

Síndrome inflamatória multissistêmica associada ao SARS-CoV-2 em pediatria: Uma revisão narrativa sobre diagnóstico e tratamento

Multisystem inflammatory syndrome associated with SARS-CoV-2 in pediatrics: A narrative review of diagnosis and treatment

Síndrome inflamatorio multisistémico asociado al SARS-CoV-2 en pediatría: Una revisión narrativa del diagnóstico y tratamiento

Recebido: 26/06/2024 | Revisado: 21/07/2024 | Aceitado: 01/08/2024 | Publicado: 04/08/2024

Nilton Loula Dourado Segundo

ORCID: <https://orcid.org/0009-0000-3677-6271>

Universidade Tiradentes, Brasil

E-mail: nilton.loula@gmail.com

Resumo

Durante a pandemia de COVID-19, os estudos iniciais investigando a repercussão desta doença na população pediátrica demonstraram evidências de pouca repercussão clínica nesta população. Entretanto, o surgimento da Síndrome inflamatória multissistêmica associada ao SARS-CoV-2 (SIM-P) com repercussões sintomáticas mais graves, bem como prognóstico ruim acendeu o alerta na comunidade pediátrica em prol de elaborar um consenso diagnóstico e terapêutico acerca da nova síndrome. Diante da relevância do assunto, este estudo se propõe a visitar artigos de revisão, guidelines, meta-análises e estudos clínicos com o objetivo discutir as melhores definições acerca da afecção multissistêmica, bem como conduta. Através da busca manual nas bases de dados indexadas ao Pubmed, com os seguintes descritores: “MISC associated with COVID-19” e “treatment” no idioma inglês. Ambos sendo pesquisados com o booleano “AND” foram escolhidos 29 artigos de forma definitiva. Percebendo a necessidade urgente de se definir o que seria a SIM-P, bem como orientar o diagnóstico e tratamento dos casos, utilizamos os melhores critérios para definição desta nova condição clínica. Ademais, tal revisão narrativa objetiva contribuir para o estudo da SIM-P associada ao SARS-CoV-2 através da análise crítica da literatura destacando o consenso sobre seu diagnóstico e tratamento.

Palavras-chave: COVID-19; Pediatria; Terapêutica; Síndrome de resposta inflamatória sistêmica; Diagnóstico.

Abstract

During the COVID-19 pandemic, initial studies investigating the impact of this disease on the pediatric population demonstrated evidence of little clinical impact in this population. However, the emergence of Multisystem Inflammatory Syndrome associated with SARS-CoV-2 (SIM-P) with more serious symptomatic repercussions, as well as a poor prognosis, raised alarm in the pediatric community in favor of developing a diagnostic and therapeutic consensus regarding the new syndrome. Given the relevance of the subject, this study proposes to visit review articles, guidelines, meta-analyses and clinical studies with the aim of discussing the best definitions regarding the multisystemic condition, as well as management. Through manual search in databases indexed to Pubmed, with the following descriptors: “MISC associated with COVID-19” and “treatment” in English. Both being searched with the Boolean “AND”, 29 articles were definitively chosen. Realizing the urgent need to define what SIM-P would be, as well as guide the diagnosis and treatment of cases, we used the best criteria to define this new clinical condition. Furthermore, this narrative review aims to contribute to the study of SIM-P associated with SARS-CoV-2 through a critical analysis of the literature, highlighting the consensus on its diagnosis and treatment.

Keywords: COVID-19; Pediatrics; Therapeutics; Systemic inflammatory response syndrome; Diagnosis.

Resumen

Durante la pandemia de COVID-19, los estudios iniciales que investigaron el impacto de esta enfermedad en la población pediátrica demostraron evidencia de poco impacto clínico en esta población. Sin embargo, la aparición del Síndrome Inflamatorio Multisistémico asociado al SARS-CoV-2 (SIM-P) con repercusiones sintomáticas más graves, además de mal pronóstico, hizo saltar la alarma en la comunidad pediátrica a favor de desarrollar un consenso diagnóstico y terapéutico respecto a la nuevo síndrome. Dada la relevancia del tema, este estudio propone visitar artículos de revisión, guías, metanálisis y estudios clínicos con el objetivo de discutir las mejores definiciones sobre la condición multisistémica, así como su manejo. Mediante búsqueda manual en bases de datos indexadas a Pubmed,

con los siguientes descriptores: “MISC asociados a COVID-19” y “tratamiento” en inglés. Al ser buscados ambos con el booleano “AND”, se eligieron definitivamente 29 artículos. Al darnos cuenta de la urgente necesidad de definir qué sería el SIM-P, así como guiar el diagnóstico y tratamiento de los casos, utilizamos los mejores criterios para definir esta nueva condición clínica. Además, esta revisión narrativa pretende contribuir al estudio del SIM-P asociado al SARS-CoV-2 a través de un análisis crítico de la literatura, destacando el consenso sobre su diagnóstico y tratamiento. **Palabras clave:** COVID-19; Pediatría; Terapéutica; Síndrome de respuesta inflamatoria sistémica; Diagnóstico.

1. Introdução

O potencial pandêmico das viroses respiratórias tem sido objeto de estudo na comunidade científica há bastante tempo. Um exemplo, é o coronavírus, que desde 2003 despertou grande interesse devido à sua associação com a epidemia de síndrome respiratória aguda grave (SARS, do inglês Severe Acute Respiratory Syndrome) na China. Naquele ano, o potencial de transmissão do vírus atraiu a atenção dos cientistas, gerando preocupação com a possibilidade de que futuras infecções por vírus da mesma família pudessem causar a disseminação de síndromes respiratórias em uma escala maior. Em dezembro de 2019, em Wuhan, na China, essa ameaça global tornou-se realidade com o surgimento de novos casos de Síndrome Respiratória Aguda Grave causada pelo coronavírus 2 (SARS-CoV-2) (Albanji et al., 2023).

A pandemia de COVID-19, causada pelo SARS-CoV-2, teve um impacto significativo em todo o mundo, com a mortalidade particularmente elevada entre idosos e pacientes com comorbidades, como doenças pulmonares crônicas, diabetes mellitus e doenças cardiovasculares. Em contraste, a mortalidade entre crianças foi mínima, pois a infecção geralmente causa poucos ou nenhum sintoma nessa faixa etária.

Contudo, em abril de 2020, alguns países da América do Norte e Europa relataram a presença de uma Síndrome Inflamatória Multissistêmica Grave (SIM-P) associada ao SARS-CoV-2 em pacientes pediátricos (Hoste et al., 2021; Henderson et al., 2021). Notou-se que após 2 a 6 semanas do quadro viral, algumas crianças costumam apresentar febre persistente e sintomas inespecíficos que incluem dor abdominal, vômito, dor de cabeça e fadiga. Dentre essas, foi observado uma alta porcentagem de casos com febre persistente, hiperemia conjuntival e erupção cutânea semelhante à doença de Kawasaki, havendo casos de evolução para um quadro de hipotensão, falência de múltiplos órgãos e choque (Kabeerdoss et al., 2020; Roberts & Henderson, 2021).

À medida que a contaminação pelo vírus pandêmico se tornou maior, aumentou-se a morbidade do SIM-P em crianças ao redor do mundo. Tal crescimento de caráter alarmante atraiu esforços da comunidade científica internacional no sentido de padronizar definições que facilitassem o diagnóstico da síndrome. As principais definições do que seria esta afecção e como fazer seu diagnóstico diferencial foram propostas pela Organização Mundial da Saúde, Centros de Controle e Prevenção de Doenças (CDC) e Royal College of Paediatrics and Child Health (RCPCH inglês) (Estrada-Luna et al., 2022; Folga et al., 2022; McMurray et al., 2020). Estas publicações foram instrumentos importantes para a pesquisa de tratamentos eficazes, bem como embasaram guidelines cujas diretrizes auxiliaram o manejo da síndrome ao redor do mundo.

Com a piora do cenário pandêmico e a mudança do epicentro mundial da doença para o Brasil em 2021, aumentou significativamente a taxa de internação em unidades de terapia intensiva pediátrica por causa da Síndrome Inflamatória Multissistêmica em Crianças (MICS). Isso alarmou a comunidade pediátrica nacional e onerou o Sistema Único de Saúde. Além disso, criou-se a necessidade de padronização diagnóstica e terapêutica da síndrome, a fim de promover estudos mais eficazes e melhorar o prognóstico de futuros pacientes.

Os critérios propostos inicialmente pela comunidade internacional foram eficazes em um primeiro momento, utilizando os melhores recursos disponíveis para melhorar os casos. No entanto, a falta de consenso sobre os métodos mais eficazes para enfrentar a SIM-P destacou a necessidade de avançar nos estudos sobre essa nova doença. Consequentemente, a maioria dos casos de SIM-P (Síndrome Multissistêmica Inflamatória Pediátrica, temporariamente associada ao SARS-CoV-2:

PIMS-TS) foram tratados seguindo os protocolos padrão da Doença de Kawasaki e da Síndrome do Choque Tóxico. Devido à semelhança clínica dessas comorbidades e seus desfechos, muitos tratamentos iniciais utilizaram agentes inotrópicos e vasoativos, frequentemente necessários em pacientes com disfunção cardíaca e hipotensão. Apesar dos numerosos casos de SIM-P associados ao SARS-CoV-2 durante a pandemia, o diagnóstico dessa condição não foi categorizado objetivamente, e suas diretrizes de tratamento carecem de um embasamento sólido conforme pesquisas clínicas adequadas.

Percebendo a necessidade urgente de se definir o que seria a SIM-P, bem como orientar o diagnóstico e tratamento dos casos, utilizamos os melhores critérios para definição desta nova condição clínica. Ademais, tal revisão narrativa visa contribuir para o estudo da SIM-P associada ao SARS-CoV-2 através da análise crítica da literatura destacando o consenso sobre seu diagnóstico e tratamento.

2. Metodologia

Foi realizada uma revisão narrativa de natureza qualitativa sobre o diagnóstico e tratamento da SIM-P associada ao SARS-CoV-2 na pediatria. Esse tipo de revisão permite descrever o estado da arte de um determinado tema e proporciona uma discussão ampliada, baseada na análise crítica do autor. Assim sendo, este método de revisão permite uma perspectiva bibliográfica acerca de um tópico atual e importante (Mendes, 2022).

Por meio de uma escolha do tema, começou-se uma busca na literatura que propunha selecionar fontes a fim de se produzir leitura transversal para, assim, embasar a redação do tema proposto (Mota de Sousa et al., 2018). A pesquisa teve como objetivo definir o diagnóstico e os principais tratamentos da SIM-P e foi realizada através de uma busca manual nas bases de dados indexadas ao PubMed e Lilacs, utilizando os seguintes descritores: "MISC" AND ("COVID" OR "SARS-COV-2") AND ("DIAGNOSIS" OR "TREATMENT"), no idioma inglês.

O operador booleano AND e foi utilizado para selecionar simultaneamente os artigos com os descritores mencionados, enquanto o booleano OR ampliou o alcance da pesquisa para incluir descritores relacionados. Os critérios de inclusão foram artigos de revisão completos, diretrizes, meta-análises, estudos clínicos, livros e documentos, nos idiomas inglês, português e espanhol, publicados entre 2020 e 2023.

Foram encontrados 288 artigos (32 no Lilacs, 245 no PubMed e 11 no Cochrane). Após a deduplicação, realizada com o auxílio do aplicativo Zotero, 8 artigos foram excluídos, restando 280 para a seleção inicial por título. Desses, 179 foram excluídos por não atenderem aos critérios de inclusão relacionados ao diagnóstico e tratamento, restando 101 artigos. Após a leitura dos resumos, 72 artigos foram excluídos por não abordarem o diagnóstico e tratamento da SIM-P de maneira detalhada, resultando em 29 artigos finais. Os artigos que não contemplaram a proposta do estudo foram descartados. O Quadro 1 esquematiza o processo metodológico deste trabalho.

Quadro 1 - Esquematização da seleção dos estudos incluídos.

Publicações encontradas em base de dado: 288
Publicações selecionadas após deduplicação: 280
Publicações selecionadas pela leitura do título: 101
Publicações selecionadas pela leitura do resumo: 29

Fonte: Elaborado pelos autores.

3. Resultados e Discussão

COVID-19: Conceitos e características gerais trazidas nos artigos

A COVID-19 é uma doença infecciosa causada pelo coronavírus SARS-CoV-2, membro da família Betacoronavirus. A transmissão ocorre principalmente através da inalação de gotículas respiratórias de indivíduos infectados ou pelo contato com superfícies contaminadas. A maioria dos infectados apresenta um quadro clínico assintomático ou com sintomas respiratórios leves a moderados, como febre, tosse seca, fadiga, falta de ar, dor de garganta, perda de paladar ou olfato, dores musculares e dores de cabeça. Uma minoria dos pacientes, especialmente aqueles com comorbidades como diabetes e hipertensão arterial, além de idosos, desenvolve doença grave.

No início da pandemia de COVID-19, acreditava-se que as crianças não eram suscetíveis à infecção pelo SARS-CoV-2. Contudo, com a progressão da pandemia, verificou-se que a população pediátrica também é afetada, embora em menor grau comparado aos adultos. Essa menor suscetibilidade em crianças é atribuída ao menor número e à menor maturidade dos receptores da enzima conversora de angiotensina-2, pelos quais o vírus infecta as células epiteliais respiratórias.

A COVID-19 em crianças geralmente apresenta sintomas leves, como tosse, febre, dor de garganta e diarreia, com sintomas do trato respiratório inferior sendo menos proeminentes que nos adultos. A maioria das crianças com COVID-19 apresenta doença leve, com progressão para síndrome do desconforto respiratório agudo (SDRA) sendo rara.

As manifestações laboratoriais associadas à COVID-19 incluem leucopenia, linfopenia, aumento da proteína C-reativa (PCR) (Blatz & Randolph, 2022) e procalcitonina, aumento da velocidade de sedimentação de eritrócitos (VHS) e elevações nas enzimas hepáticas, como alanina aminotransferase (ALT) e aspartato aminotransferase (AST). Em casos graves, os achados de tomografia computadorizada de tórax em crianças, como opacidades em vidro fosco e consolidação, são semelhantes aos observados em adultos com COVID-19.

O tratamento da COVID-19 é amplamente de suporte. Pacientes com sintomas leves são manejados com isolamento domiciliar, boa ingestão hídrica, alimentação adequada e repouso, com paracetamol recomendado para febre. Pacientes com sintomas graves necessitam de hospitalização e cuidados.

Definição de Síndrome Inflamatória Multissistêmica Pediátrica

Durante os meses de abril e maio de 2020, surgiram notícias alarmantes sobre a evidencia de uma complicação grave em crianças acometidas por SARS-CoV-2 envolvendo febre, distúrbios abdominais graves dor, hipotensão e/ou choque e disfunção miocárdica com elevação de marcadores (Santos et al., 2021).

Desde então, definições para essa síndrome, chamada de MIS-C em inglês, foram estabelecidas como visto em uma publicação de agosto de 2020 no jornal *The Lancet Infectious Diseases*. Inicialmente, a maioria dos casos dessa nova síndrome teve seu diagnóstico e tratamento baseados em protocolos direcionados à Doença de Kawasaki devido às suas características clínicas semelhantes a essa condição inflamatória. Contudo, havia uma necessidade urgente de um consenso mais amplo sobre a definição da síndrome e seus critérios diagnósticos.

Nesse sentido, a Organização Mundial da Saúde (OMS) e o Centro de Controle e Prevenção de Doenças dos EUA (CDC) estabeleceram critérios e terminologias para a nova entidade nosológica. De acordo com o CDC, indivíduos com menos de 21 anos que apresentam febre com COVID-19 atual ou recente são diagnosticados com SIM-P quando os seguintes critérios são atendidos: marcadores inflamatórios elevados, como proteína C reativa (PCR) ou VHS; envolvimento de dois ou mais sistemas orgânicos; e sem diagnósticos alternativos concorrentes (Bohn et al., 2021; Cannon et al., 2023).

De acordo com OMS, a SIM-P é diagnosticada em pacientes com COVID-19 menores de 19 anos de idade quando duas ou mais das seguintes condições estão presentes: (1) erupção cutânea ou conjuntivite bilateral, (2) hipotensão ou choque,

(3) marcadores cardíacos elevados, (4) coagulopatia ou (5) problemas gastrointestinais com marcadores inflamatórios elevados (Lee et al., 2022).

Para esta publicação, nos referimos à SIM-P conforme definido pela OMS, assim como definido pelos artigos escolhidos. Segundo eles, essa escolha é justificada por abranger a maioria dos casos analisados e ser mais precisa (Hoste et al., 2021); além de melhor caracterizar as características clínicas, bioquímicas, radiológicas e microbiológicas desta síndrome (Radia et al., 2020).

A identificação e o tratamento da SIM-P são críticos para melhorar os desfechos clínicos e evitar complicações graves. Compreender as manifestações clínicas e laboratoriais, bem como a epidemiologia da síndrome, é essencial para o desenvolvimento de protocolos de manejo eficazes e a padronização do tratamento (Patel, 2022). A disseminação de informações precisas e atualizadas sobre a SIM-P é fundamental para a resposta global à pandemia de COVID-19 e para a proteção da saúde das crianças afetadas. Principalmente quando se trata em diagnosticar corretamente a síndrome diferenciando-a da Doença de Kawasaki. Assunto que trataremos com maior precisão adiante.

Fisiopatologia

A fisiopatologia da SIM-P ainda não está totalmente elucidada. Após a entrada do SARS-CoV-2 nas células humanas, ocorre uma resposta imunológica inicial que deveria ser rápida e bem coordenada. No entanto, quando esse mecanismo se desregula e se torna excessivo, pode resultar em hiperinflamação, causando efeitos deletérios para o hospedeiro. É possível que um mimetismo viral de componentes antigênicos das células infectadas induza a produção de autoanticorpos pelo sistema imunológico do hospedeiro, desencadeando uma cascata de formação de complexos imunes com repercussões inflamatórias, especialmente em tecidos cardiovasculares.

A liberação exagerada de mediadores inflamatórios e a ativação excessiva do sistema imunológico, conhecida como tempestade de citocinas, é um fenômeno comum a várias condições patogênicas. Neutrófilos desempenham um papel central na tempestade de citocinas, secretando ferritina, o que explica os níveis elevados dessa proteína encontrados em diversas síndromes inflamatórias, incluindo a SIM-P.

A ferritina possui ação imunossupressora, piorando a resposta do hospedeiro. Níveis elevados de ferritina e hemofagocitose estão relacionados à gravidade da inflamação. Esses fenômenos não são exclusivos da SIM-P, sendo observados também em condições como sepse, choque tóxico estafilocócico e casos graves de COVID-19 (Junior et al., 2020).

A abundância de citocinas inflamatórias tem repercussões significativas no sistema vascular, causando hipotensão e vazamento de líquidos e células do sistema imunológico para o pulmão, coração e outros órgãos, levando a complicações adicionais, incluindo envolvimento cardíaco (Junior et al., 2020).

A compreensão desses mecanismos é crucial para o desenvolvimento de estratégias terapêuticas eficazes. Estudos contínuos são necessários para esclarecer a fisiopatologia da SIM-P, o que pode levar a melhores abordagens de tratamento e a melhoria dos resultados clínicos para os pacientes afetados. A tempestade de citocinas, em particular, representa uma área-chave de interesse, visto que seu controle pode ser fundamental para mitigar a gravidade da SIM-P (Dhar et al., 2022) e outras condições inflamatórias graves associadas à COVID-19.

Quadro Clínico

Como relatado na definição de SIM-P pela OMS, a febre é um sintoma universal dessa condição, ocorrendo de 2 a 6 semanas após a infecção por SARS-CoV-2. A febre é acompanhada de outros sintomas inespecíficos como dor abdominal, vômito, dor de cabeça, fadiga, conjuntivite e erupção cutânea semelhante à Doença de Kawasaki.

Embora SIM-P e DK apresentem quadros clínicos gerais semelhantes (Aronoff et al., 2020), as manifestações cardiovasculares são a principal preocupação na SIM-P em comparação com a Doença de Kawasaki. Complicações cardiovasculares frequentemente observadas na SIM-P incluem taquicardia, choque hemodinâmico ou hipotensão, miocardite de evolução rápida e diminuição leve a moderada da fração de ejeção do ventrículo esquerdo (FEVE entre 20 a 55%) (Hoste et al., 2021; Hançerli Törün et al., 2021).

Clinicamente e laboratorialmente, apesar de a SIM-P se assemelhar à Doença de Kawasaki, é notória as principais diferenças entre essas entidades nosológicas em termos clínicos e laboratoriais (Molloy et al., 2022). Nas crianças com SIM-P é evidente a clínica associada à dor abdominal e envolvimento cardíaco presentes em pacientes mais velhos quando comparados com os pacientes com Doença de Kawasaki (média de 8 anos na SIM-P), além da presença de positividade para SARS-CoV-2 (Santos et al., 2021).

A natureza inflamatória da SIM-P é evidente nos critérios laboratoriais. A síndrome apresenta várias alterações associadas ao processo inflamatório, incluindo aumento dos marcadores inflamatórios como a PCR, velocidade de hemossedimentação (VHS), ferritina, fibrinogênio, IL-6 e neutrófilos, bem como diminuição de linfócitos e albumina (Junior et al., 2020).

Além disso, níveis elevados de troponina, BNP ou proBNP são frequentemente observados. A alta prevalência de testes positivos para SARS-CoV-2 também é uma característica comum (Shati et al., 2023; Fremed & Farooqi, 2022). No entanto, é importante ressaltar que essas alterações laboratoriais podem variar entre os pacientes e não são exclusivas da SIM-P, podendo ser observadas em outras condições inflamatórias.

O entendimento detalhado dessas manifestações clínicas e laboratoriais é crucial para diferenciar a SIM-P de outras condições similares e para guiar o manejo adequado dos pacientes. As complicações cardiovasculares associadas à SIM-P destacam a necessidade de monitoramento rigoroso e intervenção precoce para evitar desfechos adversos. A pesquisa contínua e a revisão dos protocolos clínicos são essenciais para aprimorar o diagnóstico e tratamento dessa síndrome, melhorando assim o prognóstico dos pacientes afetados.

Como já dito, os critérios diagnósticos para a SIM-P são amplamente aceitos e definem a condição como uma afecção que geralmente afeta crianças e adolescentes de 0 a 19 anos de idade. Os critérios incluem febre por mais de 3 dias e pelo menos duas das seguintes alterações: 1) rash cutâneo ou conjuntivite bilateral não purulenta, ou sinais de inflamação em mucosas; 2) hipotensão ou choque; 3) características de disfunção miocárdica, pericardite, valvulopatias ou anomalias coronárias; 4) alterações gastrointestinais agudas como diarreia, vômitos e dor abdominal.

Além disso, são necessários a elevação de marcadores inflamatórios, ausência de outra causa microbiana óbvia de inflamação e evidência de COVID-19 (RT-PCR, teste de antígeno ou sorologia positiva), ou provável contato com pacientes com COVID-19.

O comprometimento pulmonar na SIM-P, embora leve em comparação com outras condições respiratórias, justifica a realização de exames de imagem torácicos em pacientes com sintomas respiratórios. Achados ultrassonográficos frequentes incluem pleura irregular, linhas B, pequenas consolidações pleurais, envolvimento das áreas superior e anterior, consolidação, broncografia aérea e derrame pleural (Junior et al., 2020).

Evidências de alterações cardiovasculares são proeminentes na SIM-P, destacadas por alguns estudos (Barrera Castro et al., 2023). Tais estudos demonstraram alterações como derrame pericárdico (48%), derrame pleural (14%), miocardite (76%) com redução moderada a grave na fração de ejeção do ventrículo esquerdo (de 57% a 10%), e alterações coronarianas (38%) (Junior et al., 2020).

Os achados em exames como eletrocardiograma (ECG) podem mimetizar uma síndrome coronariana aguda, com

achados como segmento ST inespecífico, ondas T alteradas ou invertidas, ou elevação ou depressão de PR ou ST devido à inflamação miocárdica, indicando um prognóstico potencialmente adverso (Junior et al., 2020). Na ecocardiografia, é observada hipocontratilidade e ausência segmentar de contratilidade nas câmaras miocárdicas (Junior et al., 2020).

Essas evidências clínicas e de imagem destacam a importância da avaliação cardiovascular cuidadosa na gestão da SIM-P, com monitoramento contínuo e intervenção precoce sendo essenciais para melhorar os desfechos clínicos desses pacientes. Além disso, a compreensão dessas manifestações cardiovasculares pode informar o desenvolvimento de estratégias terapêuticas direcionadas para mitigar os efeitos adversos da doença.

Conduta

O principal objetivo nos casos tratados é estabilizar o paciente e prevenir sequelas cardíacas a longo prazo. Para tal, a conduta evidenciada nos artigos estudados aponta para eficácia de protocolos associados ao tratamento da Doença de Kawasaki (Edinoff et al., 2023), que foram utilizados largamente durante a pandemia, bem como ganhando atualizações ao passo que novos estudos foram realizados sobre a SIM-P (Long et al., 2023).

Contudo, levando em consideração o arcabouço desenvolvido para tratamento eficaz da afecção, torna-se essencial um claro diagnóstico antes de se adotar tratamento específico. Quando os critérios clínicos e epidemiológicos são satisfeitos, é crucial considerar essa síndrome na diferenciação diagnóstica. Após a avaliação clínica inicial, a abordagem laboratorial deve incluir um hemograma completo, testes de função hepática, urinálise, eletrólitos, velocidade de hemossedimentação, proteína C reativa e testes para detecção de SARS-CoV-2.

Para pacientes em bom estado geral e com sinais vitais estáveis, o acompanhamento ambulatorial pode ser adequado. No entanto, a internação hospitalar é indicada para aqueles com condições específicas, incluindo anormalidades nos sinais vitais, desconforto respiratório, déficits neurológicos, desidratação, lesão renal ou hepática leve, dor abdominal intensa, marcadores inflamatórios significativamente elevados e outras condições de comorbidades (Long et al., 2023).

Devido à gravidade potencial da SIM-P e à possibilidade de desfechos fatais, a ênfase do tratamento é no suporte ao paciente. Isso pode incluir suplementação de oxigênio, suporte ventilatório, cardiovascular e renal, além de farmacoterapia conforme necessário, seguindo as diretrizes pediátricas específicas estabelecidas para cada caso (Long et al., 2023).

Levando em consideração que os sintomas gastrointestinais são as manifestações clínicas mais comuns na SIM-P, torna-se necessários os cuidados de suporte como um inibidor da bomba de prótons atuando na proteção gástrica (Long et al., 2023). Alguns autores pedem cautela quanto a exames mais acurados para quadros de dor abdominal em prol de se estabelecer tratamentos mais apropriados (imunoglobulinas, glicocorticoides).

Outro cuidado leva em conta a disfunção cardíaca causada pela doença. Crianças diagnosticadas devem ser monitoradas através de marcadores de lesão miocárdica e cerebral, bem como eletrocardiograma (Harahsheh et al., 2023).

Além disso, recomenda-se o uso de IVIG e glicocorticoides em todos os pacientes com comprometimento cardíaco (Long et al., 2023). Deve-se sempre levar em consideração dispor de unidades de terapias intensivas para reanimação de pacientes com possibilidade de evoluir para choque (possível complicação do quadro).

Tratamentos propostos

O desafio importante no tratamento proposto reside na gestão da tempestade de citocinas, um mecanismo patogênico crucial na SIM-P, exigindo uma adaptação das abordagens terapêuticas conhecidas para doenças autoimunes e infecciosas ao contexto específico da COVID-19 (Harahsheh et al., 2023).

O diagnóstico da SIM-P é desafiador devido à sua raridade e sobreposição de sintomas com outras condições

inflamatórias e infecciosas. No entanto, os critérios diagnósticos estabelecidos pela OMS e outras autoridades de saúde fornecem diretrizes úteis para a identificação precoce e oportuna da síndrome. A integração de achados clínicos, laboratoriais e de imagem é fundamental para confirmar o diagnóstico e guiar a gestão clínica. A abordagem terapêutica da SIM-P enfatiza o suporte ao paciente e o controle da resposta inflamatória. O tratamento visa estabilizar as condições clínicas, mitigar os sintomas e prevenir complicações graves. (Edinoff et al., 2023). O uso de terapias imunomoduladoras, como a imunoglobulina intravenosa e corticosteroides, tem se mostrado eficaz na redução da inflamação e na melhoria dos desfechos clínicos. Além disso, a anticoagulação precoce pode ser necessária para evitar complicações tromboembólicas, dada a associação da SIM-P com um estado pró-trombótico (Long et al., 2023).

No entanto, são necessárias mais pesquisas para elucidar completamente a fisiopatologia subjacente da SIM-P e determinar as melhores estratégias terapêuticas (Hoste et al., 2021). Estudos adicionais são necessários para avaliar a eficácia e a segurança de diferentes intervenções terapêuticas, bem como para identificar potenciais biomarcadores prognósticos e preditivos. Diante da complexidade da condição, é essencial considerar uma gama de opções terapêuticas, adaptando-as à gravidade e à resposta individual de cada paciente. A literatura atual sugere que o uso de agentes imunomoduladores pode desempenhar um papel crucial no manejo da SIM-P. Dentre esses agentes, destacam-se a IVIG, corticosteroides, bloqueadores de citocinas (como anakinra e tocilizumabe), anticoagulantes, remdesivir e plasma convalescente. No entanto, a escolha de medicamentos deve ser individualizada, levando em consideração a gravidade da condição e a resposta clínica do paciente (Long et al., 2023). A terapia de suporte continua sendo uma pedra angular no tratamento da SIM-P, especialmente em casos leves a moderados. Nessas situações, a prescrição de imunomoduladores deve ser cuidadosamente avaliada por uma equipe multidisciplinar composta por especialistas em infectologia, reumatologia, imunologia e hematologia (Emeksiz et al., 2021).

Tratamento com imunoglobulina

Estudos clínicos e observacionais têm destacado o papel da IVIG como uma opção terapêutica proeminente na SIM-P, especialmente quando a doença de Kawasaki está presente no diagnóstico diferencial (Algarni et al., 2022). Relatos de casos demonstraram que o uso de IVIG está associado a uma melhora significativa na função cardíaca e outros desfechos clínicos favoráveis quando na dose de 2 g/kg uma vez em 8 a 12 horas ou 1 g/kg duas vezes em 24 horas, de acordo com a avaliação da condição física do paciente (Long et al., 2023). A exploração dos mecanismos da IVIG no SIM-P concentra-se em afetar os neutrófilos e IL-1b do sangue, reduzindo seu número e perfil (Long et al., 2023).

No entanto, é importante reconhecer as limitações atuais do conhecimento sobre o tratamento da SIM-P (Hoste et al., 2021). Embora muitos centros considerem o uso de IVIG, corticosteroides e outros imunomoduladores, ainda há uma necessidade premente de dados definitivos para orientar as decisões terapêuticas. Além disso, o mecanismo de ação exato da IVIG na SIM-P permanece em grande parte desconhecido, embora se acredite que envolva efeitos anti-inflamatórios, modulação da resposta imunológica e neutralização de patógenos.

Corticosteroides

A abordagem terapêutica com corticosteroides em pacientes com Síndrome Respiratória Aguda Grave (SRAG) tem sido objeto de debate e investigação em epidemias recentes de coronavírus. Estudos anteriores não demonstraram impacto significativo na mortalidade com o uso de corticosteroides, e até mesmo sugeriram um aumento na carga viral e uma retardação na eliminação viral. Nesse sentido, a atual diretriz da OMS desaconselha o uso generalizado de corticosteroides no tratamento da COVID-19 grave, a menos que haja uma indicação clínica específica em que o medicamento tenha demonstrado eficácia terapêutica (Hoste et al., 2021; Long et al., 2023)

O glicocorticoide é um importante hormônio regulador da resposta do corpo ao estresse e também é o agente antiinflamatório e imunossupressor mais amplamente utilizado e eficaz na prática clínica. Como os sintomas dos pacientes com SIM-P são semelhantes aos da síndrome da tempestade de citocinas, o GC é proposto como método de tratamento para SIM-P (Long et al., 2023). A IVIG isoladamente é o principal tratamento para pacientes com quadro leve. A combinação de glicocorticóides e IGIV é comumente usada em pacientes com sintomas clínicos mais graves (Edinoff et al., 2023). Para pacientes que não respondem à IVIG e glicocorticoides em doses baixas a moderadas, deve se considerar metilprednisolona intravenosa em altas doses (10–30 mg/kg/dia, a dose máxima é 1 g) (Long et al., 2023).

Inibidores de IL-6

O tocilizumabe é um anticorpo monoclonal recombinante que se liga diretamente ao receptor da IL-6, desencadeando a redução na produção de citocinas associadas à hiperinflamação (Long et al., 2023). Seu uso com ou sem glicocorticoides tem eficácia comprovada e tem sido historicamente um tratamento seguro de vários distúrbios inflamatórios (Edinoff et al., 2023). O siltuximabe, outro anticorpo monoclonal que se liga diretamente à IL-6, pode ser considerado como uma opção de segunda linha para casos de COVID-19 resistentes ao tocilizumabe. No entanto, até o momento, não há evidências robustas de sua eficácia (Radia et al., 2020).

Inibidores de IL-1

O uso de anakinra, um antagonista do receptor de IL-1 recombinante tornou-se um dos agentes terapêuticos de primeira escolha para controlar e reduzir a inflamação em pacientes com SIM-P, apresentando boa segurança mesmo em infecções agudas (Long et al., 2023). Para alguns centros, o seu uso era o agente preferido e era tipicamente usado principalmente como terapia adjuvante ou de segunda linha em vez de corticosteróides (Harahsheh et al., 2023).

Inibidores de TNF (infiximabe)

O fator de necrose tumoral (TNF) desempenha um papel crucial no desencadeamento da tempestade de citocinas, tornando-se um alvo importante para investigação no tratamento da infecção por SARS-CoV-2. A grande maioria dos pacientes da UTIP que receberam altas doses de infiximabe (10 mg/kg) em combinação com IVIG controlou o processo inflamatório e melhorou a função cardíaca (Long et al., 2023).

Anticoagulação

A terapia anticoagulante pediátrica, embora derivada principalmente de estudos em adultos, ganha importância na SIM-P devido à sua associação com a ativação da cascata de coagulação e o estado de hipercoagulabilidade observado na COVID-19 grave. Estudos em adultos com COVID-19 grave mostraram evidências de hipercoagulabilidade e uma alta prevalência de eventos tromboembólicos, associados a um pior prognóstico e aumento da mortalidade. A anticoagulação profilática tem sido recomendada para todos os adultos hospitalizados com COVID-19, o que levanta questões sobre seu uso em crianças com SIM-P. Embora o uso de anticoagulantes na SIM-P tenha sido variável em estudos de casos, sua eficácia na evolução clínica ainda não pôde ser avaliada devido a múltiplos fatores envolvidos. Portanto, a decisão de usar anticoagulantes em crianças com SIM-P deve ser individualizada, levando em consideração a gravidade do quadro e outras condições clínicas. A presença de microtrombose e trombos em grandes vasos na COVID-19 ressalta a importância do envolvimento do hematologista no cuidado inicial de crianças com suspeita de SIM-P e evidências de hipercoagulabilidade (Kumar et al., 2023). O monitoramento e controle laboratorial prévio à anticoagulação são fundamentais para garantir sua segurança e eficácia.

paciente. Para prevenir a trombose, recomenda-se aspirina em dose baixa (3–5 mg/kg/dia) para todos os pacientes com SIM-P excluindo aqueles com sangramento ativo, risco significativo de sangramento e/ou contagens baixas de plaquetas (Long et al., 2023).

Oxigenação por membrana extracorpórea

A ECMO (Oxigenação por Membrana Extracorpórea) emerge como uma opção terapêutica valiosa em centros de referência para pacientes pediátricos com quadros graves, incluindo hipoxemia e hipercapnia refratárias, choque séptico e/ou cardiogênico resistente a drogas vasoativas, e falência de órgão único com comorbidades menores. No entanto, suas contra-indicações devem ser cuidadosamente consideradas, abrangendo comorbidades graves e múltiplas, estado imunocomprometido, doença pulmonar crônica, condições que impedem a anticoagulação e distúrbios neurológicos graves.

A aprovação da ECMO pelo FDA durante a pandemia de COVID-19 e a recomendação da OMS para seu uso em pacientes com hipoxemia refratária, apesar da ventilação protetora, ressaltam sua relevância em cenários específicos. No entanto, é crucial destacar que a ECMO é um recurso altamente limitado e deve ser cuidadosamente gerenciada em uma situação de pandemia, onde os recursos são escassos e precisam ser alocados de forma estratégica. Embora a ECMO tenha sido utilizada em uma minoria de casos de SIM-C em séries pediátricas, sua avaliação completa e seu verdadeiro impacto ainda não estão claros. É essencial considerar o contexto de cada paciente e a disponibilidade de recursos ao decidir pela aplicação da ECMO, dada sua complexidade e a necessidade de uma equipe altamente especializada.

O manejo eficaz de pacientes pediátricos com SIM-P associada à COVID-19 requer uma abordagem multidisciplinar, envolvendo especialistas desde o pronto-socorro até a terapia intensiva. O desafio está em identificar rapidamente os casos graves e definir o momento ideal para iniciar intervenções terapêuticas, como a ECMO, garantindo o melhor resultado possível para cada paciente (Hoste et al., 2021).

4. Conclusão

Num curto espaço de tempo, a comunidade médica avançou significativamente na compreensão da SIM-P, mas ainda há muitas incógnitas a serem esclarecidas. Apesar de ser uma condição rara, sua complexidade e variabilidade de sintomas exigem uma abordagem cuidadosa, especialmente diante de seu potencial para evoluir rapidamente para uma falência de múltiplos órgãos, requerendo cuidados intensivos.

O pronto-socorro pediátrico desempenha um papel crucial como porta de entrada para crianças e adolescentes com suspeita de SIM-P. Esta revisão tem como objetivo fornecer uma visão atualizada do conhecimento e orientar os pediatras na identificação precoce e manejo eficaz dessa condição. É imperativo que especialistas pediátricos estejam envolvidos na tomada de decisões, mesmo à distância, e que a terapia imunomoduladora seja prontamente considerada em casos graves. Contudo, a utilização de glicocorticoides em doses baixas a moderadas ainda é o principal instrumento disponível na indisponibilidade do uso de terapia imunomoduladora, cenário bastante vivenciado principalmente no Brasil.

Para os pacientes com instabilidade clínica, a transferência para a UTI é essencial. No entanto, na ausência de leitos disponíveis, intervenções terapêuticas, como imunomodulação e até mesmo anticoagulação quando indicadas, devem ser iniciadas no pronto-socorro. O pediatra nesse contexto não deve hesitar em buscar ajuda e orientação especializada.

Ainda há desafios significativos a serem superados na compreensão da SIM-P. É crucial determinar se esta é uma condição nova ou se compartilha mecanismos patogênicos com outras doenças. Embora a causalidade com o SARS-CoV-2 não esteja completamente estabelecida, a forte associação temporal com a COVID-19 sugere uma relação significativa, ressaltando a importância da investigação viral e sorológica.

Observa-se que a COVID-19 em crianças possui características distintas em comparação com adultos mais velhos ou comorbidades, mas compartilha semelhanças com o acometimento de adultos jovens, particularmente na apresentação da síndrome da tempestade de citocinas, que afeta o miocárdio. Essa agressão cardíaca constante na SIM-P, com manifestações variadas que incluem miocardite em crianças mais velhas e doença tipo Kawasaki em pré-escolares, também pode proporcionar insights valiosos sobre a doença de Kawasaki, cuja etiologia ainda é desconhecida.

Por fim, é essencial que o pediatra do pronto-socorro permaneça vigilante em relação aos diagnósticos diferenciais, especialmente sepse e síndrome do choque tóxico, que demandam uma terapia de suporte agressiva e antibioticoterapia imediata. O conhecimento contínuo e a colaboração interdisciplinar são fundamentais para garantir o melhor atendimento possível a esses pacientes complexos. Ademais, é de fundamental importância a atualização de guidelines com novos protocolos para tratamento de quadros leves a moderados, principalmente levando em conta o contexto vivenciado na saúde pública brasileira.

Referências

- Albanji, M. H., Baghafar, A. A., Alghanmi, Y. A., Shaaban, M. M., Alkashlan, E. A., Sende, H. H., Alzahrani, M. S., & Filfilan, N. N. (2023). Clinical Presentation and Management of Multisystem Inflammatory Syndrome in Children With COVID-19: A Systematic Review. *Curëus*. <https://doi.org/10.7759/cureus.46918>
- Algami, A. S., Alamri, N. M., Khayat, N. Z., Alabdali, R. A., Alsubhi, R. S., & Alghamdi, S. H. (2022). Clinical practice guidelines in multisystem inflammatory syndrome (MIS-C) related to COVID-19: a critical review and recommendations. *World Journal of Pediatrics*, 18(2), 83–90. <https://doi.org/10.1007/s12519-021-00499-w>
- Aronoff, S. C., Hall, A., & Del Vecchio, M. T. (2020). The Natural History of Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2–Related Multisystem Inflammatory Syndrome in Children: A Systematic Review. *Journal of the Pediatric Infectious Diseases Society*. <https://doi.org/10.1093/jpids/piaa112>
- Barrera Castro, M. E., Flores Montesinos, C. E., & Barrera Castro, A. R. (2023). Afectación cardíaca por Síndrome Inflamatorio Multisistémico asociado a SARS-CoV-2 en pacientes pediátricos. *Vive (El Alto)*, 162–171. <https://pesquisa.bvsalud.org/portal/resource/pt/biblio-1442269>
- Blatz, A. M., & Randolph, A. G. (2022). Severe COVID-19 and MIS-C In Children & Adolescents. *Critical Care Clinics*. <https://doi.org/10.1016/j.ccc.2022.01.005>
- Bohn, M. K., Yousef, P., Steele, S., Sepiashvili, L., & Adeli, K. (2021). MultiInflammatory Syndrome in Children: A View into Immune Pathogenesis from a Laboratory Perspective. *The Journal of Applied Laboratory Medicine*, 7(1), 311–321. <https://doi.org/10.1093/jalm/jfab114>
- Cannon, L., M. Jay Campbell, & Wu, E. Y. (2023). Multisystem Inflammatory Syndrome in Children and Kawasaki Disease: Parallels in Pathogenesis and Treatment. *Current Allergy and Asthma Reports*, 23(6), 341–350. <https://doi.org/10.1007/s11882-023-01083-0>
- Dhar, D., Dey, T., Samim, M. M., Padmanabha, H., Chatterjee, A., Naznin, P., Chandra, S. R., Mallesh, K., Shah, R., Siddiqui, S., Pratik, K., Ameya, P., & Abhishek, G. (2022). Systemic inflammatory syndrome in COVID-19–SISCoV study: systematic review and meta-analysis. *Pediatric Research*, 91(6), 1334–1349. <https://doi.org/10.1038/s41390-021-01545-z>
- Edinoff, A. N., Edward Sanders Alpaugh, Newgaard, O., Irza Wajid, Klapper, R. J., Cornett, E. M., Kaye, A. M., Iyer, P., & Kaye, A. D. (2023). Tocilizumab for Severe COVID-19 Infection and Multisystem Inflammatory Syndrome in Adults and Children. *Life*, 13(4), 889–889. <https://doi.org/10.3390/life13040889>
- Emeksiz, S., Çelikel Acar, B., Kibar, A. E., Özkaya Parlakay, A., Perk, O., Bayhan, G. İ., Cinel, G., Özbek, N., Azılı, M. N., Çelikel, E., Akça, H., Dibek Mısırlıoğlu, E., Bayrakçı, U. S., Çetin, İ. İ., Neşe Çıtak Kurt, A., Boyraz, M., Hızlı, Ş., & Şenel, E. (2021). Algorithm for the diagnosis and management of the multisystem inflammatory syndrome in children associated with COVID-19. *International Journal of Clinical Practice*. <https://doi.org/10.1111/ijcp.14471>
- Estrada-Luna, D., Carreón-Torres, E., González-Reyes, S., Martínez-Salazar, M. F., Ortiz-Rodríguez, M. A., Ramírez-Moreno, E., Arias-Rico, J., & Jiménez-Osorio, A. S. (2022). Nutraceuticals for Complementary Treatment of Multisystem Inflammatory Syndrome in Children: A Perspective from Their Use in COVID-19. *Life*, 12(10), 1652. <https://doi.org/10.3390/life12101652>
- Folga, B. A., Karpenko, C. J., & Grygiel-Górnica, B. (2022). SARS-CoV-2 infection in the context of Kawasaki disease and multisystem inflammatory syndrome in children. *Medical Microbiology and Immunology*. <https://doi.org/10.1007/s00430-022-00756-3>
- Fremed, M. A., & Farooqi, K. M. (2022). Longitudinal Outcomes and Monitoring of Patients With Multisystem Inflammatory Syndrome in Children. *Frontiers in Pediatrics*, 10. <https://doi.org/10.3389/fped.2022.820229>
- Junior, H. S., Sakano, T. M. S., Rodrigues, R. M., Eisenkraft, A. P., Carvalho, V. E. L. de, Schwartsman, C., & Reis, A. G. A. da C. (2020). Multisystem inflammatory syndrome associated with COVID-19 from the pediatric emergency physician's point of view. *Jornal de Pediatria*. <https://doi.org/10.1016/j.jped.2020.08.004>
- Hançerli Törün, S., Yılmaz Çiftdoğan, D., & Kara, A. (2021). Multisystem inflammatory syndrome in childre. *Turkish Journal of Medical Sciences*, 51(SI-1), 3273–3283. <https://doi.org/10.3906/sag-2105-342>

- Harahsheh, A. S., Portman, M. A., Khoury, M., Elias, M. D., Lee, S., Lin, J., & McCrindle, B. W. (2023). Management of Multisystem Inflammatory Syndrome in Children: Decision-Making Regarding a New Condition in the Absence of Clinical Trial Data. *Canadian Journal of Cardiology*, 39(6), 803–814. <https://doi.org/10.1016/j.cjca.2022.11.011>
- Henderson, L. A., Canna, S. W., Friedman, K. G., Gorelik, M., Lapidus, S. K., Bassiri, H., Behrens, E. M., Ferris, A., Kernan, K. F., Schulert, G. S., Seo, P., Son, M. B. F., Tremoulet, A. H., Yeung, R. S. M., Mudano, A. S., Turner, A. S., Karp, D. R., & Mehta, J. J. (2021). American College of Rheumatology Clinical Guidance for Multisystem Inflammatory Syndrome in Children Associated With SARS–CoV-2 and Hyperinflammation in Pediatric COVID-19: Version 2. *Arthritis & Rheumatology*, 73(4). <https://doi.org/10.1002/art.41616>
- Hoste, L., Van Paemel, R., & Haerynck, F. (2021). Multisystem inflammatory syndrome in children related to COVID-19: a systematic review. *European Journal of Pediatrics*, 180(7), 2019–2034. <https://doi.org/10.1007/s00431-021-03993-5>
- Kabeerdoss, J., Pilania, R. K., Karkhele, R., Kumar, T. S., Danda, D., & Singh, S. (2020). Severe COVID-19, multisystem inflammatory syndrome in children, and Kawasaki disease: immunological mechanisms, clinical manifestations and management. *Rheumatology International*, 41(1), 19–32. <https://doi.org/10.1007/s00296-020-04749-4>
- Kumar, R., Rivkin, M. J., & Raffini, L. (2023). Thrombotic complications in children with Coronavirus disease 2019 and Multisystem Inflammatory Syndrome of Childhood. *Journal of Thrombosis and Haemostasis*, 21(9), 2313–2326. <https://doi.org/10.1016/j.jtha.2023.05.020>
- Lee, K. H., Li, H., Lee, M. H., Park, S. J., Kim, J. S., Han, Y. J., Cho, K., Ha, B., Kim, S. J., Jacob, L., Koyanagi, A., Shin, J. I., Kim, J. H., & Smith, L. (2022). Clinical characteristics and treatments of multi-system inflammatory syndrome in children: a systematic review. *DOAJ (DOAJ: Directory of Open Access Journals)*, 26(9), 3342–3350. https://doi.org/10.26355/eurrev_202205_28754
- Long, F., Zhu, S., Wang, Z., Zhang, S., He, J., Ge, X., & Ning, J. (2023). Update on the treatment of multisystem inflammatory syndrome in children associated with COVID-19. *Future Virology*, 18(1), 63–74. <https://doi.org/10.2217/fvl-2022-0048>
- McMurray, J. C., May, J. W., Cunningham, M. W., & Jones, O. Y. (2020). Multisystem Inflammatory Syndrome in Children (MIS-C), a Post-viral Myocarditis and Systemic Vasculitis-A Critical Review of Its Pathogenesis and Treatment. *Frontiers in Pediatrics*, 8, 626182. <https://doi.org/10.3389/fped.2020.626182>
- Mendes, C. (2022). O que é revisão narrativa de literatura: Exemplos e considerações da metodologia. [www.youtube.com. https://www.youtube.com/watch?v=YIBWSVsxvRM](https://www.youtube.com/watch?v=YIBWSVsxvRM)
- Molloy, E. J., Nakra, N., Gale, C., Dimitriades, V. R., & Lakshminrusimha, S. (2022). Multisystem inflammatory syndrome in children (MIS-C) and neonates (MIS-N) associated with COVID-19: optimizing definition and management. *Pediatric Research*. <https://doi.org/10.1038/s41390-022-02263-w>
- Mota de Sousa, L. M., Furtado Firmino, C., Alves Marques-Vieira, C. M., Silva Pedro Severino, S., & Castelão Figueira Carlos Pestana, H. (2018). Revisões da literatura científica: tipos, métodos e aplicações em enfermagem. *Revista Portuguesa de Enfermagem de Reabilitação*, 1(1), 45–55. <https://doi.org/10.33194/rper.2018.v1.n1.07.4391>
- Patel, J. M. (2022). Multisystem Inflammatory Syndrome in Children (MIS-C). *Current Allergy and Asthma Reports*. <https://doi.org/10.1007/s11882-022-01031-4>
- Radia, T., Williams, N., Agrawal, P., Harman, K., Weale, J., Cook, J., & Gupta, A. (2020). Multi-system inflammatory syndrome in children & adolescents (MIS-C): A systematic review of clinical features and presentation. *Paediatric Respiratory Reviews*, 38. <https://doi.org/10.1016/j.prpv.2020.08.001>
- Roberts, J. E., & Henderson, L. A. (2021). Clinical features of multisystem inflammatory syndrome in children. *Current Opinion in Rheumatology, Publish Ahead of Print*. <https://doi.org/10.1097/bor.0000000000000818>
- Santos, M. O., Gonçalves, L. C., Silva, P. A. N., Moreira, A. L. E., Ito, C. R. M., Peixoto, F. A. O., Wastowski, I. J., Carneiro, L. C., & Avelino, M. A. G. (2021). Multisystem inflammatory syndrome (MIS-C): a systematic review and meta-analysis of clinical characteristics, treatment, and outcomes. *Jornal de Pediatria*. <https://doi.org/10.1016/j.jped.2021.08.006>
- Shati, A. A., Mahmood, S. E., Alsuheel Asseri, A., Alhanshani, A. A., Alqahtani, Y. A., & Ahmad, A. (2023). SARS-CoV-2 infections and MIS-C among children: A narrative review. *Medicine*, 102(31), e34475. <https://doi.org/10.1097/MD.00000000000034475>