

**AFYA FACULDADE DE CIÊNCIAS MÉDICAS DE IPATINGA**

**Julianna Teixeira Cardoso**

**Letícia Perim de Moraes**

**Maria Letícia de Melo Matos**

**Yasmin Ferreira Caires Aguiar**

**SÍNDROME INFLAMATÓRIA MULTISSISTÊMICA  
PEDIÁTRICA E DOENÇA DE KAWASAKI, EXISTEM  
SEMELHANÇAS? revisão de literatura**

**IPATINGA - MG**

**2024**

**Julianna Teixeira Cardoso**  
**Letícia Perim de Moraes**  
**Maria Letícia de Melo Matos**  
**Yasmin Ferreira Caires Aguiar**

**SÍNDROME INFLAMATÓRIA MULTISSISTÊMICA  
PEDIÁTRICA E DOENÇA DE KAWASAKI, EXISTEM  
SEMELHANÇAS? revisão de literatura**

Trabalho de conclusão de curso apresentado à Afya  
Faculdade de Ciências Médicas de Ipatinga, como  
requisito parcial à graduação no curso de Medicina.

Profa orientadora: Iara Gail Lopes  
Profa coorientadora: Analina Furtado Valadão

**IPATINGA - MG**

**2024**

## SÍNDROME INFLAMATÓRIA MULTISSISTÊMICA PEDIÁTRICA E DOENÇA DE KAWASAKI, EXISTEM SEMELHANÇAS? revisão de literatura

Julianna Teixeira Cardoso<sup>1</sup>; Letícia Perim de Moraes<sup>1</sup>, Maria Letícia de Melo Matos<sup>1</sup>;  
Yasmin Ferreira Caires Aguiar<sup>1</sup>; Analina Furtado Valadão<sup>2</sup>; **Iara Gail Lopes<sup>3</sup>**

1. Acadêmicos do curso de Medicina da Faculdade de Ciências Médicas de Ipatinga, Minas Gerais, Brasil.

2. Docente do curso de Medicina da Faculdade de Ciências Médicas de Ipatinga, Minas Gerais, Brasil. Orientadora do TCC.

### Resumo

**Introdução:** a visão de que o curso da doença de COVID-19 é sempre leve em crianças tem sido contestada por relatos recentes de crianças apresentando uma hiperinflamação rara e grave, a síndrome inflamatória multissistêmica em crianças (MIS-C), caracterizada por uma resposta imune exagerada, sendo desencadeada pela exposição prévia ao SARS-CoV-2. **Objetivo:** é relatar a Síndrome Inflamatória Multissistêmica Pediátrica (SIM-P) pós-infecção viral pelo SARS-CoV-2, abordando aspectos importantes da epidemiologia, fisiopatologia, manifestações clínicas, diagnóstico diferencial com a Doença de Kawasaki e tratamento da SIM-P, bem como apresentar casos clínicos da literatura com características clínicas da Síndrome Inflamatória Multissistêmica Pediátrica associada à Doença de Kawasaki. **Método:** trata-se de uma revisão descritiva de literatura sobre a Síndrome Inflamatória Multissistêmica Pediátrica. A literatura foi desenvolvida utilizando o banco de dados Pubmed, considerando os períodos de 2020 a 2024 e artigos em inglês. **Desenvolvimento:** A sintomatologia desta patologia é semelhante à Doença de Kawasaki, caracterizada por uma vasculite envolvendo vasos de pequeno e médio calibre com predileção pelas artérias coronárias. A avaliação diagnóstica deve ser realizada com exames e marcadores laboratoriais, a clínica apresentada pelo paciente e exames de imagem quando necessário. O tratamento inclui imunoglobulina intravenosa (IGIV), anticoagulação e consideração de corticosteroides. **Conclusão:** a MIS-C é uma condição emergente e potencialmente fatal que causa disfunção em vários órgãos em crianças previamente saudáveis. Em vista disso, é crucial a realização do diagnóstico e manejo de forma precoce, para garantir aos pacientes uma evolução clínica favorável.

**Palavras-chave:** Criança. Coronavírus. Inflamação. Síndrome Inflamatória Multissistêmica Pediátrica. Doença de Kawasaki.

### Introdução

O coronavírus tipo 2, responsável pela síndrome respiratória aguda grave (SARS-CoV-2), surgiu pela primeira vez em Wuhan em dezembro de 2019 e depois se espalhou rapidamente para vários países, acometendo todas as faixas etárias. Os primeiros relatórios da China mostraram que as crianças apresentavam sintomas

respiratórios mais leves em comparação com os adultos infectados pela SARS-CoV-2 (Consiglio *et al.*, 2020).

O espectro da infecção por SARS-CoV-2 pode variar de infecção assintomática a complicações fatais do COVID-19. Na maioria dos casos sintomáticos, a COVID-19 se apresenta como uma doença respiratória superior leve a moderada, com sinais e sintomas compatíveis com os de outros vírus respiratórios. Os sintomas clínicos demonstraram ocorrer mais comumente entre os dias 4 e 5 da exposição. No entanto, estudos demonstraram que o período de incubação pode durar até 14 dias. Os sintomas mais comuns relatados na literatura incluem febre, tosse, fadiga e falta de ar (Safiabadi *et al.*, 2021).

A visão de que o curso da doença de COVID-19 é sempre leve em crianças tem sido contestada por relatos recentes de crianças apresentando uma síndrome hiperinflamatória rara e grave, com sintomatologia semelhante à Doença de Kawasaki (DK). A DK é caracterizada por uma vasculite envolvendo vasos de pequeno e médio calibre com predileção pelas artérias coronárias. Além disso, a DK tende a ser uma doença autolimitada, mas o manejo imediato é fundamental para a prevenção de sequelas cardíacas (Marzano *et al.*, 2021).

A síndrome inflamatória multissistêmica em crianças (MIS-C) tem características atuais que indicam resultado de uma resposta imune inata e adaptativa exagerada, caracterizada por uma tempestade de citocinas desencadeada pela exposição prévia ao SARS-CoV-2 (Sharma *et al.*, 2021). As principais apresentações de MIS-C e DK incluem febre, erupções cutâneas, envolvimento de membranas mucosas, conjuntivite, eritema/edema de mãos e pés e linfadenopatia cervical. No entanto, em comparação com a maior incidência de DK entre alguns países asiáticos, a MIS-C é comum entre crianças negras e hispânicas, além de ser mais prevalente em crianças mais velhas e adolescentes, enquanto a DK clássica é comum em menores de cinco anos de idade. Sintomas gastrointestinais, choque e coagulopatia são comuns em pacientes com MIS-C, mas não são comuns na DK clássica. Ademais, a MIS-C também engloba outras características incomuns na doença de Kawasaki, como hiperferritinemia, citopenia, coagulopatia e disfunção cardiovascular (Rodriguez-Smith *et al.*, 2021).

A avaliação diagnóstica de suspeita de MIS-C em um paciente com aparência tóxica (por exemplo, choque, desidratação, dispneia, alterações neurológicas) deve

incluir um hemograma completo, eletrólitos, função renal e hepática, marcadores inflamatórios e proteína C-reativa (PCR), albumina, painel de coagulação, D-dímero, teste SARS-CoV-2 (reação em cadeia da polimerase e/ou sorologias), troponina e peptídeo natriurético cerebral (PNB). Devido à apresentação sobreposta com sepse, hemoculturas também devem ser obtidas. Se disponíveis, ferritina, fibrinogênio e procalcitonina podem auxiliar a equipe de internação (Gottlieb *et al.*, 2021).

O tratamento inclui imunoglobulina intravenosa (IGIV), anticoagulação e consideração de corticosteroides. O bloqueio de IL-1 e/ou IL-6 também pode ser considerado para casos refratários. A aspirina é recomendada se houver trombocitose ou características semelhantes a DK no ecocardiograma. Os pacientes geralmente requerem admissão em uma unidade de terapia intensiva. Como tal, o manejo da MIS-C foi amplamente adaptado da doença de Kawasaki com adição de esteroides sistêmicos (Rodriguez-Smith *et al.*, 2021).

Por fim, o objetivo deste estudo é relatar os aspectos importantes da Síndrome Inflamatória Multissistêmica Pediátrica (SIM-P) pós-infecção viral pelo SARS-CoV-2, assim como as suas semelhanças e diferenças com a DK.

## **Método**

Trata-se de uma pesquisa de revisão descritiva da literatura. Os tipos de estudos incluídos na pesquisa foram: relatos de casos, ensaios clínicos, ensaios randomizados controlados e metanálises, compreendidos dentro no recorte temporal de 2020 a 2024, publicados em inglês. O banco de dados virtual PubMed foi empregado como meio de busca de periódicos para a extração de dados referentes à pesquisa. Assim, foram pesquisadas as palavras-chaves com base nos Descritores em Ciências da Saúde (DeCS) e Medical Subject Headings (MESH) - “Mis-c” “Covid-19” “Kawasaki disease”. Também foi utilizado o operador booleano “AND” resultando nas combinações: (“Mis-c” AND “Covid-19”) (“Mis-c” AND “Kawasaki disease”). Utilizando esses critérios como filtros iniciais, os artigos obtidos foram selecionados com base no título do artigo, seguidos da leitura do resumo e por fim na leitura detalhada do artigo.

Com base nos critérios de busca e seleção de artigos foram selecionados 26 artigos com o descritor “Mis-c”; 16 “Mis-c” AND “Covid-19”; 3 (“Mis-c” AND “Kawasaki

disease”; 1 “Kawasaki disease” e 1 “COVID-19”. No total foram selecionados 47 artigos.

## **Desenvolvimento**

### **DEFINIÇÃO**

De acordo com Zhao *et al.* (2021), a propagação global da COVID-19, causada pelo coronavírus SARS-CoV-2, ocorreu de maneira rápida e abrangente. Durante os estágios iniciais da pandemia, acreditava-se que as crianças estavam, em grande parte, imunes ou menos propensas a desenvolver comorbidades graves ou fatais associadas à doença. Contudo, à medida que a pandemia evoluiu, complicações mais graves, incluindo eventos trombóticos, disfunção miocárdica e doença arterial coronariana ou aneurismas, manifestaram-se na faixa etária pediátrica com MIS-C (Santos *et al.*, 2021).

Segundo Zhao *et al.* (2021), esta condição é conhecida como Síndrome Inflamatória Multissistêmica Pediátrica temporariamente associada à COVID-19 (PIMS-TS) na Europa e Síndrome Inflamatória Multissistêmica em crianças (MIS-C) pelos Centros de Controle e Prevenção de Doença (CDC). A Organização Mundial da Saúde (OMS) nomeou a Síndrome Inflamatória Multissistêmica em crianças e adolescentes, temporariamente relacionadas ao COVID-19. Com base em Tong *et al.* (2022), esses relatórios utilizaram terminologias diferentes: MIS-C, PIMS-TS, doença semelhante a Kawasaki ou uma combinação destas, que são expressas uniformemente com MIS-C.

Todas as designações mencionadas, incluem febre durante pelo menos 24 horas, evidência laboratorial de inflamação, doença clinicamente grave com envolvimento de múltiplos órgãos ( $\geq 2$ ) e nenhum diagnóstico alternativo plausível. Entretanto, as definições do CDC e da OMS são mais precisas, exigindo associação comprovada com SARS-CoV-2 por RT-PCR, sorologia ou teste de antígeno; ou por exposição a um caso suspeito ou confirmado de COVID-19 nas 4 semanas anteriores ao início da doença (Van *et al.*, 2022).

Nesse contexto, Aldawas e Ishfaq (2022) e Zhao *et al.* (2021), assinalam que a MIS-C é originada de uma resposta exagerada ou inadequada do sistema

imunológico, evidenciada pela presença de hiperinflamação e uma cascata de citocinas, acompanhadas pela liberação abundante de mediadores inflamatórios e uma ativação intensa do sistema imunológico. Essa condição pode ser parcialmente identificada por marcadores inflamatórios detectáveis em exames laboratoriais.

Em concordância com Tong *et al.* (2022), na população pediátrica, a MIS-C, apresenta total ou parcial conformidade com os critérios diagnósticos de DK. Como aponta Blatz e Randolph (2022), os pacientes podem manifestar febre e inflamação sistêmica, que levam ao envolvimento de múltiplos sistemas orgânicos, incluindo os sistemas cardiovascular, gastrointestinal, neurológico e mucocutâneo. No entanto, foram identificadas algumas diferenças entre essas duas doenças, que podem derivar de fisiopatologias distintas, as quais ainda não foram totalmente esclarecidas (Tong *et al.*, 2022).

## **EPIDEMIOLOGIA**

Kannikeswaran *et al.* (2022), afirmam que em 11 de março de 2020, a OMS declarou o COVID-19, causado pelo SARS-CoV-2, como uma pandemia. Até o início de dezembro de 2021, aproximadamente 7 milhões de crianças haviam testado positivo para COVID-19. A Síndrome Inflamatória Multissistêmica em Crianças (MIS-C) é uma complicação rara associada ao COVID-19 em crianças, com uma incidência relatada de 2 por 100.000 infectados. Essa condição está associada a uma taxa de mortalidade de 2 a 4% e pode resultar em choque cardiogênico e aneurismas da artéria coronária em até 20% dos pacientes.

A incidência de MIS-C também variou de acordo com a demografia. Foi mais comumente identificada em pacientes hispânicos (37,4%) ou negros (33,9%) em comparação com pacientes brancos (20,2%) e asiáticos (1,3%). A MIS-C foi menos comum entre crianças de 15 a 17 anos (1,5 casos por 100.000 crianças) e de 18 a 20 anos (0,4 casos por 100.000 crianças) em comparação com crianças de 14 anos ou menos (2,1 a 2,9 casos por 100.000 crianças) (Anderson *et al.*, 2021).

Segundo Anuradha *et al.* (2024), vários relatórios epidemiológicos destacaram disparidades de gênero nos desfechos da COVID-19. Estudos têm mostrado uma maior incidência da doença em homens em comparação com mulheres, e o sexo também foi identificado como um determinante importante na

progressão e nos resultados de saúde relacionados à COVID-19. Embora algumas pesquisas sugiram uma possível predominância masculina na MIS-C, essa tendência é observada em apenas um pequeno número de estudos.

Em 27 de novembro de 2023, houve 9.604 casos notificados de MIS-C nos Estados Unidos, com 79 mortes relatadas. A idade média dos casos afetados é de 9 anos e 60% dos casos MIS-C notificados envolvem crianças do sexo masculino. Esses números são baseados em dados do COVID Data Tracker dos Centros de Controle e Prevenção de Doenças (CDC), acessado em 8 de dezembro de 2023 (Anuradha *et al.*, 2024).

## **FISIOPATOLOGIA**

A patogênese da MIS-C ainda é pouco compreendida, embora se acredite que envolva uma resposta imunológica hiperativa e tardia à infecção pelo SARS-CoV-2, conforme indicado pela sua associação temporal com infecções por SARS-CoV-2 na população. Geralmente, essa síndrome se desenvolve entre 3 e 6 semanas após a exposição ao vírus SARS-CoV-2 (Bartlett *et al.*, 2022). No entanto, a desregulação imunitária pós-infecciosa, particularmente envolvendo o sistema imunitário inato, está implicada, uma vez que a maioria dos pacientes melhora drasticamente com agentes imunomoduladores (Patel, 2022).

Os pacientes com MIS-C têm um tipo diferente de resposta imune do hospedeiro em comparação com pacientes com COVID-19 aguda. Além disso, a genética do hospedeiro pode alterar a suscetibilidade ao desenvolvimento de MIS-C (Saied *et al.*, 2023). Bartlett *et al.* (2022), acreditam que tanto o sistema imunológico inato quanto o adaptativo estejam em estado de hiperativação. Uma teoria em análise sugere que a proteína spike do SARS-CoV-2 pode agir como um "superantígeno", desencadeando a ativação de células T e B. Isso desencadeia um estado hiperinflamatório, resultando em uma tempestade de citocinas.

Segundo Patel (2022), a "tempestade de citocinas" desempenha um papel importante, com ativação da via da IL-1 $\beta$  e elevação nos níveis de citocinas pró-inflamatórias, como IL-6, IL-8, IL-18, fator de necrose tumoral (TNF- $\alpha$ ) e interferon  $\gamma$  (IFN- $\gamma$ ), o que leva ao envolvimento de múltiplos órgãos observado em pacientes com MIS-C, com lesão cardíaca em particular.

A MIS-C e a doença de Kawasaki podem compartilhar uma desregulação de citocinas, embora difiram na regulação de fatores plaquetários e de coagulação. MIS-C é caracterizada por uma tempestade de citocinas impulsionada pela interleucina-6 e por uma desregulação de linfócitos citotóxicos com depleção de linfócitos T CD8+ e células NK CD56 e CD57 (Casavecchia *et al.*, 2022). Consiglio *et al.* (2020), demonstraram que os subtipos de células T de linfócitos diferem entre as duas doenças e a interleucina-17A medeia a hiperinflamação na doença de Kawasaki, mas não na MIS-C, além de evidências de microangiopatia em MIS-C.

Para Santos *et al.* (2021), os pacientes com MIS-C podem desenvolver complicações cardíacas, como dilatação leve das artérias coronárias ou, em casos raros, aneurismas. Uma das teorias sobre a origem dessas lesões cardíacas sugere que a miocardite pode ser causada por uma infecção viral direta. O SARS-CoV-2 pode danificar diretamente os cardiomiócitos ao penetrar nas células por meio do receptor da enzima conversora de angiotensina 2 (ACE2). Além disso, o vírus é capaz de induzir a migração de linfócitos T CD8+ para os cardiomiócitos, desencadeando inflamação miocárdica por meio de citotoxicidade mediada por células.

## **MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS**

De acordo com Kannikeswaran *et al.* (2022) e Tawevisit *et al.* (2022), os sintomas associados à MIS-C incluem febre, manifestações gastrointestinais como dor abdominal, vômitos e diarreia, erupção cutânea e conjuntivite. Dado que, esses sintomas frequentemente se assemelham aos de outras doenças virais comuns, diferenciá-los clinicamente pode ser desafiador.

Para atender aos critérios para MIS-C, é necessário que as crianças apresentem febre persistente. Para Blatz e Randolph (2022), a duração da febre antes da manifestação dos sintomas pode variar, mas geralmente persiste por pelo menos 24 a 48 horas e, com maior frequência, por 3 dias ou mais.

Acerca do comprometimento respiratório, Blatz e Randolph (2022), mencionam que os sintomas respiratórios são frequentemente observados em pacientes diagnosticados com MIS-C, variando desde taquipneia leve e hipoxemia até insuficiência respiratória com infiltrados pulmonares. Algumas das manifestações

respiratórias podem ter origem cardíaca, enquanto outros pacientes com teste respiratório positivo para SARS-CoV-2 podem ser erroneamente classificados como tendo COVID-19 agudo com envolvimento multissistêmico e hiperinflamação. Segundo Taweevisit *et al.* (2022), 40% apresentam alterações nos exames imagiológicos e 20-28% necessitam de suporte respiratório (ventilação mecânica ou raramente extra-oxigenação da membrana corporal (ECMO)).

Ao que tange o envolvimento cardiovascular, o choque, arritmias cardíacas, derrame pericárdico e dilatação da artéria coronária foram relatados como complicações cardiovasculares agudas da MIS-C. A maioria das anomalias da artéria coronária associadas ao MIS-C são dilatações ou pequenos aneurismas (Drury *et al.*, 2022). Como apontam Blatz e Randolph (2022), a gravidade desses sintomas varia desde choque leve e responsivo a fluidos, passando por choque que demanda agentes vasoativos e colapso cardiovascular total, que requer suporte extracorpóreo.

Sobre os sintomas gastrointestinais, Blatz e Randolph (2022) e Taweevisit *et al.* (2022), ressaltam que há dor abdominal intensa, com ou sem vômitos, peritonite, linfadenopatia mesentérica e diarreia secretora difusa. Além disso, observou-se a ocorrência de ileíte terminal e colite difusa. A intensidade da dor abdominal tem sido tão pronunciada que alguns casos foram erroneamente diagnosticados como apendicite aguda (Anderson *et al.*, 2021).

As erupções cutâneas na MIS-C, são variáveis e não apresentam um padrão específico característico. Mais da metade das crianças afetadas por MIS-C desenvolvem um exantema polimorfo. Uma diversidade de lesões cutâneas é descrita, incluindo manchas maculopapulares, placas anulares e erupções morbiliformes com pápulas coalescentes. As áreas mais comuns para o surgimento das erupções cutâneas são o tronco anterior e posterior, bem como as extremidades (Taweevisit *et al.*, 2022; Blatz; Randolph, 2022; Waseem *et al.*, 2022).

Numerosas manifestações neurológicas foram relatadas em pacientes com MIS-C. Dores de cabeça e inquietação com incidências de 26% e 57%, respectivamente, têm sido relatadas como os sintomas mais prevalentes. Um estudo com 186 pacientes com MIS-C relatou sinais neurológicos, incluindo encefalite, convulsões e níveis alterados de consciência em 11% dos casos. Além disso, encefalopatia, cefaleia, letargia, ataxia e disartria foram relatadas em 4 dos 27

pacientes com MIS-C associadas a intensidades de sinal anormais do esplênio do corpo caloso, sugestivas de edema focal de mielina (Sadeghizadeh *et al.*, 2022).

De acordo com Demharter *et al.* (2023) e Bartlett *et al.* (2022), os marcadores laboratoriais utilizados para auxiliar no diagnóstico de MIS-C incluem diversos indicadores sorológicos elevados, como a contagem de neutrófilos, proteína C reativa (PCR), velocidade de hemossedimentação (VHS), procalcitonina, ferritina, lactato desidrogenase e dímero D. Além disso, são considerados estudos de coagulação anormais, como tempo de protrombina (TP), tempo de tromboplastina parcial (PTT) e razão normalizada internacional (INR), assim como anemia, trombocitopenia, linfopenia, elevação do peptídeo natriurético cerebral (BNP) e troponina T elevada. Esses parâmetros tendem a normalizar com o tempo, após o início da terapia adequada. A Tabela 1 resume a frequência dos sintomas apresentados na MIS-C.

Tabela 1 - Frequência de apresentações variáveis de MIS-C.

<b>Apresentando sintomas</b>	<b>Taxa média de frequência %</b>
Febre	100
Sintomas gastrointestinais	80
Irritação na pele	60,5
Conjuntivite	55,5
Envolvimento da membrana mucosa	51,5
Sintomas neurocognitivos	43,5
Sintomas respiratórios	43
Dor de garganta	13
Mialgia	12,5
Mãos/pés inchados	12,5
Linfadenopatia	11

**Fonte:** Aiteh *et al.*, 2023 (Adaptado).

## **DIAGNÓSTICO**

Glover e Davis (2021), afirmam que a identificação precoce e os cuidados de suporte para pacientes com MIS-C devem ser priorizados no atendimento

emergencial. A primeira etapa da avaliação inicial inclui uma análise laboratorial abrangente, que engloba hemograma completo, painel metabólico abrangente e testes sorológicos para SARS-2-CoV. Nelson *et al.* (2020), consideram também a possibilidade de investigação adicional de outras condições que possam apresentar sintomas semelhantes aos da MIS-C, como sepse bacteriana, com base nas suspeitas clínicas.

Segundo Nelson *et al.* (2020), se houver elevação dos marcadores inflamatórios e outros indicadores associados à COVID-19 (como linfopenia, neutrofilia, hiponatremia ou trombocitopenia), a avaliação de segundo nível deve ser realizada, incluindo eletrocardiograma e, se disponível, ecocardiograma de triagem.

Os critérios de diagnóstico para MIS-C foram estabelecidos pelos Centros de Controle e Prevenção de Doenças e pela Organização Mundial da Saúde (Quadro 1). Embora haja algumas pequenas divergências entre essas definições, existe um consenso geral de que o diagnóstico requer a presença de pelo menos um dia de febre, além de sinais de envolvimento multissistêmico e elevação dos marcadores inflamatórios. Os órgãos afetados podem abranger o sistema cardiovascular, dermatológico, gastrointestinal, neurológico, renal e respiratório (Nelson *et al.*, 2020; Demissie; Deribessa; Bacha, 2022).

Quadro 1- Critérios diagnósticos da Mis-c de acordo com o CDC e a OMS.

<b>Centros de Controle e Prevenção de Doenças - CDC</b>
<b>Indivíduo com idade &lt; 21 anos apresentando:</b> Febre $\geq 38,0^{\circ}\text{C}$ por $\geq 24$ horas ou relato de febre subjetiva com duração $\geq 24$ horas.
<b>Evidência laboratorial de inflamação:</b> Proteína C reativa (PCR), taxa de hemossedimentação (VHS) elevada, fibrinogênio, procalcitonina, dímero-d, ferritina, desidrogenase de ácido láctico (LDH), ou interleucina 6 (IL-6), neutrófilos elevados, linfócitos reduzidos e albumina baixa.
<b>Evidência de doença clinicamente grave que requer hospitalização, com envolvimento multissistêmico (<math>\geq 2</math>) sistemas</b> (cardíaco, renal, respiratório, hematológico, gastrointestinal, dermatológico ou neurológico)
<b>Sem diagnósticos alternativos plausíveis.</b>
<b>Positivo para infecção atual ou recente por SARS-CoV-2 por:</b> RT-PCR, sorologia ou teste de antígeno; ou exposição a um caso suspeito ou confirmado de COVID-19 nas 4 semanas anteriores ao início dos sintomas.
<b>Organização Mundial da Saúde-OMS</b>

<b>Indivíduo de 0 a 19 anos que apresenta febre por &gt; 2 dias</b>
<b>Evidência de envolvimento multissistêmico (≥2) sistemas, sendo:</b> <b>1-</b> Erupção cutânea, conjuntivite bilateral não purulenta ou sinais de inflamação mucocutânea (oral, mãos ou pés). <b>2-</b> Hipotensão ou choque; <b>3-</b> Disfunção cardíaca, pericardite, valvulite ou anormalidades coronarianas (incluindo achados ecocardiográficos ou troponina/BNP elevados); <b>4-</b> Evidência de coagulopatia (TP ou PTT prolongado; dímero D elevado); <b>5-</b> Problemas gastrointestinais agudos (diarréia, vômito ou dor abdominal).
<b>Marcadores elevados de inflamação (por exemplo, VHS, PCR ou procalcitonina)</b>
<b>Nenhuma outra causa microbiana óbvia de inflamação, incluindo sepse bacteriana e síndromes de choque tóxico estafilocócico/estreptocócico;</b>
<b>Evidência de COVID-19</b> (RT-PCR, teste de antígeno ou sorologia positiva) ou contato com um indivíduo com COVID-19.

**Fonte:** Nelson *et al.*, 2020 (adaptado).

## **DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL ENTRE MIS-C E DK**

A doença de Kawasaki para Akca *et al.* (2020), é uma vasculite sistêmica aguda de vasos de médio calibre. Sua etiologia não foi claramente elucidada. Gatilhos infecciosos têm sido sugeridos na etiologia da DK por apresentarem padrão epidêmico e sazonalidade acentuada. Recentemente, juntamente com a pandemia de COVID-19, a doença do tipo Kawasaki associada à COVID-19 tem sido cada vez mais relatada. Nelson *et al.* (2020), referem que embora a idade média das crianças afetadas seja de 3 anos, a DK não é exclusiva de crianças pequenas.

De acordo com Lechien, Hervochon e Hans (2021), o diagnóstico da DK clássica é baseado em critérios clínicos, exigindo febre persistente por pelo menos cinco dias e a presença de quatro dos cinco seguintes critérios: conjuntivite, alterações na mucosa orofaríngea, linfadenopatia cervical, alterações periféricas nas extremidades e erupção cutânea polimorfa generalizada. Segundo Nelson *et al.* (2020), a forma incompleta é definida quando um paciente apresenta febre por mais de quatro dias, juntamente com dois ou três desses critérios clínicos, e é crucial identificar o risco de sequelas cardiovasculares semelhantes às da DK completa.

Desse modo, Diorio *et al.* (2020) afirmam, que se não for tratada, a DK está associada ao desenvolvimento de dilatação da artéria coronária e aneurismas em aproximadamente 20% dos pacientes. Choque ou comprometimento vascular podem ocorrer, afetando menos de 10% dos pacientes. Em contraste, a maioria dos pacientes com MIS-C relatados até o momento apresentaram choque necessitando de suporte inotrópico. O tratamento precoce com imunoglobulina intravenosa e aspirina é essencial. Estudos clínicos anteriores demonstraram que a administração dessas terapias dentro de 10 dias do início da febre reduz significativamente a incidência de aneurismas nas artérias coronárias (Nelson *et al.*, 2020).

A doença de Kawasaki afeta predominantemente crianças menores de 5 anos, enquanto a idade média para crianças com MIS-C é de 10 anos. Além disso, a surpreendente ausência de doença MIS-C relatada em países asiáticos, onde a doença de Kawasaki é mais prevalente, sugere que a MIS-C e a doença de Kawasaki podem representar predisposições genéticas distintas (Uchida *et al.*, 2021).

Embora a MIS-C e a Doença de Kawasaki apresentem semelhanças fenotípicas, existem diferenças importantes em relação à morbimortalidade. MIS-C está mais associado a sintomas gastrointestinais e envolvimento do sistema cardiovascular. O envolvimento cardíaco, incluindo função ventricular diminuída, dilatação da artéria coronária e edema miocárdico difuso, é mais prevalente e grave na MIS-C do que na doença de Kawasaki e choque cardiogênico é observado na MIS-C em 40–80% dos pacientes em comparação com 2– 7% em Kawasaki (Saied *et al.*, 2023).

Segundo Nelson *et al.* (2020), a incidência de aneurismas das artérias coronárias pode diminuir se a imunoglobulina intravenosa for administrada dentro de 10 dias após o início da febre em pacientes com DK, o prazo para o desenvolvimento de aneurismas coronários em crianças com MIS-C ainda não está definido. Por fim, é importante destacar que aneurismas coronários podem surgir em crianças com MIS-C que não apresentam características semelhantes às da Doença de Kawasaki. O Quadro 2 apresenta as principais diferenças entre a MIS-C e a DK.

Quadro 2- Principais diferenças entre a MIS-C e a DK.

Variáveis	MIS-C	DK
Idade	Acomete crianças com idade	Acomete predominantemente

	média de 10 anos.	crianças menores de 5 anos.
<b>Etnia</b>	Ocorre em crianças de todas as origens raciais e étnicas e pode ter taxas mais elevadas em crianças de ascendência negra ou hispânica.	Ocorre mais comumente em crianças de ascendência asiática.
<b>Achados laboratoriais</b>	Apresentam uma percentagem mais elevada linfopenia, trombocitopenia e níveis elevados de ferritina.	É mais comum trombocitose.
<b>Manifestações gastrointestinais</b>	Apresentam uma frequência elevada de sintomas gastrointestinais.	Menos frequente.
<b>Envolvimento do sistema cardiovascular</b>	Função ventricular diminuída, dilatação da artéria coronária e edema miocárdico difuso, é mais prevalente e grave na MIS-C.	São menos prevalentes. Porém, o envolvimento da artéria coronária é a alteração cardíaca mais comum.
<b>Choque cardiogênico</b>	Presente em 40–80% dos pacientes.	Presente em 2– 7% dos pacientes.

Fonte: Nelson *et al.*, 2020; Mavrogeni, 2021 (Adaptado).

## TRATAMENTO

A maioria das opções de terapia MIS-C é inspirada na doença de Kawasaki e nos novos conhecimentos adquiridos no tratamento de indivíduos com COVID-19 que foram diagnosticados com uma condição exacerbada conhecida como tempestade de citocinas (Devrim *et al.*, 2022). O tratamento para MIS-C baseia-se na estabilização de pacientes com choque e na prevenção de consequências cardíacas em longo prazo (Van *et al.*, 2022).

É recomendado o uso de altas doses de imunoglobulinas como tratamento de primeira linha, com a adição de glicocorticoides como terapia adjuvante em pacientes com características graves ou doença refratária. A terapia com glicocorticoides é então continuada por aproximadamente três semanas, devido ao risco de inflamação rebote (Anderson *et al.*, 2021).

Anderson *et al.* (2021), relatam que a Anakinra, um antagonista recombinante da interleucina-1, representa outra alternativa terapêutica para casos de MIS-C refratários ao tratamento com imunoglobulina intravenosa e glicocorticoides. Foi

demonstrado que tem início de ação rápida, meia-vida curta (4 horas) e grande janela terapêutica.

As evidências do melhor tratamento para MIS-C ainda estão evoluindo. Uma análise retrospectiva recente envolvendo 181 pacientes com MIS-C que examinou a resposta da imunoglobulina intravenosa isoladamente e em conjunto com abordagens de tratamento com esteroides revelou que o uso de imunoglobulina intravenosa em combinação com o tratamento com esteróides está associado a um resultado mais positivo (Devrim *et al.*, 2022). Da mesma forma, em um estudo diferente, Belhadjer *et al.* (2020) descobriram que imunoglobulina intravenosa mais esteroides estavam relacionados a uma recuperação cardíaca mais rápida em pacientes com MIS-C.

Ademais, Anderson *et al.* (2021) também sugeriram que pacientes que recebem imunoglobulina intravenosa e glicocorticoides têm menor probabilidade de falha no tratamento, medida pela persistência da febre, necessidade contínua de suporte hemodinâmico, ocorrência de disfunção ventricular esquerda aguda, tempo prolongado na unidade de terapia intensiva pediátrica e necessidade de consulta subsequente.

Segundo Van *et al.* (2022), uma questão crucial reside na possível influência negativa da imunoglobulina intravenosa e dos corticosteroides sobre o desfecho de outras condições, como o choque séptico. Quanto à terapia com imunoglobulina intravenosa, há o risco de efeitos adversos em pacientes gravemente enfermos com infecções graves, como a insuficiência renal. Portanto, é essencial que os pacientes sob suspeita de MIS-C, mas sem sintomas que representem risco de vida, passem por uma avaliação diagnóstica completa para MIS-C e outras possíveis causas, evitando assim o uso de tratamentos que possam ser prejudiciais.

Além do tratamento da hiperinflamação por MIS-C, a anticoagulação é uma parte rotineira do tratamento, dado o risco de trombose (Anderson *et al.*, 2021). O Colégio Americano de Reumatologia recomenda o uso de aspirina em baixas doses para todas as crianças com MIS-C. A aspirina é continuada até que a contagem de plaquetas esteja normalizada e as artérias coronárias demonstrem estar normais  $\geq 4$  semanas após o diagnóstico de MIS-C (Sharathkumar; Faustino; Takemoto, 2021).

A trombopprofilaxia com heparina de baixo peso molecular é recomendada para pacientes com frações de ejeção cardíaca inferiores a 35% ou com aneurismas

de artéria coronária significativos (escore z acima de 10, em combinação com aspirina). O risco de sangramento pode aumentar com o uso concomitante de baixas doses de aspirina (3–5 mg/kg/dia) com tromboprolaxia em crianças com MIS-C; entretanto, na ausência de outros riscos hemorrágicos, não é uma contraindicação (Sharathkumar; Faustino; Takemoto, 2021).

Segundo Nelson *et al.* (2020), é fundamental destacar que o início das terapias imunomoduladoras e antiplaquetárias geralmente requer consulta com especialistas disponíveis. De acordo com Tong *et al.* (2022), a abordagem deve incluir discussões com centros especializados no tratamento da DK, capazes de oferecer cuidados multidisciplinares com a participação de reumatologistas pediátricos, cardiologistas, intensivistas, especialistas em doenças infecciosas e hematologistas.

É válido ressaltar que para Nelson *et al.* (2020), avaliações ambulatoriais podem ser consideradas para crianças com boa aparência e suspeita de MIS-C, desde que apresentem sinais vitais estáveis e possam ser submetidas a um acompanhamento clínico rigoroso. Pacientes com sinais vitais anormais, qualquer dificuldade respiratória, déficit neurológico, disfunção renal ou hepática, marcadores inflamatórios elevados (por exemplo, PCR > 10 mg/dL) ou elevação de biomarcadores cardíacos devem ser internados ou transferidos para um serviço apropriado.

Anderson *et al.* (2021), destacam que após a alta hospitalar é recomendado um acompanhamento cardíaco regular. Ecocardiogramas devem ser realizados no mínimo entre 7 a 14 dias e novamente entre 4 a 6 semanas após o diagnóstico. Se forem identificadas anormalidades cardíacas, ecocardiogramas mais frequentes podem ser necessários. Além disso, uma ressonância magnética cardíaca pode ser considerada se houver sinais de disfunção ventricular esquerda durante o episódio agudo da doença. Para uma melhor caracterização de possíveis aneurismas nas artérias coronárias, uma tomografia computadorizada cardíaca pode ser realizada. No entanto, não existem diretrizes específicas quanto ao momento do acompanhamento regular com cardiologistas ou outras especialidades, as recomendações variam de acordo com as práticas da instituição de saúde.

## **CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS DA SÍNDROME INFLAMATÓRIA MULTISSISTÊMICA PEDIÁTRICA ASSOCIADA A DOENÇA DE KAWASAKI**

A partir dos dados obtidos dos 9 artigos da modalidade relato de caso, construiu-se o Quadro 4 com informações importantes sobre os pacientes e características clínicas da MIS-C e a DK. O Quadro encontra-se no final desse artigo e a síntese dos achados são discutidos a seguir.

A MIS-C é originada de uma resposta exagerada ou inadequada do sistema imunológico, mediante uma infecção prévia pelo vírus SARS-Cov-2. Geralmente acomete crianças com idade média de 10 anos (Uchida *et al.*, 2021), como visto na maioria dos relatos de caso expostos no Quadro 4.

Segundo Sperotto *et al.* (2021), embora as comorbidades tenham sido associadas a formas mais graves de COVID-19 em adultos e crianças, seu impacto na MIS-C ainda não está claro. A maioria dos pacientes acometidos é previamente saudável, com poucas condições crônicas pré-existentes. Esse fato pode ser corroborado com base nos resultados dos estudos referenciados, nos quais a maioria dos pacientes não possui comorbidades antes de desenvolver a MIS-C.

De acordo com Blatz e Randolph (2022), geralmente os pacientes desenvolvem essa síndrome cerca de três a seis semanas pós-exposição ao vírus. Entretanto, de acordo com os casos descritos no quadro, não foi possível estabelecer uma conexão entre o período em que houve a exposição ao SARS-Cov-2 e o desenvolvimento da síndrome.

Aiteh *et al.* (2023), apontam que conforme a OMS, para que o diagnóstico de MIS-C seja feito, um dos critérios a serem preenchidos é a evidência de COVID-19 positiva por PCR; positivo pelo teste de antígeno; positivo pela sorologia; ou provável contato com COVID-19. Tendo em vista os achados dos estudos de referência, mencionados no quadro, os métodos que demonstram o contato com o vírus incluíram desde a confirmação pelo RT-PCR para o SARSCoV-2, até testes de imunoglobulinas (IgM e IgG).

Para Kannikeswaran *et al.* (2022), os achados laboratoriais comuns observados em crianças com MIS-C incluem marcadores inflamatórios elevados, como proteína C reativa, ferritina e lactato desidrogenase, bem como hiponatremia, lesão renal aguda e dímeros D elevados. Nesse sentido, os achados frequentemente

encontrados em alguns relatos de caso em análise, foram a presença de leve anemia, elevação da proteína C reativa, leucocitose, D-dímero aumentado e trombocitopenia.

Os sintomas clínicos da MIS-C são variados, com pacientes podendo manifestar, além da febre, sintomas relacionados a diferentes sistemas, como neurológico, respiratório, cardiovascular, gastrointestinal e mucocutâneo. No entanto, a sintomatologia mais comumente observada nos pacientes apresentados no quadro foram as manifestações gastrointestinais, evidenciadas por dor abdominal, diarreia e vômitos, presentes em sete dos nove relatos. Outros sintomas frequentes incluem alterações mucocutâneas, como conjuntivite, erupção cutânea, lábios rachados e língua em forma de morango. (Aweevisit *et al.* 2022; Blatz; Randolph, 2022; Waseem *et al.*, 2022).

Segundo Mavrogeni *et al.* (2021), o ecocardiograma é crucial para definir o grau de acometimento cardíaco sendo que as principais alterações são ação do ventrículo esquerdo enfraquecida, anormalidades coronarianas, como dilatações e aneurismas nas artérias, regurgitação mitral e derrame pericárdico. Tais alterações foram evidenciadas nos estudos de Nelson *et al.* (2020) e Haena Kim (2020).

Sobre a radiografia de tórax, de acordo com Uchida *et al.* (2021), nota-se um considerável aumento da sombra cardíaca e derrame pleural bilateralmente. Ademais, foram observadas alterações como opacidades em vidro fosco bilaterais, presentes nos estudos de Sylverken *et al.* (2021), Farias, Justino e Mello (2020) e Deza Leon *et al.* (2020). Ademais, no estudo de Matsuda *et al.* (2020), foi constatado pequeno derrame pleural bilateral.

Com base nos estudos de Patel (2022), a maioria dos pacientes são tratados com imunomoduladores como imunoglobulina intravenosa e glicocorticoides como agentes de primeira linha e, em casos refratários, produtos biológicos como bloqueadores de IL-1 e TNF $\alpha$  são frequentemente usados. Neste caso, a maioria dos pacientes em questão receberam imunoglobulina endovenosa e glicocorticóides, conforme demonstrado no Quadro 4. No estudo de Mahajan *et al.* (2020), foi necessário o uso de anakinra devido à terapia refratária aos agentes de primeira linha.

Além disso, como apontam Anderson *et al.* (2021), a anticoagulação com aspirina em baixas doses é uma parte rotineira do tratamento, devido ao risco de

trombose, a menos que haja sangramento ativo ou plaquetas inferiores a 80.000/ $\mu$ L. Neste sentido, grande parte dos pacientes expostos no quadro 4 se beneficiaram dessa terapia. A anticoagulação com aspirina associada ao uso de imunoglobulina intravenosa foi adotada nos estudos de Nelson *et al.* (2022), Wangu, Swartz e Doherty (2022), Neha *et al.* (2020), Haena Kim *et al.* (2020), Tabaac, Kothari e Cassidy-Smith (2020) e Deza Leon *et al.* (2020).

Blatz e Randolph (2022) destacam que, entre 50% e 80% das crianças manifestam choque, com cerca da metade necessitando de suporte vasoativo. A gravidade dos sintomas varia desde choque leve, que responde a fluidos, até colapso cardiovascular completo, exigindo suporte extracorpóreo. Dessa forma, foi possível observar no estudo de Farias, Justino e Mello, (2020), a presença de choque não responsivo a reposição volêmica, necessitando de suporte vasoativo, com uso de epinefrina e posteriormente norepinefrina.

Em concordância com Patel (2022), até o momento foram relatados resultados favoráveis, com taxas de mortalidade de aproximadamente 2%. No entanto, a maioria dos pacientes evidenciados nos nove relatos de caso, evoluiu com alta hospitalar em quadro clínico estável, bom estado geral e continuação do uso da aspirina em baixas doses. Em contrapartida, o paciente relatado no estudo desenvolvido por Farias, Justino e Mello (2020), evoluiu para óbito após dois dias de suporte intensivo pediátrico.

## **Conclusão**

Conforme discutido anteriormente, a MIS-C é uma condição emergente e potencialmente fatal que causa disfunção em vários órgãos em crianças previamente saudáveis. Embora o CDC tenha estabelecido uma definição de caso, ainda são necessárias mais pesquisas para determinar a incidência precisa, os fatores de predisposição, a patogênese e o tratamento ideal.

Torna-se evidente, que a doença de Kawasaki apresenta sintomas clínicos semelhantes à MIS-C. Identificar e testar precocemente pacientes suspeitos de MIS-C levará a um tratamento mais rápido e pode limitar a progressão da resposta imunológica exacerbada. O manejo de crianças com problemas respiratórios e cardiovasculares requer cuidado e monitoramento constante.

Conclui-se, portanto, que estabelecer critérios diagnósticos para MIS-C é um desafio, e tratamento para pacientes com essa condição geralmente segue os protocolos para a doença de Kawasaki. No entanto, as consequências a longo prazo da MIS-C, especialmente no sistema cardiovascular de crianças e adolescentes, ainda não são compreendidas completamente.

Em vista disso, é crucial realizar um acompanhamento prolongado e conduzir estudos mais detalhados para aprimorar a compreensão dessa nova síndrome inflamatória em crianças.

Quadro 3: Características clínicas da Síndrome Inflamatória Multissistêmica Pediátrica.

Variáveis	Dados								
<b>Citação</b>	Deza Leon et al. (2020)	Farias, Justino e Mello (2020)	Haena kim (2020)	Matsuda et al. (2020)	Neha Mahajan et al. (2020)	Nelson <i>et al.</i> (2020)	Tabaac;Kothari; Cassidy-Smith (2020)	Sylverken <i>et al.</i> (2021)	Zoon Wangu et al. (2022)
<b>Origem do paciente</b>	Europa	Belém, Pará, Brasil	Coreia	Reino Unido	---	San Diego	Londres, Reino Unido	Kumasi (Gana)	---
<b>Idade (anos)</b>	6 anos	Sete meses	11	10	8	15	9 anos	10	Final da adolescência
<b>Gênero</b>	Feminino	Feminino	Masculino	Masculino	Masculino	Feminino	Masculino	Masculino	Feminino
<b>Comorbidades</b>	Previamente hígida	Não relatado	não	Não	Não	Não relatado	Não relatado	Não	Não relatado
<b>Manifestações Clínicas</b>	Odinifagia, febre.	Febre, irritabilidade, letargia, tosse seca, diminuição da saturação e diarreia	Febre há 4 dias, náuseas e dor abdominal	Febre, dor abdominal e diarreia.	Dor abdominal periumbilical febre	Febre, mialgia, fadiga, cefaleia, dor abdominal, cólicas, vômitos e diarreia	Febre associada a lábios eritematosos e fissuras	Febre, dor, edema cervical, olhos e lábios hiperemiados, disfagia, vômito, diarreia e dor abdominal	Febre, calafrios, sudorese, taquicardia, dispneia, fadiga, cefaleia, mialgia, náuseas, vômito e diarreia.
<b>Teste para Covid-19</b>	Positivo	Testado e positivado para SARS-CoV-2	IgG+	Negativo	IgM e IgG +	IgG +.	Negativo	RT-PCR +	IgG +
<b>Avaliação hematológica e marcadores inflamatórios</b>	PCR ↑	Leve anemia	PCR e Procalcitonina ↑	Anemia, hipoxemia	Trombocitopenia, PCR, D-dímero, BNP, LDH, e coagulação ↑	Leucocitose, PCR e interleucina ↑	Plaquetopenia, PCR ↑	Anemia, trombocitopenia, leucocitose, neutrofilia	Linfocitopenia PCR ↑

<b>Alterações no RX / TC de tórax</b>	Opacidades pulmonares difusas	Opacidade em vidro fosco	Cardiomegalia	Consolidação, Atelectasia e Derrame pleural	---	-----	---	Opacidade em vidro fosco	---
<b>Alterações no ECO</b>	Insuficiência mitral leve	---	Dilatação da coronária, aneurisma e derrame pericárdico	Derrame pericárdico	---	Dilatação e aneurisma da artéria coronariana	---	Derrame pericárdico	---
<b>Tratamento imunossupressor</b>	IGIV	---	IGIV	-	IGIV + Metilprednisolona + Anakinra	IGIV + Metilprednisolona	IGIV	-	IGIV + Metilprednisolona
<b>Anticoagulação</b>	AAS	---	AAS	---	ASS + Heparina	AAS	AAS	-	AAS + Enoxaparina
<b>Drogas Vasoativas</b>	---	Epinefrina + Norepinefrina	---	---	-----	---	---	---	---
<b>Desfecho</b>	Alta	Óbito	---	Alta	Alta	Alta	Alta	Alta	Alta

**Fonte:** Elaborado pelos autores (2024).

# MULTISYSTEM INFLAMMATORY SYNDROME IN CHILDREN ASSOCIATED WITH KAWASAKI DISEASE: A LITERATURE REVIEW

## Abstract

**Introduction:** The notion that the course of COVID-19 in children is always mild has been challenged by recent reports of children presenting with rare and severe hyperinflammation, known as multisystem inflammatory syndrome in children (MIS-C), characterized by an exaggerated immune response triggered by previous exposure to SARS-CoV-2. **Objective:** This study aims to report on Pediatric Multisystem Inflammatory Syndrome (MIS-C) following viral infection by SARS-CoV-2, addressing important aspects of epidemiology, pathophysiology, clinical manifestations, differential diagnosis with KD, and treatment of MIS-C, as well as presenting clinical cases from the literature with clinical characteristics of Pediatric Multisystem Inflammatory Syndrome associated with Kawasaki Disease. **Method:** This is a descriptive literature review of Pediatric Multisystem Inflammatory Syndrome. The literature was developed using the PubMed database, considering the periods from 2020 to 2024 and articles in English. **Development:** The symptomatology of this pathology is similar to Kawasaki Disease, characterized by vasculitis involving small and medium-sized vessels with a predilection for the coronary arteries. Diagnostic evaluation should be performed with laboratory tests and markers, clinical presentation by the patient, and imaging studies when necessary. Treatment includes intravenous immunoglobulin (IVIG), anticoagulation, and consideration of corticosteroids. Most pediatric patients with COVID-19 have a good prognosis, and in mild cases, recovery takes 7 to 14 days after the onset of the disease. **Conclusion:** MIS-C is an emerging and potentially fatal condition that causes dysfunction in various organs in previously healthy children. In view of this, it is crucial to make an early diagnosis and management to ensure favorable clinical outcomes for patients.

**Keywords:** Child. Coronavirus. Inflammation. Multisystem Inflammatory Syndrome in Children. Kawasaki Disease

## Referências

AHMAD, F.; AHMED, A.; RAJENDRAPRASAD, S. S.; LORANGER, A.; GUPTA, S.; VELAGAPUDI, M. *et al.* Multisystem inflammatory syndrome in adults: A rare sequela of SARS-CoV-2 infection. **International Journal of Infectious Diseases**, v. 108, p. 209–21, 2021.

AITEH, A.; AL-MOMANI, H.; ELHAJ, I.; ALKHATATBA, M. Limping as Presenting Symptom of Multisystem Inflammatory Syndrome in Children (MIS-C): a Case Report of Large Vessel Vasculitis in MIS-C. **Medicinski arhiv**, v. 77, n. 4, p. 310–310, 2023.

ALDAWAS, A.; ISHFAQ, M. COVID-19: Multisystem Inflammatory Syndrome in Children (MIS-C). **Cureus**, 9 jan. 2022.

ALSOHIME, F.; TEMSAH, M.; AL-NEMRI, A. M.; SOMILY, A. M.; AL-SUBAIE, S. 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.

ANDERSON, J. E.; CAMPBELL, J. A.; DUROWOJU, L.; GREENBERG, S. L. M.; RICE-TOWNSEND, S.E.; GOW, K.W. *et al.* COVID-19-associated multisystem inflammatory syndrome in children (MIS-C) presenting as appendicitis with shock. **Journal of Pediatric Surgery Case Reports**, v. 71, p. 101, 2021.

ANURADHA, R. KUMAR, N.P.; VENKATARAMAN, A.; VARADARJAN, P.; SELLDURAI, E.; SANKARALINGAM, T. *et al.* Sex-specific differences in systemic immune responses in MIS-C children. **Scientific Reports**, v. 14, n. 1, 19 jan. 2024.

BARTLETT, B. N.; JOSEPH, A.; KHEDR, A.; MUSHTAQ, H. A.; JAMA, A. B.; HASSAN, M. *et al.* Multisystem Inflammatory Syndrome in a Young Adult Following COVID-19 Infection: A Case Report. **Cureus**, v. 14, n. 4, 2022.

BELHADJER, Z.; MÉOT, M.; BAJOLLE, F.; KHRAICHE, D.; LEGENDRE, A.; ABAKKA, S. *et al.* Acute heart failure in multisystem inflammatory syndrome in children (MIS-C) in the context of global SARS-CoV-2 pandemic. **Circulation**, v. 42, n. 5, p. 429-436, 2020.

BLATZ, A. M.; RANDOLPH, A. G. Severe COVID-19 and Multisystem Inflammatory Syndrome in Children in Children and Adolescents. **Critical care clinics**, v. 38, n. 3, p. 571–586, 2022.

CASAVECCHIA, G.; CORBO, M.D.; GRAVINA, M.; BARONE, R.; MAGNESA, M.; MELE, M. *et al.* Arrhythmic myocarditis in an adolescent male: A unique presentation of multi-organ inflammatory syndrome (MIS-C). **American Journal of Emergency Medicine**, v. 54, p. 122–126, 1 abr. 2022.

CONSIGLIO, C. R. *et al.* The Immunology of Multisystem Inflammatory Syndrome in Children with COVID-19. **Cell**, v. 183, n. 4, p. 968-981.e7, 12 nov. 2020.

DEMHARTER, N. S.; RAO, P.; SCALZI, L. V.; ERICSON, J. E.; CLARKE, S. Prolonged Thrombocytopenia in a Case of MIS-C in a Vaccinated Child. **Journal of Investigative Medicine High Impact Case Reports**, v. 11, 2023.

DEMISSIE, M; DERIBESSA, S.J.; BACHA, T. A Typical Case of Multisystem Inflammatory Syndrome in a 10-yearold Girl with COVID-19: A Case Report from Ethiopia. **Ethiopian Journal of Health Sciences**, v. 32, n. 4, 2022.

DEVIRIM, İ.; BÖNCÜOĞLU, E.; KIYMET, E.; ŞAHINKAYA, Ş.; ÇELEBI, M. Y.; CEM, E. *et al.* A retrospective comparative analysis of factors affecting the decision and outcome of initial intravenous immunoglobulin alone or intravenous immunoglobulin plus methylprednisolone use in children with the multisystem inflammatory syndrome. **Pediatric Rheumatology**, v. 20, n. 1, 2022.

DEZA LEON, M.P.; REDZEPI, A.; MCGRATH, E.; ABDEL-HAQ, N.; SHAWAQFEH, A.; SETHURAMAN, U. *et al.* COVID-19–Associated Pediatric Multisystem Inflammatory Syndrome. **Journal of the Pediatric Infectious Diseases Society**, v. 9, n. 3, p. 407–408, 2020.

DIORIO, C.; HENRICKSON, S. E.; VELLA, L. A.; MCNERNEY, K. O.; CHASE, J.; BURUDPAKDEE, 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, 2020.

DRURY, A.; WOLD, K.; HEALAN, S.; GARG, A. Giant coronary aneurysms in an infant: Dilemma of MIS-C. **Echocardiography**, v. 39, n. 7, p. 950–953, 2022.

FARIAS, E. C. F. DE; JUSTINO, M. C. A.; MELLO, M. L. Multisystem inflammatory syndrome in a child associated with coronavirus disease 19 in the brazilian amazon: fatal outcome in an infant. **Revista Paulista de Pediatria**, v. 38, 2020.

GLOVER, H. A.; DAVIS, A. B. A Case of Multisystem Inflammatory Syndrome in Children Following SARS-CoV-2 Infection in a Rural Emergency Department. **Advanced Emergency Nursing Journal**, v. 43, n. 2, p. 114–122, abr. 2021.

GOTTLIEB, M.; BRIDWELL, R.; RAVERA, J.; LONG, B. Multisystem inflammatory syndrome in children with COVID-19. **The American Journal of Emergency Medicine**, v. 49, p. 148–152, nov. 2021.

KANNIKESWARAN, N.; MEROLLA, D.M.; BOND, K.; PHILIP, L.; SETHURAMAN, U. MIS-C among return visits for fever in a pediatric emergency department during the COVID-19 pandemic. **The American Journal of Emergency Medicine**, v. 52, p. 184–186, 2022.

KIM, H.; SHIM, J. Y.; KO, J. H.; YANG, A.; SHIM, J. W.; KIM, D. S. *et al.* Multisystem Inflammatory Syndrome in Children Related to COVID-19: the First Case in Korea. **Journal of Korean Medical Science**, v. 35, n. 43, 2020.

LECHIEN, J. R.; HERVOCHON, R.; HANS, S. Post-COVID-19 Kawasaki-Like Syndrome. **Ear, Nose & Throat Journal**, v. 43, n. 12, 2021.

MAHAJAN, N.; CHANG, H. T.; LEEMAN, R.; MANALO, R.; GLABERSON, W. R. Case of multisystem inflammatory syndrome in children presenting as fever and abdominal pain. **BMJ Case Report**, v. 13, n. 9, e237306, 2020.

MAHAJAN, N.; CHANG, H. T.; LEEMAN, R.; MANALO, R.; GLABERSON, W. R. Case of multisystem inflammatory syndrome in children presenting as fever and abdominal pain. **BMJ Case Report**, v. 13, n. 9, e237306, 2020.

MARZANO, A. V.; CASSANO, N.; MOLTRASIO, C.; VERDONI, L.; GENOVESE, G.; VENA, G. A. Multisystem Inflammatory Syndrome in Children Associated with COVID-19: A Review with an Emphasis on Mucocutaneous and Kawasaki Disease-Like Findings. **Dermatology**, v. 238, n. 1, p. 35–43, 2021.

MATSUDA, E. M.; SANTOS, S. A. D.; CASTEJON, M. J.; AHAGON, C. M.; CAMPOS, I. B.; BRÍGIDO, L. F. M. COVID-19 in children: a case report of Multisystem Inflammatory Syndrome (MIS-C) in São Paulo, Brazil. **The Brazilian Journal of Infectious Diseases**, v. 24, n. 6, p. 580–582, 2020.

NELSON, C.; ISHIMINE, P.; HAYDEN, S. R.; CORREIA, M.; WARDI, G. Multisystem Inflammatory Syndrome in Children (MIS-C) in an Adolescent that Developed Coronary Aneurysms: A Case Report and Review of the Literature. **Journal of Emergency Medicine**, v. 59, n. 5, p. 699–704, 2020.

PATEL, J. M. Multisystem Inflammatory Syndrome in Children (MIS-C). **Current allergy and asthma reports**, v. 22, n. 5, p. 53-60, 2022.

RODRIGUEZ-SMITH, J. J.; VERWEYEN, E. L.; CLAY, G. M.; ESTEBAN, Y. M.; DE LOIZAGA, S. R.; BAKER, E. J. *et al.* Inflammatory biomarkers in COVID-19-associated multisystem inflammatory syndrome in children, Kawasaki disease, and macrophage activation syndrome: a cohort study. **The Lancet Rheumatology**, v. 3, n. 8, p. e574–e584, 2021.

SADEGHIZADEH, A.; POURMOGHADDAS, Z.; ZANDIFAR, A.; TARA, S. Z.; RAHIMI, H.; SALEH, R. *et al.* Reversible Cerebral Vasoconstriction Syndrome and Multisystem Inflammatory Syndrome in Children With COVID-19. **Pediatric Neurology**, v. 129, p. 1–6, 1 abr. 2022.

SAFIABADI, S. H.; LEBLANC, J. J.; SADIQ, Z.; OYEWUNMI, O. D.; CAMARGO, C.; NIKPOUR, B. *et al.* Tools and Techniques for Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 (SARS-CoV-2) / COVID-19 Detection. **Clinical Microbiology Reviews**, v. 34, n. 3, 2021.

SAIED, M.; GRIEND, L.; STRAALLEN, J. W.; WULFFRAAT, N. M.; VASTERT, S.; JANSEN, M. H. A. The protective effect of COVID-19 vaccines on developing multisystem inflammatory syndrome in children (MIS-C): a systematic literature review and meta-analysis. **Pediatric Rheumatology**, v. 21, n. 1, 2023.

SANTOS, M. O.; GONÇALVES, L. C.; SILVA, P. A. N.; MOREIRA, A. L. E.; ITO, C. R. M.; PEIXOTO, F. A. O. Multisystem inflammatory syndrome (MIS-C): a systematic

review and meta-analysis of clinical characteristics, treatment, and outcomes. **Jornal de Pediatria**, v. 98, n.4, p. 338-349, 2021.

SHARATHKUMAR, A. A.; FAUSTINO, E. V. S.; TAKEMOTO, C. M. How we approach thrombosis risk in children with COVID-19 infection and MIS-C. **Pediatric Blood & Cancer**, v. 68, n. 7, 2021.

SHARMA, C.; GANIGARA, M.; GALEOTTI, C.; BURNS, J.; BERGANZA, F. M.; HAYES, D. A. *et al.* Multisystem inflammatory syndrome in children and Kawasaki disease: a critical comparison. **Nature Reviews Rheumatology**, v. 17, n. 12, p. 731–748, 2021.

SPEROTTO, F.; FRIEDMAN, K. G.; SON, M. B. F.; VANDERPLUYM, C. J.; NEWBURGER, J. W.; DIONNE, A. 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, 2020.

SYLVERKEN, J.; AFARI, P.; MARTYN-DICKENS, C.; OWUSU, S. A.; OPPONG, E.; AKWETEY, F. *et al.* Atypical Kawasaki syndrome in COVID-19 infection: a case report of a multisystem inflammatory syndrome in a child (MIS-C). **Ghana Medicine Journal**, v. 55, n. 2, p. 64-67, 2021.

TABAAC, S.; KOTHARI, P.; CASSIDY-SMITH, T. Multisystem Inflammatory Syndrome in Children. **The Journal of Emergency Medicine**, v. 60, n. 4, p. 531-535, 2020.

TAWEEVISIT, M.; CHINDAMPORN, A.; SUJJAVORAKUL, K.; SAMRANSAMRUAJKIT, R.; THORNER, P. S. Multisystem inflammatory syndrome in children (MIS-C) showing disseminated aspergillosis, cytomegalovirus reactivation and persistent SARS-CoV-2: Case report with autopsy review. **Pathology - Research and Practice**, v. 238, e154106, 2022.

TONG, T.; YAO, X.; LIN, Z.; TAO, Y.; XU, J.; XU, X. *et al.* Similarities and differences between MIS-C and KD: a systematic review and meta-analysis. **Pediatric Rheumatology**, v. 20, n. 1, p. 112, 2022.

UCHIDA, M.; KASHIMA, Y.; MOCHIZUKI, K.; SAKAMOTO, H.; MORI, K.; EBISAWA, S. *et al.* Multisystem Inflammatory Syndrome in Children: A New Syndrome Complicated With Acute Heart Failure Following Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 (SARS-CoV-2) Infection. **Circulation Journal**, v. 85, n. 6, p. 948–952, 2021.

VAN, M.; LEROY, P. L.; DRIESSEN, G. J. A.; BANNIER, M. A. G. E. *et al.* COVID-19 in children and adolescents: MIS(-C)-taken diagnoses. **European Journal of Pediatrics**, v. 181, n. 9, p. 3549–3554, 2022.

WANGU, Z.; SWARTZ, H.; DOHERTY, M. Multisystem inflammatory syndrome in children (MIS-C) possibly secondary to COVID-19 mRNA vaccination. **BMJ case reports**, v. 15, n. 3, p. e247176, 2022.

WASEEM, M.; SHARIFF, M. A.; LIM, C. A.; NUNEZ, J.; NARAYANAN, N.; PATEL, K. *et al.* Multisystem Inflammatory Syndrome in Children. **Western Journal of Emergency Medicine**, v. 23, n. 4, p. 505–513, 2022.

ZHANG, Q. Y.; XU, B. W.; DU, J. B. 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.

ZHAO, Y.; YIN, L.; PATEL, J.; TANG, L.; HUANG, Y. The inflammatory markers of multisystem inflammatory syndrome in children (MIS-C) and adolescents associated with COVID-19: A meta-analysis. **Journal of Medical Virology**, v. 93, n. 7, p. 4358-4369, 2021.