

SÍNDROME INFLAMATÓRIA MULTISSISTÊMICA NA CRIANÇA COM COVID-19

MULTISYSTEM INFLAMMATORY SYNDROME IN CHILDREN WITH COVID-19

Gustavo Foronda^{1,2,3}
Samia Medeiros Barbar^{1,2,3}

1. InCor – HC. Universidade de São Paulo. Faculdade de Medicina. Serviço de Hemodinâmica Estrutural Pediátrico. São Paulo, SP, Brasil.

2. InCor – HC. Universidade de São Paulo. Faculdade de Medicina. Unidade de Cardiologia Pediátrica e Cardiopatias Congênitas do Adulto. São Paulo, SP, Brasil.

3. Hospital Israelita Albert Einstein. Centro de Cuidados Integrados para Cardiologia Pediátrica e Cardiopatias Congênitas do Adulto. São Paulo, SP, Brasil.

Correspondência:
Gustavo Foronda
Avenida Albert Einstein, 627/701.
Edifício Reynaldo Andre Brandt
Bloco E, 4 andar, Cons 433. Morumbi,
SP, Brasil. CEP 05652-900.
gforonda@foronda.com.br

RESUMO

A infecção pelo novo coronavírus (Covid-19), que inicialmente parecia poupar as crianças dos casos mais graves, gerou o aparecimento de uma nova síndrome inflamatória sistêmica pediátrica (SIM-P). Os relatos de casos começaram a surgir em abril de 2020, no Reino Unido e, desde então, diversas outras localidades vem apresentando casos similares. Estima-se atualmente que a incidência seja em torno de 0,2% a 0,6% das infecções pelo novo coronavírus em crianças e, com a progressão da pandemia, espera-se um aumento progressivo dos casos. Apesar de ainda existirem muitas dúvidas com relação a patogênese, diagnóstico e evolução a longo prazo, não há questionamento sobre a importância dessa nova entidade e da necessidade de estudos adicionais para melhor elucidação. Nesta revisão, procuramos sintetizar os principais estudos publicados até o momento para auxiliar na prática clínica.

Descritores: Covid-19; Doença por Novo Coronavírus (2019-nCoV); Síndrome de Resposta Inflamatória Sistêmica; Pediatria.

ABSTRACT

Infection by the new coronavirus (COVID 19), which initially seemed to spare children from the more severe forms of the disease, caused the appearance of a new multisystemic inflammatory syndrome in children (MIS-C). Case reports began to emerge in April 2020 in the United Kingdom, and, since then, several other locations have been reporting similar cases. The incidence of this new syndrome is currently estimated at around 0.2% to 0.6% of new coronavirus infections in children and, as the pandemic progresses, an increase in cases is expected. Although there are still many questions concerning its pathogenesis, diagnosis and long-term evolution, there is no doubt about the importance of this new entity and the need for further studies to better elucidate it. In this review, we seek to summarize the main studies published to date to assist in clinical practice.

Keywords: Covid-19; Doença pelo Novo Coronavírus (2019-nCoV); Systemic Inflammatory Response Syndrome; Pediatrics.

INTRODUÇÃO

A infecção pelo novo coronavírus (SARS-COV-2), levando a uma apresentação clínica denominada Covid-19, foi primeiramente descrita em Wuhan (China), e parecia, a princípio, poupar a população pediátrica. Uma série de casos de 2.143 pacientes registrados no banco de dados do Centro de Controle e Prevenção de Doenças da China, 731 casos foram confirmados por meio de testes laboratoriais, 94 (4,4%) pacientes foram assintomáticos, 1.091 (50,9%) pacientes apresentaram sintomas respiratórios leves, e 831 (38,8%) pacientes apresentaram sintomas moderados. Apenas 125 (5,8%) pacientes desenvolveram doença grave ou crítica e as crianças mais novas foram mais suscetíveis a essa condição (10,6% < 1 ano vs. 3% ≥ 16 anos). Foi relatado apenas um óbito de um menino de 14 anos, sem comorbidades conhecidas.¹

Porém, em abril de 2020, surgiu o primeiro relato,² no Reino Unido, de uma nova síndrome inflamatória, caracterizada por febre, elevação de marcadores inflamatórios, sintomas gastrointestinais e acometimento sistêmico. O acometimento cardíaco, com disfunção ventricular e necessidade de suporte inotrópico, chamava a atenção, assim como a relação temporal com o pico de casos de Covid-19 na região, cerca de quatro-seis semanas após.²⁻⁴ Logo, relatos começaram a surgir em diversas localidades, melhor caracterizando uma síndrome inflamatória multissistêmica pediátrica (SIM-P), na maioria dos casos demandando hospitalização, cuidados de terapia intensiva (UTI) e acarretando morbimortalidade significativa.^{5,6} Levando em consideração os dados publicados até julho/2020, sendo 4,5 milhões de casos de Covid-19, com 2-5% de casos pediátricos, estima-se que a incidência de SIM-P seja de 0,2 – 0,6% das infecções por Covid-19 em

crianças. Com a progressão da pandemia, estima-se que o número de casos de SIM-P também aumente, e apesar do conhecimento sobre a doença crescer de forma exponencial nos últimos meses, lacunas de conhecimento permanecem quanto ao real impacto dessa nova doença, assim como repercussões em longo prazo.

PATOGÊNESE

Apesar de haver muitos questionamentos sobre qual a fisiopatologia exata da SIM-P, atualmente, admite-se duas hipóteses principais, que talvez ocorram de forma combinada.

1. Efeito direto da infecção e replicação viral do SARS-COV-2. Essa hipótese se dá pela presença de RNA e partículas virais em biópsias de coração *post mortem* de crianças com SIM-P e adultos com Covid-19, ambos, que faleceram por insuficiência cardíaca.

2. Resposta imunológica inadequada, pós-viral.

Suporta-se no fato que a maioria das crianças com SIM-P responde bem a terapia anti-inflamatória e imunomoduladora, sem necessidade de uso de antivirais. Além disso, os achados sorológicos sugerem que o acometimento ocorre em uma fase tardia da infecção (presença de IgG é mais associado a SIM-P do que a presença de IgM), associado a baixa positividade de PCR e a incidência quatro-seis semanas após o pico de casos na pandemia, reforçam essa hipótese.

Considerando os dados atuais, a segunda hipótese vem ganhando mais força com diversos estudos sobre perfis imunológicos sendo conduzidos^{7,8} mostrando redução (volume absoluto ou efetividade) de anticorpos neutralizantes contra SARS-COV-2, nos pacientes com SIM-P quando comparados com adultos com forma moderada/grave de Covid-19 na fase tardia. No entanto, existem similaridades entre esses dois grupos como aumento exacerbado de proteínas inflamatórias (proteína C reativa, velocidade de hemossedimentação, pró-calcitonina, ferritina, dímero-D, interleucina 6, troponina, entre outros), sendo que, esses achados reforçam a hipótese de um quadro inflamatório pós-viral. Outros estudos⁸⁻¹⁰ tentam elucidar a função de anticorpos específicos, perfil ativação imunológico, mas ainda sem conseguir elucidar de maneira definitiva. Ainda são necessários diversos estudos, tanto sobre estrutura viral, como sobre ativação da resposta imunológica, para que se possa propor uma hipótese abrangente e elucidativa.

APRESENTAÇÃO CLÍNICA

A descrição inicial da SIM-P incluiu oito crianças, admitidas em um hospital em Londres com quadro de febre, alterações gastrointestinais e choque.² Nenhuma apresentava quadro respiratório significativo, cinco apresentavam conjuntivite, quatro apresentavam *rash* cutâneo. Uma evoluiu com aneurisma gigante de coronária. Houve apenas um óbito, secundário a acidente vascular cerebral. Todos apresentavam elevação de marcadores inflamatórios e aumento de enzimas miocárdicas. Dois pacientes testaram positivo para Covid-19 por PCR e todos apresentavam sorologia positiva.

A maior coorte publicada até o momento, pelo Centro de Controle e Prevenção de Doenças americano (Disease Control and Prevention – CDC), com 570 pacientes,^{5,6} mostrou que o acometimento gastrointestinal é bastante frequente (91%), assim como alterações cardíacas e dermatológicas/

mucocutâneas. A maioria dos pacientes precisou de suporte de UTI, sendo as complicações cardiovasculares mais comuns a disfunção ventricular (41%), choque (35%), miocardite (23%) e dilatação coronariana (19%). A mortalidade foi de 1,8%. Todos os pacientes foram testados para Covid-19 e 46% apresentavam sorologia positiva, 26% com PCR positivo e 28% com ambos positivos. Outros estudos americanos^{11,12} mostraram achados semelhantes, apesar de taxa menor de dilatação coronariana (9 e 8%).

Logo após o relato inicial, um grupo italiano descreveu um aumento de 30% no diagnóstico de Doença de Kawasaki (DK) em um período de dois meses.¹³ Assim como nos casos de SIM-P, sintomas gastrointestinais foram comuns, sendo que 50% apresentavam critérios para DK incompleta e 50% critérios para DK com choque. Não foi relatado nenhum óbito. Todos os 10 pacientes apresentavam marcadores inflamatórios elevados, alterações de enzimas cardíacas, sendo que dois tiveram PCR positivo para Covid-19 e todos os outros sorologia positiva. Outras séries de casos foram publicadas em curto espaço de tempo,^{3,14,15} com características semelhantes.

Segundo o CDC,⁵ partindo de uma análise estatística, foi possível dividir os pacientes em três grupos.

1. Classe 1: pacientes com acometimento multissistêmico. 98% desses pacientes apresentam sorologia positiva para Covid-19;
2. Classe 2: maior acometimento respiratório (76%) e maior taxa de PCR positivo (84%), sugerindo infecção recente ou atual (não necessariamente SIM-P). Apresenta a maior taxa de mortalidade (5,3%);
3. Classe 3: quadro mais sugestivo de DK. Pacientes mais jovens.

Em um estudo de revisão,¹⁶ a taxa de necessidade de UTI foi de 75,6%, sendo que 56,4% apresentaram quadro de choque, com necessidade de suporte inotrópico e 4,3% com necessidade de suporte mecânico circulatório. Contrastante, apenas 22% dos pacientes precisaram de ventilação mecânica, sugerindo que o acometimento pulmonar, semelhante aos casos graves de Covid-19 em adultos, não parece ser tão relevante. O tempo médio de internação na UTI variou de quatro a sete dias. Nesse estudo, 93,7% dos pacientes apresentaram recuperação total, já na primeira semana de doença.

A maior parte dos pacientes com SIM-P parece ser previamente hígido, mas a presença de obesidade foi relatada em 26% dos casos.⁵ Outros relatos sugerem presença mais elevada de comorbidades,^{3,17} podendo chegar a 45%, sendo as mais importantes: asma, obesidade, alteração cardíaca e hematológica.

DIAGNÓSTICO

A definição de SIM-P apresenta definições discretamente diferentes entre a proposta do CDC¹⁸ e da Organização Mundial de Saúde (OMS),¹⁹ como mostra a Tabela 1.

É importante ressaltar que uma criança em investigação para SIM-P deve também levantar suspeita para outros diagnósticos, tanto infecciosos como não infecciosos (neoplasias). A coleta de outros exames laboratoriais e de imagem faz-se necessária para afastar outros diagnósticos possíveis.²⁰

Segundo as recomendações da Colégio Americano de Reumatologia (CAR)²⁰ deve-se dosar troponina e BNP em

Tabela 1. Comparação entre a definição de casos do CDC e da OMS para SIM-P.

Centers for Disease Control D.C, ELIA	Organização Mundial de Saúde (OMS)
Idade <21 anos	Idade 0-19 anos
Febre >38 °C ou subjetiva, por \geq 24h	Febre por \geq 3 dias
Laboratório de inflamação (1 ou mais dos seguintes exames: proteína C reativa, velocidade de hemossedimentação, fibrinogênio, procalcitonina, D-dímero, ferritina, lactato desidrogenase, interleucina 6 (IL-6), neutrofilia, linfopenia e hipoalbuminemia.	Laboratório de inflamação (velocidade de hemossedimentação, proteína C reativa ou procalcitonina).
Evidências de doença clínica grave, necessitando hospitalização, com envolvimento multissistêmico (\geq 2 órgãos): <ul style="list-style-type: none"> • Cardíaco (ex: choque, elevação da troponina, pró-BNP, alterações ecocardiográficas ou arritmias); • Renal (ex: injúria renal aguda ou insuficiência renal); • Respiratório (ex: pneumonia, síndrome do desconforto respiratório aguda ou embolia pulmonar); • Hematológico (ex: D-dímero elevado, trombofilia ou trombocitopenia); • Gastrointestinal (ex: elevação de bilirrubina, enzimas hepáticas ou diarreia); • Neurológico (ex: acidente vascular cerebral, meningite asséptica, ou encefalopatia). 	Pelo menos duas das seguintes alterações: <ul style="list-style-type: none"> • <i>Rash</i> ou conjuntivite bilateral não purulenta ou sinais inflamatórios mucocutâneos (cavidade oral, em mãos ou pés); • Hipotensão ou choque; • Achados de disfunção miocárdica, pericardite, valvulite ou alterações coronarianas (ecocardiográficas ou elevação da troponina ou NT-pró-13MP); • Evidência de coagulopatia (TAP, PTT e D-dímero); • Sintomas gastrointestinais agudos (diarreia, vômitos ou dor abdominal).
Sem outro diagnóstico plausível.	Sem outra causa microbiológica evidente de inflamação, incluindo sepse bacteriana, síndrome do choque tóxico estafilocócico e estreptocócico.
Teste positivo para SARS-COV-2 por RT-PCR, sorologia ou antígeno ou história de exposição nas últimas quatro semanas do início dos sintomas.	Evidência de Covid-19 (RT-PCR, antígeno ou sorologia) ou contato provável com pacientes com a Covid-19.

todos os pacientes com suspeita de SIM-P e, caso alterados, manter dosagens seriadas até normalização. O eletrocardiograma (ECG) deve ser feito no momento do diagnóstico e a cada 48 horas nos pacientes internados. Mesmo nos casos leves, existe indicação de realização de ECG a cada reavaliação, pois a presença de alterações eletrocardiográficas já é fator indicador de internação hospitalar.

O ecocardiograma deve ser realizado também no momento do diagnóstico e deve ter como foco avaliação da função ventricular, avaliação funcional das valvas, derrame pericárdico e avaliação de coronárias. Deve ser repetido com sete-14 dias e, novamente, com quatro-seis semanas do quadro inicial. Ponderar repetir após um ano, principalmente nos pacientes que tiveram alguma alteração na fase aguda, mesmo que recuperada nos exames de controle após.

A angiogramografia de coronárias pode ser necessária para melhor caracterização de aneurismas e dilatações. A ressonância cardíaca deve ser realizada entre dois-seis meses após diagnóstico de SIM-P, principalmente nos pacientes que apresentaram disfunção ventricular, mesmo que transitória.

TRATAMENTO

O tratamento específico para SIM-P ainda é controverso e abrange um grande espectro de manifestações clínicas. Pacientes com quadros leves, não parecem requerer nenhuma terapia específica.²¹

O CAR¹⁷ propõem:

- Imunoglobulina Endovenosa (IE) - 2mg/kg – nos pacientes com SIM-P hospitalizados.

- Dose baixa de corticoides (1-2mg/kg/dia) – terapia adjunta a IE nos pacientes com SIM-P que apresentem choque ou lesão de órgão alvo grave; OU pacientes com sintomas leves/moderados mas que persistem febre apesar da IE.
- Pulsoterapia com corticoide (10 – 30mg/kg/dia) – pacientes com necessidade de drogas vasoativas em altas doses, que não respondem a dose baixa de corticoide.
- Anakinra - antagonista do receptor da interleucina 1 humana (> 4 mg/kg/dia) – pacientes que persistem graves após uso de IE e pulsoterapia OU pacientes com SIM-P com síndrome de ativação macrofágica; OU pacientes com contraindicação ao uso prolongado de corticoide.
- Aspirina (3-5mg/kg/dia) – pacientes com SIM-P, devendo ser mantido até normalização das plaquetas; OU quatro semanas após o diagnóstico (se coronárias sem alterações); OU mantido enquanto persistirem alterações coronarianas.
- Anticoagulação (enoxaparina OU varfarina) – pacientes com aneurisma de coronária com Zscore > ou = 10.0; OU pacientes com trombose documentada; OU disfunção moderada a importante do ventrículo esquerdo. O tempo de uso da anticoagulação não é bem definido, e deve ser avaliado caso a caso.

Além da terapia específica, medidas de suporte intensivo, como ventilação mecânica, terapia dialítica, suporte circulatório mecânico, devem ser oferecidas conforme os mesmos critérios usados na abordagem do choque. Devido à similaridade da apresentação clínica com outras patologias, nos casos graves o uso de antibióticos deve ser iniciado prontamente, podendo ser suspenso após confirmação de ausência de doença bacteriana.

CONCLUSÃO

Como toda e qualquer doença de aparecimento recente, com apresentações clínicas e fisiopatologia ainda não tão bem conhecidas, a Covid-19 e sua apresentação clínica pediátrica (SIM-P), ainda necessitam de estudos mais consistentes para seu entendimento e tratamento mais adequados. Diversos estudos têm sido realizados e nosso conhecimento e tratamento mais assertivo vem melhorando, porém muito ainda há para ser elucidado. Mas claramente a

faixa etária pediátrica tem apresentação clínica específica, diferente da apresentação da faixa etária de adultos, e requer tratamento diferenciado.

CONFLITOS DE INTERESSE

Os autores declaram não possuir conflitos de interesse na realização deste trabalho.

REFERÊNCIAS

1. Dong Y, Mo X, Hu Y, Qi X, Jiang F, Jiang Z, et al. Epidemiological Characteristics of 2143 Pediatric Patients With 2019 Coronavirus Disease in China. *Pediatrics*. 2020. pii: e20200702. <https://doi.org/10.1542/peds.2020-0702>.
2. Riphagen S, Gomez X, Gonzalez-Martinez C, Wilkinson N, Theocharis P. Hyperinflammatory shock in children during Covid-19 pandemic. *Lancet*. 2020; 395(10327):1607–8.
3. Moraleda C, Serna-Pascual M, Soriano-Arandes A, Simó S, Epalza C, Santos M, et al. Multi-inflammatory syndrome in children related to SARS-CoV-2 in Spain. *Clin Infect Dis*. 2020;ciaa1042. doi: 10.1093/cid/ciaa1042. 2020-07-25.
4. Ramcharan T, Nolan O, Lai CY, Prabhu N, Krishnamurthy R, Richter AG, et al. Paediatric inflammatory multisystem syndrome: temporally associated with SARS-CoV-2 (PIMS-TS): cardiac features, management and short-term outcomes at a UK Tertiary Paediatric Hospital. *Pediatr Cardiol*. 2020;41:1391–1401.
5. 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. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2020;69(32):1074–80.
6. Kim L, Whitaker M, O'Halloran A, Chai SJ, Reingold A, Armistead I, et al. Hospitalization rates and characteristics of children aged <18 years hospitalized with laboratory-confirmed Covid-19 - COVID-NET, 14 states, March 1-July 25, 2020. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2020; 69(32):1081–8.
7. Weisberg S, Connors R, Zhu Y, Baldwin M, Wen-Hsuan L, Wontakal S, et al. Antibody responses to SARS-CoV2 are distinct in children with MIS-C compared to adults with Covid-19. Version 1. medRxiv. Preprint. 2020. doi: 10.1101/2020.07.12.20151068.
8. Pierce CA, Preston-Hurlburt P, Dai Y, Aschner CB, Cheshenko N, Galen B, et al. Immune responses to SARS-CoV-2 infection in hospitalized pediatric and adult patients. *Sci Transl Med*. 2020;12(564):eabd5487.
9. Rostad CA, Chahroudi A, Mantus G, Lapp SA, Teherani M, Macey L, et al. Quantitative SARS-CoV-2 serology in children with multisystem inflammatory syndrome (MIS-C). *Pediatrics*. 2020. doi: 10.1542/peds.2020-018242.
10. Carter MJ, Fish M, Jennings A, Doores KJ, Wellman P, Seow J, et al. Peripheral immunophenotypes in children with multisystem inflammatory syndrome associated with SARS-CoV-2 infection. *Nat Med*. 2020; 26(11):1701–7.
11. Diorio C, Henrickson SE, Vella LA, McNerney KO, Chase J, Burudpakdee C, et al. Multisystem inflammatory syndrome in children and Covid-19 are distinct presentations of SARS-CoV-2. *J Clin Invest*. 2020; 130(11):5967–75.
12. Dufort EM, Koumans EH, Chow EJ, Rosenthal EM, Muse A, Rowlands J, et al. Multisystem inflammatory syndrome in children in New York State. *N Engl J Med* 2020; 383(4):347–58.
13. 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.
14. 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; 395:1771–8.
15. Belot A, Antona D, Renolleau S, Javouhey E, Hentgen V, Angoulvant F, et al. SARS-CoV-2-related paediatric inflammatory multisystem syndrome, an epidemiological study, France, 1 March to 17 May 2020. *Euro Surveill*. 2020; 25(22):2001010. doi: 10.2807/1560 7917.es.2020.25.22.2001010.
16. Rodriguez-Gonzalez M, Castellano-Martinez A, Cascales-Poyatos HM, Perez-Reviriego AA. Cardiovascular impact of Covid-19 with a focus on children: A systematic review. *World J Clin Cases*. 2020;8(21):5250-83. doi:10.12998/wjcc.v8.i21.5250
17. Kaushik S, Aydin SI, Derespina KR, Bansal PB, Kowalsky S, Trachtman R, et al. Multisystem inflammatory syndrome in children associated with severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 infection: a multiinstitutional study from New York City. *J Pediatr*. 2020; 224:24–9.
18. (CDC) CfDcAP. Multisystem inflammatory syndrome (MIS-C) 2020. <https://www.cdc.gov/mis-c/hcp/>. [Accessed 29 May 2020]
19. WHO/2019-nCoV/Sci_Brief/Multisystem_Syndrome_Children/2020.1
20. Henderson LA, Canna SW, Friedman KG, Gorelik M, Lapidus S, Bassiri H, et al. American College of Rheumatology Clinical Guidance for Pediatric Patients with Multisystem Inflammatory Syndrome in Children (MIS-C) Associated with SARS-CoV-2 and Hyperinflammation in Covid-19. Version 1. *Arthritis Rheumatol*. 2020;72(11):1791-805. doi: 10.1002/art.41454.
21. Whittaker E, Bamford A, Kenny J, Kaforou M, Jones CE, Shah P, et al. Clinical characteristics of 58 children with a pediatric inflammatory multisystem syndrome temporally associated with SARS-CoV-2. *JAMA*. 2020; 324(3):259–69.