

FUNDAÇÃO EDUCACIONAL VALE DO SÃO FRANCISCO – FEVASF
ESCOLA SUPERIOR EM MEIO AMBIENTE – ESMA
CURSO DE BIOMEDICINA
KAROLINE APARECIDA FERREIRA

SÍNDROME INFLAMATÓRIA MULTISSISTÊMICA EM CRIANÇAS E
ADOLESCENTES DE 0 A 19 ANOS, ASSOCIADA AO COVID-19

IGUATAMA – MG

2021

KAROLINE APARECIDA FERREIRA

**SÍNDROME INFLAMATÓRIA MULTISSISTÊMICA EM CRIANÇAS E
ADOLESCENTES DE 0 A 19 ANOS ASSOCIADA AO COVID-19**

Trabalho de Conclusão de Curso I
apresentado ao curso de graduação em
Biomedicina da Faculdade de Iguatama –
FEVASF como requisito parcial para
aprovação na disciplina Trabalho de
Conclusão de Curso I.

Orientador (a): Prof. Me. Mariana Teixeira
Faria.

IGUATAMA – MG

2021

Dados Internacionais de catalogação na Publicação (CIP)

Biblioteca Central "Alto São Francisco"

F368s Ferreira, Karoline Aparecida.

Síndrome inflamatória multissistêmica em crianças e adolescentes de 0 a 19 anos, associada ao covid-19 / Karoline Aparecida Ferreira. Fundação Educacional Vale do São Francisco – FEVASF-MG. Iguatama, 2021.
39 f.

Orientador: Me. Mariana Teixeira Faria.

Trabalho de Conclusão de Curso (Biomedicina) - Fundação Educacional Vale do São Francisco – FEVASF-MG, Iguatama, 2021.

1. Síndrome inflamatória multissistêmica. 2. Crianças. 3. Covid. I. Título.

CDU 578.834.612

Catalogação elaborada na Fonte pela Bibliotecária

Letícia Helena Melo- CRB6-2953

KAROLINE APARECIDA FERREIRA

**SÍNDROME INFLAMATÓRIA MULTISSISTÊMICA EM CRIANÇAS E
ADOLESCENTES DE 0 A 19 ANOS, ASSOCIADA AO COVID-19**

Trabalho de Conclusão de Curso I
apresentado ao curso de graduação em
Biomedicina da Faculdade de Iguatama –
FEVASF como requisito parcial para
aprovação na disciplina Trabalho de
Conclusão de Curso I.

Orientador (a): Prof. Me. Mariana Teixeira
Faria.

Banca Examinadora

Prof^o. Me. Mariana Teixeira Faria

Orientadora

Prof^o. Me. Líliam Reis Souza

Banca

Prof^o. Dr. Lucas Vieira de Faria

Banca

Iguatama, _____ de _____ de 2021.

***À minha filha, meu noivo, minha família
e, principalmente, a Deus dedico este
trabalho.***

AGRADECIMENTOS

Agradeço primeiramente a Deus pelas bênçãos concedidas. Que desde o início da minha vida, nunca me abandonou em nenhum momento difícil. Agradeço a Ele pela vida e pela oportunidade de concluir este trabalho.

Agradeço também a minha filha Maitê que mudou o sentido da minha vida e minhas expectativas. Acordar e saber que eu a tenho me motiva, me dá forças para querer sempre buscar o melhor pra nós.

Ao meu noivo Adriano que sempre me apoiou, esteve ao meu lado e me ajudou de todas as formas possíveis.

À minha família, principalmente minha mãe, meu irmão e minha avó, agradeço a Deus a honra de tê-los ao meu lado.

Meus amigos que sempre me apoiaram e acreditaram em mim.

Meus colegas de classe, que estivemos juntos por tanto tempo, ajudando uns aos outros e compartilhando momentos incríveis.

Aos professores que tive o privilégio de conhecer durante todo meu processo de formação, agradeço a cada um por todo conhecimento compartilhado. Mas agradeço principalmente ao João Arthur de Carvalho e a Lívia Cristina Santos.

Agradeço também a administradora Mayra Cristina Pinheiro e a bibliotecária Letícia Helena Melo.

Não poderia deixar de citar minha orientadora Mariana Teixeira Faria, que sempre esteve presente todo período do curso. Foi professora, coordenadora de curso e agora minha orientadora. Meus sinceros agradecimentos por todo conhecimento partilhado, pela disposição, por todas orientações, pelo carinho e principalmente a boa vontade.

Ao Leandro Teotônio de Oliveira concedente do meu estágio, pela oportunidade e por todos os ensinamentos compartilhados.

LISTA DE SIGLAS E ABREVIATURAS

ACE2 - Enzima conversora da angiotensina 2
DK - Doença de Kawasaki
H1N1 - Hemaglutinina1 Neuraminidase1
HCoV-229E - Coronavírus humano 229E
HCov-HKU1 - Coronavírus humano HKU1
HCoV-NH - Coronavírus humano – New Haven
HCoV-NL63 - Coronavírus humano NL63
HCoV-OC43 - Coronavírus humano OC43
IgA - Imunoglobulina A
IgG - Imunoglobulina G
IgM - Imunoglobulina M
IL-6 - Interleucina 6
MERS - Síndrome respiratória do Oriente Médio
N-COV - Novo Coronavírus
OMS - Organização Mundial de Saúde
PCR - Proteína C Reativa
FEM - Feminino
MASC - Masculino
RBD - Receptor Binding Domain (inglês)
RNA - Ácido Ribonucleico
RT-PCR - Transcrição reversa seguida de reação em cadeia da polimerase
SARS-CoV-2 - Síndrome respiratória aguda grave de coronavírus 2
SIMP - Síndrome Inflamatória Multissistêmica Pediátrica
SRAG/SARS - Síndrome Respiratória Aguda Grave
TMPRSS2 - Protease transmembrana, serina 2
VHS - Velocidade de Hemossedimentação
VSR - Vírus Sincicial Respiratório

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 – Síndrome Respiratória Aguda Grave (SRAG) hospitalizados, segundo classificação final, faixa etária e sexo. Brasil, 2020 até SE 53.	31
Tabela 2 - Óbitos por Síndrome Respiratória Aguda Grave (SRAG), segundo classificação final, faixa etária e sexo. Brasil, 2020 até SE 53.	31
Tabela 3 - Casos da síndrome inflamatória multissistêmica pediátrica temporamente associada à COVID-19, identificadas em crianças e adolescentes, segundo evolução, por sexo e faixa etária, por Região de notificação, Brasil 2021.	33

LISTA DE GRÁFICOS

Gráfico 1 – Evolução dos casos de SRAG causados por COVID-19 para óbitos em crianças e jovens de 0 a 19 anos. Brasil, 2020 até a SE 53 (2021).	32
Gráfico 2 – Casos de SIMP por regiões do Brasil entre as idades de 0 a 19 anos, classificados por sexo, 2021.	34
Gráfico 3 - Casos de Síndrome Inflamatória Multissistêmica Pediátrica e evolução para óbitos, por idades. Brasil, 2021.	34

“Só se pode alcançar um grande êxito quando nos mantemos fiéis a nós mesmos.”

Friedrich Nietzsche

RESUMO

No ano de 2019 deu-se início a uma pandemia causada pelo SARS-COV-2, um vírus da família Coronaviridae. A principal manifestação da doença são sintomas gripais e respiratórios, e podem rapidamente evoluir para Síndrome Respiratória Aguda Grave sendo capaz de levar o paciente a óbito. As taxas de infecção do vírus em criança e adolescentes são baixas em comparação as outras faixas etárias. Porém, uma nova síndrome que acomete crianças e adolescentes de 0 a 19 anos está preocupando pais e pediatras. Trata-se da Síndrome Inflamatória Multissistêmica Pediátrica, uma nova doença que tem os sintomas parecidos com a Doença de Kawasaki. O objetivo geral do presente trabalho é reunir estudos e apresentar as manifestações e tratamentos da SIMP em crianças e adolescentes de 0 a 19 anos de idade. Os objetivos específicos são apresentar as possíveis complicações pós infecção pelo SARS-CoV-2 em crianças e adolescentes, analisar estudos feitos sobre a Síndrome Inflamatória Multissistêmica em Pediatria (SIMP) previamente associado ao SARS-CoV-2 e descrever o número de casos da SIMP temporalmente associada à COVID-19, identificadas em crianças e adolescentes no Brasil, segundo evolução, por sexo e faixa etária no ano de 2020. O trabalho foi feito em forma de revisão bibliográfica, reunindo e analisando dados de outros artigos científicos. Foram encontrados dados que a Síndrome Inflamatória Multissistêmica Pediátrica no momento é menos letal que o COVID-19 para a faixa etária de 0 a 19 anos, porém pode evoluir rapidamente e necessitar de tratamento mais agressivo. O tratamento é feito de forma que reduza os sintomas e diminua as chances de complicações. Ao final do estudo conseguimos observar que necessita-se ainda de mais aprofundamento para compreender melhor a SIMP. Entender qual a origem da doença, forma de diagnóstico precisa e o tratamento mais eficiente. Também é necessário que tenha um acompanhamento com os pacientes após a infecção, para saber se a Síndrome Inflamatória Multissistêmica Pediátrica pode deixar sequelas ao decorrer do tempo.

Palavra-chave: Corona vírus, COVID-19, SIMP, Síndrome Inflamatória Multissistêmica Pediátrica, COVID-19 em crianças.

ABSTRACT

In 2019 a pandemic caused by SARS-COV-2, a virus in the Coronaviridae family, began. The main manifestation of the disease is flu-like and respiratory symptoms, and can quickly evolve into Severe Acute Respiratory Syndrome, being able to lead the patient to death. Infection rates of the virus in children and teenagers are low compared to other age groups. However, a new syndrome that affects children and teenagers aged 0 to 19 years is worrying parents and pediatricians. It is Pediatric Multisystemic Inflammatory Syndrome, a new disease that has symptoms similar to Kawasaki Disease. The general objective of the present work is to gather studies and present the manifestations and treatments of SIMP in children and teenagers from 0 to 19 years of age. The specific objectives are to present possible post-SARS-CoV-2 infection complications in children and adolescents, to analyze studies carried out on Pediatric Multisystemic Inflammatory Syndrome (SIMP) previously associated with SARS-CoV-2 and to describe the number of SIMP cases temporally associated with COVID-19, identified in children and adolescents in Brazil, according to evolution, by sex and age group in the year 2020. The work was done in the form of a bibliographic review, gathering and analyzing data from other scientific articles. It was found that the Pediatric Multisystemic Inflammatory Syndrome at the moment is less lethal than COVID-19 for the age group from 0 to 19 years old, however it can evolve quickly and need more aggressive treatment. Treatment is done in a way that reduces symptoms and decreases the chances of complications. At the end of the study, we were able to observe that further research is needed to better understand SIMP. Understand the origin of the disease, the precise form of diagnosis and the most efficient treatment. It is also necessary to have a follow-up with the patients after the infection, to know if the Pediatric Multisystemic Inflammatory Syndrome can leave sequelae over time.

Keyword: Corona virus, COVID-19, SIMP, Pediatric Multisystemic Inflammatory Syndrome, COVID-19 in children.

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO	12
1.1 OBJETIVOS.....	14
1.2 Objetivo Geral.....	14
1.3 Objetivos específicos.....	15
2 REVISÃO BIBLIOGRAFICA.....	16
2.1 COVID-19.....	16
2.1.1 Histórico viral	17
2.1.2 Resposta Imunológica	19
2.1.3 Diagnóstico.....	20
2.1.4 Diagnóstico Imunológico.....	21
2.1.5 Diagnóstico Molecular	21
2.2 Síndrome Inflamatória Multissistêmica Pediátrica	22
2.2.1 Doença de Kawasaki	23
2.2.2 Sintomas SIMP	24
2.2.3 Diagnóstico SIMP	25
2.2.4 Tratamento SIMP	26
3 METODOLOGIA	28
4 RESULTADOS E DISCUSSÃO	30
5 CONSIDERAÇÕES FINAIS	37
REFERÊNCIAS.....	38

1 INTRODUÇÃO

No final de dezembro de 2019, a Organização Mundial da Saúde foi notificada de um conjunto de casos de pneumonia de etiologia desconhecida na cidade de Wuhan, província de Hubei (China) (OMS, 2020b). De acordo com Garrido e Garrido (2020), a partir de amostras de fluido bronquioalveolar desses pacientes, em 3 de janeiro de 2020, foi identificado o genoma completo do 2019-nCoV, um novo coronavírus.

A Organização Mundial da Saúde declarou, em 30 de janeiro de 2020, que o surto da doença causada pelo novo coronavírus (COVID-19) constitui uma Emergência de Saúde Pública de Importância Internacional – o mais alto nível de alerta da Organização, conforme previsto no Regulamento Sanitário Internacional. Em 11 de março de 2020, a COVID-19 foi caracterizada pela OMS como uma pandemia (OPAS, 2020). A doença COVID-19 foi inicialmente notificada no Brasil em fevereiro de 2020, e o primeiro óbito deu-se em 17 de março (BRASIL, 2020a).

Os SARS-CoV-2 é o nome dado ao vírus causador da pandemia, que pertence à família dos Coronavírus. Já a COVID-19 é o nome da enfermidade que o vírus causa.

A transmissão da COVID-19 pelo indivíduo infectado ocorre, principalmente, nos três primeiros dias após o início dos sintomas, embora a propagação possa ocorrer antes mesmo do aparecimento destes e em estágios posteriores da doença (OMS, 2020c). A COVID-19 apresenta uma ampla sintomatologia, variando de uma infecção respiratória leve à aguda grave. Entre os sinais e sintomas detectados, Denis e colaboradores (2020) conseguiram reunir os seguintes: febre, tosse, dispneia, mialgia, fadiga, confusão mental, dor de cabeça, dor de garganta, rinorreia, dor no peito, diarreia, náusea, vômito e síndrome do desconforto respiratório agudo. Outro sintoma que foi relatado recentemente é a perda de olfato e paladar durante a infecção.

Em função da inexistência de medidas terapêuticas específicas para a COVID-19, e sua rápida taxa de transmissão e contaminação, a OMS recomendou aos governos a adoção de intervenções não farmacológicas (INF), as quais incluem medidas de alcance individual (lavagem das mãos, uso de máscaras e restrição social), ambiental (limpeza rotineira de ambientes e superfícies) e comunitário

(restrição ou proibição ao funcionamento de escolas e universidades, locais de convívio comunitário, transporte público, além de outros espaços onde pode haver aglomeração de pessoas). Entre todas, destaca-se a restrição social (GARCIA; DUARTE, 2020).

Segundo Dias *et al.*, (2020) para se definir um diagnóstico de COVID-19 é preciso estar pautado nas informações clínico-epidemiológicas associado a exames RT-PCR e/ou sorologia quando disponíveis e validadas com tomografia computadorizada, os quais precisam ser cuidadosamente ponderados a fim de se concluir o diagnóstico.

Recentemente, foram descritos relatos de crianças previamente saudáveis que apresentaram resultado positivo para SARS-CoV-2 e evoluíram com síndrome inflamatória grave, com características semelhantes à doença de Kawasaki ou à síndrome do choque tóxico, mantendo apresentação clínica de febre persistente e disfunção multiorgânica associadas a marcadores inflamatórios elevados (FARIAS; JUSTINO; MELLO, 2020). Estes casos ocorreram dias ou semanas após a COVID-19, sugerindo uma possível associação temporal com a infecção pelo SARS-COV-2, porque algumas destas crianças foram positivas para este vírus por reação em cadeia da polimerase (PCR) ou sorologia. Esta síndrome recebeu a denominação de SIMP (Síndrome Multissistêmica Inflamatória Pediátrica) (CAMPOS *et al.*, 2020).

As informações disponíveis sobre o SIMP são extremamente limitadas devido ao pequeno número de casos em comparação com o número impressionante de pessoas afetadas pelo COVID-19 (SMITH, 2020). Ele descreve uma nova condição de saúde observada em crianças que foram infectadas com novos coronavírus, recuperadas e mais tarde apresentam uma resposta imune que resulta em níveis significativos de inflamação nos sistemas e sintomas de órgãos (UCHIYA, 2020). De acordo com relatos da mídia, notas de alerta de sociedades médicas e publicações científicas, até a data de 20 de junho de 2020, mais de 300 casos suspeitos de SIMP estão atualmente sob investigação. Estes pacientes apresentavam febre alta persistente, manifestações gastrointestinais exuberantes em 50-60% dos casos (dor abdominal intensa, diarreia e vômitos), conjuntivite sem apresentação de pus, manchas no corpo, edema de mãos e pés, inflamações na mucosa oral, acometimento dos linfonodos de forma generalizada (inclusive mediastinal e intra-abdominal), aumento de tamanho do fígado e do baço, inflamações das serosas (pleurite,

pericardite e ascite), irritabilidade, cefaleia, alteração de nível de consciência (CAMPOS *et al.*, 2020).

Durante quadro clínico complicado de COVID-19 e SIMP (Síndrome Inflamatória Multissistêmica Pediátrica), o sistema imunológico inato é ativado, levando ao aumento exacerbado de citosinas pró-inflamatórias. Logo, ocorrem inflamação excessiva e danos locais e sistêmicos (SANTOS; SANTOS; RIBEIRO, 2021). Essa rara síndrome que acomete crianças compartilha características comuns com outras condições inflamatórias pediátricas, incluindo: doença de Kawasaki, síndromes de choque tóxico estafilocócicas e estreptocócicas, sepse bacteriana e síndromes de ativação de macrófagos. Também pode apresentar sintomas abdominais incomuns com marcadores inflamatórios excessivos (DAIC, 2020).

Ainda se desconhece totalmente todas as formas de infecção e sequelas que o vírus do COVID-19 pode causar. Ainda estão sendo feitos vários estudos para esclarecer a doença e também as consequências que ela pode causar futuramente. A Síndrome Inflamatória Multissistêmica por exemplo, é uma doença bastante nova e associada previamente ao COVID-19. As manifestações clínicas da SIMP (Síndrome Inflamatória Multissistêmica Pediátrica) são associadas com o da doença de Kawasaki e/ou a síndrome do choque tóxico, e seu diagnóstico é dado após a confirmação do contato do paciente com o vírus do novo corona. Por isso a importância de um trabalho reunindo várias informações relevantes sobre a nova enfermidade. Se não tratada, pode levar a criança a morte em dias.

1.1 OBJETIVOS

1.2 Objetivo Geral

O objetivo geral do presente trabalho é reunir estudos e apresentar as manifestações e tratamentos da SIMP em crianças e adolescentes de 0 a 19 anos de idade.

1.3 Objetivos específicos

- a) Apresentar as possíveis complicações pós infecção pelo SARS-CoV-2 em crianças e adolescentes;
- b) Analisar estudos feitos sobre a Síndrome Inflamatória Multissistêmica em Pediatria (SIMP) previamente associado ao SARS-CoV-2;
- c) Relatar o número de casos da SIMP temporalmente associada à COVID-19, identificadas em crianças e adolescentes no Brasil, segundo evolução, por sexo e faixa etária no ano de 2020.
- d) Apresentar principais formas de tratamento e diagnóstico para SIMP.

2 REVISÃO BIBLIOGRAFICA

2.1 COVID-19

Os Coronavírus pertencem a um grupo taxonômico de vírus de RNA de sentido positivo envoltos em fita simples que infectam uma ampla variedade de animais domésticos e selvagens, bem como humanos, possuindo uma notável capacidade de transporte interespécies (MILLET; WHITTAKER, 2015).

Além disso, como outros coronavírus, apresenta quatro proteínas estruturais: a proteína do envelope (E), a proteína spike (S), a proteína do nucleocapsídeo (N) e a proteína de membrana (M) (BOSCH *et al.*, 2003). Entre essas proteínas, a Spike determina a interação com a célula hospedeira promovendo a adesão e fusão do vírus com a sua membrana plasmática (WU *et al.*, 2020)

O SARS-CoV-2, em especial, é um vírus RNA de fita simples, com capacidade de sintetizar cerca de 29 diferentes proteínas. Algumas dessas proteínas estão presentes na superfície do vírus e atuam como facilitadores do seu ingresso nas células hospedeiras, outras, aparentemente, estão relacionadas com a sua patogenia (VIEIRA; EMERY; AMIOLO, 2020).

No caso do Sars-CoV-2, causador da atual pandemia de COVID-19, a proteína S reconhece através de seu domínio ligante do receptor (RBD) o receptor ACE2 (enzima conversora de angiotensina 2) da célula. Sete espécies podem infectar humanos, sendo que três podem produzir doenças graves, o Sars-CoV-2, o Sars-CoV, agente da pandemia de Sars (síndrome respiratória aguda grave) de 2002-2003 e o Mers-CoV, causador da Mers (síndrome respiratória do Oriente Médio). Os coronavírus HKU1, NL63, OC43 e 229E estão associados a doenças com sintomatologia leve (GRUBER, 2020).

Os coronavírus podem ativar uma resposta imune excessiva e desregulada, nociva ao hospedeiro. Essas respostas podem contribuir para o desenvolvimento de SRAG (Síndrome Respiratória Aguda Grave). Autópsias de pacientes com COVID-19 complicada por SRAG (Síndrome Respiratória Aguda Grave) revelaram hiperativação de células T efectoras (CD8+) com altas concentrações de grânulos citotóxicos. Relatos que descrevem o perfil imunológico de pacientes críticos com COVID-19 sugerem

uma hiperativação da via imune celular como mediadora da insuficiência respiratória, do choque e da falência de múltiplos órgãos (VIEIRA; EMERY; AMIOLO, 2020).

Todo o seu genoma contém menos de 30.000 nucleotídeos, cada um deles formado por uma molécula de açúcar (ribose), um ácido fosfórico e uma base nitrogenada. Por ser um vírus RNA, as bases nitrogenadas são adenina, citosina, guanina e uracila. A glicoproteína de pico permite a entrada do vírus na célula hospedeira pela ligação ao receptor celular e à fusão da membrana. A proteína do nucleocapsídeo, por sua vez, regula o processo de replicação viral (UZUNIAN, 2020).

Para ganhar o interior das células hospedeiras, o SARS-CoV-2 depende de uma serina protease chamada TMPRSS2, que possui a capacidade de clivar e ativar a proteína S, permitindo que o vírus se ligue ao receptor da ACE2. Essa ação da serina protease favorece a adesão do vírus à membrana plasmática celular e permite sua entrada no interior da célula, ou seja, nos endossomos (HOFFMANN, 2020).

Ao penetrar na célula humana, os ribossomos da célula hospedeira traduzem as informações contidas neste material genético, produzindo proteínas como a RNA polimerase do vírus. Essa enzima replica o material genético do vírus dentro da célula hospedeira, produzindo primeiro uma fita intermediária de RNA sentido negativo (subgenômica) e, depois, novas fitas positivas. Essas últimas vão compor novas partículas virais, após serem associadas a proteínas virais, como receptores de superfície. A montagem final dos novos vírus ocorre no retículo endoplasmático e no complexo de Golgi da célula hospedeira (SANAR, 2020).

2.1.1 Histórico viral

O SARS-CoV-2 é o sétimo vírus da família de coronavírus a infectar seres humanos. Os coronavírus HCoV-229E, HCoV-OC43, HCoV-NL63 e HCoV-HKU1 causam sintomas comuns de resfriado em indivíduos imunocompetentes (AARESTRUP, 2020). Dois surtos graves de doença por coronavírus ocorreram nas últimas duas décadas, a saber: a síndrome respiratória aguda grave (SARS) em 2003, e a síndrome respiratória do Oriente Médio (MERS) em 2012 (QIU *et al.*, 2020). O Sars-CoV foi inicialmente detectado na província de Guangdong, China, em novembro de 2002 e, subsequentemente, disseminou-se para mais de 30 países.

No surto de Sars-CoV (Síndrome Respiratória Aguda Grave- Corona Vírus), pela primeira vez os Centros de Controle de Prevenção a Doenças desaconselharam viajar para uma região. Esse surto diminuiu e não foram identificados novos casos desde 2004. Presumiu-se que a fonte imediata fossem os gatos-almiscarados vendidos como alimento em um mercado de animais vivos e que provavelmente teriam sido infectados pelo contato com morcegos antes de serem capturados para venda. Os morcegos são hospedeiros frequentes do coronavírus (TESINI, 2020).

Os coronavírus humanos pertencem à ordem Nidovirales, família Coronaviridae e gênero Alphacoronavirus ou Betacoronavirus. Vários membros da família Coronaviridae circulam constantemente na população humana e geralmente ocasionam infecções respiratórias (CORMAN; LIENAU; WITZENRATH, 2019).

A infecção por Mers-CoV (Síndrome Respiratória do Oriente Médio – Corona Vírus) foi inicialmente descrita em setembro de 2012 na Arábia Saudita, mas um surto em abril de 2012 na Jordânia foi confirmado retrospectivamente. O maior surto conhecido de MERS fora da Península Arábica ocorreu na República da Coreia em 2015. O surto foi associado a um viajante que retornava da Península Arábica. Casos também foram confirmados em países da Europa, Ásia, Norte da África, Oriente Médio e Estados Unidos em pacientes que foram transferidos para esses países para serem tratados ou adoeceram após retornar do Oriente Médio (TESINI, 2020).

O vírus emergente denominado SARS-CoV-2, um coronavírus beta, causa a COVID-19, doença oficialmente nomeada pela Organização Mundial da Saúde (OMS) em 11 de fevereiro de 2020 (HONG, *et al*, 2020). O nome COVID19, foi escolhido para nomear essa nova infecção a partir do acrônimo de doença do coronavírus 2019, resultando em “co” de corona, “vi” de vírus, “d” de doença e o número 19 indicando o ano de sua aparição. Há um esforço da Organização Mundial da Saúde para que a nomenclatura de vírus e suas infecções não se refira mais a localidades geográficas como tradicionalmente, de forma a combater o estigma decorrente dessa prática (VIEIRA; EMERY; AMIOLO, 2020).

Além das epidemias causadas por coronavírus, os vírus da influenza, com destaque para o H1N1 em 2009, são os principais vírus respiratórios causadores de SRAG. Outros vírus respiratórios, como o VSR – vírus sincicial respiratório (RSV em inglês, Respiratory Syncytial Virus) e os rinovírus também como causadores de pneumonia viral comunitária (MACHADO, 2009).

A infecção humana causada pelo SARS-CoV-2 (Síndrome Respiratória Aguda Grave – Coronavírus 2), conhecida como doença do coronavírus 2019 (COVID-19), foi diagnosticada pela primeira vez em Wuhan, na China, no final de 2019. Em 30 de janeiro de 2020, a Organização Mundial da Saúde (OMS) declarou o surto como uma emergência de saúde global e em março como pandemia, com proporções catastróficas e sem precedentes no mundo globalizado (NUSSBAUMER-STREIT *et al.*, 2020).

2.1.2 Resposta Imunológica

Clinicamente, a infecção por SARS-CoV-2 provoca desde o resfriado comum até quadros sistêmicos caracterizados por síndrome respiratória aguda grave, podendo ocorrer, concomitantemente, coagulopatias, distúrbios neurológicos, além de estado sistêmico inflamatório grave caracterizado, imunopatologicamente, por ocorrer uma “tempestade de citocinas”. A gravidade das manifestações clínicas está relacionada às condições sistêmicas dos indivíduos infectados. Portadores de doenças cardiovasculares, diabetes, obesidade, insuficiência renal e hipertensão arterial sistêmica (HAS) possuem alto risco de desenvolvimento de doença grave e, conseqüentemente, maior possibilidade de óbito. Idosos, caracteristicamente, também apresentam maiores incidências de síndrome respiratória aguda grave e de mortalidade (AARESTRUP, 2020).

Além de anticorpos, a infecção pelo SARS-CoV-2 também estimula a produção das células do sistema imune celular, TCD4 e TCD8. Ambos os tipos celulares são comuns em infecções virais. Enquanto os linfócitos do tipo TCD4 respondem à infecção por meio da produção de citocinas e de interleucinas, os do tipo TCD8 reconhecem e eliminam células infectadas pelo vírus. Ainda que a ativação do sistema imune seja um dos maiores trunfos na resposta do organismo humano aos patógenos, a expressiva interação entre vírus e células pode causar danos permanentes aos órgãos do paciente, processo no qual a resposta imune e inflamatória pode adquirir um papel de vilão. Essa é, inclusive, uma das principais explicações para a ocorrência de pneumonia nos enfermos com COVID-19 (SILVA *et al.*, 2020).

O SARS-CoV-2 liga-se à célula do hospedeiro humano por meio do receptor ACE2 (enzima conversora da angiotensina 2), e seu mecanismo de entrada depende

da atuação sequencial da enzima serina protease TMPRSS2. Outra proteína estrutural do vírus teria a habilidade de deslocar o ferro presente na hemoglobina, reduzindo a capacidade de transporte de oxigênio e proporcionando a baixa saturação observada em alguns dos pacientes que evoluem mal. Adicionalmente, a liberação de íons ferro em quantidades elevadas causaria danos oxidativos, desencadeando um processo inflamatório intenso que pode resultar na condição identificada como tempestade de citocinas. Ainda que o pulmão seja um dos órgãos alvo, o mecanismo de hipóxia é sistêmico e outros órgão passam a sofrer tanto a falta de oxigênio quando a desregulação dos mecanismos de controle da inflamação (VIEIRA; EMERY; AMIOLO, 2020).

A função da imunidade inata à infecção do trato respiratório é maior nas crianças que nos adultos, porque nelas a resposta imune adaptativa é superior e a proteína que se liga à enzima conversora de angiotensina é menos madura nos mais jovens, o que dificulta tal ligação. Assim, a capacidade das crianças desencadearem uma resposta inflamatória aguda à SARS-CoV-2 é fraca, o que também pode contribuir para um melhor resultado. Tais particularidades, no entanto, não eliminam a possibilidade de existirem casos graves e até morte, especialmente em crianças com comorbidades (HON *et al.*, 2003).

2.1.3 Diagnóstico

Em casos de infecção por SARS-COV-2 sintomática, o diagnóstico inicial mais comum é o da Síndrome Gripal (que depende de exame físico e investigação clínico-epidemiológica) cujos sintomas incluem, geralmente, febre ($>37,8^{\circ}\text{C}$), tosse, mialgia e fadiga, dispneia, sintomas do trato respiratório superior e sintomas gastrintestinais como diarreia (mais raros) (HUANG *et al.*, 2020; WANG *et al.*, 2020)

O diagnóstico laboratorial molecular da COVID-19, em sua fase inicial, pode ser feito a partir de material coletado do trato respiratório superior (nasofaringe ou orofaringe) ou do trato respiratório inferior (escarro, aspirado traqueal ou lavado broncoalveolar) e se baseia na detecção de ácido nucleico viral específico (VIEIRA; EMERY; AMIOLO, 2020).

No âmbito do diagnóstico, não podemos deixar de mencionar os testes sorológicos, os quais apresentam sensibilidade e especificidade que variam entre os fabricantes (ZHONG *et al.*, 2020)

2.1.4 Diagnóstico Imunológico

Como todas as demais infecções virais, o organismo reage à presença do vírus produzindo anticorpos, inicialmente os das classes imunoglobulina A (IgA), imunoglobulina M (IgM) e, na sequência, os da classe imunoglobulina (IgG). A presença de anticorpos específicos contra determinantes antigênicos do SARS-CoV-2 indica que houve infecção pregressa, mas considerando ser um agente infeccioso que muito recentemente foi introduzido na comunidade, não pode ser afastada a ocorrência de reações cruzadas com outros coronavírus em circulação comunitária, o que pode comprometer a especificidade dos testes (VIEIRA; EMERY; AMIOLO, 2020).

O Ministério da Saúde brasileiro considera a utilização de testes sorológicos como um dos critérios laboratoriais para a confirmação da doença por COVID-19 em pacientes com Síndrome Gripal (SG) ou Síndrome Respiratória Aguda Grave (SRAG) se tiverem IgM ou IgG positivo, desde que coletado após o sétimo dia de sintomas. No entanto, o mesmo documento adverte que o teste deve ser usado como uma ferramenta de auxílio para o diagnóstico da COVID-19 e seu resultado deve ser interpretado por um médico com a utilização de outros dados clínicos e exames laboratoriais confirmatórios (DIAS *et al.*, 2020).

Estudos iniciais sugerem que a maioria dos pacientes com COVID-19 começa a produzir anticorpos entre 7 e 11 dias após a exposição ao vírus, embora alguns possam desenvolver anticorpos mais cedo. Isso significa que, diferentemente dos testes moleculares, os testes sorológicos não são adequados para identificar quem deve ser isolado para evitar a propagação da doença (PAVÃO *et al.*, 2020).

2.1.5 Diagnóstico Molecular

A metodologia baseada na reação em cadeia da polimerase com transcrição reversa com reação de amplificação em tempo real é a que melhor se aplica para a

detecção do vírus SARS-CoV-2. Com essa técnica, é possível a identificação do RNA viral. Os genes considerados para a identificação incluem: N, E, S e RdRP e o protocolo internacional desenvolvido pelo Instituto Charité/Berlim e recomendado pela Organização Pan-Americana da Saúde (OPAS/OMS) tem sido utilizado pela maioria dos países (VIEIRA; EMERY; AMIOLO, 2020).

Trata-se da detecção do SARS-CoV-2 por meio da amplificação de sequências conservadas do vírus. Apresentam especificidade próxima a 100%, mas sensibilidade dependente da amostra coletada e do período da doença em que o paciente se encontra e varia de 63 a 92% (DIAS *et al.*, 2020).

2.2 Síndrome Inflamatória Multissistêmica Pediátrica

Desde o início da pandemia de COVID-19, as crianças eram uma população relativamente intocada pelo novo coronavírus. Se infectadas, as crianças geralmente apresentavam poucos sintomas, a menos que uma condição subjacente compromettesse sua saúde (SMITH, 2020).

A síndrome inflamatória multissistêmica pediátrica (SIMP) associada ao novo Coronavírus 2019 (COVID-19) tem sido observada mundialmente entre crianças e adolescentes como uma resposta tardia à infecção por SARS-CoV-2 (DIAS *et al.*, 2020).

Segundo o Ministério da Saúde, a definição de caso para SIMP se dá por indivíduos hospitalizados ou que evoluíram a óbito com idade entre 0 e 19 anos; presença de febre elevada por 3 dias ou mais; com acometimento de ao menos 2 órgãos (olhos, pele, sistema cardiovascular, alterações hematológicas e/ou manifestações gastrointestinais agudas); evidência laboratorial de aumento de marcadores inflamatórios; além de afastar quaisquer causas de origem infecciosa; e evidência de infecção pelo SARS COV 2 (laboratorial ou história de contato com caso/s positivo/s) (BRASIL, 2021b).

No final do mês de abril, a Sociedade de Pediatria do Reino Unido emitiu um alerta reportando a identificação de uma nova apresentação clínica em crianças e adolescentes, possivelmente associada com a COVID-19. Os pacientes apresentaram uma síndrome inflamatória multissistêmica, com manifestações clínicas e alterações dos exames complementares similares às observadas em crianças e

adolescentes com síndrome de Kawasaki, Kawasaki incompleto e/ou síndrome do choque tóxico (MAHASE, 2020).

O primeiro relato de caso de uma criança, um lactente de 6 meses, com Doença de Kawasaki e COVID-19 concomitantes foi publicado nos Estados Unidos em 7 de abril de 2020. A partir de então, foram publicados relatos de casos e séries de casos em outros países da Europa (Reino Unido, Itália, Espanha, França, Suíça), Estados Unidos e América Latina, de uma síndrome inflamatória multissistêmica, grave, que compartilha características clínicas e laboratoriais com a Doença de Kawasaki (CAMPOS *et al.*, 2020).

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 SIMP 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 SIMP serem pouco conhecidos e por se tratar de uma doença emergente potencialmente associada à COVID-19 (SILVEIRA *et al.*, 2020).

O diagnóstico de SIMP deve ser considerado em crianças e adolescentes de zero a 19 anos com características da doença de Kawasaki típica ou atípica ou síndrome de choque, segundo a definição de caso proposta pela Organização Mundial da Saúde (OMS, 2020a).

2.2.1 Doença de Kawasaki

A Doença de Kawasaki (DK), descrita inicialmente em 1967, se caracteriza por um distúrbio multissistêmico como processos inflamatórios agudos em pequenos e médios vasos, principalmente nas artérias coronárias. Se não tratada, pode levar a várias complicações e até a morte súbita. A DK afeta predominantemente crianças, geralmente com menos de cinco anos de idade, sendo a segunda vasculite mais comum nessa população, com um risco 1,5 vezes maior de ocorrer em meninos do que em meninas, porém é considerada rara em crianças com menos de seis meses de idade (AGARWAL; AGARWAL, 2017).

Recentemente, crianças infectadas com SARS-CoV-2 desenvolveram um quadro grave de síndrome inflamatória semelhante à doença de Kawasaki (DK),

levando a um aumento incomum de 30 vezes na incidência dessa patologia (ALIZARGAR, 2020)

Relatórios médicos têm descrito a presença de uma resposta hiperinflamatória decorrente da infecção viral pelo novo coronavírus (COVID-19) em crianças, exibindo alterações nas artérias coronárias semelhantes à DK. As hipóteses apresentadas apontam que algumas crianças possam estar geneticamente predispostas a uma resposta inflamatória mais robusta ao vírus (LOOMBA; VILARREAL; FLORES, 2020).

Curiosamente, vírus da família dos coronavírus já foram relacionados como possíveis implicadores na patogênese da doença de Kawasaki. Em 2005, um grupo de New Haven (CT, EUA) identificou um novo coronavírus – designado coronavírus de New Haven (HCoV-NH) – nas secreções respiratórias de oito das 11 crianças com doença de Kawasaki, versus apenas um dos 22 controles testados por RT-PCR. Entretanto, esta hipótese nunca foi confirmada (ESPER *et al.*, 2005).

Em 4 de maio de 2020, o departamento de saúde da cidade de Nova York emitiu um alerta de saúde descrevendo 15 casos de uma síndrome inflamatória multissistêmica com características de Doença de Kawasaki em crianças (SCHROEDER; WILSON; RALSTON, 2020).

Até o momento, a apresentação pediátrica que se tem conhecimento de infecção por COVID-19 engloba uma variedade de sinais e sintomas, como febre, fadiga, mialgia, tosse, dor de garganta, rinorreia, congestão e falta de ar. Em casos mais graves, os sintomas podem incluir alterações gastrointestinais e os pacientes podem progredir para insuficiência respiratória, choque, disfunção da coagulação e lesão renal. Além dos casos com sinais e sintomas claros e detectáveis, infecções completamente assintomáticas podem ocorrer (DONG *et al.*, 2020^a).

2.2.2 Sintomas SIMP

Algumas crianças apresentaram uns ou todas as características observadas na Doença de Kawasaki, uma doença de crianças que pode resultar em aumento ou aneurisma das artérias coronárias. As características observadas incluíram febre, erupção cutânea, conjuntivite; mãos vermelhas e inchadas; e lábios vermelhos e rachados. Algumas crianças apresentaram sinais clínicos e laboratoriais da síndrome

da tempestade com citocinas, uma resposta imune sistêmica exagerada que causou danos aos órgãos em adultos com COVID-19 (FLIESLER, 2020).

A SIMP descreve uma nova condição de saúde observada em crianças que foram infectadas com novos coronavírus, recuperadas e mais tarde apresentam uma resposta imune que resulta em níveis significativos de inflamação nos sistemas. O SIMP é semelhante a outras condições inflamatórias, como a doença de Kawasaki e a síndrome do choque tóxico. As crianças que têm SIMP geralmente não apresentaram sintomas óbvios quando infectadas com novos coronavírus, como tosse, e geralmente eram saudáveis antes do desenvolvimento de SIMP (SMITH, 2020).

Certos autores sugerem, provisoriamente, a existência de três padrões de doença entre crianças hospitalizadas com SIMP (Síndrome Inflamatória Multissistêmica Pediátrica). Um grupo de crianças apresenta febre persistente e aumento significativo de provas de atividade inflamatória, mas sem características de DK, choque ou falência de órgãos. Um segundo grupo preenche os critérios diagnósticos para Doença de Kawasaki. E, um terceiro grupo apresenta doença grave com disfunção miocárdica, choque e aneurismas coronarianos, além de amplo espectro de manifestações incluindo febre, sintomas gastrointestinais. (GRIMAUD et al., 2020).

Alguns casos complicaram com choque (hipotensão arterial, taquicardia, distúrbio de perfusão), resultante tanto da disfunção miocárdica quanto da diminuição da resistência vascular periférica, geralmente exigindo ressuscitação com cristaloides e em alguns casos de infusão de aminas vasoativas. Os sintomas respiratórios costumam ser menos frequentes e relevantes, e até podem ser causados pela descompensação hemodinâmica (CAMPOS et al., 2020).

2.2.3 Diagnóstico SIMP

O diagnóstico de SIMP deve ser considerado em crianças e adolescentes de zero a 19 anos com características da doença de Kawasaki típica ou atípica ou síndrome de choque, segundo a definição de caso proposta pela Organização Mundial da Saúde (OMS, 2020^a).

O pediatra deve estar atento para o diagnóstico da SIMP em toda criança ou adolescente que apresentar febre persistente, alterações de provas de atividade inflamatória com acometimento de um ou mais órgãos (cardíaco, renal, respiratório, gastrointestinal ou neurológico), após exclusão de causas infecciosas que possam justificar o quadro. A confirmação diagnóstica da infecção pelo SARS-CoV-2 não é obrigatória, podendo ter apenas história de exposição ao vírus (SOCIEDADE BRASILEIRA DE PEDIATRIA, 2020b).

Na abordagem inicial, é importante a realização das provas de atividade inflamatórias (velocidade de hemossedimentação [VHS], proteína C reativa [PCR]), hemograma completo para avaliação de alterações hematimétricas, da série branca e plaquetas, avaliação da função renal (ureia e creatinina), função hepática e vias biliares (AST, ALT, proteínas totais e albumina, fosfatase alcalina, γ -GT, bilirrubina totais e frações), glicemia, eletrólitos (sódio e potássio) (CAMPOS *et al.*, 2020).

2.2.4 Tratamento SIMP

De acordo com Campos, *et al* (2020), nos casos que se apresentam com critérios diagnósticos de DK clássica, tem sido indicada a terapia usual com gamaglobulina endovenosa (IVIG) e ácido acetilsalicílico (aspirina). A IVIG deve ser prescrita na dose de 2g/kg com infusão prolongada em 10-12 horas. A aspirina pode ser usada na dose de 80-100 mg/kg/dia como anti-inflamatório não esteroideal inicialmente. Para os casos mais graves, é indicado o uso de metilprednisolona em forma de pulsoterapia na dose de 30 mg/kg/dia por 3 dias, e nos casos moderados 10-20 mg/kg/dia por 1-3 dias.

O tratamento da SIMP (Síndrome Inflamatória Multissistêmica Pediátrica) merece considerações especiais. Sempre que preencherem critérios para DK (doença de Kawasaki) completa ou incompleta, o tratamento deve ser iniciado. Muitos pacientes chegam graves, hipotensos, com vasoplegia periférica e desidratados. Reposição hidroeletrólítica imediata deve ser realizada e, pelo menos enquanto não há certeza do diagnóstico e pela semelhança com quadros de sepse, antibioticoterapia deve ser iniciada. Na maioria das vezes, o uso de drogas inotrópicas se faz necessário e estes pacientes geralmente deverão ser internados em unidades

de terapia intensiva (SOCIEDADE BRASILEIRA DE PEDIATRIA, 2020^a; SOCIEDADE BRASILEIRA DE PEDIATRIA, 2020b).

Os objetivos do tratamento da SIMP são diminuir a inflamação sistêmica e reverter a disfunção orgânica a fim de diminuir a mortalidade e reduzir o risco de sequelas a longo prazo, como o desenvolvimento de aneurisma de artérias coronárias ou disfunção cardíaca persistente (SECRETARIA DE SAÚDE ESTADUAL DO RIO DE JANEIRO, 2020).

3 METODOLOGIA

Consiste em uma pesquisa de revisão bibliográfica integrativa, que de acordo com Gil (2008) é desenvolvida a partir do material já elaborado, constituído de livros e artigos científicos.

Foram realizadas pesquisas de artigos científicos, informativos e livros em bases de dados confiáveis como Google Acadêmico, Scielo, Periódicos, OMS e Ministério da Saúde do Brasil. As principais chaves do tema a serem abordadas foram pesquisadas: COVID-19, Coronavírus, SIMP, COVID-19 em crianças, Síndrome Inflamatória Multissistêmica Pediátrica, Doença de Kawasaki, diagnóstico COVID-19 e dados sobre COVID-19.

Os seguintes resultados foram encontrados:

Covid-19: 3.570.000 resultados no Google Acadêmico, 1.484 resultados no Scielo e 379.446 resultados nos Periódicos Capes.

Coronavírus: 60.500 resultados no Google Acadêmico, 1.701 resultados no Scielo e 192.957 resultados nos Periódicos Capes.

SIMP: 206.000 resultados no Google Acadêmico, 5 resultados no Scielo e 10.709 resultados no Periódicos Capes.

Covid-19 em crianças: 13.700 resultados no Google Acadêmico, 30 resultados no Scielo e 319 resultados nos Periódicos Capes.

Síndrome Inflamatória Multissistêmica Pediatrica: 1.240 resultados no Google Acadêmico, 4 resultados no Scielo e 3 resultados no Periódicos Capes.

Doença de Kawasaki: 6.770 resultados no Google Acadêmico, 29 resultados no Scielo e 71 resultados no Periódicos Capes.

Diagnóstico Covid-19: 35.100 resultados no Google Acadêmico, 145 resultados no Scielo e 1.023 resultados no Periódicos Capes.

E Dados sobre Covid-19: 27.100 resultados no Google Acadêmico, 234 resultados no Scielo e 6 resultados no Periódicos Capes

Foi feita uma pré-seleção dos artigos e livros pelo título e posteriormente selecionados pelo resumo.

Ao todo foram selecionados 106 artigos pesquisados nas bases de dados e 62 artigos usados no final.

Uma análise do conteúdo completo foi efetuada, sendo capaz de decidir se o conteúdo é ou não aproveitável para a realização da revisão. Foram selecionados artigos que falavam principalmente sobre o COVID-19, em relação a diagnóstico, tratamento, histórico viral, e a Síndrome Inflamatória Multissistêmica Pediátrica, doença de Kawasaki, e complicações do COVID-19 em crianças e adolescentes de 0 a 19 anos. Após esta etapa, foram extraídos os dados relevantes para posterior análise.

4 RESULTADOS E DISCUSSÃO

Em 26 de abril de 2020 no auge da pandemia da COVID-19 o Sistema Nacional de Saúde Inglês (NHS) publicou um alerta sobre uma nova apresentação clínica em crianças, possivelmente associada com à infecção pelo SARS-CoV-2 (vírus causador da COVID-19) (NHS, 2020).

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. Embora não seja frequente o acometimento das vias respiratórias nesse grupo de pacientes, foi caracterizada a síndrome inflamatória multissistêmica pediátrica (SIMP) associada à COVID-19 (SILVEIRA *et al.*, 2020).

Segundo Park, Youngmin, Hong (2017) e Varga *et al.*, (2020) os mecanismos complexos envolvidos na SIMP ainda são incompreendidos. A hipótese mais provável analisada pelos pesquisadores é que há uma ativação desenfreada do sistema imune inato e adaptativo do hospedeiro. Essa ativação produz imunocomplexos responsáveis pela ativação da cascata do complemento promovendo uma secreção de citocinas pós-infecciosas. A principal consequência dessa atuação exacerbada do sistema imune é uma hiperpermeabilidade vascular, através de uma disfunção e dano endotelial. Além da disfunção endotelial, essa tempestade de citocinas é capaz de gerar danos a múltiplos órgãos e choque. Esse conjunto de reações provoca uma série de inflamações pelo organismo, acometendo diferentes órgãos simultaneamente, verificando o caráter multissistêmico da SIMP (PARK; YOUNGMIN; HONG, 2017; VARGA *et al.*, 2020).

De acordo com o Ministério da saúde houveram 14.638 hospitalizações de crianças e adolescentes com idade entre 0 a 19 anos com Síndrome Respiratória Aguda Grave por COVID-19, até a data de 02 de janeiro de 2021. Em relação ao número total de hospitalizações (594.587), essa mesma faixa etária tem uma taxa baixa de casos que necessitaram de hospitalização (2,4%) em comparação com as outras faixas etárias, acima de 20 anos (97,6%) (BRASIL, 2021^a), (Tabela 1).

Tabela 1 – Síndrome Respiratória Aguda Grave (SRAG) hospitalizados, segundo classificação final, faixa etária e sexo. Brasil, 2020 até SE 53.

Síndrome Respiratória Aguda Grave (SRAG)							
Faixa etária (em anos)	Covid-19	Influenza	Outros vírus respiratórios	Outros agentes etiológicos	Não especificado	Em investigação	Total
<1	3.463	150	1.172	66	14.169	2.930	21.950
1 a 5	4.103	408	1.270	123	24.151	4.508	34.563
6 a 19	7.072	266	349	137	19.102	3.851	30.777
20 a 29	22.417	246	175	203	20.596	5.044	48.681
30 a 39	57.051	281	208	283	29.752	9.269	96.844
40 a 49	82.467	245	159	298	35.802	12.456	131.427
50 a 59	109.126	271	207	415	47.516	16.334	173.869
60 a 69	124.307	273	238	475	59.485	18.672	203.450
70 a 79	105.058	236	203	463	60.677	16.180	182.817
80 a 89	64.216	173	165	368	46.853	10.502	122.277
> 90	15.307	53	60	91	13.505	2.580	31.596
SEXO							
Masculino	333.357	1.331	2.261	1.641	194.085	54.691	587.366
Feminino	261.124	1.269	1.943	1.281	177.378	47.581	490.576
Ignorado	106	2	2	0	145	54	309
Total Geral	594.587	2.602	4.206	2.922	371.608	102.326	1.078.251

Fonte: SIVEP-GRUPE, 2021. Dados atualizados em 4 de janeiro de 2021.

Os dados encontrados confirmam que o SRAG causada pelo COVID-19 pode necessitar mais de hospitalização do que a influenza e outros vírus respiratórios. Mas ainda, os casos de internações de adolescentes e crianças, em comparação com as outras faixas etárias, tem uma média baixa.

Tabela 2 - Óbitos por Síndrome Respiratória Aguda Grave (SRAG), segundo classificação final, faixa etária e sexo. Brasil, 2020 até SE 53.

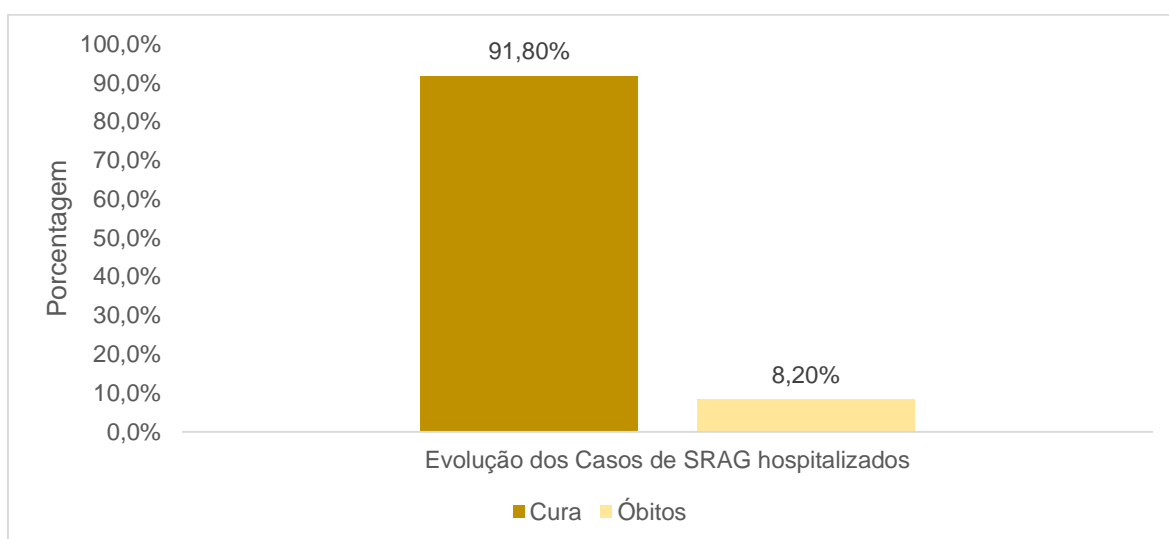
Síndrome Respiratória Aguda Grave (SRAG)							
Faixa etária (em anos)	Covid-19	Influenza	Outros vírus respiratórios	Outros agentes etiológicos	Não especificado	Em investigação	Total
<1	373	6	36	6	742	30	1.193
1 a 5	189	15	29	5	417	11	666
6 a 19	641	16	11	13	817	22	1.520
20 a 29	2.181	16	7	37	1.564	44	3.849
30 a 39	6.481	22	14	51	3.073	103	9.744
40 a 49	13.428	30	23	71	5.133	188	8.873
50 a 59	26.210	49	33	85	9.227	324	35.928
60 a 69	45.176	51	33	111	14.695	546	60.612
70 a 79	49.854	53	51	111	17.309	604	67.982
80 a 89	36.885	57	41	120	15.404	505	53.012
> 90	10.134	20	15	32	5.113	184	15.498
SEXO							
Masculino	110.160	166	145	378	39.874	1.418	152.141
Feminino	81.364	169	148	264	33.603	1.142	116.690
Ignorado	28	0	0	0	17	1	46

Total Geral	191.552	335	293	642	73.494	2.561	268.877
--------------------	---------	-----	-----	-----	--------	-------	---------

Fonte: SIVEP-GRIPE, 2021. Dados atualizados em 4 de janeiro de 2021.

Já a tabela 2 mostra os óbitos por SRAG causadas pelo Covid-19 das idades de 0 a 19 anos, que totalizaram 1.203. Esses casos representaram 0,6% do total de casos entre todas as idades. Esses dados confirmam que adolescentes e crianças são menos afetadas pelo COVID-19 e a taxa de óbitos é menor em comparação com as outras idades.

Gráfico 1 – Evolução dos casos de SRAG causados por COVID-19 para óbitos em crianças e jovens de 0 a 19 anos. Brasil, 2020 até a SE 53 (2021).



Fonte: SIVEP-GRIPE, 2021. Dados atualizados em 4 de janeiro de 2021.

O imagem 1 mostra os casos de SRAG que foram hospitalizados por COVID-19, entre as idades de 0 a 19 e evoluíram para óbito. Esses casos tiveram uma letalidade de 8,2%.

A proporção da disseminação do vírus em crianças, adultos e idosos não tem diferença. De acordo com Dong e colaboradores (2020b) dados epidemiológicos têm demonstrado que a COVID-19 acomete menos a faixa etária pediátrica e em geral cursa de forma mais branda do que em adultos. Estudos evidenciam até o momento que não há transmissão vertical.

Tabela 3 - Casos da síndrome inflamatória multissistêmica pediátrica temporalmente associada à COVID-19, identificadas em crianças e adolescentes, segundo evolução, por sexo e faixa etária, por Região de notificação, Brasil 2021.

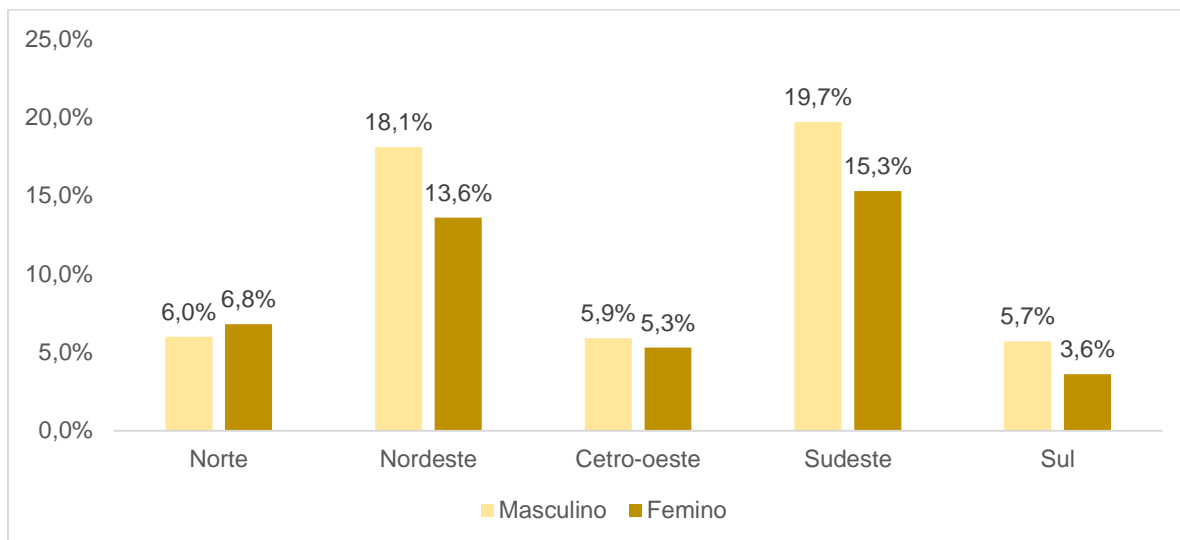
Distribuição por faixa etária e sexo										
Região	Evolução	0-4		5-9		10-14		15-19		Total
		Fem	Masc	Fem	Masc	Fem	Masc	Fem	Masc	
Centro-Oeste	Casos	16	6	10	19	6	11	2	2	72
	Óbitos	0	0	0	0	0	0	2	0	2
Norte	Casos	33	20	4	12	6	7	1	0	83
	Óbitos	7	2	0	1	1	0	0	0	11
Nordeste	Casos	35	40	35	36	18	36	0	5	205
	Óbitos	2	3	1	1	3	1	0	0	11
Sul	Casos	10	10	5	14	5	12	3	1	60
	Óbitos	1	0	0	1	1	0	1	0	4
Sudeste	Casos	39	60	39	42	15	23	6	2	226
	Óbitos	1	5	1	0	0	2	4	0	13
Total	Casos	133	136	93	123	50	89	12	10	646
	Óbitos	11	10	2	3	5	3	7	0	41

Fonte: SIVEP-GRIPE, 2021. Dados atualizados em 4 de janeiro de 2021.

De 1º de abril de 2020 a 2 de janeiro de 2021 (Semana Epidemiológica 53), conforme a rotina de notificação de casos estabelecida entre o Ministério da Saúde e as Secretarias Estaduais de Saúde, foram notificados 646 casos confirmados da SIMP temporalmente associada à COVID-19 em crianças e adolescentes de 0 a 19 anos. Sendo que destes 646 casos, 41 evoluíram para óbito (letalidade de 6,3%) (Tabela 3) (BRASIL, 2021b).

A taxa de letalidade dos casos de Covid-19 entre as idades de 0 a 19 anos e a taxa de letalidade dos casos de SIMP são de 8,2% e 6,3% respectivamente.

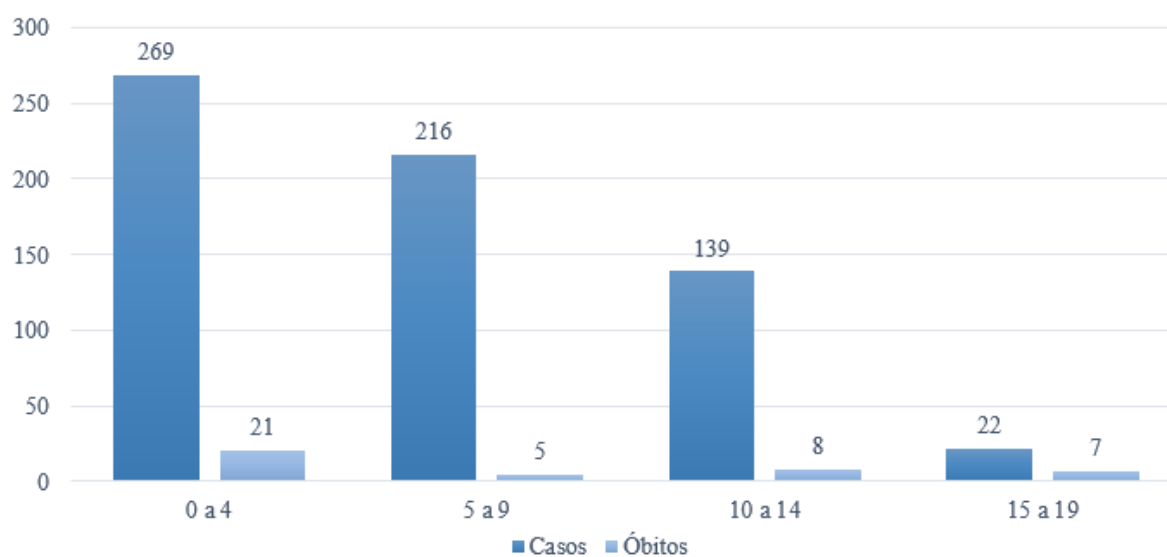
Gráfico 2 – Casos de SIMP por regiões do Brasil entre as idades de 0 a 19 anos, classificados por sexo, 2021.



Fonte: SIVEP-GRUPE, 2021. Dados atualizados em 4 de janeiro de 2021.

Dados do gráfico 2 mostra que nas regiões Nordeste e Sudeste do Brasil tiveram mais casos de SIMP, sendo no Nordeste 31,7% dos casos e no Sudeste 35%. É também é possível notar no gráfico uma predominância de casos do sexo masculino (56,8%).

Gráfico 3 - Casos de Síndrome Inflamatória Multissistêmica Pediátrica e evolução para óbitos, por idades. Brasil, 2021.



Fonte: SIVEP-GRUPE, 2021. Dados atualizados em 4 de janeiro de 2021.

A imagem 3 mostra que houve uma predominância de crianças menores, nas faixas etárias de 0 a 4 anos (40,7%) e de 5 a 9 anos (34,1%). Dentre os óbitos, 51,2% foram em crianças de 0 a 4 anos (BRASIL, 2021b).

Quando se confirma a suspeita inicial, deve-se completar a avaliação inicial com a solicitação de desidrogenase láctica, Triglicerídeos, ferritina, creatinoquinase, investigação de distúrbios de coagulação com a dosagem de tempo de atividade da protombina, tempo de tromboplastina parcial ativado, D-dímero, fibrinogênio, marcadores de função miocárdica (troponina, creatina quinase - mb, mioglobina, pro-peptídeo natriurético tipo-B) e exames para avaliar a possibilidade das diversas manifestações cardiovasculares com eletrocardiograma, ecocardiograma e radiografia de tórax (CAMPOS *et al.*, 2020).

Ainda não há um teste diagnóstico específico, sendo este baseado em um conjunto de fatores clínicos, laboratoriais e epidemiológicos. Um grupo de pacientes pode atender totalmente ou parcialmente os critérios para Doença de Kawasaki, outros podem atender critérios para a síndrome do choque tóxico. Nesse sendo, diante de um quadro sugestivo de SIMP, deve-se fazer uma série de exames para investigar o acometimento multissistêmico como hemograma completo, marcadores de função renal e hepática, monitorização da atividade inflamatória e a possibilidade do estado de hipercoagulabilidade (DIAS, 2020).

De acordo com Campos e colaboradores, (2020) os sinais e sintomas da infecção causada pela COVID-19 são semelhantes aos da maioria das infecções respiratórias virais típicas da infância, e os casos graves são raros, sendo a maioria em menores de 1 ano, com antecedente de prematuridade ou naqueles portadores de comorbidades (cardiopatias, diabetes, hepatopatias e erros inatos do metabolismo). Já a síndrome inflamatória multissistêmica pediátrica (SIMP) geralmente ocorre em escolares e adolescentes, e as alterações nos marcadores de inflamação e de lesão cardíaca são mais exuberantes, como pôde ser evidenciado no caso relatado.

Mesmo que a taxa de incidência de COVID-19 em pacientes pediátricos seja relativamente baixa, há uma alerta em relação ao desenvolvimento da Síndrome Inflamatória Multissistêmica Pediátrica em crianças e adolescentes de 0 a 19 anos.

A SIMP ainda não tem um padrão de apresentação, e em cada paciente os sintomas podem surgir de formas diferentes. O principal sintoma relatado é a febre

alta persistente. Para o diagnóstico, deve associar essa manifestação com 4 ou mais sintomas relatados da Síndrome Inflamatória Multissistêmica Pediátrica e realizar um conjunto de exames laboratoriais para observar a inflamação presente nos sistemas. Os principais exames que podem auxiliar neste diagnóstico são hemograma, marcadores cardíacos, PCR, Dímero-D, Coagulação, além dos exames de imagem, ecocardiograma e tomografias. Deve ser descartado outras infecções.

O tratamento para a SIMP ainda não está completamente estabelecido, mas a maioria dos casos recuperam-se com os cuidados de terapia intensiva como suporte ventilatório e hemodinâmico, imunoglobulina intravenosa e os glicocorticoides, considerados os principais tratamentos a serem considerados na abordagem da síndrome (LEVIN, 2020).

Além da definição de um protocolo de tratamento para SIMP, uma questão muito importante que ainda precisa ser avaliada é em relação a gravidade da progressão da doença, especialmente no que se refere às sequelas do aparelho cardiovascular. Evidentemente, o aneurisma de artérias coronárias é uma manifestação frequente nessa inflamação multissistêmica. É essencial que seja feito um acompanhamento ambulatorial com todos os pacientes para encontrar uma possível causa para essa afecção (LORIA, 2020).

5 CONSIDERAÇÕES FINAIS

O diagnóstico ainda não está fechado, mas a literatura demonstra evidências que podem causar sintomas semelhantes a Doença de Kawasaki e ao Choque Tóxico. Sendo que SIMP pode estar ou não correlacionada a COVID-19. É necessário que haja mais aprofundamento nos estudos sobre os casos de SIMP em crianças e adolescentes para determinar as formas de diagnóstico, tratamento mais precisos, se há alguma forma de prevenção e sua relação com o COVID-19, para que reduza o número de casos e mortes.

O desfecho da SIMP ainda não está esclarecido. Não se sabe ao certo se os pacientes podem apresentar sequelas após recuperação do quadro clínico. A incidência de aneurismas de artérias coronárias que podem persistir após a alta do paciente ainda não está esclarecida. Arritmias e lesões de condução elétrica no miocárdio também podem ser possíveis sequelas apresentadas por esses pacientes.

A população pediátrica acometida com SIMP requer, frequentemente, cuidados intensivos e tratamentos agressivos. Entretanto, a maioria dos pacientes apresentam um desfecho positivo e com melhora clínica.

REFERÊNCIAS

- AARESTRUP, F. M. Imunopatologia da COVID-19 e suas implicações clínicas. **Arquivos de Asmas Alergia e Imunologia**, [S.L.], v. 4, n. 2, p. 172-180, 2020. <http://dx.doi.org/10.5935/2526-5393.20200024>.
- AGARWAL, S; AGRAWAL, D. K. Kawasaki disease: etiopathogenesis and novel treatment strategies. **Expert Rev Clin Immunol**. v. 13, n. 3, p. 247- 258, 2017.
- ALIZARGAR, J. The novel coronavirus (COVID-19) and the risk of Kawasaki disease in children. **Journal Of The Formosan Medical Association**, [S.L.], v. 119, n. 11, p. 1713-1714, nov. 2020. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.jfma.2020.05.030>.
- BOSCH, B. J., VAN DER ZEE, R., DE HAAN, C. A., & ROTTIER, P. J. The coronavirus spike protein is a class I virus fusion protein: structural and functional characterization of the fusion core complex. **Journal of virology**, v. 77, n. 16, p. 8801–8811, 2003. <https://doi.org/10.1128/jvi.77.16.8801-8811.2003>
- BRASIL. Ministério da Saúde. **Boletim Epidemiológico 53: Síndrome Inflamatória Multissistêmica Pediátrica (SIM-P temporalmente associada à COVID-19), temporalmente associada à COVID-19**. Brasília: Ministério da Saúde, 2021b. Disponível em: https://www.gov.br/saude/pt-br/media/pdf/2021/fevereiro/01/boletim_epidemiologico_svs_3.pdf. Acesso em: 20 fev. 2021.
- BRASIL. Ministério da Saúde. **Boletim Epidemiológico Especial: Doença pelo Coronavírus COVID-19**. Brasília: Ministério da Saúde, 2021a.
- BRASIL. Ministério da Saúde. Nota Técnica N. 16/2020 CGPNI/ DEIDT/SVS/MS: Orientações sobre a notificação da Síndrome Inflamatória Multissistêmica (SIM-P) temporalmente associada à COVID-19. Brasília: Ministério da Saúde, 2020. Disponível em: <https://portaldeboaspraticas.iff.fiocruz.br/biblioteca/nota-tecnica-no-16-2020-cgpni-deidt-svs-ms/>. Acesso em: 20 nov. 2020.
- CAMPOS, L; CARDOSO, T; MARTINEZ, J; ALMEIDA, R; SILVA, R; FONSECA, A; SZTAJNBOK, F. Pediatric inflammatory multisystem syndrome (PIMS) temporally related to SARS-CoV-2. **Residência Pediátrica**, [S. L.], v. 10, n. 2, p. 1-6, 2020. <http://dx.doi.org/10.25060/residpediatr-2020.v10n2-348>.
- CORMAN, V. M.; LIENAU, J; WITZENRATH, M. Coronaviren als Ursache respiratorischer Infektionen [Coronaviruses as the cause of respiratory infections]. **Der Internist**, v. 60, n. 11, p. 1136–1145, 2019. <https://doi.org/10.1007/s00108-019-00671-5>
- DAIC. **Delivering news, technologies, trends on cath labs across the country. Kawasaki-like inflammatory disease affects children with covid-19**. [S. N: S. L.], 2020.
- DENIS, M; VANDEWEERD, V; VERBEEKE, R; LAUDISOIT, A; REID, T; HOBBS, E, WYNANTS, L; VAN DER VLIET, D. COVIPENDIUM: informações disponíveis para

apoiar o desenvolvimento de contramedidas médicas e intervenções contra COVID-19. *Transdiscipl Insights: Living Paper*. p. 1-173, set, 2020.

DIAS, E. C. C. A; AZEVEDO, C; D.; SILVA, G. F. M. da; SILVA, G. B; SILVA, L. de L. Síndrome inflamatória multissistêmica pediátrica (sim-p) temporalmente associada à covid-19. **Revista Científica da Faculdade de Medicina de Campos**, [S.L.], v. 15, n. 2, p. 43-46, 14 out. 2020. <http://dx.doi.org/10.29184/1980-7813.rcfmc.408.vol.15.n2.2020>.

DIAS, R. B. F; FERRAZ, L. C. C; PEIXOTO, R. C. B. O; SANTOS, A. C. M; MARQUES, J. F; FIGUEIREDO, E. L. V. S. Diagnósticos de enfermagem para pacientes com síndrome inflamatória multissistêmica pediátrica associada à covid-19: revisão integrativa. **Rev Norte Mineira de enferm.** [S. L.], v. 9, n. 2, p. 46-56, 2020.

DIAS, V. M. C. H. et al. Orientações sobre Diagnóstico, Tratamento e Isolamento de Pacientes com COVID-19. **J. Infect. Control**, v. 9, n. 2, p. 58-77, abr/jun. 2020. Disponível em: <https://jic-abih.com.br/index.php/jic/article/view/295/pdf>. Acesso em:

DONG, Y; MO, XI; HU, Y; QI, XIN; JIANG, FAN; JIANG, ZHONGYI; TONG, SHILU. Epidemiology of COVID-19 Among Children in China. **Pediatrics**, [S.L.], v. 145, n. 6, p. 1-30, 16 mar. 2020b. <http://dx.doi.org/10.1542/peds.2020-0702>.

ESPER, F; SHAPIRO, E. D; WEIBEL, C; FERGUSON, D; LANDRY, M. L; KAHN, J. S. Association between a Novel Human Coronavirus and Kawasaki Disease. **The Journal Of Infectious Diseases**, [S. L.], v. 191, n. 4, p. 499-502, 15 fev. 2005. Oxford University Press (OUP). <http://dx.doi.org/10.1086/428291>.

FARIAS, E. C. F. de; JUSTINO, M. C. A; MELLO, M. L. F. M. F. de. Síndrome inflamatória multisistêmica em criança associada à doença de coronavirus 19 na amazônia brasileira: resultado fatal em um bebê. **Rev. Paul Pediatra**, São Paulo, v. 38, e2020165, 2020. Disponível em http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0103-05822020000100611&lng=en&nrm=iso. Acesso em: 07 out. 2020. Epub. <https://doi.org/10.1590/1984-0462/2020/38/2020165>.

FLIESLER, N. **COVID-19 and a serious inflammatory syndrome in children: unpacking recent warnings**. Boston: Boston children's hospital, 2020. Disponível em: <https://discoveries.childrenshospital.org/covid-19-inflammatory-syndrome-children/>. Acesso em: 07 out. 2020.

GARCIA, L; DUARTE, E. Intervenções não farmacológicas para o enfrentamento à epidemia da COVID-19 no Brasil. **Epidemiologia e Serviços de Saúde**, [S. L.], v. 29, n. 2, p. 1-4, maio 2020. Disponível em: <https://scielosp.org/article/ress/2020.v29n2/e2020222/>. Acesso em:

GARRIDO, R. G.; GARRIDO, F. S. R. G. Covid-19: um panorama com ênfase em medidas restritivas de contato interpessoal. **Interfaces Científicas: Saúde e Ambiente**, [S. L.], v. 8, n. 2, p. 127-141, 16 abr. 2020. <http://dx.doi.org/10.17564/2316-3798.2020v8n2>.

GIL, A. C. **Métodos e técnicas de pesquisa social**. 6. ed. São Paulo: Atlas, 2008.

GRIMAUD, M; STARCK, J; LEVY, M; MARAIS, C; CHAREYRE, J; KHRAICHE, D; LERUEZ-VILLE, M; QUARTIER, P; LÉGER, P. L; GESLAIN, G. Acute myocarditis and multisystem inflammatory emerging disease following SARS-CoV-2 infection in critically ill children. **Annals Of Intensive Care**, [S.L.], v. 10, n. 1, p. 69-75, 1 jun. 2020. Springer Science and Business Media LLC. <http://dx.doi.org/10.1186/s13613-020-00690-8>.

GRUBER, A. **Covid-19: o que se sabe sobre a origem da doença**. São Paulo: USP, 2020. Disponível em: <https://jornal.usp.br/artigos/covid2-o-que-se-sabe-sobre-a-origem-da-doenca>. Acesso em: 18 out. 20

HOFFMANN, M; SCHROEDER, S; KLEINE-WEBER, H; MÜLLER, M. A; DROSTEN, C; PÖHLMANN, S. Nafamostat Mesylate Blocks Activation of SARS-CoV-2: new treatment option for covid-19. **Antimicrobial Agents And Chemotherapy**, [S.L.], v. 64, n. 6, p. 455-459, 20 abr. 2020. American Society for Microbiology. <http://dx.doi.org/10.1128/aac.00754-20>.

HON, K; LEUNG, C; CHENG, W; CHAN, P; CHU, W; KWAN, Y; AMLI; FONG, N; NG, P; CHIU, M. Clinical presentations and outcome of severe acute respiratory syndrome in children. **The Lancet**, [S.L.], v. 361, n. 9370, p. 1701-1703, maio 2003. Elsevier BV. [http://dx.doi.org/10.1016/s0140-6736\(03\)13364-8](http://dx.doi.org/10.1016/s0140-6736(03)13364-8).

HONG, H., WANG, Y., CHUNG, H. T., & CHEN, C. J. Clinical characteristics of novel coronavirus disease 2019 (COVID-19) in newborns, infants and children. **Pediatrics and neonatology**, v. 61, n. 2, p. 131–132, 2020. <https://doi.org/10.1016/j.pedneo.2020.03.001>

HUANG, C., WANG, Y., LI, X., REN, L., ZHAO, J., HU, Y., ZHANG, L., FAN, G., XU, J., GU, X., CHENG, Z., YU, T., XIA, J., WEI, Y., WU, W., XIE, X., YIN, W., LI, H., LIU, M., XIAO, Y., CAO, B. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. **Lancet** (London, England), v. 395, n. 10223, p. 497–506, 2020. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30183-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30183-5).

JIANG, L; TANG, K; LEVIN, M; IRFAN, O; MORRIS, S. K; WILSON, K; KLEIN, J. D; A; BHUTTA, Z. COVID-19 and multisystem inflammatory syndrome in children and adolescents. **The Lancet Infectious Diseases**, [S.L.], v. 20, n. 11, p. 276-288, nov. 2020. Elsevier BV. [http://dx.doi.org/10.1016/s1473-3099\(20\)30651-4](http://dx.doi.org/10.1016/s1473-3099(20)30651-4).

RIO DE JANEIRO (Estado). INFORME TÉCNICO 001/2020: vigilância universal da síndrome inflamatória multissistêmica em crianças e adolescentes. Rio de Janeiro: Coordenação de Vigilância Epidemiológica, 2020. Disponível em: <http://www.riocomsaude.rj.gov.br/Publico/MostrarArquivo.aspx?C=TBaM4j%2B5kPs%3D>. Acesso em: 20 out. 2020.

LEVIN, M. Childhood Multisystem Inflammatory Syndrome — A New Challenge in the Pandemic. **New England Journal Of Medicine**, [S.L.], v. 383, n. 4, p. 393-395, 23 jul. 2020. <http://dx.doi.org/10.1056/nejme2023158>.

LOOMBA, R; VILLARREAL, E; FLORES, S. COVID-19 e síndrome de Kawasaki: devemos realmente nos surpreender? *Cardiology in the Young*, v. 30, n. 7, p. 1059-1060, 2020. doi: 10.1017 / S1047951120001432.

LORIA, M. F. B. **Síndrome inflamatória multissistêmica associada à covid-19 em crianças e adolescente**. 2020. 35 f. Monografia (Graduação em Medicina). Centro Universitário de Brasília – UniCEUB, Brasília, 2020. Disponível em: <https://repositorio.uniceub.br/jspui/bitstream/prefix/14537/1/21502838%20-%20MARIA%20FERNANDA%20BUENO%20LORIA.pdf>. Acesso em: 20 jan. 2021.

MACHADO, A. A. Infecção pelo vírus Influenza A (H1N1) de origem suína: como reconhecer, diagnosticar e prevenir. *J. bras. pneumol.*, São Paulo, v. 35, n. 5, p. 464-469, Maio 2009. Disponível em: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1806-37132009000500013&lng=en&nrm=iso. Acesso em: 24 dez. 2020.

MAHASE, E. Covid-19: concerns grow over inflammatory syndrome emerging in children. *Bmj*, [S. L.], v. 369, m1710, 2020. <http://dx.doi.org/10.1136/bmj.m1710>.

MILLET, J. K.; WHITTAKER, G. R. Host cell proteases: Critical determinants of coronavirus tropism and pathogenesis. *Virus research*, v. 202, p. 120–134. 2015. <https://doi.org/10.1016/j.virusres.2014.11.021>

NHS. **NHS London**: COVID-19 and Paediatric Shock. London: DGPI, 202. Disponível em: <https://dgpi.de/eilmeldung-nhs-london-covid-19-paediatric-shock/> Acesso em 07/12/2020. Acesso em: 20 out. 2020.

NUSSBAUMER-STREIT, B; MAYR, V; DOBRESCU, A. I; CHAPMAN, A; PERSAD, E; KLERINGS, I; WAGNER, G; SIEBERT, U; CHRISTOF, C; ZACHARIAH, C; GARTLEHNER, G. Quarantine alone or in combination with other public health measures to control COVID-19: a rapid review. *The Cochrane database of systematic reviews*, v.4, n. 4, CD013574, 2020. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD013574>

OMS. **Pneumonia de causa desconhecida**. OMS: China. 2020b. Disponível em: <https://www.who.int/csr/don/05-january-2020-pneumonia-of-unknown-cause-china/en/>. Acesso em: 05 nov. 2020.

OMS. **Multisystem inflammatory syndrome in children and adolescents temporally related to COVID-19**. Geneva: WHO; 2020a.

OMS. Doença por coronavírus 2019 (COVID-19): relatório de situação, 73. Brasília: Organização Mundial da Saúde, 2020c. Disponível em: <https://apps.who.int/iris/handle/10665/331686>. Acesso em:

OPAS. OMS declara emergência de saúde pública de importância internacional por surto de novo coronavírus. Brasil: OMS, 2020. Disponível em: https://www.paho.org/bra/index.php?option=com_content&view=article&id=6100:oms-declara-emergencia-de-saude-publica-de-importancia-internacional-em-relacao-a-novo-coronavirus&Itemid=812. Acesso em:

PARK, S; YOUNGMIN, L; HONG, K. J. Relação entre nível de sódio sérico e anormalidade da artéria coronária na doença de Kawasaki. **Coreano J Pediatr.** v. 60, n. 2, 38-44, 2017.

PAVÃO, A. L; JANOTTI, L; MOURA, M. de L.; GOUVÊA, C; GRABOIS, V. **Nota Técnica. Considerações sobre o diagnóstico laboratorial da Covid-19 no Brasil.** Rio de Janeiro: FIOCRUZ, 2020. 20 p.

QIU, H; WU, J; HONG, L; LUO, Y; SONG, Q; CHEN, D. Clinical and epidemiological features of 36 children with coronavirus disease 2019 (COVID-19) in Zhejiang, China: an observational cohort study. **The Lancet. Infectious diseases**, v. 20, n. 6, p. 689–696, 2020. [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(20\)30198-5](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(20)30198-5)

SANAR. **Coronavírus: características, fisiopatogenia, mapa mental e mais.** [S. l.]: Sanar, 2020. Disponível em: https://www.sanarmed.com/resumos-a-familia-dos-coronavirus-e-o-novo-representante-abordagem-sobre-o-sars-cov-2-ligas#Caracteristicas_dos_coronavirus. Acesso em: 17 dez. 2020.

SANTOS, B. S. dos; SANTOS, F. S. dos; RIBEIRO, E. R. Relação clínico-epidemiológica entre sars-cov-2 e doença de kawasaki: uma literatura integrativa. **Rev. paul. pediatra.** São Paulo, v. 39, e2020217, 2021. Disponível em http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0103-05822021000100503&lng=en&nrm=iso. Acesso em: 24 nov. 2020. <http://dx.doi.org/10.1590/1984-0462/2021/39/2020217>.

SÃO PAULO (Estado). Vigilância Epidemiológica da Síndrome Inflamatória Multissistêmica Pediátrica (SIM-P), temporalmente associada à COVID-19 no Estado de São Paulo. São Paulo: Governo do Estado de São Paulo, 2021. Disponível em: https://docs.bvsalud.org/biblioref/2020/10/1122617/boletim120_simp-cve.pdf. Acesso em: 20 out. 2020.

SCHROEDER, A. R; WILSON, K. M; RALSTON, S. L. COVID-19 and Kawasaki Disease: Finding the Signal in the Noise. **Hospital pediatrics**, v. 10, n. 10, p. e1–e3, 2020. <https://doi.org/10.1542/hpeds.2020-000356>

SILVA, J. D; GOMES, A. Patrícia, PAULA, S. O. de; CUPERTINO, M. de C; DIAS, R. de S; BATISTA, R. S. **Covid-19: a chave é o sistema imune.** São Paulo: Sociedade Brasileira de Imunologia, 2020.

SILVEIRA, A. C. B; MAIA, M. E. D; ALVIM, V. F; ZAMBELI, L de O; MARQUES JÚNIOR, A.L. D; CUNHA, R. M. de C; RUELA, V. P. Síndrome inflamatória multissistêmica pediátrica induzida por SARS-CoV-2 e Doença de Kawasaki: entidades distintas ou partes de um mesmo espectro patológico? **HU Revista**, v. 46, p. 1-9, 29 dez. 2020.

SMITH, M. **Multisystem inflammatory syndrome in children (MIS-C):** what parents should know. Los Angeles: CHILDRREN'S HOSPITAL, 2020.

SOCIEDADE BRASILEIRA DE PEDIATRIA (SBP). Nota de alerta: **síndrome inflamatória multissistêmica em crianças e adolescentes associada à COVID-19.**

Rio de Janeiro: SBP, 2020a. Disponível em: https://www.sbp.com.br/fileadmin/user_upload/11_Nota_de_Alerta_-_conjunta_MS__RAS_.pdf. Acesso em: 20 out. 2020.

SOCIEDADE BRASILEIRA DE PEDIATRIA (SBP). **Nota de alerta: síndrome inflamatória multissistêmica em crianças e adolescentes provavelmente associada à COVID-19: uma apresentação aguda, grave e potencialmente fatal.** Rio de Janeiro: SBP, 2020b. Disponível em: https://www.sbp.com.br/fileadmin/user_upload/22532d-NA_Sindr_Inflamat_Multissistemica_associada_COVID19.pdf. Acesso em: 20 out. 2020.

TESINI, B. L. **Coronavírus e síndromes respiratórias agudas (covid-19, mers e sars).** EUA: Merck e Dohme, 2020. Disponível em: <https://www.msmanuals.com/pt/casa/infec%C3%A7%C3%B5es/v%C3%ADrus-respirat%C3%B3rios/coronav%C3%ADrus-e-s%C3%ADndromes-respirat%C3%B3rias-agudas-covid-19-mers-e-sars>. Acesso em: 20 dez. 2020.

UCHIYA, E. H. Síndrome Inflamatória Pediátrica Multissistêmica (PIMS) e a associação com a SARS-CoV-2. **Temas em Educação e Saúde**, [S. L.], v. 16, n. 1, p. 9-20, 19 jun. 2020. <http://dx.doi.org/10.26673/tes.v16i1.13759>.

UZUNIAN, A. Coronavírus SARS-CoV-2 e Covid-19. **J. Bras. Patol. Med. Lab.** Rio de Janeiro, v. 56, e3472020, 2020. Disponível em http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1676-24442020000100051&lng=en&nrm=iso. Acesso em 24 de nov. 2020.

VARGA, Z., FLAMMER, AJ, STEIGER, P., HABERECKER, M., ANDERMATT, R., ZINKERNAGEL, AS, MEHRA, MR, SCHUEPBACH, RA, RUSCHITZKA, F., & MOCH, H. Infecção de células endoteliais e endotelite em COVID-19. **Lancet** Londres, v. 395, n. 10234, p. 1417–1418, 2020. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30937-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30937-5).

VIEIRA, L. M. F; EMERY, E; ANDRIOLO, A. **COVID-19 - Diagnóstico Laboratorial para Clínicos.** São Paulo: Escola Paulista de Medicina, 2020. Pré-print. <http://dx.doi.org/10.1590/scielopreprints.411>.

WANG, C; HORBY, P. W; HAYDEN, F. G; GAO, G. F. A novel coronavirus outbreak of global health concern. **Lancet (London, England)**, v. 395, n. 10223, p. 470–473, 2020. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30185-9](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30185-9).

WU, C; LIU, Y; YANG, Y; ZHANG, P; ZHONG, W; WANG, Y; WANG, Q; XU, Y; LI, M; LI, X. Analysis of therapeutic targets for SARS-CoV-2 and discovery of potential drugs by computational methods. **Acta Pharmaceutica Sinica B**, [S.L.], v. 10, n. 5, p. 766-788, maio 2020. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.apsb.2020.02.008>.

ZHONG, L; CHUAN, J; GONG, B; SHUAI, P; ZHOU, Y; ZHANG, Y; JIANG, Z; ZHANG, D; LIU, X; MA, S. Detection of serum IgM and IgG for COVID-19 diagnosis. **Science China Life Sciences**, [S.L.], v. 63, n. 5, p. 777-780, 25 mar. 2020. <http://dx.doi.org/10.1007/s11427-020-1688-9>.