

# **Repercussões cardiovasculares decorrentes da Síndrome Multissistêmica Inflamatória após infecção por COVID-19 em idade pediátrica: uma revisão integrativa**

**Cardiovascular repercussions resulting from the Multisystem Inflammatory Syndrome after  
COVID-19 infection in pediatric age: an integrative review**

**Repercusiones cardiovasculares derivadas del Síndrome Inflamatorio Multisistémico posterior a la  
infección por COVID-19 en la edad pediátrica: una revisión integradora**

Recebido: 02/04/2022 | Revisado: 10/04/2022 | Aceito: 11/04/2022 | Publicado: 16/04/2022

## **Trinnye Luizze Santos**

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5537-7492>  
Faculdade de Enfermagem e de Medicina Nova Esperança, Brasil  
E-mail: santosluizze@gmail.com

## **Caroline Silva de Araujo Lima**

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2537-292X>  
Faculdade Dinâmica Vale do Piranga, Brasil  
E-mail: carolinearaujo689@gmail.com

## **Camila Melo de Freitas**

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3952-7398>  
Faculdade Pitágoras de Medicina de Eunápolis, Brasil  
E-mail: milamelof@gmail.com

## **Alice Deberaldini Marinho**

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3838-5765>  
Universidade Federal do Estado do Rio de Janeiro, Brasil  
E-mail: alicedmarinho@edu.unirio.br

## **Walquiria da Silva Pedra Parreira**

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4814-9798>  
Centro Universitário de Valença, Brasil  
E-mail: walquiriapparreira@gmail.com

## **Bruna Katharine Cavalcante Nascimento**

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4783-5737>  
Centro Universitário São Lucas, Brasil  
E-mail: katharinebruna@gmail.com

## **Aline Silva Lima**

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0330-9751>  
Universidade Federal do Espírito Santo, Brasil  
E-mail: alinesilvalima1@gmail.com

## **José Tálison Vieira**

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9013-0209>  
Faculdade de Enfermagem e de Medicina Nova Esperança, Brasil  
E-mail: vieira.talison@gmail.com

## **Arthur Dias Borges**

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2580-1686>  
Universidade de Itaúna, Brasil  
E-mail: arthurdiasborges480@gmail.com

## **Tainá Rodrigues Toqueton**

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7568-5572>  
Universidade Cidade de São Paulo, Brasil  
E-mail: tainatoqueton@hotmail.com

## **Lucas Lima Moreira**

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0675-026X>  
Faculdade de Medicina e de Enfermagem Nova Esperança, Brasil  
E-mail: llmmmm193@gmail.com

## **Márcia Farsura de Oliveira**

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8462-0431>  
Faculdade Dinâmica do Vale do Piranga, Brasil  
E-mail: mmfarsura@yahoo.com.br

## Resumo

A população pediátrica constitui apenas 2% dos casos de COVID-19, contudo, tem-se relatado casos de choque inflamatório, disfunção ventricular e de eventos trombóticos. Esse conjunto de sinais é denominado de Síndrome Inflamatória Multissistêmica (MIS-C), caracterizada também por hiperpirexia e falência generalizada de órgãos, havendo relação direta com a infecção pelo SARS-COV-2. O presente trabalho objetiva sintetizar as evidências das manifestações cardiovasculares decorrentes da Síndrome Multissistêmica Inflamatória pós COVID-19 em idade pediátrica (PMIS-TS). Para essa Revisão Integrativa, realizada através das plataformas PubMed e Science Direct entre 2020 e 2022, os descritores eleitos foram "Inflammation", "Pediatrics", "Covid-19" e "Cardiology", associados ao operador booleano "AND". Os critérios de inclusão consistiram em (1) ensaios clínicos, testes controlados e aleatórios, revisões e meta-análises; (2) trabalhos sobre as repercussões cardiovasculares da PMIS-TS; (3) estudos sobre as cardiomiopatias pediátricas oriundas de infecção por coronavírus; (4) artigos sobre condução e tratamento da PMIS-TS. Os critérios de exclusão compreenderam inadequações ao tema, avaliações de outras afecções clínicas, além de textos inespecíficos ao abordarem a MIS-C. Observou-se que os casos de PMIS-TS detiveram ecocardiogramas e ressonâncias nucleares magnéticas preditivas de miocardite, valvulite e coronariopatias, achados corroborados por alterações laboratoriais. Os eletrocardiogramas incluíram batimentos prematuros e arritmias diversas. Na análise dos 54 artigos, identificou-se que, apesar da faixa etária pediátrica corresponder a menor parcela dos casos de COVID-19, as crianças são suscetíveis a repercussões potencialmente graves. Assim, o estado hiper-inflamatório pode conduzir ao óbito, sendo imprescindível a condução de novos estudos com opções terapêuticas assertivas para os quadros supracitados.

**Palavras-chave:** Síndrome Multissistêmica Inflamatória; Pediatria; COVID-19; Cardiologia; Ensino.

## Abstract

The pediatric population constitutes only 2% of COVID-19 cases, however, cases of inflammatory shock, ventricular dysfunction and thrombotic events have been reported. This set of signs is called Multisystem Inflammatory Syndrome (MIS-C), also characterized by hyperpyrexia and generalized organ failure, with a direct relationship with SARS-COV-2 infection. The present work aims to synthesize the evidence of cardiovascular manifestations resulting from the Post COVID-19 Multisystem Inflammatory Syndrome in pediatric age (PMIS-TS). For this Integrative Review, carried out through the PubMed and Science Direct platforms between 2020 and 2022, the descriptors elected were "Inflammation", "Pediatrics", "Covid-19" and "Cardiology", associated to the Boolean operator "AND". Inclusion criteria consisted of (1) clinical trials, controlled and randomized trials, reviews and meta-analyses; (2) studies on the cardiovascular repercussions of PMIS-TS; (3) studies on pediatric cardiomyopathies resulting from coronavirus infection; (4) articles on management and treatment of PMIS-TS. Exclusion criteria included inadequacies to the topic, assessments of other clinical conditions, in addition to non-specific texts when addressing MIS-C. It was observed that the cases of PMIS-TS had echocardiograms and magnetic resonance imaging predictive of myocarditis, valvulitis and coronary heart disease, findings corroborated by laboratory alterations. The electrocardiograms included premature beats and various arrhythmias. In the analysis of the 54 articles, it was identified that, despite the pediatric age group corresponding to the smallest share of COVID-19 cases, children are susceptible to potentially serious repercussions. Thus, the hyper-inflammatory state can lead to death, and it is essential to conduct new studies with assertive therapeutic options for the aforementioned conditions.

**Keywords:** Inflammatory Multisystem Syndrome; Pediatrics; COVID-19; Cardiology; Teaching.

## Resumen

La población pediátrica constituye solo el 2% de los casos de COVID-19, sin embargo, se han reportado casos de shock inflamatorio, disfunción ventricular y eventos trombóticos. Este conjunto de signos se denomina Síndrome Inflamatorio Multisistémico (MIS-C), caracterizado también por hiperpirexia y falla orgánica generalizada, con relación directa con la infección por SARS-COV-2. El presente trabajo tiene como objetivo sintetizar la evidencia de las manifestaciones cardiovasculares derivadas del Síndrome Inflamatorio Multisistémico Post COVID-19 en la edad pediátrica (PMIS-TS). Para esta Revisión Integradora, realizada a través de las plataformas PubMed y Science Direct entre 2020 y 2022, los descriptores elegidos fueron "Inflamación", "Pediatria", "Covid-19" y "Cardiología", asociados al operador booleano "Y". Los criterios de inclusión consistieron en (1) ensayos clínicos, ensayos controlados y aleatorizados, revisiones y metanálisis; (2) estudios sobre las repercusiones cardiovasculares del PMIS-TS; (3) estudios sobre miocardiopatías pediátricas derivadas de la infección por coronavirus; (4) artículos sobre gestión y tratamiento de PMIS-TS. Los criterios de exclusión incluyeron insuficiencias al tema, evaluaciones de otras condiciones clínicas, además de textos no específicos al abordar MIS-C. Se observó que los casos de PMIS-TS tenían ecocardiogramas y resonancia magnética predictivos de miocarditis, valvulitis y enfermedad coronaria, hallazgos corroborados por alteraciones de laboratorio. Los electrocardiogramas incluyeron latidos prematuros y varias arritmias. En el análisis de los 54 artículos, se identificó que, a pesar de que el grupo de edad pediátrica corresponde a la menor proporción de casos de COVID-19, los niños son susceptibles a repercusiones potencialmente graves. Por lo tanto, el estado hiperinflamatorio puede conducir a la muerte, y es fundamental realizar nuevos estudios con opciones terapéuticas asertivas para las condiciones mencionadas.

**Palabras clave:** Síndrome Multisistémico Inflamatorio; Pediatría; COVID-19; Cardiología; Enseñanza.

## 1. Introdução

No início de 2020, as infecções acarretadas pela COVID-19 foram responsáveis por atingir mais de 200 países ao redor do mundo, comprometendo a vida de cerca de 240.000 vítimas e gerando uma taxa de mortalidade de, em média, 6,9% (Imazio, *et al.*, 2020). No entanto, mesmo com a presença de uma quantidade favorável de estudos que expliquem as manifestações e os índices de acometimento inflamatório sistêmico em adultos, ainda são escassos os dados reais e consistentes que apontam as características específicas da influência infecciosa exercida pelo SARS-CoV-2 na população pediátrica (Harwood, *et al.*, 2021).

A Síndrome Inflamatória Multissistêmica (Multisystem Inflammatory Syndrome in Children – MIS-C) ocasionada pela COVID-19, também conhecida como Síndrome Inflamatória Multissistêmica Pediátrica Temporariamente associada ao COVID-19 (Paediatric Multisystem Inflammatory Syndrome Temporally associated with COVID-19 – PIMS-TS), apresenta-se, na maioria das vezes, como uma afecção de sintomatologia diversa e de amplo espectro. Dentre as principais características clínicas, revelam-se a hiperpirexia persistente, a astenia associada ao exantema polimórfico, as disfunções de nível gastrointestinal, renal e cardiovascular, bem como a hiperinflamação aguda de distribuição sistêmica, que pode culminar em choque nos casos mais severos (Evans & Davies, 2021). Consoante às informações mais recentes no que tange à Organização Mundial de Saúde (OMS), as estatísticas relacionadas à MIS-C em idade pediátrica ainda são consideradas incertas (Sperotto, *et al.*, 2021).

Em análise crítica, Vogel, *et al.*, em 2021, sugeriu que a prevalência de MIS-C nas diferentes comunidades pode atingir um parâmetro de 2 a cada 100.000 crianças. Ainda assim, de acordo com Wu e Campbell, em 2021, cerca de 80% da população pediátrica portadora de MIS-C evolui com doenças cardíacas de espectro grave, remetendo, muitas vezes, a apresentação clínica da Doença de Kawasaki (DK), sobretudo devido à semelhança entre ambas (Jiang, *et al.*, 2020).

A Doença de Kawasaki é uma vasculite predominante em crianças do sexo masculino e abaixo de 5 anos, que tem como principal característica o início com febre alta e prolongada. Sua etiopatogenia consiste em uma interação entre fatores genéticos, ocorrência de infecções e resposta imune (Lamrani, *et al.*, 2021). A incidência desta condição varia de acordo com as diferentes etnias, sendo que a população asiática e os habitantes das ilhas do Pacífico possuem 2.5 vezes mais casos, enquanto que os afrodescendentes possuem uma incidência 1.5 vezes maior em relação aos caucasianos (Marino, *et al.*, 2021). Apesar da DK ser, em muitos casos, autolimitada, complicações severas podem ser geradas ao longo do seu curso, incluindo aneurismas de artérias coronárias, estenoses e oclusões tromboembólicas (Thrift, Withycombe & Temples, 2021).

Tanto a Doença de Kawasaki quanto a Síndrome Inflamatória Multissistêmica (MIS-C) possuem associações com infecções, alterações imunológicas e inflamação de distribuição sistêmica (Loke, Berul & Harahsheh, 2020). No que tange as diferenças entre a DK e a MIS-C, podemos citar a faixa de idade acometida e a distribuição étnica e geográfica dos pacientes, uma vez que a MIS-C acomete, em média, crianças de 6 a 11 anos e possui predominância em hispânicos e afrodescendentes, com poucos relatos em asiáticos (Loomba, Villarreal & Flores, 2020). Ademais, a MIS-C mostrou-se mais sectária ao desenvolvimento de resposta imune intensa, gerando, assim, mais suscetibilidade evolutiva para o choque cardiogênico (Sharma, *et al.*, 2021).

A literatura sugere que os casos de acometimento de PMIS-TS têm ganhado profunda notoriedade, sobretudo devido às dificuldades de manejo clínico e da extensa gama de apresentações clínicas diversas (Rimensberger, *et al.*, 2021). Panoramicamente, os relatos descritivos no que concerne à experiência com a MIS-C em Nova York revelaram que 80% das crianças com este diagnóstico foram manejadas clinicamente em unidades de terapia intensiva. Nesse contexto, dentre as repercussões de destaque e que requerem atenção constante incluem-se os distúrbios cardiovasculares, sobretudo devido ao risco potencial de agravos e de disfunções que podem ser gerados diretamente ao miocárdio (Hennon, *et al.*, 2021).

Segundo os dados norte-americanos de vigilância em nível estadual, para cerca de 7 regiões dos Estados Unidos da América, a incidência de MIS-C atingiu, aproximadamente, 3 a cada 10.000 indivíduos com menos de 21 anos de idade infectados por SARS-CoV-2, incluindo também os casos assintomáticos que não foram alvo de testes diagnósticos, fato que

poderia justificar a superestima durante a aferição (Dionne et al., 2022). Além disso, também foi possível observar que crianças de origem afrodescendente, caribenha e hispânica estavam mais suscetíveis ao desenvolvimento de formas agudas e graves e, consequentemente, com maior prevalência de comprometimento cardiovascular (Malviya & Mishra, 2021).

Apresentando-se como uma das maiores necessidades emergentes da Cardiologia Pediátrica e dos cuidados relacionados à terapia intensiva, a Síndrome Inflamatória Multissistêmica com acometimento infanto-juvenil tem sido uma importante protagonista nos cenários recentes em saúde, acarretando em maiores taxas de internação hospitalar e de morbimortalidade (Imazio, *et al.*, 2020). Contudo, apesar das evidências clínicas preocupantes em relação ao prognóstico das crianças portadoras de PMIS-TS, as análises clínicas, os ensaios comparativos, bem como as abordagens acerca de possíveis perspectivas de diagnóstico e tratamento ainda caminham a passos largos para o presente momento (Fialkowski, *et al.*, 2020).

Dessa forma, atentando-se para os dados apresentados quanto à relevância das repercussões em decorrência da MIS-C, inclusive a se ressaltar que a primeira série de casos descritiva sobre essa afecção é oriunda do Brasil, que obteve êxito ao discutir o transcurso de indivíduos com faixa etária de 1 mês a 19 anos de idade (Prata-Barbosa, *et al.*, 2020), o presente estudo tem como objetivo discutir as principais afecções cardiovasculares decorrentes da Síndrome Inflamatória Multissistêmica em idade pediátrica (PMIS-TS).

## 2. Metodologia

A presente pesquisa trata-se de um estudo de revisão integrativa. Destaca-se que a revisão em questão se construiu por um processo fragmentado em etapas, sendo estas: definição de pesquisadores interessados; elaboração e registro do protocolo; delimitação e ajuste do objetivo e as questões de pesquisa; definição e ajuste dos critérios de inclusão e exclusão com os objetivos e questões norteadora de pesquisa; descrição do método planejado para a busca e seleção de evidências; busca das evidências em 03 (três) etapas; seleção dos estudos em 03 (três) etapas; extração das evidências encontradas, após a análise dos estudos; e mapeamento e resumo das evidências

A questão norteadora do estudo foi: “quais as repercussões cardiovasculares decorrentes da PIMS-TS?”. Utilizou-se a estratégia PEO para delimitar a revisão de integrativa, sendo esta um acrônimo representado no presente estudo como: P) população - crianças de 0 a 12 anos; E) exposição - síndrome inflamatória multissistêmica; O) desfecho - repercussões cardiovasculares.

O levantamento bibliográfico foi realizado de forma online, durante os meses de dezembro de 2021 a fevereiro de 2022, por meio das bases U.S. National Library of Medicine National Institute of Health (PubMed) e ScienceDirect. Por se tratar de uma doença decorrente da COVID-19, os estudos selecionados datam de 2020 a janeiro de 2022. A busca foi realizada de maneira interdependente por dois pesquisadores, por meio dos descritores controlados em inglês disponíveis nos Descritores em Ciência da Saúde (DeCS) e no Medical Subject Headings (MESH), e seus correspondentes em espanhol e português: "Inflammation", "Pediatrics", "Covid-19" e "Cardiology", associados ao operador booleano AND como única estratégia de cruzamento.

Os estudos foram selecionados pela leitura criteriosa dos títulos, resumos e posteriormente dos artigos na íntegra. Os critérios de inclusão definidos foram: 1) ensaios clínicos, testes controlados e aleatórios, revisões sistemáticas e meta-análises; 2) trabalhos que abordavam as repercussões cardiovasculares decorrentes da Síndrome Inflamatória Multissistêmica em idade pediátrica (PIMS-TS); 3) estudos sobre a fisiopatologia das disfunções cardíacas decorrentes da infecção por coronavírus em crianças e adolescentes e 4) estudos sobre o manejo clínico das cardiopatias decorrentes de PIMS-TS e/ou as particularidades relacionadas ao diagnóstico e tratamento dos agravos supracitados à saúde do coração.

Como critério de exclusão, foram definidos: textos que não abordaram o tema central presente ao longo da busca, ou que avaliaram outras afecções clínicas decorrentes da PIMS-TS que não compreendessem as disfunções cardiovasculares, além de textos que abordaram a MIS-C em idade adulta ou sem relação causal direta pelo SARS-CoV-2. Os artigos que abordaram

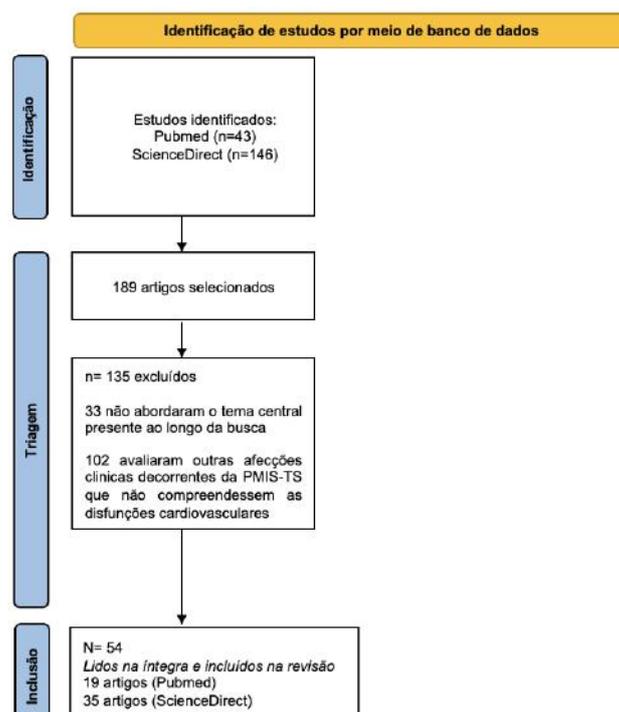
síndrome multissistêmica inflamatória em adolescentes e crianças também foram avaliados, contudo foram apenas consideradas as características clínicas da idade pediátrica.

Por meio do software Rayyan, utilizado para a seleção, realizou-se a remoção das duplicatas, dentre os quais, permaneceu apenas um nas bases de dados que possuíram maior quantitativo científico. Dois membros da equipe realizaram a busca e o julgamento dos trabalhos em dois computadores com endereços de protocolo de internet diferentes, utilizando os mesmos descritores e filtros. Em caso de discrepância entre os resultados, um terceiro pesquisador auxiliou na elaboração da busca, minimizando a probabilidade de ocorrência de viés.

### 3. Resultados e Discussão

Após limitar o tempo de publicação nos últimos 3 anos, de 2020 a 2022, e excluir o material duplicado ou que não atendia aos critérios de inclusão, chegou-se a 19 textos correspondentes ao PubMed e 35 textos correspondentes à plataforma Science Direct, totalizando 54 estudos, os quais foram selecionados para compor a amostra da presente revisão e para serem avaliados na íntegra, conforme Figura 1.

**Figura 1** - Diagrama de fluxo dos resultados da pesquisa de literatura com base na declaração do PRISMA.



Fonte: Autores (2022).

Em relação ao ano de publicação dos estudos, 34%, 57% e 12% equivalem às porcentagens de textos publicados em cada um dos respectivos anos de 2020, 2021 e 2022. No tocante ao idioma, todos os artigos gerados estavam em língua inglesa, não havendo textos em espanhol. Os achados foram agrupados em duas categorias, denominadas “Disfunções do miocárdio, alterações valvulares e marcadores laboratoriais” e “Alterações no ecocardiograma, ressonância nuclear magnética e em outros métodos de imagem”.

### 3.1 Disfunções do miocárdio, alterações valvulares e marcadores laboratoriais

Dentre as complicações mais graves advindas da infecção pelo SARS-CoV-2, encontra-se a Síndrome Inflamatória Multissistêmica em Crianças, afecção que possui potencial para envolvimento de múltiplos órgãos e sistemas. A MIS-C é considerada uma complicação grave ocasionada por um estado de hiperinflamação sistêmica que geralmente se desenvolve de 3-6 semanas após a infecção viral primária e, muitas vezes, após um quadro clínico assintomático ou apenas manifestação com sintomas leves (Blatz & Randolph, 2022). Ressalta-se, portanto, que o envolvimento cardiovascular da doença pode afetar o miocárdio, assim como o endotélio cardíaco, os grandes vasos e também as válvulas (Kline, *et al.*, 2022).

Quanto à patogênese dessa nova entidade clínica, ainda não há elucidação confirmada, porém acredita-se que exista uma resposta exacerbada e desregulada do sistema imunológico inato e adaptativo. Em 2021, Kiss, Ryan, & Mondal sugeriram que por favorecer a produção exacerbada de linfócitos e de neutrófilos, além de citocinas pró inflamatórias como (IFN- $\gamma$ , TNF, IL-1, IL-6 e IL-18), a MIS-C em idade pediátrica permite a geração de um arcabouço para rotas de sinalização apoptóticas, contribuindo para os mecanismos geradores de isquemia do tecido cardíaco. Em pacientes anteriormente diagnosticados com cardiopatia, a descompensação da doença basal favoreceu o pior prognóstico clínico (Felsenstein, *et al.*, 2021).

Os impactos da MIS-C também foram observados em pacientes com doenças cardíacas já pré-existentes. Em uma série de 7 casos, Simpson, *et al.*, 2020, verificaram que a infecção pela COVID-19 ocasionava um desfecho comum: a insuficiência cardíaca, podendo ser nova ou descompensada. Especificamente em relação às alterações do miocárdio, DeBiasi, *et al.*, observaram em 2021 que a disfunção da função sistólica esteve presente em 39% dos pacientes, enquanto que as alterações de prejuízo valvular por regurgitação, em 33%. Ao relatar um estudo observacional norte americano, Bogiatzopoulou, *et al.*, 2020 comprovam que as internações por miocardites nas unidades de terapia intensiva, em decorrência da PMIS-TS, eram mais prevalentes em crianças com alto escore de risco cardiovascular (CHA2DS2-VASc), sobretudo no que tange aos quadros prévios envolvendo a hipertensão arterial sistêmica não tratada e refratária, bem como a obesidade mal controlada, e por si só geradora de um estado patológico inflamatório.

Por sua vez, Case & Son relataram em 2021 que as manifestações cardíacas da COVID-19 em pacientes pediátricos incluem a miocardite, que se apresenta como uma sequela pós-infecciosa, imunomediada, e que pode incluir a disfunção miocárdica através da temperatura de citocinas. A evidência obtida indicou que a lesão do sincício do miocárdio por extravasamento de troponina, com rápida descompensação, seguida por rápida recuperação, formavam um diagnóstico de miocardite fulminante (Vari, *et al.*, 2020).

Ao que concerne às alterações valvares, Hostein B. relatou em 2021 que as lesões cardíacas induzidas pelo quadro viral de coronavírus em crianças também eram precursores de lesões nos folhetos, gerando achados como a regurgitação e distúrbios de fluxo no direcionamento sanguíneo, fato que poderia ser observado, sobretudo, nas válvulas mitral e tricúspide. Paralelamente às disfunções atrioventriculares, o derrame pericárdico também esteve presente na observação em seguimento clínico.

A manifestação anatômica do acometimento valvar ocorre, principalmente, com regurgitação das valvas atrioventriculares e na insuficiência valvar aórtica, sendo que essas situações podem ser encaradas como persistentes, uma vez que alguns apresentam a afecção após a resolução do quadro sistêmico (Hejazi, Loke, Harahsheh, 2021). Assim, a patogênese dessas complicações pode ser desencadeada por valvulite, de forma primária, ou secundariamente, pela expansão ventricular (Emeksiz, *et al.*, 2021).

Dentre as alterações laboratoriais relacionadas à PIMS-TS, encontram-se a elevação do nível do peptídeo natriurético tipo B (BNP), um importante marcador bioquímico para lesão miocárdica, além da disfunção sistólica do ventrículo esquerdo (Dove, *et al.*, 2021). De acordo com Güllü, *et al.*, 2021, os níveis de marcadores cardíacos, como pró-BNP, foram até 8 vezes maiores comparados com pacientes saudáveis, reforçando o dano cardíaco da MIS-C. Nesse sentido, os marcadores cardíacos podem ser empregados para diagnóstico de miocardite impactando na morbidade e mortalidade da doença (Güllü, *et al.*, 2021).

Também em relação às alterações laboratoriais, evidenciou-se, em prevalência, a presença de troponina elevada em cerca de 68% a 95% dos casos, assim como de BNP ou NT-proBNP em 78% a 100% (Alsaied, *et al.*, 2021). Na perspectiva de Niaz, *et al.*, em 2021, foi possível relatar que cerca de 83% dos pacientes em curso apresentaram linfopenia, sendo 58% desses representativos da forma grave dessa manifestação. Por sua vez, 83% das crianças admitidas e observadas nesse mesmo estudo evoluíram com trombocitopenia. Dentre os parâmetros laboratoriais que se encontram comumente com os valores alterados ou que são precursores inflamatórios, evidenciam-se o fibrinogênio, a velocidade de hemossedimentação, o D - dímero e a interleucina - 6, assim como a ferritina e proteína C reativa (PCR) (Zhou, *et al.*, 2021).

Na revisão de Kiss, *et al.*, 2021, os autores discorreram sobre a MIS-C ocorrer em uma faixa etária infantil mais velha, sendo sua incidência distribuída em grupos étnicos diversos de forma mais aparente do que outras inflamações cardíacas. Seus efeitos cardiovasculares incluem miocardite, aneurisma de coronárias, disfunção ventricular, arritmia, e desbalanço bioquímico de BNP e Troponina I. Os efeitos coronários da MIS-C também se apresentam em um padrão de dilatação uniforme do vaso da artéria coronária esquerda, podendo esse quadro ser decorrente da resposta de febre e pela tempestade de citocinas, o que gera disfunção miocárdica, choque e resistência ao tratamento com imunoglobulina intravenosa única (IVIG). Os resultados dos estudos analisados mostraram falência cardíaca, com edema miocárdico difuso e hiperemia de forma aguda no curso da doença, bem como evidências de necrose/fibrose miocárdica. Além disso, evidenciaram que a disfunção cardíaca sutil pode persistir nas duas últimas semanas após o início dos sintomas.

No relato de caso de Vari, *et al.*, 2020, um paciente masculino multirracial de 14 anos, foi atendido, sem que diarreia, erupção cutânea, hipotensão e disfunção cardíaca surgissem até que já estivesse hospitalizado. Uma vez hospitalizado, os sintomas progrediram rapidamente, e o paciente foi agudamente descompensado quando tratado com as terapias padrão para o choque hipovolêmico e distributivo. O quadro ocorreu por uma combinação de disfunção cardíaca, perda de volume por diarreia, febre e vasodilatação sistêmica. Os dados emergentes sugerem que as crianças com MIS-C não são tipicamente notadas como tendo aneurismas residuais de artérias coronárias, sendo necessário considerar alto nível de suspeição para estes casos, com a adição de proteína c reativa, troponina e peptídeo natriurético cerebral ao conjunto inicial de triagem laboratorial para um paciente que apresenta febre e sinais de inflamação.

Pontua-se, ainda, que em relação às coagulopatias, o estado pró-inflamatório induzido é capaz de gerar lesão endotelial, vasculite e alterações na cascata de coagulação, favorecendo, assim, a formação de trombose arterial e venosa profunda e estase por imobilização, aumentando consideravelmente as chances de suscetibilidade infantil ao tromboembolismo pulmonar (TEP) e distúrbios do pericárdio (Jain, *et al.*, 2020). Para essas condições de trombose induzida por lesão vascular inflamatória, são recomendadas terapias específicas de combate aos potenciais de inflamação e de trombose, incluindo as técnicas de heparinização, de glicocorticóides e de imunomoduladores que são capazes de interferir também como linha de frente em meio a esse estado, a exemplo do remestemcel-L, aprovado pela FDA em 2020 (Alcindor, *et al.*, 2021).

É importante salientar ainda que, devido ao amplo espectro clínico causado pela infecção pelo SARS-CoV-2, é necessário identificar os diferentes fenótipos da doença, objetivando-se o estabelecimento do manejo e de condutas no seu tratamento. Diferenciar a Síndrome Respiratória Aguda Grave causada pela COVID-19 e a Síndrome da Inflamatória Multissistêmica passa a ser um desafio, uma vez que possuem apresentação clínica semelhante (Geva, *et al.*, 2021). Em seu estudo, Geva, *et al.*, 2021, observaram que o envolvimento cardiovascular por hiperinflamação, a neutrofilia, bem como os níveis de PCR e de BNP elevados são características predominantes e que remetem aos quadros de MIS-C. Outro fator a ser considerado é a identificação de diagnósticos diferenciais frente ao quadro suspeito, como outras doenças respiratórias virais, dentre as quais as quais pneumonias bacterianas e atípicas. (Carlotti, *et al.*, 2020).

### 3.2 Alterações no ecocardiograma, ressonância magnética e em outros métodos de imagem

A relação entre a PMIS-C e a COVID-19 foi comprovada por meio de estudos clínicos em crianças e em análises de prontuários clínicos que realizaram ecocardiograma transtorácico (ECT), ressonância nuclear magnética (RNM), eletrocardiograma (ELT) e outros métodos, como a tomografia computadorizada (TC) (Sanil, *et al.*, 2021). Os achados dos exames consistiram em miocardite, bem como em distúrbios de condução, associados com alterações no segmento QT, por exemplo, em disfunção valvar, ocasionando problemas da fração de ejeção, disfunções miocárdicas, como a tensão ventricular, e alterações coronarianas, como aneurismas e problemas trombóticos (Kobayashi, *et al.*, 2021).

No que tange ao acometimento da vascularização do coração, foi possível observar a presença de aneurismas e de anormalidades das artérias coronárias (AACS), com uma incidência variável de 6% a 24% nos pacientes pediátricos em curso com MIS-C (Sperotto, *et al.*, 2021). Em uma coorte envolvendo até 1.733 pacientes, foi possível presenciar alterações coronarianas de ecogenicidade entre 7 a 66% das crianças com MIS-C na fase aguda. De forma geral, o pior prognóstico esteve associado ao comprometimento da artéria coronária descendente anterior esquerda, fato que pode ser corroborado devido ao seu grande território de irrigação, correspondente ao ventrículo esquerdo e ao septo interventricular (Hejazi, Loke, Harahsheh, 2021).

Em uma série de casos descrita no Reino Unido, o comprometimento relacionado à fração de ejeção dessa câmara (FEVE) atingiu uma incidência de até 75% em crianças diagnosticadas com um quadro inflamatório multissistêmico, fator diretamente relacionado à insuficiência cardíaca com fração de ejeção reduzida (ICFER) (Sperotto, *et al.*, 2021). Torres, *et al.*, 2020, relataram o potencial indutor de lesão de parede miocárdica induzida pelo SARS-CoV-2, principalmente em relação à dismotilidade e refringência ou aumento do diâmetro coronariano.

Segundo Da Paz Silva Filho, *et al.* (2020), a insuficiência cardíaca, emergiu como a principal doença cardiovascular pré-existente relacionada com pior desfecho em idosos no Brasil. Dessa forma, a imunossenescência do sistema imunológico provocada pela idade avançada unida à comorbidades – incluindo o baixo débito cardíaco e as dificuldades de bombeamento sanguíneo – tornam os idosos mais vulneráveis para evolução para quadros mais graves após a infecção pelo vírus. Tais dados reforçam a importância de cuidados mais rígidos e adequados com cardiopatas, uma vez que podem evoluir para as formas graves da doença rapidamente (Dos Santos & Dos Santos, 2021)

Especificamente em relação às disfunções valvulares, os ecocardiogramas relatados pela literatura sugeriram que os quadros de MIS-C pediátrica também foram precursores para a regurgitação de válvulas mitral e tricúspide, além de insuficiência da válvula aórtica (Sanil, *et al.*, 2021). Petersen, *et al.* (2021) evidenciaram estudos envolvendo mais de 130 pacientes com MIS-C portadores de achados de Ressonâncias Magnéticas Cardíacas (RMCs) feitas tanto durante o período de internação inicial e posteriormente ao recebimento de alta hospitalar. Como resultado, foram encontrados nas RMCs edema miocárdico, além da presença de hiperemia e de vazamento capilar, antes e depois de ser infundido gadolínio. Nos estudos que fizeram uma análise de RMCs próximos de 2-3 meses após a alta hospitalar, porém, não foram encontradas anormalidades regularmente.

Matsubara, *et al.* (2020) analisaram os achados ecocardiográficos de 28 pacientes com MIS-C. Com relação à avaliação das artérias coronarianas, foi encontrado um caso de anormalidade da artéria coronária direita, correspondendo a uma condição de ectasia, mas que apresentou resolução, ademais, não se detectou aneurismas segmentares e nem outras lesões coronarianas progressivas nos outros pacientes. Também foram identificados casos regurgitação mitral (46%), derrame pericárdico (32%) e derrame pleural (39%) nesse grupo de pacientes. Analisando a função sistólica e diastólica do VE, os pacientes MIS-C apresentaram disfunção tanto na contração quanto no relaxamento do VE, com o pico de estiramento atrial esquerdo e de estiramento longitudinal da parede livre do ventrículo direito sendo menores. Por fim, observou-se que os pacientes com MIS-C portadores de insuficiência cardíaca com fração de ejeção de ventricular preservada (ICFEP) apresentaram disfunção diastólica em muitos parâmetros ecocardiográficos (Barach, 2020).

Com relação à recuperação ou não da função sistólica do VE em pacientes com MIS-C, Truong, *et al.*, 2022 retrataram que na maioria dos casos, à luz da ecocardiografia, ocorre uma recuperação aparente da função sistólica, o que falaria a favor da disfunção sistólica que ocorre ser um reflexo da presença de citocinas e estresse. Já com relação à função diastólica do VE, vários casos demonstraram que os parâmetros ecocardiográficos indicam a persistência da disfunção diastólica, mesmo ocorrendo a recuperação da função sistólica, durante o tempo inicial de acompanhamento após alta hospitalar. Atualmente, o tempo para que se tenha a recuperação miocárdica completa ainda não é certo (El-Assaad, *et al.*, 2020).

No que diz respeito ao estudo eletrocardiográfico da população pediátrica portadora de um quadro multissistêmico inflamatório, as evidências apontaram alterações da duração do intervalo PR em 37% dos casos (Regan, *et al.*, 2021). Por sua vez, os segmentos QRS variantes estiveram presentes em uma taxa de incidência de 9,5% (Sanil, *et al.*, 2021). As modificações do segmento ST acometeram 7,9% das crianças em estudo, sendo preditivas de pericardite ou isquemia, havendo elevação de ST em ambas, mas com incidência consideravelmente menor que a depressão do segmento ST, presente em 4,8% dos casos (Regan, *et al.*, 2021), (Friedman *et al.*, 2020).

Em séries de análises clínicas, Elias, *et al.*, puderam comprovar em 2020 que dentre outras alterações eletrofisiológicas relatadas em crianças e adolescentes portadores de MIS-C, evidenciou-se o prolongamento do intervalo QTc, além da presença de batimentos atriais e ventriculares prematuros. Fibrilação atrial e arritmias ventriculares (28-67%), bloqueios atrioventriculares de primeiro (6,3-25%), de segundo e terceiro grau (7%) também foram relatados ao longo de transcurtos clínicos, com as respectivas taxas de incidência supracitadas (Wu & Campbell, 2021). Em comparativo, Regan, *et al.*, 2021 relatam que as bradiarritmias, dentre as quais os bloqueios de primeiro grau do nodo AV, arritmias de Wenckebach, além de ritmo juncional e atrial lento, incidiram em somatório com uma taxa de 17.5%, valor significativamente maior em relação às taquiarritmias, com apresentação clínica em 3.2% dos casos.

No estudo de coorte retrospectivo de Penner, *et al.*, 2021, realizado com crianças internadas que apresentavam elevação dos marcadores de inflamação sistêmica no início do estudo, os autores realizaram um acompanhamento multidisciplinar durante 6 meses. Observou-se que a Síndrome Multissistêmica Inflamatória Pediátrica temporariamente associada ao SARS-CoV-2 é uma complicação pós-infecciosa nova e rara da infecção pelo coronavírus em crianças, e que dentro do período analisado é possível reverter o quadro inflamatório e normalizar os parâmetros do eletrocardiograma, restando sequelas mínimas nos órgãos específicos. Corroborando com esses achados, a pesquisa de Zhou, *et al.*, 2021, também notou a correlação da MIS-C com o Sars-Covid-19.

Mediante as análises de Niaz, *et al.*, em 2021, a radiografia de tórax de crianças portadoras de PIMS-TS revela de forma mais frequente a presença de infiltrados alveolares em ambos os hemitórax, alteração que atinge cerca de 58% dos pacientes. A pneumonia também é um achado que pode ser encontrado, podendo ser bilateral, encontrada em 25% desses casos observados, ou unilateral, com 57% de incidência (Bucciarelli, *et al.*, 2021). Derrames pleurais, hipertensão pulmonar e aumento do átrio esquerdo por sobrecarga ventricular também podem ser encontrados como evidências radiológicas (Kaushik, *et al.*, 2020).

Em análise, Kohli *et al.* (2020), compararam a relação entre os desfechos de prognóstico eletrofisiológico entre crianças e adultos. Ao longo dos braços de evidência clínica, foi possível perceber que a população adulta portadora de MIS-C era consideravelmente mais suscetível ao desenvolvimento de uma ampla gama de evidências arritmogênicas, incluindo a presença de ondas T patológicas, supradesnivelamento do segmento ST, padrões SI, QIII, TIII, bloqueios atrioventriculares de diferentes graus, taquicardias sinusais, flutter, fibrilação atrial e atividade elétrica sem pulso (AESP). Diferentemente, as crianças sob acometimento de PMIS-TS apresentam transcurtos preditores de taquicardias sustentadas e não sustentadas, bem como de disfunções hidroeletrólíticas, incluindo-se nestes cenários as alterações iônicas do potássio, sódio e magnésio. Em relação ao último íon supracitado, apesar de conhecido que a Torsades de Points induzida pela hipermagnesemia pode gerar parada cardiorrespiratória, achados dessa magnitude não foram relatados pelos autores (Dufort, *et al.*, 2020).

#### 4. Conclusão

A PIMS-TS consiste em uma afecção desafiadora para os profissionais de saúde. Em virtude do avanço tecnológico, a melhoria dos testes de diagnóstico clínico, assim como o alicerce possibilitado pelos exames de ecocardiografia e ressonância magnética, tem-se o estabelecimento de condutas que oportunizam a melhoria da qualidade de vida de crianças portadoras de MIS-C. O acompanhamento de crianças que apresentem as sintomatologias relatadas nesta pesquisa se faz necessário, sobretudo para que lesões crônicas não sejam alvo de diagnósticos ou condutas terapêuticas falíveis, dentro de uma perspectiva de evolução subclínica da doença. Por fim, novos estudos de maior robustez metodológica devem ser desenvolvidos para auxiliarem na compreensão acerca da clínica da PIMS-TS, permitindo a diferenciação sindrômica, que em muitas das vezes dificulta o diagnóstico dessa condição específica.

Não houve evidências suficientes para estabelecer de forma concreta qual a real prevalência das repercussões cardiovasculares nas crianças que foram infectadas pela COVID-19. É necessário um acompanhamento a longo prazo para estabelecer com mais fidedignidade esta relação de causalidade. Vale ressaltar, ainda, que não houve conflito de interesses no presente estudo. Portanto, sugere-se para estudos futuros, que sejam investigadas medidas preventivas para repercussões cardiovasculares pos-covid em crianças.

#### Referências

- Alcindor, M. L., Alcindor, F., Richard, K. E., Ajay, G., Denis, A. M., Dickson, D. M., & Allen, D. (2021). COVID-19 Management in Pediatrics. *JNP.*, 17(5), 528-535.
- Alsaied, T., Tremoulet, A. H., Burns, J. C., Saidi, A., Dionne, A., Lang, S. M., & Friedman, K. G. (2021). Review of cardiac involvement in multisystem inflammatory syndrome in children. *Circulation*, 143(1), 78-88.
- Barach, P., & Lipshultz, S. E. (2020). Rethinking COVID-19 in children: lessons learned from pediatric viral and inflammatory cardiovascular diseases. *PPC*, 57, 101233.
- Blatz, A., & Randolph, A. (2022). Severe COVID-19 and MIS-C In Children & Adolescents. *Crit Care Clin*.
- Bogiatzopoulou, A., Mayberry, H., Hawcutt, D. B., Whittaker, E., Munro, A., Roland, D., & Harwood, R. (2020). COVID-19 in children: what did we learn from the first wave?. *PCH*, 30(12), 438-443.
- Bucciarelli, V., Nasi, M., Bianco, F., Seferovic, J., Ivkovic, V., Gallina, S., & Mattioli, A. V. (2021). Depression pandemic and cardiovascular risk in the COVID-19 era and long COVID syndrome: gender makes a difference. *Trends Cardiovasc. Med*.
- Case, S. M., & Son, M. B. (2021). COVID-19 in Pediatrics. *Rheum Dis Clin North Am.*, 47(4), 797-811.
- da Paz Silva Filho, P. S., Osternes, F. N. D., Balsamo, A. C. M., Kirchesch, C. L., da Cruz, E. S., Santos, T. C. S., & da Silva Caetano, V. (2020). Insuficiência cardíaca relacionada a infecção por COVID-19: com ênfase em idosos. *RSD*, 9(9), e397997307-e397997307.
- DeBiasi, R. L., Harahsheh, A. S., Srinivasalu, H., Krishnan, A., Sharron, M. P., Parikh, K., & Bard, J. D. (2021). Multisystem inflammatory syndrome of children: subphenotypes, risk factors, biomarkers, cytokine profiles, and viral sequencing. *J Pediat.*, 237, 125-135.
- Dionne, A., Son, M. B. F., & Randolph, A. G. (2022). An Update on Multisystem Inflammatory Syndrome in Children Related to SARS-CoV-2. *PIDJ.*, 41(1), e6.
- dos Santos, L. E. S., & dos Santos, L. S. (2021). O impacto do coronavírus em pacientes cardiopatas. *RSD*, 10(5), e0110514539-e0110514539.
- Dufort, E. M., Koumans, E. H., Chow, E. J., Rosenthal, E. M., Muse, A., Rowlands, J., & Zucker, H. (2020). Multisystem inflammatory syndrome in children in New York State. *NEJM.*, 383(4), 347-358.
- Edwards, J. J., Harris, M. A., Toib, A., Burstein, D. S., & Rossano, J. W. (2022). Asymmetric septal edema masking as hypertrophy in an infant with COVID-19 myocarditis. *PPC*, 64, 101464.
- El-Asaad, I., Hood-Pishchany, M. I., Kheir, J., Mistry, K., Dixit, A., Halyabar, O., & Cheng, H. (2020). Complete heart block, severe ventricular dysfunction, and myocardial inflammation in a child with COVID-19 infection. *JACC: Case Reports*, 2(9), 1351-1355.
- Elias, M. D., McCrindle, B. W., Larios, G., Choueiter, N. F., Dahdah, N., Harahsheh, A. S., & Dionne, A. (2020). Management of multisystem inflammatory syndrome in children associated with COVID-19: a survey from the International Kawasaki Disease Registry. *Cjc Open*, 2(6), 632-640.
- Emeksiz, S., Çelikel Acar, B., Kibar, A. E., Özkaya Parlakay, A., Perk, O., Bayhan, G. İ., & Şenel, E. (2021). Algorithm for the diagnosis and management of the multisystem inflammatory syndrome in children associated with COVID-19. *Int J Clin Pract.*, 75(9), e14471.
- Evans, C., & Davies, P. (2021). SARS-CoV-2 paediatric inflammatory syndrome. *PCH*, 31(3), 110-115.

- Felsenstein, S., Duong, P., Lane, S., Jones, C., Pain, C. E., & Hedrich, C. M. (2021). Cardiac pathology and outcomes vary between Kawasaki disease and PIMS-TS. *Clin. Immunol.*, *229*, 108780.
- Fialkowski, A., Gernez, Y., Arya, P., Weinacht, K. G., Kinane, T. B., & Yonker, L. M. (2020). Insight into the pediatric and adult dichotomy of COVID-19: age-related differences in the immune response to SARS-CoV-2 infection. *Pediatr. Pulmonol.*, *55(10)*, 2556-2564.
- Friedman, K. G., Harrild, D. M., & Newburger, J. W. (2020). Cardiac dysfunction in multisystem inflammatory syndrome in children: a call to action. *JAACC*, *76(17)*, 1962-1964.
- Geva, A., Patel, M. M., Newhams, M. M., Young, C. C., Son, M. B. F., Kong, M., & Overcoming COVID-19 Investigators. (2021). Data-driven clustering identifies features distinguishing multisystem inflammatory syndrome from acute COVID-19 in children and adolescents. *eClinicalMedicine.*, *40*, 101112.
- Güllü, U. U., Güngör, Ş., İpek, S., Yurttutan, S., & Dilber, C. (2021). Predictive value of cardiac markers in the prognosis of COVID-19 in children. *The Am J Emerg Med.*, *48*, 307-311.
- Harwood, R., Allin, B., Jones, C. E., Whittaker, E., Ramnarayan, P., Ramanan, A. V., & Yardley, I. (2021). A national consensus management pathway for paediatric inflammatory multisystem syndrome temporally associated with COVID-19 (PIMS-TS): results of a national Delphi process. *Lancet Child Adolesc. Health.*, *5(2)*, 133-141.
- Hejazi, O. I., Loke, Y. H., & Harahsheh, A. S. (2021). Short-term Cardiovascular Complications of Multi-system Inflammatory Syndrome in Children (MIS-C) in Adolescents and Children. *Curr. Pediatr. Rep.*, *9(4)*, 93-103.
- Hennon, T. R., Karl, O. A., Penque, M. D., Abdul-Aziz, R., Chang, A. C., McGreevy, M. B., & Hicar, M. D. (2021). COVID-19 associated Multisystem Inflammatory Syndrome in Children (MIS-C) guidelines; revisiting the Western New York approach as the pandemic evolves. *PPC*, *62*, 101407.
- Holstein, B. (2021). Multisystem Inflammatory Syndrome in Children. *JNP*, *17(8)*, 941-945.
- Imazio, M., Klingel, K., Kindermann, I., Brucato, A., De Rosa, F. G., Adler, Y., & De Ferrari, G. M. (2020). COVID-19 pandemic and troponin: indirect myocardial injury, myocardial inflammation or myocarditis?. *Heart*, *106(15)*, 1127-1131.
- Jain, S., Nolan, S. M., Singh, A. R., Lovig, L., Biller, R., Kamat, A., & Gewitz, M. H. (2020). Myocarditis in multisystem inflammatory syndrome in children associated with coronavirus disease 2019. *Cardiol Rev.*, *28(6)*, 308-311.
- Jiang, L., Tang, K., Levin, M., Irfan, O., Morris, S. K., Wilson, K., & Bhutta, Z. A. (2020). COVID-19 and multisystem inflammatory syndrome in children and adolescents. *Lancet Infect. Dis. Journal*, *20(11)*, e276-e288.
- Kaushik, S., Aydin, S. I., Derespina, K. R., Bansal, P. B., Kowalsky, S., Trachtman, R., & Medar, S. S. (2020). Multisystem inflammatory syndrome in children associated with severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 infection (MIS-C): a multi-institutional study from New York City. *J Pediatr*, *224*, 24-29.
- Kiss, A., Ryan, P. M., & Mondal, T. (2021). Management of COVID-19-associated multisystem inflammatory syndrome in children: A comprehensive literature review. *PPC*, *63*, 101381.
- Kline, J. N., Isbey, S. C., McCollum, N. L., Falk, M. J., Gutierrez, C. E., Guse, S. E., & Breslin, K. A. (2022). Identifying pediatric patients with multisystem inflammatory syndrome in children presenting to a pediatric emergency department. *Am J Emerg Med.*, *51*, 69-75.
- Kobayashi, R., Dionne, A., Ferraro, A., Harrild, D., Newburger, J., VanderPluym, C., & Friedman, K. G. (2021). Detailed Assessment of Left Ventricular Function in Multisystem Inflammatory Syndrome in Children, Using Strain Analysis. *CJC open*, *3(7)*, 880-887.
- Kohli, U., Meinert, E., Chong, G., Teshar, M., & Jani, P. (2020). Fulminant myocarditis and atrial fibrillation in child with acute COVID-19. *J Electrocardiol.*
- Lamrani, L., Manlihot, C., Elias, M. D., Choueiter, N. F., Dionne, A., Harahsheh, A. S., & Dahdah, N. (2021). Kawasaki Disease Shock Syndrome vs Classical Kawasaki Disease: A Meta-analysis and Comparison With SARS-CoV-2 Multisystem Inflammatory Syndrome. *CJC*, *37(10)*, 1619-1628.
- Loke, Y. H., Berul, C. I., & Harahsheh, A. S. (2020). Multisystem inflammatory syndrome in children: is there a linkage to Kawasaki disease?. *Trends Cardiovasc. Med.*, *30(7)*, 389-396.
- Loomba, R. S., Villarreal, E. G., & Flores, S. (2020). COVID-19 and hyperinflammatory syndrome in children: Kawasaki disease with macrophage activation syndrome in disguise?. *Curēus*, *12(8)*.
- Malviya, A., & Mishra, A. (2021). Childhood multisystem inflammatory syndrome: an emerging disease with prominent cardiovascular involvement—a scoping review. *SN Compr Clin Med.*, *3(1)*, 48-59.
- Marino, A., Varisco, T., Quattrocchi, G., Amoroso, A., Beltrami, D., Venturiello, S., & Cimaz, R. (2021). Children with Kawasaki disease or Kawasaki-like syndrome (MIS-C/PIMS) at the time of COVID-19: are they all the same? *Case series and literature review. Reumatismo*, *73(1)*, 48-53.
- Matsubara, D., Kauffman, H. L., Wang, Y., Calderon-Anyosa, R., Nadaraj, S., Elias, M. D., & Banerjee, A. (2020). Echocardiographic findings in pediatric multisystem inflammatory syndrome associated with COVID-19 in the United States. *JACC*, *76(17)*, 1947-1961.
- Niaz, T., Hope, K., Fremed, M., Misra, N., Altman, C., Glickstein, J., & Chowdhury, D. (2021). Role of a pediatric cardiologist in the COVID-19 pandemic. *Pediatr Cardiol*, *42(1)*, 19-35.
- Prata-Barbosa, A., Lima-Setta, F., Santos, G. R. D., Lanzziotti, V. S., Castro, R. E. V. D., Souza, D. C. D., & Magalhães-Barbosa, M. C. D. (2020). Pediatric patients with COVID-19 admitted to intensive care units in Brazil: a prospective multicenter study. *J Pediatr (Rio J)*, *96*, 582-592.
- Penner, J., Abdel-Mannan, O., Grant, K., Maillard, S., Kucera, F., Hassell, J., & Papadopoulou, C. (2021). 6-month multidisciplinary follow-up and outcomes of patients with paediatric inflammatory multisystem syndrome (PIMS-TS) at a UK tertiary paediatric hospital: a retrospective cohort study. *Lancet Child Adolesc. Health*, *5(7)*, 473-482.

- Petersen, S. E., Friedrich, M. G., Leiner, T., Elias, M. D., Ferreira, V. M., Fenski, M., & Bluemke, D. A. (2021). Cardiovascular magnetic resonance for patients with COVID-19. *JACC: Cardiovascular Imaging*.
- Regan, W., O'Byrne, L., Stewart, K., Miller, O., Pushparajah, K., Theocharis, P., & Rosenthal, E. (2021). Electrocardiographic changes in children with multisystem inflammation associated with COVID-19: associated with coronavirus disease 2019. *J Pediatr*, 234, 27-32.
- Rimensberger, P. C., Kneyber, M. C., Deep, A., Bansal, M., Hoskote, A., Javouhey, E., & Brierley, J. (2021). Caring for critically ill children with suspected or proven coronavirus disease 2019 infection: recommendations by The Scientific Sections' Collaborative of The European Society of Pediatric and Neonatal Intensive Care. *PCCM*, 22(1), 56.
- Sanil, Y., Misra, A., Safa, R., Blake, J. M., Eddine, A. C., Balakrishnan, P., & Singh, G. (2021). Echocardiographic indicators associated with adverse clinical course and cardiac sequelae in multisystem inflammatory syndrome in children with coronavirus disease 2019. *JASE*, 34(8), 862-876.
- Sharma, C., Ganigara, M., Galeotti, C., Burns, J., Berganza, F. M., Hayes, D. A., & Bayry, J. (2021). Multisystem inflammatory syndrome in children and Kawasaki disease: a critical comparison. *Nat. rev., Rheumatol.*, 17(12), 731-748.
- Simpson, M., Collins, C., Nash, D. B., Panesar, L. E., & Oster, M. E. (2020). Coronavirus disease 2019 infection in children with pre-existing heart disease. *J Pediatr*, 227, 302-307.
- Sperotto, F., Friedman, K. G., Son, M. B. F., VanderPluym, C. J., Newburger, J. W., & Dionne, A. (2021). Cardiac manifestations in SARS-CoV-2-associated multisystem inflammatory syndrome in children: a comprehensive review and proposed clinical approach. *EJPE*, 180(2), 307-322.
- Thrift, K. C., Withycombe, J. S., & Temples, H. S. (2021). Is it Kawasaki Disease or Multisystem Inflammatory Syndrome in Children?. *JNP*, 17(10), 1230-1236.
- Torres, J. P., Izquierdo, G., Acuña, M., Pavez, D., Reyes, F., Fritis, A., & Tapia, L. I. (2020). Multisystem inflammatory syndrome in children (MIS-C): Report of the clinical and epidemiological characteristics of cases in Santiago de Chile during the SARS-CoV-2 pandemic. *IJID*, 100, 75-81.
- Truong, D. T., Trachtenberg, F. L., Pearson, G. D., Dionne, A., Elias, M. D., Friedman, K., & Chrisant, M. (2022). The NHLBI Study on Long-term Outcomes after the Multisystem Inflammatory Syndrome In Children (MUSIC): Design and Objectives. *Am. heart j.*, 243, 43-53.
- Vari, D., Miller, J. M., Rellosa, N., Srivastava, S., Frizzola, M., & Thacker, D. (2020). Severe cardiac dysfunction in a patient with multisystem inflammatory syndrome in children associated with COVID-19: Retrospective diagnosis of a puzzling presentation. A case report. *PPC*, 58, 101270.
- Vogel, T. P., Top, K. A., Karatzios, C., Hilmers, D. C., Tapia, L. I., Mocerri, P., & Munoz, F. M. (2021). Multisystem inflammatory syndrome in children and adults (MIS-C/A): Case definition & guidelines for data collection, analysis, and presentation of immunization safety data. *Vaccine*, 39(22), 3037-3049.
- Wu, E. Y., & Campbell, M. J. (2021). Cardiac Manifestations of Multisystem Inflammatory Syndrome in Children (MIS-C) Following COVID-19. *Current Science*, 23(11), 1-9.
- Zhou, C., Zhao, Y., Wang, X., Huang, Y., Tang, X., & Tang, L. (2021). Laboratory parameters between multisystem inflammatory syndrome in children and Kawasaki disease. *Pediatric Pulmonology*, 56(12), 3688-3698.