

Resposta imunológica do COVID-19 em crianças: Quadro clínico e sintomatologia

Children's immunologic response from COVID-19: Clinical condition and symptomatology

Respuesta inmunológica de la COVID-19 en los niños: Cuadro clínico y sintomatología

Recebido: 31/07/2023 | Revisado: 21/08/2023 | Aceitado: 24/08/2023 | Publicado: 27/08/2023

Fabiane Lopes

ORCID: <https://orcid.org/0009-0006-0526-5739>
Universidade Cesumar, Brasil
E-mail: fabianethomelopes@gmail.com

Valentina Martins Olsen

ORCID: <https://orcid.org/0009-0003-4260-7273>
Universidade Cesumar, Brasil
E-mail: valentina.olsen67@gmail.com

Rodrigo Vargas

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2573-3580>
Universidade Cesumar, Brasil
E-mail: rodrigokockvargas@gmail.com

Jean Carlos Fernando Besson

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2545-7184>
Universidade Cesumar, Brasil
E-mail: jean.besson@docentes.unicesumar.edu.br

Resumo

Com o aparecimento do vírus SARS-CoV-2, uma síndrome respiratória manifestou-se na população em massa, porém, acreditava-se que em crianças não causava sintomas e complicações, entretanto, em 2020, o Reino Unido emitiu um alerta sobre um quadro que se assemelhava ao apresentado em adultos. Diante disto, outros países começaram a notificar casos parecidos e foi descoberta a Síndrome Inflamatória Multissistêmica Pediátrica (SIM-P), uma complicação observada em crianças que foram infectadas pelo vírus da COVID-19. O presente projeto tem como objetivo condensar as principais informações sobre os mecanismos envolvidos, a partir da revisão narrativa utilizando base de dados eletrônica. Em sua fisiopatologia é observado uma tempestade de citocinas inflamatórias que acontece após a entrada do vírus nas células do hospedeiro a partir da enzima conversora de angiotensina 2, que posteriormente irá gerar sintomas e determinar sua gravidade. Com relação ao quadro clínico, o sintoma mais relatado é a febre alta, podendo estar associada a outras manifestações, as quais podem evoluir e causar complicações. Quanto ao diagnóstico, deve ser realizada uma avaliação clínica precisa, seguida de exames laboratoriais, além de associar exames de imagens. Ainda não existe um protocolo de tratamento completamente definido, sendo realizado de forma individualizada, visando o suporte de cada paciente, além de instituir medidas terapêuticas que diminuam a inflamação e restabelecem as funções orgânicas. Concluiu-se que devido a cada vez mais a redução de casos tem-se cada vez menos estudos deixando muitas lacunas sobre a doença.

Palavras-chave: SARS-CoV-2; Crianças; SIM-P.

Abstract

With the emergence of SARS-CoV-2, a respiratory syndrome has manifested in mass population, but they believe that it didn't cause symptoms or complications for children, however in 2020, The United Kingdom issued an alert note about a condition very similar to the one presented in adults. Facing it, some other countries started to notify similar cases and the Pediatric Inflammatory Multisystem Syndrome (PIMS) was discovered, a complication observed in children who was infected by the COVID-19 virus. This Project is aimed to condense the main informations about the involved mechanisms, from the narrative reviews using an electronic data base. In its pathophysiology, an inflammatory cytokines storm is observed that occurs after the entrance of the virus in the host cells from angiotensin-converting enzyme 2, that after will bring symptoms and determined its severity. Related to clinic condition, the most reported symptom is high fever, that could be associated to another signs, which can develop and cause complications. About the diagnosis, firstly, a very precise clinic analysis must be performed, followed by laboratory tests, in addition to associating imaging exams. Lastly, there isn't a defined treatment protocol yet, being carried out in an individualized way, aiming each patient support, besides of therapeutic measures to reduce inflammation and restore organic functions. In conclusion, due to the reduction of cases there are less and less studies leaving many gaps about the disease.

Keywords: SARS-CoV-2; Children; PIMS.

Resumen

Con el surgimiento del virus SARS-CoV-2, se manifestó un síndrome respiratorio en toda la población. Sin embargo, se creía que en los niños no causaba ni síntomas ni complicaciones, no obstante, en 2020, Reino Unido emitió una alerta sobre un cuadro que se asemejaba al de los adultos. Debido a esto, otros países comenzaron a notificar casos parecidos y fue descubierto el Síndrome Inflamatorio Multisistémico Pediátrico (SIM-P), una complicación observada en los niños infectados por el virus de la COVID-19. El presente proyecto tiene como objetivo agrupar las principales informaciones sobre los mecanismos envueltos, a partir de una revisión narrativa, a través de la base de datos electrónica. Por otro lado, en su fisiopatología se observa una tempestad de citosinas inflamatorias que sucede después de que entra el virus en las células del huésped a partir de la encima convertidora de angiotensina 2, que posteriormente va a generar los síntomas y determinar su gravedad. Con relación al cuadro clínico, el síntoma más grave es la fiebre alta, pudiendo estar asociada a otras manifestaciones, las cuales pueden evolucionar y causar complicaciones. En relación al diagnóstico, primero, debe ser realizada una evaluación clínica precisa, seguida de los exámenes de laboratorio, además de asociar los exámenes de imágenes. Finalmente, todavía no existe un protocolo de tratamiento completamente definido, siendo este realizado de forma individualizada, buscando el mejor soporte para cada paciente, además de incorporar medidas terapéuticas que disminuyan la inflamación y restablezcan las funciones orgánicas. Se concluye que debido a la disminución frecuente de los casos hay una reducción significativa en los estudios dejando todavía muchas dudas sobre la enfermedad.

Palabras clave: SARS-CoV-2; Niños; SIM-P.

1. Introdução

Em dezembro de 2019, em Wuhan, na China, foi diagnosticado o primeiro caso de COVID-19, uma doença originada pelo vírus SARS-CoV-2, também chamado popularmente de “coronavírus 2”, sendo ele o responsável pela Síndrome Respiratória Aguda Grave, decretada oficialmente em março de 2020 (Fontes *et al.*, 2020). Com a pandemia, surgiram inúmeras dificuldades a serem enfrentadas devido a forma rápida de transmissão, gravidade e apresentação clínica variável, em crianças, adultos e idosos (Silveira *et al.*, 2021). Segundo a OMS, até 21 de junho de 2023 o número de mortes foi de 6.945.714, contabilizados em todo o mundo (Organização Mundial da Saúde, 2023).

Os sintomas comumente relatados foram cefaleia, febre, coriza, tosse, anosmia, ageusia, mialgia, astenia (Ferreira *et al.*, 2021). Em casos mais graves, foi observado quadro respiratório agudo vinculado a uma piora acentuada, tornando-os mais suscetíveis a infecções de outros órgãos, como o coração. Atualmente, sabe-se que a doença acomete todas as faixas etárias, mas observa-se respostas inflamatórias variadas e com maior intensidade e gravidade em pessoas acima de 60 anos e indivíduos portadores de comorbidades (Volpat *et al.*, 2020).

O SARS-CoV-2 é um RNA vírus com tropismo para adsorção utilizando a enzima conversora de angiotensina 2 (ECA2), após se ligar a essa enzima, o vírus promove infecção pela adesão da proteína Spike, proteína de superfície, que adentra a célula e muda sua conformação para poder promover a replicação posteriormente. A partir dessa reorganização da célula, acontece o reconhecimento do vírus, o que faz com que muitas citocinas e células imunes sejam liberadas a fim combater o micro-organismo e por isso podem levar ao comprometimento de diversos órgãos (Volpat *et al.*, 2020).

Por causar uma inflamação disseminada, a infecção viral acomete vários órgãos, sendo mais comuns o coração, cérebro e pulmão, sendo caracterizada como uma doença multissistêmica o que faz com que o processo de melhora seja mais difícil e com um tempo maior do que outras infecções. Entre os órgãos acometidos, sabe-se que o pulmão tem altas taxas de complicações, por isso, dependendo do quadro prévio do paciente e da evolução da doença no paciente podem ocorrer desordens respiratórias, sendo então a causa de dificuldade respiratória apresentada na maioria dos pacientes que possuem complicação (Silveira *et al.*, 2021).

Em crianças e adolescentes os quadros de COVID-19 apresentavam poucas complicações e muitas vezes eram assintomáticos. Em decorrência disso, acreditava-se que não entravam no grupo de fatores de risco e complicações, entretanto, em abril de 2020 a Sociedade de Pediatria do Reino Unido emitiu um alerta, pois identificou infecções semelhantes aos quadros apresentados em adultos. Após isso, outros países, como Espanha, França, Itália e Estados Unidos da América começaram a identificar casos parecidos (Farias & Sousa, 2022).

Conforme os estudos foram evoluindo, surgiram relatos sobre a inflamação multissistêmica em crianças relacionada a infecção SARS-CoV-2, mimetizando outras doenças, sendo a principal e primeira a ser observada a Doença de Kawasaki. (Santos et al., 2021). Posteriormente foram encontradas outras características que fez com que fosse possível caracterizar o quadro como Síndrome Inflamatória Multissistêmica Pediátrica (SIM-P). O quadro clínico da doença é complexo e caracterizado por febre alta e persistente com sinais e sintomas que indicam acometimento de outros sistemas (Lima *et al.*, 2021).

As características fisiopatológicas da SIM-P ainda não são bem elucidadas, mas estudos relacionam a doença, assim como a COVID-19 em adultos, com a enzima conversora de angiotensina 2 (ECA2). Considera-se a ECA2 imatura na faixa etária pediátrica e por isso têm menor afinidade com o vírus, podendo ser uma explicação para os sintomas respiratórios mais leves em crianças, porém observou-se um aumento significativo de marcadores inflamatórios levando a doença a progredir para choque e coagulopatia, sendo uma grande preocupação para os médicos e para as autoridades de saúde (Brandão *et al.*, 2021).

O presente estudo tem como objetivo descrever os principais mecanismos envolvidos na sintomatologia e quadro clínico de crianças infectadas pelo COVID-19. Bem como, explicar o papel da ECA2 no processo de patogênese do COVID-19 na faixa etária pediátrica, relacionando a resposta imune inata em crianças com o aparecimento de sintomas após a infecção pelo vírus SARS-CoV-2 e por fim, relacionar qual a associação da SIM-P com a exposição ao SARS-CoV-2.

2. Metodologia

Foi realizada uma revisão bibliográfica narrativa, de acordo com Rother (2007) corresponde a uma análise baseada em artigos publicados previamente com abordagem qualitativa do tipo exploratória-explicativa. Neste sentido, foram compiladas informações a partir da publicação de artigos vinculados à grave resposta do SARS-CoV-2 e suas relações com as lesões endoteliais. Foram considerados artigos publicados nas bases de dados: Scientific Electronic Library Online (SciELO), MedLine, PubMed e Google Acadêmico na língua portuguesa e inglesa. Como critérios de inclusão, foram considerados apenas trabalhos publicados entre os anos de 2020 até 2023. Para compilação dos dados foram utilizadas as seguintes palavras-chave ou descritores em saúde (DeCs): SARS-CoV-2, crianças, SIM-P.

3. Resultados e Discussão

3.1 Fisiopatologia

É notório a grande relevância do tema para a sociedade como um todo e também a falta de conhecimento sobre a Síndrome Inflamatória Multissistêmica Pediatra (SIM-P), por ser uma doença a pouco tempo estudada. Vários elementos podem ser melhor explorados, como o papel da enzima conversora de angiotensina 2 (ECA2) e da resposta imune inata para considerar as variantes de gravidade dos quadros clínicos, visando obter resultados que demonstrem a diferença de quadros assintomáticos e os que desenvolvem a SIM-P, tendo uma chance de letalidade aumentada.

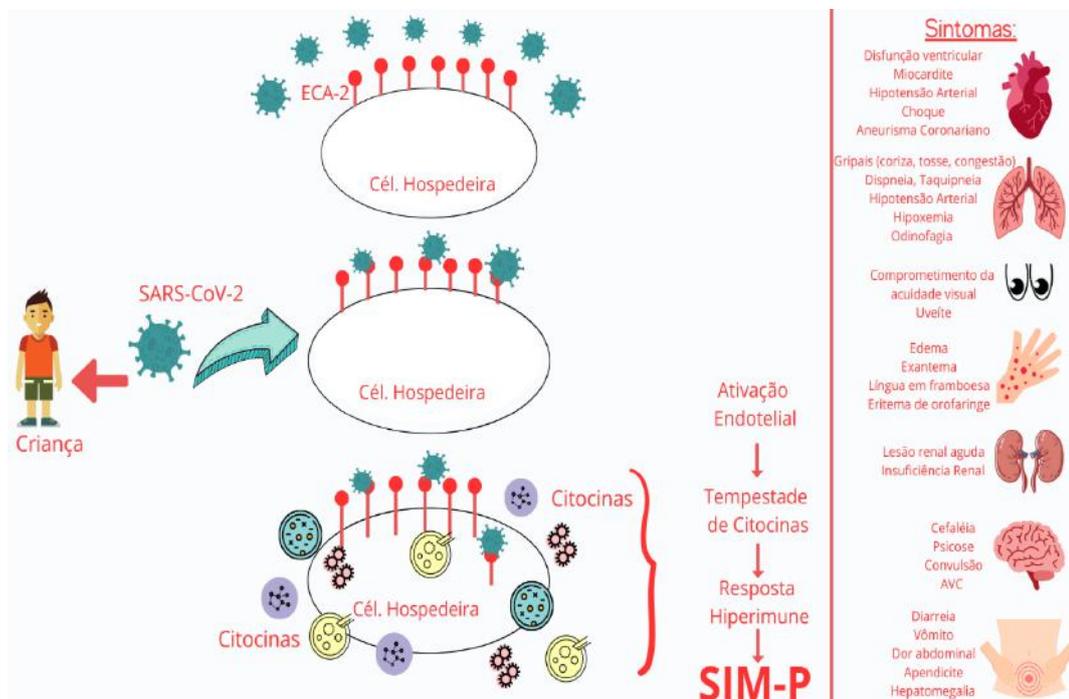
Com informações escassas sobre o assunto é necessário ter uma conduta delicada para os casos, precisando arriscar tratamentos sem saber o real efeito clínico que pode ser alcançado. Com o estudo dos mecanismos envolvidos para desenvolver a sintomatologia e conseqüentemente, o quadro clínico dos pacientes, torna-se mais simples relacionar a fisiopatologia com o diagnóstico e tratamento. Como resultado de um melhor entendimento do assunto, é possível tornar a resolução dos casos mais certa, acarretando diminuição de complicações e morbimortalidade.

Informações precisas acerca SIM-P no Brasil são escassas, as informações apresentadas são as mais básicas. Contudo, entre o período de julho de 2020 até 13 de dezembro de 2022 foram confirmados 1960 casos de SIM-P e 134 evoluíram para óbito. Entre todos os casos confirmado nota-se uma predominância no sexo masculino, sendo 1.126 casos. Em relação à faixa

etária, o maior número de casos aconteceu na faixa etária entre 1 e 4 anos, entretanto a maior taxa de óbitos em relação ao número de casos foi observada na faixa etária de menores de 1 ano. Já a menor incidência e mortalidade observadas foram na faixa etária de 15 a 19 anos (BRASIL, 2023).

A Figura 1 apresenta a caracterização da fisiopatologia da doença, ainda não foi completamente elucidada, neste cenário, os principais trabalhos relacionam o aparecimento tardio em relação a COVID-19 com uma resposta imunológica ao vírus atrasada, pois, o SARS-CoV-2 modifica a resposta de interleucinas e dessa forma, ocorre uma demasiada liberação de citocinas pró-inflamatórias. (Patel & Verma, 2020). Sabe-se que o SARS-CoV-2 utiliza nas células do hospedeiro a proteína ECA-2 para iniciar sua infecção e replicação no hospedeiro. Essa molécula está presente em grande quantidade nas células do endotélio, rins, pulmões, miocárdio e vias respiratórias e desempenha papel importante na regulação da pressão arterial e também em funções cardíacas, pois é um regulador negativo do Sistema-Renina-Angiotensina (Vilaça *et al.*, 2023).

Figura 1 - Relação da infecção do SARS-CoV-2 com o estabelecimento da SIM-P.



Fonte: Autores (2023).

A figura acima elucidada a infecção do SARS-CoV-2 com o desenvolvimento dos sintomas da SIM-P. Devido a algum contato, o hospedeiro é infectado pelo vírus. Após isso, o SARS-CoV-2 adentra em suas células e se liga a proteína ECA-2, ocorrendo o início da sua replicação. Com isso, tem-se uma ativação endotelial que acaba gerando uma reação inflamatória, aumentando a liberação de citocinas pró-inflamatórias, as quais causam uma resposta hiperimune, com consequente desenvolvimento dos sintomas da SIM-P, que serão abordados com maior profundidade no item 3.2.

Na faixa etária de 0 a 19 anos, é sabido que a expressão de ECA-2 é reduzida em comparação a adultos, quanto mais nova for a criança a expressão da proteína tende a ser menor, o que corrobora o fato de crianças serem assintomáticas na maioria das vezes. Isso se dá a partir da menor expressão da ECA-2, com isso o vírus possui menos sítios para se ligar, determinando um quadro clínico mais brando que muitas vezes passa despercebido, sendo até indetectado em crianças que não foram submetidas ao exame (Garros & Freire, 2022). As respostas imunes exacerbadas do vírus no corpo da criança que desenvolve a síndrome acontecem na maioria das vezes entre 2 e 4 semanas após a infecção ou contato com pessoas infectadas,

são raros os casos em que a SIM-P acontece na fase aguda do COVID-19, o que faz com que essa manifestação seja caracterizada com pós-infecciosa (Vilaça *et al.*, 2023).

Ocorre uma desregulação imunológica após a fase aguda da infecção ou contato com o vírus. Há teorias em que dizem ocorrer uma potencialização da inflamação pela ação de anticorpos IgG o que levaria a produção de imunocomplexos e consequentemente uma ativação celular e após isso observa-se um aumento das citocinas pró-inflamatórias, sendo elas IL-1, IL-6, IL-10, IL-18, TNF- α , e interferon- γ , pois são os marcadores inflamatórios que vão indicar resposta em diversos sistemas. Portanto, a SIM-P mostra algumas semelhanças com a doença de Kawasaki, o que pode indicar um acometimento das mesmas vias inflamatórias, como o *up-regulation* da via IL-1 β a partir da ativação da via NF κ B, que gera um dano endotelial pelo recrutamento de receptores de células endoteliais e outras células do sistema imune inato (Campos *et al.*, 2021); (Oliveira *et al.*, 2023).

3.2 Quadro clínico e complicações

A patologia, nomeada como Síndrome Inflamatória Multissistêmica Pediátrica (SIM-P), é decorrente de uma hiperatividade inflamatória associada à COVID-19, sendo caracterizada por um quadro clínico complexo e diversificado, o qual pode se manifestar de três formas distintas (assintomático, leve ou grave), em conformidade com os antecedentes ou com as comorbidades do paciente. Entretanto, de maneira mais típica, a síndrome apresenta febre alta ($\geq 38^{\circ}\text{C}$) e que persiste de 3 a 5 dias, associada a manifestações multiorgânicas, como as mucocutâneas, cardiovasculares, gastrointestinais, respiratórias, neurológicas, renais ou hematológicas (Ferreira *et al.*, 2021).

Dentre as manifestações mucocutâneas, pode-se citar: edema, fissura labial, língua em framboesa, exantema polimórfico, eritema de orofaringe e vesículas. Já em relação às principais manifestações cardiovasculares, estão: miocardite, pericardite e hipotensão arterial, consequentes de uma resposta imune desregulada relacionada a liberação de citoquinas e dano endotelial. Observando as manifestações gastrointestinais pode-se indicar: diarreia, vômito e dor abdominal (Relvas-Brandt *et al.*, 2021). Considerando o envolvimento respiratório pode-se mencionar: coriza, tosse, dispnéia, taquipnéia, hipoxemia, obstrução de vias aéreas superiores e odinofagia, alterações decorrentes do processo inflamatório. Quanto às alterações neurológicas observa-se: cefaléia, psicose e convulsão (Garros & Freire, 2022).

Por fim, dentre as alterações hematológicas refere-se, principalmente, trombose, anemia, leucopenia, linfopenia, plaquetopenia e coagulopatia. Em relação às alterações renais, é importante ressaltar a doença renal aguda, secundária a hipovolemia e ao baixo débito cardíaco, ou diretamente relacionada à vasculite ou inflamação. (Freire & Garros, 2022). Em um estudo feito com 992 pacientes e publicado em Janeiro de 2021, a febre persistente foi o sintoma mais frequente, chegando a acometer 95%, em seguida tem-se as alterações do trato gastrointestinal com 78%, após ficariam as alterações cardiovasculares com 75,5%, logo depois o acometimento do sistema respiratório com 55,3% e por último as manifestações neurológicas com 30,6%. Além disso, 22,7% dos pacientes apresentaram características semelhantes com a doença de Kawasaki, como rash cutâneo e conjuntivite (Sood & Sharma, 2021).

Em relação a progressão da síndrome, considera-se a faixa etária dos pacientes, sendo que entre os mais novos, principalmente, de 1 a 4 anos, verifica-se um quadro assintomático ou mais leve, tendo manifestações menos severas, como: conjuntivite, rash cutâneo e dor abdominal. No entanto, em pacientes mais velhos, isto é, adolescentes entre 15 a 19 anos, ocorre sintomas mais severos, como disfunção cardíaca e miocardite, além de sintomas respiratórios (dor torácica, dispneia e tosse) (Garros & Freire, 2022). Como já mencionado, o desenvolvimento da síndrome ocorre devido a uma hiperatividade inflamatória, durante ou após o paciente pediátrico estar infectado pelo vírus SARS-CoV-2, sendo considerada uma complicação dessa infecção. Entretanto, também apresenta suas próprias complicações, sendo uma condição de risco e potencialmente letal (Ferreira *et al.*, 2021).

Em quadros de SIM-P, as principais complicações são as cardíacas (80-85%), abrangendo disfunção cardíaca grave, miocardite, choque cardiogênico, arritmia, insuficiência cardíaca esquerda e mais raramente aneurismas de artérias coronárias, isso tudo associado as elevações do proBNP, troponina e/ou pró-calcitonina. Em seguida as complicações intestinais, as quais incluem apendicite, hepatomegalia, pancreatite, hidropsia, colite, ileíte e adenite mesentérica (Silva *et al.*, 2022). Logo após observa-se também: complicações neurológicas, compreendendo a presença de hemorragia intracraniana aguda, AVC, convulsões, coma, meningite asséptica, encefalite, distúrbios desmielinizantes, comprometimento da acuidade visual ou auditiva e manifestação de uveíte. Posteriormente, tem-se as complicações respiratórias, contendo broncoespasmo, infecção respiratória inferior, derrame pleural, pneumotórax, sinais de barotrauma e hemorragia pulmonar. Logo depois, tem-se as complicações hematológicas, estando englobado a presença de anemia grave, trombose venosa profunda, hemorragia, isquemia de extremidade, embolia pulmonar e síndrome hemolítico-urêmica). Por fim, a insuficiência renal como complicação renal (Garros & Freire, 2022).

Relacionando as complicações ao prognóstico da SIM-P, o qual depende de alguns fatores, como: diagnóstico tardio, menores de 1 ano, portadores de doenças crônicas e imunocomprometidos, obtém-se uma mortalidade estimada de 5,3%, sendo considerada baixa, mas maior quando correlacionada à mortalidade geral do paciente pediátrico com COVID-19, a qual gira em torno de 0,10% (Campos *et al.*, 2021).

3.3 Diagnóstico e tratamento

Considerando que a SIM-P é uma manifestação clínica tardia a COVID-19, primeiramente, deve ser efetuada uma avaliação baseada nos sintomas, em seguida, se faz necessário uma identificação da infecção aguda pelo SARS-CoV-2, sendo assim, exames laboratoriais devem ser feitos, principalmente, os que permitam monitorar a atividade inflamatória, além de associar exames de imagens, com o objetivo de avaliar as manifestações cardíacas, torácicas e extratorácicas (Brandão *et al.*, 2021).

Em relação às alterações laboratoriais observa-se, principalmente, os indicadores inflamatórios, havendo uma elevação da proteína C-reativa (100%) e da Ferritina (91,4%), o que representa um estado hiperinflamatório. Além disso, encontra-se mais frequentemente, como indicadores de gravidade da SIM-P: neutrofilia, anemia, linfopenia, trombocitopenia, aumento de enzimas hepáticas e do Lactato, hiponatremia, hipoalbumemia, coagulopatia (com elevação de dímeros-D, o que indica uma ativação da cascata de coagulação e presença de um estado pró-trombótico), e aumento dos marcadores cardíacos (Troponina, e B- peptídeo natriurético - BNP), o que refere suspeita de acometimento do sistema vascular (Vilaça *et al.*, 2023).

Em pacientes internados com SIM-P, recomenda-se a realização de radiografia de tórax, a qual apresenta alterações no parênquima pulmonar, como: condensação, opacidades difusas bilaterais (principalmente em bases, o que sugere congestão pulmonar), e derrame pleural. Além disso, deve-se avaliar a parte cardíaca, podendo evidenciar cardiomegalia, derrame pericárdico ou achados que podem sugerir miocardite (Vilaça *et al.*, 2023). Em pacientes pediátricos com SIM-P apresentando forma grave ou com comprometimento respiratório associado, é preciso realizar o exame de tomografia de tórax, podendo ser observado imagens de consolidação nas bases (atelectasias ou derrames pleurais bilaterais), opacidade em vidro fosco difusa, espessamento septal e linfadenopatia hila, a qual é menos comum (Garros & Freire, 2022).

Em pacientes com sintomas abdominais, realiza-se USG e TC de abdome, podendo ser encontrado achados como: padrão de íleo gasoso, ascite, linfadenopatia mesentérica, espessamento da parede intestino e da vesícula, edema mesentérico, hepatoesplenomegalia, infarto esplênico ou aumento da ecogenicidade renal (Garros & Freire, 2022). Considerando as alterações histofuncionais do sistema cardiovascular, é recomendado realizar o Eletrocardiograma (ECG) em pacientes internados, a cada 48h na fase aguda, o que acaba evidenciando arritmias, embora sejam mais raras, além de sinais de

pancardite e de distúrbios de condução cardíaca. Outro exame importante para a avaliação dessa parte é a Ecocardiografia (ECO), a qual é recomendada para avaliar a função ventricular e valvar, efusões pericárdicas e também medidas de diâmetros das artérias coronárias (z-score), tendo como achados relevantes: disfunção miocárdica com fração de ejeção diminuída (34,3%), valvulites (54%), derrames pericárdicos (10,9%), dilatação das artérias coronárias (31,2%), e miocardite (17,3%) (Garros & Freire., 2022).

Até o presente momento, não existe um protocolo de conduta terapêutica para a SIM-P completamente definido e aceito, devendo ser realizado de forma individualizada, ou seja, de acordo com a apresentação clínica e gravidade de cada paciente, abrangendo cuidados de suporte, direcionados para o alívio dos sintomas e conforto do paciente (Vilaça *et al.*, 2023). Ordinariamente, pacientes que apresentam sintomas sugestivos de SIM-P, estando em um bom estado geral e sem a presença de quadro inflamatório e cardiológico em exames laboratoriais, o acompanhamento ambulatorial é aceitável, precisando ter uma reavaliação em 24 a 48 horas (Almeida & Leão, 2022).

Contudo, crianças ou adolescentes que apresentam um quadro clínico mais moderado ou grave, estando associado a riscos maiores para complicações como: choque séptico, dor abdominal intensa, vômitos com incapacidade de tolerar via oral, alterações neurológicas, sinais vitais anormais, sinais de síndrome de Kawasaki (completa ou incompleta), evidência de envolvimento cardíaco ou dificuldade respiratória, é indicado internamento em UTI pediátrica, sendo preciso uma atenção multiprofissional, envolvendo principalmente as especialidades de intensiva, cardiologia, infectologia e reumatologia (Santos & Andrighetto, 2022). Além disso, para diminuir a resposta inflamatória e restabelecer as funções orgânicas, deve ser incluído medidas terapêuticas, como: imunoglobulina humana, corticosteroides, drogas vasoativas, imunomoduladores, anticoagulantes, antiplaquetários, antivirais e plasma convalescente (Almeida & Leão, 2022).

A imunoglobulina endovenosa (IGEV), está indicada para pacientes com quadro clínico moderado ou grave, além daqueles que preenchem os critérios para a síndrome de Kawasaki ou para a síndrome de ativação macrofágica. É administrada em doses de 2g/kg, por meio de infusão prolongada em um período de 10 a 12 horas, podendo ser combinada com antibióticos ou antivirais, o que é útil para prevenir ou modificar infecções bacterianas e virais graves (Balasubramanian *et al.*, 2020). Existem situações que acabam sendo um fator de risco para a não resposta deste medicamento ao tratamento, além de aumentar a frequência de anormalidades coronarianas, ressaltando, principalmente, os pacientes de raça negra (Campos *et al.*, 2021).

O uso de corticosteroides, sendo o principal a metilprednisolona, está indicado para pacientes que apresentam quadros moderados ou graves, compreendendo cerca de 93% dos protocolos atuais para o manejo da SIM- P, devido ao fato de apresentarem ação metabólica e anti-inflamatória potente. As doses administradas variam de acordo com a gravidade do paciente, apresentando um esquema de pulsoterapia simultaneamente a imunoglobulina. Em casos leves, as doses são de 2mg/kg/dia, porém, em casos moderados ou graves recomenda-se a administração de doses entre 10 a 30 mg/kg/dia por 1 a 3 dias consecutivos, seguido de 2 mg/kg/dia por 5 dias, e desmame gradual ao longo de 2 a 3 semanas. Considerando casos refratários a esse tratamento, é indicado o uso de imunomoduladores, como anakinra (com ação específica para IL-1) ou tocilizumabe (anti-IL-6) (Volpat *et al.*, 2020).

O uso de fármacos inotrópicos, estando indicado, principalmente, a dobutamina ou a milrinona, se faz necessário quando o paciente apresentar disfunção ventricular ou choque cardiogênico, devido ao fato de conseguirem administrar o baixo débito cardíaco, a hipoperfusão, a insuficiência cardíaca e a disfunção nos pacientes com pressão arterial sistêmica adequada. No entanto, quando houver presença de hipotensão, está indicado o uso de epinefrina em infusão contínua. (Campos *et al.*, 2021). Nos casos de SIM-P com manifestações da síndrome de Kawasaki ou com plaquetose ($\geq 450.000/\mu\text{L}$), sugerindo um estado pró-coagulável, está indicado terapias antiplaquetárias, sendo preferível a utilização de ácido acetil salicílico (AAS), com dosagem inicial de 30 a 50 mg/kg/dia, a qual vai ser reduzida para 3 a 5 mg/kg/dia quando o paciente estiver afebril por 48 horas (Almeida & Leão, 2022).

É recomendada a utilização de anticoagulantes, principalmente heparina, enoxaparina, bivalirudina, varfarina e argatrobam, para pacientes que apresentam um estado clínico grave, com quadro inflamatório acentuado, níveis de dímeros D elevados e alta concentração de fibrinogênio, o que aumenta os riscos de eventos trombo-embólicos, o qual vai ser responsável por guiar a dose, a duração do tratamento e a escolha do anticoagulante (Almeida & Leão, 2022).

O uso de antibióticos, deve ser realizado precocemente, devido à possibilidade de síndrome do choque tóxico, sendo indicado antibióticos de amplo espectro, como as cefalosporinas de terceira geração, por ter sido relatado dificuldades em se excluir infecção bacteriana ou sepse (Volpat *et al.*, 2020). Além das medidas de suporte e das farmacológicas, ainda é preciso realizar medidas eficazes de proteção, as quais consistem em higiene das mãos, uso de máscara e distanciamento social, dando preferência aos lugares abertos e bem ventilados (Vilaça *et al.*, 2023).

4. Conclusão

A partir das informações obtidas nesta revisão, conclui-se que, a síndrome inflamatória multissistêmica pediátrica é uma patologia com muitos mecanismos não elucidados e conseqüentemente, muitas lacunas. Contudo, é sabido que o quadro clínico dessa síndrome está intimamente relacionada a complicações frente a infecção pelo SARS-CoV-2. Neste cenário, com o desenvolvimento das vacinas, além de reduzir a circulação do vírus, houve a diminuição de casos em detrimento do aumento da imunidade coletiva e conseqüentemente, os casos de SIM-P tornaram-se ainda mais escassos devido a redução dos casos de COVID-19. Diante disso, há uma dificuldade em se obter informações mais precisas sobre a doença, uma vez que, as literaturas são raras e limitadas. É conhecido que a SIM-P apresenta sintomatologia e gravidade variável podendo acometer diversos órgãos e sistemas causados por um estado hiperinflamatório que pode variar de acordo com cada organismo.

Sugere-se que para estudos futuros, ocorra uma observação a longo prazo de pacientes que foram acometidos pela SIM-P, sendo possível analisar se a doença tem potencial para causar repercussões não somente na infância, mas em diferentes fases da vida do paciente e se essa condição estaria atrelada a gravidade do quadro. Caso sejam detectadas repercussões, que sejam exploradas uma a uma a fim de explicar a fisiopatologia envolvida em cada uma delas.

Referências

- Almeida, J. M. De, & Leão, K. A. (2022). Síndrome Inflamatória Multissistêmica Pediátrica (SIM-P): Um alerta sobre a exposição infantil à COVID-19 / Multisystem Inflammatory Syndrome in Children (MIS-C): A warning about children's exposure to COVID-19. *Brazilian Journal of Health Review*, 5(1), 907–927. <https://doi.org/10.34119/bjhrv5n1-077>
- Balashubramanian, S., Nagendran, T. M., Ramachandran, B., & Ramanan, A. V. (2020). Hyper inflammatory Syndrome in a Child With COVID-19 Treated Successfully With Intravenous Immunoglobulin and Tocilizumab. *Indian Pediatrics*, 57(7), 681–683. <https://doi.org/10.1007/s13312020-1901-z>
- Brandão, M. L. L., Rodrigues, F. O. S., Gomes, L. B., Netto, E. L. B., Moura, B. N. G. de, Lopes, B. C., Menezes, R. V. de A., Amaral, L. A. do, Pereira, B. F. B., Campos, T. F., Aquino, I. P. de, & Oliveira, D. L. V. de. (2021). Síndrome Inflamatória Multissistêmica Pediátrica (SIM-P): Uma análise epidemiológica brasileira. *Research, Society and Development*, 10(9), e44710918154. <https://doi.org/10.33448/rsd-v10i9.1815>
- Brasil. (2023). NOTA TÉCNICA N.º 23/2022-CGGRIPE/DEIDT/SVS/MS. *Coordenação Geral de Vigilância das Síndromes Gripais*. Brasília, DF, 02 jan. 2023
- Campos, L., Almeida, R., Goldenzon, A., Rodrigues, M., Sztajnbock, F., Lino, K., Nogueira, K., Silva, R., & Fonseca, A. (2021). Multisystem Inflammatory Syndrome In Children (MIS-C) Temporally Associated With COVID-19 - An Update. *Residência Pediátrica*, 11(1). <https://doi.org/10.25060/residpediatr-2021.v11n1-574>
- Farias, G. L., & e Sousa, M. N. A. (2022). Síndrome inflamatória multissistêmica pediátrica enquanto complicação da covid-19 e um desafio para médicos: Revisão integrativa. *Revista Ciência Plural*, 8(1), e25286. <https://pesquisa.bvsalud.org/portal/resource/pt/biblio-1348732>
- Ferreira, B. W. R. C., Gusmão, A. B. de, Leon, P. A. P. de, Ferreira, R. K. G., & Macedo, C. L. (2021). Síndrome Inflamatória Multissistêmica Pediátrica (SIM-P) temporariamente associada à COVID-19: um levantamento das características clínicas e epidemiológicas. *Research, Society and Development*, 10(3), e5710313020. <https://doi.org/10.33448/rsd-v10i3.13020>
- Fontes, L., Saavedra, R., Carvalho J., Broucke, V., Araújo, F. & Menezes, G. (2020). Síndrome inflamatória multissistêmica pediátrica (SIM-P) na bahia, em 2020. *Revista Baiana de Saúde Pública*, 45(1), 46-61. [10.22278/2318-2660.2021.v45.NEspecial_1.a3288](https://doi.org/10.22278/2318-2660.2021.v45.NEspecial_1.a3288)
- Garros, D., & Freire, N. (2022). MIS-C: uma revisão de literatura. In *Pantanal Editora eBooks*. <https://doi.org/10.46420/9786581460365>

- Lima, B. R. N., Arrais, A. O., Oliveira, A. M. B., Silva, C. L. do N., Batista, M. E. T., & Cândido, E. L. (2021). Mapeamento da Síndrome Inflamatória Multissistêmica Pediátrica associada à COVID-19 no Brasil. *Saúde (Santa Maria)*, 47(1). <https://doi.org/10.5902/2236583466184>
- Oliveira, P. V. G., Leitão, E. L., Recla, F. P., Barreto, G. G. da S., Pereira, J. F. S., Filho, J. C. de C. e S., Gomes, M. B. V., Júnior, T. M. A. F. & Martins, I. R. R. (2023). Síndrome Inflamatória Multissistêmica Pediátrica (SIM-P) relacionada à COVID-19: um alerta necessário. *Recima21*, 4(3), e432918–e432918. <https://doi.org/10.47820/recima21.v4i3.2918>
- Organização Mundial de Saúde. (2023). *Atualização epidemiológica sobre a COVID-19*. Genebra, Suíça, 22 de junho de 2023.
- Patel, A. B., & Verma, A. (2020). Nasal ACE2 Levels and COVID-19 in Children. *JAMA*. <https://doi.org/10.1001/jama.2020.8946>
- Relvas-Brandt, L. de A., Gava, C., Camelo, F. S., Porto, V. B. G., Alves, R. F. S., Costa, M. S. C. D., Carvalho, S. M. D., Carmo, G. M. I. do, Fantinato, F. F. S. T., Wada, M. Y., Mendes, Y. M. M. B. e, Vieira, M. G., Steenhouwer, R. B., Branco, K. M. P. C., Santos, M. V. C. dos, Rivera, I. R., Nicoloso, L. H., Safadi, M. A. P., & Assis, D. M. de. (2021). Síndrome inflamatória multissistêmica pediátrica: estudo seccional dos casos e fatores associados aos óbitos durante a pandemia de COVID-19 no Brasil, 2020. *Epidemiologia E Serviços de Saúde*, 30, e2021267. <https://doi.org/10.1590/s1679-49742021000400005>
- Santos, B. S. dos, Santos, F. S. dos, & Ribeiro, E. R. (2021). Clinical-epidemiological relation between sars-cov-2 and kawasaki disease: an integrative literature. *Revista Paulista de Pediatria*, 39. <https://doi.org/10.1590/1984-0462/2021/39/2020217>
- Santos, M. S. dos, & Andrighetto, S. S. M. T. (2022). Síndrome Inflamatória Multissistêmica Pediátrica e Doença de Kawazaki: as diferenças e manifestações clínicas na Pediatria. *Revista Eletrônica Acervo Médico*, 2, e9740. <https://doi.org/10.25248/reamed.e9740.2022>
- Silva, A. N. C. R. da, Malta, A. L. da S., Chacon, L. G., Freire, M. Q., Dionízio, D. L. (2022). Síndrome inflamatória multissistêmica pediátrica (SIM-P) temporalmente associada ao SARS-CoV-2. *Brasília Med.*, 59, 1-9. <https://doi.org/10.5935/2236-5117.2022v59a245>
- Silveira, M. A. A., Martins, B. A., Chamon, L. S. F. G., Diniz, A. E. D., Assis, J. B. de, Ferreira, L. D. T., Macêdo, M. F. de S., Verdin, M. P., Pereira, W. P. C., & Mendes, H. de C. (2021). Aspectos das manifestações da síndrome pós-COVID-19: uma revisão narrativa. *Revista Eletrônica Acervo Saúde*, 13(12), e9286. <https://doi.org/10.25248/reas.e9286.2021>
- Vilaça, J. L. L., Spagnoly, Y. G. L., Molinero, F. C. de A., Figueredo, A. M. C., Ferreira, M. H. L., Arruda, N. E. N. de S., Souza, V. L. da S., Cunha, R. V. C., Fernandes, B. F. N. (2023). Síndrome hiper inflamatória multissistêmica pediátrica. *Brazilian Journal of Helath Review*, 6(2), 6383–6390. <https://doi.org/10.34119/bjhrv6n2-154>
- Volpat, A. T., Gomes, E. M. de S., Cunha, E. T., Vilaça, H. M., Mayrink, L. B., Hilarino, L. V., Guimarães, M. R. de A., Pereira, T. R. F., Guimarães, M. P., Rosa, P. M. da S., Campos, A. L. R., Cândido, B. O., Oliveira, I. L. de, Nascimento, G. H. V., Germano, N. B., Mendes, R. L. C., Alvim, A. L. (2020). Síndrome inflamatória multissistêmica em crianças e adolescentes com COVID-19: uma revisão de literatura. *Official Journal Of The Brazilian Association Of Infection Control And Hospital Epidemiology*, 9(3), 23-26.
- Sood, M., & Sharma, S. (2021). Emerging Evidence on Multisystem Inflammatory Syndrome in Children Associated with SARS-CoV-2 Infection". *SN Comprehensive Clinical Medicine*, 3(9), 2000–2001. <https://doi.org/10.1007/s42399-021-01010-2>.