

# SÍNDROME INFLAMATÓRIA MULTISSISTÊMICA EM CRIANÇAS INFECTADAS POR CORONAVÍRUS: UMA REVISÃO INTEGRATIVA

Felipe Jorge Medeiros Vieira<sup>1</sup>  
Antonio Andrei da Silva Sena<sup>2</sup>  
Melissa Fiuza Saboya<sup>3</sup>  
Rachel Sobreira Karam<sup>4</sup>  
Sarlene Gomes de Souza<sup>5</sup>

VIEIRA, F. J. M.; SENA, A. A. da S.; SABOYA, M. F.; KARAM, R. S.; SOUZA, S. G. de. Síndrome Inflamatória Multissistêmica em crianças infectadas por Coronavírus: uma revisão integrativa. *Arquivos de Ciências da Saúde da UNIPAR*. Umuarama. v. 26, n. 3, p. 275-287, Set./Dez. 2022.

**RESUMO:** Durante a pandemia de COVID-19, foram observadas manifestações atípicas em pacientes pediátricos em diversas regiões do mundo, e o conjunto desses sintomas caracterizou uma nova patologia denominada Síndrome Inflamatória Multissistêmica em Crianças (MIS-C), ou Síndrome Inflamatória Multissistêmica Pediátrica Temporariamente associada ao COVID-19 (PIMS-TS). O objetivo desta revisão foi analisar as manifestações clínicas e as possíveis complicações relacionadas a tal quadro inflamatório. Foi realizada uma busca por artigos científicos nas bases de dados Embase, PubMed e Web of Science, por meio da combinação dos descritores “MIS-C”, “PIMS-TS” e “COVID-19”. Após a análise dos artigos encontrados, e considerando critérios de inclusão e exclusão, foram selecionados 15 estudos para compor esta revisão. A maioria dos estudos mencionaram complicações gastrointestinais, cardiovasculares, respiratórias e mucocutâneas. Ademais, foram encontrados marcadores que indicavam estado inflamatório generalizado e coagulopatia. Assim, concluiu-se que MIS-C provavelmente é uma síndrome manifestada após a infecção por SARS-CoV-2, podendo ocasionar quadros mais graves, mas com baixas taxas de mortalidade.

**PALAVRAS-CHAVE:** Pediatria; Infecções por Coronavírus; Sinais e sintomas; Tratamento médico.

## MULTISYSTEMIC INFLAMMATORY SYNDROME IN CHILDREN INFECTED BY CORONAVIRUS: AN INTEGRATIVE REVIEW

**ABSTRACT:** During the COVID-19 pandemic, atypical manifestations were observed in pediatric patients in different regions of the world, and the set of these symptoms characterized a new pathology called Multisystemic Inflammatory Syndrome in Children (MIS-C), or Pediatric Multisystemic Inflammatory Syndrome Temporarily associated with COVID-19 (PIMS-TS). The purpose of this review was to analyze the clinical manifestations and possible complications related to such an inflammatory condition. A search for scientific articles was carried out in the databases Embase,

---

DOI: [10.25110/arqsaude.v26i3.8474](https://doi.org/10.25110/arqsaude.v26i3.8474)

<sup>1</sup> Graduando em Medicina pelo Universidade Estadual do Ceará. E-mail: [felipejorgemv@gmail.com](mailto:felipejorgemv@gmail.com)

Orcid: <https://orcid.org/0000-0001-8087-5672>

<sup>2</sup> Graduando em Medicina pelo Universidade Estadual do Ceará. E-mail: [andrei.sena@hotmail.com](mailto:andrei.sena@hotmail.com)

Orcid: <https://orcid.org/0000-0002-2694-4101>

<sup>3</sup> Graduanda em Medicina pelo Universidade Estadual do Ceará. E-mail: [melissa.saboya@aluno.uece.br](mailto:melissa.saboya@aluno.uece.br)

Orcid: <https://orcid.org/0000-0001-7834-3036>

<sup>4</sup> Graduanda em Medicina pelo Universidade Estadual do Ceará. E-mail: [rachel.karam@hotmail.com](mailto:rachel.karam@hotmail.com)

Orcid: <https://orcid.org/0000-0002-8951-2971>

<sup>5</sup> Programa de Pós-graduação em Educação da Universidade Estadual do Ceará. E-mail: [sarlenedesouza@gmail.com](mailto:sarlenedesouza@gmail.com)

Orcid: <https://orcid.org/0000-0001-9600-7650>

PubMed and Web of Science, by combining the descriptors “MIS-C”, “PIMS-TS” and “COVID-19”. After analyzing the articles found, and considering inclusion and exclusion criteria, 15 studies were selected to compose this review. Most studies mentioned gastrointestinal, cardiovascular, respiratory and mucocutaneous complications. In addition, markers were found that indicated generalized inflammatory status and coagulopathy. Thus, it was concluded that MIS-C is probably a syndrome manifested after infection by SARS-CoV-2, which can cause more severe conditions, but with low mortality rates.

**KEYWORDS:** Pediatrics; Coronavirus infections; Signals and symptoms; Medical treatment.

## **SÍNDROME INFLAMATORIO MULTISISTÉMICO EN NIÑOS INFECTADOS POR CORONAVIRUS: UNA REVISIÓN INTEGRADORA**

**RESUMEN:** Durante la pandemia de COVID-19 se observaron manifestaciones atípicas en pacientes pediátricos de diferentes regiones del mundo, y el conjunto de estos síntomas caracterizó una nueva patología denominada Síndrome Inflamatorio Multisistémico en Niños (SMI-C), o Síndrome Inflamatorio Multisistémico Pediátrico Asociado Temporalmente a COVID-19 (SIPM-TS). El propósito de esta revisión fue analizar las manifestaciones clínicas y las posibles complicaciones relacionadas con dicha condición inflamatoria. Se realizó una búsqueda de artículos científicos en las bases de datos Embase, PubMed y Web of Science, combinando los descriptores "MIS-C", "PIMS-TS" y "COVID-19". Tras analizar los artículos encontrados, y teniendo en cuenta los criterios de inclusión y exclusión, se seleccionaron 15 estudios para componer esta revisión. La mayoría de los estudios mencionaron complicaciones gastrointestinales, cardiovasculares, respiratorias y mucocutáneas. Además, se encontraron marcadores que indicaban un estado inflamatorio generalizado y coagulopatía. Así pues, se concluyó que el SMI-C es probablemente un síndrome que se manifiesta tras la infección por el SARS-CoV-2, que puede causar cuadros más graves, pero con bajas tasas de mortalidad.

**PALABRAS CLAVE:** Pediatría; Infecciones por Coronavirus; Señales y síntomas; Tratamiento médico.

---

### **1. INTRODUÇÃO**

A pandemia decorrente da infecção pelo novo coronavírus, a qual teve como epicentro a cidade de Wuhan, na China, proporcionou em milhões de indivíduos complicações principalmente no sistema respiratório, causando uma síndrome respiratória aguda (DONG *et al.*, 2020). Conforme o vírus foi se disseminando, passou-se a observar as características clínicas em pacientes pediátricos. Evidenciou-se que, em geral, as manifestações clínicas do Covid-19 nessa parcela costumam ser mais brandas, ilustrando casos sem complicações respiratórias frequentes e taxas favoráveis à recuperação (SHEKERDEMIAN *et al.*, 2020).

No entanto, um estudo observacional feito na Unidade Geral de Pediatria do Hospital Papa Giovanni XXIII, na Itália, relatou um aumento de 30 vezes nos casos de Doença de Kawasaki (DK) - uma vasculite aguda com predileção específica para as artérias coronárias que afeta bebês e crianças previamente saudáveis - durante o surto do novo coronavírus em comparação com os anos anteriores. Essas crianças demonstraram uma forma mais grave da DK, com maiores taxas em problemas cardíacos e características de síndrome da ativação macrofágica, o que levantou suspeitas de que se

trataria de uma entidade diferente da DK, sendo posteriormente nomeada pelo Centro de Controle de Doenças dos Estados Unidos como Síndrome Inflamatória Multissistêmica em Crianças, ou MIS-C, da sigla em inglês. (VERDONI *et al.*, 2020).

Além disso, segundo Wu e McGoogan (2020), em abril de 2020, o Serviço Nacional de Saúde do Reino Unido emitiu um alerta depois que um pequeno número de crianças apresentou sintomas semelhantes à síndrome inflamatória relacionada ao Covid-19. Essas crianças estavam extremamente doentes e apresentavam características também semelhantes à doença de Kawasaki e à síndrome do choque tóxico, a qual se caracteriza por um grupo de sintomas graves e rapidamente progressivos que inclui febre, erupção cutânea, pressão arterial perigosamente baixa e insuficiência de vários órgãos. O *Royal College of Paediatrics and Child Health* do Reino Unido definiu esses casos como Síndrome Inflamatória Multissistêmica Pediátrica Temporariamente associada ao COVID-19, ou do inglês, PIMS-TS. (RIPHAGEN *et al.*, 2020).

Ambos os termos (MIS-C e PIMS-TS) foram usados em distintos países para o diagnóstico de crianças e adolescentes que demonstram quadros frequentes de febre, hipotensão, tosse, diarreia e insuficiência respiratória (MANTOVANI *et al.*, 2020), necessitando, certas vezes, de cuidados em unidades de terapia intensiva (LIGUORO *et al.*, 2020). Outrossim, vale ressaltar que a fisiopatologia dessa síndrome ainda não está clara e suas características clínicas são variáveis. (LEE, M. *et al.*, 2020).

Diante desse contexto, um questionamento surgiu: quais são as principais manifestações clínicas e as possíveis complicações decorrentes da Síndrome Inflamatória Multissistêmica em crianças associada à infecção por COVID-19?

Portanto, o presente estudo tem como objetivo fazer um levantamento bibliográfico na literatura mundial perante as características clínicas e laboratoriais mais recorrentes de pacientes pediátricos acometidos pela MIS-C relacionada ao SARS-CoV-2.

## 2. MATERIAL E MÉTODOS

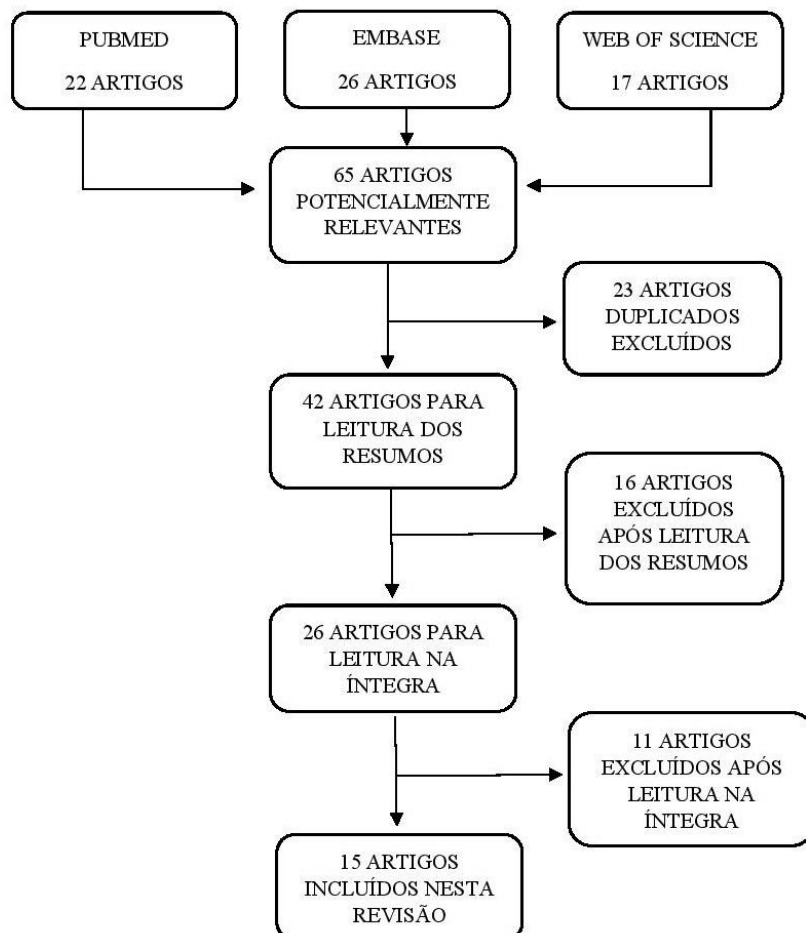
O presente estudo consiste em uma pesquisa bibliográfica, fundamentada por intermédio da busca de artigos indexados em bases de dados científicas, sendo utilizadas as bases Embase, PubMed e Web of Science. Foi conduzida uma busca avançada utilizando os descritores MeSH “*mis-c*”, “*pims-ts*” e “*covid-19*”, combinados com operadores booleanos da seguinte forma: (“*mis-c*” OR “*pims-ts*”) AND “*covid-19*”.

Os artigos foram selecionados partindo do princípio que continham no título e no resumo uma combinação dos descritores mencionados. Foram incluídos artigos em inglês no recorte temporal de dezembro de 2020 a fevereiro de 2021. Foram excluídos os artigos escritos em outras línguas,

publicações em duplicata, artigos de revisão, resenhas, artigos de opinião, resumos de conferência, editoriais e cartas ao editor.

As etapas do processo de seleção que resultou na obtenção dos 15 artigos incluídos nesta revisão encontram-se representadas na Figura 1.

Figura 1. Diagrama de fluxo do processo de seleção de artigos para a composição da revisão



Fonte: próprio autor.

Para organizar e tabular os dados, foi utilizado instrumento de coleta de dados, desenvolvido pelos autores, contendo: título, autores, base de dados indexada, local do estudo, quantidade de pacientes analisados, média de idade, tipo de estudo, implicações, enfoque e conclusões.

Realizou-se a análise crítica das publicações agrupadas por similaridade de conteúdo e comparadas. Foram examinados em cada estudo as relações de MIS-C com DK, os sintomas, os achados laboratoriais e as complicações decorrentes de MIS-C associadas ao SARS-CoV-2.

### 3. RESULTADOS E DISCUSSÃO

Após catalogação dos achados, foi possível caracterizá-los a partir de aspectos metodológicos e geográficos. Com relação à aspectos metodológicos elencamos que os estudos analisados realizaram pesquisas com amostras que variam de um a 101 indivíduos, realizados por meio de relatos de caso (04), relatórios breves (03) e estudos de coorte (08). A média de idade dos indivíduos entrevistados - em 13 artigos que informaram a faixa etária - variou de 3 a 15 anos. Foram examinados em cada estudo os sintomas, os achados laboratoriais e as complicações decorrentes de MIS-C associadas ao SARS-CoV-2. Os estudos apresentaram predominância em países europeus e nos Estados Unidos. A Tabela 1 resume as principais características dos 15 artigos selecionados.

Tabela 1. Resumo geral, em ordem cronológica, dos estudos analisados na revisão sobre as características da síndrome inflamatória multissistêmica pediátrica associada ao Covid-19.

Referência	Amostra	Local de pesquisa	Tipo de estudo	Média de idade
Carbajal <i>et al.</i> (2020)	n = 47	França	Estudo de coorte retrospectivo	3
Consiglio <i>et al.</i> (2020)	n = 101	Itália e Suécia	Estudo de coorte observacional	4,9
Diorio <i>et al.</i> (2020)	n = 20	Estados Unidos	Estudo de coorte prospectivo	12,3
Fabi <i>et al.</i> (2020)	n = 13	Itália	Estudo de coorte multicêntrico transversal	5
García-Salido <i>et al.</i> (2020)	n = 73	Espanha	Estudo de coorte observacional	NI
Lima-Setta <i>et al.</i> (2020)	n = 56	Brasil	Estudo de coorte prospectivo multicêntrico	6,2
Lee, M. <i>et al.</i> (2020)	n = 1	Estados Unidos	Relato de caso	15
Lee, J. <i>et al.</i> (2020)	n = 1	Coréia do Sul	Relatório breve	12
Makiello <i>et al.</i> (2020)	n = 1	Reino Unido	Relato de caso	11
Shobhvat <i>et al.</i> (2020)	n = 21	Índia	Estudo de coorte observacional	7
Young <i>et al.</i> (2020)	n = 56	Estados Unidos	Relatório breve	NI
Cirks <i>et al.</i> (2021a)	n = 1	Estados Unidos	Relatório breve	15
Cirks <i>et al.</i> (2021b)	n = 1	Estados Unidos	Relato de caso	11
Minen <i>et al.</i> (2021)	n = 2	Reino Unido	Relato de caso	13
Rekhtman <i>et al.</i> (2021)	n = 31	Estados Unidos	Estudo de coorte descritivo	8,9

Legenda: NI - não informada.

Fonte: próprio autor.

Após apresentada uma breve caracterização da amostra estudada, será feita uma discussão com base nas categorias analíticas previamente elencadas, são elas: (1) relações de MIS-C com a doença de kawasaki, (2) os sintomas, (3) os achados laboratoriais e (4) as complicações decorrentes de MIS-C associadas ao SARS-CoV-2.

#### 3.1 Relação de DK com MIS-C

A Doença de Kawasaki é uma vasculite aguda, de origem ainda desconhecida, que se apresenta como uma doença febril e afeta predominantemente lactantes e crianças menores de 5 anos,

as quais manifestam frequentemente anormalidades nas artérias coronárias. A similaridade diagnóstica de DK com MIS-C se deve à convergência de alguns sintomas iniciais encontrados nos pacientes, como: febre, eritemas mucocutâneos, edemas, dores abdominais, linfopenia e insuficiência cardíaca. Tais fatores proporcionaram, inicialmente, que os indivíduos com quadro de MIS-C fossem diagnosticados com uma forma atípica de DK (CARBAJAL *et al.*, 2020; DIORIO *et al.*, 2020; ROWE *et al.*, 2021). Nessa perspectiva, os pacientes afetados foram tratados, a princípio, de acordo com os protocolos hospitalares vigentes para DK, dos quais propuseram intervenções mediante IVIG (Imunoglobulina intravenosa), terapia imunomoduladora, uso de aspirina (AAS), entre outros (CONSIGLIO *et al.*, 2020; LEE, J. *et al.*, 2020; CIRKS *et al.*, 2021a; CIRKS *et al.*, 2021b).

No tocante ao diagnóstico diferencial entre as duas manifestações, foi observado que as crianças com MIS-C, além de infectadas por SARS-CoV-2, eram significativamente mais velhas do que as crianças com Doença de Kawasaki. No estudo de García-Salido *et al.* (2020), por exemplo, 75% dos pacientes pediátricos com MIS-C tinham mais de 6 anos. Outro fator epidemiológico foi a ausência de casos de MIS-C na China e no Japão, países onde a DK é mais frequente (CARBAJAL *et al.*, 2020). Além disso, a frequência de certos sintomas – dor abdominal (71,4% vs. 12,5%) e disfunção miocárdica (85,7% vs. 5,0%) - auxiliou na distinção entre MIS-C e DK (CARBAJAL *et al.*, 2020; REKHTMAN *et al.*, 2021).

Outrossim, alguns achados laboratoriais foram relevantes nessa diferenciação diagnóstica. Estudos mostraram que pacientes pediátricos com MIS-C apresentaram, de maneira comparativa aos pacientes com DK, níveis consideravelmente mais altos de proteína C reativa (PCR), procalcitonina, fibrinogênio, troponina e Dímero-D, e contagens de plaquetas mais baixas (CONSIGLIO *et al.*, 2020; MAKIELLO *et al.*, 2020; YOUNG *et al.*, 2020). Vale ressaltar, também, que tais exames foram submetidos a indivíduos que desenvolveram MIS-C em uma fase tardia da infecção por COVID-19 (MAKIELLO *et al.*, 2020), demonstrando, dessa forma, a dificuldade em certas ocasiões do diagnóstico diferencial, uma vez que tais pacientes podem ter o reconhecimento precipitado de DK pela resposta negativa ao SARS-CoV-2.

### 3.2 Manifestações clínicas da MIS-C

A Síndrome Inflamatória Multissistêmica em casos infantis (MIS-C) pode ser identificada de acordo com três critérios estabelecidos pelo Centro de Controle e Prevenção de Doenças dos Estados Unidos (CDC): primeiro, um paciente com idade inferior a 21 anos apresentando febre, evidência laboratorial de inflamação, evidência de doença clinicamente grave que requer hospitalização e o envolvimento de dois ou mais órgãos, podendo ser do sistema cardíaco, renal, respiratório, hematológico, gastrointestinal, dermatológico ou neurológico; segundo, nenhum diagnóstico

alternativo plausível; e o terceiro sendo positivo para infecções atuais ou recentes de SARS-CoV-2 ou exposição a COVID-19 nas 4 semanas anteriores ao início dos sintomas. O SARS-Cov-2 está sendo apontado como agente etiológico de inflamações multissistêmicas com liberação de citocinas que podem resultar em disfunção múltipla de órgãos, principalmente em crianças. (CARBAJAL *et al.*, 2020; FABI *et al.*, 2020).

O espectro clínico da síndrome apresenta uma ampla variabilidade de manifestações relatadas, provavelmente devido à natureza sistêmica da infecção por SARS-CoV-2 e seus mecanismos fisiopatológicos (FABI *et al.*, 2020). Pacientes com MIS-C apresentaram maior prevalência de febre, sintomas gastrointestinais, como diarreia, vômito, dores abdominais, recusa de alimentação, desidratação e enterite, sintomas mucocutâneos, a citar erupção macular, conjuntivite não purulenta, oligúria com inchaço facial e inflamação da mucosa oral, e outras manifestações, englobando fadiga, disfunção cardíaca e dificuldade respiratória (GARCÍA-SALIDO *et al.*, 2020; SHOBHAVAT *et al.*, 2020; MINEN *et al.*, 2020; LEE, M. *et al.*, 2020; CIRKS *et al.*, 2021b; FABI *et al.*, 2020).

A Tabela 2 foi elaborada em síntese com os principais sintomas percebidos nos artigos mapeados (coluna 1), indicando a frequência encontrada (coluna 2) nos pacientes totais observados (coluna 3). De 15 artigos estudados, a febre foi presente na quase totalidade, com uma presença de 99,06% dos pacientes estudados, evidenciando uma predominância desse sintoma. Os sintomas gastrointestinais e mucocutâneos foram os principais relatos de envolvimento com sistemas, sendo relatados em 14 dos 15 artigos, os quais são apresentados quadros clínicos com eritema, exantema, conjuntivite, vômito, diarreia e dor abdominal em uma taxa muito próxima.

Tabela 2. Principais sintomas em pacientes pediátricos diagnosticados com MIS-C citados pelos autores em 15 artigos analisados na revisão.

Sintomas	Frequência nos artigos	
	f	f %
<b>Febre</b>	15	211/213 (99,06%)
Sintomas gastrointestinais (Vômito, diarreia, dor abdominal, etc.)	14	168/213 (78,87%)
<b>Sintomas Cardiovasculares</b> (Miocardite, aneurismas coronários, lesão vascular etc.)	14	158/213 (74,17%)
<b>Sintomas Mucocutâneos</b> (Eritema, exantema, conjuntivite, etc.)	14	164/213 (76,99%)
<b>Sintomas Respiratórios</b> (Dor de garganta, tosse, taquipneia, etc.)	14	87/213 (40,84%)
<b>Outros</b> (Lesões renais, lesões hepáticas, linfopenia, etc.)	8	47/213 (22,06%)

Fonte: próprio autor.

Alta frequência de sintomas gastrointestinais, sendo estes evidenciados como os mais comuns, baixa prevalência de insuficiência respiratória e menor grau de envolvimento da mucosa (apesar de pacientes apresentarem quadros clínicos que demonstram tal envolvimento) reforçam que MIS-C se trata de uma entidade distinta, não relacionada à DK clássica, embora existam sobreposição de muitas características, como visto no tópico anterior. A inflamação cardíaca também é uma característica comum, com comprometimento cardíaco de leve a grave, ecocardiogramas alterados e troponina elevada (LIMA-SETTA *et al.*, 2020; MAKIELLO *et al.*, 2020).

No que concerne ao tempo de manifestação, Cirks *et al.* (2021a) afirma que os sintomas normalmente aparecem entre 2 a 6 semanas após a exposição ao Sars-Cov-2. Porém, contrastando com essa afirmação, eles apresentam um caso clínico de um paciente que manifestou erupção cutânea facial urticariforme pruriginosa, faringite exsudativa, poliartralgia com mialgia, edema de mãos e pés e febre 16 semanas após a exposição. O longo período de intervalo desde sua doença anterior com COVID-19 os fez duvidar do diagnóstico de MIS-C no início da apresentação, evidenciando ainda uma dificuldade na realização do diagnóstico da síndrome, visto que um critério de inclusão não foi atendido, deixando os profissionais envolvidos em dúvida.

Dentre os sistemas mencionados, o mais comumente envolvido por inflamações foi o gastrointestinal, representando 78.87% nos artigos mapeados. Nesse contexto, Lee, J. *et al.* (2020) versam sobre o caso de um paciente admitido com febre e dor abdominal intensa. Sua temperatura corporal incomumente elevada, juntamente com o desenvolvimento posterior envolvendo múltiplos sistemas, como o cardíaco, o hematopoiético e, principalmente, o gastrointestinal, com vômito, diarreia e presença de tecido necrótico em um nódulo linfático abdominal, explicando as dores relatadas na admissão, o que sugeriu o diagnóstico de MIS-C. Contradizendo as informações anteriores, que afirmam que os sintomas gastrointestinais são um dos mais presentes, existem relativamente poucas menções de gastroenterologistas pediátricos em relação ao tratamento de MIS-C, embora o sistema de órgãos mais prevalentemente envolvido nessa síndrome seja este. Portanto, o papel dos gastroenterologistas pediátricos pode ser crucial no auxílio ao diagnóstico dessa síndrome, embora seu papel possa ser limitado no manejo da doença.

De acordo com a Tabela 2, sintomas mucocutâneos foram o terceiro sintoma mais citado dentre os 15 artigos estudados. Por exemplo, Young *et al.* (2020) realizaram estudo com 25 crianças que apresentaram achados mucocutâneos como injeção conjuntival (n = 21), eritema palmoplantar (n = 18), hiperemia labial (n = 17), estalo labial (n = 13), eritema e edema periorbital (n = 7), língua de morango (n = 8) e eritema malar (n = 6). Os achados mucocutâneos são polimórficos, com local de envolvimento também variado. Achados como conjuntivite, hiperemia ou rachadura labial e eritema



palmoplantar foram distribuídos uniformemente em todas as idades, enquanto outros achados apresentaram predileção por idade mais pronunciada.

### 3.3 Achados laboratoriais

Do ponto de vista laboratorial, MIS-C manifesta alterações nos marcadores inflamatórios e na contagem de leucócitos, plaquetas e hemoglobina. Níveis aumentados de proteína C reativa (PCR), ferritina, troponina, fibrinogênio, velocidade de hemossedimentação (VHS), proteína natriurética do tipo B, citocinas inflamatórias, Dímero-D, procalcitonina e desidrogenase do ácido láctico (LDF) foram constatados na maioria dos pacientes analisados, o que indica um estado hiperrinflamatório, muitas vezes associado à disfunção cardíaca e à coagulopatia. (LIMA-SETTA *et al.*, 2020; FABI *et al.*, 2020; SHOBHAVAT *et al.*, 2020; DIORIO *et al.*, 2020).

De acordo com o estudo de Diorio *et al.* (2020), os altos níveis de ferritina indicam ativação de macrófagos, e as citocinas inflamatórias interleucina 6 (IL-6), interleucina 8 (IL-8) e fator de necrose tumoral (TNF- $\alpha$ ) corroboram a conexão com uma disfunção da imunidade inata. Além disso, padrões altamente elevados de D-dímero e proteína natriurética do tipo B sugeriram achados de lesão vascular e doença cardíaca. Reforçando esse fato, Lima-Setta *et al.* (2020) evidenciam que mais de 75% dos pacientes deste estudo apresentaram marcadores de disfunção cardíaca alterados: altos valores de troponina, peptídeo natriurético tipo B, creatinina quinase, D-dímero, fibrinogênio e elevado tempo de protrombina ativada.

No que concerne à contagem de leucócitos, Consiglio *et al.* (2020), Shobhavat *et al.* (2020), Lima-Setta *et al.* (2020) e Diorio *et al.* (2020) observam que pacientes com MIS-C apresentam aumento acentuado na contagem dessas células de defesa, porém há linfopenia com elevação do número de neutrófilos. Ademais, foram observadas diminuição no número de plaquetas, de hemoglobina e de albumina, resultados que sugeriram anemia e hipoalbuminemia nos pacientes com MIS-C.

Por fim, Shobhavat *et al.* (2020) testaram vinte e uma crianças para SARS-CoV-2 por PCR em tempo real. Oito crianças foram positivas e 13 negativas. Dos casos negativos, os anticorpos anti-SARS-CoV-2 foram testados em onze, dos quais foram positivos em todos. Cinco crianças que eram SARS-CoV-2 PCR positivas também tiveram testes de anticorpos positivos. Esses resultados demonstraram que MIS-C pode ser manifestada após a contaminação por SARS-CoV-2, como um fenômeno pós-infeccioso, ou é desenvolvida concomitantemente à COVID-19, como resultado de uma infecção aguda.

### 3.4 Possíveis complicações

No que concerne às possíveis complicações decorrentes da Síndrome Inflamatória Multissistêmica em Crianças (MIS-C) associada à infecção por SARS-CoV-2, nota-se que, apesar da taxa de recuperação dos pacientes ser satisfatória, com baixo índice de mortalidade, a maioria dos indivíduos afetados necessita de tratamento intensivo. Dentre tais comprometimentos, evidencia-se tanto a recorrência de cenários de choque e coagulopatias, quanto frequentes disfunções cardíacas, como complicações ventriculares – principalmente no ventrículo esquerdo –, derrames pericárdicos e comprometimento do miocárdio. Além disso, apesar de menos frequente se comparado à infecção grave por COVID-19 em adultos, constata-se o acometimento do sistema respiratório em alguns casos de MIS-C, com achados de imagem indicando derrame pleural e opacidade em vidro fosco no tórax (LIMA-SETTA *et al.*, 2020; FABI *et al.*, 2020; CIRKS *et al.*, 2021b).

Ainda dentro do espectro das complicações respiratórias, outros achados observáveis foram a frequência respiratória ruim, a saturação baixa de oxigênio, a dificuldade respiratória e a necessidade de oxigenação por membrana extracorpórea (LIMA-SETTA *et al.*, 2020; MINEN *et al.*, 2020). Ressalta-se, também, em um estudo realizado por García-Salido *et al.* (2020), com 74 pacientes pediátricos, a prevalência de intubação por insuficiência respiratória (n = 11), seguido por insuficiência hemodinâmica (n = 7).

Dentre outras complicações, um estudo realizado por Shobhavat *et al.* (2020) analisou 21 crianças as quais se enquadravam na definição de MIS-C, em que quase todas (95%) apresentaram choque, apontando tal complicação como principal no desenvolvimento dessa síndrome. Ademais, uma das pacientes, de 12 anos de idade, apresentou choque refratário às catecolaminas e coronárias dilatadas, desenvolvendo, posteriormente, monoparesia do membro direito com estado confusional. Uma ressonância magnética do cérebro revelou um infarto subagudo com área de difusão restrita na substância branca periventricular posterior esquerda e múltiplas micro hemorragias na substância branca subcortical e esplênio do corpo caloso.

Acresça-se a isso, embora menos recorrente em casos de MIS-C (LIMA-SETTA *et al.*, 2020), um estudo realizado por Lee M. *et al.* (2020) analisou uma paciente pediátrica de 15 anos a qual desenvolveu Insuficiência Renal Aguda (IRA), possivelmente devido ao quadro multi-inflamatório, visto que a paciente não relatava histórico de distúrbios nos rins. Uma possível explicação para o surgimento da IRA é o mecanismo de ação do SARS-CoV-2, o qual se utiliza da enzima conversora de angiotensina II (ACE2) como sítio de entrada, presente em células de diversos tecidos, incluindo no parênquima renal (FABI *et al.*, 2020).

A ampla distribuição dessa proteína ACE2 aparentemente justifica as complicações multissistêmicas e a diversidade nas manifestações da MIS-C, incluindo o aparecimento de sintomas

mucocutâneos nos pacientes acometidos. No entanto, crianças com a prevalência de erupções cutâneas parecem ter o desenvolvimento do curso clínico menos severo, com menor frequência de admissão à unidade de terapia intensiva pediátrica, choque e necessidade de ventilação mecânica invasiva. Essa manifestação mais branda da síndrome deve-se, possivelmente, a uma modificação e/ou resposta silenciada de citocinas, que preferencialmente envolvem o tegumento (REKTHMAN *et al.*, 2021).

#### **4. CONCLUSÕES**

As características clínicas e laboratoriais, assim como as principais complicações e características em comum de MIS-C e DK foram demonstradas a partir dos estudos incluídos nesta pesquisa bibliográfica. Embora a etiologia da MIS-C ainda não esteja totalmente desvendada, concluímos, com base nesta revisão bibliográfica, que ela provavelmente é uma síndrome manifestada após a contaminação por COVID-19. Além disso, identificou-se que a MIS-C se trata de uma entidade patológica distinta da DK, apesar da sobreposição de alguns sintomas e da dificuldade de diferenciá-las. Adjacente a isso, notou-se uma alta prevalência de sintomas gastrointestinais e cardiovasculares, junto a indicadores de inflamação multissistêmica nos pacientes diagnosticados por tal síndrome. Foi salientado, também, que a taxa de recuperação é satisfatória e os índices de mortalidade são baixos, mesmo que grande parcela dos pacientes apresentaram complicações em unidades de terapia intensiva. Por fim, é indispensável que mais estudos sejam realizados a fim de elucidar questões acerca do diagnóstico, da prevenção e do tratamento dessa nova patologia associada ao SARS-CoV-2.

#### **AGRADECIMENTOS**

Agradecemos à CAPES pelo fomento de políticas de auxílio à pesquisa, sobretudo por meio de bolsas de pesquisa e a Professora Mestra Sarlene Gomes de Souza por toda a disponibilidade e o auxílio durante a produção deste artigo.

## REFERÊNCIAS

CARBAJAL, RICARDO *et al.* Multisystem inflammatory syndrome in children rose and fell with the first wave of the COVID-19 pandemic in France. **Acta Paediatrica**, 2020.

CIRKS, BLAKE T. *et al.* 16 Weeks Later: Expanding the Risk Period for MIS-C. **Journal of the Pediatric Infectious Diseases Society**, 2021a.

CIRKS, BLAKE T. *et al.* Multisystem inflammatory syndrome in children during the COVID-19 pandemic: a case report on managing the hyperinflammation. **Military medicine**, v. 186, n. 1-2, p. e270-e276, 2021b.

CONSIGLIO, CAMILA ROSAT *et al.* The immunology of multisystem inflammatory syndrome in children with COVID-19. **Cell**, v. 183, n. 4, p. 968-981. e7, 2020.

DIORIO, CAROLINE *et al.* Multisystem inflammatory syndrome in children and COVID-19 are distinct presentations of SARS-CoV-2. **The Journal of clinical investigation**, v. 130, n. 11, 2020.

DONG, YUANYUAN *et al.* Epidemiology of COVID-19 among children in China. **Pediatrics**, v. 145, n. 6, 2020.

FABI, MARIANNA *et al.* Spectrum of cardiovascular diseases in children during high peak COVID-19 period infection in Northern Italy: is there a link?. **Journal of the Pediatric Infectious Diseases Society**, 2020.

GARCÍA-SALIDO, ALBERTO *et al.* Severe manifestations of SARS-CoV-2 in children and adolescents: from COVID-19 pneumonia to multisystem inflammatory syndrome: a multicentre study in pediatric intensive care units in Spain. **Critical Care**, v. 24, n. 1, p. 1-13, 2020.

LEE, JI-HYUK; HAN, HEON-SEOK; LEE, JOON KEE. The Importance of Early Recognition, Timely Management, and the Role of Healthcare Providers in Multisystem Inflammatory Syndrome in Children. **Journal of Korean Medical Science**, v. 36, n. 2, 2020.

LEE, MELISSA *et al.* Acute kidney injury in multisystem inflammatory syndrome in children (MIS-C): a case report. **SN Comprehensive Clinical Medicine**, v. 2, n. 12, p. 2899-2902, 2020.

LIGUORO, ILARIA *et al.* SARS-COV-2 infection in children and newborns: a systematic review. **European Journal of Pediatrics**, v. 179, p. 1029-1046, 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** (2020).

MAKIELLO, PHOEBE *et al.* Paediatric inflammatory multisystem syndrome temporally associated with COVID-19: a new virus and a new case presentation. **BMJ Case Reports CP**, v. 13, n. 12, p. e238531, 2020.

MANTOVANI, ALESSANDRO *et al.* Coronavirus disease 2019 (COVID-19) in children and/or adolescents: a meta-analysis. **Pediatric research**, p. 1-5, 2020.

MINEN, FEDERICO *et al.* Thrombophilia in Pediatric Patients with Multisystem Inflammatory Syndrome in Children Secondary to Coronavirus Disease 2019 Supported on Extracorporeal Membrane Oxygenation. **ASAIO Journal**, v. 67, n. 1, p. 7-11, 2021.

REKHTMAN, SERGEY *et al.* Mucocutaneous disease and related clinical characteristics in hospitalized children and adolescents with COVID-19 and multisystem inflammatory syndrome in children. **Journal of the American Academy of Dermatology**, v. 84, n. 2, p. 408-414, 2021.

RIPHAGEN, SHELLEY *et al.* Hyperinflammatory shock in children during COVID-19 pandemic. **The Lancet**, v. 395, n. 10237, p. 1607-1608, 2020.

SHEKERDEMIAN, LARA S. *et al.* Characteristics and outcomes of children with coronavirus disease 2019 (COVID-19) infection admitted to US and Canadian pediatric intensive care units. **JAMA pediatrics**, v. 174, n. 9, p. 868-873, 2020.

SHOBHAVAT, LAKSHMI *et al.* Multisystem Inflammatory Syndrome in Children: Clinical Features and Management—Intensive Care Experience from a Pediatric Public Hospital in Western India. **Indian journal of critical care medicine: peer-reviewed, official publication of Indian Society of Critical Care Medicine**, v. 24, n. 11, p. 1089, 2020.

VERDONI, LUCIO *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**, v. 395, n. 10239, p. 1771-1778, 2020.

WU, ZUNYOU; MCGOOGAN, JENNIFER M. Characteristics of and important lessons from the coronavirus disease 2019 (COVID-19) outbreak in China: summary of a report of 72 314 cases from the Chinese Center for Disease Control and Prevention. **Jama**, v. 323, n. 13, p. 1239-1242, 2020.

YOUNG, TREVOR K. *et al.* Mucocutaneous Manifestations of Multisystem Inflammatory Syndrome in Children During the COVID-19 Pandemic. **JAMA dermatology**, 2020.

Recebido em: 15/03/2021

Aceito em: 05/11/2021