMENTO DIAS

**SÍNDROME INFLAMATÓRIA MULTISSISTÊMICA PEDIÁTRICA:
UMA REVISÃO BIBLIOGRÁFICA**

JOÃO PESSOA – PB
2024

ANNE ELISE SARMENTO DIAS

**SÍNDROME INFLAMATÓRIA MULTISSISTÊMICA PEDIÁTRICA:
UMA REVISÃO BIBLIOGRÁFICA**

Monografia apresentada à Faculdade de Medicina
Nova Esperança como parte dos requisitos
exigidos para conclusão do curso de Residência
Médica em Pediatria

Orientador: Dr. Evaldo Gomes de Sena

João Pessoa – PB
2024

D531s

Dias, Anne Elise Sarmiento

Síndrome inflamatória multissistêmica pediátrica: uma revisão bibliográfica / Anne Elise Sarmiento Dias. – João Pessoa, 2024.

27f.

Orientador: Prof^o. D^o. Evaldo Gomes de Sena.

Monografia (Residência Médica em Pediatria) –
Faculdade Nova Esperança - FAMENE

1. Síndrome Inflamatória Multissistêmica. 2. COVID-19. 2. Kawasaki. I. Título.

CDU: 616-053.2

ANNE ELISE SARMENTO DIAS

**SÍNDROME INFLAMATÓRIA MULTISSISTÊMICA PEDIÁTRICA:
UMA REVISÃO BIBLIOGRÁFICA**

Relatório apresentado à Faculdade de Medicina Nova Esperança como parte das exigências
para obtenção do título de pediatria

João Pessoa, 22 de fevereiro de 2024

BANCA EXAMINADORA

Maria Alice Feitosa Costa Holanda da Silva
(Coordenadora e Prof. Do Programa de Residência Médica em Pediatria – FAMENE)

Zilah de Vasconcelos Barros
(Prof. do Programa de Residência Médica em Pediatria - FAMENE)

Evaldo Gomes de Sena
(Prof. Do Programa de Residência Médica em Pediatria - FAMENE)

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO.....	07
2	METODOLOGIA.....	09
3	RESULTADOS E DISCUSSÃO.....	10
3.1	EPIDEMIOLOGIA.....	11
3.2	ETIOPATOGENIA DE SIM-P PÓS-COVID-19.....	12
3.3	QUADRO CLÍNICO.....	13
3.4	DIAGNÓSTICOS DIFERENCIAIS.....	14
3.5	COMPLICAÇÕES DA SIM-P.....	16
3.6	ABORDAGEM DA SIM-P.....	17
3.7	PROFILAXIA.....	18
4	CONSIDERAÇÕES FINAIS.....	20
5	REFERÊNCIAS.....	22

RESUMO: A COVID-19, inicialmente identificada na cidade chinesa Wuhan, em dezembro de 2019, se tornou especialmente grave a ponto de, em 30 de janeiro de 2020, a Organização Mundial da Saúde (OMS) declará-la como uma Emergência de Saúde Pública de Interesse Internacional. Pacientes que seguem para a fase aguda da COVID-19 e que são geneticamente propensos, podem evoluir com afecções autoimunes, trombóticas ou inflamatórias como a doença de Kawasaki (DK) e a Síndrome Inflamatória Multissistêmica Pediátrica (SIM-P). Este trabalho trata-se de uma revisão bibliográfica realizada no banco de dados PubMed e SciELO utilizando como descritores combinações de palavras-chave (1) "síndrome inflamatória multissistêmica"; "COVID-19"; "crianças", (2) "síndrome inflamatória multissistêmica"; "COVID-19"; (3) "multisystem inflammatory syndrome", "COVID-19", "children" e (4) "multisystem inflammatory syndrome", "COVID-19", além de consulta em manuais governamentais. Como critérios de inclusão, observaram-se o ano de publicação a partir de 2020, idioma de publicação em português e inglês e a relevância das publicações para a discussão proposta. Evidencia-se semelhança do quadro clínico principalmente com a Doença de Kawasaki, desafiando as estratégias de diagnóstico. É importante destacar que ainda há dificuldades no tratamento de casos e no entendimento das sequelas. Espera-se do pediatra o reconhecimento para adequado manejo que evite sequelas que podem ser graves.

Palavras-chave: Síndrome Inflamatória Multissistêmica; COVID-19; Kawasaki

ABSTRACT: COVID-19, initially identified in the Chinese city of Wuhan in December 2019, became especially serious to the point that, on January 30, 2020, the World Health Organization (WHO) declared it a Health Emergency Public of International Interest. Patients who enter the acute phase of COVID-19 and who are genetically prone, may develop autoimmune, thrombotic or inflammatory conditions such as Kawasaki disease (KD) and Pediatric Multisystem Inflammatory Syndrome (SIM-P). This work is a bibliographical review carried out in the PubMed and SciELO database using combinations of keywords as descriptors (1) "multisystemic inflammatory syndrome"; "COVID-19"; "children", (2) "multisystem inflammatory syndrome"; "COVID-19"; (3) "multisystem inflammatory syndrome", "COVID-19", "children" and (4) "multisystem inflammatory syndrome", "COVID-19", in addition to consultation in government manuals. As inclusion criteria, the year of publication from 2020, language of publication in Portuguese and English and the relevance of the publications to the proposed discussion were observed. The similarity of the clinical picture is evident, mainly with Kawasaki Disease, challenging diagnostic strategies. It is important to highlight that there are still difficulties in treating cases and understanding the consequences. The pediatrician is expected to recognize it for appropriate management. The delay in vaccinating children and adolescents, in the global context, combined with the emergence of new variants of SARS-CoV-2 with greater transmissibility, culminates in the increase in cases of COVID-19 in this age group.

Keywords: Multisystem Inflammatory Syndrome; COVID-19; Kawasaki

1 INTRODUÇÃO

A COVID-19, inicialmente identificada na cidade chinesa Wuhan, em dezembro de 2019, se tornou especialmente grave a ponto de, em 30 de janeiro de 2020, a Organização Mundial da Saúde (OMS) declará-la como uma Emergência de Saúde Pública de Interesse Internacional (Organização Mundial da Saúde, 2020). Apesar de ter atingido amplamente todo o mundo, os Estados Unidos da América, o Brasil e a Índia apresentaram os maiores números de casos e óbitos por essa doença e, desde então essa patologia vem sendo intensamente estudada, a fim de que se possa entender suas peculiaridades e consequências para cada faixa etária.

Sabe-se que a letalidade da COVID-19 vem sendo definida de acordo com características intrínsecas (idade e comorbidades) e extrínsecas (disponibilidade de leitos e recursos hospitalares) (Feng et al., 2020; Fiocruz, 2020). No que tange à idade, os idosos apresentam uma taxa de letalidade superior às demais faixas etárias, o que justificou, desde o início da pandemia, maiores cuidados em relação a esse grupo (Souza et al., 2020).

Inicialmente, pacientes até os 19 anos de vida que contraíram a doença, eram pouco sintomáticos, servindo principalmente como transmissores do vírus. Assim, boa parte dos estudos, nesta faixa etária, investigavam as consequências indiretas da exposição destas à COVID-19, entretanto, publicações recentes alertam sobre a existência de consequências diretas na exposição infantil à COVID-19 principalmente atreladas à síndrome inflamatória multissistêmica pediátrica (Fiocruz, 2020; Safadi, 2020).

Na grande maioria dos pacientes com COVID-19, ocorrem respostas antivirais adequadas e boa evolução clínica. As principais manifestações reportadas em crianças são: tosse, eritema faríngeo e febre, seguidas por diarreia, fadiga, rinorréia, congestão nasal e taquipnéia. Contudo, em abril de 2020, o Serviço Nacional de Saúde (NHS) do Reino Unido emitiu um alerta sobre pacientes pediátricos que apresentavam uma síndrome semelhante a Kawasaki grave no contexto de infecção por SARS-CoV-2 recentemente comprovada ou suspeita, denominada Síndrome Inflamatória Multissistêmica Pediátrica (SIM-P). Posteriormente, em maio de 2020, os Centros de Controle de Doenças (CDC) dos Estados Unidos emitiram um alerta descrevendo uma nova entidade denominada Multisystem inflammatory syndrome in children (MIS-C) associada à COVID-19. Ambas referem-se à mesma patologia, com modificação apenas no idioma expressado.

Foi percebido que, em alguns indivíduos, o vírus induz notória hiperresponsividade imune na fase aguda; o fenômeno, mediado por ativação macrofágica e linfocitária, é

conhecido por “tempestade citocínica” e se associa a prognósticos desfavoráveis (Dotan et. al, 2021).

Dotan et al., (2021) analisaram que, paciente que seguiam para a fase aguda da COVID-19 e que eram geneticamente propensos, podem evoluir com afecções autoimunes, trombóticas ou inflamatórias. Entre várias, sobressaem-se a síndrome de Guillain-Barré, as citopenias autoimunes, a síndrome antifosfolípide, a doença de Kawasaki (DK) e, mais recentemente, a Síndrome Inflamatória Multissistêmica Pediátrica (SIM-P). Riphagen et al., (2020) também declararam ter observado um aumento de casos da Doença de Kawasaki (DK).

Em especial, a SIM-P é caracterizada por um quadro com amplo espectro de sintomas, tais quais febre persistente, alterações gastrointestinais, exantema, hipotensão, conjuntivite, dor abdominal importante, entre outros, o qual pode ocorrer de 2 a 6 semanas após a infecção por SARS-CoV-2. Também é caracterizada por alterações evidentes dos marcadores inflamatórios e alterações cardíacas importantes e que pode evoluir para choque tóxico e coagulopatia. Geralmente acomete crianças mais velhas, e, muitas vezes, com vínculo epidemiológico com infecção por SARS-CoV-2 há poucos dias (Campos, 2021).

Tendo em vista os riscos abordados acima e o conhecimento ainda em construção sobre a SIM-P após infecção por SARS-COV-2 e o aumento de letalidade da COVID-19 em crianças, este trabalho tem como objetivo discutir a epidemiologia nacional, a etiopatogenia e fisiopatologia, os diagnósticos diferenciais, as complicações mais comuns, as estratégias de abordagem da SIM-P e ações profiláticas.

2 METODOLOGIA

Este trabalho trata-se de uma revisão bibliográfica. A pesquisa foi realizada nos bancos de dados US National Library of Medicine National Institutes of Health (PubMed) e Scientific Eletronic Library Online (SciELO). Para tanto, foram utilizadas as combinações de palavras-chave (1) "síndrome inflamatória multissistêmica"; "COVID-19"; "crianças", (2) "síndrome inflamatória multissistêmica"; "COVID-19"; (3) "multisystem inflammatory syndrome", "COVID-19", "children" e (4) "multisystem inflammatory syndrome", "COVID-19".

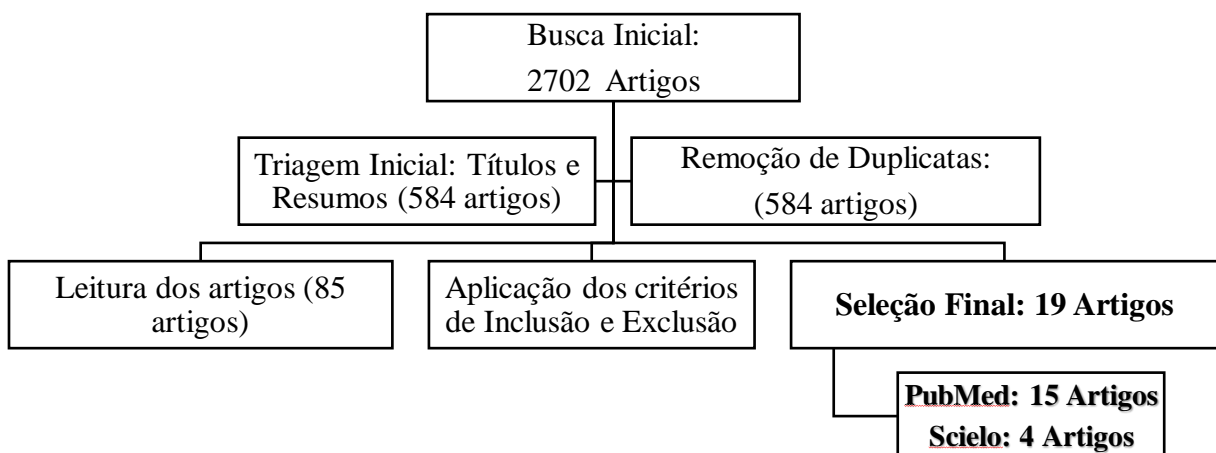
Inicialmente, a pesquisa com os descritores acima resultou em 2.678 artigos no banco de dados PubMed e 24 artigos no banco de dados Scielo.

Como critérios de inclusão, observaram-se o ano de publicação a partir de 2020, publicações com acesso livre, idioma de publicação em português e inglês e a relevância das publicações para a discussão proposta por este trabalho, como a abordagem, de maneira geral, sobre epidemiologia, diagnóstico, tratamento e profilaxia. Utilizaram-se como critérios de exclusão trabalhos que não consideram o recorte na faixa etária pediátrica e artigos duplicados.

A partir da escolha dos artigos baseado nos objetivos do trabalho, foram selecionados 19 artigos que serão discutidos neste trabalho. Além disso, foram também consultados manuais e documentos oficiais disponibilizados por entidades governamentais, e avaliadas referências citadas nos trabalhos selecionados, os quais foram utilizados na construção deste artigo desde que satisfeitos os critérios de inclusão mencionados.

A partir do procedimento metodológico e critérios de inclusão e exclusão determinados, elaborou-se um fluxograma contendo as principais etapas da pesquisa (Figura 01).

Figura 01: Ilustração do fluxograma elaborado.



3 RESULTADOS E DISCUSSÃO

Ao final da pesquisa bibliográfica, foram selecionadas 19 publicações, mostradas na QUADRO 1, para fundamentar a discussão deste trabalho.

QUADRO 1: Estudos resumo sobre a Síndrome Inflamatória Multissistêmica Pediátrica (SIM-P) pós-COVID-19

Autor	Resumo da Informação
Riphagen (2020)	Descrição original da SIM-P em crianças sem comorbidades prévias. Características semelhantes à doença de Kawasaki.
Campos (2021)	Registro de 437 casos de SIM-P no Brasil associados ao SARS-CoV-2. 29 casos evoluíram para óbito.
Goodfred-Cato, (2022)	Complicações, inflamação e alterações sanguíneas na SIM-P.
Santos et al. (2021)	Indicação de 2.346 óbitos por COVID-19 no Brasil. 22% em crianças e 78% em adolescentes.
Dotan et al (2021)	Indução de hiperestimulação imunológica pelo SARS-CoV-2. Papel da ECA e TMPRSS-2 no desenvolvimento da SIM-P.
Molloy et al (2022)	Relato de SIM-N e propostas para diagnóstico.
Teixeira et al. (2021)	Relato de caso de SIM-P com diagnóstico de abdome agudo. Contribuição para compreensão clínica da síndrome.
Feldstein et al. (2020)	Relato de 186 casos de SIM-P. Prevalência em órgãos como o sistema gastrointestinal e cardíaca.
Lima-Setta (2021)	Estudo em UTIs pediátricas no Brasil. Confirmação de infecção por SARS-CoV-2 em 55% dos pacientes.
Sharma, 2020	Hiperexpressão de interferon-gama na SIM-P. Responsável por alterações laboratoriais específicas.
Qahtabi et al. (2021)	Relato de caso de uma menina com SIM após contrair SARS-CoV-2. Destaque para envolvimento cardíaco e arterial coronário grave.
Dolhnikoff, 2020	Mecanismos de lesão miocárdica potenciais na COVID-19.
OMS (2021)	Observação de pacientes com SIM-P pós-COVID-19. Elevação de pró-BNP e aumento de troponina em 90% dos casos.
Panaro et al. (2021)	Aneurisma de artérias coronárias como complicação da SIM-P. Variedade de sintomas apresentados pelos pacientes.
Stewart et al., (2021)	Investigação da incidência de lesão renal aguda em pacientes. Contribuição para o entendimento das complicações renais.
Khiali et al., (2021)	Estudo em 111 crianças com SIM-P. Menor taxa de falha com imunoglobulina e metilprednisolona.
Schlapbach (2021)	Propostas de recomendações para o tratamento da SIM-P. Contribuição para a padronização do manejo da síndrome.
Mc Murray (2020)	Discussão sobre o uso de Anakinra no tratamento da SIM-P.
Saied et al. (2023)	Ressalta a eficácia da vacinação com RNAm na redução da incidência de SIM-P em crianças de 12 a 18 anos. Contribuição para a compreensão dos benefícios da vacinação

3.4 EPIDEMIOLOGIA

Em abril de 2020, o South Thames Retrieval Service, em Londres, identificou um grupo sem precedentes de oito crianças com choque hiperinflamatório, características semelhantes à doença de Kawasaki atípica, formando a base de um alerta nacional. Essas crianças, previamente saudáveis e em sua maioria descendentes de afro-caribenhos, apresentavam peso acima do percentil 75, e quatro delas tinham exposição familiar à COVID-19. O estudo detalha informações demográficas, achados clínicos, tratamento e resultados para esse grupo, destacando a importância de atenção a manifestações atípicas relacionadas ao SARS-CoV-2 em crianças (Riphagen, 2020).

Em estudo realizado entre julho e agosto de 2021, em seis hospitais americanos, quando havia a circulação da variante Delta e a vacinação havia começado no país, a obesidade foi um fator de risco que leva a piora do prognóstico dos pacientes analisados e ao aumento do tempo de hospitalização. Além disso, foi analisado também que um subgrupo dos adolescentes mostrou maior probabilidade de necessidade de suporte ventilatório, em comparação às faixas etárias mais jovens (Wanga, 2021).

Embora as mortalidades por COVID-19 tenham sido mais prevalentes em adultos e idosos, a Síndrome Inflamatória Multissistêmica Pediátrica (SIM-P) ocorreu predominantemente em populações infantis. A descrição original da SIM-P, em maio de 2020, publicada no Lancet, incluiu oito crianças, sendo a maioria de origem afro-caribenha e cinco do sexo masculino, apresentando um quadro multissistêmico grave. No Brasil, entre fevereiro e outubro de 2020, foram constatados 437 casos de SIM-P associados temporariamente à infecção por SARS-CoV-2, resultando em 29 óbitos (Campos, 2021).

No período de abril de 2020 até janeiro de 2021, os EUA notificaram 6.431 pacientes com SIM-P, dos quais 55 resultaram em óbito. Cerca de 60% dessas crianças eram hispânicas ou negras, com uma média de idade de 9 anos (Goodfred-Cato, 2022). Esses dados evidenciam a importância de entender e monitorar a SIM-P em populações pediátricas, especialmente em relação à sua associação com a infecção por SARS-CoV-2.

Entretanto, em dados recentes fornecidos por Santos et al. (2021), registrou-se no Brasil um total de 2.346 óbitos por COVID-19, dos quais 521 (22%) ocorreram em crianças e 1.825 (78%) em adolescentes. Essa análise revela uma taxa de mortalidade por COVID-19 em crianças de 1,8 por 100 mil habitantes, contrastando com uma incidência três vezes maior em adolescentes, atingindo 5,6 por 100 mil habitantes. Entre setembro de 2020 e março de 2021, a média mensal de novos casos de SIM-P ficou em torno de 89, resultando em 822 casos

confirmados e 52 óbitos por SIM-P até março de 2021, com uma incidência mais acentuada em crianças.

Adicionalmente, os autores destacaram que os estados que se destacaram com as maiores taxas de mortalidade por COVID-19 em crianças foram Roraima, Acre, Sergipe e Rondônia. Para os adolescentes, as maiores taxas de mortalidade foram observadas nos estados do Acre, Roraima, Ceará e Sergipe. Esses dados enfatizam a importância de uma abordagem regionalizada no enfrentamento da pandemia, considerando as disparidades nas taxas de mortalidade entre crianças e adolescentes.

Segundo Campos (2021), há uma predominância maior de incidência de SIM-P associada à COVID-19 em crianças e adolescentes do sexo masculino (54%). Essa observação complementa o panorama, indicando uma possível variabilidade nos padrões de incidência e reforçando a necessidade de considerar fatores específicos, como gênero, ao elaborar estratégias de prevenção e controle da síndrome.

3.5 ETIOPATOGENIA DE SIM-P PÓS-COVID-19

De acordo com Santos et al. (2020), a variabilidade na apresentação clínica entre crianças, adolescentes e adultos durante a infecção por SARS-CoV-2 destaca-se como uma área de interesse. Uma particularidade identificada está relacionada à atividade da enzima conversora de angiotensina (ECA), cuja diferença nas populações pediátricas pode influenciar a forma como o vírus interage com as células.

O SARS-CoV-2 utiliza a ECA-2 como receptor crucial, desencadeando uma série de eventos intracelulares que levam à síndrome do desconforto respiratório agudo (SDRA). A desregulação da ECA-2 nas células-alvo contribui para a geração excessiva de angiotensina II, promovendo inflamação e desencadeando uma resposta inflamatória exacerbada. A menor expressão de receptores ACE2 em células respiratórias foi identificada como um fator de proteção contra a infecção.

Dotan et al. (2021) destacam a capacidade do SARS-CoV-2 em induzir hiperestimulação do sistema imunológico. Essa resposta imunológica desregulada pode resultar na síntese de autoanticorpos, facilitada pela semelhança molecular entre o vírus e os componentes do hospedeiro. Em crianças, a resposta imunomediada anormal pode ser observada, levando à tempestade de citocinas e à produção excessiva de interleucinas, desencadeando uma cascata inflamatória associada à produção de autoanticorpos.

Paralelamente, a homologia de sequência primária entre humanos e o SARS-CoV-2 contribui para o mimetismo molecular, facilitando a produção de autoanticorpos e o surgimento de doenças auto-inflamatórias (Dotan, 2021). Além disso, a ativação de armadilhas extracelulares de neutrófilos (NET) desempenha um papel crítico na imunidade inata, mas também pode resultar na liberação de autoantígenos, promovendo condições autoimunes.

Dotan et al. (2021) também observam a produção significativa de anticorpos específicos, como anticardiolipina (aCL), anticoagulante lúpico (LAC) e beta2 glicoproteína I β 2GPI, durante a infecção por SARS-CoV-2. Esses anticorpos estão associados à disfunção da coagulação, ligando-se a proteínas na membrana celular e contribuindo para complicações adicionais. Assim, a interconexão entre a resposta imunológica, a atividade viral e a produção de autoanticorpos destaca a complexidade das manifestações clínicas da infecção por SARS-CoV-2 em diferentes faixas etárias.

3.6 QUADRO CLÍNICO

A Síndrome Inflamatória Multissistêmica Pediátrica (SIM-P), conforme descrita por Teixeira et al. (2021), apresenta uma gama de manifestações clínicas, incluindo febre persistente, inflamação mucocutânea, disfunção cardiológica, coagulopatia, sintomas gastrointestinais e indicadores de inflamação, associados à evidência de infecção por COVID-19. Essa síndrome, embora específica, compartilha semelhanças clínicas e laboratoriais com outras condições, como sepse, Kawasaki e síndrome do choque tóxico.

A Organização Mundial de Saúde (OMS) propõe critérios preliminares para definir um caso de SIM-P, estabelecendo a necessidade de febre persistente de três dias em crianças e adolescentes de 0 a 19 anos, combinada com dois ou mais dos seguintes sinais: exantema ou conjuntivite não purulenta bilateral, sinais de inflamação mucocutânea, hipotensão ou choque, disfunção cardíaca, coagulopatia, sintomas gastrointestinais agudos e marcadores elevados de inflamação, com a exclusão de outras causas de inflamação microbiana (OMS, 2020).

Conforme os critérios do Centers for Disease Control and Prevention (CDC) (2020), a definição de caso para SIM-P inclui jovens com menos de 21 anos, febre persistente, evidência laboratorial de inflamação, doença grave envolvendo dois ou mais órgãos, sem diagnósticos alternativos plausíveis e resultado positivo para infecção atual ou recente por SARS-CoV-2. O CDC ainda categoriza os pacientes em três grupos, destacando o envolvimento de sistemas orgânicos, o papel predominante do sistema respiratório ou o acentuado envolvimento cutâneo (Tiwari et al., 2020).

Em um estudo conduzido por Feldstein et al. (2020), que avaliou 186 pacientes com diagnóstico de SIM-P segundo os critérios do CDC, constatou-se um expressivo comprometimento gastrointestinal (92%) e cardiovascular (80%), com pelo menos 71% dos casos apresentando envolvimento de quatro órgãos e sistemas.

Importante notar que a síndrome inflamatória multissistêmica também afeta neonatos, conhecida como SIM-N. Rascetti et al., em uma revisão sistemática, destacam que a SIM-N pode se manifestar em recém-nascidos após exposição materna ao SARS-CoV-2 durante a gestação, com sintomas que incluem febre, sintomas respiratórios, gastrointestinais, neurológicos e cardiovasculares. Molloy et. al sugere denominação de SIM-N em recém-nascidos com até 28 dias de vida, sendo a febre um critério não obrigatório para definição de caso. Além disso, enfatiza que a imaturidade imunológica em neonatos torna necessário considerar a possibilidade de SIM-N mesmo com sorologia IgM negativa (Molloy et al., 2020).

Essas diferentes perspectivas e critérios diagnósticos fornecem um panorama abrangente da complexidade da SIM-P, destacando sua variabilidade de manifestações clínicas em diferentes faixas etárias.

3.7 DIAGNÓSTICOS DIFERENCIAIS

Após a notificação dos primeiros casos de Síndrome Inflamatória Multissistêmica Pediátrica (SIM-P), muitos profissionais da área médica observaram semelhanças com a Doença de Kawasaki (DK) (Verdoni et al., 2020). No entanto, surgiram diferenças notáveis entre os dois quadros. A DK, geralmente, afeta crianças menores de 5 anos, enquanto a SIM-P ocorre entre 5 e 13 anos (CDC, 2020). Além disso, sintomas gastrointestinais como dor abdominal, diarreia e vômitos são mais comuns na SIM-P.

A apresentação cardiovascular também difere, sendo mais frequente a diminuição da função ventricular e aumentos significativos de pró-BNP na SIM-P, enquanto na DK o principal acometimento cardíaco é o aneurisma de coronárias. Em termos de diagnóstico diferencial, a SIM-P é comparada à síndrome de Kawasaki, síndrome do choque tóxico por estafilococos e estreptococos, além de sepse bacteriana e miocardite por enterovírus (Henderson et al., 2020).

A doença de Kawasaki (DK) e a Síndrome Inflamatória Multissistêmica Pediátrica (SIM-P) apresentam resposta inflamatória exacerbada, mímica molecular, formação de imunocomplexos, ativação macrofágica induzida por anticorpos com respostas citocínicas e netose exacerbadas, evolução para choque, necessidade de ventilação mecânica (VM) e uso de drogas inotrópicas (Dotan et al., 2021; Riphagen et al., 2020).

Um estudo realizado em unidades de terapia intensiva pediátrica no Brasil entre março e agosto de 2020 analisou 56 pacientes com critérios para SIM-P, revelando que 55% deles foram confirmados com infecção por SARS-CoV-2. Os fenótipos inflamatórios mais comuns foram semelhantes à doença de Kawasaki (46%) e Kawasaki incompleta (29%) (Lima-Setta et al., 2021).

A Síndrome de Kawasaki, caracterizada por vasculite sistêmica, afeta principalmente crianças de um a cinco anos. Se não tratada, pode levar a dilatação da artéria coronária e aneurismas em 20% dos pacientes. Em contraste, a SIM-P geralmente apresenta choque necessitando de suporte inotrópico, com alterações mais evidentes em marcadores inflamatórios (Campos, 2021).

Outros estudos, como o de Tong et al. (2022), revelam diferenças entre SIM-P e a doença de Kawasaki, fornecendo insights valiosos para a identificação precisa e orientação de futuras pesquisas. Em conjunto, essas análises científicas destacam a complexidade do tratamento e diagnóstico dessas síndromes associadas à COVID-19.

Os critérios diagnósticos para a síndrome de Kawasaki incluem febre por mais de 5 dias e outros sintomas como conjuntivite, mucosite oral, alterações de extremidades, exantema polimórfico e linfadenopatia cervical (American Heart Association, 2017). Pacientes com febre persistente e menos achados físicos podem ser diagnosticados com Kawasaki incompleta.

Estudos adicionais ressaltam diferenças laboratoriais, como a hiperexpressão de interferon-gama na SIM-P, que resulta em leucocitose, neutrofilia, linfopenia e hiperferritinemia (Sharmma et al., 2020). As análises laboratoriais para DK incluem PCR, VHS, procalcitonina, fibrinogênio, D-dímero, ferritina, LDH e IL-6, enquanto a SIM-P requer hemograma, VHS, PCR, anticorpos antinucleares, entre outros (Campos et al., 2020)

Uma relação importante surge na fisiopatologia da SIM-P com a Síndrome do Choque Tóxico por estafilococos e estreptococos. A glicoproteína SPIKE do SARS-CoV-2 pode atuar nos mesmos receptores leucocíticos que os superantígenos presentes nos estafilococos, resultando em ativação maciça de células T e desregulação dos linfócitos B (Takia et al., 2021).

O quadro clínico da SIM-P e da Síndrome do Choque Tóxico é caracterizado por febre, mialgia, náuseas, vômitos, diarreia e dor, com manifestações específicas como exantema, descamação, sintomas gastrointestinais e insuficiência renal. O diagnóstico diferencial inclui considerar a epidemiologia, especialmente a correlação com histórico de infecção por SARS-CoV-2, e a realização de exames específicos (hemocultura, cultura de líquido pleural e teste ASLO) para descartar infecção estafilocócica e estreptocócica. Assim, a confirmação do

diagnóstico de SIM-P durante a pandemia deve considerar esses fatores (Sharmma et al., 2020; Takia et al., 2021).

Outro diagnóstico diferencial que precisa ser discutido é a Síndrome da Ativação Macrofágica (SAM). Sua etiologia é dada pela ativação excessiva de mastócitos e linfócitos T, gerando uma inflamação multissistêmica. O quadro clínico é caracterizado por febre, hepatoesplenomegalia, hemorragia e síndrome da angústia respiratória aguda, acompanhada de diminuição do VHS, fibrinogênio, citopenias e aumento de PCR, ferritina, D-dímero, triglicerídeos, além de coagulopatia. (Alves, 2023)

Buda et. al, (2022), realizou um estudo na Polônia envolvendo 274 crianças com diagnóstico de SIM-P. Destas, 59 preencheram critérios para SAM, enfatizando a necessidade de considerá-la como um espectro de gravidade envolvida pela SIM-P.

3.8 COMPLICAÇÕES DA SIM-P

Conforme discutido anteriormente na fisiopatologia da SIM-P, a tempestade de citocinas desencadeia impactos significativos em diversos órgãos-alvo. Uma das complicações notáveis é o aneurisma de artérias coronárias, como evidenciado por Qahtani et al. (2021), que descreveram um caso em que uma criança de 11 anos, inicialmente com sintomas brandos de COVID-19, desenvolveu, após três semanas, febre persistente, tosse e aneurisma coronariano. O tratamento combinado resultou em recuperação completa, destacando a possibilidade de prognóstico positivo mesmo em casos graves.

Além disso, os potenciais mecanismos de lesão miocárdica na COVID-19 variam, desde cardiotoxicidade viral direta até fatores como microtrombose, disfunção microvascular e hipoxemia (Dolhnikoff, 2020). A mortalidade associada à SIM-P é agravada pelo comprometimento cardíaco, conforme indicado por um estudo da Organização Mundial da Saúde (OMS, 2021), que relatou elevações significativas em pró-BNP e troponina em pacientes com SIM-P pós-COVID-19.

O envolvimento neurológico é outra faceta comum, afetando até 20% dos pacientes, com Panaro et al. (2020) destacando sintomas variáveis, desde irritabilidade até encefalopatia grave. Adicionalmente, a insuficiência renal é uma complicação observada, como revelado por Stewart et al. (2021), cujo estudo mostrou uma incidência de 30% de lesão renal aguda (LRA) em pacientes pediátricos com SIM-P pós-COVID-19. Embora a LRA esteja associada a uma

necessidade aumentada de suporte vasoativo e ventilatório, não se correlaciona diretamente com um aumento da morbidade.

Assim, os diversos órgãos afetados e as complicações inter-relacionadas na SIM-P destacam a complexidade do quadro clínico. O entendimento dessas interconexões é crucial para uma abordagem abrangente no manejo e tratamento dessa síndrome pós-COVID-19.

3.9 ABORDAGEM DA SIM-P

No cenário do tratamento da SIM-P, o Ministério da Saúde (2021) destaca a ausência de um protocolo estabelecido no Brasil, enfatizando a necessidade de uma abordagem personalizada com base nos sintomas e nas diretrizes internas de cada instituição de saúde. Takia et al. (2021) ressalta a importância de avaliar caso a caso e destaca três componentes fundamentais para a estratégia de abordagem: suporte intensivo, modulação imunológica (imunoglobulinas e corticosteroides) e terapia de suporte de órgãos.

Teixeira et al. (2021) salienta a crucialidade da exclusão de diagnósticos diferenciais e da identificação precoce da síndrome para um tratamento eficiente. Panaro et al. (2021) sugere a adequação do tratamento ao quadro clínico do paciente, incluindo o uso de IGIV isoladamente em casos menos graves e a adição de corticosteroides em pacientes com evidência de choque.

O impacto positivo do uso de imunoglobulinas na restauração da função sistólica do ventrículo esquerdo é destacado por Belhadjer et al. (2020), enquanto Ghanei et al. (2021) observa a redução do tempo de internação com o uso de baixas doses de corticosteroides. No entanto, Khiali et al. (2021) enfatiza a necessidade de mais estudos para definir a duração e posologia adequadas de corticosteroides na terapia da SIM-P.

A combinação de imunoglobulinas intravenosas e corticosteroides no tratamento de crianças com insuficiência cardíaca mostra redução no risco de disfunção cardiovascular, mas Son et al. (2021) alerta para os possíveis efeitos negativos dos corticosteroides na resposta imunológica e na susceptibilidade a infecções virais.

Um estudo retrospectivo de 111 crianças com SIM-P revela uma taxa de falha significativamente menor para aqueles que receberam imunoglobulina associada a metilprednisolona em comparação com a imunoglobulina isoladamente. No entanto, o texto destaca a importância de uma abordagem cuidadosa do esquema de corticosteroides, considerando riscos de coinfeção, imunocompetência e evolução clínica (Khiali et al., 2021).

As recomendações de tratamento propostas por Schlapbach et al. (2021) para crianças com SIM-P incluem medidas como terapia antimicrobiana, transferência para unidades especializadas em terapia intensiva pediátrica e consideração de oxigenação por membrana extracorpórea em casos refratários. O uso de antiagregantes plaquetários e anticoagulantes é indicado conforme a presença de aneurisma de artéria coronária e elevação dos níveis de D-dímero, respectivamente (Almoosa et al., 2020).

McMurray (2020) destaca a eficácia do Anakinra, um antagonista anti-IL-1, na SIM-P, sublinhando seus efeitos benéficos na regulação de moléculas de adesão ao tecido endotelial. No entanto, quanto ao Tocilizumab e Infliximab, há escassez de estudos que demonstrem resultados efetivos na SIM-P, conforme mencionado pelo autor. Nesse contexto, a busca por terapias específicas continua a ser uma área de pesquisa importante para o tratamento da SIM-P.

Em contrapartida, Abdel et. al, (2021) desenvolveram um estudo que defendia o uso da terapia de segunda linha com infliximab. A análise foi feita com 48 crianças diagnosticadas com SIM-P e mostrou bons resultados. Além disso, em casos selecionados, o grupo sugeriu utilizar dose única de infliximab em alternativa ao uso prolongado de glicocorticoides.

Tiwari et. al (2022) propuseram um fluxograma de tratamento baseado em análises de casos durante um ano. Foi sugerido que pacientes que apresentem SIM-P com estabilidade hemodinâmica recebam IVIG 2g/kg associado a baixa dose de AAS. Se não houver resposta, iniciar metilprednisolona 2mg/kg ou 15-30mg/kg e, em último caso, considerar o tratamento com inibidor de IL-1.

Para aqueles que de início já apresentam instabilidade com choque, disfunção miocárdica ou hipotensão, iniciar IVIG 2g/kg associado a metilprednisolona 15-30mg/kg e baixa dose de aspirina. Considerar inibidor de IL-1 se não houver resposta

Pacientes com estabilidade hemodinâmica porém altos níveis de troponina, pro-BNP ou aneurisma de artéria coronária, iniciar IVIG 2g/kg associado a 2mg/kg de metilprednisolona e baixa dose de aspirina. Em falha de resposta, só administrar antagonista de IL-1 após aumento da dose de metilprednisolona 15-30mg/kg/dia.

Inibidores de IL-6 (tocilizumab), embora tenha sido usado em casos refratários, não há evidências clínicas de benefício. (Tiwari V, 2022).

3.10 PROFILAXIA

No período de janeiro de 2021 a fevereiro de 2022, quando a cobertura vacinal de COVID-19 entre adolescentes de 12 a 17 anos ainda era baixa no Brasil, a taxa de mortalidade por SIM-P se manteve igual ou maior do que em anos anteriores, conforme evidenciado por Orellana et al. (2022). No entanto, para o grupo de 60 anos, com uma cobertura vacinal mais expressiva, houve uma consistente redução na taxa de mortalidade nesse mesmo período.

A decisão do Ministério da Saúde, anunciada em outubro de 2023, de incluir a vacina pediátrica contra a COVID-19 no Calendário Nacional de Vacinação a partir de 2024, baseou-se em evidências científicas globais e dados epidemiológicos do país (Brasil, 2023). A OMS, em 2023, recomendou a priorização da vacinação em populações de alto risco e a avaliação do cenário epidemiológico local para orientar estratégias de vacinação infantil.

Diante dos dados nacionais e globais, destaca-se a importância de reforçar as medidas de prevenção em crianças para evitar formas graves da COVID-19 e conter a propagação do vírus. A partir de 2024, a vacinação foca nas crianças de 6 meses a menores de 5 anos, com um esquema de três doses, segundo o Ministério da Saúde (2023). A tabela 02 apresenta o esquema vacinal para crianças de 6 meses a adolescentes de 17 anos, reforçando a importância da vacinação como uma medida preventiva crucial.

Tabela 02: Esquema da vacinação contra a COVID-19 em crianças no Brasil

Faixa etária	Esquema vacinal	Intervalos
6 meses a 4 anos	3 doses de Pfizer	4 semanas entre a 1ª e a 2ª dose; 8 semanas entre a 2ª e a 3ª dose
3 anos a 4 anos, 11 meses e 29 dias	2 doses de CoronaVac	4 semanas entre as duas doses
4 anos, 11 meses e 30 dias a 11 anos	3 doses de Pfizer	4 semanas entre a 1ª e a 2ª dose; 8 semanas entre a 2ª e a 3ª dose
12 a 17 anos	3 doses de Pfizer	3 semanas entre a 1ª e a 2ª dose; 8 semanas entre a 2ª e a 3ª dose

O estudo de Saied et al. (2023) destacou a eficácia da vacinação contra a COVID-19 com RNAm na redução da incidência de SIM-P em crianças de 12 a 18 anos. Essa descoberta apoia a promoção e apoio generalizado à vacinação nesse grupo, especialmente durante a onda Delta.

4 CONSIDERAÇÕES FINAIS

O atraso na vacinação de crianças e adolescentes, no contexto mundial, aliado ao surgimento de novas variantes de SARS-CoV-2 de maior transmissibilidade culmina no aumento de casos de COVID-19 nessa faixa etária. Aliado a esse complexo problema evidencia-se a ocorrência de SIM-P, síndrome de Kawasaki e tantas outras respostas inflamatórias complexas que desafiam as estratégias de diagnóstico e tratamentos adequados.

A importância de abordar essa realidade, sobretudo nos ambientes de terapia intensiva pediátrica, é fundamental considerando que 29% da população brasileira tem menos de 20 anos de idade. Nesse contexto, a familiarização dos profissionais de saúde com a epidemiologia, clínica, diagnóstico e estratégias de tratamento e prevenção torna-se imprescindível.

A despeito da literatura existente abrangendo revisões, relatos de casos e discussões sobre o tema, persistem desafios significativos no tratamento de casos e na compreensão das sequelas associadas. A expectativa em relação aos pediatras é o reconhecimento precoce do diagnóstico e a aplicação do tratamento visando evitar sequelas. O contínuo aprimoramento e compartilhamento de conhecimentos são premissas essenciais para enfrentar efetivamente os desafios decorrentes da complexa interação entre o vírus e a resposta inflamatória no organismo.

Diante deste panorama, a compilação e análise minuciosa das informações provenientes de estudos recentes proporcionaram uma visão abrangente sobre a evolução do conhecimento relacionado à SIM-P desde a sua descrição inicial. Este artigo buscou não apenas destacar os aspectos essenciais da síndrome, mas também fornecer informações que podem orientar os profissionais de saúde a tomarem decisões diante de crianças com diagnóstico de SIM-P.

A atualização do calendário nacional de vacinação, conforme detalhado, surge como um ponto crucial na evolução na pandemia do SARS-COV-2, delineando uma estratégia preventiva importante para toda a população.

A contribuição deste artigo estende-se também ao âmbito da pesquisa, incentivando investigações adicionais que possam aprimorar o entendimento da SIM-P.

Em resumo, este trabalho visa uma contribuição para a comunidade científica e profissional, proporcionando uma síntese abrangente e atualizada e fortalecer os esforços coletivos de proteção à saúde pediátrica diante dos desafios apresentados por esta síndrome.

REFERÊNCIAS

ABDEL, H. N., *et al.* SARS-CoV-2-associated multisystem inflammatory syndrome in children: clinical manifestations and the role of infliximab treatment. *Eur J Pediatr.* 2021 May;180(5):1581-1591. doi: 10.1007/s00431-021-03935-1. Epub 2021 Jan 16. PMID: 33452570; PMCID: PMC7810600.

ALMOOSA, Y. A., *et al.* Multisystem Inflammatory Syndrome in Children, the Real Disease of COVID-19 in Pediatrics - A Multicenter Case Series from Al-Ahsa, Saudi Arabia. *Cureus*, [S.l.], v. 10, n. 12, p. 1-10, 20 out. 2020. DOI: <http://dx.doi.org/10.7759/cureus.11064>.

ALVES, A. F., & Almeida, M. R. P. (2023). Fisiopatologia da síndrome de ativação macrofágica. *Brazilian Journal of Development*, 9(4), 14117–14131. <https://doi.org/10.34117/bjdv9n4-108>

AMERICAN HEART ASSOCIATION (AHA). Kawasaki Disease. Última revisão: maio de 2017. [Citado em 7 de janeiro de 2022]. Disponível em: <https://www.heart.org/en/health-topics/kawasaki-disease>.

BARSAN, FUNG, *et al.* Manejo da Síndrome Inflamatória Multissistêmica Pediátrica, MG. Protocolo clínico, Universidade Federal do Triângulo Mineiro Hospital das Clínicas, 2021; 14p.

BELHADJER, Z. *et al.* Acute Heart Failure in Multisystem Inflammatory Syndrome in Children in the Context of Global SARS-CoV-2 Pandemic. *Circulation*, v. 142, n. 5, p. 429-436, 4 ago. 2020. DOI: <http://dx.doi.org/10.1161/circulationaha.120.048360>.

BRASIL. Ministério da Saúde. Centro de Operações de Emergência em Saúde Pública. Boletim COE COVID-19 no. 13: Situação epidemiológica--Doença pelo coronavírus 2019. Brasília: o Ministério, 2020. 18 p. Disponível em: <https://portalarquivos.saude.gov.br/images/pdf/2020/April/21/BE13---Boletim-do-COE.pdf>.

CAMPOS L. R., *et al.* Síndrome inflamatória multissistêmica pediátrica (MIS-C) temporariamente associada ao SARS-CoV-2. *Resid Pediatr.* 2020;10(2):1-6 DOI: [10.25060/residpediatr-2020.v10n2-348](https://doi.org/10.25060/residpediatr-2020.v10n2-348)

CENTERS FOR DISEASE CONTROL AND PREVENTION. Partner updates: case definition for MISC-C. 2020. Disponível em: <https://www.cdc.gov/mis-c/hcp/>.

DIORIO, C. *et al.* Multisystem inflammatory syndrome in children and COVID-19 are distinct presentations of SARS-CoV-2. *J. Clin. Invest.* v. 130, n. 11, p. 5967-5975, 2020. ISSN 0021-9738. DOI: <http://dx.doi.org/10.1172/jci140970>.

DOLHNIKOFF, M. *et al.* SARS-CoV-2 in cardiac tissue of a child with COVID-19-related multisystem inflammatory syndrome. *The Lancet Child & Adolescent Health*, v. 4, n. 10, p. 790-794, out. 2020. DOI: 10.1016/S2352-4642(20)30257-1.

DOTAN, A. *et al.* The SARS-CoV-2 as an instrumental trigger of autoimmunity. *Autoimmun Rev.*, v. 20, n. 4, p. 102792, 2021. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.autrev.2021.102792>.

ENSINCK, G. *et al.* Consenso sobre el tratamiento del síndrome inflamatorio multisistémico asociado a COVID-19. *Arch Argent Pediatr.* v. 119, n. 4, p. 198-211, 1 ago. 2021. DOI: <http://dx.doi.org/10.5546/aap.2021.s198>

FELDSTEIN, Leora R. *et al.* Multisystem Inflammatory Syndrome in U.S. Children and Adolescents. *New England Journal of Medicine*, [S.L.], v. 383, n. 4, p. 334-346, 23 jul. 2020. DOI: 10.1056/NEJMoa2021680.

FENG, Y. *et al.* COVID-19 with Different Severities: a multicenter study of clinical features. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, v. 201, n. 11, p. 1380-1388, jun. 2020. DOI: <http://dx.doi.org/10.1164/rccm.202002-0445oc>.

FUNDAÇÃO OSWALDO CRUZ (FIOCRUZ). COVID-19: relatório apresenta estimativa de infecção pelo vírus no país e os impactos no SUS. Rio de Janeiro: FIOCRUZ, 2020. 3 telas. Disponível em: <https://portal.fiocruz.br/noticia/covid-19-relatorio-apresenta-estimativa-de-infeccao-pelo-virus-no-pais-e-os-impactos-no-sus>. A

GHANEI, M. *et al.* The efficacy of corticosteroids therapy in patients with moderate to severe SARS-CoV-2 infection: a multicenter, randomized, open-label trial. *Respiratory Research*, v. 22, n. 1, p. 1-14, set. 2021. DOI: <http://dx.doi.org/10.1186/s12931-021-01833-6>.

GODFRED-CATO, S. *et al.* Distinguishing Multisystem Inflammatory Syndrome in Children From COVID-19, Kawasaki Disease and Toxic Shock Syndrome. *Pediatr Infect Dis J.*, v. 41, n. 4, p. 315-323, 1 abr. 2022. DOI: 10.1097/INF.0000000000003449.

HENDERSON, L. A. *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 1. *Arthritis & Rheumatology*, v. 72, n. 11, p. 1791-1805, out. 2020. DOI: <http://dx.doi.org/10.1002/art.41454>.

KHIALI, S.; ENTEZARI-MALEKI, T. Therapeutic Application of Corticosteroids in COVID-19: a focus on optimum dose and duration of therapy. *The Journal of Clinical Pharmacology*, v. 61, n. 9, p. 1145-1148, jul. 2021. DOI: <http://dx.doi.org/10.1002/jcph.1929>.

LIMA-SETTA, F. *et al.* Multisystem inflammatory syndrome in children (MIS-C) during SARS-CoV-2 pandemic in Brazil: a multicenter, prospective cohort study. *J Pediatr (Rio J)*, v. 97, n. 3, p. 354-361, maio 2021. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jpmed.2020.10.008>

LIU, L. *et al.* SARS-CoV-2 Infection: Differences in Hematological Parameters Between Adults and Children. *International Journal of General Medicine*, v. 14, n. 8, p. 3035-3047, jun. 2021. DOI: <http://dx.doi.org/10.2147/ijgm.s313860>.

LO, T.-C.; CHEN, Y.-Y. Ocular and Systemic Manifestations in Paediatric Multisystem Inflammatory Syndrome Associated with COVID-19. *Journal Of Clinical Medicine*, v. 10, n. 13, p. 1-18, jun. 2021. DOI: <https://doi.org/10.3390%2Fjcm10132953>

MC MURRAY, J. C. *et al.* Multisystem Inflammatory Syndrome in Children (MIS-C), a Post-viral Myocarditis and Systemic Vasculitis—A Critical Review of Its Pathogenesis and Treatment. *Frontiers In Pediatrics*, v. 8, n. 3, p. 1-16, dez. 2020. DOI: <http://dx.doi.org/10.3389/fped.2020.626182>.

MOLLOY, E. J., et al. Multisystem inflammatory syndrome in children (MIS-C) and neonates (MIS-N) associated with COVID-19: optimizing definition and management. **Pediatric research**, 93(6), 1499-1508. 2023. DOI: 10.1038/s41390-022-02263-w.

ORELLANA, J.D.Y., et al. Mortalidade por COVID-19 no Brasil em distintos grupos etários: diferenciais entre taxas extremas de 2021 e 2022. *Cad Saude Publica*, v. 38, p. e00041922, 2022. DOI: <https://doi.org/10.1590/0102-311XPT041922>.

ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DA SAÚDE (OMS). Síndrome inflamatória multissistêmica em crianças e adolescentes temporariamente relacionada ao COVID-19: *Scientific Brief* 15 de maio de 2020. OMS. (2020) 10:1–9. Disponível em: <https://www.who.int/publications/i/item/multisystem-inflammatory-syndrome-in-children-and-adolescents-with-covid-19>.

ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DA SAÚDE (OMS). Emergência de Saúde Pública de Interesse Internacional da COVID-19 (PHEIC). Genebra: OMS, 2020. Disponível em: [https://www.who.int/publications/m/item/Covid-19-public-health-emergency-of-international-concern-\(pheic\)-global-research-and-innovation-forum](https://www.who.int/publications/m/item/Covid-19-public-health-emergency-of-international-concern-(pheic)-global-research-and-innovation-forum).

PANARO S.; CATTALINI, M. 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). *Front Med (Lausanne)*. (2021) 8:747190. DOI: 10.3389/fmed.2021.747190.

QAHTANI, M. A., et al. An 11-Year-Old Saudi Arabian Girl Who Presented with Multisystem Inflammatory Syndrome in Children (MIS-C) Associated with SARS-CoV-2 Infection with Coronary Artery Aneurysm and Cardiac Involvement: a case report. *American Journal of Case Reports*, v. 22, p. 933053, 2021. DOI: <http://dx.doi.org/10.12659/ajcr.933053>.

RIPHAGEN, S. *et al.* Hyperinflammatory shock in children during COVID-19 pandemic. *The Lancet*, v. 395, n. 10237, p. 1607-1608, 2020. DOI: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)31094-1](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)31094-1).

SAIED, H. M. *et al.* The protective effect of COVID-19 vaccines on developing multisystem inflammatory syndrome in children (MIS-C): a systematic literature review and meta-analysis. *Pediatr Rheumatol Online J.*, v. 21, n. 1, p. 80, 7 ago. 2023. DOI: 10.1186/s12969-023-00848-1.

SAFADI, M. A. P. The intriguing features of COVID-19 in children and its impact on the pandemic. *J Pediatr (Rio J)*, Rio de Janeiro, v. 96, n. 3, p. 265-268, maio 2020. DOI: <https://doi.org/10.1016%2Fj.jpedp.2020.04.001>.

SANTOS, B. S.; SANTOS, F. S.; RIBEIRO, E. R. Clinical-epidemiological relation between sars-cov-2 and kawasaki disease: an integrative literature. *Rev. Paul. Pediatr.*, [S.L.], v. 39, p. 1-8, 2021. DOI: <http://dx.doi.org/10.1590/1984-0462/2021/39/2020217>

SANTOS, L. M. P. *et al.* COVID-19 e SIM-P: morbimortalidade em crianças e adolescentes no Brasil, 2020-2021. *SciELO Preprints*, 2021. DOI: 10.1590/SciELOPreprints.2069.

SHARMA, C. *et al.* Multisystem inflammatory syndrome in children and Kawasaki disease: a critical comparison. *Nature Reviews Rheumatology*, v. 17, n. 12, p. 731-748, dez. 2021. DOI: <https://doi.org/10.1038/s41584-021-00709-9>.

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

SON, M. B. F. *et al.* Multisystem Inflammatory Syndrome in Children — Initial Therapy and Outcomes. *N. Engl. J. Med.*, v. 1, n. 385, p. 23-34, 2021. DOI: DOI: 10.1056/NEJMoa2102605.

SOUZA C. D. F, et al. Evolução espaço temporal da letalidade por COVID-19 no Brasil, 2020. *J Bras Pneumol*. 2020;46(4):e20200208. DOI: <https://doi.org/10.36416/1806-3756/e20200208>.

STAUB, H. L.; STAUB, L. P. Síndrome inflamatória multissistêmica (SIMS) pós-COVID-19: um conceito em evolução. *Scientia Médica*, Porto Alegre, v. 32, p. 1-13, jan.-dez. 2022 | e-42436. DOI: <https://doi.org/10.15448/1980-6108.2022.1.42436>.

TAKIA, L. *et al.* Updated Management Protocol for Multisystem Inflammatory Syndrome in Children (MIS-C). *Journal of Tropical Pediatrics*, v. 67, n. 3, p. 1-13, 1 jun. 2021. DOI: 10.1093/tropej/fmab071.

TEIXEIRA, M. S. *et al.* Relato de caso - síndrome inflamatória multissistêmica pediátrica atípica associada a abdome agudo. *The Brazilian Journal of Infectious Diseases*, v. 25, p. 101165, 2021. DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.bjid.2020.101165>.

TONG, T., *et al.* Similarities and differences between MIS-C and KD: a systematic review and meta-analysis. *Pediatr Rheumatol* 20, 112 (2022). DOI: <https://doi.org/10.1186/s12969-022-00771-x>

TIWARI V, DANIEL A. A. Multisystem Inflammatory Syndrome in Children: A Year in Review. *Eur J Rheumatol*. 2022 Jul;9(3):167-175. doi: 10.5152/eurjrheum.2022.21114.

VERDONI L, *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*, [S.L.], v. 395, n. 10239, p. 1771-1778, jun. 2020. DOI: [http://dx.doi.org/10.1016/s0140-6736\(20\)31103-x](http://dx.doi.org/10.1016/s0140-6736(20)31103-x).

WANGA, V. *et al.* Characteristics and Clinical Outcomes of Children and Adolescents Aged. *Mmwr. Morbidity And Mortality Weekly Report*, v. 70, n. 5152, p. 1766-1772, 31 dez. 2021. DOI: <http://dx.doi.org/10.15585/mmwr.mm705152a3>.