

Anna Carolina Bovarêto Silveira<sup>1</sup>  
 Maria Eduarda Dias Maia<sup>1</sup>  
 Letícia de Oliveira Zambeli<sup>1</sup>  
 Vinícius Parma Ruela<sup>1</sup>  
 André Luiz Dornelas Marques Júnior<sup>2</sup>  
 Rosângela Maria de Castro Cunha<sup>3</sup>  
 Vitor Fernandes Alvim<sup>4</sup>

## RESUMO

**Introdução:** Em crianças e adolescentes foi caracterizada a síndrome inflamatória multissistêmica pediátrica (SIM-P) associada à COVID-19. Tal condição resulta em vasculite de médios e pequenos vasos e apresentações clínicas similares ao que ocorre na doença de Kawasaki (DK) classicamente descrita. **Objetivo:** Caracterizar e comparar as manifestações da SIM-P relacionadas à clássica DK, buscando compreender se são entidades distintas ou se são partes de um mesmo espectro. **Material e Métodos:** Foi realizada uma busca na base de dados PubMed de estudos em humanos, publicados no ano de 2020, utilizando-se as palavras chave "COVID-19", "doença pelo coronavírus 19", "infecção pelo SARS-CoV-2", "síndrome de Kawasaki" e "doença de Kawasaki", sendo suas respectivas variáveis consultadas no Medical Subject Heading (MeSH). Foram encontrados 144 artigos e após a aplicação dos critérios de elegibilidade, cinco estudos observacionais foram selecionados para a síntese da revisão. **Resultados:** Dentre os estudos selecionados com base nos critérios de inclusão, 239 pacientes pediátricos foram avaliados. Constatou-se uma faixa etária mais avançada acometida pela SIM-P quando comparada à apresentação clássica da DK. O envolvimento gastrointestinal e a evolução mais grave no que diz respeito a achados ecocardiográficos, além da necessidade de uma segunda linha terapêutica foram marcantes. Por fim, observou-se, a nível laboratorial, uma exuberância de alterações inflamatórias nos pacientes acometidos pela SIM-P em relação aos avaliados com DK fora da conjuntura da epidemia da COVID-19. **Conclusão:** Sugere-se que uma doença inflamatória multissistêmica semelhante à DK esteja associada à infecção por SARS-CoV-2. Ainda não se conhece as consequências da SIM-P a longo prazo, sendo necessária a realização de estudos que elucidem aspectos diagnósticos, prognósticos e terapêuticos.

Palavras-chave: Infecção por Coronavírus; Doença de Kawasaki; Pediatria.

## ABSTRACT

**Introduction:** Pediatric multisystemic inflammatory syndrome (SIM-P) associated with COVID-19 was characterized in children and adolescents. This condition results in medium and small vessel vasculitis and clinical presentations similar to what occurs in the classically described Kawasaki disease (DK). **Objective:** The main objective was to characterize and compare the SIM-P manifestations related to the classic DK, seeking to understand whether they are distinct entities or part of the same spectrum. **Material and Methods:** A search was performed in the PubMed database of studies on humans, published in 2020, using the keywords "COVID-19", "coronavirus 19 disease", "SARS-CoV-2", "Kawasaki Syndrome" and "Kawasaki disease" and their respective variables consulted in the Medical Subject Heading (MeSH). 144 articles were found and after the application of the eligibility criteria, five observational studies were selected for the synthesis of the review. **Results:** Among studies selected based on the inclusion criteria, 239 pediatric patients were evaluated. It was found that an older age group was affected by SIM-P when compared to the classic presentation of DK. Gastrointestinal involvement and a more serious evolution related to echocardiographic findings, in addition to the need for a second therapeutic line, were remarkable. Finally, at the laboratory level, an exuberance of inflammatory alterations were observed in patients affected by SIM-P, different from what appeared in those assessed with DK outside the context of the epidemic of COVID-19. **Conclusion:** It is suggested that a multisystemic inflammatory disease similar to DK is associated with infection by SARS-CoV-2. The long-term consequences of SIM-P are not yet known, and more studies are necessary to elucidate diagnostic, prognostic and therapeutic aspects.

Key-words: Coronavirus Infections; Kawasaki Disease; Pediatrics.

<sup>1</sup>Faculdade de Ciências Médicas e da Saúde de Juiz de Fora - SUPREMA, Brasil.

<sup>2</sup>Faculdade de Medicina, Universidade Federal de Juiz de Fora, Brasil.

<sup>3</sup>Departamento de Clínica Médica, Faculdade de Medicina, Universidade Federal de Juiz de Fora, Brasil.

<sup>4</sup>Departamento de Pediatria, Faculdade de Ciências Médicas e da Saúde de Juiz de Fora - SUPREMA, Brasil.

✉ **Anna Carolina Silveira**

R. do Imperador, 310, São Pedro, Juiz de Fora, Minas Gerais  
 CEP: 36036-464

✉ carolbovaretos@gmail.com

Submetido: 24/09/2020

Aceito: 08/12/2020



## INTRODUÇÃO

Desde a sua descoberta em Wuhan, na China, em 2019, a doença causada pelo novo coronavírus – COVID-19 – foi responsável por mais de 1.200.000 mortes mundialmente.<sup>1,2</sup> A principal complicação relacionada à infecção é a síndrome respiratória aguda grave coronavírus 2 (SARS-CoV-2), que atinge de modo mais frequente a população adulta e idosa, sendo crianças e adolescentes menos vulneráveis a esse desfecho, comumente assintomáticos ou limitados a sintomas leves.<sup>3,4</sup> Embora não seja frequente o acometimento das vias respiratórias nesse grupo de pacientes, foi caracterizada a síndrome inflamatória multissistêmica pediátrica (SIM-P) associada à COVID-19.<sup>5,6</sup> Essa entidade foi descrita em crianças e adolescentes que tiveram o diagnóstico de COVID-19 confirmado por reação em cadeia da polimerase transcriptase reversa (RT-PCR) ou através de sorologia positiva contra o vírus. A fisiopatologia envolve uma resposta inflamatória intensa mediada pela imunidade inata e adaptativa, influenciada pela carga viral e fatores genéticos do hospedeiro, resultando em vasculite de médios e pequenos vasos e apresentações clínicas similares ao que ocorre na doença de Kawasaki (DK).<sup>7</sup>

A DK, já descrita há mais de 50 anos no Japão, possui patogênese ainda desconhecida que também ocasiona doença inflamatória de médios e pequenos vasos em crianças geralmente menores que cinco anos, podendo gerar graves complicações como aneurismas de coronária e, menos comumente, miocardite e pericardite. Além disso, pode manifestar-se como formas graves de choque relacionado à DK ou com critérios para a síndrome de ativação macrofágica (SAM). A SAM é uma complicação rara de doenças autoinflamatórias e autoimunes que se desenvolve em 1,1% a 1,9% dos pacientes com DK, caracterizada por altos níveis de ferritina e de aspartato aminotransferase, além de trombocitopenia.<sup>6</sup> Sabe-se que a DK tem como possível etiologia agentes virais não especificados, incluindo sorotipos já descritos de coronavírus, com concomitante influência genética do hospedeiro na fisiopatologia, ocasionando ativação exagerada da imunidade inata e adaptativa.<sup>8-10</sup>

Em 24 de julho de 2020, por meio da Secretaria de Vigilância em Saúde (SVS), o Ministério da Saúde implantou o monitoramento nacional da ocorrência da SIM-P temporalmente associada à COVID-19, por meio da notificação em formulário padronizado. A implantação da notificação é justificada pelo fato de os fatores de risco, a patogênese, o espectro clínico, o prognóstico e a epidemiologia da SIM-P serem pouco conhecidos e por se tratar de uma doença emergente potencialmente associada à COVID-19. No Brasil, até 22 de agosto de 2020, o Ministério da Saúde foi notificado da ocorrência da SIM-P temporalmente associada à COVID-19 em 197

crianças e adolescentes de 0 a 19 anos, com registro de 14 óbitos.<sup>11</sup>

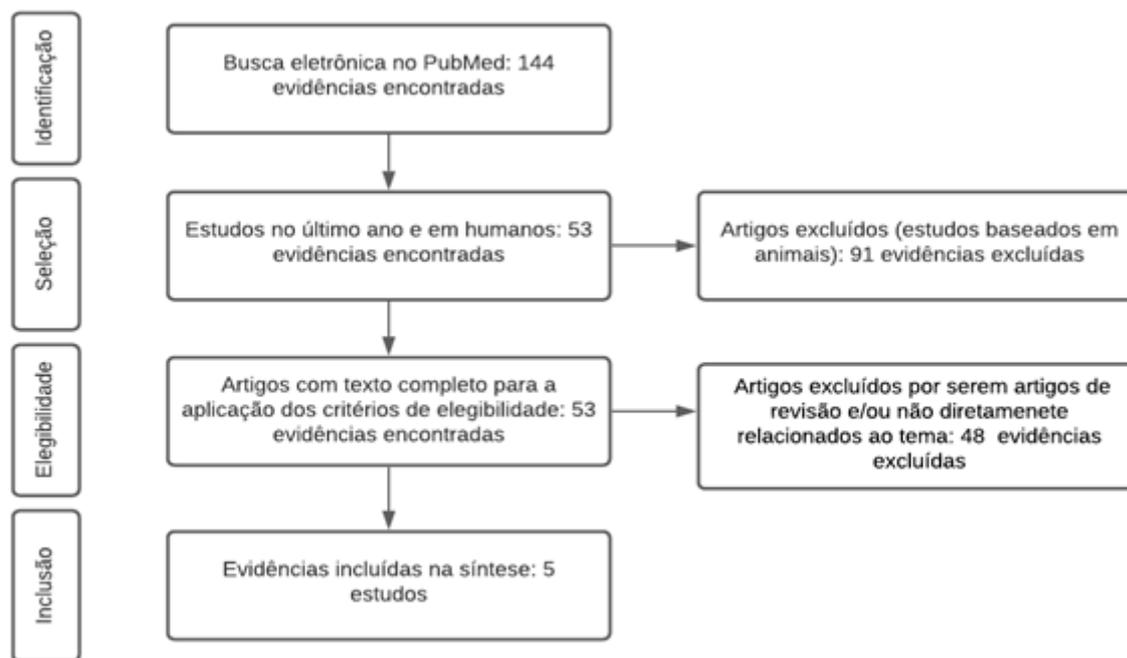
Desse modo, tendo em vista a importância do atual cenário de epidemia mundial de COVID-19 e buscando elucidar aspectos da apresentação da doença em crianças e adolescentes, o objetivo deste trabalho é, através de revisão sistemática na literatura, caracterizar e comparar as manifestações da SIM-P relacionadas à clássica DK. Consequentemente, busca-se compreender se são entidades distintas ou se são partes de um mesmo espectro patológico, tendo como base características da fisiopatologia e evolução natural da doença.

## MATERIAL E MÉTODOS

A finalidade inicial deste estudo foi realizar a avaliação sistemática e a caracterização dos casos pediátricos de infecção pelo novo coronavírus que evoluíram, durante ou após a infecção, para SIM-P. A análise primária se concentrou na idade, sexo, etnia, manifestações clínicas, presença de critérios para o diagnóstico de DK, marcadores laboratoriais de inflamação sistêmica e responsividade à terapia padrão para DK.

Uma estratégia de pesquisa extensiva foi projetada para recuperar todos os artigos publicados até o dia 19 de setembro de 2020 descrevendo a SIM-P e sua similaridade com a DK, combinando os termos genéricos “COVID-19, *coronavirus 19 disease*, SARS-CoV-2 *infection*, *Kawasaki syndrome and Kawasaki disease*”, na base de dados MedLine, seguindo os itens de relatório preferidos para revisões sistemáticas e diretriz de relatório de meta-análises (PRISMA), vide figura 1.<sup>12</sup> De acordo com os padrões de qualidade para relatar revisões sistemáticas e meta-análises de estudos observacionais, sete pesquisadores independentes analisaram os 144 artigos encontrados. Os mesmos investigadores avaliaram independentemente os textos completos dos registros considerados elegíveis para inclusão. Quaisquer discrepâncias foram resolvidas por discussão e consenso.

O risco de viés para estudos observacionais elegíveis (transversais e de caso-controle) foi avaliado de acordo com a diretriz de relatórios *Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology* (STROBE).<sup>13</sup> Dois investigadores atribuíram independentemente um risco geral de viés a cada estudo elegível e, se discordassem, um terceiro revisor foi consultado. Estudos com riscos de viés foram excluídos. Os critérios de inclusão foram estudos observacionais oriundos de centros mundiais no tratamento da COVID-19, baseados em humanos, e atribuídos a crianças e adolescentes com o diagnóstico prévio de COVID-19 pela técnica de RT-PCR, com sorologia IgG positiva ou que tiveram contato com indivíduos diagnosticados com a doença. Foram excluídos estudos não pautados em humanos e que envolveram em sua



**Figura 1:** Fluxograma de seleção do estudo.

amostragem casos não confirmados de COVID-19 ou sem história epidemiológica sugestiva de contágio, totalizando cinco artigos selecionados.

Dois revisores independentes extraíram os dados de cada estudo elegível usando uma planilha de extração de dados padronizada e, em seguida, cruzaram os resultados. Discordâncias entre os revisores em relação aos dados extraídos foram resolvidas por meio de discussão e consenso de um terceiro revisor. As seguintes informações foram extraídas: nome do primeiro autor, data de realização, tipo e origem do estudo, média das idades, sexo das crianças e adolescentes afetados, testes de diagnóstico realizados (RT-PCR e sorologia ELISA), sintomas clínicos, exames laboratoriais (marcadores de atividade inflamatória) e terapias utilizadas.

## RESULTADOS

Foram encontrados 144 estudos que contemplavam pelo menos um dos critérios de inclusão registrados. Aplicados os critérios de exclusão, 91 evidências que apresentavam estudos baseados em animais foram excluídas e, posteriormente, por serem artigos de revisão ou não relacionados diretamente ao tema, 48 estudos foram excluídos desta revisão. Baseado nos critérios de inclusão, cinco estudos observacionais foram selecionados, totalizando 239 pacientes pediátricos com alterações inflamatórias e infecção por SARS-CoV-2, confirmada por RT-PCR, sorologia ou associação epidemiológica com pacientes portadores

da infecção. A tabela 1 sumariza as características dos estudos abordados.

Comparando dois grupos em uma coorte retrospectiva, um composto por 19 pacientes, 12 do sexo feminino e sete do sexo masculino, diagnosticados com DK nos cinco anos que precederam a epidemia local na província de Bérgamo por SARS-CoV-2 e outro formado por 10 pacientes, três do sexo feminino e sete do sexo masculino, diagnosticados após o início da epidemia na mesma localidade. Verdoni et al<sup>14</sup> encontrou uma incidência 30 vezes maior da DK durante a epidemia, a despeito do número de encaminhamentos ter sido aproximadamente seis vezes menor que a média durante o mesmo período. O estudo foi realizado comparando dados de janeiro de 2015 até fevereiro de 2020 com os dados colhidos de fevereiro de 2020 a abril de 2020, após o início da epidemia local. Entre as 19 crianças do grupo pré-epidemia, duas foram testadas para SARS-CoV-2, com resultados negativos. Foram consideradas com DK as crianças que apresentaram o quadro clássico e aquelas que apresentaram um quadro incompleto, mas com exames laboratoriais compatíveis. Do grupo avaliado após início da epidemia, 80% apresentou sorologia positiva, indicando infecção prévia por SARS-CoV-2.<sup>14</sup>

O grupo composto pelos pacientes diagnosticados com SARS-CoV-2 apresentou uma média de idade superior ao do grupo diagnosticado antes da epidemia ( $7,5 \pm 3,5$  anos versus  $3,0 \pm 2,5$  anos,  $p=0,00035$ ), além de ter diferido nos critérios de gravidade. Enquanto no grupo pré-epidemia 10%

**Tabela 1:** Características gerais dos estudos incluídos.

<b>Título</b>	<b>Periódico</b>	<b>Autor</b>	<b>País/Ano</b>	<b>Design</b>
<i>An outbreak of severe Kawasaki-like disease at the Italian epicentre of the SARS-CoV-2 epidemic: an observational cohort study</i>	<i>The Lancet</i>	Verdoni et al <sup>14</sup>	Itália, 2020	Estudo de coorte retrospectivo (n=10)
<i>Paediatric multisystem inflammatory syndrome temporally associated with SARS-CoV-2 mimicking Kawasaki disease (Kawasaki COVID-19): a multicentre cohort</i>	<i>Ann Rheum Dis</i>	Pouletty et al <sup>16</sup>	França, 2020	Estudo de coorte retrospectivo (n=16)
<i>Multisystem Inflammatory Syndrome in U.S. Children and Adolescents</i>	<i>N Engl J Med</i>	Feldstein et al <sup>17</sup>	Estados Unidos, 2020	Estudo prospectivo e observacional (n=186)
<i>Kawasaki-like multisystem inflammatory syndrome in children during the COVID-19 pandemic in Paris, France: prospective observational study</i>	<i>British Medical Journal</i>	Toubiana et al <sup>18</sup>	França, 2020	Estudo prospectivo e observacional (n=21)
<i>Severe clinical spectrum with high mortality in pediatric patients with COVID-19 and multisystem inflammatory syndrome</i>	<i>Clinics (São Paulo)</i>	Pereira et al <sup>19</sup>	Brasil, 2020	Estudo transversal (n=6)

apresentaram alterações ecocardiográficas, 60% dos pacientes do grupo pós-epidemia mostraram anormalidades ao exame (p=0,0089). Além disso, 50% do grupo pós-epidemia apresentaram critérios para síndrome do choque da doença de Kawasaki (SCDK) ou Síndrome de ativação macrofágica (SAM), enquanto nenhum dos pacientes do grupo pré-epidemia

apresentou tais critérios (p=0,021).<sup>14</sup>

Na bioquímica, destaca-se a importante elevação média de ferritina no grupo pós-epidemia quando comparado com o grupo pré-epidemia (1176 versus 187 ng/mL, p=0,0011). Por fim, 70% dos pacientes do grupo pós-epidemia possuíam critérios para Kobayashi  $\geq 5$  (predição de resistência à imunoglobulina isolada,

indicando gravidade),<sup>15</sup> em contraste com apenas 10% do grupo pré-epidemia, sendo o tratamento adjuvante com metilprednisolona necessário em 80% dos casos do primeiro grupo, comparado com apenas 16% do último.<sup>14</sup>

Pouletty et al<sup>16</sup> realizou uma coorte retrospectiva na região de Paris em abril de 2020 que incluiu 16 casos de doença semelhante à DK após infecção por SARS-CoV-2, cuja média de idade era de 10 anos e a razão sexual era de um, sendo que, dos 16 pacientes incluídos no estudo, 10 pacientes preencheram a definição de DK completa. O SARS-CoV-2 foi detectado em 11 casos por RT-PCR, enquanto outros cinco casos documentaram contato recente com um indivíduo RT-PCR positivo para a doença. Uma coorte histórica de pacientes com DK "clássica", realizada entre 2005 e 2020 na mesma região e avaliando 220 pacientes, foi comparada com a coorte realizada durante a epidemia da COVID-19.<sup>16</sup>

Os resultados da coorte atual diferiram do grupo comparador de DK "clássica" por demonstrarem idades mais avançadas de instalação do quadro, observando-se uma média de 10 anos no grupo avaliado durante a epidemia contra uma média de dois anos no grupo avaliado anteriormente à essa ( $p < 0,0001$ ), bem como contagem de plaquetas mais reduzida (188 versus 383 G/L,  $p < 0,0001$ ) e maiores taxas de alterações ecocardiográficas, particularmente miocardite (7/16 versus 3/220,  $p = 0,0001$ ) e pericardite (7/16 versus 15/220,  $p = 0,029$ ). Destaca-se também uma elevação mais exuberante de marcadores inflamatórios no grupo avaliado durante a epidemia em relação àquele avaliado na conjuntura anterior, com destaque para elevações da proteína C reativa ( $p = 0,006$ ).<sup>16</sup>

Uma maior tendência ao acometimento de crianças e adolescentes de descendência afro-caribenha foi observada, dado que 62% dos pacientes avaliados na coorte realizada durante a epidemia da COVID-19 apresentaram tal característica. Contudo, em comparação aos resultados da coorte histórica, na qual 36% exibiam origem afro-caribenha, não foram demonstrados resultados significativos ( $p = 56$ ).<sup>16</sup>

Ademais, apenas cinco pacientes foram tratados com sucesso com uma única infusão de imunoglobulina intravenosa (IgIV), enquanto 10 pacientes necessitaram de uma segunda linha de tratamento, demonstrando maior resistência ao tratamento com imunoglobulina quando relacionado à coorte comparativa (10/16 versus 45/220,  $p = 0,004$ ).<sup>16</sup>

Feldstein et al<sup>17</sup> realizou um estudo observacional prospectivo e retrospectivo entre março e maio de 2020, em centros de saúde pediátrica nos Estados Unidos, objetivando compreender a epidemiologia e o curso clínico da SIM-P e sua associação temporal com a COVID-19. Foram incluídos 186 pacientes de 26 estados distintos com idade média de 8,3 anos, sendo 62% do sexo masculino. No geral, 35 pacientes eram brancos não hispânicos, 46 eram negros não hispânicos, nove

eram de outra raça e não hispânicos, 57 eram hispânicos ou latinos e 41 não declararam raça. A maioria dos pacientes (70%) testou positivo para infecção por SARS-CoV-2 por RT-PCR, teste de anticorpos ou ambos, e 30% tinham uma associação epidemiológica com uma pessoa com COVID-19.<sup>17</sup>

A maioria dos pacientes (71%) demonstrou envolvimento de pelo menos quatro sistemas de órgãos, com destaque para os sistemas gastrointestinal (92%), cardiovascular (80%), hematológico (76%), e respiratório (70%). Quanto ao envolvimento do sistema cardiovascular, destacou-se a necessidade de suporte vasoativo em 48% dos pacientes avaliados. Clinicamente, embora mais de um terço dos pacientes tivessem características clínicas semelhantes à DK, 60% dos pacientes não teriam preenchido os critérios completos ou incompletos para a doença, sendo que pacientes com características semelhantes à DK eram mais propensos a ter menos de cinco anos de idade.<sup>17</sup>

No que tange aos achados laboratoriais, 92% dos pacientes tinham quatro ou mais marcadores laboratoriais indicando inflamação, com destaque para a elevação da velocidade de hemossedimentação ou da proteína C reativa, linfocitopenia, neutrofilia, elevação dos níveis de ferritina, anemia, trombocitopenia ou níveis aumentados de D-dímero, razão normalizada internacional (INR) prolongada ou nível elevado de fibrinogênio.<sup>17</sup>

Quanto ao tratamento, a administração de IgIV foi realizada em 77% dos pacientes, ao passo que 49% dos pacientes receberam corticosteroides, 7,5% receberam inibidores da interleucina-6 (IL-6), como tocilizumabe e siltuximabe, e 13% receberam um inibidor da interleucina-1Ra (anakinra).<sup>17</sup>

Toubiana et al<sup>18</sup> em um estudo prospectivo observacional avaliou 21 crianças e adolescentes com características de DK que foram internados entre abril e maio de 2020 em um hospital universitário em Paris, apresentando idade média de 7,9 anos, sendo 57% pacientes do sexo feminino. Doze pacientes tinham pelo menos um dos pais originários da África Subsaariana ou do Caribe, e três da Ásia. O resultado do teste de RT-PCR para SARS-CoV-2 foi positivo em oito dos 21 pacientes e todos, exceto um deles, apresentaram sintomas sugestivos de infecção pelo SARS-CoV-2. Contudo, anticorpos IgG contra o SARS-CoV-2 foram detectados posteriormente em 90% dos pacientes.<sup>18</sup>

À avaliação clínica, onze pacientes preencheram os critérios completos para DK, enquanto os 10 restantes tinham DK incompleta. Outrossim, a maior parte dos pacientes apresentou sintomas gastrointestinais, principalmente no início da evolução da doença, os quais consistiam, majoritariamente, em dor abdominal aguda, frequentemente associada a vômitos e diarreia (95%). À análise laboratorial todos os pacientes tinham altos níveis de marcadores inflamatórios, incluindo leucocitose com predominância de neutrófilos e altos

níveis de proteína C reativa, procalcitonina e IL-6.<sup>18</sup>

Ademais, todos os 21 pacientes receberam IgIV em altas doses por uma duração média de cinco dias e aspirina em baixas doses, sendo que sete pacientes receberam corticosteroides concomitantes. Posteriormente, cinco pacientes apresentaram resistência à IgIV e foram tratados com uma segunda infusão dessa, sendo quatro também tratados com corticosteroides. Quanto a complicações graves, miocardite foi diagnosticada em 16 pacientes, ao passo que 12 foram considerados portadores da SCDK, 11 necessitaram de ressuscitação com fluidos intravenosos e 15 necessitaram de agentes inotrópicos ou inotrópicos ou vasoativos devido à instabilidade hemodinâmica.<sup>18</sup>

Pereira et al<sup>19</sup> realizou um estudo transversal avaliando os resultados de 66 pacientes pediátricos com SARS-CoV-2 confirmada por laboratório por testes sorológicos ou de RT-PCR em tempo real com ou sem SIM-P entre abril de 2020 e junho de 2020 em São Paulo, Brasil, objetivando expor dados demográficos, manifestações clínicas, anormalidades laboratoriais, condições subjacentes, desfechos e tratamentos em pacientes pediátricos avaliados em ambos os grupos.<sup>19</sup>

Seis pacientes pediátricos com COVID-19 confirmado em laboratório tinham SIM-P (9%) e apresentavam febre, níveis elevados de marcadores inflamatórios e COVID-19 pediátrico grave, necessitando de internação hospitalar. Ademais, a DK incompleta foi observada em um dos seis dos pacientes com SIM-P e a SCDK foi diagnosticada em dois dos seis dos pacientes com SIM-P.<sup>19</sup>

À avaliação clínica, as frequências de diarreia, vômito e/ou dor abdominal no grupo com SIM-P em relação ao grupo sem critérios da síndrome foi significativamente maior (67% versus 22%,  $p=0,034$ ), bem como incidência de hipotensão arterial (50% versus 3%,  $p=0,004$ ) e hipoxemia (83% versus 23%,  $p=0,006$ ). Nenhuma diferença nos dados demográficos e nas condições subjacentes foi evidenciada em ambos os grupos. Agregado a isso, laboratorialmente, elevações inerentes aos níveis de PCR > 50 mg/L (83% versus 25%,  $p=0,008$ ) e nível de D-dímero > 1000 ng/mL (100% versus 40%,  $p=0,007$ ) foram significativamente maiores em pacientes com SIM-P do que naqueles sem essa complicação. Não obstante, as frequências de admissão na unidade de tratamento intensivo pediátrica (100% versus 60%,  $p=0,003$ ), a necessidade de ventilação mecânica (83% versus 7%,  $p<0,001$ ), e a administração de agentes vasoativos (83% versus 3%,  $p<0,001$ ), bem como a presença de choque (83% versus 5%,  $p<0,001$ ), anormalidades cardíacas (100% versus 2%,  $p<0,001$ ) e óbito (67% versus 3%,  $p<0,001$ ) também foram significativamente maiores em pacientes com SIM-P.<sup>19</sup>

Terapeuticamente, as frequências de necessidade de oxigenoterapia (100% versus 33%,  $p=0,003$ ), imunoglobulina intravenosa (67% versus 2%,  $p<0,001$ ), e terapia de substituição renal aguda atual

(50% versus 2%,  $p=0,002$ ) foram significativamente maiores em pacientes com SIM-P do que naqueles sem critérios diagnósticos para a síndrome.<sup>19</sup>

## DISCUSSÃO

A COVID-19 era considerada uma doença benigna no que tange ao acometimento em crianças, com curso clínico mais brando. No entanto, estudos demonstraram uma relação entre a infecção pelo SARS-CoV-2 e uma síndrome inflamatória sistêmica que mimetiza a DK, sendo o primeiro caso relatado no fim de abril de 2020, no Reino Unido.<sup>20,21</sup> Ainda que existam muitas semelhanças entre a SIM-P e a DK clássica, é importante destacar suas particularidades, visto que hipóteses recentes sugerem ser uma nova entidade, e não uma variante de maior gravidade da DK.<sup>15,16</sup>

Estudos apontam que crianças de ascendência africana possuem maior tendência a manifestar a SIM-P, embora nenhum tenha demonstrado significância estatística.<sup>17,18</sup> As razões para tal ainda não foram elucidadas, porém, acredita-se que possa ter correlação com predisposição genética específica para SIM-P e/ou como efeito da desvantagem social relativa à exposição e transmissão da COVID-19.<sup>22</sup> Ademais, a ausência de casos relatados dessa síndrome inflamatória nos países asiáticos e ocidentais é digna de nota, visto que fatores como componente genético, mecanismo imunológico e diversidade genômica do SARS-CoV-2 podem estar associados à patogênese.<sup>23</sup>

Supõe-se que a SIM-P seja uma reação imunológica pós-viral de início tardio por ter sido observado em diversos estudos que o surgimento dos sintomas se deu a partir de duas semanas da infecção por SARS-CoV-2.<sup>17,20,23</sup> Ademais, não foi detectada carga viral nasal durante a síndrome inflamatória em grande parte dos casos, sendo que a maioria dos pacientes que realizaram sorologia obtiveram positividade dos anticorpos IgG para COVID-19. Apesar de a patogênese da SIM-P ainda não ter sido elucidada, assim como a da DK, sabe-se que há influência da chamada "tempestade de citocinas", caracterizada clínica e laboratorialmente por insuficiência cardíaca, pneumonia, níveis séricos elevados de IL-6, PCR, ferritina, bem como por sintomas neurológicos, renais e gastrointestinais.<sup>7,16</sup> No que se refere às manifestações no trato gastrointestinal, vale ressaltar que foram comuns na SIM-P diarreia e dor abdominal possivelmente secundárias à isquemia por vasculite dos vasos intestinais.<sup>6,18,22</sup> Dois achados que corroboram essa hipótese são o fato de os pacientes terem referido melhora clínica desses sintomas após início da terapia com IgIV e ter sido demonstrada infecção por SARS-CoV-2 nos enterócitos, sendo que, nos pacientes submetidos à laparotomia exploratória, encontrou-se adenite mesentérica.<sup>5,18</sup>

Os pacientes com SIM-P podem possuir características clínicas da DK, incluindo febre, dilatação

dos vasos sanguíneos conjuntivais, erupção cutânea e vermelhidão da orofaringe.<sup>5,22</sup> Embora mais de um terço desses pacientes apresentem tais manifestações, mais da metade não preenchem os critérios completos ou incompletos para DK. Quanto ao preenchimento desses critérios, as crianças menores de cinco anos constituem o grupo mais prevalente, assim como é descrito nos casos de DK clássica relatados na literatura.<sup>17</sup> Do ponto de vista bioquímico, os com SIM-P apresentam linfopenia acentuada, trombocitopenia, hiponatremia, hipoalbuminemia, além de aumento de lactato desidrogenase e ferritina.<sup>15,21</sup> Esses sinais raramente foram descritos na DK.<sup>22</sup> Ademais, tendem a evoluir com envolvimento respiratório e gastrointestinal, sinais meníngeos e sinais de envolvimento cardiovascular, manifestações compartilhadas por portadores de COVID-19.<sup>15</sup>

Vale ressaltar que a trombocitopenia não é um achado comum em pacientes com DK, exceto quando a SAM se desenvolve simultaneamente. A SAM associada à DK tem semelhanças com a evolução clínica e laboratorial de pacientes com SIM-P, principalmente no que diz respeito às evidências bioquímicas.<sup>15,23</sup>

A idade de acometimento pela SIM-P é mais avançada. Enquanto na DK clássica a maior incidência se dá em menores de cinco anos, a nova síndrome inflamatória acomete crianças mais velhas ou adolescentes, com média de idade de 10 anos.<sup>21-23</sup> Pensa-se que esse fato tenha influência na maior incidência de SCDK, observada nos pacientes com SIM-P. Além disso, nessa nova entidade há uma exacerbação ainda maior da inflamação sistêmica em relação à DK, sugerindo que o SARS-CoV-2 desencadeia uma reação imunológica mais agressiva que outros agentes virais, sendo necessário o uso de drogas vasoativas na maioria dos casos de choque. É importante esclarecer que a síndrome de "tempestade de citocinas" com níveis aumentados de marcadores inflamatórios, como IL-6, foi descrita em adultos com COVID-19, estando associada a maiores índices de mortalidade.<sup>18</sup>

A infecção por SARS-CoV-2 parece ser um gatilho para a lesão cardíaca secundária à combinação de disfunção vascular direta e miocárdica com estimulação pró-inflamatória, que pode ocorrer simultaneamente ou após o processo infeccioso.<sup>6</sup> Apesar de mais rara na DK, ocorrendo em apenas 1,5% a 7,0% dos casos, a forma mais grave de miocardite, que cursa com redução da contratilidade ventricular esquerda, é mais frequentemente observada na SIM-P.<sup>16,18,24</sup> Pró-peptídeo natriurético cerebral (pró-BNP) e troponina elevados são comumente vistos nos casos que envolvem o sistema cardiovascular.<sup>21</sup> Até que se saiba mais sobre as sequelas cardíacas a longo prazo da SIM-P, deve-se considerar o seguimento das diretrizes de DK para acompanhamento, que recomendam a repetição de imagens ecocardiográficas em uma a duas semanas e quatro a seis semanas após o tratamento para pacientes

cujo curso da doença é ecocardiográfica simples e mais frequente para pacientes com escores Z de artéria coronária de 2,5 ou mais.<sup>17,25</sup>

Grande parte dos pacientes com SIM-P se recuperam rapidamente após início da terapia. A terapia imunomoduladora, particularmente a IgIV, pode ser usada como tratamento de primeira linha devido ao estado hiperinflamatório e, à semelhança na apresentação da DK, deve ser administrada imediatamente.<sup>21</sup> Apesar de a possibilidade de diminuir o envolvimento coronariano ainda permanecer indeterminada, a IgIV parece ser eficaz na maioria dos casos de SIM-P, assim como na DK clássica.<sup>16,21</sup> Todavia, o tratamento antiinflamatório associado, com corticosteroides ou biológicos, foi necessário em muitos pacientes e deve ser considerado se um curso grave for observado.<sup>15,16</sup> A SIM-P parece ter um maior número de indivíduos com resposta refratária à IgIV, sendo frequente a necessidade de uma segunda dose.<sup>15,21,22</sup> Uma dose regular ou pulsoterapia de metilprednisolona pode ser adicionada como terapia de segunda linha nos casos graves ou quando a inflamação persistir apesar do uso de IgIV.<sup>22</sup> Além disso, outras terapias têm apresentado resultados promissores, como o tocilizumabe e o anakinra.<sup>16</sup> A aspirina é normalmente usada para aneurisma coronariano e deve ser considerada em pacientes que apresentam o fenótipo da DK, devendo ser evitada se houver trombocitopenia. Em pacientes com disfunção ventricular grave, recomenda-se a administração de heparina o mais rápido possível.<sup>23</sup> A suscetibilidade à DK e sua resposta ao tratamento podem ser influenciadas pelo bioma intestinal, bem como por vias de sinalização e variantes genéticas. Nesse contexto, a investigação de fatores potenciais do hospedeiro também é necessária para identificar os determinantes que influenciam no desenvolvimento de SIM-P.<sup>17</sup>

Os estudos utilizados tiveram como limitações: amostras pequenas de pacientes, o que impossibilitou conclusões aprofundadas; ausência de confirmação sorológica para alguns dos indivíduos investigados, apesar de a maioria desses apresentar história de exposição para COVID-19; inexistência de grupo controle para comparação dos resultados em dois dos ensaios clínicos; dificuldade em estabelecer com precisão fatores de risco para SIM-P.

Uma limitação importante desta revisão sistemática é o fato de existir apenas um estudo transversal com casos existentes no Brasil.

## CONCLUSÃO

Sugere-se que uma doença inflamatória multissistêmica semelhante à DK esteja associada à infecção por SARS-CoV-2. Ainda que muitas manifestações sejam compartilhadas por ambas as síndromes, destaca-se que essa nova entidade apresenta diferenças significativas, sendo observado

um quadro inflamatório mais exuberante, com maior número de complicações e curso clínico mais grave. Por ser uma síndrome recente, ainda não se conhecem as consequências da SIM-P a longo prazo, tampouco se possui curso autolimitado. Nesse contexto, é preciso que haja maior acompanhamento desses casos, de modo a propiciar a realização de estudos que elucidem aspectos diagnósticos, prognósticos e terapêuticos, especialmente em âmbito nacional.

## REFERÊNCIAS

- Dong E, Du H, Gardner L. An interactive web-based dashboard to track COVID-19 in real time. *Lancet Infect Dis.* 2020; 20:533-4. doi: 10.1016/S1473-3099(20)30120-1.
- Cohen JF, Korevaar DA, Matczak S, Brice J, Chalumeau M, Toubiana J. COVID-19-related mortality by age groups in Europe: a meta-analysis. *MedRxiv.* 2020. doi: 10.1101/2020.04.11.20061721.
- Castagnoli R, Votto M, Licari A, Brambilla I, Bruno R, Perlini F et al. Severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2) infection in children and adolescents: a systematic review. *JAMA Pediatr.* 2020. doi:10.1001/jamapediatrics.2020.1467.
- Dong Y, Mo X, Hu Y, Qi X, Jiang F, Jiang Z et al. Epidemiology of COVID-19 Among children in China. *Pediatrics.* 2020. doi:10.1542/peds.2020-0702.
- Riphagen S, Gomez X, Gonzalez-Martinez C, Wilkinson N, Theocharis P. Hyperinflammatory shock in children during COVID-19 pandemic. *Lancet.* 2020; 395:1607-8. doi: 10.1016/S0140-6736(20)31094-1.
- Licciardi F, Pruccoli G, Denina M, Parodi E, Taglietto M, Rosati S et al. SARS-CoV-2-Induced Kawasaki-like hyperinflammatory syndrome: a novel COVID phenotype in children. *Pediatrics.* 2020. doi:10.1542/peds.2020-1711.
- Rowley AH. Understanding SARS-CoV-2-related multisystem inflammatory syndrome in children. *Nature.* 2020; 20(8):453-4. doi:10.1038/s41577-020-0367-5.
- Kumrah R, Vignesh P, Rawat A, Singh S. Immunogenetics of Kawasaki disease. *Clin Rev Allergy Immunol.* 2020; 59(1):122-39. doi:10.1007/s12016-020-08783-9.
- N agelkerke SQ, Tacke CE, Breunis WB, Tanck MWT, Geissler J, Png E, et al. Extensive ethnic variation and linkage disequilibrium at the FCGR2/3 locus: different genetic associations revealed in kawasaki disease. *Front Immunol* 2019; 10:185. doi: 10.3389/fimmu.2019.00185.
- E lakabawi K, Lin J, Jiao F, Guo N, Yuan Z. Kawasaki disease: global burden and genetic background. *Cardiol Res.* 2020; 11:9-14. doi: <https://doi.org/10.14740/cr993>.
- Ministério da Saúde (BR). Síndrome inflamatória multissistêmica pediátrica (SIM-P), temporalmente associada à COVID-19; c2020 [cited 2020 Sep 13]. Available from: URL: <https://www.saude.gov.br/images/pdf/2020/September/04/Boletim-epidemiologico-SVS-35-editado.pdf>.
- Moher D, Liberati A, Tetzlaff J, Altman DG; PRISMA Group. Preferred reporting items for a systematic review and meta-analysis of diagnostic test accuracy studies: the PRISMA-DTA statement. *JAMA.* 2020; 295(1):210-17. doi:10.1148/radiol.2020200274.
- von Elm E, Altman DG, Egger M, Pocock SJ, Gotsche PC, Vandenbroucke JP. The strengthening of reporting of observational studies in epidemiology (STROBE) statement: guidelines for reporting observational studies. *Int J Surg.* 2014; 12(12):1495-99. doi:10.1016/j.ijsu.2014.07.013.
- Verdoni L, Mazza A, Gervasoni A, Martelli L, Ruggeri M, Ciuffreda M et al. An outbreak of severe Kawasaki-like disease at the Italian epicentre of the SARS-CoV-2 epidemic: an observational cohort study. *Lancet.* 2020; 395(10239):1771-8. doi: 10.1016/S0140-6736(20)31103-X.
- Kobayashi T, Saji T, Otani T, Takeuchi K, Nakamura T, Arakawa H et al. Efficacy of immunoglobulin plus prednisolone for prevention of coronary artery abnormalities in severe Kawasaki disease (RAISE study): a randomised, open-label, blinded-endpoints trial. *Lancet.* 2012; 379: 1613-20. doi: 10.1016/S0140-6736(11)61930-2.
- Pouletty M, Borocco C, Ouldali N, Caseris M, Basmaci M, Lachaume M et al. Paediatric multisystem inflammatory syndrome temporally associated with SARS-CoV-2 mimicking Kawasaki disease (Kawa-COVID-19): a multicentre cohort. *Ann Rheum Dis.* 2020; 79(8):999-1006. doi: 10.1136/annrheumdis-2020-217960.
- Feldstein LR, Rose EB, Horwitz SM, Collins JP, Newhams MM, Son MBF et al. multisystem inflammatory syndrome in U.S. children and adolescents. *N Engl J Med.* 2020; 383(4):334-46. doi: 10.1056/NEJMoa2021680.
- Toubiana J, Poirault C, Corsia A, Bajolle F, Fourgeaud J, Angoulvant F et al. Kawasaki-like multisystem inflammatory syndrome in children during the covid-19 pandemic in Paris, France: prospective observational study. *BMJ.* 2020; 369. doi: 10.1136/bmj.m2094.
- Pereira MFB, Litvinov N, Farhat SCL, Eisencraft AP, Gibelli MABC, Carvalho WB et al. Severe clinical spectrum with high mortality in pediatric patients with COVID-19 and multisystem inflammatory syndrome. *Clinics.* 2020; 75:2209. doi:10.6061/clinics/2020/e2209.

20. Godfred-Cato S, Bryant B, Leung J, Oster ME, Conklin L, Abrams J et al. COVID-19-associated multisystem inflammatory syndrome in children – United States, March-July 2020. *Morb Mortal Wkly Rep.* 2020; 60(32):1074-80. doi: 10.15585/mmwr.mm6932e2.
21. Shah SK, Munoz AC. Multisystem inflammatory syndrome in children in COVID-19 pandemic. *Indian J Pediatr.* 2020; 3:1-3. doi: 10.1007/s12098-020-03440-7.
22. Singh-Grewal D, Lucas R, McCarthy K, Cheng AC, Wood N, Ostring G et al. Update on the COVID-19-associated inflammatory syndrome in children and adolescents: paediatric inflammatory multisystem syndrome-temporally associated with SARS-CoV-2. *J Paediatr Health.* 2020; 56(8):1173-7. doi: 10.1111/jpc.15049
23. Kam K, Ong JSM, Lee JH. Kawasaki disease in the COVID-19 era: a distinct clinical phenotype? *Lancet Child Adolesc Health.* 2020; 4(9):642-3. doi: 10.1016/S2352-4642(20)30207-8.
24. Li Y, Zheng Q, Zou L, Ju W, Guo L, Teng L et al. Kawasaki disease shock syndrome: clinical characteristics and possible use of IL-6, IL-10 and IFN- $\gamma$  as biomarkers for early recognition. *Pediatr Rheumatol Online.* 2019; 17:1. doi:10.1186/s12969-018-0303-4.
25. McCrindle BW, Rowley AH, Newburger JW, Burns JC, Bolger AF, Gewitz M et al. Diagnosis, treatment, and long-term management of Kawasaki disease: a scientific statement for health professionals from the American Heart Association. *Circulation.* 2017; 135(17):927-99. doi: 10.1161/CIR.0000000000000484.