

**CENTRO UNIVERSITÁRIO BRASILEIRO – UNIBRA
CURSO DE FISIOTERAPIA**

**LAÍS EDUARDA RAMOS DOS SANTOS
PRÍSCILA AMORIM ARAGÃO SILVA
ROBERTA RAYANNE FERREIRA DOS SANTOS**

**SÍNDROME INFLAMATÓRIA MULTISSISTÊMICA PEDIÁTRICA
TEMPORALMENTE ASSOCIADA A COVID-19: uma revisão integrativa**

**RECIFE
2022**

**LAÍS EDUARDA RAMOS DOS SANTOS
PRÍSCILA AMORIM ARAGÃO SILVA
ROBERTA RAYANNE FERREIRA DOS SANTOS**

**SÍNDROME INFLAMATÓRIA MULTISSISTÊMICA PEDIÁTRICA
TEMPORALMENTE ASSOCIADA A COVID-19: uma revisão integrativa**

Trabalho de conclusão de curso apresentado à
Disciplina TCC II do Curso de Fisioterapia do Centro
Universitário Brasileiro - UNIBRA, como parte dos
requisitos para conclusão do curso.

Orientador(a): Ma. Mabelle Gomes de Oliveira
Cavalcanti

RECIFE
2022

Ficha catalográfica elaborada pela
bibliotecária: Dayane Apolinário, CRB4- 2338/ O.

S237s Santos, Laís Eduarda Ramos dos
Síndrome inflamatória multissistêmica pediátrica temporalmente
associada a COVID-19: uma revisão integrativa / Laís Eduarda Ramos dos
Santos, Priscila Amorim Aragão Silva, Roberta Rayanne Ferreira dos
Santos. - Recife: O Autor, 2022.

29 p.

Orientador(a): Mabelle Gomes de Oliveira Cavalcante.

Trabalho de Conclusão de Curso (Graduação) - Centro Universitário
Brasileiro – UNIBRA. Bacharelado em Fisioterapia, 2022.

Inclui Referências.

1. Síndrome inflamatória multissistêmica. 2. Síndrome de Kawasaki.
3. COVID-19. 4. Pediatria. 5. Doença por coronavírus. I. Silva, Priscila
Amorim Aragão. II. Santos, Roberta Rayanne Ferreira dos. III. Centro
Universitário Brasileiro - UNIBRA. IV. Título.

CDU: 615.8

AGRADECIMENTOS

Eu, Laís Ramos, quero agradecer a Deus e a todos os seres de luz que me regem e guiam para o caminho do bem, que me protegem e me fazem alcançar mais essa graça. Assim como, gostaria de agradecer e dedicar este trabalho ao meu pai, que não está comigo fisicamente, mas se faz presente em todos os momentos, assim como sabia e preparou este caminho para mim.

Agradeço ainda as mulheres da minha vida, minha mãe, minhas avós e a todas as minhas tias que me embalaram no colo e juntas me criaram para ser forte, justa, honesta e próspera. Saibam que tenho um pouco de cada uma de vocês em mim, e que este diploma é por todas nós!

Por fim, agradeço ao meu namorado, que já era meu noivo muito antes de qualquer história amorosa começar. Obrigada por partilhar a vida comigo, por ser meu amigo e acalmar meu coração sempre que necessário.

Eu, Priscila Amorim, primeiramente gostaria de agradecer a Deus, sendo minha maior força nos momentos de angústia e desespero. Sem ele, nada disso seria possível. Obrigada por abençoar o meu caminho durante essa trajetória, por me dar força, paciência e sabedoria.

Agradeço também aos meus pais, que me ensinaram a ter valores e ser a pessoa que sou hoje. Obrigada por nunca terem medido esforços para me proporcionar um ensino de qualidade e por estarem sempre ao meu lado, acompanhando cada uma das minhas dificuldades e vitórias. Grata por todo amor e incentivo, saibam que essa vitória é nossa. Eu amo vocês incondicionalmente!

Por fim, agradeço ao meu namorado, que com seu amor, paciência, ajuda e compreensão, se fez fundamental nos momentos mais difíceis. Ele que sempre acreditou que eu seria capaz, não me deixando desistir dos meus sonhos. Obrigada por sempre estar ao meu lado, meu amor. Eu te amo!

Eu, Roberta Ferreira, quero agradecer primeiramente a Deus por suprir todas as necessidades até o final da graduação. A minha mãe e meu avô por todo amor, suporte e por nunca desacreditar que eu iria conseguir.

Agradeço em especial a minha avó, que hoje não se encontra presente em vida, mas que sempre torceu por mim. E ao meu esposo Breno, por ter me apoiado e nunca ter me deixado sozinha.

Assim como, agradeço aos meus colegas de curso e a convivência durante esse período. Em especial, ao meu amigo Raul, que disponibilizou o seu notebook como suporte para que eu realizasse o trabalho. Agradeço também, às minhas amigas Lais e Priscila, por toda paciência e parceria.

Juntas, nós agradecemos a nossa orientadora, que conduziu o trabalho com paciência e dedicação, sempre disponível a compartilhar seu vasto conhecimento. E aos nossos professores, por todos os conselhos, pela ajuda e paciência com a qual guiaram o nosso aprendizado.

RESUMO

Introdução: A pandemia do novo coronavírus durante o ano de 2019, trouxe consigo novos questionamentos e preocupações para a população de maneira global. Até o presente momento, sabe-se que a doença aflige primariamente a comunidade adulta, entretanto, estudos recentes envolvendo a população pediátrica apontaram o surgimento de uma nova manifestação clínica, associada ao SARS-CoV-2. A Síndrome Inflamatória Multissistêmica (SIM-P), costuma acometer crianças acima de cinco anos de idade, apresentando alguns sintomas característicos que inicialmente foram confundidos com a síndrome de Kawasaki, síndrome do choque tóxico e também a síndrome de ativação macrofágica. **Objetivo:** Elucidar os mecanismos fisiopatológicos a respeito da SIM-P, descrevendo os fatores que a associam ao vírus SARS-CoV-2, assim como, identificar as implicações clínicas que a síndrome ocasiona neste perfil populacional. **Delineamento Metodológico:** Trata-se de uma revisão integrativa, realizada durante o período de agosto a novembro de 2022. A seleção dos artigos foi realizada em três bases de dados, sendo estas o PUBMED, LILACS e SciELO. **Resultados:** Após a identificação de 1.400 artigos através das bases de dados pesquisadas, os estudos foram filtrados de acordo com a análise dos títulos, verificação de duplicatas e exclusão daqueles que não abrangeram os objetivos do estudo, restando 8 obras analisadas e incluídas. A partir do levantamento de dados, apesar da semelhança com outras síndromes, observou-se que a SIM-P apresenta como característica uma desordem no sistema imune em decorrência a infecção por COVID-19. Entende-se ainda que a positividade do vírus acarreta a elevação de marcadores inflamatórios na maioria das crianças. A SIM-P expõe um quadro clínico de febre, dores abdominais, erupções cutâneas e também hiperemia conjuntiva. Podendo ainda, nos casos mais graves evoluir para choque cardiogênico e outras alterações no sistema cardiovascular **Considerações finais:** Em síntese, por consequência de uma resposta imunológica excessiva do organismo, a SIM-P apresenta uma correlação temporal, laboratorial e demográfica com o novo coronavírus.

Palavras-Chave: Síndrome Inflamatória Multissistêmica; Síndrome de Kawasaki; COVID-19; Pediatria; Doença por coronavírus.

ABSTRACT

Introduction: The pandemic of the new coronavirus during the year 2019 brought with it new questions and concerns for the world's population. So far, it is known that the disease primarily afflicts the adult community, however, recent studies involving the pediatric population have indicated the emergence of a new clinical manifestation, associated with SARS-CoV-2. Multisystem inflammatory syndrome (MIS-C) usually affects children over five years of age, presenting some characteristic symptoms that were initially confused with Kawasaki syndrome, toxic shock syndrome and also macrophage activation syndrome. **Objective:** To elucidate the pathophysiological mechanisms regarding the pediatric multisystem inflammatory syndrome, describing the factors that associate it with the SARS-CoV-2 virus, as well as to identify the clinical implications that the syndrome causes in this population profile. **Methodological Design:** This is an integrative review, carried out from August to November 2022. The selection of articles was carried out in three databases, namely PUBMED, LILACS and SciELO. **Results:** After identifying 1,400 articles through the searched databases, the studies were filtered according to the analysis of titles, verification of duplicates and exclusion of those that did not cover the study objectives, leaving 8 works protected and included. From the data collection, despite the similarity with other syndromes, it was found that SIM-P is characterized by a disorder in the immune system due to infection by COVID-19. It should also be understood that the positivity of the virus leads to the emission of inflammatory markers in most children. SIM-P exposes a clinical picture of fever, abdominal pain, skin eruptions and also conjunctival hyperemia. In the most severe cases, it may progress to cardiogenic shock and other alterations in the cardiovascular system. **Final considerations:** In summary, as a result of an excessive immune response by the body, the multisystem inflammatory syndrome has a temporal, laboratory and demographic correlation with the new coronavirus.

Key words: Multisystem inflammatory syndrome; Kawasaki Syndrome; COVID-19; Pediatrics; Coronavirus disease.

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO	08
2	REFERENCIAL TEÓRICO	10
2.1	Síndrome Inflamatória Multissistêmica Pediátrica	10
2.1.1	<i>COVID-19 no Brasil x População pediátrica</i>	11
2.1.2	<i>Incidência e mortalidade da SIM-P na pediatria</i>	12
2.2	Fisiopatologia da SIM-P	14
2.2.1	<i>Manifestações clínicas</i>	16
2.2.2	<i>Síndrome Inflamatória Multissistêmica X Doença de Kawasaki</i>	17
2.3	Diagnósticos e achados clínicos	18
2.4	Tratamento	19
3	DELINEAMENTO METODOLÓGICO	21
4	RESULTADOS	23
5	DISCUSSÃO	27
6	CONSIDERAÇÕES FINAIS	30
	REFERÊNCIAS	31

1 INTRODUÇÃO

No ano de 2019 instaurou-se uma pandemia global, dada através do surgimento de uma doença infecciosa e de alta transmissibilidade, conhecida como Coronavírus ou COVID-19 (WU; CAMPBELL, 2021). De acordo com a Organização Mundial da Saúde (OMS), até março de 2022, mais de 456 milhões pessoas foram afetadas pela COVID-19, apresentando uma média com mais de 6 milhões de óbitos (PATEL, 2022).

O surto do novo coronavírus, também denominado de SARS-CoV-2 tornou-se preocupante a partir do momento que a Síndrome Respiratória Aguda Grave (SDRA) foi dita como uma das principais complicações decorrentes da doença (RAJAPAKSE; DIXIT, 2021). Até o momento é sabido que a COVID-19 afeta de forma grave populações variadas, principalmente adultas acima dos 60 anos de idade ou que apresentam algum tipo de comorbidades como hipertensão arterial sistêmica, diabetes mellitus, obesidade, assim como, problemas do trato respiratório (YAMAMOTO et al., 2020).

De acordo com as estatísticas, crianças e adolescentes fazem parte da menor fração de pessoas contaminadas com o coronavírus, apresentando manifestações leves e uma taxa de assintomáticos entre 15 e 35% (ALSOHIME et al., 2020). Entretanto, no auge da pandemia em abril de 2020, foram descritos casos de uma nova síndrome rara nas crianças e adolescentes que possivelmente foram expostos ao COVID-19 e que tiveram essa associação comprovada mediante sorologia, detecção pelo exame RT-PCR ou por história de contágio (OLCAY et al., 2020).

Denominada como Síndrome Inflamatória Multissistêmica Pediátrica (SIM-P), a doença acontece em dias ou semanas posteriores à infecção pelo vírus. De início, a SIM-P foi confundida com a Doença de Kawasaki (DK), Síndrome do Choque Tóxico e também a Síndrome de Ativação Macrofágica, por apresentar características clínicas correspondentes e que afetam variados sistemas corporais (SANTOS et al., 2022).

De acordo com os estudos, as divergências clínicas entre a SIM-P e a doença de Kawasaki foram expostas, como por exemplo, a idade das crianças, na qual a SIM-P costuma apresentar uma faixa etária acima dos cinco anos de idade, contrariando as características da DK (ZHANG; XU; DU, 2021). A síndrome é uma doença

multissistêmica, conseqüentemente, responsável por afetar ao menos dois órgãos e sistemas. Portanto, foi também observado que os pacientes portadores da SIM-P apresentaram mais queixas gastrointestinais, neurológicas e que progrediram comumente ao choque e disfunções cardíacas quando comparada à DK (SPEROTTO et al., 2021).

Infelizmente não existem registros atualizados sobre a SIM-P no Brasil que informem a epidemiologia da doença de forma clara e coerente (RELVAS-BRANDT et al., 2020). Entretanto, estudos relatam que a idade das crianças afetadas varia de 1 a 14 anos e que em média 59% dos casos afetam o sexo masculino. Sabe-se ainda através das exposições primárias da SIM-P que as crianças de etnia africana ou afrocaribenhas foram repetidamente acometidas pela síndrome (ALGARNI et al., 2022).

Sendo assim, através dos estudos levantados esta revisão integrativa tem como objetivo elucidar os mecanismos fisiopatológicos a respeito da SIM-P, descrevendo os fatores que a associam ao vírus SARS-CoV-2, assim como, identificar as implicações clínicas que a síndrome ocasiona neste perfil populacional.

2 REFERENCIAL TEÓRICO

2.1 Síndrome Inflamatória Multissistêmica Pediátrica

A Síndrome Inflamatória Multissistêmica Pediátrica (SIM-P) é uma condição atípica e potencialmente grave, caracterizando-se por uma resposta inflamatória acentuada e tardia, manifestada em crianças e adolescentes que foram infectadas pelo COVID-19 em torno de 2 a 6 semanas precedentes ao início dos sintomas (KIM; MURTHY; GOLDMAN, 2021).

No início da pandemia ocasionada pela COVID-19, em decorrência ao coronavírus SARS-CoV-2, observou-se que crianças e adolescentes apresentavam sintomas leves e que parte significativa dessa população eram assintomáticas, entretanto, não existiam relatos fidedignos que comprovassem que as mesmas não pudessem desenvolver manifestações clínicas graves e abundantes de acordo com a progressão da doença (FONTES et al., 2021). Nos primeiros momentos de 2020, época em que houve um aumento nos casos de COVID-19 por volta de toda Europa, foi constatado um acréscimo no número de crianças hospitalizadas com uma doença grave, na qual apresentavam sintomas característicos de inflamação multissistêmica grave (WU; CAMPBELL, 2021).

Em meados de abril de 2020, no Reino Unido, foi relatado o primeiro caso da SIM-P e logo após este alerta outros diversos países registraram o aumento de casos semelhantes (DIORIO et al. 2020). Em decorrência ao momento pandêmico e a falta de estudos exclusivos, inicialmente os casos de SIM-P eram diagnosticados e tratados como DK por apresentarem características fisiopatológicas semelhantes (PARUMS, 2021).

A SIM-P costuma acometer crianças acima de cinco anos de idade, com predomínio por afrodescendentes e possuindo maior taxa de envolvimento cardíaco (MARTINS et al., 2020). Além disso, o quadro característico da doença inclui sintomas gastrointestinais, neurológicos, hematológicos, depressão miocárdica e choque (JONAT et al., 2021).

Ademais, a síndrome é caracterizada por apresentar febre alta e persistente como indícios iniciais. Por se enquadrar como multissistêmica, a SIM-P apresenta sinais e sintomas responsáveis por acometer vários sistemas, causando graves

manifestações gastrointestinais, dermatocutâneas, neurológicas e cardiovasculares. (HOSTE; PAEMEL; HAERYNCK, 2021). Sendo incumbida de atingir ao menos dois órgãos e sistemas, a SIM-P provoca uma hiperinflamação sistêmica e provocando uma disfunção orgânica multissistêmica (GARCÍA-SALIDO et al., 2020).

De acordo com as estatísticas, o envolvimento cardíaco ocorre em 67-80% dos casos, apresentando disfunção ventricular, aneurismas de artéria coronária, anormalidades de condução e arritmias, que podem ocorrer ao longo do curso e gravidade da doença (MATIC, 2021). Os sintomas respiratórios também são comuns, estando presente em cerca de 32% a 65% dos casos, na sua maioria de forma leve (ALSAIED et al., 2021). Na qual os pacientes apresentam uma significativa elevação dos marcadores inflamatórios e o quadro clínico pode progredir para choque e coagulopatia (RELVAS-BRANDT et al., 2021).

2.1.1 COVID-19 no Brasil x população pediátrica

Em dezembro de 2019 na China, a cidade de Wuhan, mais precisamente localizada na província de Hubei, foi atingida por um surto de pneumonia com etiologia não identificada. Entretanto, no início do contágio todos os casos estavam possivelmente associados a um mercado de frutos do mar e animais vivos, também em Wuhan (CALVO et al., 2020).

Em janeiro de 2020, cientistas e autoridades chinesas divulgaram a informação de um novo vírus circulante, da família do Coronaviridae, sendo este denominado de novo coronavírus ou SARS-CoV-2, caracterizando-se como agente etiológico de uma doença denominada COVID-19 (NIKOLOPOULOU; MALTEZOUN, 2021).

Com o avanço desenfreado dos casos, em março de 2020 a Organização Mundial de Saúde (OMS) declarou que estávamos vivendo em uma pandemia global causada pelo SARS-CoV-2, ocasionador de uma nova Síndrome Respiratória Aguda Grave (MARQUES et al., 2021). Desde então, foram colocados em prática estudos que apresentassem e educassem a população sobre o contágio do vírus, por conseguinte, o próprio é transmitido mediante contato ou inalação de partículas de uma pessoa contaminada ou por superfícies já infectadas (KABEERDOSS et al., 2021).

O Brasil foi caracterizado como epicentro da COVID-19 na América do Sul e considerado o segundo país com mais casos de infecção e óbitos do mundo (PRATA-BARBOSA et al., 2020). Levando em consideração a transmissão frenética dos casos acarretados pelo novo coronavírus, em 20 de julho de 2020 foram contabilizados mais de 14 milhões de casos e 605 mil mortes ao redor de todo o mundo. Todavia, neste mesmo momento o Brasil alcançou mais de 2 milhões de pessoas contaminadas e registrou mais de 80 mil brasileiros mortos durante a pandemia (YAMAMOTO et al., 2020).

A COVID-19 apresenta um amplo conjunto de sintomas clínicos, que quando presentes são caracterizados através da febre, tosse, astenia, anosmia, coriza, perda do paladar e cefaleia. Além disso, nos quadros considerados mais graves, uma das primeiras manifestações é a dificuldade para respirar, sendo esta na maioria das vezes associada ao quadro febril e também aos distúrbios gastrointestinais (FERREIRA, 2021).

De maneira oposta aos adultos, os indicativos de infecção por COVID-19 nas crianças estão descritos como sintomas leves e com o menor risco de hospitalização (NIKOLOPOULOU; MALTEZOUN, 2021). Assim sendo, os estudos demonstraram que as crianças são sim vulneráveis à infecção pelo SARS-CoV-2, contudo, a maioria delas se comporta de forma assintomática e representam apenas 14% de todos os casos confirmados de COVID-19 (MARQUES et al., 2021).

No entanto, durante abril de 2020, observou-se que crianças apresentaram uma resposta inflamatória sistêmica de grande significado para o momento pandêmico. Inicialmente os sintomas foram associados a DK, mas com os estudos, a nova afecção foi intitulada como SIM-P, tornando-se mais uma das características clínicas da Covid- 19 (FALQUETO et al., 2021).

2.1.2 Incidência e mortalidade da SIM-P na pediatria

A pandemia do novo coronavírus trouxe consigo inúmeros desafios a nossa sociedade atual e dentre eles, uma nova forma de convivência. De acordo com os relatos, acredita-se que o vírus acomete as crianças de forma majoritariamente leve, não provocando maiores danos. Entretanto, em abril de 2020 houve um determinado aumento de casos onde crianças começaram a apresentar inflamação sistêmica associada a infecção por SARS-CoV-2 (FALQUETO et al., 2021).

O caso primário foi descrito pela Sociedade de Pediatria do Reino Unido, que divulgou o primeiro aviso sobre crianças na faixa etária de 4 a 17 anos apresentando a nova manifestação clínica. Logo após isso, outros inúmeros países começaram a relatar o mesmo. A associação com a COVID-19 se dá pelo fato das crianças acometidas testarem positivo ao RT-PCR e ao exame sorológico, apresentando anticorpos para o vírus (MARTINS et al., 2020).

Em maio de 2020, os centros de controle e prevenção de doenças (CDC) dos Estados Unidos anunciaram um comunicado a comunidade global da saúde, descrevendo uma definição exata da SIM-P e pedindo para que os médicos notificassem os casos considerados suspeitos diretamente as autoridades locais responsáveis pelo sistema de saúde (MILLER et al., 2021). No geral, a SIM-P é caracterizada por apresentar um quadro de febre alta e contínua, acometendo também outros sistemas, como por exemplo alterações gastrointestinais, manifestações mucocutâneas, circulatórias e sintomas respiratórios. Além disso, promove a elevação dos marcadores inflamatórios, resultando em choque e coagulopatia (NAKRA et al., 2020).

De acordo com as estatísticas, nos Estados Unidos até o início de janeiro de 2021 já havia a citação de 1.659 casos confirmados de SIM-P, com índice de 26 mortes. Os casos costumam ocorrer entre 2 a 4 semanas após a infecção por Covid-19 em crianças que apresentam faixa etária até os 17 anos, com média de 8 anos de idade. Os pacientes do sexo masculino apresentam mais acometimento, aproximadamente 57%. Em relação a Região, as crianças hispânicas disparam na frente em 70% dos casos (CAMPOS et al., 2021).

No Brasil, o monitoramento meticuloso da síndrome inflamatória sistêmica aconteceu em meados de julho de 2020 pela Secretaria de Vigilância em Saúde do Ministério da Saúde. De acordo com os dados registrados, o Brasil apresentou a notificação de 1.082 casos suspeitos em 2020, onde 60,2% tiveram o diagnóstico de SIM-P confirmados e em torno de 40% dos mesmos resultaram em óbitos. Ainda em 2020, a incidência no Brasil era descrita como 1,1 caso a cada 100 mil habitantes com a faixa etária menor há 20 anos (RELVAS-BRANDT et al., 2020).

De acordo com os estudos demográficos, o maior número de óbitos no Brasil foi associado ao sexo feminino, na região Sudeste do país, com uma média de 54,11%

dos casos confirmados. Entretanto, foi apresentado que o risco de morte por SIM-P associada a COVID-19 é de 5,29 vezes maior em adolescentes, quando correlacionadas a crianças de 0 a 4 anos de idade (BARROS et al., 2022).

Por fim, em 16 de abril de 2022 a Secretaria de Saúde do Brasil notificou 2.927 novos casos suspeitos de SIM-P. Desses, 1.703 equivalente a 57% tiveram o diagnóstico confirmados e 113 caminharam para o óbito (DULFORT et al., 2020).

2.2 Fisiopatologia da SIM-P

Os fatores e justificativas fisiopatológicas quanto a SIM-P ainda não são completamente compreendidos pela ciência, entretanto, considera-se que seja uma manifestação pós-infecciosa associada ao vírus SARS-CoV-2, acontecendo de 2 a 4 semanas em seguida ao pico da COVID-19 para a demonstração dos primeiros sintomas. Sendo esta teoria comprovada através do alto percentual de pacientes que apresentaram soropositividade ao exame para diagnóstico (KAUSHIK et al, 2020).

Para melhor entendimento sobre a fisiopatologia da SIM-P é necessário a compreensão sobre a COVID-19 e sua patogênese, afinal as duas estão ligadas por determinados mecanismos. O SARS-CoV-2 faz parte da família dos coronavírus, obtendo RNA de fita simples sentido positivo em sua composição, envelopado de forma globular e tem seu período de incubação em torno de 3 a 14 dias (ALSOHIME et al., 2020). Além disso, em comparação aos outros vírus, é propagado entre os humanos através de gotículas e aerossóis contaminados ou em superfícies que contenham o agente infeccioso (RAJAPAKSE; DIXIT, 2021).

O SARS-CoV-2 possui uma elevada compatibilidade com os receptores transmembranares das células da enzima conversora de angiotensina 2 (ACE2). Em prol a isto, a principal entrada do vírus nas células epiteliais está relacionada a sua ligação com a ACE2, permitindo acesso aos pneumócitos do tipo II nos pulmões, ao intestino através dos enterócitos, coração e os rins (VARGA, et al., 2020). Essa entrada acontece transversalmente a ligação da proteína S (spike) com o receptor da enzima conversora de angiotensina da célula hospedeira, iniciando após isso a sequência de replicação viral (YMAMOTO et al., 2020).

A SIM-P é um distúrbio grave em pacientes pediátricos, associado temporalmente a COVID-19 e que assim como a mesma, não apresenta mecanismos

fisiopatológicos completamente validados pelos pesquisadores (VELLA; ROWLEY, 2021). Entretanto, sabe-se que os fatores de risco estão ligados a infecção por SARS-CoV-2, idade, carga viral, imunidade e comorbidades crônicas (BARADARAN et al., 2020).

De acordo com as informações validadas até hoje, a SIM-P ocorre a partir de mecanismos como: efeitos diretos do vírus através de infecção ativa, desordem do sistema imune tempos após a infecção por COVID-19 e por último, a combinação dos dois fatores acima (CAMPOS et al, 2021).

Todavia, pesquisas imunohistoquímicas revelaram a penetração de plasmócitos IgA positivo nos tecidos inflamados, além da presença de elementos virais nos neutrófilos, confirmando outra vez a teoria sobre infecção pelo vírus (DOLHNIKOFF et al., 2020). É sabido que a proteína viral S comporta-se como superantígeno, codificando uma sequência perto do seu local de clivagem em S1/S2 similar a endotoxina estafilocócica B superantigêna (SEB) que possui uma alta afinidade para união com os receptores de célula T (TCRs) se tornando responsável por iniciar a ativação descontrolada do sistema imune inato, causando uma tempestade de citocinas, sendo semelhante a Covid-19 (RIVAS et al., 2021).

Em resultado a isso, a ideia mais aceita atualmente é que durante a infecção ativa das células e macrófagos pelo SARS-CoV-2 acontece um determinado incentivo da redução dos níveis de citocinas antivirais e o aumento da produção de citocinas inflamatórias, como a interleucina, resultando em uma hiperinflamação através da liberação desses mediadores (FERREIRA et al., 2021).

Entretanto, a probabilidade da SIM-P ocorrer por predisposição genética também vem sendo posta em consideração. É apresentado que existe um atraso da SIM-P na curva pandêmica a partir do momento que se encontra uma pequena porção de casos com COVID-19 ativo, quando comparados com uma alta quantidade de anticorpos positivos nos exames, deixando exposto que a síndrome inflamatória não acontece através do vírus direto (JIANG et al., 2020).

2.2.1 Manifestações clínicas

Contrariando a narrativa dos baixos índices de sintomas graves em crianças com COVID-19, o quadro clínico da SIM-P apresenta uma divergência evidente

(SHARMA et al., 2021). A SIM-P é especificada como uma inflamação sistêmica que altera variados aparelhos corporais, englobando os sistemas cardiovascular, neurológico, respiratório, gastrointestinal e também tegumentar (TAKIA et al., 2021).

A febre é um dos primeiros e principais sintomas da inflamação, se mostrando presente em praticamente 100% dos casos externados na literatura. Ademais, os sintomas gastrointestinais são extremamente comuns no quadro clínico da SIM-P, podendo promover dor abdominal, êmese e diarreia em até 90% dos casos (NOGUEIRA et al., 2022).

As manifestações cutâneas são habituais a esses pacientes, apresentando exantema em 60% da população pediátrica afetada. Seguido a isto, a conjuntivite aflige 56% das crianças e as alterações na mucosa oral apresentam em média 42% de acometimento. Outra situação grave, entretanto, comum, são as alterações hematológicas que afetam em média 80% do público apresentando quadros de linfopenia, trombocitopenia, anemia e neutrofilia (WU; CAMPBELL, 2021).

Levando em consideração o sistema cardiovascular, cerca de 80% das crianças foram comprometidas pela instabilidade cardíaca, apresentando disfunção ventricular, arritmias, miocardite e aproximadamente 50% dos casos evoluindo de maneira crítica para choque súbito, necessitando de substância vasoativas e oxigenação por membrana extracorporal (SPEROTTO et al., 2021). Em conjunto a isto, o cenário respiratório dos pacientes acometidos pela síndrome é menos frequente quando associados a COVID-19, entretanto, quando manifestados costumam apresentar taquipneia, hipoxemia e em casos graves insuficiência respiratória aguda grave associada a infiltrados pulmonares, podendo ser ocasionado pelo desconforme hemodinâmico (WASEEM et al., 2021).

Além disso, o sistema neurológico também entra na relação dos conjuntos afetados pela síndrome, neste caso o comprometimento do sistema nervoso central pode acarretar acidente vascular encefálico, lesões desmielinizantes, rebaixamento do nível de consciência, encefalopatia cerebral e ainda promover atraso do desenvolvimento motor para engatinhar ou andar (BLATZ; RANDOLPH, 2022).

2.2.2 Síndrome Inflamatória Multissistêmica X Doença de Kawasaki

A doença de Kawasaki (DK) caracteriza-se por uma vasculite sistêmica aguda que aflige majoritariamente as crianças do sexo masculino, menores de 5 anos e apresenta maior incidência entre os descendentes asiáticos (CARVALHO et al., 2021). Ainda não apresenta etiologia definida, todavia, acredita-se que tenha origem infecciosa ou por fatores genéticos e imunológicos (AGARWAL; AGRAWAL, 2017).

A DK acomete predominantemente vasos sanguíneos de médio calibre, podendo causar complicações como aneurisma de artéria coronária (SINGH; JINDIAL; PILANIA, 2017). O aneurisma pode ocorrer em até 15% dos pacientes com Kawasaki, contrariando a SIM-P, onde os casos ocorrem com menos frequência (WASEEM et al., 2022). Além disso, as manifestações gastrointestinais são raras na DK, mas apresentam-se bastante comuns na SIM-P (KABEERDOSS et al., 2021).

O alto índice inflamatório ocorre em ambos os casos, tanto na SIM-P como na DK, contudo, na DK a elevação é moderada quando comparada aos marcadores inflamatórios da SIM-P, apresentando ampliação nos níveis de PCR, PCT e IL-6, sendo mais de 350 vezes, 16 vezes e 3 vezes respectivamente (ZHANG; XU; DU, 2021).

A trombocitose é uma característica da DK, onde pacientes apresentam hiperplaquetose $>450.000/mcL$, já nos pacientes com SIM-P apresentam $<150 \times 10^9/L$, por outro lado a linfopenia é presente em 37-81% dos casos de SIM-P, além de ter a ferritina e dímero D altamente elevados, achados incomuns nos pacientes com DK (ZHANG; XU; DU, 2021). Outra característica dos pacientes com SIM-P é a elevação exorbitante dos marcadores de lesão cardíaca, incluindo troponina T e péptido natriurético cerebral (BNP) (ALSAIED et al., 2021). Entretanto, na DK esses achados em relação a inflamação são ligeiramente aumentados, esclarecendo assim a teoria que as crianças com SIM-P são mais propícias aos comprometimentos cardíacos (ZHANG; XU; DU, 2021).

2.3 Diagnósticos e achados clínicos

Ao que diz respeito ao diagnóstico da SIM-P, foram adotados alguns critérios para auxiliar na identificação da doença (CATTALINI et al., 2021). Em maio de 2020, a Organização Mundial de Saúde estabeleceu os parâmetros que facilitam a definição da doença, na qual inclui: criança ou adolescente entre 0-19 anos apresentando febre de 3 dias ou mais e dois dos seguintes: rash ou conjuntivite bilateral não purulenta,

sinais de inflamação muco-cutânea, hipotensão ou choque, disfunção miocárdica, anomalias de coronárias e evidências de coagulopatia. Somado a isto, adentra ainda na lista os problemas gastrointestinais agudos como: diarreia, vômitos ou dor abdominal (NOGUEIRA et al., 2022).

Além disso, também é levado em consideração a elevação dos marcadores inflamatórios, sendo eles VHS, PCR e procalcitonina, sem outra causa óbvia de inflamação por infecção, incluindo sepse bacteriana e síndrome do choque tóxico estreptocócica ou estafilocócica (MATIC, 2021).

Uma grande parte dos pacientes demonstravam anticorpos neutralizantes para o vírus SARS-CoV2. Assim como, aumento dos anticorpos IgG, quando comparados ao IgM, indicando uma infecção passada. Desta forma, as evidências de COVID-19 através de exames RT-PCR, sorologia ou teste de antígeno, juntamente com relato de contato do paciente com a COVID- 19 tornam-se indispensável (HENDERSON; YEUNG, 2021).

De modo geral, é necessário ter a confirmação da infecção pelo SARS-CoV-2, soroconversão ou exposição ao COVID-19 nas últimas quatro semanas antes do início dos sintomas, além dos traços e alterações laboratoriais (HOSTE; PAEMEL; HAERYNCK, 2021).

Uma volumosa parte dos pacientes com SIM-P apresentam evidências de inflamação no teste sorológico, geralmente os marcadores que determinam o nível da inflamação da Síndrome multissistêmica incluem a procalcitonina, proteína c-reativa (PCR), D-dímero, ácido láctico desidrogenase, taxa de sedimentação de eritrócitos (VHS) e ferritina. Juntamente a isto, apresentam também a contagem elevada de glóbulos brancos, enzimas cardíacas e os baixos níveis de plaquetários (WASEEM et al., 2021).

Conforme o quadro clínico desses pacientes, a evolução para a forma grave da doença acontece de maneira repentina, podendo ocasionar disfunções cardiorespiratórias, hematológicas e renais (SCHVARTZ et al., 2020). Em consequência a isto, são encaminhados a emergência ou para unidade de terapia intensiva para monitorização. No entanto, muitas vezes o diagnóstico não é definido na admissão, sendo necessário exame sorológico, RT-PCR, dentre outros exames laboratoriais de imagem para vigilância hospitalar (CARVALHO et al., 2021).

2.4 Tratamento

As evidências relacionadas ao tratamento da SIM-P são escassas até o momento, mas sabe-se que para determinar a melhor abordagem terapêutica os pacientes precisam de uma equipe multidisciplinar e admissão em hospitais com porte para proporcionar unidades de terapia intensiva pediátrica e atendimentos emergenciais (MCMURRAY et al., 2020).

Levando em consideração a semelhança dos sinais e sintomas clínicos da SIM-P com a DK, uma grande parcela desses pacientes é tratada com protocolos terapêuticos considerados padrão ouro para DK (CATTALINI et al., 2021). O início do tratamento deve ser focado em minimizar os sintomas presentes e evitar maiores complicações. Ademais, os pacientes que dão entrada nos serviços de saúde com suspeita de SIM-P costumam ficar em isolamento devido ao risco de infecção ativa pelo vírus SARS-CoV-2, já que as estatísticas apontam que em média 30% dos pacientes apresentam RT-PCR positivo na apresentação da doença (CAMPOS et al., 2021).

Recentemente o American College of Rheumatology (ACR) publicou diretrizes que padronizam o tratamento da SIM-P recomendando a utilização de imunoglobulina intravenosa (IVIg) e/ou corticosteróides em altas doses como tratamento inicial. Ainda assim, cerca de 30-80% dos pacientes não respondem a IVIg isoladamente, necessitando de terapia imunomoduladora adjuvante para controlar a inflamação (CAMPOS et al., 2021). Normalmente, a explicação para a definição desses protocolos está dividida em alguns objetivos, sendo eles: o cuidado para manter a homeostase hidroeletrolítica, a estabilização da pressão arterial, o tratamento e controle de infecções bacterianas e a diminuição dos sintomas gerais (MCMURRAY et al., 2020).

Cerca de 50% dos casos de SIM-P apresentam sinais de choque, sendo eles: choque cardiogênico, distributivo ou misto (GOTTILIEB et al., 2021). Geralmente, no choque cardiogênico faz-se necessário a introdução de agentes inotrópicos como adrenalina ou dobutamina. No caso de choque misto, é indicado o uso de noradrenalina para conter a vasoplegia presente. Somado a isto, a utilização dos diuréticos também é fundamental, porém, usado de maneira cautelosa e em casos

graves a indicação da circulação extracorpórea (ECMO) é recomendada (SCHLAPBACH et al., 2021).

Por fim, é extremamente necessário a individualização dos pacientes acometidos pela SIM-P independentemente da padronização da terapia através das diretrizes. A escolha de decisões clínicas e o plano de tratamento necessitam de atualização de acordo com os novos estudos sobre a doença e a intervenção terapêutica precisa ser baseada no consenso da equipe multidisciplinar responsável pela criança (MAHMOUD, 2022).

3 DELINEAMENTO METODOLOGICO

3.1 Desenho e período de estudo

O presente estudo trata-se de uma revisão integrativa, realizada no período de agosto a novembro de 2022.

3.2 Identificação e seleção dos estudos

A etapa de identificação dos estudos pré-selecionados e selecionados foi realizada por três pesquisadores, de modo a garantir um rigor científico. Para a seleção dos artigos que participariam da pesquisa, foi realizada uma busca nas bases de dados Medical Literature Analysis and Retrieval System Online (MEDLINE) via (PUBMED), Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde (LILACS) via Biblioteca virtual em saúde (BVS) e Scientific Eletronic Library Online (SciELO).

Para a estratégia de busca foram utilizados os seguintes Descritores em Ciência de Saúde (DeCS) na língua portuguesa: Síndrome Inflamatória Multissistêmica Pediátrica, Síndrome de Kawasaki, COVID-19, Pediatria e Doença por Coronavírus. Também foram utilizados os seguintes descritores de acordo com o Medical Subject Headings (Mesh): Multisystem Inflammatory Syndrome, Kawasaki Syndrome, COVID-19, Pediatrics e Coronavirus disease.

Os descritores foram combinados utilizando o operador booleano “AND” e “NOT” em ambas as bases de dados, conforme a estratégia de busca descrita no **(Quadro 1)**.

Quadro 1 – Estratégias de busca na base de dados

BASE DE DADOS	ESTRATÉGIAS DE BUSCA
MEDLINE via PUBMED	("Multisystem inflammatory syndrome") NOT ("Kawasaki syndrome") AND ("COVID-19") AND ("Pediatrics")
LILACS via BVS	("Multisystem inflammatory syndrome") AND ("COVID-19") AND ("Pediatrics")
SciELO	("Multisystem inflammatory syndrome") NOT ("Kawasaki syndrome") AND ("COVID-19") AND ("Pediatrics") ("Multisystem inflammatory syndrome") AND ("COVID-19") AND ("Pediatrics")

	("Sars-CoV-2 infection") AND ("Pediatrics") AND ("Multisystem inflammatory syndrome")
--	---

3.3 Critérios de elegibilidade

Para os critérios de inclusão foram selecionados estudos com delineamentos do tipo: estudo de coorte prospectivo, retrospectivo e observacional, constituído por pacientes pediátricos, de ambos os sexos, que apresentaram contato com o vírus SARS-CoV-2, com diagnóstico laboratorial de RT-PCR ou teste sorológico positivo anteriormente para COVID-19, com idade de 0 a 14 anos e que desenvolveram SIM-P. Além disso, os pacientes precisam estar em respiração espontânea no início do estudo, possuindo ou não comorbidades associadas, com ou sem hipertermia e que delineassem como desfechos primários a elucidação da fisiopatologia da SIM-P e a sua associação direta com o coronavírus e os secundários: as implicações da SIM-P no organismo das crianças, a descoberta do tratamento adequado e eficaz, o impacto da doença na taxa de mortalidade infantil e a orientação quanto aos sintomas apresentados.

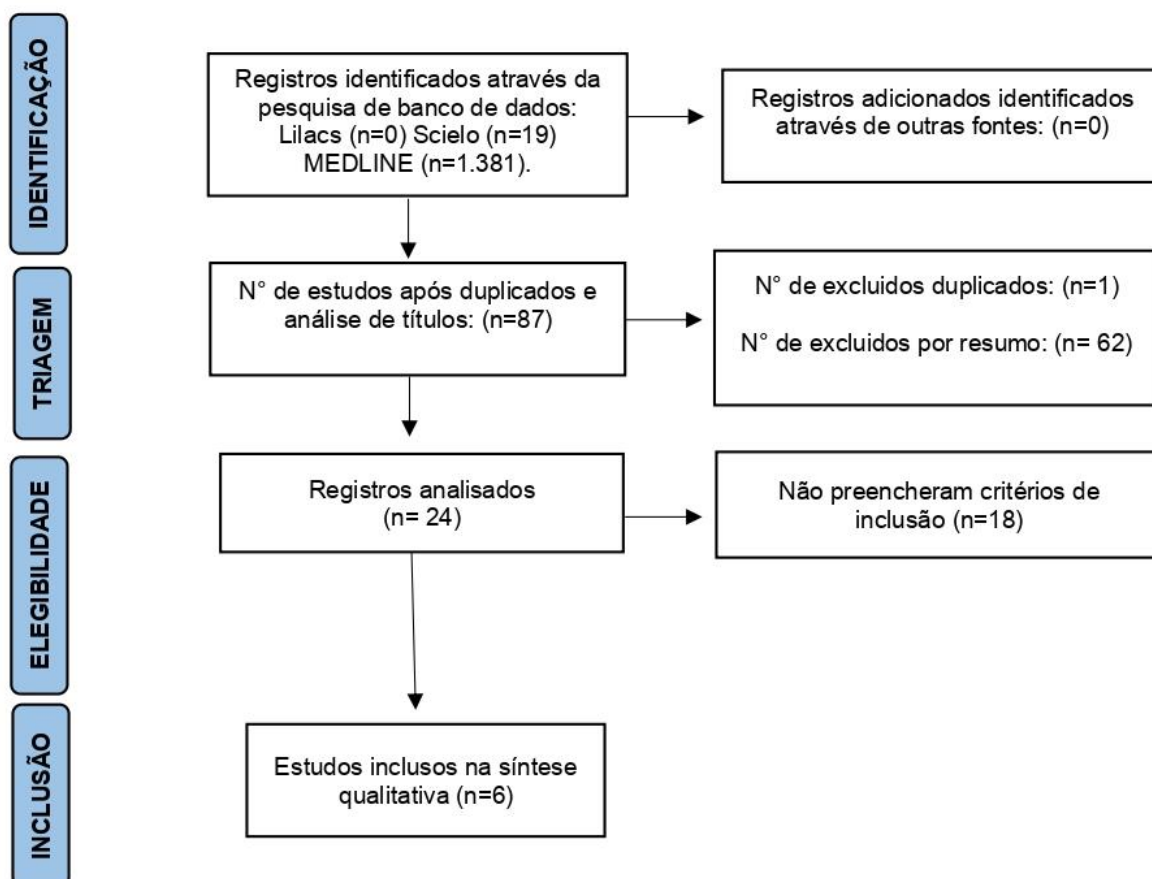
Foram excluídos os estudos em que o paciente estivesse em ventilação mecânica invasiva e não invasiva ou aqueles que apresentassem instabilidade hemodinâmica, crianças diagnosticadas com COVID-19 ativo no momento do estudo, crianças detectadas com o vírus SARS-CoV-2 previamente, mas que não apresentaram inflamação multissistêmica pós COVID-19.

4 RESULTADOS

Após a identificação dos estudos através das bases de dados pesquisadas, foram identificadas um total de 1.400 artigos. Houve uma perda desses estudos após análise dos títulos, pela duplicação em base de dados e por apresentarem temas não abrangentes em relação a nossa busca, de modo que amostra final composta por 6 artigos conforme o fluxograma de seleção exposto na **Figura 1**.

Para a exposição dos resultados foi utilizado o **Quadro 2** que permitiu a organização das informações obtidas em coluna com nome dos autores, ano de publicação, tipo de estudo, amostra, objetivos, coleta de dados, resultados e conclusão.

Figura 1 – Fluxograma de seleção dos estudos



Quadro 2- Características dos estudos incluídos

Autor /Ano	Tipo de estudo	Amostra	Objetivo	Coleta de dados	Resultados	Conclusão
Angurana et al. (2020)	Coorte retrospectivo	N= 122 Idade mediana 7 (4-10) anos	Descrever o perfil clínico-laboratorial e comparar o desfecho da SIM-P em crianças durante as ondas pandêmicas.	Dados coletados através de um banco de dados eletrônico somado a evidência de infecção por SARS-CoV-2.	80,5% apresentavam anticorpos SARS-CoV-2, 29,5% tiveram contato com casos positivos e 5,7% testaram positivo para COVID-19. O Choque foi observado em 48,4% das crianças. Além de, IC e outras alterações coronárias. Houve 6 óbitos.	Baixos níveis de inflamação, choque e alterações coronarianas. Além da menor necessidade de internação em UTIP.
Angurana et al. (2022)	Coorte retrospectivo	N= 40 Idade mediana de 7 (5-10) anos	Descrever as necessidades nos cuidados intensivos e o resultado da SIM-P em crianças.	Os dados obtidos através de estudos nas Unidades de Emergências e UTIP, por meio de achados clínicos e investigações laboratoriais.	66,7% testaram positivo para SARS-CoV-2 e demonstram febre em 97,5%. Além disso, sintomas abdominais, respiratórios e choque.	O envolvimento cardiovascular e choque são características predominantes na fase grave da SIM-P somado a um alto índice de internação.
Awasthi et al. (2022)	Coorte	N= 40 Idade até 12 anos	Expor as características clínicas, achados ecocardiográficos a longo prazo de crianças com SIM-P na Índia.	Obtenção de dados através de prontuário eletrônico, juntamente com análises estatísticas dos mesmos.	Alterações cutâneas, gastrointestinais e respiratórias foram as mais comuns. 58% das crianças precisaram de internação na UTIP, resultando em 2 óbitos.	O prognóstico é primordialmente favorável as crianças e as manifestações apresentam resolução rápida
Butters et al. (2022)	Coorte	N= 68 Idade mediana de 7 anos.	Estimar e descrever a incidência e a clínica de crianças africanas durante quadro de SIM-P.	Os dados coletados através do banco de informações do Hospital responsável pela pesquisa.	A febre foi comum em todos os casos e mais de 65% mostraram hipotensão e dor abdominal. Ademais, 40% precisaram de UTIP.	A SIM-P é uma doença grave na África, afetando desproporcionalmente as crianças negras.
Mishra et al. (2022)	Coorte prospectivo	N= 30 Idade média de 6,7 anos.	Demonstrar as apresentações e os resultados da SIM-P nas crianças	Dados sintomatológicos, demográficos e laboratoriais foram obtidos através de prontuários eletrônicos.	A febre foi encontrada em 100% dos casos e 66,7% seguiram com sintomas abdominais. A permanência na UTIP foi de 3,7 dias	Mesmo com os variados sinais, sintomas e gravidade da SIM-P a maioria dos pacientes apresentaram

			diagnosticadas com a doença.		e 10% das crianças necessitaram de VNI. Não houve óbitos.	resultados precoces satisfatórios.
Torres et al. (2020)	Coorte observacional	N= 27 Idade mediana de 6 anos	Descrever as características clínicas e epidemiológicas de crianças hospitalizadas com SIM-P no Chile.	Dados apanhados de forma demográfica e epidemiológica e taxas laboratoriais.	A infecção por COVID-19 foi confirmada em 22 crianças. 82% exibiram febre e 63% tiveram sintomas intestinais, somado a internação na UTIP em média 12 dias. Não houve óbitos.	A maioria das crianças necessitou de internação em UTIP e todas tiveram evolução clínica favorável.

Legendas: IC= Insuficiência Cardíaca; SIM-P= Síndrome Inflamatória Multissistêmica; UTIP= Unidade De Terapia Intensiva Pediátrica; VNI= Ventilação Não-Invasiva.

Por intermédio de todos os estudos selecionados, foram expostas as principais características fisiopatológicas, laboratoriais e geográficas da SIM-P. As amostras foram compostas por crianças com idade até 14 anos, totalizando um somatório de 644 participantes sintomáticos e diagnosticados para a SIM-P. A maior grade de avaliação, com 122 crianças, através do estudo de Angurana et al., (2020) abordou as necessidades e os cuidados intensivos necessários para as crianças com SIM-P.

A definição da doença, as condutas a serem tomadas e o prognóstico desses pacientes foram abordados em todos os estudos, em divergentes países. As instruções de Butters et al., (2022) são baseadas em descrever a incidência e a clínica de crianças africanas, afirmando que essa população carente e majoritariamente negra é afetada de forma desproporcional a outros países. Assim como, o estudo de Torres et al., (2020) descreve as características clínicas de crianças com SIM-P no Chile, onde a maioria de amostra precisou de internação em UTIP mesmo sem óbitos registrados.

O quadro sintomatológico das crianças afetadas com a síndrome inflamatória apresentou a febre como uma manifestação clássica da doença. Além disso, Angurana et al., (2022) mostra que 80% dos pacientes apresentaram sintomas mucocutâneas, seguidos de problemas respiratórios e abdominais em mais de 50% dos casos. Ademais, a literatura também identifica alterações cardiológicas como características certas da SIM-P.

5 DISCUSSÃO

Os estudos apontam que a SIM-P tem como viés primário a desordem do sistema imune em decorrência a infecção pelo SARS-CoV-2 ou contato direto com pessoas infectadas. Assim como, apresenta um quadro clínico abrangente e característico da doença. A confirmação em relação a isto, aparece no estudo de Angurana et al., (2022) revelando que as crianças diagnosticadas com SIM-P apresentam variados sintomas, podendo evoluir de uma febre ao choque cardiogênico. Todavia, a grande maioria dos pacientes apresentam sintomas considerados comuns, como a dor abdominal, crises de vômitos, erupção cutânea, diarreia e hiperemia conjuntiva.

De acordo com o contexto e as informações globais, as crianças latinas e negras são as mais afetadas pela SIM-P, trazendo questionamentos relacionados a qualidade de vida de populações vulneráveis, segurança, instabilidade econômica e familiar. Em concordância com os dados, Butters et al., (2022) em um estudo na África, reitera que as crianças negras são afetadas desproporcionalmente ao restante da população pediátrica, com risco aumentado em seis vezes em relação a SIM-P quando correlacionadas a crianças brancas. Neste cenário, a história clínica desses pacientes costuma estar em constante evolução, causando necessidade de internação em unidades de terapia intensiva pediátrica (UTIP) para maiores cuidados.

Ainda de acordo com Angurana et al., (2022), existem algumas premissas em relação a patogênese da SIM-P, sendo elas: inflamação autoimune pós infecção; tempestade de citosinas e uma resposta imune desregulada associada ao contágio pelo SARS-CoV-2. Aprofundando-se no contexto fisiopatológico, existe uma correlação ao estudo Torres et al., (2020) onde é afirmado que mais da metade das crianças estudadas precisaram de internamento em alas de UTIP por apresentarem marcadores inflamatórios elevados, como por exemplo, baixos níveis de hemoglobina e albumina, assim como a contagem de plaquetas inferiores aos valores de referência.

Nestes casos, de acordo com a gravidade os pacientes costumam envolvimento coronário, evoluindo com diminuição do débito cardíaco. A positividade do anticorpo IgG para a SARS-CoV-2 somados a ativação celular e a produção de imunocomplexos propiciam a elevação dos marcadores inflamatórios nas crianças. Em consequência a este quadro clínico, ocorre a liberação desenfreada de citosinas

pró-inflamatórias, como por exemplo, a interleucina 1,6 e 8, resultando em uma resposta inflamatória multissistêmica do organismo. A afirmação é ratificada em Angurana et al., (2020) onde os marcadores em relação ao Dímero-D e o PCR são acima de 95%, assim como a ferritina que afeta em média 90% dos casos. Além, disso, esclarece que 85% das crianças necessitaram de internação na UTIP por em decorrência ao nível dos indicadores inflamatórios, apresentando tempo médio de internação de 3 a 7 dias.

O estudo de Awasthi et al., (2022) revela que as crianças diagnosticadas com SIM-P apresentam vários sintomas, podendo evoluir de uma febre ao choque cardiogênico. A grande maioria dos pacientes apresentam sintomas considerados comuns, como a dor abdominal, crise de vômitos, erupção cutânea, diarreia e hiperemia conjuntiva. Do mesmo modo, Misha et al., (2022) mostra que na maioria dos casos os sintomas gastrointestinais estarão presentes, como dor abdominal, vômitos e diarreia. Ele aponta que o estado hiperinflamatório da SIM-P pode desempenhar um papel na patogênese do envolvimento intestinal. Tendo um papel contributivo dos receptores da enzima conversora de angiotensina 2 em sua patogênese, visto que são expressos no intestino, o que permite que o SARS-CoV-2 invada as células gastrointestinais e cause inflamação.

Contudo, apesar do alto índice de crianças apresentando sintomas e indicadores de inflamação, a taxa de mortalidade que afeta essas crianças é baixa. Mishra et al., (2022) demonstra a ausência de óbitos em decorrência da Síndrome inflamatória multissistêmica, independentemente do nível de gravidade estudado pelo mesmo. Entretanto, Ahmed et al (2020) através de uma revisão sistemática, evidenciou que para os casos de SIM-P no Brasil, tiveram idade mediana de 5 anos e a maioria ocorreu em crianças/adolescentes de raça/cor da pele parda e sexo masculino, após o pico de COVID-19 na faixa etária pediátrica. As manifestações clínicas foram diversas e cursaram, majoritariamente, com elevados níveis de marcadores de inflamação, coagulopatia ou disfunção orgânica. A letalidade da SIM-P no Brasil foi de 6,4% em 2020, tendo como fatores associados aos óbitos a presença de saturação de O₂ menor que 95%, sendo a letalidade menor entre os casos com ausência de manchas vermelhas pelo corpo e os que usaram anticoagulantes e imunoglobulinas.

Portanto, pode-se dizer que a SIM-P é uma doença de amplos espectros, entretanto, apresentando prognóstico favorável as manifestações no curso da doença e na recuperação a longo prazo das crianças afetadas, sem maiores sequelas.

6 CONSIDERAÇÕES FINAIS

Em concordância com os resultados obtidos no presente estudo, a SIM-P expõe uma relação temporal, laboratorial e também geográfica com o vírus SARS-CoV-2. A nova síndrome inflamatória caracteriza-se por um conjunto de sinais e sintomas clínicos, potencialmente graves e fatais, que acometem primariamente crianças na faixa etária média de 4 a 10 anos de idade, afetando múltiplos sistemas corporais. As principais manifestações incluem febre, sintomas abdominais, neurológicos, alterações dermatológicas e cardiovasculares, assim como, a evolução para choque cardiogênico, em decorrência a diminuição do débito cardíaco.

Do ponto de vista fisiopatológico, considera-se que a SIM-P é uma ocorrência pós infecciosa, iniciando-se semanas após o quadro sintomático da COVID-19. Em consequência ao descontrole do sistema imune inato, a tempestade de citosinas, uma resposta imunológica excessiva do organismo é ativada, justificando diretamente o quadro clínico abrangente da SIM-P.

Em suma, torna-se de extrema importância que novas pesquisas englobando maiores populações e exatidão metodológica sejam colocadas em prática, visando a padronização de protocolos para diagnóstico e tratamento da SIM-P de forma precoce, abolindo consequências patológicas a longo prazo.

Além disso, faz-se necessário a sugestão de protocolos assistenciais e campanhas de conscientização sobre a síndrome para diferentes populações, propagando conscientização informação de fácil acesso sobre a Síndrome multissistêmica em questão.

REFERÊNCIAS

- AGARWAL, S.; AGRAWAL, D.K. Kawasaki Disease: Etiopathogenesis and Novel Treatment Strategies. **Expert Review of Clinical Immunology**, v. 13, n. 3, p. 247-258, 2017.
- AHMED M, ADVANI S, MOREIRA A, ZORETIC S, MARTINEZ J, CHORATH K, et al. Multisystem inflammatory syndrome in children: a systematic review. **EClinical Medicine**, v. 26, n. 100527, p. 1-16, 2020.
- ALGARNI, A.S. Clinical practice guidelines in multisystem inflammatory syndrome (MIS-C) related to COVID-19: a critical review and recommendations. **World Journal of Pediatrics**, v. 18, n. 2, p. 83-90, 2022.
- ALMEIDA, J.M.; LEÃO, K.A. Multisystem Inflammatory Syndrome in Children (MIS-C): A warning about children's exposure to COVID-19. **Brazilian Journal of Health Review**, v. 5, n.1, p. 907-927, 2022.
- ALSAIED, T. et al. Review of Cardiac Involvement in Multisystem Inflammatory Syndrome in Children. **Circulation**, v. 143, p. 78-88, 2021.
- ALSOHIME, F. et al. COVID-19 infection prevalence in pediatric population: Etiology, clinical presentation, and outcome. **Journal of Infection and Public Health**, v. 13, n. 12, p. 1791-1796, 2020.
- ANGURANA, S.K. et al. Clinico-Laboratory Profile, Intensive Care Needs and Short-Term Outcome of Multisystem Inflammatory Syndrome in Children (MIS-C): Experience during First and Second Waves from North India. **Journal of Tropical Pediatrics**, v. 68, n. 5, p. 1-11, 2022.
- ANGURANA, S.K. et al. Intensive care needs and short-term outcome of Multisystem Inflammatory Syndrome in Children (MIS-C): Experience from North India. **Journal of Tropical Pediatrics**, v. 67, n. 3, p. 1-28, 2021.
- AWASTHI, P. et al. Multisystem Inflammatory Syndrome in Children: Follow-Up of a Cohort from North India. **American journal of tropical medicine and hygiene**, v. 106, n. 4, p. 1108-1112, 2022.
- BARADARAN, A. et al. COVID-19 Associated Multisystem Inflammatory Syndrome: A Systematic Review and Meta-analysis. **Iranian Journal of Allergy, Asthma and Immunology**, v. 19, n. 6, p. 570-588, 2020.
- BARROS, L.A.F. et al. Pediatric inflammatory multisystemic syndrome in Brazil: sociodemographic characteristics and risk factors to death. **Jornal de Pediatria**, p. 1-7, 2022.
- BLATZ, A.M.; RANDOLPH, A.G. Severe COVID-19 and Multisystem Inflammatory Syndrome in Children in Children and Adolescents. **Clinics Review Articles**, v. 38, n. 3, p. 571-586, 2022.
- CALVO, C. et al. Recommendations on the clinical management of the COVID-19 infection by the «new coronavirus» SARS-CoV2. Spanish Paediatric Association working group. **Anales de Pediatría**, v. 92, n. 4, p. 241.e1-241.e11, 2020.
- CAMPOS, L.R. et al. Síndrome inflamatória multissistêmica pediátrica (SIM-P) temporalmente associada a COVID-19: atualização. **Residência Pediátrica**, v. 11, n. 1, p. 1-14, 2021.

- CARVALHO, H.T. et al. Diagnóstico e tratamento da síndrome inflamatória multissistêmica temporalmente relacionada à COVID-19 em adolescente: relato de caso. **Residência Pediátrica**, v. 11, n. 1, p. 1-5, 2021.
- CATTALINI, M. et al. Childhood multisystem inflammatory syndrome associated with COVID-19 (MISC): a diagnostic and treatment guidance from the Rheumatology Study Group of the Italian Society of Pediatrics. **Italian Journal of Pediatrics**, v. 47, n. 24, 2021.
- DIORIO, C. et al. Multisystem inflammatory syndrome in children and COVID-19 are distinct presentations of SARS-CoV-2. **Journal of Clinical Investigation**, v. 130, n. 11, p. 5967-5975, 2020.
- DOLHNIKOFF, M. et al. SARS-CoV-2 in cardiac tissue of a child with COVID-19-related multisystem inflammatory syndrome. **The Lancet Child & Adolescent Health**, v. 4, n. 10, p. 790-794, 2020.
- FALQUETO, L.E. et al. COVID-19 associated multisystem inflammatory syndrome in children mimicking acute appendicitis - how to differentiate and conduct pediatric patients during the pandemic? - Proposal of a management flowchart. **Revista do Colégio Brasileiro de Cirurgiões**, v. 48, 2021.
- FERREIRA, B.W.R.C. et al. Pediatric Multisystemic Inflammatory Syndrome (MIS-P) temporarily associated with COVID-19: a survey of clinical and epidemiological characteristics. **Research, Society and Development**, v. 10, n. 3, p. 1-12, 2021.
- FONTES, L.G.M. et al. Síndrome inflamatória multissistêmica pediátrica (sim-p) na bahia, em 2020. **Revista Baiana de Saúde Pública**, v. 45, n. 1, p. 46-61, 2021.
- GARCÍA-SALIDO, A. et al. Severe manifestations of SARS-CoV-2 in children and adolescents: from COVID-19 pneumonia to multisystem inflammatory syndrome: a multicentre study in pediatric intensive care units in Spain. **Critical Care**, v. 24, n. 666, p. 1-13, 2020.
- GOTTLIEB, M. et al. Multisystem inflammatory syndrome in children with COVID-19. **The American Journal of Emergency Medicine**, v. 49, p. 148-152, 2021.
- HENDERSON, L.A.; YEUNG, R.S.M. MIS-C: early lessons from immune profiling. **Nature Reviews Rheumatology**, v. 17, p. 75-76, 2021.
- HOSTE, L.; PAEMEL, R.V.; HAERYNCK, F. Multisystem inflammatory syndrome in children related to COVID-19: a systematic review. **European Journal of Pediatrics**, v. 180, p. 2019-2034, 2021.
- JIANG, L. et al. COVID-19 and multisystem inflammatory syndrome in children and adolescents. **The Lancet Infectious Disease**, v. 20, n. 11, p. 276-288, 2020.
- JONAT, B. et al. 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. **Pediatric Critical Care Medicine**, v. 22, n. 3, p. 178-191, 2021.
- KABEERDOSS, J. et al. Severe COVID-19, multisystem inflammatory syndrome in children, and Kawasaki disease: immunological mechanisms, clinical manifestations and management. **Rheumatology International**, v. 41, p. 19-32, 2021.

- KAUSHIK, A. et al. A Systematic Review of Multisystem Inflammatory Syndrome in Children Associated With SARS-CoV-2 Infection. **The Pediatric Infectious Disease Journal**, v. 39, n. 11, p. 340-346, 2020.
- KIM, M.M.; MURTHY, S.; GOLDMAN, R.D. Post-COVID-19 multisystem inflammatory syndrome in children. **Canadian Family Physician**, v. 67, n. 8, p. 594-596, 2021.
- LOPEZ, P.P. et al. Multisystemic Inflammatory Syndrome in Children From the South of Colombia: One Year of Experience. **Frontiers in Pediatrics**, v. 10, n. 838922, p. 1-8, 2022.
- MAHMOUD, S. et al. Treatment of MIS-C in Children and Adolescents. **Current Pediatrics Reports**, v. 10, n. 1, p. 1-10, 2022.
- MARTINS, G.M.V. et al. Síndrome inflamatória multissistêmica pediátrica associada ao covid-19. **Revista Científica da Faculdade de Medicina de Campos**, v. 15, n. 3, p. 77-81, 2020.
- MATIC, K.M. SARS-CoV-2 and Multisystem Inflammatory Syndrome In Children (MIS-C). **Current Problems in Pediatric and Adolescent Health Care**, v. 51, n. 4, p. 1-6, 2021.
- MARQUES, S.H.H. et al. Differences in children and adolescents with SARS-CoV-2 infection: a cohort study in a Brazilian tertiary referral hospital. **Clinics**, v. 76, n. 3488, p. 1-8, 2021.
- MCMURRAY, J.C. et al. Multisystem Inflammatory Syndrome in Children (MIS-C), a Post-viral Myocarditis and Systemic Vasculitis—A Critical Review of Its Pathogenesis and Treatment. **Frontiers in Pediatrics**, v. 8, n. 626182, 2020.
- MILLER, A.D. et al. Multisystem Inflammatory Syndrome in Children—United States, February 2020–July 2021. **Clinical Infectious Diseases**, v. 75, n. 1, p. 1165-1175, 2022.
- MISHRA, B. et al. Clinical Profile and Outcomes of Multisystem Inflammatory Syndrome in Children: A Multicentric Observational Study. **Cureus**, v. 14, n. 9, p. 1-7, 2022.
- NAKRA, N.A. et al. Multi-System Inflammatory Syndrome in Children (MIS-C) Following SARS-CoV-2 Infection: Review of Clinical Presentation, Hypothetical Pathogenesis, and Proposed Management. **Children**, v. 7, n. 7, p. 1-14, 2020.
- NIKOLOPOULOU, G.B.; MALTEZOUB, H.C. COVID-19 in Children: Where do we Stand? **Archives of Medical Research**, v. 53, n.1, p. 1-8, 2022.
- NOGUEIRA, E.M. et al. Síndrome inflamatória multissistêmica em pacientes pediátricos: uma revisão da literatura. **Residência Pediátrica**, v. 12, n. 3, p. 1-10, 2022.
- PARUMS, D.V. Editorial: COVID-19 and Multisystem Inflammatory Syndrome in Children (MIS-C). **Medical Science Monitor**, v. 27, 2021.
- PATEL, J.M. Multisystem Inflammatory Syndrome in Children (MIS-C). **Current Allergy and Asthma Reports**, v. 22, p. 53-60, 2022.
- PRATA-BARBOSA, A. et al. Pediatric patients with COVID-19 admitted to intensive care units in Brazil: a prospective multicenter study. **Jornal de Pediatria**, v. 96, n.5, p. 582-592, 2020.

- RAJAPAKSE, N.; DIXIT, D. Human and novel coronavirus infections in children: a review. **Paediatrics and International Child Health**, v. 41, n.1, p. 36-55, 2021.
- RELVAS-BRANDT, L.A. et al. Síndrome inflamatória multissistêmica pediátrica: estudo seccional dos casos e fatores associados aos óbitos durante a pandemia de COVID-19 no Brasil, 2020. **Epidemiologia e Serviços de Saúde**, v. 30, n. 4, 2021.
- SANTOS, M.O. et al. Multisystem inflammatory syndrome (MIS-C): a systematic review and meta-analysis of clinical characteristics, treatment, and outcomes. **The Journal of Pediatrics**, v. 98, n. 4, p. 338-349, 2022.
- SCHLAPBACH, L.J. et al. Best Practice Recommendations for the Diagnosis and Management of Children With Pediatric Inflammatory Multisystem Syndrome Temporally Associated With SARS-CoV-2 (PIMS-TS; Multisystem Inflammatory Syndrome in Children, MIS-C) in Switzerland. **Frontiers in Pediatrics**, v. 9, n. 667507, p. 1-14, 2021.
- SCHVARTZ, A.; BELOT, A.; KONE-PAUT, I. Pediatric Inflammatory Multisystem Syndrome and Rheumatic Diseases During SARS-CoV-2 Pandemic. **Frontiers in Pediatrics**, v. 8, n. 605807, 2020.
- SHARMA, C. et al. Multisystem inflammatory syndrome in children and Kawasaki disease: a critical comparison. **Nature Reviews Rheumatology**, v. 17, p. 731–748, 2021.
- SINGH, S.; JINDAL, A.K.; PILANIA, R.K. Diagnosis of Kawasaki disease. **International Journal of Rheumatic Diseases**, v. 21, p. 36-44, 2018.
- SPEROTTO, F. et al. Cardiac manifestations in SARS-CoV-2-associated multisystem inflammatory syndrome in children: a comprehensive review and proposed clinical approach. **European Journal of Pediatrics**, v. 180, n. 2, p. 307-322, 2021.
- TAKIA, L. et al. Updated management protocol for Multisystem inflammatory syndrome in Children (MIS-C). **Journal of Tropical Pediatrics**, v. 67, n. 3, p. 1-13, 2021.
- TORRES, J.P. et al. Multisystem inflammatory syndrome in children (MIS-C): Report of the clinical and epidemiological characteristics of cases in Santiago de Chile during the SARS-CoV-2 pandemic. **International Journal of Infectious Diseases**, v. 100, p. 75-81, 2020.
- VARGA, Z. et al. Endothelial cell infection and endotheliitis in COVID-19. **Lanceta**, v. 395, n. 10234, p. 1417-1418, 2020.
- VELLA, L.A.; ROWLEY, A.H. Current Insights Into the Pathophysiology of Multisystem Inflammatory Syndrome in Children. **Current Pediatrics Reports**, v. 9, n. 8, p. 83-92, 2021.
- WASEEM, M. et al. Síndrome Inflamatória Multissistêmica em Crianças. **Journal of Emergency Medicine**, v. 62, n. 1, p. 28-37, 2022.
- WU, E.Y.; CAMPBELL, M.J. Cardiac Manifestations of Multisystem Inflammatory Syndrome in Children (MIS-C) Following COVID-19. **Current Cardiology Reports**, v. 23, n. 168, p. 1-9, 2021.

YAMAMOTO, L. et al. SARS-CoV-2 infections with emphasis on pediatric patients: a narrative review. **Revista do Instituto de Medicina Tropical de São Paulo**, v. 62, n. 65, p. 1-12, 2020.

ZHANG, Q.; XU, B.; DU, J. Similarities and differences between multiple inflammatory syndrome in children associated with COVID-19 and Kawasaki disease: clinical presentations, diagnosis, and treatment. **World Journal of Pediatrics**, v. 17, n. 4, p. 335, 340, 2021.