

Nilcea Freire  
Daniel Garros

# MIS-C

uma revisão  
de literatura



2022

**Nilcea Freire  
Daniel Garros**

**MIS-C**  
**Uma revisão de literatura**



Pantanal Editora

2022

Copyright© Pantanal Editora

**Editor Chefe:** Prof. Dr. Alan Mario Zuffo

**Editores Executivos:** Prof. Dr. Jorge González Aguilera e Prof. Dr. Bruno Rodrigues de Oliveira

**Diagramação:** A editora. **Diagramação e Arte:** A editora. **Imagens de capa e contracapa:** Canva.com. **Revisão:** O(s) autor(es), organizador(es) e a editora.

### Conselho Editorial

#### Grau acadêmico e Nome

Prof. Dr. Adaylson Wagner Sousa de Vasconcelos

Profa. Msc. Adriana Flávia Neu

Profa. Dra. Albys Ferrer Dubois

Prof. Dr. Antonio Gasparetto Júnior

Profa. Msc. Aris Verdecia Peña

Profa. Arisleidis Chapman Verdecia

Prof. Dr. Arinaldo Pereira da Silva

Prof. Dr. Bruno Gomes de Araújo

Prof. Dr. Caio Cesar Enside de Abreu

Prof. Dr. Carlos Nick

Prof. Dr. Claudio Silveira Maia

Prof. Dr. Cleberton Correia Santos

Prof. Dr. Cristiano Pereira da Silva

Profa. Ma. Dayse Rodrigues dos Santos

Prof. Msc. David Chacon Alvarez

Prof. Dr. Denis Silva Nogueira

Profa. Dra. Denise Silva Nogueira

Profa. Dra. Dennyura Oliveira Galvão

Prof. Dr. Elias Rocha Gonçalves

Prof. Me. Ernane Rosa Martins

Prof. Dr. Fábio Steiner

Prof. Dr. Fabiano dos Santos Souza

Prof. Dr. Gabriel Andres Tafur Gomez

Prof. Dr. Hebert Hernán Soto Gonzáles

Prof. Dr. Hudson do Vale de Oliveira

Prof. Msc. Javier Revilla Armesto

Prof. Msc. João Camilo Sevilla

Prof. Dr. José Luis Soto Gonzales

Prof. Dr. Julio Cezar Uzinski

Prof. Msc. Lucas R. Oliveira

Profa. Dra. Keyla Christina Almeida Portela

Prof. Dr. Leandro Argentel-Martínez

Profa. Msc. Lidiene Jaqueline de Souza Costa Marchesan

Prof. Dr. Marco Aurélio Kistemann

Prof. Msc. Marcos Pisarski Júnior

Prof. Dr. Marcos Pereira dos Santos

Prof. Dr. Mario Rodrigo Esparza Mantilla

Profa. Msc. Mary Jose Almeida Pereira

Profa. Msc. Núbia Flávia Oliveira Mendes

Profa. Msc. Nila Luciana Vilhena Madureira

Profa. Dra. Patrícia Maurer

Profa. Msc. Queila Pahim da Silva

Prof. Dr. Rafael Chapman Auty

Prof. Dr. Rafael Felipe Ratke

Prof. Dr. Raphael Reis da Silva

Prof. Dr. Renato Jaqueto Goes

Prof. Dr. Ricardo Alves de Araújo (*In Memoriam*)

Profa. Dra. Sylvana Karla da Silva de Lemos Santos

Msc. Tayronne de Almeida Rodrigues

Prof. Dr. Wéverson Lima Fonseca

Prof. Msc. Wesclen Vilar Nogueira

Profa. Dra. Yilan Fung Boix

Prof. Dr. Willian Douglas Guilherme

#### Instituição

OAB/PB

Mun. Faxinal Soturno e Tupanciretã

UO (Cuba)

IF SUDESTE MG

Facultad de Medicina (Cuba)

ISCM (Cuba)

UFESSPA

UEA

UNEMAT

UFV

AJES

UFGD

UEMS

IFPA

UNICENTRO

IFMT

UFMG

URCA

ISEPAM-FAETEC

IFG

UEMS

UFF

(Colômbia)

UNAM (Peru)

IFRR

UCG (México)

Mun. Rio de Janeiro

UNMSM (Peru)

UFMT

Mun. de Chap. do Sul

IFPR

Tec-NM (México)

Consultório em Santa Maria

UFJF

UEG

FAQ

UNAM (Peru)

SEDUC/PA

IFB

IFPA

UNIPAMPA

IFB

UO (Cuba)

UFMS

UFPI

UFG

UEMA

IFB

UFPI

FURG

UO (Cuba)

UFT

Conselho Técnico Científico  
- Esp. Joacir Mário Zuffo Júnior  
- Esp. Maurício Amormino Júnior  
- Lda. Rosalina Eufrausino Lustosa Zuffo

Ficha Catalográfica

<b>Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP)</b> <b>(eDOC BRASIL, Belo Horizonte/MG)</b>	
F866m	Freire, Nilcea de Moura MIS-C [livro eletrônico]: uma revisão de literatura / Nilcea de Moura Freire, Daniel Garros. – Nova Xavantina, MT: Pantanal, 2022. 61p.
	Formato: PDF Requisitos de sistema: Adobe Acrobat Reader Modo de acesso: World Wide Web ISBN 978-65-81460-36-5 DOI <a href="https://doi.org/10.46420/9786581460365">https://doi.org/10.46420/9786581460365</a>
	1. COVID-19. 2. Síndrome respiratória. 3. Pediatria. I. Garros, Daniel. II. Título.
	CDD 610
<b>Elaborado por Maurício Amormino Júnior – CRB6/2422</b>	



Nossos e-books são de acesso público e gratuito e seu download e compartilhamento são permitidos, mas solicitamos que sejam dados os devidos créditos à Pantanal Editora e também aos organizadores e autores. Entretanto, não é permitida a utilização dos e-books para fins comerciais, exceto com autorização expressa dos autores com a concordância da Pantanal Editora.

**Pantanal Editora**

Rua Abaete, 83, Sala B, Centro. CEP: 78690-000.  
Nova Xavantina – Mato Grosso – Brasil.  
Telefone (66) 99682-4165 (Whatsapp).  
<https://www.editorapantanal.com.br>  
[contato@editorapantanal.com.br](mailto:contato@editorapantanal.com.br)

## **Apresentação**

Após dois anos de pandemia causada pelo vírus SARS-CoV-2, muito se aprendeu e muito ainda temos que adquirir em conhecimento. Dentro desse vasto aprendizado, na pediatria uma enfermidade nova se tornou aparente, e surpresos os clínicos do mundo inteiro começaram a examinar e pesquisar em rápidos passos do que se tratava.

Comparações e paralelos foram feitos entre essa nova doença com outras já existentes. Estudos preliminares começaram a despontar, desde somatórios de casos clínicos até relatos de exames laboratoriais sofisticados. Tudo isso em rápida sucessão, agilidade esta somente possível pelos avanços da informática, numa época de troca de informações sem precedentes via webinars e fóruns entre especialistas utilizando mídia social.

Diante disso, passamos a conhecer a *Pediatric Inflammatory Multisystem Syndrome* (PIMS-TS) ou mais comumente chamada de *Multiple Inflammatory Syndrome in Children* (MIS-C). Essa doença afetou crianças em todo o mundo, envolvendo enfermarias e unidades de tratamento intensivo, e as mais diversas especialidades pediátricas, especialmente reumatologia, imunologia, infectologia, cardiologia, intensivismo.

Tentamos reunir os artigos mais relevantes sobre essa nova entidade clínica seguindo um modelo de revisão narrativa e não sistemática, em razão do tempo e da rápida progressão do conhecimento, nesse documento que o leitor tem as mãos. Destacamos que os artigos de revisão e proposição de condutas da Sociedade Americana de Reumatologia (*American College of Rheumatology*) sumarizam em suas duas edições as informações mais atualizadas, que se pode tomar por base para entender a doença e sobretudo justificar a terapêutica proposta. O leitor verá que reportamos muitas condutas de diferentes serviços, que podem ser usadas com a devida precaução pois ainda não existe seguimento a longo prazo dessas crianças.

Desejamos uma ótima leitura, dentro desse contexto de descobrimento e contínua reavaliação desta nova doença, não menos misteriosa e problemática do que a pandemia em si, que alterou nossas vidas de forma singular, algo nunca antes experimentado em nossa geração.

**Nilcea Freire, São Paulo, SP Brasil**

**Daniel Garros, Edmonton, AB Canada**

## **Agradecimentos**

A ideia de escrever MIS-C veio com a intensão de complementação do primeiro livro publicado por nós em 2021 (**COVID-19 em Pediatria; uma Revisão da Literatura**), e quando convidei Daniel para escrever junto, uma das primeiras perguntas que ele me fez foi: qual o objetivo? respondi que seria entender essa nova doença e levar conhecimento aos pediatras e intensivistas pediátricos, tão necessário naquele momento difícil de Pandemia COVID-19, onde tudo era novo e desconhecido. Assim, depois de muita leitura e troca, escrevemos o primeiro livro e agora o segundo. Agradeço a Daniel pela cumplicidade em nossa escrita, pelas sugestões e correções.

Dedicamos essa publicação aos nossos pais pela nossa formação, e aos nossos filhos pela paciência conosco, pais médicos dedicados e escritores. Não temos palavras para expressar nossa gratidão.

Gostaríamos de fazer uma sincera homenagem a Dr. Humberto Freire (falecido), médico cirurgião torácico e autor de técnica cirúrgica, pai da autora Nilcea Freire.

Agradecemos as nossas equipes médicas, aos colegas e especialistas, também as equipes multidisciplinares pelo trabalho conjunto de descobrimento na prática clínica diária diante dos diversos desafios enfrentados nestes últimos 2 anos de pandemia.

“Aprender é uma arte na qual é preciso compromisso, sinceridade, seriedade e simplicidade. Escrever é a arte de conseguir traduzir em palavras o que lemos, entendemos e enxergamos.”

Agradecemos,

**Nilcea Freire e Daniel Garros**

## Sumário

<b>Apresentação</b> .....	<b>4</b>
<b>Agradecimentos</b> .....	<b>5</b>
<b>MIS-C: SÍNDROME INFLAMATÓRIA MULTISISTÊMICA EM CRIANÇA</b> .....	<b>8</b>
1. Introdução .....	9
2. Epidemiologia .....	10
3. Características Étnicas e Socioeconômicas da MIS-C .....	11
4. Patogênese da MIS-C.....	12
5. Definição da MIS-C .....	13
6. Quadro Clínico .....	16
7. Diagnóstico .....	18
7.1 Achados laboratoriais .....	18
7.2 Radiografia de Tórax: .....	20
7.3 Tomografia de Tórax:.....	20
7.4 Ultrassonografia/TC de abdome:.....	20
7.5 Eletrocardiograma (ECG):.....	20
7.6 Ecocardiografia(ECO): .....	20
7.7 Tomografia (TC) ou Ressonância (RNM) Cardíaca: .....	21
7.8 TC e RNM de Crânio:.....	22
8. Classificação da MIS-C de acordo com a Apresentação Fenotípica: .....	22
9. Diagnóstico Diferencial.....	23
9.1 Doença de Kawasaki (KD).....	23
9.2 COVID-19 Apresentação Severa .....	25
9.3 Seps e Choque Séptico .....	26
10. Complicações da MIS-C.....	27
11. Indicações de internação Hospitalar dos pacientes com MIS-C.....	27
12. Tratamento da MIS-C.....	28
12.1 Medidas Gerais de Suporte.....	28
A. Fluidoterapia:.....	28
B. Drogas vasoativas:.....	29
C. Antibioticoterapia: .....	29
12.2 Medidas Específicas .....	30
12.2.1 Descrição do tratamento da MIS-C conforme apresentação fenotípica.....	31
12.2.2 Principais terapêuticas específicas da MIS-C.....	302

<i>A. Imunoglobulina (IVIG)</i> .....	32
<i>B. Corticosteroides</i> .....	33
<i>C. Anakinra</i> .....	34
<i>D. Tocilizumab</i> .....	35
<i>E. Infliximab</i> .....	35
<i>F. Ácido Acetil Salicílico (AAS, Aspirina)</i> .....	36
<i>G. Anticoagulação</i> .....	36
<i>Avaliação do risco de trombose</i> .....	36
<i>Manejo da trombose e Tromboprofilaxia</i> .....	37
<i>Anticoagulação/Tromboprofilaxia nos pacientes MIC</i> .....	37
<i>Anticoagulação/Tromboprofilaxia nos pacientes cardiopatas com MIS-C</i> .....	38
<i>Tempo de Anticoagulação</i> .....	38
<b>12.3 Terapias de Suporte</b> .....	39
<i>A. ECMO (Oxigenação por Membrana Extracorpórea)</i> .....	39
<b>12.4 Terapia Experimental</b> .....	40
<i>A. Remestem- Cel-L</i> .....	40
<b>13. Prognóstico</b> .....	40
<b>14. Achados Anatomopatológicos na MIS-C</b> .....	42
<b>15. Conclusão</b> .....	43
<b>16. Considerações Finais</b> .....	43
<b>17. Referências</b> .....	44
<b>18. Tabelas</b> .....	55
<i>18.1 Tabela 1 – Lista de Critérios Diagnósticos para MIS-C:</i> .....	55
<i>18.2 Tabela 2 – Recomendações para Diagnóstico na suspeita MIS-C</i> .....	56
<i>18.3 Tabela 3– Terapias Anti-inflamatórias nos pacientes com MIS-C</i> .....	57
<b>Índice Remissivo</b> .....	<b>60</b>
<b>Sobre os autores</b> .....	<b>61</b>

# MIS-C: SÍNDROME INFLAMATÓRIA MULTISISTÊMICA EM CRIANÇA

**Objetivo:** Esta revisão visa descrever a nova Síndrome Hiperinflamatória Aguda associada à COVID-19 com respeito ao seu quadro clínico, achados laboratoriais, principais diagnósticos diferenciais e condutas terapêuticas atuais, baseada no conhecimento mais solidificado após 2 anos de pandemia pelo SARS-CoV-2.

**Método:** Revisão narrativa, utilizando as palavras chaves coronavírus *disease*, COVID-19, infecção pelo SARS-CoV-2, Síndrome Hiperinflamatória, Síndrome de Kawasaki atípica, *Kawasaki Disease Shock Syndrome*, *Pediatric Inflammatory Multisystem Syndrome* e *Multiple Inflammatory Syndrome in Children* em seletos bancos de dados (*PubMed, Scielo e Cochrane Library*).

**Resultado:** A consulta evidenciou 105 artigos publicados no período de Abril 2020 a Abril 2022, sobre o tópico. Uma nova manifestação pediátrica da COVID-19 foi descrita a partir de Abril/Maio 2020, caracterizada por uma Síndrome Hiperinflamatória com envolvimento de múltiplos órgãos e sistemas, semelhante à Síndrome de Kawasaki atípica (*Kawasaki Disease Shock Syndrome*), a Síndrome do Choque Tóxico presumido (TSS) ou ainda a Síndrome de Ativação Macrofágica (HLH). Evidências demonstram quadros tardios, que aparecem 2 a 4 semanas após infecção pelo SARS-CoV-2 ou contato com pessoa doente, nos pacientes em faixa etária de 5-12 anos, a maioria apresentando RT-PCR negativo e sorologia positiva para COVID-19, sugerindo uma doença imunomediada. As principais características dessa síndrome cognominada de *Pediatric Inflammatory Multisystem Syndrome* (PIMS-TS) ou *Multiple Inflammatory Syndrome in Children* (MIS-C), denotam uma variabilidade fenotípica, com achados clínicos e laboratoriais particulares. A apresentação mais grave envolve choque cardiogênico ou distributivo, com necessidade de admissão em unidades de tratamento intensivo (UTIS) em até 70% dos casos. O tratamento preconizado baseado em consensos clínicos inclui uso de Imunoglobulinas e Corticoide, reservando-se os Imunobiológicos para os casos refratários. A mortalidade, porém ainda é baixa em torno 2 a 3%.

**Conclusão:** A infecção pelo SARS-CoV-2 nas crianças tem incidência e prevalência baixas; entretanto, a apresentação tardia não respiratória, definida como Síndrome Inflamatória Multisistêmica (MIS-C), caracterizada por apresentações variadas, com acometimento de múltiplos órgãos e sistemas, ainda não foi completamente elucidada.

## 1. INTRODUÇÃO

Uma nova e mais grave apresentação da doença COVID-19, a Síndrome Inflamatória Multissistêmica, foi descrita em relatos internacionais a partir de Abril/Maio de 2020 em crianças e adolescentes com infecção ou contato recente com o vírus SARS-CoV-2 (1-3). Manifestada como uma séria e desregulada resposta imune pós-infecciosa, caracteriza-se por febre persistente e uma variedade de achados clínicos similares a três síndromes conhecidas: Doença de Kawasaki (KD) ou *KD com Shock Syndrome*; Síndrome do Choque Tóxico presumido (TSS); e a Síndrome da Ativação Macrofágica (HLH).

O surgimento dessa síndrome acontece entre 2 a 4 semanas após contato com pessoa infectada ou após doença respiratória leve. A disfunção cardiovascular com choque e a falência orgânica podem estar presentes nos quadros mais graves, levando ao aumento das hospitalizações pediátricas, algumas com necessidade de UTI, e podendo ocasionar morte em raros casos (3, 4, 5, 6-10).

A Sociedade de Pediatria do Reino Unido foi pioneira em alertar para esta nova apresentação relacionada a COVID-19, publicando em Maio/2020, uma série de 8 crianças com idade média de 11 anos, predominando o sexo masculino (62%), previamente saudáveis com quadro de febre persistente associado a intenso processo inflamatório, nos quais 50% havia exposição a familiar infectado pelo SARS-CoV-2 (11). A maioria apresentava RT-PCR negativo e Anticorpos (IGG, IGM) positivos, sugerindo mais uma doença mediada via imunidade adquirida do que injúria viral direta (11, 12, 13).

Uma segunda publicação em Junho/2020, comparou as apresentações clínicas distintas dessa nova doença inflamatória pós COVID-19. O estudo envolveu 58 crianças com idade média de 9 anos, 57% meninas, que apresentavam critérios para a nova síndrome descritos a seguir, pela primeira vez denominada de *Pediatric Inflammatory Multisystem Syndrome* (PIMS-TS) (14). O RT-PCR foi confirmado em 26% delas, e os testes sorológicos em 87%; a maioria tinha evidência de infecção atual (78%) ou prévia pelo SARS-CoV-2 (45%). A avaliação laboratorial foi consistente com inflamação confirmada por aumento da Proteína C Reativa (100%), e da Ferritina (91,4%). Em relação a gravidade, 50% tiveram choque com achados bioquímicos de disfunção miocárdica, necessidade de reposição volumétrica e suporte inotrópico; 79% receberam ventilação pulmonar mecânica invasiva (VPI). Quanto as formas de apresentações: 22,4% assemelharam-se a doença de Kawasaki (KD), 39,6% cursaram com febre e inflamação associada a sinais de choque ou doença de Kawasaki, e 14% com dilatação da artéria coronária ou aneurisma. A comparação entre PIMS-TS, KD e *KD Shock Syndrome* evidenciou diferenças nos achados clínicos e laboratoriais, incluindo: idade média (9; 2,7 e 3,8 anos;) e elevações importantes nos marcadores inflamatórios como Proteína C Reativa (média: 229mg/L, versus 67mg/L, e 193 mg/L), respectivamente. Os autores concluíram que as crianças hospitalizadas com diagnóstico de PIMS-TS têm grande chance de doença severa, com manifestações diversas, algumas lembrando a KD típica ou atípica.

Uma terceira e maior série incluiu 186 crianças e adolescentes, provenientes de 26 estados dos EUA (15/03 a 26/05/2020), com essa síndrome cognominada de *Multi Inflammatory Syndrome of Children* (MIS-C) (15), em que os autores utilizaram 6 critérios para o diagnóstico que serão descritos mais adiante. A idade média foi de 8,3 anos, 62% foram meninos, 73% previamente saudáveis e 70% com infecção prévia pelo SARS-CoV-2 comprovada. Este estudo demonstrou que 8% apresentavam aneurisma artéria coronária, 40% achados de KD, e 92% cursaram com pelo menos 4 marcadores inflamatórios aumentados (15).

Descrevemos nesta revisão, as características dessa síndrome inflamatória associada a COVID-19, incluindo: definições, os principais sintomas, classificações de acordo com as apresentações fenotípicas, investigação diagnóstica, patologias que fazem diagnóstico diferencial, terapêuticas sugeridas na literatura, prognóstico e achados anatomopatológicos. Usaremos nesse artigo, a nomenclatura adotada pela OMS que é *Multisystem Inflammatory Syndrome*, com abreviatura em inglês de MIS-C.

## 2. EPIDEMIOLOGIA

As crianças são menos acometidas pela COVID-19 quando comparadas aos adultos, com incidências variando de 1,2 a 10%, e prevalências de 0,9 a 1,2% (16, 17). Entretanto, apenas 1 a 2% dos pacientes são hospitalizados (4). A maioria tem quadros moderados, contudo algumas apresentam doença respiratória significativa e em menor proporção uma doença inflamatória semelhante a que ocorre nos adultos COVID-19 (Tempestade Inflamatória). Entretanto, a partir de Abril-Maio/2020 reportagens descreveram o surgimento de uma nova síndrome hiperinflamatória aguda semelhante a KD (1-10).

Publicações recentes evidenciam aumento do número de MIS-C no mundo, acompanhando a curva epidêmica da COVID-19 (18). O Boletim do CDC de Fevereiro/2021 relatou 2060 casos nos EUA, e dados do Ministério da Saúde no Brasil (1 de Abril /2020 a 13 de Março /2021), confirmam registros de 813 casos de MIS-C entre pessoas de 0 a 19 anos, sendo 56,7% do sexo masculino, distribuídos nas faixas etárias de 0 a 4 anos (41,9%) e de 5 a 9 anos (34,3%).(19) Podemos supor que essa enfermidade será mais rara nos países com melhor controle da pandemia, enquanto ainda é um sério problema nos demais locais em que esta permanece descontrolada e os sistemas de saúde são menos organizados.

A MIS-C geralmente ocorre após infecção pelo COVID assintomática ou leve, com curva de resposta inflamatória coincidindo com o topo da produção de anticorpos semanas depois. Dados epidemiológicos demonstram que 70-78% das crianças apresentam evidências laboratoriais de infecção recente pelo SARS-CoV-2, e 20-23,3% tem história de contato domiciliar com pessoa infectada (14,15). Um estudo de coorte envolvendo 1.733 pacientes com MIS-C realizado no período de Março/2020 a Janeiro/2021, avaliou a associação temporal e geográfica desta nova síndrome com a pandemia COVID-

19, sugerindo que a MIS-C resulta de um atraso da resposta imunológica à infecção pelo SARS-CoV-2, relatando a incidência cumulativa em menores de 21 anos de 2,1/100.000 casos (20).

Quanto as internações pediátricas da MIS-C nas unidades de terapia intensiva (UTIP), estudos recentes demonstram taxas de 71% (21), 58,2% (22), 73,8% (23) respectivamente. As admissões em UTIP refletem a gravidade da apresentação clínica (geralmente com a presença de disfunção cardiovascular e choque), e também as características locais de cuidados hospitalares. Esses são de fato os doentes COVID-19 que os intensivistas pediátricos mais encontrarão nos picos da pandemia.

As comorbidades também podem estar presentes na MIS-C, e semelhante ao que observamos na COVID-19, funcionam como fatores de risco adicionais. Em uma revisão sistemática que envolveu 783 casos, estas foram vistas em 20% (sendo a obesidade a mais frequente com taxa de 7,7%) (24); chegando até 27% em outro estudo Egípcio (25).

A mortalidade relacionada a MIS-C citada na literatura gira em torno de 1,4 a 3% (15, 20), principalmente devido a associação com disfunção orgânica e complicações cardiovasculares. Dados do CDC de Fevereiro/2021 demonstraram 30 óbitos no período (mortalidade de 1,45%). No entanto a mortalidade brasileira divulgada pelo Ministério da Saúde (1 de Abril /2020 a 13 de Março /2021), foi de 6% (19); sendo superada por um trabalho Egípcio retrospectivo de um único centro com taxa de 9%, no qual o percentual de comorbidade e a pouca disponibilidade local da terapia ECMO, contribuíram para os piores resultados quando comparados com a literatura (25).

O monitoramento da MIS-C é importante para avaliar a magnitude da infecção pelo SARS-CoV-2 na pediatria, considerando que é uma condição recente e potencialmente grave, em que os dados clínicos e epidemiológicos ainda estão sendo estudados (19).

### **3. CARACTERÍSTICAS ÉTNICAS E SOCIOECONÔMICAS DA MIS-C**

Na pandemia COVID-19, as disparidades raciais, étnicas e socioeconômicas ficaram evidentes entre os indivíduos infectados pelo SARS-CoV-2. Dados do CDC evidenciaram que os afro-americanos e hispânicos/latinos têm desproporcionalmente percentuais mais altos de infecção e de mortalidade quando comparados a indivíduos brancos ou caucasianos (26). Estudos demonstram que estas taxas são mais elevadas nas áreas com aumento do quantitativo de minorias desprivilegiadas do ponto de vista socioeconômico, e portanto fica difícil diferenciar raça do contexto social (27- 30). Na Inglaterra, as primeiras publicações identificaram predomínio da COVID na população Caribenha (11). Goyal e cols descreveram que os índices de infecção pelo SARS-CoV-2 foram associadas a baixa renda familiar na população pediátrica (31).

Nos EUA, até Janeiro de 2021, O CDC reportou que 37% dos casos de MIS-C ocorreram em crianças com origem hispânica /latinas; 34% em negras não hispânicas; e 19% nas brancas. A disparidade

socioeconômica relacionada a MIS-C ainda não havia sido investigada; entretanto, um estudo recente, retrospectivo, de caso-controle, realizado na Universidade de Massachussets sugeriu que os pacientes com MIS-C têm baixo nível socioeconômico, aumentando sua vulnerabilidade social. Novamente nesta reportagem, negros e hispânicos predominaram quando comparados a população infantil local (32).

Um estudo de coorte multicêntrico realizado no período de Abril a Junho/2020, envolvendo dados de 7 jurisdições com sobreviventes MIS-C (reportadas ao CDC e ao *Prevention national surveillance* para controle da COVID-19) teve com o objetivo determinar a incidência da MIS-C /1000 pessoas-mês, e por 1000 infecções pelo SARS-CoV-2. Neste estudo, foram incluídos 248 pacientes com idade média de 8 anos, com predominância de meninos (53,6%). Os hispânicos ou latinos representaram 38,7%, e os negros 30,3%. A incidência da MIS-C/ 1000 pessoas-mês foi de 5,1 (95% CI:4,5-5,8), assim distribuída: negros 9,26 (95% CI:6,15-13,93), Hispânicos ou Latinos 8,92 (95% CI:6,00-13,26), Asiáticos ou pessoas provenientes das ilhas do pacífico 2,94 (95% CI:1,49-5,82). A incidência da MIS-C/1000 infecções pelo SARS-CoV-2 foi 316(95% CI:278-357) sendo mais alta entre os negros 5,62 (95% CI:3,68-8,60), Hispânicos/Latinos 4,26 (95% CI:2,85-6,38), Asiáticos 2,88 (95% CI: 1,42-5,83), quando comparadas aos brancos; também a incidência foi maior em menores de 5 anos 4,9 (95% CI: 3,7-6,6) crianças/1000 pessoas-mês, e na população entre 6-10 anos foi de 6,3 (95% CI: 4,8-8,3) crianças/1000 pessoas-mês. Concluindo, que a MIS-C é uma rara complicação pós- infecciosa associada a infecção pelo SARS-CoV-2, predominante nos negros, seguido de hispânicos ou latinos, e por último Asiáticos ou provenientes das ilhas do pacífico. No entanto, mais estudos são necessários para entender a variabilidade da MIS-C por raça/etnia, situação social e faixa etária (33).

#### 4. PATOGÊNESE DA MIS-C

A patogênese da MIS-C ainda não foi completamente elucidada, e devido ao atraso no seu surgimento (2 a 4 semanas após a COVID), parece estar relacionada a uma resposta imune tardia como consequência do efeito viral direto nos órgãos e tecidos, levando a resposta inflamatória sistêmica com disfunção orgânica múltipla.

Várias hipóteses têm sido descritas para explicar a patogênese da MIS-C, dentre elas: uma resposta imune desregulada atrasada e atividade de superantígeno; também podendo resultar da habilidade do coronavírus em bloquear as respostas dos interferons tipo I e III, causando uma profunda liberação de citocinas. Uma reportagem recente, mostrou que as elevações da interleucina-10 (IL-10), e do fator de necrose tumoral (TNF-alfa) são mais frequentes em pacientes com MIS-C do que nos com diagnóstico de COVID-19 apresentação severa (34).

Uma profunda investigação imune da MIS-C, evidenciou que os doentes apresentavam alta atividade neutrófilos, monocitose clássica e memória das células-T (CD+8), aumento da frequência de

plasmocitos B, e duplo negativo células-B. Amostras pós-tratamento retiradas durante a fase de resolução dos sintomas, identificaram achados imunes associados a recuperação tais como: altos níveis de monócitos CD163, surgimento de uma nova população de neutrófilos imaturos, e em alguns aumento transitório da Arginase. Amostras de plasma, demonstram que a inibição terapêutica da IL-6 pode ser preferida à IL-1 ou TNF. Finalmente, observou-se ativação do sistema complemento com altos níveis plasmáticos C5b-9 nestes doentes, sugerindo que inibidores do complemento podem ser úteis no tratamento da MIS-C (35).

O tropismo do SARS-CoV-2 pode ser explicado pela densidade dos receptores ACE-2 presentes nos diversos órgãos e tecidos, assim descritos: no miocárdio, contribuindo para alta percentagem de envolvimento cardíaco; no trato gastrointestinal levando a sintomas abdominais e a quadros de pseudoapendicites e ileítes; no sistema nervoso com consequente disfunção neurológica; e nos demais órgãos, podendo causar alterações de funções orgânicas associadas. A fisiopatologia de danos com acometimento de vários sistemas orgânicos (cardiovascular, gastrointestinal, dermatológico, neurológico, renal e respiratório) pode ser multifatorial, incluindo secundário a hipovolemia, baixo débito cardíaco, vasculite, microtromboses, edema ou inflamação (36).

O envolvimento cardíaco pode ser explicado por uma suposta miocardite pós infecciosa ou injúria miocárdica, e desenvolvimento de anormalidades coronarianas com uma minoria apresentando aneurisma da artéria coronariana (15, 21, 22, 23). A lesão cardíaca também é atribuída a resposta imune desregulada relacionada a liberação de citocinas, dano endotelial, injúria isquêmica miocárdica resultante da combinação de inflamação, microtrombose e edema miocárdico; enquanto a dilatação coronariana pode estar relacionada a febre e a liberação de mediadores inflamatórios causando inflamação e ruptura de parede da artéria coronária semelhante a KD. Esse processo é traduzido por manifestações cardiovasculares, dentre elas o choque que é a mais comum, seguido de arritmias cardíacas, efusão pericárdica e dilatações coronarianas.

A injúria renal é geralmente secundária a hipovolemia e ao baixo débito cardíaco, ou diretamente relacionada a vasculite ou inflamação; e a falência respiratória pode resultar da combinação de edema pulmonar e PARDS secundária ao processo inflamatório.

Devido ao múltiplo envolvimento orgânico na MIS-C, esta geralmente se apresenta com choque misto de componente cardiogênico, distributivo, e hipovolêmico (36).

## 5. DEFINIÇÃO DA MIS-C

A nomenclatura desta nova síndrome inflamatória ainda carece de consenso. O Centro de Controle e prevenção de Doenças dos Estados Unidos (CDC) a chama de *Pediatric Inflammatory Multisystem Syndrome (PIMS-TS)* e a Organização Mundial de Saúde (OMS ou WHO) como já afirmamos, cognominou de *Multisystem Inflammatory Syndrome of Children (MIS-C)*.

A OMS define caso provável de MIS-C: **Criança ou adolescente de zero a 19 anos, com febre há mais de 3 dias associada a 2 dos critérios descritos no quadro abaixo:**

1. Exantema ou Conjuntivite não purulenta bilateral ou sinais de inflamação muco-cutânea (oral, mãos ou pés).
2. Hipotensão ou choque
3. Característica de disfunção miocárdica, pericardite, valvulite, ou anormalidades coronarianas (incluindo achados ecocardiográficos ou laboratoriais como elevação Troponina e/ou Pró-BNP).
4. Evidência de Coagulopatia (TP e TTPA alargados, e D-dímero elevado).
5. Problemas gastrointestinais agudos (diarreia, vômitos ou dor abdominal).

**E**

1. Marcadores laboratoriais de inflamação elevados: VHS, PCR ou Procalcitonina.
2. Nenhuma alternativa diagnóstica de inflamação, incluindo Sepse bacteriana, Síndrome do Choque Tóxico Estafilocócica ou Estreptocócica.

**E**

1. Infecção recente ou atual pelo SARS-CoV-2 (comprovada pelo RT-PCR, Teste de Antígeno, e Sorologia) ou exposição conhecida a COVID-19 (37, 38)

O CDC, por sua vez, publicou em maio de 2020, uma definição de caso para essa síndrome inflamatória associada a COVID-19 conforme descrito no quadro abaixo. Os critérios foram internacionalmente aprovados para facilitar a captura de novos casos por refinamento diagnóstico (39).

1. Indivíduo < 21 anos apresentando febre  $\geq 38^{\circ}$  ou história sugestiva de febre por mais de 24h, evidência laboratorial de inflamação\*, e clínica de doença severa requerendo hospitalização com envolvimento orgânico multisistêmico (>2) (cardíaco, renal, respiratório, hematológico, gastrointestinal, dermatológico ou neurológico).

**E**

2. Nenhuma outra alternativa diagnóstica;

**E**

3. Infecção atual ou recente pelo SARS-CoV-2 evidenciada por RT-PCR, Sorologia ou Teste de Antígeno ou exposição a caso confirmado ou suspeito de COVID-19 com 4 semanas dos sintomas.

**\* Evidência laboratorial de inflamação incluindo, mas não limitado a 1 ou 2 dos seguintes: Aumento PCR, VHS, Fibrinogênio, Procalcitonina, D-dímeros, Ferritina, DHL, IL-6, neutrofilia e linfopenia e hipoalbuminemia.**

O *Royal College of Paediatrics and Child Health* (RCPCH) (40) define caso de MIS-C:

1. Toda criança (sem idade definida), que apresenta febre persistente ( $\geq 38,5^{\circ}\text{C}$ ), e sinais de inflamação (neutrofilia, aumento da PCR e linfopenia); e evidência de infecção (RT-PCR positivo ou negativo).

**E**

2. Evidência de disfunção orgânica única ou múltipla associada a achados clínicos adicionais (dor abdominal, vômitos, diarreia, conjuntivite, linfadenopatia, mudanças nas membranas mucosas, rash, edema de mãos e pés, tosse e sintomas respiratórios, amigdalite, dor no pescoço, cefaleia, confusão, síncope.).

**E**

3. Exclusão de outras causas infecciosas, incluindo (Sepse bacteriana, Síndrome do Choque Tóxico estafilocócico/ estreptocócico, infecções associadas a Miocardite como enterovírus).

## 6. QUADRO CLÍNICO

Os pacientes com MIS-C se apresentam com os seguintes sintomas: febre persistente, fadiga, mialgia, estigmas inflamatórios (rash cutâneo, conjuntivite), e vários achados gerais incluindo acometimento multiorgânico (cardíaco, gastrointestinal, respiratório, renal, neurológico e dermatológico) representados por choque, disfunção miocárdica, arritmias, distúrbios gastrointestinais, falência respiratória, injúria renal aguda e disfunção neurológica. Nem todas as crianças têm quadros clínicos semelhantes, e algumas podem ter sintomas não listados acima (25, 41) **(Veja Tabela 1)**.

Na série de 8 casos no Reino Unido, publicada em Maio 2020, 57% apresentavam envolvimento abdominal (dor abdominal e vômitos), 54% exantema cutâneo (com 30% de acometimento das conjuntivas e 20% das membranas mucosas), o choque foi observado em 75%, miocardite em 54%, injúria renal aguda em 38%, e sintomas respiratórios em 32% (11). Em outra série com 58 crianças (Junho de 2020), todas cursaram febre e sintomas abdominais inespecíficos (vômitos-45%, dor abdominal-53%, diarreia-52%), rash cutâneo (52%) e envolvimento de conjuntivas (45%) assemelhando-se aos demais estudos (14). Na série Americana (Junho/2020), que incluiu 186 crianças e adolescentes, o envolvimento gastrointestinal foi predominante em 92%, o acometimento cardiovascular em 80%, hematológico em 76%, mucocutâneo em 74%, e respiratório em 74% (15).

Como se observa, dor abdominal e quadros que mimetizam apendicites e ileites podem estar presentes na MIS-C, sendo motivo para realizações de laparotomias brancas em algumas crianças na série do Reino Unido e em nosso meio (11). De fato, relatos de casos de pseudoapendicites e abdome agudo cirúrgico têm sido descritos em pacientes adultos e pediátricos com diagnóstico de COVID-19 (42-45).

Um estudo recente que comparou crianças com diagnóstico MIS-C a pacientes febris por outras etiologias, destacando a febre da MIS-C como persistente, com duração superior a outros quadros febris, e introduziu a rigidez no pescoço como novo sinal (18). Em um trabalho realizado na Universidade do Cairo (Egito) envolvendo 64 crianças com idade média de 11 anos e 7 meses, classificadas de acordo com a gravidade de apresentação da MIS-C (30% quadros moderados, e 70% graves com necessidade de UTI), demonstrou a presença de rash em 91%, sendo que 6% apresentavam sintomas neurológicos tais como convulsões, cefaleia e dor no pescoço (25).

Quanto aos achados neurológicos, manifestações tais como: cefaleia intensa, alteração do estado mental, convulsões, paralisia de nervos cranianos, meningismo, edema cerebral, AVC isquêmico e hemorrágico, foram descritos (40). Uma série de casos incluindo 1.695 menores de 21 anos provenientes de 52 locais distintos, hospitalizados com diagnóstico de COVID-19 ou de MIS-C (54%), predominando meninos (54%), com média de idade de 9 anos; os pacientes com envolvimento neurológico foram divididos em 2 grupos: os com doença neurológica de base (22%), e os que não apresentavam (8%). O estudo relatou que 88% cursaram com sintomas transitórios, e apenas 12% desenvolveram algumas das

patologias: encefalopatia (n=15), Acidente Vascular Cerebral (AVC) (n=12), infecção SNC/desmielinização (n=8), Síndrome de Guillian Barré (SGB) (n = 4), edema cerebral fulminante (n= 4). Portanto, o número de crianças COVID/MIS-C com sintomas neurológicos é pequeno e essas manifestações são transitórias, sendo o risco de vida muito baixo. Porém, ainda são desconhecidos os efeitos a longo prazo no neurodesenvolvimento (46).

Belay e cols, em um estudo de coorte que envolveu 1.733 pacientes com diagnóstico de MIS-C (identificados pela definição de caso do CDC), sendo 57,6% de meninos, 71,3% hispânicos e negros, verificaram a distribuição temporal e geográfica da MIS-C, os autores descreveram os sintomas de acordo com a faixa etária, demonstrando que os mais novos apresentavam proporcionalmente manifestações menos severas tais como conjuntivite, rash cutâneo e dor abdominal, embora 38,4% cursaram com choque e 44,3% foram admitidos em UTIP. Entretanto, os adolescentes tiveram sintomas mais graves tais como disfunção cardíaca e miocardite (30,9%), além de sintomas respiratórios (dor torácica, dispneia e tosse) com pneumonia (36,4%) e SDRA (18,2%). Demonstrando também, que dentre as crianças com diagnóstico de MIS-C, os púberes apresentam comparativamente mais histórias compatíveis com sintomas prévios de infecção pelo SARS-CoV-2 (44-63%), em relação a apenas 16-18% das mais jovens. Portanto, existe assim evidência de que as manifestações clínicas variam de acordo com idade e com a presença da COVID-19 precedente (20).

Em relação ao envolvimento respiratório, uma revisão sistemática da literatura envolvendo 783 casos de MIS-C, revelou que o acometimento pulmonar é incomum, estando presente em somente 9,6% dos pacientes. Nos 18% em que a ventilação mecânica foi necessária, a razão predominante para sua indicação foi suporte cardiovascular. Contudo, a falência respiratória também foi documentada, com 3% requerendo cateter nasal de alto fluxo e 11% ventilação não invasiva, talvez em razão de edema pulmonar por ressuscitação fluídica excessiva (24).

As alterações hemodinâmicas, tais como disfunção cardíaca aguda e choque com necessidade de suporte hemodinâmico, podem aparecer em 60-70% dos pacientes com MIS-C (9, 19, 25,47, 48); entretanto, as dilatações coronarianas podem ser vistas em uma minoria (8-13%) (10,12, 15, 22, 40). A revisão já citada (incluindo 37 artigos e 783 casos de MIS-C), demonstrou que a disfunção cardiovascular foi a mais frequente anormalidade fisiológica descrita, sendo que 82% apresentaram taquicardia e 61% hipotensão (24).

Outra revisão sistemática da COVID-19 (incluindo 25 estudos e 599 pacientes) concluiu que a incidência síndrome inflamatória aguda severa nas crianças vem aumentando durante a pandemia; enfatizando que a presença de sintomas graves têm sido mais frequentes na evolução da doença, requerendo monitoração e tratamento intensivo (49).

## 7. DIAGNÓSTICO

O diagnóstico da MIS-C é realizado baseado nos sintomas (veja quadro diagnostico da OMS e CDC), e em provas laboratoriais inflamatórias seriadas alteradas, associados a exames de imagens para avaliar a função cardíaca e o aparecimento de aneurisma das artérias coronárias. Algumas vezes é difícil fazer esse diagnóstico, e ao se avaliar a gravidade do caso, as crianças com suspeita de MIS-C requerem testes sanguíneos com objetivo de determinar a presença de critérios laboratoriais para sua confirmação, excluindo outros importantes diagnósticos diferenciais de etiologias infecciosas ou não. A realização de *screening* para o envolvimento cardíaco, através de Ecografias seriadas também se faz necessário (22, 41, 50-52) **(Veja Tabela 2)**. A seguir descrevemos os principais exames diagnósticos na MIS-C:

### 7.1 Achados laboratoriais

As alterações laboratoriais observadas nos quadros de MIS-C mais frequentes são: neutrofilia, anemia, linfopenia, trombocitopenia, elevações de mediadores inflamatórios tais como Proteína C Reativa(PCR) e Ferritina, aumento de enzimas hepáticas e do Lactato, hiponatremia, hipoalbumemia, coagulopatia (com elevação de dímeros-D), e marcadores cardíacos aumentados como Troponina, e B-peptídeo natriurético(BNP). Os pacientes que se apresentam com alterações da Troponina e do BNP no diagnóstico, devem ter esses parâmetros acompanhados periodicamente (8/8hrs para Troponina, e 48 a 72 hrs para o BNP) até a normalização (22).

Numa série de 58 crianças, os achados laboratoriais mais comuns e consistentes com inflamação foram o aumento da PCR (100%) e da Ferritina (91,4%) (14). Um estudo publicado recentemente comparando MIS-C com a KD evidencia que as alterações laboratoriais no grupo MIS-C foram linfopenia profunda e aumento do percentual de neutrófilos, trombocitopenia na fase inicial, marcada elevação do PCR e do BNP em relação aos controles, enquanto os pacientes com KD apresentaram linfocitose absoluta e baixos níveis de BNP (18). Na revisão sistemática citada anteriormente que incluiu 783 casos de MIS-C, as provas inflamatórias foram alteradas na maioria, com neutrofilia (83%), e linfopenia (50%), aumento do PCR (94%), além de alterações dos marcadores cardíacos como aumento da Troponina (68%) e do pro-BNP (77%) (24).

Como já relatado, algumas crianças e adolescentes podem apresentar RT-PCR negativo para SARS-CoV-2 e Anticorpos (IGG, IGM) positivos, sugerindo mais uma doença mediada via imunidade adquirida do que injúria viral direta (11, 12, 13). Na série que envolveu 58 pacientes, o RT-PCR foi confirmado em 26%, e os testes sorológicos em 87% (14). Na série Americana maior com 186 casos, 70% tinham infecção pelo SARS-CoV-2 comprovada por RT-PCR ou sorologia (15). Na revisão sistemática de Radhia T e cols, 58% apresentavam evidência de infecção atual ou recente pelo SARS-CoV-2 (RT-PCR ou Sorologia) (24). No estudo de Belay e cols, o RT-PCR foi positivo em 70,9% dos doentes entre 18-

20 anos (20). Entretanto, revisão sistemática de Mardi P e cols, incluindo 599 pacientes, sugere que a sorologia para SARS-CoV-2 tem forte correlação com a incidência da MIS-C, quando comparada ao RT-PCR, enfatizando que o RT-PCR positivo pode ser útil em termos de diagnóstico, porém a sua negatividade não a exclui (49).

As hemoculturas devem ser colhidas na admissão e repetidas enquanto o paciente persiste febril, e na ausência de outros fatores sugestivos de doença inflamatória. Nos casos clássicos de MIS-C, estas geralmente são negativas, confirmando um processo predominantemente inflamatório.

### **7.2 Radiografia de Tórax:**

Recomenda-se a realização nos pacientes internados com quadro de MIS-C. Alterações de imagem no parênquima pulmonar são vistas em torno de 41% (24), desde achados de condensação, opacidades difusas bilaterais com predomínio basilar sugerindo congestão pulmonar, e presença de derrame pleural (53). O tamanho da silhueta cardíaca é importante ser avaliado e comparado, pois pode evidenciar cardiomegalia e/ou derrame pericárdico, achados que podem sugerir miocardite.

### **7.3 Tomografia de Tórax:**

Na prática diária, não há necessidade de realizar tomografia de tórax, com risco maior que o benefício e custo desnecessário, exceto para os doentes graves com diagnóstico de MIS-C e comprometimento respiratório associado, em que podem ser observadas imagens de consolidação nas bases como atelectasias e derrames pleurais bilaterais, opacidade em vidro fosco difusa, espessamento septal, e também menos comumente linfadenopatia hilar (53).

### **7.4 Ultrassonografia/TC de abdome:**

Estes exames são realizados eventualmente nos pacientes com MIS-C e sintomas abdominais. Podem ser encontrados os seguintes achados: padrão de íleo gasoso, ascite, linfadenopatia mesentérica, espessamento da parede intestino e da vesícula, edema mesentérico ou alterações inflamatórias, hepatoesplenomegalia, infarto esplênico e aumento da ecogenicidade renal (53).

### **7.5 Eletrocardiograma (ECG):**

As arritmias, embora sejam mais raras, também podem ser vistas na MIS-C. O ECG pode evidenciar sinais de pancardite sem aumento do segmento ST (36, 53). Recomenda-se a realização, nos pacientes hospitalizados, a cada 48h na fase aguda, e durante o seguimento. Distúrbios de condução cardíaca persistentes requerem revisão com cardiologista, bem como monitoração cardíaca na internação, e o Holter deve ser considerado durante o acompanhamento (22, 40).

### **7.6 Ecocardiografia(ECO):**

Recomenda-se nas crianças com suspeita de MIS-C, a realização de Ecocardiografias incluindo a avaliação da função ventricular e valvar, de efusões pericárdicas, também medidas de diâmetros das artérias coronárias utilizando-se o *z-score*; muito importante nesses doentes é a realização de ECOs seriados na fase aguda, além de um bom seguimento pós alta para acompanhar o aparecimento de doença coronariana e revisão da função cardíaca. O *Royal College of Paediatrics and Child Health* (RCPCH) (40), sugere que se pode repetir a ECO a cada 7-14 dias na fase aguda da MIS-C, e 4-6 semanas após a apresentação; porém, nos

pacientes com anormalidade cardíaca na fase inicial da doença, a realização de um Ecocardiograma controle 1 ano após o diagnóstico da MIS-C deve ser considerada. Entretanto, os doentes com disfunção ventricular esquerda persistente e dilatação das artérias coronárias, requerem exames mais frequentes, a critério do cardiologista (22, 40, 71).

Os achados ecocardiográficos relevantes seriam: disfunção miocárdica com fração de ejeção diminuída, valvulites, derrames pericárdicos, dilatação das artérias coronárias, e pode ser visto edema miocárdico difuso sugestivo de miocardite. No estudo realizado na Universidade do Cairo que incluiu 64 crianças com diagnóstico de MIS-C, as descrições ecográficas mais frequentes naquelas com envolvimento cardíaco foram: disfunção de VE (34,3%), valvulites (54%), dilatações das artérias coronárias (31,2%), efusões pericárdicas (10,9%) (25). Belay e cols, em um estudo de coorte envolvendo 1.733 casos de MIS-C, descreveram as seguintes estatísticas de alterações ecográficas: disfunção cardiovascular (31%), efusão pericárdica (23,4%), miocardite (17,3%) e dilatações coronarianas ou aneurismas (16,5%). A incidência desses achados variou de acordo com a faixa etária, estando presentes em 18,3% dos pacientes de 0 a 4 anos, e em 14,6% de 18-20 anos (20). Na revisão sistemática de Radhia T. e cols, as anormalidades ecográficas foram encontradas em 68%, e as mais comuns foram alterações coronarianas e efusões pericárdicas (24).

Diniz MF e cols publicaram um estudo longitudinal retrospectivo sobre as alterações ecográficas encontradas nos pacientes COVID-19, realizado em um hospital terciário Brasileiro, no período de 30 dias (30 março a 30 de Abril/2020), que incluiu 48 participantes com idade 0-19 anos (73% com doenças pré-existentes, e 41,7% MIS-C). A idade mediana foi de 7,5 (0-18,6) anos, 56,2% eram do sexo masculino, a duração mediana da internação de 15,4 (2-92) dias, e mortalidade de 14,6% - número bastante alto quando comparado aos trabalhos que já apresentamos aqui. Foram realizadas 70 Ecos (66,7% dos doentes fizeram apenas um exame, e 33,3% repetiram várias vezes), sendo 23 (48%) com os seguintes achados ecográficos: 8 (16,6%) disfunção sistólica do VE; 6 (12,5%) disfunção diastólica do VD; e 12 (25%) dilatação da artéria coronária com  $z$ -score > 2.5. As anormalidades encontradas foram significativamente associadas com diagnóstico de MIS-C, admissão em UTIP, suporte ventilatório/hemodinâmico e morte ( $p < 0,05$ ). Também se observou níveis mais altos de D-dímero nos pacientes com disfunção de VE, disfunção de VD e dilatação coronariana ( $P < 0,05$ ). Concluíram os autores que as alterações ecocardiográficas estavam presentes nas crianças com COVID-19 e foram associadas a piores desfechos clínicos, enfatizando que as exacerbações da inflamação e da coagulação podem exercer papel importante na lesão cardíaca (54).

### ***7.7 Tomografia (TC) ou Ressonância (RNM) Cardíaca:***

As realizações de tais exames podem ser necessárias nas crianças convalescentes da MIS-C e que persistem com aneurisma coronariano ou disfunção VE (41).

A TC cardíaca deve ser considerada nos pacientes com suspeita de dilatação coronariana distal não bem visualizadas na Ecografia (22).

A RNM deve ser considerada 2-6 meses após o diagnóstico, para os pacientes com disfunção VE transitória na fase aguda e com fração de ejeção baixa ( $FE < 50\%$ ) ou disfunção VE persistente (22, 40). Por se tratar de exame sofisticado e que envolve risco de transporte para o doente com hemodinâmica instável, além da necessidade de anestesia em lactentes e pré-escolares, a sua indicação deve ser feita em consultoria com cardiologista, anesthesiologista e intensivista pediátrico, sendo preconizada a sua realização em centros especializados e com experiência.

Considerando que a MIS-C tende a ser uma doença de curta duração e de excelente resposta a terapia, esses exames serão raramente necessários.

### **7.8 TC e RNM de Crânio:**

A realização destes exames, deve ser considerada nos pacientes MIS-C com achados neurológicos persistentes e marcantes, não explicados pelo baixo débito cardíaco. Na maioria das vezes o exame é normal, mas podem ser vistas anormalidades do sinal cortical, papiledema e infarto, e também há relatos de linfadenopatia cervical (52, 53). Consultoria com neurologista se faz necessária antes de ser considerada a RNM para esses casos.

## **8. CLASSIFICAÇÃO DA MIS-C DE ACORDO APRESENTAÇÃO FENOTÍPICA**

Em meados de 2020, as *Sociedades Europeias de Pediatria, Neonatologia e Terapia intensiva*, sugeriram uma classificação empírica da MIS-C de acordo com as distintas manifestações fenotípicas, como descrevemos abaixo. (55).

- a. MIS-C com disfunção miocárdica com ou sem dilatação coronariana;**
- b. MIS-C com função cardíaca normal e choque vasoplégico;**
- c. MIS-C com função cardíaca normal e dilatação coronariana (KD) (55).**

Um artigo publicado pelo *Children's Hospital em NY* (56) descreveu um protocolo local para tratamento da MIS-C, e também sugeriu uma classificação baseada na apresentação, conforme o acometimento orgânico, necessidade de oxigênio e de vasopressores, como relatamos abaixo:

**a. MIS-C Leve:** sinais de injúria orgânica mínima, não requer nenhum suporte vasoativo, sendo necessário mínimo suporte ventilatório.

**b. MIS-C Moderada:** sinais de injúria orgânica moderada, com VIS (*vasoative inotropic score* < 10) (57), e significativa necessidade de oxigênio.

**c. MIS-C Grave:** sinais de injúria orgânica moderada a severa, incluindo disfunção ventricular esquerda moderada a severa, com VIS (*vasoactive inotropic score*) >10 (57) e necessidade de suporte ventilatório não invasivo ou invasivo.

O Hospital Universitário de Zurich (58) propõe um *guideline* para o tratamento da MIS-C e a classifica em 3 apresentações clínicas distintas, descritas a seguir:

**a. PIMS-TS shock Like:** sinais de choque com falência cardiovascular, de acordo com a definição de Goldstein, 2005 (59).

**b. PIMS-TS KD-Like:** completa ou incompleta com envolvimento cardíaco, de acordo com o AHA.

**c. PIMS-TS com Síndrome Inflamatória indefinida:** febre persistente com sinais de PIMS-TS, porém não apresenta choque, nem envolvimento cardíaco (59).

## 9. DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

O diagnóstico preciso de MIS-C pode ser um tanto quanto difícil por assemelhar-se a outros quadros febris inespecíficos, logo deve-se afastar outras hipóteses diagnósticas. Os principais diagnósticos diferenciais da MIS-C incluem: Doença de Kawasaki (KD), KD *Shock Syndrome*, Síndrome do Choque Tóxico presumido (TSS), Síndrome da pele escaldada (SSS), Síndrome da Ativação Macrofágica ou Hemofagocítica (também conhecida em inglês como HLH, *Hemophagocitic Activation Syndrome*), Miocardite viral, choque séptico e doença maligna como Leucemia Aguda. Nos quadros de MIS-C com sintomas e achados abdominais, deve-se excluir quadros de apendicite e abdome agudo cirúrgico.

Primeiramente, é de fundamental importância afastar etiologias infecciosas tais como: sepse com choque e a apresentação respiratória severa da COVID-19 com complicações multisistêmicas. (50) Descrevemos a seguir as principais semelhanças e diferenças da MIS-C com a KD, também com a COVID-19 apresentação severa, e com a Sepse/Choque séptico.

### 9.1 Doença de Kawasaki (KD)

A KD é uma vasculite sistêmica de etiologia desconhecida, descrita inicialmente no Japão, que afeta predominantemente crianças entre 6 meses a 5 anos de idade (76% abaixo de 5anos), ocorrendo mais comumente em meninos (1,5: 1) sendo caracterizada por febre, hiperemia de conjuntivas bilateral, mudanças da mucosa orofaríngea, exantema, eritema com edema endurecido das palmas das mãos e plantas dos pés e linfadenopatia cervical. Acredita-se que ocorra em pessoas com predisposição genética após exposição a uma condição ambiental tal como infecção (60). Aproximadamente 20-25% dos pacientes não tratados desenvolvem mudanças nas artérias coronárias com graus variados de severidade, desde dilatações assintomáticas até aneurismas gigantes, trombozes, infarto do miocárdio, e morte súbita

(61). Os aneurismas coronarianos tipicamente aparecem 8-14 dias após a doença, entretanto em poucos casos podem se desenvolver na terceira semana e continuar a dilatar nas próximas semanas (62).

As principais **similaridades** na apresentação da MIS-C com a KD são: predominância em meninos (60%), e achados tais como febre, alta prevalência de mucosite, conjuntivite, rash cutâneo, eritema de pés e mãos, e linfadenite. Em contraste, as **diferenças** mais importantes são: a idade de apresentação (os pacientes com MIS-C estão em faixa etária acima de 5 anos em 48% das vezes), o que poderia ser justificada pela maior exposição de escolares e adolescentes; a intensa forma de inflamação e a rápida evolução dos sintomas, especialmente febre; a presença de manifestações gastrointestinais e de sintomas neurológicos mais frequentes; além da alta propensão a disfunção multiorgânica, tais como cardíaca, renal, e respiratória combinada com diagnóstico atual ou recente de COVID-19 (25, 41, 49). Relata-se que os doentes com MIS-C apresentam mais taquicardia e maior risco de parada cardiorrespiratória (49).

As **diferenças observadas nos achados laboratoriais** da MIS-C em relação a KD são: linfopenia, trombocitopenia, hipertrigliceridemia, elevações de Troponina, NT-pró BNP, D-dímero e Ferritina. (25) As crianças com KD apresentam mais trombocitose com contagem plaquetária maior que 450.000 após 7 dias de doença, enquanto as com diagnóstico de MIS-C tendem a desenvolver trombocitopenia moderada ou severa. Elevações das transaminases e redução da albumina podem ocorrer em ambos diagnósticos; a hipoalbuminemia é normalmente moderada na KD, porém pode ser grave nos pacientes com MIS-C e levar a complicações tais como edema pulmonar após ressuscitação fluidica volumosa. Finalmente, alterações de marcadores cardíacos como BNP e Troponina que geralmente são aumentados na MIS-C, não são rotineiramente elevados na KD. (62)

Na dúvida, a avaliação de um cardiologista é fundamental. Além disso, a confirmação diagnóstica da KD típica e atípica é realizada pelos critérios já bem estabelecidos pelo *American Heart Association*(AHA) que devem ser consultados. O diagnóstico da KD se faz com base no seguinte quadro:

Febre por cinco dias ou mais E

Presença de 4 dos 5 sinais abaixo:

1. Conjuntivite não purulenta ou hiperemia conjuntival, bilateral, bulbar;
2. Língua framboesiforme, eritema e/ou edema de orofaringe, e/ou fissuras e eritema labial
3. Edema de dorso das mãos e pés e/ou eritema palmar ou plantar na fase aguda e/ou descamação periungueal ou da área perineal na fase subaguda;
4. Exantema escarlatiniforme, morbiliforme ou polimórfico;
5. Linfonodomegalia cervical >1,5 cm, geralmente unilateral (63).

A KD cognominada **atípica** ou mais propriamente chamada **incompleta**, surge porque o paciente não exibe todos os critérios diagnósticos propostos. A KD incompleta deve ser considerada nas crianças com febre por mais de cinco dias sem explicação, associada a dois ou três dos principais achados clínicos da KD. Esta forma é mais frequente em menores de seis meses, e o diagnóstico é baseado em achados ecocardiográficos de alterações nas artérias coronárias, mesmo naqueles doentes com menos de três critérios (64). Os exames típicos que auxiliam na confirmação são: VHS >40 mm/ 1ª hora, PCR >3 mg/dl; Plaquetas > 450.000/mm<sup>3</sup> (após 7 dias de doença); anemia; leucocitose > 15.000/mm<sup>3</sup>; TGP > 50U/L; Albumina < 3g/dL; piúria estéril; hiponatremia; e dimensões coronarianas aumentadas com *Z-score* > 2,5 vistas ao Ecocardiograma (63).

Um estudo de coorte retrospectivo multicêntrico incluiu informações clínicas e laboratoriais de pacientes com MIS-C (n=72) e outros com KD (n=147), tendo como objetivo criar um *score* de diferenciação entre a KD e a MIS-C (*KMD score*), observou que as crianças com diagnóstico de MIS-C eram mais velhas, tinham admissão hospitalar mais precoce e cursaram com febre por um curto período antes da resolução dos sintomas, também apresentavam achados gastrointestinais e envolvimento do SNC (2 vezes mais frequentes em 65% dos doentes internados na UTI). Em relação as alterações laboratoriais encontradas, as crianças MIS-C apresentavam mais trombocitopenia, altos níveis de PCR, Ferritina, ALT, AST, LDH, Creatinina, Triglicerídeos, Troponina e D-dímero quando comparados as com KD. Os sinais respiratórios foram mais frequentes nos doentes MIS-C (pleurite, SDRA, dependência de oxigênio, infiltrado pulmonar e opacidade em vidro fosco na TC). O envolvimento cardíaco com rápida progressão devido a miocardite foi responsável pela severidade da MIS-C e admissões em UTI, com 12 vezes mais hipotensão, choque, e requerimento de cardiotônico. Não foi evidenciado nenhuma diferença na frequência de lesões das coronárias entre os pacientes, entretanto nos doentes com MIS-C as lesões coronarianas foram leves a moderadas e reversíveis, quando comparadas aos com diagnóstico de KD apresentando aneurismas (incluindo aneurismas gigantes). A miocardite na MIS-C foi rapidamente progressiva com dilatação miocárdica e redução da fração de ejeção. Cinco critérios foram incluídos no *KMD score*: PCR > 11mg/dl (18 pontos), D-dímero > 607ng/ml (27 pontos), Idade > 5 anos (30 pontos), trombocitopenia (25 pontos), envolvimento gastrointestinal (28 pontos), ou seja, o valor do *score* > 55 pontos permitiu distinguir a MIS-C da KD, com sensibilidade de 87,5% e especificidade de 89,1%, concluindo que o *KMD score* pode ser usado para diferenciação entre MIS-C e KD (65).

## 9.2 COVID-19 Apresentação Severa

A MIS-C é considerada uma doença inflamatória pós-infecciosa e distinta da COVID-19. Uma série de 1.116 casos com idade média de 9,7 anos, descreveu e comparou a apresentação COVID-19 severa com a MIS-C. Destes, 530 (48%) tinham diagnóstico de MIS-C, com média de idade 6-12 anos. O estudo

observou as diferenças nos quadros clínicos e envolvimento orgânico conforme descrito a seguir. A doença respiratória não foi um achado comum nos pacientes com MIS-C, distinguindo-a das características da COVID-19 severa; além disso as crianças com MIS-C tiveram mais sintomas gastrointestinais e menos sintomas respiratórios; o envolvimento multisistêmico foi encontrado com mais frequência na MIS-C quando comparado a COVID-19 apresentação severa, conforme descrição: sistema cardiovascular (56% vs. 8,8%), respiratório (10,6% vs. 2,9%), e mucocutâneo (71% vs. 2,3%). Em relação aos achados laboratoriais, os doentes com MIS-C cursaram com mais neutrofilia e linfocitose (56 vs. 8,2%), aumento do PCR (152 vs. 33 mg/dl) e mais trombocitopenia. Também foram evidenciados aumento da necessidade de internação em UTI (73,8% vs. 43,8%), maiores taxas de mortalidade (1,9 vs. 1,4%), mais frequentes disfunções do VE (34,2%), e maiores percentuais de aneurismas de artérias coronárias (13,4%) nos casos de MIS-C em relação aos com diagnóstico de COVID-19 apresentação severa (23).

### ***9.3 Seps e Choque Séptico***

Semelhante ao que ocorre na seps, a MIS-C pode apresentar-se com síndrome da resposta inflamatória sistêmica (SIRS), choque com disfunção cardiovascular em 60-70% (9, 19, 25, 47, 48); e também disfunção orgânica, em decorrência do intenso processo inflamatório com liberação de mediadores tais como IL-1, IL-6 e TNF alfa.

Um estudo de coorte retrospectivo comparou as concentrações de IL-6 entre crianças críticas com MIS-C e outras com Sepses. Foram analisados 66 casos de MIS-C (identificados pelos critérios do CDC) (39) e 44 de Seps (diagnosticados de acordo com as definições dos *Surviving Sepsis Campaign*) (69). Ao se comparar os doentes MIS-C com os de Seps: os primeiros foram mais velhos 96 (48,144) vs. 20 (5,132) meses; e não houve diferença de sexo (41 vs. 43%, femininos,  $p=0,80$ ); o uso de ventilação mecânica foi maior na seps (48,5 vs. 93%,  $p<0,001$ ); a necessidade de drogas vasoativas foi parecida em ambos os grupos (79 vs. 66%,  $p=0,13$ ); e a mortalidade foi superior na população seps (4,6 vs. 34,1%,  $p<0,01$ ). Em relação aos níveis séricos de mediadores: a IL-6 foi maior na seps, 156 (36-579 ng/dl) vs. 1,432 (122-6,886 ng/dl); não foram observadas diferenças nos outros mediadores (PCT e PCR). O choque foi observado em 52/66 (78,8%) dos pacientes MIS-C, e 29/44 (65,9%) nos com seps; a concentração de IL-6 foi maior no choque séptico; no entanto os níveis de IL-6, PCR e PTC não foram estabelecidos entre os casos de MIS-C com e sem choque. Concluindo os autores que a IL-6 foi aumentada nas crianças críticas com MIS-C, porém as concentrações foram mais baixas em relação as com seps. Embora, os níveis de IL-6 não tenham sido comparados entre os doentes MIS-C com ou sem choque. Estes resultados levam a questionamentos a respeito do papel da IL-6 na patogênese, no diagnóstico e nos achados clínicos da MIS-C, também sobre o uso *off label* de inibidores da IL-6 (66).

## 10. COMPLICAÇÕES DA MIS-C

As decisões de manejo da MIS-C devem envolver uma equipe multidisciplinar incluindo: intensivista, infectologista, cardiologista, hematologista, reumatologista e imunologista. Dependendo das manifestações clínicas, outras subespecialidades podem ser necessárias (neurologista, nefrologista, hepatologista, gastroenterologista). A equipe de cirurgia pediátrica frequentemente é consultada quando da presença de quadros abdominais agudos (41, 50, 51).

As principais complicações vistas nos quadros de MIS-C são: disfunção cardiovascular e choque (68-70%) com necessidade de inotrópicos e/ou vasopressores (24, 45, 46); trombozes, com sua maior taxa relatada de 7% (53); e mais raramente aneurismas de artérias coronárias, reportados em 8% (35), 13% (25) e 16,5% (20) dos doentes, respectivamente. Visando prevenir as complicações cardiovasculares e aneurismas de artérias coronárias (veja o parágrafo sobre tratamento a seguir) (23, 67).

Felizmente a mortalidade ainda é baixa, e na maioria dos grandes centros inexistente. Está descrita como 2 a 3% dos casos (50, 51), com exceção do Brasil com relato de 6% de acordo com os dados do Ministério da saúde (19), sendo superada por dois estudos com 9% de mortalidade, um Egípcio (25), e outro Colombiano (68) descrito a seguir.

Um estudo observacional de coorte conduzido em 14 UTIS na Colômbia, por 01 ano (Janeiro/2020 a Janeiro/2021), que envolveu 78 crianças, de (1 mês a 18 anos) com diagnóstico de MIS-C identificados pela definição da OMS, avaliou a mortalidade e os fatores envolvidos. A média de idade foi de 7 anos (IQR 1-11) com 18% acima de 1 ano, 56% meninos, 35% eram obesos ou tinham peso acima do limite, e o tempo médio de permanência em UTI foi de 6 dias (IQR 4-7). A febre estava presente em 100% dos casos até pelo menos 5 dias do início do quadro (IQR 3,7-6); diarreia em 70%; choque ou disfunção miocárdica em 87%; aneurisma coronariano em 35%; e efusão pericárdica em 36%. Ao se comparar os dados desse estudo com os de outros países, observou-se alta taxa de mortalidade (9% vs 8%,  $p=0,001$ ), sendo que o grupo de pacientes não sobreviventes apresentou níveis mais elevados de Ferritina e frequentes complicações cardiovasculares em relação aos sobreviventes (68). Considerando as similaridades diagnósticas e dos testes laboratoriais, fatores outros como apresentação tardia, e falta de estrutura de saúde adequada (recursos tecnológicos e de pessoal), talvez possam explicar a alta mortalidade nesses doentes (68).

## 11. INDICAÇÕES DE INTERNAÇÃO HOSPITALAR DOS PACIENTES MIS-C

O acompanhamento ambulatorial pode ser possível nos pacientes com diagnóstico de MIS-C que estão bem e com sinais vitais estáveis (40). Porém, a admissão hospitalar em pacientes com hemodinâmica estável, deve ser considerada nos quadros em que haja dúvida sobre a aderência clínica e houver baixa compreensão, além de circunstâncias sociais desfavoráveis da família, visando melhor observação dos

sintomas, enquanto se completa a investigação diagnóstica. As internações hospitalares estarão indicadas nos casos que se apresentam com:

1. Anormalidade dos sinais vitais: taquicardia e taquipneia (40).
2. Sintomas respiratórios e saturação de oxigênio <92% (22).
3. Disfunção neurológica ou mudança do estado mental de base (40).
4. Evolução com injúria renal e hepática moderada (40).
5. Marcadores inflamatórios muito alterados (PCR >10mg/dl) (40).
6. Anormalidade de ECG, ou níveis elevados de BNP ou Troponina (40).

Devem ser admitidos na UTI, os doentes que se apresentam com desidratação, taquicardia marcante, perfusão alterada (em estado de choque compensado ou descompensado); insuficiência respiratória necessitando oxigênio para manter saturação acima de 94% e PARDS; disfunção neurológica (desde estado mental alterado, encefalopatia, déficit neurológico focal, meningite, até papiledema); e evidências de KD (22, 40).

## 12. TRATAMENTO DA MIS-C

### 12.1 Medidas Gerais de Suporte

As crianças com MIS-C que se apresentam com febre e doença inflamatória multisistêmica acompanhada de disfunção miocárdica e choque, devem ser ressuscitadas como descrito no tratamento de rotina do *Surviving Sepsis Campaign* (69). Isso implica em reconhecimento imediato do quadro, administração de cristaloides (Ringer Lactato ou Soro Fisiológico a 0,9%) em pequenas alíquotas, e uso precoce de antibiótico assumindo que tenham Síndrome do Choque tóxico (TSS) até prova em contrário, e/ou obtenção final de resultados de culturas negativas (41). Drogas vasoativas, principalmente inotrópicos, são requeridos para otimização do débito cardíaco como descrito a seguir; a internação em UTI com monitoração hemodinâmica e a realização de Ecografias seriadas a beira leito, são necessárias para otimização da condução destes doentes (41).

Whittaker e cols, reportaram que até 22% dos casos de MIS-C melhoram apenas com tratamento de suporte, sem nenhuma medicação específica (70). Os pacientes com quadros leves, que não se apresentam com alterações da pressão arterial ou processo inflamatório severo, podem ser acompanhados cuidadosamente pelos pediatras, reumatologistas e/ou imunologistas com experiência no manejo da MIS-C, não havendo necessidade da utilização de IVIG e/ou glicocorticoides (39, 71).

#### A. Fluidoterapia:

A reposição de fluidos deve ser realizada de acordo com as recomendações do *Pediatric Resuscitation guideline*; e considerando que muitas crianças com diagnóstico de MIS-C apresentam disfunção cardíaca

associada, é prudente fazer uso de pequenos volumes (5-10 ml/Kg/dose), observando a resposta, com objetivo de evitar edema pulmonar e hepatomegalia. Porém, a maioria precisa ser ressuscitada com alíquotas de 10-20ml/Kg até 30 a 40 ml/Kg/dia (máximo 60ml/Kg/dia), como demonstra uma revisão em que 60,1% dos pacientes com diagnóstico de MIS-C necessitaram de carga volumétrica ou drogas vasoativas (21,25). Idealmente, a realização de Ecocardiografia precoce pode orientar na titulação do volume a ser administrado.

### ***B. Drogas vasoativas:***

A maioria das crianças com MIS-C requerem inotrópicos, e algumas necessitam da associação de vasopressor para manutenção da PAM. Em um estudo retrospectivo de um único centro envolvendo 64 pacientes com diagnóstico de MIS-C, 70% deles apresentavam sinais de choque e necessidade de suporte hemodinâmico (25).

**Inotrópicos:** A Epinefrina pode ser necessária em até 70% das crianças com diagnóstico MIS-C e choque mantido a despeito da ressuscitação fluidica inicial, na tentativa de melhorar o débito cardíaco. Considerar a Milrinone para a disfunção cardíaca severa com extremidades frias e enchimento capilar prolongado após ressuscitação volumétrica (11, 25). Nas situações de disfunção miocárdica persistente levando a choque cardiogênico, o diagnóstico de miocardite deve ser pensado, e para sua confirmação realizar consulta com cardiologista, Ecocardiografia funcional, ECG, dosagem de Troponina seriada, pró-BNP e provas hepáticas.

**Vasopressores:** a Norepinefrina é a droga de escolha para o choque com hipotensão. A associação de Epinefrina e Norepinefrina, pode ser considerada para o choque com vasodilatação e disfunção ventricular. Embora sem sólida evidência, a Vasopressina em baixas doses fica reservada como segunda opção, se a PAM não for atingida com suficiente quantidade de líquido, titulação de Norepinefrina com Epinefrina, e normalização do cálcio iônico (69). Os Corticosteroides terão função estabilizadora da PAM como veremos a seguir.

### ***C. Antibioticoterapia:***

O manejo da sepsé deve ser iniciado precocemente, e se faz independentemente dos resultados de culturas. A antibioticoterapia empírica deve ser realizada com Beta-Lactâmicos ou Cefalosporinas, seguido da adição de Vancomicina para os casos de MIS-C que se apresentam com *Toxic Shock Syndrome* e choque séptico; A Clindamicina tem sido sugerida quando os achados são consistentes com doença mediada por toxina (25). Os antibióticos serão modificados de acordo com os resultados das culturas e da resposta clínica do paciente ao tratamento, e descontinuados quando a infecção bacteriana for excluída e a criança estiver estável (25).

## 12.2 Medidas específicas para o tratamento da MIS-C

Devido ao rápido surgimento da MIS-C, uma presumida complicação pós-infecciosa da COVID-19, foram necessárias decisões rápidas e tratamento imunomodulatório sem uma completa evidência de base do entendimento das suas características fisiopatológicas.

Algumas crianças com MIS-C têm envolvimento cardiovascular incluindo choque, disfunção cardíaca, e em menor proporção aneurismas das artérias coronárias, que precisam de intervenções urgentes. Considerando a similaridade entre MIS-C e a KD, também com a miocardite, muitos pacientes são tratados com Imunoglobulina; e a presença de choque em alguns casos, poderia justificar o uso de Corticoides (55, 56).

Em uma série de 186 crianças nos EUA, as terapias mais utilizadas foram: a IVIG (77%), Corticoide (49%), Inibidores de IL-6 ou IL-1 (20%) (15). No entanto, no estudo egípcio envolvendo 64 casos de MIS-C, as terapêuticas mais empregadas foram: IVIG (100%), Corticoide (94%), Anti-IL-6 em 1 paciente, Heparina de baixo peso molecular (81%), e Aspirina (55%); o tratamento com mais de um Imunobiológico não foi recomendado devido ausência de benefícios adicionais, além do aumento de efeitos adversos. (25) Na revisão de Radhia T. e cols, os fármacos mais prescritos foram: IVIG (63%), Corticoides (44%), Anakinra (6%), e Tocilizumab ou Sarilumab (6%), e Infliximab (4%) (24).

Em um estudo multicêntrico observacional, incluindo 78 crianças (<18anos), admitidas em UTIP no Reino Unido (1 Abril/2020 a 10 de Maio/2020), que avaliou a melhora dos marcadores bioquímicos inflamatórios no seguimento do tratamento de pacientes com MIS-C, as medicações mais prescritas foram: IVIG (76%), Corticoides (73%), Agentes biológicos (24%). Neste artigo, foram analisados 14 *guidelines* demonstrando que o uso de IVIG, Esteroides e Imunobiológicos foram universalmente recomendados (72).

Em geral, o tratamento de primeira linha para os pacientes hospitalizados, com base na terapêutica de outras desordens inflamatórias e de vasculites, é realizado com Imunoglobulina, seguido da adição de Corticoide, e mais recentemente sugere-se terapia associada (IVIG+ Corticoide) como descreveremos a seguir. A Heparina na prevenção da trombose, e o Ácido Acetil Salicílico (AAS) em baixas doses como agente anti-inflamatório em situações específicas de dilatação coronariana, têm sido recomendados. (41, 55) Entretanto, para os casos refratários (crianças que apresentam febre persistente e/ou significativo envolvimento orgânico a despeito da terapêutica inicial), indica-se o uso de Imunomoduladores, tais como: inibidores de IL-1 (Anakinra), de IL-6 (Tocilizumab) e do TNF alfa (Infliximab) (41, 52, 55) **(Veja Tab 3)**

O *American College of Rheumatology* desenvolveu o melhor guia baseado em evidências para essa síndrome, recomendando o uso de altas doses de IVG (2 g/kg) e baixas a moderadas doses de Metilprednisolona (1-2 mg/kg/dia) para o tratamento de primeira linha dos pacientes MIS-C com choque

ou disfunção orgânica, antes mesmo da avaliação diagnóstica completa. Entretanto, nos casos refratários a terapêutica inicial, recomenda altas doses de Metilprednisolona (10-30 mg/kg/dia) ou de Anakinra (>4 mg/kg/dia), conforme descreveremos adiante nos tópicos específicos (71).

### 12.2.1 Descrição do tratamento da MIS-C conforme apresentação fenotípica

As *Sociedades Europeias de Pediatria, Neonatologia e Terapia intensiva pediátrica* sugeriram que as terapêuticas de escolhas para a MIS-C são dependentes das manifestações fenotípicas (“KD-Like” ou “Apresentação não específica”), dos achados de alto risco, e da gravidade da doença (55).

**MIS-C com disfunção miocárdica com ou sem dilatação coronariana-**Imunoglobulina, Corticoide IV; Anakinra (Antagonista IL-1) ou Tocilizumab (Antagonista IL-6), e Anticoagulação profilática. Sugere-se a Anticoagulação terapêutica se evidência de trombose, ou doença tromboembólica, ou D-dímeros > 2000 ng/ml (55).

**MIS-C com função cardíaca normal e choque vasoplégico sem dilatação coronariana-** Anakinra ou Tocilizumab, e Anticoagulação profilática. Sugere-se a Anticoagulação terapêutica se evidência de trombose ou doença tromboembólica, ou nos casos com D-dímeros > 2000 ng/ml (55)

**MIS-C com função cardíaca normal e dilatação coronariana ou aneurisma:** segue o tratamento do *KD guideline*- Aspirina, Imunoglobulina, Corticoide e Infliximab (Antagonista do TNF alfa). (55)

Jonatan B e cols descreveram um protocolo institucional do *Children’s Hospital* em Nova York (USA) (56), desenhando um tratamento para a MIS-C de acordo com a classificação da gravidade clínica:

**MIS-C Leve:** sinais de injúria orgânica mínima, não requer nenhum suporte vasoativo, e mínimo suporte ventilatório. Tratamento com Metilprednisolona (2 mg/kg/dia). Na doença refratária, considerar pulsoterapia com Metilprednisolona, e Anakinra (56).

**MIS-C Moderada:** sinais de injúria orgânica moderada com VIS (*vasoative inotropic score*) <10 (57), e significativo requerimento de oxigênio. Tratamento com Metilprednisolona (10 mg/Kg/dose), seguido de (2 mg/kg/d). Nos casos refratários ao tratamento inicial, considerar pulsoterapia com Metilprednisolona (10 mg/Kg/dose 1 x ao dia por 1-3 dias), e Anakinra (56).

**MIS-C Grave:** injúria orgânica moderada a severa, incluindo disfunção VE moderada a severa com VIS (*vasoative inotropic score*) >10 (57), necessidade de suporte ventilatório não invasivo ou invasivo. Tratamento com Metilprednisolona (30 mg/kg/dia) por 1-3 dias, seguido 2 mg/kg/dia; Anankira nos casos não responsivos a esteroide. Considere outros Imunobiológicos se doença refratária a Anakinra (56).

O protocolo do Hospital da Universidade de Zurich propõe um *guideline* para o tratamento da MIS-C(58) conforme a apresentação fenotípica descritas a seguir:

**a. PIMS-TS Shock Like:** 1) Ressuscitação pelo *guideline* ABC; 2) administrar Antibiótico; 3) IVG 2g/Kg (máximo 100 g) em dose única; 4) Metilprednisolona 10 mg/kg/dia (máximo de 1g) por 1-3 dias, seguido de 2 mg/kg/dia (máximo 60 mg); 5) Anticoagulação profilática (Heparina não fracionada 10 U/Kg/h); 6) Considere baixas doses de Aspirina 3-5 mg/kg/dia (máximo 100 mg), porém não administrar se contagem de plaquetas < 80.000 (58).

**b. PIMS-TS KD-Like:** 1) IVIG 2 g/Kg (máximo 100g); 2) Baixas doses de Aspirina 3-5 mg/kg/dia; 3) Considerar Prednisolona 2 mg/kg/dia (máximo 60 mg) nos casos de dilatação/aneurisma da artéria coronária com alto risco de resistência a IVIG ou idade inferior 1 ano; 4) Considere profilaxia com Heparina de baixo peso molecular (58).

**c. PIMS-TS Inflamatória indefinida:** Avaliação multidisciplinar e considerar: 1) IVIG 2 g/kg dose única (máximo 100 g); 2) Prednisolona 2 mg/kg/dia (máximo 60mg) com redução lenta; 3) baixas doses de Aspirina 3-5 mg/kg/dia (máximo 100 mg), porém não administrar se contagem de plaquetas abaixo de 80.000; 4) profilaxia com Heparina de baixo peso molecular (58).

### 12.2.2 Descrição principais terapêuticas específicas sugeridas para a MIS-C

#### A. Imunoglobulina (IVIG)

A IVIG tem sido sugerida como primeira linha de tratamento da MIS-C nas crianças hospitalizadas, na dose de 400 mg/kg/d por 4 a 5 dias ou mais comumente 2 g/kg nas primeiras 24 h; no entanto nos pacientes com disfunção miocárdica pode-se dividir em 2 doses de 1g/kg/dia durante 2 dias. A IVIG pode ser usada isoladamente ou associada a terapias adjuvantes tais como: Esteroides, Infiliximab e Anakinra. Uma segunda dose de IVIG não é recomendada devido ao risco de extravasamento de líquidos para terceiro espaço e anemia hemolítica autoimune (40, 71).

Um protocolo do Reino Unido para o manejo da MIS-C, desenvolvido utilizando o método de Delphi e na ausência de estudos comparativos, sugere a Imunoglobulina como primeira linha de tratamento, ou nenhuma terapêutica em alguns casos que não necessitam de internação na UTI e não tenham hipotensão e/ou choque (51). Porém, outros estudos posteriores citados a seguir, indicam melhores resultados com a terapia combinada (IVIG + corticoides).

Um estudo internacional de coorte observacional realizado no período de Junho/2020 a Fevereiro/2021 envolvendo 614 crianças provenientes de 32 países distintos, com diagnóstico de MIS-C

confirmados pelos critérios de definição da OMS, comparou os desfechos dos tratamentos de primeira linha, através da evolução de parâmetros clínicos e laboratoriais previamente definidos. As terapêuticas utilizadas foram: IVIG isolada (40%), IVIG associada a Corticoides (33,8%), Corticoide isolado (16,1%), agentes biológicos (3,5%), e nenhuma droga imunomoduladora (4,8 %). Concluindo, que não houve evidência de diferença na recuperação da MIS-C quando se usou IVIG isolada, ou IVIG associada a Corticoide, ou Corticoide isolado (73).

Um segundo estudo de coorte observacional envolvendo 518 pacientes (<21 anos) com idade média de 8,7anos e diagnóstico de MIS-C, admitidos em um dos 58 hospitais dos EUA (Março, 15 a Outubro, 31 de 2020), que receberam pelo menos uma terapia imunomoduladora, comparou os resultados do uso de IVIG associada à Corticoide (n=103), com IVIG isolada (n=103). Este estudo evidenciou que o risco de disfunção cardiovascular no segundo dia de tratamento foi menor no grupo (IVIG e Corticoide) do que no que recebeu IVIG isolada (17% vs 31%); e também foi observado no seguimento destes doentes: menos disfunção cardiovascular (8% vs 17%) e um percentual menor de choque com necessidade de vasopressor (13% vs 24%); além de redução da necessidade de medicação adjuvante no grupo terapia combinada. Os autores concluíram, que entre crianças e adolescentes com diagnóstico de MIS-C, a terapêutica inicial combinada (IVIG e Corticoide) foi associada a baixo risco de disfunção cardiovascular nova ou persistente, em relação aos que receberam IVIG isolada (74).

A IVIG previne dilatação coronariana (CAA) na KD, porém os benefícios na miocardite ainda permanecem obscuros (81). Tipicamente os pacientes MIS-C demonstram resposta a IVIG e corticoides nas primeiras 24h de tratamento, e a intensificação da terapia deve ser considerada nos casos sem melhora clínica (81).

## ***B. Corticosteroides***

Corticoide vem sendo sugerido como medicação de primeira linha para o tratamento da MIS-C. Seu uso tem se mostrado efetivo em reduzir a duração do choque nos casos graves admitidos na UTIP. Também é descrito que diminuem as taxas de desenvolvimento de aneurismas coronarianos na doença de Kawasaki (KD) de alto risco; por isso se extrapola o seu uso para o tratamento da MIS-C (40, 71).

Sugere-se nos quadros moderados de MIS-C não responsivos a Imunoglobulina, a associação de baixas doses de Prednisona ou Metilprednisolona, (1-2 mg/kg/dia em 2 doses, divididas de 12/12 h por 5 dias) como terapia adjuvante nos pacientes com choque ou disfunção orgânica. Além disso, essas doses podem ser consideradas nas crianças com formas moderadas de MIS-C que persistem sintomáticas e febris (71). Entretanto, na doença severa ou refratária, especialmente nos casos que requerem altas doses ou múltiplos inotrópicos e/ou vasopressores, se recomenda pulsoterapia com Metilprednisolona (10- 30 mg/kg/dia), dose máxima de 1000 mg (12, 71, 75).

Um estudo recente uni-institucional, confirmou que pacientes com MIS-C que receberam inicialmente Corticoide associado a Imunoglobulina tiveram recuperação cardíaca mais rápida do que os que usaram IVIG isolada (76). Um outro trabalho, também de um único centro, descreveu que seguindo o novo protocolo local implementado para o tratamento da MIS-C, incluindo o uso de Corticoide associado à IVIG, o tempo de hospitalização foi menor, comparativamente aos doentes tratados apenas com IVIG (56).

Um estudo de coorte retrospectivo envolvendo 111 crianças com diagnóstico de MIS-C confirmados pelos critérios de definição da OMS, em que 52% eram meninas, com idade média de 8,6 anos, comparou a utilização de IVIG associada a Corticoide com o uso de IVIG isolada. Os autores demonstraram que a terapia combinada evidenciou um curso mais favorável da febre, redução do risco de falência ao tratamento inicial, menos uso de medicações de segunda linha e de suporte hemodinâmico, bem como menores índices de disfunção ventricular esquerda aguda, também encurtamento do tempo de estadia na UTI (4 vs. 6 dias) respectivamente (77).

O painel dos especialistas em reumatologia recomenda que os Corticosteroides sejam usados nos casos de MIS-C com choque severo, e estes devem ser descontinuados parcimoniosamente durante um período de 2 a 3 semanas para evitar recorrência (40, 71).

### ***C. Anakinra***

Trata-se de uma versão recombinante e ligeiramente modificada da proteína antagonista do receptor de interleucina-1 (IL-1), utilizada no tratamento da artrite reumatoide, que tem se mostrado eficaz na redução dos sintomas respiratórios da infecção severa pelo SARS-CoV-2 com gravidade relacionada a “Tempestade Inflamatória”. Em um estudo francês em adultos, incluindo 29 casos, a terapêutica com essa droga foi associada a recuperação em mais de 70% dos pacientes com COVID, apresentando redução progressiva da PCR em 21 dias com melhora da função respiratória em 72% dos pacientes; e a sobrevivência foi de 90% (78). Portanto, seu uso parece seguro em infecções graves, também nas crianças com COVID e hiperinflamação; doses acima de 4 mg/kg EV ou SC deveriam ser consideradas na doença refratária a terapia inicial ou nos doentes com contraindicação ao uso de esteroides (71).

Anakinra também tem sido recomendada nos quadros de MIS-C moderados a graves não responsivos a IVIG e Corticosteroides (71), mais especificamente: MIS-C com achados de síndrome de ativação macrófagica (71); MIS-C associada a disfunção miocárdica com ou sem dilatação coronariana (55); MIS-C com choque vasoplégico e função cardíaca normal, sem dilatação coronariana (55); e também nos pacientes com contraindicação ao uso de corticoide a longo prazo (71). A dose preconizada é de 2-3 mg/kg dia (58), e nas infecções severas sugere-se doses de 4-10mg/kg/dose a cada 6 horas, (máximo 100mg/dose) EV ou SC (71, 78).

### ***D. Tocilizumab***

Trata-se de um anticorpo monoclonal anti-receptor de IL-6 humano, que se fixa a este com alta afinidade, evitando a ligação da IL-6, tornando-a incapaz de gerar dano imune às células, amenizando assim a resposta inflamatória. Estudos ainda estão em andamento para avaliação dos imunomoduladores no tratamento da síndrome de liberação de citocinas presente na infecção pelo SARS-CoV-2, que poderão ser úteis em alguns casos graves com resposta inflamatória severa tardia.

O tratamento com Tocilizumab não tem evidencia de benefícios em adultos com COVID-19 e pneumonia, reportados em triagens duplo-cegas randomizadas (71). Adicionalmente, os seus efeitos são prolongados, considerando que a meia vida do antagonista de receptor de IL-6 é maior do que a do Anti-receptor de IL-1 (4-6 h) (25, 71). Entretanto, este imunomodulador tem sido usado com segurança em pacientes pediátricos com síndrome da liberação de citocinas e condição de hiperinflamação na dose de 8 mg/kg (Máximo de 800 mg), podendo ser repetidas 8 h após, se a resposta clínica for insuficiente (81).

Recentemente, esta medicação foi sugerida pelas Sociedades Europeias de Pediatria, Terapia Intensiva Pediátrica e Neonatologia para uso no tratamento da síndrome hiperinflamatória não responsiva a Imunoglobulina e Corticoide (41), nos seguintes quadros: MIS-C caracterizada por disfunção cardíaca com ou sem dilatação coronariana (55); MIS-C com choque vasoplégico e função cardíaca normal sem vasodilatação coronariana (55). A posologia recomendada para os menores de 30 Kg, é 12 mg/kg/dose única (máximo de 800 mg), e peso acima de 30 kg, 8 mg/kg/dose única (máximo de 800 mg).

No estudo realizado na Universidade do Cairo, que propõe um *guideline* para o tratamento da MIS-C, o uso da Tocilizumab foi considerado nos casos com persistência dos sintomas após a terapêutica inicial com 2 doses de IVIG endovenosa e pulsoterapia com Esteróide (25).

### ***E. Infliximab***

Trata-se de um anticorpo monoclonal quimérico humano-murino que se liga com alta afinidade as formas solúveis e transmembranais do Fator de Necrose Tumoral alfa (TNF- alfa), mas não a linfotoxina (TNF-beta), aprovado para tratar doenças autoimunes, incluindo a Colite ulcerativa, Doença de Crohn, Artrite reumatoide e Psoríase. Esse imunomodulador tem sido indicado nos quadros de MIS-C associada a COVID-19, com função cardíaca normal e dilatação coronariana ou aneurisma (55); e conforme o tratamento sugerido pelo *KD guideline* em dose única de 5-10 mg/kg (60).

A Infliximab pode ser usada para intensificação da terapia ou como uma medicação associada a esteroide em crianças com MIS-C sem evidência de síndrome de ativação macrofágica (MAS). Um estudo retrospectivo de único centro, comparou o uso da IVIG isolada (n=20) com IVIG associada a Infliximab (10 mg/kg/dose única endovenosa) (n=52); demonstrando que o grupo (IVIG com Infliximab) necessitou menos rapidamente de tratamento imunomodulatório adicional, teve permanência mais curta

em UTI, e menos disfunção ventricular esquerda. (79) Entretanto, a população terapia combinada apresentava mais doença severa, tornando estes resultados mais notáveis. Outro estudo também reportou resultados positivos para o uso da Infiliximab em um pequeno número de crianças com MIS-C (80). Além disso, esta medicação tem mostrado reduzir a febre nos pacientes KD resistentes a IVIG (81).

### ***F. Ácido Acetil Salicílico (AAS, Aspirina)***

Os agentes antiplaquetários são recomendados nos pacientes com KD, devido à presença de ativação plaquetária, trombocitose, dinâmica de fluxo alterada na artéria coronária afetada, e danos endoteliais característicos desta patologia. Logo, a Aspirina em baixas doses de 3-5 mg/kg/dia (máximo 81 mg dia), é sugerida para os casos de MIS-C com achados *KD like*, aneurisma de coronárias ou aorta, e trombocitose (contagem de plaquetas >450.000); recomenda-se manter por 4 semanas após o diagnóstico, até normalização das plaquetas e confirmação ecográfica de artéria coronariana normal. Entretanto, o uso da Aspirina deveria ser evitado nos doentes com sangramento ativo, risco de sangramento, e contagem de plaquetas abaixo de 80.000. (22, 40, 71)

Nas crianças com MIS-C e dilatação coronariana com Z-score entre 2.5-10, sugere-se tratamento com baixas doses de Aspirina; no entanto, as com Z-score >10 devem ser tratados com baixas doses de Aspirina e adicionada anticoagulação terapêutica com Enoxaparina para manter o fator Anti-Xa entre 0,5-1.0 por pelo menos 2 semanas, ou pode ser usada Warfarina com objetivo de atingir INR de 2-3 (22).

### ***G. Anticoagulação***

#### ***1. Avaliação do risco de trombose***

Na pediatria, ainda é desconhecido se a infecção pelo SARS-CoV-2 confere risco único para o aparecimento de trombose durante a doença (82). Muitas condições adicionais predisõem a formação de trombos e podem estar presentes na criança admitida com doença COVID-19. Dentre os fatores de risco para trombogênese na pediatria, destacam-se: história pessoal ou familiar de trombose; idade pós-púbere (>12 anos); redução da mobilidade; queimaduras, malignidade; indícios de estase venosa e baixo débito cardíaco; terapia com estrógeno; infecção sistêmica ativa; obesidade; desidratação severa; cirurgia ou trauma recentes; uso de cateter venoso central e D-dímeros > 5 x o valor normal. A MIS-C também parece aumentar a chance de trombose, com sua maior taxa relatada de 7% (53).

Notadamente, há uma certa discordância sobre o risco trombótico e de sangramento nos pacientes MIS-C, e também do real benefício da Anticoagulação. Logo, na ausência de um *score de risco preditivo*, sugere-se avaliações pediátricas individualizadas (81), e as considerações para profilaxia e tratamento anticoagulantes devem ser cuidadosamente definidos em consultoria com o hematologista (82). As recomendações dos especialistas envolvem alguns testes, com ênfase no aumento dos D-dímeros e

trombocitopenia moderada. O Ultrassom Doppler pode ser considerado nas situações de risco citadas para afastar a presença de trombos (82). Descrevemos a seguir, os tipos de Anticoagulação e a duração do tratamento.

## ***2. Manejo da trombose e trombopprofilaxia nos pacientes pediátricos:***

***2.1 Anticoagulação profilática:*** indicada a princípio para os adolescentes hospitalizados com pelo menos 2 fatores de risco e sem contraindicações. A Enoxaparina (1 mg/kg, 1x dia) para os pacientes com peso abaixo de 60 kg, e 40 mg 1x dia, se acima de 60 kg (82).

***2.2 Anticoagulação terapêutica:*** é sugerida nas crianças que receberam anticoagulantes previamente à admissão, e para aquelas que fizeram uso de ECMO. Também considerada para as que experimentam trombose recorrente relacionada a acesso venoso, e nos doentes MIS-C com trombose documentada, balanceando o risco de sangramento. Utiliza-se a Enoxaparina (1mg/kg/dose de 12/12 h). (82)

Segue abaixo, o Protocolo pediátrico de Anticoagulação da UERJ (Universidade Estadual do Rio de Janeiro), embasado nas recomendações para os adultos com COVID-19 (80).

**D-dímeros acima de 1000:** recomenda-se dosagem seriada deste.

**D-dímeros entre 3000-5000:** Enoxaparina profilática (1 mg/kg/dia).

**D-dímeros acima de 5000 e com suspeita de trombose venosa:** Enoxaparina terapêutica (1mg/kg/dose de 12/12h) e Doppler venoso para confirmação diagnóstica.

**Anticoagulação plena com heparina fracionada:** sugerida nos adolescentes que apresentem doença trombótica semelhante aos adultos graves (83-85).

***3. Anticoagulação/trombopprofilaxia nos pacientes MIS-C:*** Atualmente, a Anticoagulação profilática também tem sido indicada para a maioria das crianças com diagnóstico de MIS-C (55, 56). Um protocolo do *Childrens Hospital* em Nova York para o tratamento da MIS-C, considera o uso de Anticoagulação profilática em todos os pacientes internados com este diagnóstico, enfatizando que a apresentação clínica deveria servir para melhor definição do regime de anticoagulação, sempre monitorando sangramento, trombocitopenia, e coagulopatia (56). No entanto, o trabalho da Universidade do Cairo em doentes com diagnóstico de MIS-C, a Heparina de baixo peso molecular, em dose profilática foi utilizada nos casos com D-dímeros >1000mg/ml, e em doses terapêuticas quando valor do D-dímeros > 3000 mg/ml (25).

As *Sociedades Europeias de Pediatria, Terapia Intensiva Pediátrica e Neonatal* sugerem Anticoagulação terapêutica quando o valor de D-dímero está acima de 2000 mg/ml (55). Como ainda não há unanimidade,

recomenda-se a consultoria com Hematologista e Cardiologista para decisão final sobre o regime de Anticoagulação (56).

As crianças com disfunção ventricular esquerda têm maior chance de trombose cardíaca (55,56). Logo, devido à falta de evidência sobre o exato risco de hipercoagulabilidade nestas, a força tarefa recomenda considerar Anticoagulação terapêutica para os pacientes com MIS-C e disfunção ventricular esquerda moderada a severa ( $FE < 35\%$ ) (55, 56).

**4. Anticoagulação/Tromboprofilaxia nos pacientes cardiopatas com MIS-C:** Recentemente, o comitê de Anticoagulação do *Advanced Cardiac Therapies Improving Outcomes Network* (ACTION) - um network colaborativo desenhado para melhorar o seguimento de pacientes pediátricos com falência cardíaca em estágio final, com base na prática de vários centros da América do Norte, elaborou um documento consenso de Anticoagulação e Tromboprofilaxia (*guideline*) para o manejo de crianças cardiopatas admitidas com MIS-C (86), conforme descrito a seguir:

#### 4.1 Avaliação do risco de trombose no paciente cardiopata:

Todos os cardiopatas menores de 21 anos admitidos com suspeita de MIS-C, devem ser avaliados em relação a história pessoal e familiar de trombose ou trombofilia, e realizar exames laboratoriais sugeridos para o diagnóstico da MIS-C, além do ECG e Ecocardiografia(86).

#### 4.2 Manejo da trombose e Tromboprofilaxia no paciente cardiopata:

**4.2.1 Tromboprofilaxia:** Iniciar aspirina (3-5 mg/kg, dose máxima 81 mg), em todos os pacientes com MIS-C se contagem de plaquetas  $> 100.000$ , Fibrinogênio  $> 100$  mg/dl, e nenhum sangramento ativo

##### 4.2.2 Anticoagulação no paciente cardiopata:

**a. Nenhuma Anticoagulação a ser instituída:** se o paciente apresenta Ecocardiograma normal, D-dímero  $< 5x$  ULN, e nenhuma história pessoal ou familiar de trombofilia ou eventos trombóticos. (86)

**b. Baixa Anticoagulação (Profilática):** na presença de disfunção ventricular esquerda leve a moderada, dilatação coronariana leve a moderada (Z score 2,5-10), D- dímero  $< = 5-10$  ULN, *TEG clot strength*  $> 80$  mm, e mudanças no ECG (86).

**c. Alta Anticoagulação (Terapêutica):** se trombose confirmada ou indicação pré-existente de tratamento anticoagulante, disfunção ventricular moderada a severa, dilatação coronariana ou aneurisma (Z score  $> 10$ ), elevação da Troponina, e mudanças no ECG compatíveis com isquemia miocárdica (86).

**5. Tempo de Anticoagulação:** O Colégio Americano de Reumatologia sugere que os doentes com diagnóstico de MIS-C e trombose documentada ou  $FE < 35\%$ , deveriam receber anticoagulação terapêutica com Enoxaparina por pelo menos 2 semanas após a alta hospitalar (40,71).

As indicações mais específicas para uso de anticoagulante a longo prazo incluem: dilatação coronariana com Z- score  $> 10$  (tratamento por tempo indefinido); trombose documentada (tratamento por 90 dias ou mais, até resolução do trombo); e disfunção ventricular esquerda moderada a severa

(tratamento por 2 semanas após alta), conforme descrito acima (22, 40, 71). Entretanto, as crianças com MIS-C que não se encaixam nestes critérios, o manejo dos anticoagulantes e antiplaquetários, deve ser realizado avaliando-se o risco individual de trombose (22, 70).

### 12.3 TERAPIAS DE SUPORTE

#### A. ECMO (*Oxigenação por Membrana Extracorpórea*)

A ECMO pode salvar vidas em pacientes com formas graves de PARDS ou comprometimento cardiocirculatório refratário, estando indicada nos casos com alto risco de morte. As decisões devem ser individualizadas na pandemia COVID-19, em consultoria com centros especializados.

A ECMO Venoso-Venoso (V-V) é uma estratégia de resgate, podendo ser indicada na hipoxemia persistente refratária ( $PaO_2/FiO_2 < 100$ ) a despeito da utilização de outras medidas, pela evidência da possível melhora na sobrevida dos doentes com síndrome do desconforto respiratório (PARDS) por SARS-CoV-2 (87, 88). No entanto, quadros respiratórios graves por COVID em pediatria não são tão comuns, logo será raro que se necessite de suporte ECMO do tipo V-V em crianças (26). Em nosso serviço (*Stollery Children's Hospital*, Edmonton, AB Canada), tivemos um caso na UTIP com necessidade de ECMO V-V por hipoxemia refratária, causada por edema pulmonar severo pós-ressuscitação, quando a criança já não precisava de inotrópicos ou vasopressores; por isso usamos a modalidade V-V com sucesso e decanulamos em 48 hrs (comunicação pessoal, D.G.).

A ECMO Venoso-Arterial (V-A) estará indicada em crianças MIS-C com choque cardiogênico refratário ou vasoplegia e síndrome de perda capilar prolongada. Estes pacientes deveriam ser prontamente manejados, e a realização de consulta precoce com especialistas experientes em ECMO pediátrica é crucial (89, 90). Contudo, dados específicos da ECMO na COVID no contexto da MIS-C ainda são poucos, com casos esporádicos descritos na literatura (12, 14, 75).

Uma série envolvendo 35 crianças com MIS-C e falência cardíaca aguda, provenientes de 14 UTIS da França e Suíça, descreveu que 31 (88%) testaram positivo para SARS-CoV-2 por RT-PCR ou sorologia, e as demais tinham história de exposição a COVID. Todas apresentavam disfunção miocárdica, sendo um terço com  $FE < 30\%$  (parâmetro usado como grau de severidade); dentre essas 80% receberam suporte inotrópico e 28% ECMO (91). Entretanto, Grimaud e Colbs descreveram uma série incluindo 20 pacientes MIS-C admitidos com choque cardiogênico/vasoplégico e FE média de 35%, em que 95% destes fizeram uso de suporte inotrópico/vasopressor, e nenhum precisou de ECMO (92).

A ECMO pode ser mais complicada em alguns doentes devido ao acúmulo de citocinas, bem como pela hipercoagulabilidade presente na COVID-19 (84). Entretanto, dados de registros da ELSO internacional, a respeito do uso da ECMO na pandemia evidenciam uma sobrevida em torno de 50-67% (90, 93). Logo, as decisões de prover terapias muito avançadas para poucos pacientes na pandemia, deve

ser contrabalançada com o requerimento de cuidados mais básicos para muitos, refletindo a disponibilidade de pessoal e recursos da instituição. As indicações, a instalação e o manuseio da ECMO estão descritos nas orientações para insuficiência cardíaca e respiratória no site da ELSO ([www.elseo.org](http://www.elseo.org)).

## 12.4 TERAPIA EXPERIMENTAL

### A. Remestem- Cel-L

Fármaco extraído do estroma mesenquimal celular, é um candidato promissor para o tratamento da MIS-C, devido aos seus efeitos benéficos como anti-inflamatório e imunomodulador da função endotelial, além de estabilizador vascular. (94) Entretanto, mais estudos ainda são necessários para a sua recomendação.

## 13. PROGNÓSTICO

A maioria das crianças com MIS-C tem ótima evolução e a recuperação é completa, embora citações iniciais apontavam que essa síndrome teria um pobre prognóstico (95, 96, 97). Descreve-se que a maior morbidade associada a MIS-C está relacionada a injúria miocárdica com disfunção, e ocasionalmente aneurisma (9, 10). Entretanto, estudos sugerem que a presença de choque e achados KD não tem sido úteis na predição de complicações cardíacas (aneurismas, inflamação e disfunção mecânica) (10, 12, 22).

A disfunção ventricular esquerda é frequente na MIS-C estando em torno de 60-70% (25, 47, 48), e reversível em sua maioria nas primeiras semanas após o tratamento, porém podem persistir numa minoria, evidenciando a importância do acompanhamento com cardiopediatra a longo prazo, e também a necessidade de Ecografias seriadas (18, 19).

A história natural do envolvimento coronário na MIS-C é incerta, e nenhum registro está disponível a respeito do seu impacto na arquitetura das coronárias a longo prazo (98). As incidências de anormalidades coronarianas variam significativamente entre as reportagens, com relatos de 8%, 13% e 24% respectivamente (15, 39, 41, 99), em sua maioria aneurismas de pequenas artérias (Z-score de 2,5-5); entretanto, há relatos em raros casos de aneurismas gigantes (Z-score >10), e também de aneurismas que se desenvolvem no período convalescente da MIS-C (98).

Em relação aos fatores determinantes de internação em UTIP, Valverde e cols em uma série de 286 casos de MIS-C relataram o aumento do NT-pró BNP em 93%, e disfunção miocárdica em 52%; demonstrando a associação entre o grau de aumento dos marcadores cardíacos e a necessidade de UTIP (99).

Um estudo recente multicêntrico envolvendo 3 países (Canadá, Porto Rico e Iran), que incluiu 232 crianças com diagnóstico de MIS-C (utilizando os critérios da OMS), com média de idade de 5,8 anos, sendo 56% meninos, 21,6% apresentando comorbidades, e 31,5% destes foram admitidas em UTIP sem

haver nenhum óbito. O estudo relata um aumento risco de admissões na terapia intensiva na faixa etária entre 13-17anos (diferença de risco ajustado de 27,7%, 95% CI: 8,3% a 47,2%), 6-12 anos (diferença de risco ajustado 25,2%, 95% CI: 13,6% a 31,3%), e nos casos com níveis de Ferritina inicial acima de 500 mcg/L (diferença de risco ajustado 18,4%, 95% CI: 5,6% a 31,3%). Logo, ficou evidente que os pacientes internados após 31 de outubro de 2020 apresentaram mais altas taxas de admissão em UTI (diferença de risco ajustado 12,3%, 95% CI:0,3% a 25%) e significativamente maiores percentuais de envolvimento cardíaco (diferença de risco ajustada 30,9%, 95% CI:17,3% a 44,4%); entretanto, dados do Canadá demonstraram que as crianças tiveram risco mais alto de admissão em UTI no período de Dezembro/2020 a Março/2021 do que as admitidas entre Março e Maio/2020 (diferença de risco ajustado de 25,3%, 95% CI: 6,5%-44%). Concluindo os autores que a idade e os altos níveis de Ferritina foram associadas com maior severidade da MIS-C. Também foi observada maior gravidade da MIS-C ao longo da pandemia, entretanto os diferentes riscos relacionados as variantes emergentes do SARS-CoV-2 ainda precisam ser esclarecidos (100).

Dados de acompanhamento da MIS-C ainda são poucos, logo devido à evidência bioquímica da intensa inflamação na apresentação da doença, é plausível que as normalizações dos marcadores inflamatórios possam representar desfechos substitutos para a eficácia do tratamento. No entanto, não há provas de que a persistência da inflamação se correlacione com o aumento do risco de aneurisma da artéria coronária, a mais grave sequela (72).

Um estudo de coorte longitudinal envolvendo 31 menores de 21 anos hospitalizados com diagnóstico de MIS-C ente Abril 17 a Junho 20 de 2021, realizado no *Coben Children's Medical Center*, em que os doentes foram seguidos por 2 semanas, 8 semanas, e 6 meses, foram observado os seguintes resultados: 62% requereram internação na terapia intensiva e suporte vasoativo; 52% cursaram com disfunção sistólica ventricular esquerda; 32% disfunção diastólica ventricular esquerda; 16% aneurisma de artéria coronária (Z-score  $\geq 2.5$ ), e 8% dilatação coronariana (Z-score  $< 2.5$ ); sendo que 96% receberam tratamento imunomodulatório. Em relação ao seguimento destes pacientes, evidenciou-se: até 2 semanas (disfunção sistólica ventricular esquerda em 1, aneurisma de coronária em 2, e dilatação da artéria coronária em 1); no período de 8 semanas até 6 meses (todos retornaram à condição cardíaca de base com função sistólica normal e resolução das anormalidades coronarianas); também as RNM realizadas na época de recuperação em casos selecionados, não revelaram edema do miocárdio ou fibrose. Alguns cursaram disfunção diastólica persistente, assim distribuídos: em 2 semanas (5,11%), em 8 semanas (4,9%), e em 6 meses (1,4%) (101).

Um segundo estudo de coorte longitudinal publicado na UK, envolvendo 68 (89%) das 78 crianças menores de 21 anos hospitalizadas com MIS-C em maio 2020, realizou o seguimento destas por 1 ano (até abril 2021), observando os seguintes achados: não houve nenhuma morte; 2(3%) precisaram ser

readmitidos na UTI por outras causas não relacionadas as complicações da MIS-C com média de internação de 10 dias; não foi necessário suporte ventilatória pós-alta. Os achados laboratoriais documentados nos 50 dias pós alta foram as seguintes: somente 3% apresentavam alterações de PCR e D-dímeros, 2% elevações da Troponina; as contagens de linfócitos, neutrófilos e plaquetas encontravam-se normais em todos; entretanto, a resolução para normalidade dos valores de D-dímeros, Ferritina e Troponina foram demonstrados em poucos. Quanto as anormalidades Ecográficas: todos os pacientes com disfunções miocárdicas evidenciadas durante a hospitalização, 100% foram revertidas; dos 19 com diagnóstico de aneurisma, 14 evoluíram com resolução; entretanto dos 10 com alterações coronarianas, 9 resolveram e 1 evoluiu com aneurisma. Citando ainda que os 6 casos remanescentes com aneurisma tinham menores valores de marcadores inflamatórios (PCR, Troponina) e maiores contagens celulares (plaquetas e linfócitos) em relação aos sem aneurisma. Dentre esses, 83,3% eram afro-caribenhos, e apenas 16,7% mulheres; 100% receberam Imunoglobulina, 83,3% Esteróide, e 16,7% Imunobiológicos (102). Mais estudos de seguimentos são necessários para se conhecer melhor o prognóstico da MIS-C.

Entretanto a mortalidade associada a MIS-C, discutida amplamente no decorrer desse manuscrito, se mantém baixa até o momento situando-se em torno 2 e 3% na maioria dos países (51, 52).

#### **14. ACHADOS ANATOMOPATOLÓGICOS NA MIS-C**

Recentemente uma reportagem descreveu a autópsia de uma criança de 11 anos com MIS-C, evidenciando o efeito direto do SARS-CoV-2 no tecido cardíaco, sendo relevante para explicar a miocardite e a falência cardíaca (103). Em adição, cita-se que os doentes com MIS-C podem apresentar sinais de vasculite, dano endotelial e trombose (104).

Numa importante contribuição brasileira para elucidação desse quadro, um artigo publicado pelo Hospital Universitário da USP relatou os achados anatomopatológicos de uma série de 5 casos (crianças e adolescentes), com idade variando de 7 meses a 15 anos, com diagnóstico de COVID-19 apresentação severa (2 pacientes) ou de MIS-C (3 pacientes), que morreram no período de Março/18/2020 a Agosto/15/2020 e foram autopsiadas utilizando técnicas minimamente invasiva. As amostras de tecidos vitais foram analisadas por histologia de Microscopia Eletrônica (EM), Reação de Polimerase em Cadeia (RT-PCR), e Imunohistoquímica (IHC). Dos 5 pacientes citados, 3 eram previamente hígidos e tinham diagnóstico de MIS-C (identificados pelos critérios definição do CDC), com apresentações clínicas distintas (miocardite, colite e encefalopatia aguda com convulsão). Os achados anatomopatológicos descritos neste grupo incluíram: pneumonia moderada a severa, microtrombose pulmonar, inflamação intestinal e hemofagocitose. O SARS-CoV-2 foi detectado, por pelo menos 1 dos métodos (RT-PCR, IHC, EM), no pulmão, coração e rim de todos; e nas células endoteliais em dois. Também o vírus foi visto pela primeira vez no tecido cerebral de uma criança com MIS-C e encefalite, e no tecido intestinal de outra

com MIS-C e colite. Conclui-se assim, que o SARS-CoV-2 pode afetar células de vários tipos de tecidos, e o órgão alvo para a manifestação clínica varia entre os indivíduos. O achado da presença do vírus em tecidos específicos associado com as mudanças na ultraestrutura celular, reforça a hipótese do efeito viral direto no envolvimento da patogênese da MIS-C (105).

## 15. CONCLUSÃO

Uma nova doença inflamatória de apresentação tardia, associada a contato com pessoa doente ou infecção recente pelo SARS-CoV-2, vem sendo descrita em crianças e adolescentes apresentando acometimento orgânico múltiplo, com consequente aumento das hospitalizações e até podendo levar a morte em raros casos. O diagnóstico preciso pode ser um tanto quanto difícil por assemelhar-se a outros quadros febris inespecíficos.

Essa síndrome inflamatória associada a COVID denominada PIMS-TS(CDC) ou MIS-C(OMS) apresenta características que se assemelham a KD e a Síndrome do choque tóxico presumido (TSS), ou mesmo a Síndrome de Ativação Macrofágica; chamando atenção para fenótipos de apresentações variados, necessitando um alto índice de suspeita clínica.

Ainda não existe tratamento específico para a MIS-C, tornando importante as medidas de suporte e a internação em UTIP, especialmente para os doentes com choque e disfunção miocárdica. Sugere-se para o tratamento inicial o uso de IVIG em altas doses(2g/kg) isolada ou em associação a Corticoide, além da Anticoagulação profilática na maioria, e uso da Aspirina em situações específicas de dilatações coronarianas. Os Imunobiológicos serão indicados como terapia de segunda linha para os casos refratários ao tratamento inicial.

Embora o prognóstico seja bom na maioria dos casos, vale ressaltar a importância do acompanhamento a longo prazo e a necessidade de Ecografias seriadas, especialmente na presença de disfunção ventricular esquerda persistente e aneurismas de artérias coronárias. Ainda estamos aprendendo a lidar com a MIS-C e o leitor precisa se manter atento as publicações futuras sobre o tema.

## 16. CONSIDERAÇÕES FINAIS

1. A MIS-C é temporariamente associada a infecção pelo SARS-CoV-2 (81).
2. A MIS-C permanece como uma rara complicação da COVID que ocorre 2 a 4 semanas após infecção ou contato (81).
3. Devido à alta prevalência da COVID em certas comunidades, a positividade sérica para o SARS-CoV-2 pode não ser adequada para distinguir a MIS-C de outras síndromes. Entretanto, diante de um teste de anticorpo negativo, deve-se prontamente considerar outras alternativas diagnósticas (81).

4. A vasta maioria das crianças com diagnóstico de MIS-C tem apresentação clínica moderada, e excelente recuperação.

5. Crianças em investigação para MIS-C deveriam a priori serem avaliadas para outras condições infecciosas e não infecciosas que possam explicar a apresentação clínica (81).

6. Crianças em avaliação para MIS-C, além da realização de Ecografias seriadas, também podem requerer estudos diagnósticos adicionais incluindo: imagens de tórax, abdome e SNC, além de punção lombar (quando estáveis e se persistirem sintomas neurológicos com TC normal) (81).

7. Crianças estáveis podem ser acompanhadas no ambulatório e devem passar por reavaliações clínicas apropriadas com exames físicos repetidos incluindo sinais vitais, especialmente em países com boa estrutura de seguimento, e famílias com melhor nível de entendimento e confiabilidade. Entretanto, se há dúvidas é melhor errar por precaução e admitir em hospital.

8. Crianças hospitalizadas com quadro de MIS-C deveriam ter acompanhamento de múltiplas especialidades incluindo: pediatra, reumatologia, cardiologia, infectologia e hematologia, e em algumas situações outras especialidades como nefrologia, neurologia e cirurgia pediátrica (81).

9. Os principais diagnósticos diferenciais incluem: doença de Kawasaki, Síndrome do choque tóxico, Síndrome Hemofagocítica (HLH), Sepses com choque séptico, e COVID-19 apresentação severa.

10. O tratamento da MIS-C em pacientes hospitalizados é realizado inicialmente com Imunoglobulina (IVIG 2 g/kg) isolada ou associada a corticoide (Metilprednisolona 2-4 mg/kg/dia). Entretanto, os casos refratários deveriam receber doses de pulsoterapia com Metilprednisolona (10-30 mg/kg), Anakinra (>4mg/kg IV ou SC), e por último Infiliximab (5-10 mg/kg) recomendado para intensificação da terapia nos pacientes MIS-C sem achados de MAS. Raramente as crianças podem requerer 2 a 3 semanas ou mais para responder ao tratamento (81).

11. O prognóstico da MIS-C geralmente é bom, sendo mandatório acompanhamento com cardiologista e realização de Ecografias seriadas nas crianças com disfunção cardiovascular persistente e aneurismas de coronárias (8-16%) (81). A mortalidade ainda é baixa, em torno de 2 a 3% (81).

## 17. REFERÊNCIAS

1. Cheung, E. W., Zachariah, P., Gorelik, M. et al. (2020). Multisystem inflammatory syndrome related to COVID-19 in previously health children and adolescents in New York City. *JAMA*. 324, 294-6.
2. Toubiana, J., Poirault, C., Corsia, A. et al. (2020). Kawasaki-like multisystem inflammatory syndrome in children during the COVID-19 pandemic in Paris, France: prospective observational study. *BMJ*, 369: m2094. <https://doi.org/10.1136/bmj.m2094>.

3. Verdoni, L., Mazza, A., & Gervasoni, A. (2020). An outbreak of severe Kawasaki-like disease at the Italian Epicentre of the SARS-CoV-2 epidemic: an observational cohort study. *Lancet*, 395:1771-8. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(20031103-X\)](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(20031103-X))
4. Wu, Z., & Mc Googan, J. M. (2020). Characteristics of and important lessons from the coronavirus disease 2019(COVID-19) outbreak in China: summary of a report of 72314 cases from the Chinese Center for Disease Control and Prevention. *JAMA*, 323 (13):1239-1242. <https://doi.org/10.1001/jama.2020.2648>.
5. CDC COVID-10 response Team (2020). Coronavirus Disease 2010 in children-united States, (February 12- April 2 2020). *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.*, 69 (14):422-6.<https://doi.org/10.15585/mmwr.mm6914e4>.
6. European Centre for Disease Prevention and Control (2020). Paediatric inflammatory multisystem syndrome and SARS-CoV-2infection in children-15. ECDC: Stockholm; 2020. Available from:<https://www.ecdc.europa.eu/sites/default/documents/covid-19-risck-assessment-paediatric-inflammatory-multisystem-syndrome-15-May-2020.pdf> (Accessed in June 26, 2020).
7. Leon, M. P., Redzepi, A., McGrath, E., et al. (2020). COVID-19 Associated Pediatric Multi-System Inflammatory Syndrome. *J Pediatric Infect Dis Soc.*, 9, 407–8.
8. Belhadjer, Z., Meot, M., Bajolle, F., et al. (2020). Acute heart failure in multisystem inflammatory syndrome in children (MIS-C) in the context of global SARS–CoV-2 pandemic. *Circulation*, 142, 429–36.
9. Dufort, E. M., Koumans, E. H., Chow, E. J. et al. (2020). Multisystem Inflammatory Syndrome in Children in New York State. *N Engl J Med*, 383(4), 347-358. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2021756>
10. Pereira, M. F., Litvinov, N., Farhat, S. C. L. et al. (2020). Severe clinical spectrum with high mortality in paediatric patients with COVID-19 and multisystem inflammatory syndrome. *CLINICS*, 75, e2209.
11. Thelancet (2020). Hyperinflammatory shock in children during COVID-19 pandemic.[www.thelancet.com](http://www.thelancet.com). [https://doi.org/10.1016/50140-6736\(20\)31094-1](https://doi.org/10.1016/50140-6736(20)31094-1).
12. Veena, G. J., Marcos Miller, M. D., Dominique Suarez, M. D. et al. (2020). COVID-19 and Kawasaki Disease: Novel virus and Novel Case. *Hosp Pediatr*, 10(6), 537-540. <https://doi.org/10.1542/hpeds.2020-0123>.
13. Jason, A. Is. (2020). COVID-19 receiving ADE from other coronavirus? *Microbes and Infection*. Journal Homepage: [www.elsevier.com/locate/mleint](http://www.elsevier.com/locate/mleint).

- 14.** Whittaker, E., Bamford, A., Kenny, J. et al. (2020). Clinical Characteristics of 58 Children with a Pediatric Inflammatory Multisystem Syndrome temporally associated with SARS-CoV-2. *JAMA*, 324(3), 259-269. <https://doi.org/10.1001/jama.2020.10369>.
- 15.** Feldstein, L. R., Rose, E. B., Horwitz, S. M. et al. (2020). Multisystem Inflammatory Syndrome in U.S. Children and Adolescents. *N Engl J Med*, 383, 334-46(NEJMoa2021680). <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2021680>.
- 16.** Korean Society of Infectious Diseases; Korean Society of Pediatric Infectious Diseases; Korean Society Epidemiol and Preventionology; Korean Society for Antimicrobial Therapy; Korean Society for Health Care-associated Infection Control and Prevention; Korea Centers for Disease Control and P: reporter in the epidemiological features of coronavirus disease 2019 (COVID-19) outbreak in the Republic of Korea from January 19 to March 2. *J. Korean Med Sci* 2020; 35: e 112.
- 17.** Qiu, H., Wu, J., Hong, L. et al. (2019). Clinical and epidemiological features of 36 children with coronavirus disease 2019 (COVID-19) in Zhejiang, China: an observational cohort study. *Lancet infect Dis* 2020; 20, 689-96. [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(20\)30198-5](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(20)30198-5).
- 18.** Carlin, R.F., Ficher, A. M., Pitkowsky, Z. et al. (2021). Discriminating Multisystem Inflammatory Syndrome in Children Requiring Treatment from Common Febrile Condition in outpatient settings. *The Journal of Pediatrics*, 229, 26-32. <https://doi.org/10.1016/j.jpeds.2020.10.013>.
- 19.** Ministério da Saúde (2021). Boletim Epidemiológico, Secretaria de Vigilância em Saúde, Vol 52, N°12.
- 20.** Belay, E. D., Abrams, J., Oster, M. E. et al. (2021). Trends in geographic and temporal distribution of US children with multisystem inflammatory syndrome during the COVID-19 pandemic. *JAMA Pediatr*. <https://doi.org/10.1001/jamapediatrics.2021.0630>.
- 21.** Ahmed, M., Advani, S., Moreira, A. et al. (2020). Multisystem Inflammatory Syndrome in Children: A Systematic Review. *J. E-Clinical Medicine*, 26. <https://doi.org/10.1016/j.eclinm.2020.100527>.
- 22.** Boulevard, N. E., Atlanta, G. A. 30319 (2020). Clinical Guidance for Pediatric Patients with Multisystem Inflammatory Syndrome in Children (MIS-C) Associated with SARS-CoV-2 and Hyperinflammation in COVID-19. American College of Rheumatology. [www.rheumatology.org](http://www.rheumatology.org)
- 23.** Feldstein, L. R., Tenforde, M.W., Tenforde, M. W. et al. (2021). Characteristics and Outcomes of US Children and Adolescents with Multisystem Inflammatory Syndrome in Children (MIS-C) Compared with Severe Acute COVID-19. *JAMA*, 325(11), 1074-1087. <https://doi.org/10.1001/jama.2021.2091>.
- 24.** Radhia, T., Williams, N., Agrawal, P. et al. (2021). Multi-System inflammatory syndrome in children e adolescents (MIS-C): A systematic review of clinical features and presentation. *Pediatric Respiratory Reviews*, 38, 51-57. <https://doi.org/10.1016/prrv.2020.08.001>.

25. Mahmoud, S., Fouda, E. M., & Elhod, M. (2021). The “Golden Hours” Algorithm for the Management of the Multisystem Inflammatory syndrome in Children (MIS-C). *Global Pediatr Health*; 8:2333794x21990339.
26. CDC COVID Data Tracker. <https://www.cdc.gov/covid-data-tracker/index.html#demographics>. (Accessed Setember 1st, 2020).
27. Miller, G. A., Jones, A. T., Benkeser, D. et al. (2020). Assessing Differential Impacts of COVID-19 on Black Communities. *Am Epidemiol*. <https://doi.org/10.1016/Jama.2020.7197>.
28. Wandhera, R. K., Wadhera, P., Gaba, P. et al. (2020). Variation in COVID-19 Hospitalizations and Death across New York City Boroughs. *JAMA*, 323(21), 2192-2195. <https://doi.org/10.1001/jama.2020.7197>.
29. Mahajan, U., Larkins-Pettigrew, M. (2020). Racial demographics and COVID-19 confirmed cases and deaths: a correlational analysis of 2886 US counties. *J Public Health (Oxf)*. <https://doi.org/10.1542/peds.2020-009951>.
30. Azar, K. J. M., Shen, Z., Romanelli, R. J. et al. (2020). Disparities in Outcomes among COVID-19 Patients in A large Health care System in California. *Health Aff.*2020; 39 (7), 10.1377/hlthaff. <https://doi.org/10.1377/hlthaff.2020.00598>.
31. Goyal, M. K., Simpson, J. N., Boyle, M. D. et al. (2020). Racial/Ethnic and Socioeconomic Disparities of SARS-Cov-2 Infection among Children. *Pediatrics*. <https://doi.org/10.1542/peds.2020-009951>.
32. Javalkar, K., Robson, V. K., Gaffney, L. et al. (2021). Socioeconomic and Racial/Ethnic Disparities in Multisystem Inflammatory Syndrome. *American Academy of Pediatrics. Pediatr*. <https://doi.org/10.1542/peds.2020-039933>.
33. Payne, A. B., Gilane, Z., Godfred-Cato, S. et al. (2021). Incidence of Multisystem Inflammatory Syndrome in Children among US Persons Infected With SARS-CoV-2. *JAMA Network Open*, 4(6), e2116420. <https://doi.org/10.1001/jamanetworkopen.2021.16420>.
34. Diorio, C; Henrickson, S. E; Vella, La. et al. (2020). Multisystem inflammatory in children and COVID-19 are distinct presentation of SARS-CORV-2. *J. Clin Invest (US)*, 130, 5967-75.
35. Syrimi, E., Fennell, E., & Richter, A. (2021). The immune landscape of SARAS-CoV-2-associatedMultisystem inflammatory Syndrome in Children (MIS-C) from acute disease to recovery. *iScience*, 24, 103215.
36. Shioji, N., Aoyama, K., Englesakis., M. et al. (2021). Multisystem inflammatory syndrome in children during the coronavirus disease pandemic of 2019: a review of clinical features and acute phase management. *Journal of Anesthesia*. <https://doi.org/10.1007/s00540-021-02952-6>.

37. World Health Organization. Multisystem inflammatory syndrome in children and adolescents with COVID-19. (Accessed May 28, 2020). <https://www.who.int/publication/i/multisystem-inflammatory-syndrome-in-children-and-adolescents-with-covid-19>.
38. Living guidance for clinical management of COVID-19. World Health Organization, 2021. WHO/2019-nCoV/clinical/2021.2.
39. Center for Disease Control and Prevention. Information for health providers about multisystem inflammatory syndrome in children (MIS-C) Associated with coronavirus Disease 2019. (Accessed May 28, 2021). Available at: (<https://www.cdc.gov/mis-c/hcp/>).
40. Royal College of Paediatrics and Child Health. Guidance: paediatric multisystem inflammatory syndrome temporally associated with COVID-19. June 2020. URL: <https://www.rcpch.ac.uk/resources/guidance-paediatric-multisystem-inflammatory-syndrome-temporally-associated-covid-19-pims>.
41. Carter, M. J., Shankar-Hari, M; & Tibby, S. (2021). Paediatric Inflammatory Multisystem Syndrome Temporally- Associated with SARS-CoV-2 Infection: Na Overview. *Intensive Care Med.*, 47, 90-93.
42. Suresh Kumar, V. C., Mukherjee, S., Harnr, P. S. et al. (2020). Novelty in the gut; a systematic review and meta-analysis of the gastrointestinal manifestation of COVID-19. *BMJ Open Gastr*, 7, E000417.
43. Abdalhadi, A., Alkhatib, M., Mismar, A. Y. et al. (2020). Can COVID-19 present like appendicitis? *ID Cases*, 21, e00860.
44. Suwanwongse, K., & Shabarek, N. (2020). Pseudo appendicitis in an adolescent with COVID-19. *Cureus*, 12, e9394.
45. Saeed, U., Sellevoll, H. B., Young, V. S. et al. (2020). COVID-19 may present with acute abdominal pain. *BR J Surg*, 107, e-186-e187.
46. Kerri, L., Riggs, B. J., Poussaint, T. Y. et al. (2021). Neurologic Involvement in Children and Adolescents Hospitalized in the United States for COVID-19 or Multisystem inflammatory Syndrome. *JAMA Neurol.* <https://doi.org/10.1001/jamaneurol.2021.0504>.
47. Riphagen, S., Gomez, X., Gonzalez-Martinez, C. et al. (2020). Hyperinflammatory shock in children during COVID-19 pandemic. *Lancet*, 395, 1607-8. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)31094-1](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)31094-1).
48. Belot, A., Antona, D., Renolleau, S. et al. (2020). SARS-CoV-2 related paediatric inflammatory multisystem syndrome, an epidemiological study. *Euro Surveill.* 25(22). <https://doi.org/10.2807/1560-7917.ES.2020.25.22.2001010>.
49. Mardi, P., Esmaili, M., Irvani, P. et al. (2021). Characteristics of Children with Kawasaki Disease-Like Signs in COVID-19 Pandemic: A Systematic Review. *Front. Pediatr.* 9, 625377. <https://doi.org/10.3389/fped.2021.625377>.

- 50.** ILAS (2020). Entrevistas com especialistas: COVID-19 em Pediatria. Instituto Latino Americano de Sepse. (<https://www.ilasonline.org>)
- 51.** Harwood, R., Allin, B., Jones, C. E. et al. (2020). A national consensus management pathway for paediatric inflammatory multisystem syndrome temporally associated with COVID -19(PIMS-TS): results of a national Delphi process. *Lancet Child Health*. [www.thelancet.com/chid-adolscnt](http://www.thelancet.com/chid-adolscnt) (Published online September18). [https://doi.org/10.1016/S2352-4642\(20\)30304-7](https://doi.org/10.1016/S2352-4642(20)30304-7).
- 52.** Blondiaux, E., Parisot, P., Redheuil, A. et al. (2020). Cardiac MRI of children with Multisystem inflammatory syndrome (MIS-C) associated with COVID-19: cases series. *Radiology*, 9, 202288.
- 53.** Kanmanniraja, D., Kurian, J., Holder, J. et al. (2021). Review of COVID-19: Abdominal manifestation in adults and multisystem inflammatory syndrome in children. <https://doi.org/10.1016/j.clinimag.2021.06.025>.
- 54.** Diniz, M. F., Cardoso, M. F., Sawamura, K. S. S. et al. (2021). The Heart of Pediatric Patients with COVID-19: new insights from a Systematic Echocardiographic Study in a Tertiary Hospital in Brazil. *Sociedade Brasileira de Cardiologia*, 117(5), 954-964.<https://doi.org/10.36660/abc.20200920>.
- 55.** Rimensberg, P., Kneyber, M. C. J., & Deep, A. (2020). Caring for Critically Ill Children with Suspected or Proven Coronavirus Disease 2019 Infection: Recommendations by the Scientific Sections Collaborative of the European Society of Pediatric and Neonatal Intensive Care. *Pediatr Crit Care Med*. <https://doi.org/10.1097/PCC.0000000000002599>.
- 56.** Jonatan, B., Gorelik, M., & Boneparth, A. (2021). Multisystem Inflammatory Syndrome in Children Associated with Coronavirus Disease 2019 in a Children’s Hospital in New York City: Patient Characteristics and an Institutional Protocol for Evaluation, Management, and Follow-Up. *Online clinical Investigation*. <https://doi.org/10.1097/PCC.0000000000002598>.
- 57.** Gaies, M. G., Gurney, J. G., Yen, A. H. et al. (2010). Vasoactive-inotropic score as a predictor of morbidity and mortality in infants after cardiopulmonary bypass. *Ped Crit care Med.*, 11, 234-8. <https://doi.org/10.1097/PCC.0b013e3181b806fc>.
- 58.** Schiapbach, L. J., Andre, M. C., Grazioli, S. et al. (2021). Best Practice Recommendations for the Diagnosis and Management of Children with Pediatric Inflammatory Multisystem SyndromeTemporally Associated With SARS-CoV-2 (PIMS-TS); Multisystem Inflammatory Syndrome in Children, (MIS-C) in Switzerland. *Front in Pediatr*, 9, 667507. <https://doi.org/10.3389/fped.2021.667507>.
- 59.** Goldstein, B., Giroir, B., & Randolph, A. (2005). International Pediatric Sepsis Consensus Conference: definition for sepsis, and organ dysfunction in pediatrics. *Pediatr Crit Care Med.*, 6, 2-8. <https://doi.org/10.1097/01.PCC.0000149131.72248.E6>.

60. De Graeff, N., Groot, N., Ozen, S. et al. (2019). European consensus-based recommendations for the diagnosis and treatment of Kawasaki disease –the SHARE initiative, *Rheumatology*, 58, 672-82. <https://doi.org/10.1093/rheumatology/key344>.
61. Mc Crindle, B. W., Rowley, A. H., Newburger, J. W. et al. (2017). Diagnosis, Treatment, and Long-term Management of Kawasaki Disease: a Scientific Statement for health Professionals from the American Heart Association. *Circulation*, 135, e927- e999.
62. Darby, J. B., & Jackson, J. M. (2021). Kawasaki Disease and Multisystem Inflammatory Syndrome in children: An Overview and comparison. *Am family Phis*, 104 (3).online. [www.aafp.org/afp](http://www.aafp.org/afp).
63. Sociedade Brasileira de Pediatria (2019). Doença de Kawasaki, Documento Científico, Departamento de Reumatologia. Acessado em Abril 26, 2021. [https://www.sbp.com.br/fileadmin/user\\_upload/22196cDocCientDoenca de Kawasaki.pdf](https://www.sbp.com.br/fileadmin/user_upload/22196cDocCientDoenca%20de%20Kawasaki.pdf).
64. Castro, P. A., & Costa I. Z. M. C. (2009). *Ann Bras Dermatol*, 84(4), 317-31.
65. Kostik, M. M., Bregel, L. V., Avrusin, I. S. et al. (2021). Distinguishing Between Multisystem Inflammatory Syndrome, Associated With COVID-19 in Children and the Kawasaki Disease: Development of Preliminary Criteria Based on the Data of the Retrospective Multicenter Cohort Study. *Frontiers in Pediatrics*, 9, 787353. <https://doi.org/10.3389/foed.2021.787353>.
66. Diaz, F., Bustos, R., Yagnam, F. et al. (2021). Comparison of Interleukin-6 Plasma Concentration in Multisystem Inflammatory Syndrome in Children Associated with SARS-CoV-2 and Pediatric Sepsis. *Front. Pediatr*, 9, 756083. <https://doi.org/10.3389/fped.2021.756083>.
67. Levin, M. (2020). Childhood multisystem inflammatory syndrome- a new challenge in the pandemic. *N. Engl J Med*, 383, 393-5.
68. Acevedo, L., Piñeres-Olave, B. E., Niño-Serra, L. F. et al. (2021). Mortality and clinical characteristics of multisystem inflammatory syndrome in children (MIS-C) associated with covid-19 in critically ill patients: an observational multicenter study (MISCO study). *BMC Pediatric*, 21, 516. <https://doi.org/10.1186/s12887-021-02974-9>.
69. Akhazzani, W., Moller, M. H., Arabi, Y. M. et al. (2020). Surviving Sepsis Campaign: guidelines on the management of critically ill adults with Coronavirus Disease 2019 (COVID-19), *Intens Care Med*. <https://doi.org/10.1007/s00134-020-06022-5>.
70. Whittaker, E., Bamford., Kenny, J., Kaforou, M., Jones, C. E., Shah, P. et al. (2020). Clinical characteristics of 58 children with a pediatric inflammatory multisystem syndrome temporally associated with SARSCoV-2. *JAMA*, 324, 259–69.
71. Henderson, L. A., Canna, S. W., Friedman, K. G. et al. (2021). American College of Rheumatology Clinical Guidance for Multisystem Inflammatory Syndrome in Children Associated with SARS-CoV-

- 2 and Hyperinflammation in Pediatric COVID-19: Version 2. *Arthritis and Rheumatology*, 73(4), e-13 e-29. <https://doi.org/10.1002/art.41616>.
- 72.** Davies, P., Lillie, J., & Paayle, A. (2021). Association Between treatments and Short-term Biochemical Improvements and Clinical Outcome in Post-Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus-2 Inflammatory Syndrome. *Pediatr Critic Care Med*, 22, e285-293. <https://doi.org/10.1097/PCC.0000000000002728>.
- 73.** Mc Ardle, A. J., Vito, O., Patel, H. et al. (2021). Treatment of Multisystem Inflammatory Syndrome in Children. *N Engl J of Med.*, 385, 11-22. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2102968>.
- 74.** Son, M. B. F., Murray, N., Friedman, K. et al. (2021). Multisystem Inflammatory Syndrome in Children- Initial Therapy and Outcomes. *N Engl J Med.*, 385, 23-34. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2102605>.
- 75.** Capone, C. A., Subramony, A., Sweberg, T. et al. (2020). Characteristics, Cardiac Involvement, and Outcomes of Multisystem Inflammatory Syndrome of Childhood Associated with severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 Infection. *J pediatr*, 224, 141-145. <https://doi.org/10.1016/j.jpeds.2020.06.044>.
- 76.** Belhanjer, Z., Auriou, J., Méot, M. et al. (2020). Addition of Corticosteroids to Immunoglobulin in associated with recovery of cardiac function in multi inflammatory syndrome in children. *Circulation*, 142(23), 2282-2284. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.120.050147>.
- 77.** Oudali, N., Toubiana, J., Antona, D. et al. (2021). Association of Intravenous Immunoglobulins plus Methylprednisolone vs Immunoglobulins Alone with Course of Fever in Multisystem Inflammatory Syndrome in Children. *JAMA*, 325(9), 855-864. <https://doi.org/10.1001/jama.2021.0694>.
- 78.** Huet, T., Beaussier, H., Voisin, O. et al. (2020). Anakinra for severe of severe forms of COVID-19. A cohort study. *The Lancet Rheumatology*. [https://doi.org/10.1016/s2665-913\(20\)30164-8](https://doi.org/10.1016/s2665-913(20)30164-8).
- 79.** Cole, L. D., Osborne, C. M., Silveira, L. J., Rao, S; Lockwood, J. M.; Kunkel, M. J. et al. (2021). IVIG Compared to IVIG Plus Infliximab in Multisystem Inflammatory Syndrome in Children. *Pediatrics*, 22, e201052702. <https://doi.org/10.1542/peds.2021-052702>.
- 80.** Abdel- Haq, N., Asmar, B. I., Deza Leon, M. P., et al. (2021). SARS-CoV-2-associated multisystem inflammatory syndrome in children: clinical manifestations and the role of infliximab treatment. *European Journal of Pediatr*, 180(5), 1581–91.
- 81.** Henderson, L. A., Canna, S. W., Friedman, K. G. et al. (2022). American College of Rheumatology Clinical Guidance for Multisystem Inflammatory Syndrome in Children Associated with SARS-CoV-2 and Hyperinflammation in Pediatric COVID-19: version 3. *Arthritis & Rheumatology*, 10(0),1-20. <https://doi.org/10.1002/art.42062>.

- 82.** Letter to the Editor (2020). COVID-19 Anticoagulation Recommendations in Children. *Pediatric Blood & Cancer*. <https://doi.org/10.1002/pbc.28485>.
- 83.** Anticoagulation in COVID-19. *European Heart Journal-Cardiovascular Pharmacotherapy*. <https://doi.org/10.1093/ehjcp/pvaa036>.
- 84.** Kloka, F. A., Kruuipb van der Meerc., N. J. M. et al. (2020). Incidence of thrombotic complications in critically ill ICU patients with COVID-19. *Thrombosis Research*, <https://doi.org/10.1016/j.thromres.2020.04.013>.
- 85.** Connors, J., & Levy, J. (2022). COVID-19 and its implications for thrombosis and anticoagulation. *Blood American Society of Hematology*. [editor.elsevier.com.al@hematology.org](http://editor.elsevier.com.al@hematology.org).
- 86.** Bansal, N., Azeka, E., Neunert, C. et al. (2021). Multisystem Inflammatory Syndrome Associated with COVID-19 Antitrobotic Guideline of Care for Children by Action. *Pediatr Cardiol*. <https://doi.org/10.1007/s00246-021--02651-9>.
- 87.** CPS (2019). The acute management of paediatric coronavirus disease covid-19. <https://www.cps.ca/documents/position/the-acute-management-of-paediatric-coronavirus-disease-2019covid-19>
- 88.** Martin, C. J., Kneyber, M. D., Alberto Medina et al. (2022). Practice recommendations for the management of children with suspected or proven COVID-19 infections from the Paediatric Mechanical Ventilation Consensus Conference (PEMVECC) and the section Respiratory Failure from the European Society for Paediatric and Neonatal Intens Care (ESPNIC). ([www.espanic-online.org](http://www.espanic-online.org)).
- 89.** McLaren, G., Fisher, D., & Brodie, D. (2020). Preparing for the most critically ill patients with COVID-19: The potential role of Extracorporeal Membrane Oxygenation. *JAMA*, 323, 1245-1246.
- 90.** Shekar, K., Badulak, J., Peek, G. et al. (2020). Extracorporeal Life Support Organization Coronavirus Disease 2019 Interim Guideline: A Consensus Document from an International Group of Interdisciplinary Extracorporeal Membrane Oxygenation Providers. *ASAIO J*, 66, 707-721.
- 91.** Chitos, K., Bassiri, H., Behrens, E. M. et al. (2020). Multisystem Inflammatory Syndrome in Children during the COVID-19 pandemic: a case series. *J Pediatr Infect Dis Soc.*, 9393-398.
- 92.** Grimaud, M., Starck, J., Levy, M. et al. (2020). Acute myocarditis and multisystem inflammatory emerging disease following SARS-CoV-2 infection in critically ill children. *Ann Intensive Care*, 10, 60.
- 93.** Richardson, S., Hirsch, J. S., Narasimhan, M. et al. (2020). Presenting characteristics, comorbidities, and outcomes among 5700 patients hospitalized with COVID-19 in New York City area. *JAMA* (Epub ahead of print).

- 94.** Eckard, A. R., Borow, K. M., Mack, E. H. et al. (2021). Remestem Cel-L, Therapy for COVID-19-Associated Multisystem Inflammatory Syndrome in Children. *Pediatrics*. <https://doi.org/10.1542/peds.2020-046573>.
- 95.** Ebina-Shibuya, R., Namkoog, H., Shibuya, Y. et al. (2020). Multisystem Inflammatory Syndrome in Children (MIS-C) with COVID: insights from simultaneous familial Kawasaki disease cases. *Int Infect Dis*. 97, 371-9. <https://doi.org/10.1016/j.ijid.2020.06.014>
- 96.** Moreira A. (2020). Kawasaki disease linked to COVID-19 in children. *Nat Rev Immunol*, 20, 407. <https://doi.org/10.1038/s41577-020-0350-1>.
- 97.** Kaushik, S., Aydin, S. I., Derespina, K. R. et al. (2020). Multisystem inflammatory syndrome in children associated with severe acute respiratory syndrome coronavirus -2 infection (MIS-C): a multi-institutional study from New York City. *J Pediatr*. 224, 24-29.
- 98.** Alsaied, T., Tremoulet, A. H., Burns, J. C. et al. (2022). Review of Cardiac Involvement in Multisystem Inflammatory Syndrome in Children. *Circulation AHA*. 120.049836.
- 99.** Valverd, I., Singh, Y., Theocharis, P. et al. (2020). Acute Cardiovascular Manifestation in 286 Children with Multisystem Inflammatory Syndrome Associated with COVID-19 Infection in Europe. *Circulation*. Online ahead of print.
- 100.** Merckx, J. M. D., Cooke, S. M. D., Tal, T. E. M. D. et al. (2022). Predictors of severe illness in children with multisystem inflammatory syndrome after SARS-CoV-2 infection: a multicentre cohort study. *CMAJ*, 194, E513-23. <https://doi.org/10.1503/cmaj.210873>.
- 101.** Capone, C. A., Misra, N., Ganigara, M. et al. (2021). Six-month follow-up of patients with Multisystem Inflammatory Syndrome in Children. *Pediatrics*. <https://doi.org/10.1542/peds.2021-050973>.
- 102.** Davies, P., du Pré, P., & Lillie, J. (2021). One-year Outcomes of critical Care Patients Post-COVID-19 Multisystem inflammatory Syndrome in Children. *JAMA Pediatr*, 175(12), 1281-1283. <https://doi.org/10.1001/jamapediatrics.2021.2993>.
- 103.** Dolhikoff, M., Ferreira Ferranti, J. V., de Almeida Monteiro, R. A. et al. (2020). SARS-CoV-2 in cardiac tissue of a child with COVID-19-related multisystem inflammatory syndrome (Published correction appears in *Lancet Child Adolesc Health*, 4(10), 790-794. [https://doi.org/10.1016/S2352-4642\(20\)30257-1](https://doi.org/10.1016/S2352-4642(20)30257-1).
- 104.** Goldenberg, N. A., Sochet, A., Albisetti, M. et al. (2020). Consensus-based clinical recommendation and research priorities for anticoagulation thromboprophylaxis in children hospitalized for COVID-19 related illness. *J Thromb Haemost*, 18, 3099-105. <https://doi.org/10.1111/jth.15073>.

- 105.** Duarte-Neto, A. M., & Dolhnikoff, M. (2021). An autopsy of the spectrum of severe COVID-19 in children: From SARS to Different phenotypes of MIS-C. *E Clinical Medicine*, 35, 100850.

## 18. TABELAS

18.1 Tabela 1 – Lista de Critérios Diagnósticos para MIS-C:

Achados clínicos	Critérios
Requerido	Febre
Sistema orgânico	Único ou múltiplo envolvimento orgânico
Gastrointestinal	Dor abdominal, diarreia, vômito, anormalidades dos testes de função hepática, colite, ileitis, ascites.
Cardiovascular	Hipotensão, choque, oligúria, disfunção miocárdica, efusão pericárdica, anormalidades das artérias coronárias (dilatações e/ou aneurismas)
Respiratório	Tosse, inflamação de garganta, necessidade de oxigênio, infiltrado pulmonar, derrame pleural.
Dermatológico	Conjuntivite, hiperemia periorbital, mudanças na membrana mucosa, rash, linfadenopatia, hiperemia de mãos e pés.
Neurológico	Cefaleia, confusão mental, irritabilidade, redução do nível de consciência, síncope.
<b>Anormalidades laboratoriais indicando inflamação:</b>	
Marcadores Inflamatórios	Elevação de PCR/ Fibrinogênio/ Ferritina, DHL, hipoalbuminemia, linfopenia, neutrofilia
Biomarcadores Cardíacos	Elevação de Troponina T/ NT-pro-BNP
Contactantes COVID-19	Confirmado ou falso positivo
Confirmado	Positivo atual ou recente para infecção por SAR-CoV-2 confirmada por RT-PCR, Sorologia ou Teste de Antígeno.
Falso positivo	Exposição a COVID-19 nas 4 semanas anteriores ao início dos sintomas.
<b>Nenhuma alternativa diagnóstica plausível (microbiológica ou inflamatória)</b>	

**18.2 Tabela 2 – Recomendações para Diagnóstico na suspeita MIS-C:**

<p><b>Investigação de base na criança febril com achados de MIS-C:</b></p> <p>De acordo com a severidade da doença, para criança em choque inicial, as investigações complementares devem ser realizadas ao mesmo tempo.</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>-Hemograma</li> <li>-Proteína-C reativa (PCR)</li> <li>-Ureia, Creatinina, Eletrólitos</li> <li>-Testes de função hepática</li> </ul> <p><b><u>Em adição, de acordo com quadro clínico:</u></b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>-Hemoculturas (sempre antes de iniciar antibióticos).</li> <li>- Sumário de urina e Urocultura</li> <li>-Punção lombar, se não houver contraindicação.</li> <li>- NPA: painel respiratório, RT-PCR para SARS-CoV-2.</li> </ul>
<p><b>Investigação suplementar em casos suspeitos de MIS-C:</b></p> <p>(Em adição a investigação de base)</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>-Gasometria, Lactato, Glicose</li> <li>-Sedimentação Eritrocitária</li> <li>-Coagulação: INR, TTP, Fibrinogênio, D-dímeros</li> <li>- Ferritina, Albumina, LDH</li> <li>- Troponina-T, NT-pro-BNP</li> <li>CK e CK-MB</li> <li>-Sorologia para SARS-CoV-2</li> <li>-Imunoglobulinas séricas</li> <li>-Imunoglobulina EDTA</li> <li>-ECG com 12 derivações</li> <li>-Radiografia de Tórax</li> <li>-Ultrassonografia de abdome (se sintomas gastrointestinais)</li> </ul>
<p><b>Outras investigações opcionais:</b></p> <p>De acordo com apresentação clínica, após discussão médica. Não se deve atrasar a opinião de especialistas ou o tratamento.</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>-PCR sanguíneo para EBV/CMV/Adeno- /Enterovírus, e considerar outros PCRs virais</li> <li>- IL-10, IL-6, sCD25*</li> <li>- Triglicerídeos</li> </ul> <p><b>*Considerar investigação para HLH se os achados presentes forem sugestivos</b></p>
<p><b>Repetir investigações:</b></p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Paciente Crítico (deteriorando e/ou internado na UTI) como descrito em seguida.</li> </ul>

	<p><b><u>A cada 24 horas:</u></b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>-Hemograma, PCR, Ureia e Eletrólitos, Coagulação, Ferritina</li> <li>- Outros parâmetros guiados pela progressão clínica</li> <li>-Biomarcadores Cardíacos, ECO em consulta com cardiologia e ECG.</li> </ul> <p><b><u>A cada 24 a 48 horas:</u></b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>-Hemograma, PCR, Ureia, creatinina, eletrólitos, teste de função hepática, e Ferritina</li> <li>-ECO a cada 48 horas (em consulta com cardiologista)</li> </ul> <p><b><u>Criança melhorando = defervescência, repetir:</u></b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- 48 horas ou pré-alta: Hemograma, PCR, Ureia, eletrólitos, Sedimentação Eritrocitária</li> <li>- Avaliação cardiologista é prioritário na alta</li> </ul>
--	---

**18.3 Tabela 3– Terapias Anti-inflamatórias nos pacientes com MIS-C**

Classe	Droga	Via	Dose	Duração	Comentários e Efeitos colaterais
Produtos Sanguíneos	IVIG	IV	400 mg/kg/d por 4 a 5 dias, ou 2g/kg/dose (máx. 100g)	<u>Infusão em 12h</u>	<p><b><u>Efeitos colaterais:</u></b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>-Meningite asséptica,</li> <li>-Extravasamento de volume</li> <li>-Inflamação sistêmica,</li> <li>-Anemia hemolítica, Neutropenia.</li> </ul> <p><b><u>Redução:</u></b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Reduza a taxa de infusão ou dividir dose.</li> <li>-Dose total dividida em 2 vezes, se sinais de extravasamento de volume ou disfunção cardíaca severa.</li> </ul>

Classe	Droga	Via	Dose	Duração	Comentários e Efeitos colaterais
Corticoides	Metilprednisona	IV	2mg/kg/d (máx 60mg/d) ou 10-30 mg/kg/d por 1 a 3 dias (máx 1g/d)	1 a 3 dias	<b><u>Efeitos colaterais:</u></b> Hiperglicemia, hipertensão, agitação <b>Observação:</b> O aumento da dose para 30mg/kg pode ser considerado nos casos refratários não responsivos a dose inicial.
	Prednisona	VO	1mg/kg/d a cada 12h ou 2mg/kg/d a cada 24h (dose máx. 60mg/dia)	Até 2 a 6 semanas	<b><u>Redução gradual:</u></b> em 2 a 6 semanas ou mais.
Imuno- biológicos	Anakinra (Antagonista recombinante do receptor de IL-1)	SC	Iniciar com 2 a 3mg/kg a cada 12h (dose máx. 100mg)	Discutir em MTD	<b><u>Escalação:</u></b> decisão médica, Administração IV, possível para os diferentes esquemas de doses. <b><u>Efeitos colaterais:</u></b> - Neutropenia, Leucopenia, Trombocitopenia, Eosinofilia, -Cefaleia, -Dor abdominal, náuseas e vômitos, diarreia, hepatite, aumento de transaminases séricas. -Reação de hipersensibilidade, reação no local da injeção, rash cutâneo, dor articular.

Classe	Droga	Via	Dose	Duração	Comentários e Efeitos colaterais
	<b>Tocilizumab</b> (Antagonista recombinante do receptor de IL-6)	IV	<30kg: 12mg/kg dose única (máx. 800mg) ≥30kg: 8mg/kg dose única (máx. 800mg)	Discussão em MTD	<b>Escalção:</b> se não há melhora clínica após a dose inicial, pode repetir a dose 8 a 12h após. <b>Efeitos colaterais:</b> Neutropenia, Leucopenia, Trombocitopenia, Anemia, Dor, Cefaleia, convulsão, insônia, desordens desmielinizantes, úlcera, náuseas, aumento de transaminases, insuficiência hepática, aumento dos lipídios séricos, pancreatites, Hipertensão, Hipotireoidismo, Reação de hipersensibilidade, Síndrome de Steven-Johnson, conjuntivites, nefrolitíase, reação no local da injeção, rash.
	<b>Infliximab</b> (Anticorpo monoclonal Anti-TNF alfa)	IV	5-10mg/kg dose única.	Discussão em MTD	<b>Efeitos colaterais:</b> Neutropenia, Leucopenia/Agranulocitose, Trombocitopenia, Anemia, Dor, cefaleia, convulsão, insônia, desordens desmielinizantes, Reação de hipersensibilidade, reação no local da injeção, rash cutâneo.

Tabelas extraídas e modificadas. 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. Front in Pediatr; 202; 9:667507.doi:10.3389/fped.2021.667507. (58)

## Índice Remissivo

### Ch

choque, 8, 9, 11, 13, 14, 15, 16, 17, 23, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 31, 32, 33, 34, 35, 39, 40, 43, 44, 55, 56

### C

*coronavírus*, 8, 12  
coronavirus disease, 45, 46, 47, 52  
COVID-19, 55

### D

dilatações coronarianas, 17, 21, 43  
disfunção cardiovascular, 9, 11, 17, 21, 26, 27, 33, 44

### E

Ecocardiografias, 20

### I

incidência  
MIS-C, 8, 11, 12, 17, 19, 21

### K

*Kawasaki Disease*, 8, 45, 48, 50

### M

miocardite, 13, 16, 17, 20, 21, 25, 29, 30, 33, 42  
MIS-C, 3, 4, 5, 8, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 31, 32, 33, 34, 35, 36, 37, 38, 39, 40, 41, 42, 43, 44, 45, 46, 47, 48, 49, 50, 53, 54, 55, 56, 57, 59

*Multiple Inflammatory Syndrome in Children*, 4, 8

### P

pandemia, 4, 5, 8, 10, 11, 17, 39, 41  
*Pediatric Inflammatory Multisystem Syndrome*, 4, 8, 9, 46, 59  
prevalência  
MIS-C, 8, 24, 43

### S

SARS-CoV-2, 4, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 17, 18, 34, 35, 36, 39, 41, 42, 43, 45, 46, 47, 48, 49, 50, 51, 52, 53, 56, 59  
síndrome de ativação macrofágica, 34, 35  
Síndrome do Choque Tóxico presumido, 8, 9, 23  
Síndrome Hiperinflamatória Aguda, 8

## Sobre os autores



### **Dr. Daniel Garros**

Graduado na Universidade de Passo Fundo (RS), e especialista em Pediatria (SBP, PUC-RS) e Terapia Intensiva Pediátrica pela AMIB; Ex-fellow em Intensivismo do Hospital for Sick Children (Univ de Toronto) e Pneumologia (Univ. de Manitoba); Professor clínico de Pediatria do departamento de Pediatria, divisão de Critical Care da Faculdade de Medicina & Odontologia da Universidade de Alberta; “Senior attending” da UTI Pediátrica do *Stollery Children’ Hospital*; Diretor do Banco de dados e Líder do Comitê de Qualidade e Segurança; Membro do Comitê de Bioética do Complexo Hospitalar e Professor adjunto do John Dossetor Health Ethics Center, da Universidade de Alberta; “*Knowledge Lead*” da UTI Pediátrica no sistema EPIC de prontuário eletrônico da província de Alberta e responsável pelas rotinas clínicas de COVID-19. Instrutor da

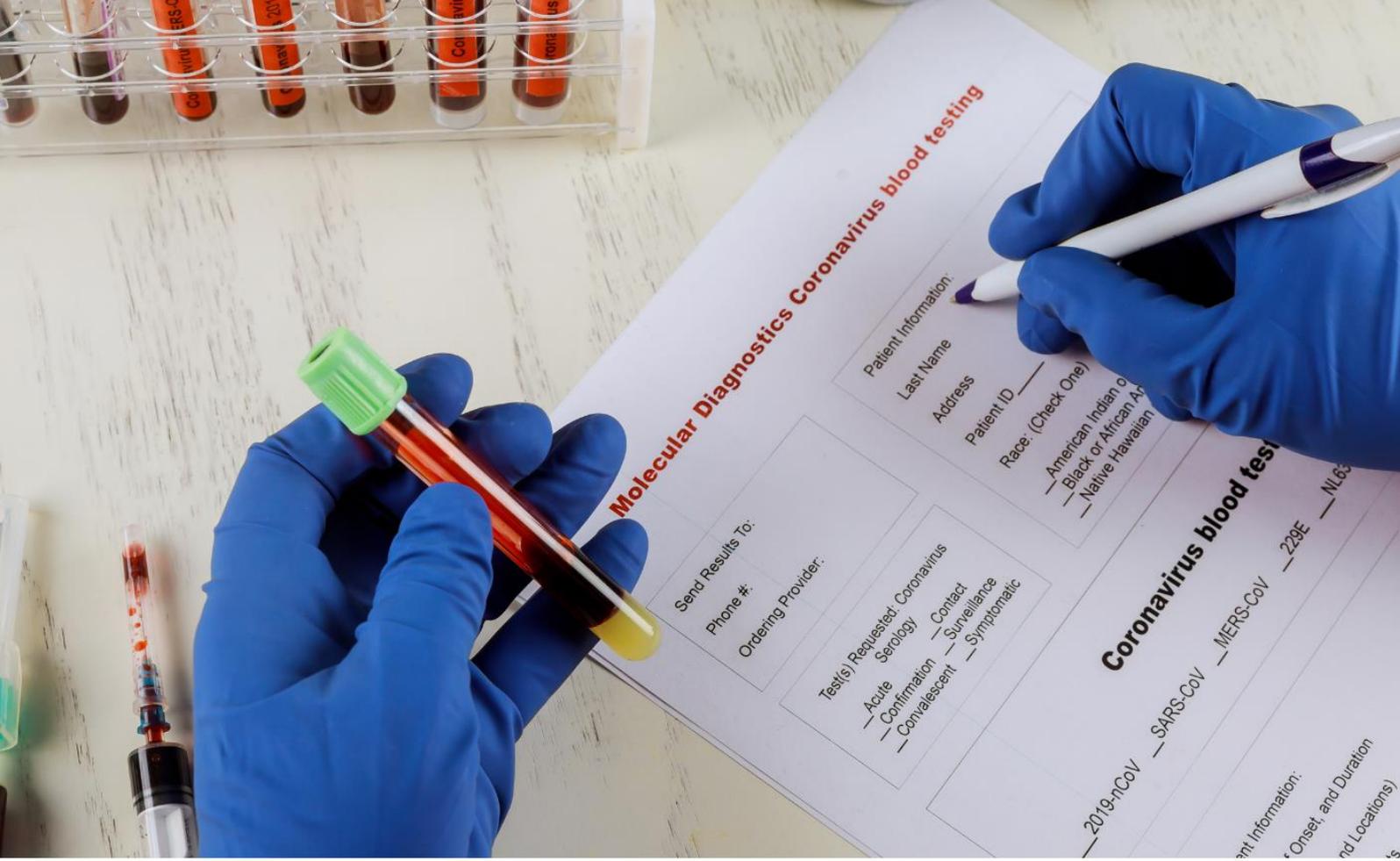
ELSO; Membro da equipe de apoio”CISM”(*Critical Incident Stress Management*) da UTIP *Stollery Children’ Hospital*. Dr. Daniel Garros tem publicações a respeito de Ética, Cuidados de final de vida, Bem estar profissional, Sofrimento moral, Cuidado paliativo na UTIP, ECMO, Suporte Ventilatório Invasivo, Uso de Cânula Nasal de Alto Fluxo e COVID-19.



### **Dra. Nilcea Freire**

Graduada em Medicina pela Universidade Federal da Bahia (UFBA); Especialização em Pediatria (SBP) e Terapia Intensiva Pediátrica (AMIB); Pós-graduação *Latu Sensu* em Neurointensivismo (Hospital Sírio Libanês); MBA Gestão em Saúde (INSPER). Coordenação Médica de UTIS Pediátrica: 1. Hospital Geral Roberto Santos (HGRS) Salvador (BA)(2003-2013); 2. Beneficência Portuguesa (Hospital BP de São Paulo) (SP)(2014-2018); 3. Hospital Regional São José dos Campos (HRSJC)-ISG Saúde (2018 – até o presente), Hospital Regional Litoral Norte (HRLN)-ISG Saúde (Fevereiro 2022 até o presente). Coordenação de Residência Médica de UTI Pediátrica (2003-2013). Instrutora do PALS (*Pediatric Advanced Life Support*) até 2013). Médica Assistente Hospital Samaritano(SP). Dra. Nilcea Freire foi Relatora do

Consenso Brasileiro de Ventilação Mecânica em Pediatria em 2008 (Ventilação na Asma) e tem publicações em: Seps e Choque Séptico, Distúrbios do Magnésio, Isquemia cerebral e endotélio, Ventilação na Asma, Pneumonia Associada à Ventilação Mecânica(PAV), Bloqueadores Neuromusculares, Drogas Vasoativas, Ventilação Não invasiva, Suporte Ventilatório Invasivo, Hipertensão Intracraniana, e COVID-19.



**Pantanal Editora**

Rua Abaete, 83, Sala B, Centro. CEP: 78690-000  
Nova Xavantina – Mato Grosso – Brasil  
Telefone (66) 99682-4165 (Whatsapp)  
<https://www.editorapantanal.com.br>  
[contato@editorapantanal.com.br](mailto:contato@editorapantanal.com.br)