



ARTIGO DE REVISÃO

Síndrome inflamatória multissistêmica (SIMS) pós-COVID-19: um conceito em evolução

Post-COVID-19 multisystem inflammatory syndrome: an evolving concept

Henrique Luiz Staub¹

orcid.org/0000-0002-7409-2740

henrique.staub@pucrs.br

Lia Portella Staub¹

orcid.org/0000-0001-8842-0808

liastaub07@gmail.com

Recebido em: 13/12/2021.

Aprovado em: 18/01/2022.

Publicado em: 25/01/2022.

RESUMO

INTRODUÇÃO: A potencial associação da COVID-19 com fenômenos inflamatórios e autoimunes abre um novo capítulo na prática clínica. Entre várias condições inflamatórias descritas no pós-COVID-19, destacam-se a doença de Kawasaki e uma nova afecção denominada síndrome inflamatória multissistêmica.

OBJETIVOS: Revisar, de forma prática e concisa, conceito e critérios diagnósticos da síndrome inflamatória multissistêmica, as sobreposições com a doença de Kawasaki, assim como a imunopatogênese e o tratamento desta nova e intrigante enfermidade.

MÉTODOS: Revisão da literatura disponível na base de dados Pubmed, com ênfase em revisões sistemáticas com metaanálises.

RESULTADOS: A síndrome inflamatória multissistêmica se configura como uma condição hiperinflamatória multiorgânica pós-viral. A condição é primordialmente pediátrica, e os primeiros casos foram descritos na Inglaterra em maio de 2020. Os critérios diagnósticos são ainda imprecisos, e incluem algumas manifestações doença de Kawasaki-símiles. A síndrome inflamatória multissistêmica difere da doença de Kawasaki, entretanto, por geralmente acometer crianças acima cinco anos e de raças negras ou hispânicas; em termos clínicos, se distingue pela alta frequência de gastroenteropatia, miocardiopatia e choque. O diagnóstico diferencial inclui sepse bacteriana, síndrome de ativação macrófágica e formas sistêmicas de artrite reumatoide. Uma hiperexpressão de interferons e de outras citocinas inflamatórias caracteriza patogenicamente a síndrome inflamatória multissistêmica. A enfermidade é, via de regra, responsiva a cuidados de terapia intensiva, corticóides, imunoglobulina intravenosa e imunobiológicos.

CONCLUSÕES: A síndrome inflamatória multissistêmica é uma nova e complexa afecção hiperinflamatória associada à exposição prévia ao SARS-CoV-2. Apresenta instigantes interfaces com a doença de Kawasaki. Apesar da descrição recente, a literatura já é quantitativamente robusta, e algumas pendências de imunopatogênese, critérios diagnósticos e terapêutica deverão ser esclarecidas em breve.

PALAVRAS-CHAVE: síndrome inflamatória multissistêmica, doença de Kawasaki, SARS-CoV-2, COVID-19.

ABSTRACT

INTRODUCTION: A potential association of COVID-19 with inflammatory and autoimmune phenomena opens a new chapter in clinical practice. Among several inflammatory conditions described in the post-COVID-19 context, Kawasaki disease and a new condition named multisystem inflammatory syndrome stand out.

AIMS: To review, in a practical and concise way, the concept and diagnostic criteria



Artigo está licenciado sob forma de uma licença
[Creative Commons Atribuição 4.0 Internacional](https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/).

of multisystem inflammatory syndrome, the overlaps with Kawasaki disease, as well as the immunopathogenesis and treatment of this new and intriguing condition.

METHODS: Literature review available in the Pubmed database, with emphasis on systematic reviews with meta-analyses.

RESULTS: The multisystem inflammatory syndrome is a post-viral, multiorgan hyperinflammatory disorder. The condition is primarily pediatric, and the first cases were reported in England in May 2020. Diagnostic criteria are still imprecise, and include some Kawasaki disease-like manifestations. However, multisystem inflammatory syndrome differs from Kawasaki disease by usually affecting children above five years of age and of black or hispanic races; in clinical terms, it is distinguished by the high frequency of gastroenteropathy, cardiomyopathy and shock. Differential diagnosis includes bacterial sepsis, macrophage activation syndrome, and systemic forms of rheumatoid arthritis. An overexpression of interferons and other inflammatory cytokines pathogenically characterize the multisystem inflammatory syndrome. The disease is, as a rule, responsive to intensive care, steroids, intravenous immunoglobulin, and immunobiologics.

CONCLUSIONS: Multisystem inflammatory syndrome is a new and complex hyperinflammatory condition associated with previous exposure to SARS-CoV-2. It shows interesting interfaces with Kawasaki disease. Despite the recent description, the literature is already quantitatively robust, and some pending issues in immunopathogenesis, diagnostic criteria and therapy should be shortly clarified.

KEYWORDS: multisystem inflammatory syndrome, Kawasaki disease, SARS-CoV-2, COVID-19.

INTRODUÇÃO

A relação entre infecção pelo coronavírus 2 da síndrome respiratória aguda grave (SARS-Cov-2) e doenças hiperinflamatórias e autoimunes é de grande interesse recente na pesquisa translacional e clínica. A interação do SARS-CoV-2 com o sistema imune é complexa. Na grande maioria dos pacientes com doença do novo coronavírus (COVID-19), ocorrem respostas anti-virais adequadas e boa evolução clínica. Em alguns indivíduos, entretanto, o vírus induz notória hiperresponsividade imune na fase aguda; o fenômeno, mediado por ativação macrofágica e linfocitária, é conhecido por "tempestade citocínica" e se associa a prognósticos desfavoráveis (1).

Seguindo-se à fase aguda da COVID-19, alguns indivíduos, geneticamente propensos, podem evoluir com afecções autoimunes, trombóticas ou inflamatórias. Entre várias, sobressaem-se a síndrome de Guillain-Barré, as citopenias autoimunes, a síndrome antifosfolípide, a doença

de Kawasaki (DK) e, mais recentemente, a síndrome inflamatória multissistêmica (SIMS). As duas últimas, por envolverem predominantemente a imunidade inata, são conceitualmente hiperinflamatórias (2). Mímica molecular, formação de imunocomplexos, ativação macrofágica induzida por anticorpos, assim como respostas citocínicas e netose exacerbadas são, por hipótese, os principais mecanismos que conectam exposição ao SARS-CoV-2 com doenças imunoinflamatórias (2, 3).

A SIMS, por conceito, é uma doença pediátrica reativa, hiperimune, que se segue à exposição a um agente viral de expressão clínica recente. A afecção, geralmente, ocorre de quatro a seis semanas após o quadro clínico da COVID-19 (2, 3). O quadro é considerado pós-infecçioso, e no momento do diagnóstico nem todos os pacientes apresentam evidência laboratorial de COVID-19. Em compilação de dados de 783 pacientes com SIMS (média de idade 8,6 anos), testes sorológicos ou moleculares para SARS-CoV-2 foram positivos em 59% dos indivíduos (4).

Em vista da descrição recente da SIMS, uma série de questões é ainda motivo de debate, principalmente no âmbito conceitual e na classificação clínica. Abordaremos, nesta revisão sobre SIMS, a definição, as propostas de critérios diagnósticos, as interessantes sobreposições com a DK, a imunopatogênese e o tratamento.

MÉTODO

A metodologia consistiu na busca de manuscritos publicados na base de dados PUBMED, a partir da descrição da SIMS pós-COVID-19 em maio de 2020, respeitando-se as palavras-chave. Priorizou-se, dentro do possível, as publicações que incluíam revisões sistemáticas com metaanálises e estudos observacionais de grande porte. Os dados dos manuscritos foram devidamente sumarizados e apresentados à discussão.

SIMS

Embora a COVID-19 seja mais frequente e potencialmente mais grave em adultos e idosos, a descrição inicial de SIMS ocorreu em populações

infantis (é também denominada, neste contexto, de síndrome inflamatória multissistêmica pediátrica). Pode-se defini-la como uma síndrome de inflamação multiorgânica decorrente de respostas imunes (principalmente inatas) exageradas ao SARS-CoV-2 (5). Um forte predomínio da raça negra foi confirmado em um estudo internacional, multi-étnico, que incluiu 73 pacientes pediátricos (6).

A descrição original de SIMS, em maio de 2020 e publicada no *Lancet*, incluiu oito crianças (seis de origem afrocaribenha, cinco meninos), com idades variadas e quadro multissistêmico grave. Alguns achados clínicos sugeriam interface com DK e síndrome do choque tóxico. Todas as crianças evoluíram com choque vasoplégico, e sete foram intubadas para fins de estabilização cardiovascular. Um paciente foi a óbito após choque refratário e infarto cerebral. A exposição familiar ao SARS-CoV-2 foi comprovada em quatro casos, e dois dos pacientes testaram positivo para COVID-19 quando do diagnóstico de SIMS (7). Mais recentemente, raros casos de SIMS

pós-COVID-19 foram reportados em adultos (8).

A SIMS raramente se manifesta na fase aguda da COVID-19, comportando-se, via de regra, como uma enfermidade reativa. As manifestações clínicas são abrangentes e heterogêneas, sobrepondo-se com várias doenças inflamatórias sistêmicas, principalmente a DK, as formas sistêmicas da artrite reumatóide e a síndrome de ativação macrofágica (esta última caracterizada por febre, pancitopenia, hepatoesplenomegalia, adenopatia e hiperferritinemia). Causas infecciosas também compõem o diagnóstico diferencial da SIMS, incluindo-se aqui principalmente a sepse bacteriana, a síndrome do choque tóxico por estafilococo ou estreptococo e a miocardite por enterovírus (5,9).

Não há critérios diagnósticos plenamente definidos para SIMS até o momento, por duas razões principais: a afecção é de descrição muito recente, e os achados clínicos são altamente polimórficos. No presente momento, tem-se utilizado com maior frequência os critérios preliminares da *World Health Organization* (WHO), que constam na **Tabela 1** (10).

TABELA 1 – Critérios diagnósticos para SIMS preconizados pela WHO (10).

Crianças e adolescentes entre 0-19 anos com febre há pelo menos 3 dias, e pelo menos dois dos seguintes critérios:

1. Erupção cutânea, ou conjuntivite bilateral não purulenta, ou sinais de inflamação muco-cutânea (oral, mãos, pés).
2. Hipotensão ou choque.
3. Manifestações de disfunção miocárdica, pericardite, valvulite, ou anormalidades coronárias (incluindo alterações ecocardiográficas ou marcadores cardíacos (troponina, pró-BNP elevados).
4. Evidência de coagulopatia (alterações de tempo de protrombina ou tempo de tromboplastina parcial ativada, ou elevação de D-dímeros).
5. Sintomas gastrointestinais agudos (diarreia, vômito, dor abdominal).

e:

a) elevação de marcadores inflamatórios, como hemossedimentação, proteína C reativa ou pró-calcitonina; b) ausência de outras causas óbvias de inflamação, como sepse bacteriana ou síndromes de choque estafilocócico ou estreptocócico; c) evidência de COVID-19 (RT-PCR, teste antigênico ou sorologia positiva), ou contato direto com pacientes com COVID-19.

COVID-19, doença do novo coronavírus; pró-BNP, pró-peptídeo natriurético tipo-B; RT-PCR, reação da transcriptase reversa seguida pela reação em cadeia da polimerase; SIMS, síndrome inflamatória multissistêmica; WHO, *World Health Organization*.

Os critérios do *Royal College of Paediatrics and Child Health* para SIMS perfazem outra opção utilizável na prática clínica, e de certa forma se

sobrepõem aos critérios da WHO. Consistem de febre, neutrofilia, linfopenia, aumento de proteína C-reativa, disfunção multiorgânica

(choque, envolvimento cardíaco, respiratório, renal, gastrointestinal ou neurológico), alterações eletro e ecocardiográficas, aumento de ferritina, diminuição de albumina, e aumento de dímeros, fibrinogênio e troponina. A testagem para SARS-CoV-2 pode ser positiva ou não; causas microbianas devem ser excluídas (11).

Por sua vez, o *Center of Disease Control* americano disponibiliza os seguintes critérios diagnósticos para SIMS: idade inferior a 21 anos (margem de idade um pouco mais alta em relação aos critérios do WHO), febre, evidência laboratorial de inflamação e envolvimento multiorgânico (mais de dois órgãos envolvidos, incluindo coração, rim, sistema respiratório, sistema gastrointestinal, hematológico, dermatológico ou neurológico). Há necessidade de confirmação laboratorial de SARS-CoV-2 ou exposição à COVID-19 nas últimas 4 semanas antes do início dos sintomas, com exclusão de outras doenças sistêmicas (12).

Modelos estatísticos, a partir da proposta do *Center of Disease Control*, sugerem subgrupos de SIMS de acordo com a apresentação clínica: classe 1, caracterizada por envolvimento multiorgânico e pouca sobreposição com DK ou COVID-19 aguda; classe 2, com predomínio de sintomas respiratórios típicos de COVID-19 aguda; classe 3, mais leve, com predomínio de exantema e mucosite (sobrepondo-se com DK) e menos envolvimento visceral (13).

Como visto, as três propostas de critérios para SIMS aqui listadas (10-12) incluem sobreposições e diferenças entre si. Como um todo (10-12), estes critérios contemplam manifestações cutâneo-mucosas também presentes na DK (14); este interessante paradigma, que implica pacientes com quadro DK-símile preenchendo critérios para SIMS (10-12), traz conotações de conduta terapêutica e é alvo de debate. O tema voltará a ser discutido mais adiante nesta revisão.

Síndrome inflamatória multissistêmica: estudos clínicos.

Apesar do pouco tempo decorrido desde a descrição da doença em 2020 (7), alguns estudos descritivos já mostram robustez suficiente para

serem integrados ao conhecimento dos clínicos. Os dados de 953 pacientes com SIMS (pelos critérios da WHO) foram recentemente reportados por Hoste e colaboradores. A média de idade foi de oito anos, com predomínio na população negra. Febre (99,4%), manifestações cardiovasculares (79,3%), choque (56,3%) e aumento de marcadores inflamatórios foram marcantes. A mortalidade foi baixa (1,9%), embora 73% dos pacientes tenham necessitado cuidados de terapia intensiva (15).

Em estudo metaanalítico, as manifestações clínicas de 917 pacientes com SIMS foram recentemente descritas. A média de idade foi de 9,3 anos, com predomínio em populações negras e hispânicas. Sintomas gastrointestinais (principalmente diarreia) foram vistos em 87,3% dos casos; miocardiopatia foi diagnosticada em 55,3% dos casos, enquanto aneurismas coronários foram detectados em 21% dos pacientes. De importância, choque foi confirmado em 65,8% dos indivíduos (16).

Em outra metaanálise, que incluiu sete estudos, o percentual de manifestações gastrointestinais chegou a 90%. Mais da metade dos pacientes necessitaram suporte inotrópico. Os autores descreveram três tipos de apresentação de SIMS: febre persistente com alterações gastrointestinais, disfunção cardíaca/choque e quadro DK-símile (17).

Em uma avaliação de 58 crianças inglesas com SIMS de acordo com os critérios da WHO, a média de idade foi nove anos. Diarréia, vômitos, dor abdominal e exantema foram vistos em cerca de metade dos pacientes. Coronarite foi confirmada em 14% dos pacientes, e a evolução para choque foi documentada em cerca de 50% dos casos. Digno de nota, 13 crianças (22,4%), com média de idade mais baixa e respostas inflamatórias mais modestas do que a população com SIMS, preenchiem critérios para DK pela *American Heart Association* (AHA) (18).

As manifestações neurológicas da SIMS perfazem, também, assunto de interesse. Em metanaálise que incluiu 15 estudos e 785 pacientes, alterações neurológicas foram descritas em 27,1% dos casos. Cefaléia, meningismo, encefalopatia e, mais raramente, anosmia, convulsões, síndrome cerebelar e miopatia foram reportados (19).

Em resumo, a SIMS associada à exposição ao SARS-CoV-2 parece acometer primordialmente crianças na faixa dos oito a nove anos, com predomínio em raças negras e hispânicas. Febre e elevação de índices inflamatórios são praticamente a regra. As manifestações sistêmicas da SIMS predominaram no aparelho gastrointestinal e no sistema cardiovascular; neste último, houve ocorrência marcante de miocardiopatia e choque. De importância, o choque pode se configurar como de origem cardiogênica ou, com frequência, vasoplégica, com função cardíaca preservada (3). As alterações neurológicas, embora ausentes nos critérios atuais da WHO (10), ocorrem em cerca de um quarto dos casos e, portanto, são clinicamente relevantes (19).

Síndrome de inflamação multissistêmica e doença de Kawasaki

Descrita originalmente em 1967 no Japão (20), a DK é atualmente considerada a vasculite sistêmica mais comum da infância, acometendo principalmente crianças entre um e cinco anos de idade. A prevalência é maior em países asiáticos. Em países desenvolvidos, a DK é a causa mais frequente de doença cardíaca adquirida (21). Além da recente associação com exposição ao SARS-CoV-2, outros vírus, como um novo RNA-vírus, são apontados como "gatilhos" para o estado hiperinflamatório visto na DK (22). A **Tabela 2** lista os critérios diagnósticos para DK de acordo com a AHA (23).

TABELA 2 – Critérios diagnósticos para DK de acordo com a AHA (23).

Febre por mais de 5 dias e pelo menos quatro dos cinco critérios a seguir:

1. Conjuntivite bulbar bilateral, não-purulenta.
2. Mucosite oral (edema ou fissura labial, edema de faringe, língua "em framboesa").
3. Alterações de extremidades (eritema palmar ou plantar, edema de mãos e pés, descamação periungueal na fase convalescente).
4. Exantema polimórfico.
5. Linfadenopatia cervical, com pelo menos um linfonodo > 1,5 cm.

AHA, *American Heart Association*; DK, doença de Kawasaki.

Anomalias coronárias (dilatação, aneurismas), embora clássicas da doença e presentes em até 20% dos casos, não constam nos critérios da AHA para diagnóstico de DK. Por sua vez, os critérios do Liga Européia de Reumatologia e Pediatria concebem o diagnóstico de DK na presença de apenas três dos critérios tradicionais, desde que haja comprovação de coronariopatia por ecocardiograma ou angiografia (24).

Diarréia, dor abdominal, miocardite, poliartrite, meningite asséptica, uretro-prostatite e necrose de extremidades são manifestações menos frequentes (porém bem descritas) da DK (25). As manifestações gastrointestinais e a miocardite vistas na DK também se sobrepõem aos critérios da SIMS pela WHO, que incluem de forma oficial estes dois achados clínicos. Os estudos que serão mencionados a seguir eventualmente contribuem para uma melhor caracterização destas afecções.

Em interessante casuística italiana de pacientes pediátricos com COVID-19, 96 pacientes com DK e 53 pacientes com DK-símile (DK "incompleta ou atípica") foram comparados. Os pacientes com DK-símile apresentaram média de idade mais alta e maior frequência de manifestações gastrointestinais. Miocardite e hipotensão foram observados em 60,4 e 37,6% dos casos de DK-símile, frequência significativamente maior do que em pacientes com DK clássica. Coronarite, por sua vez, foi mais prevalente em pacientes com DK. Hiperferritinemia, elevações de proteína C reativa e aumento de troponina foram pronunciados em casos de DK-símile. A evolução clínica foi favorável na maioria dos casos em ambos os grupos. Os autores concluem para uma caracterização de SIMS em pacientes com DK-símile, sendo a idade mais tardia e a presença de miocardiopatia os achados mais relevantes (26).

Outros autores, em revisão sistemática, reafirmaram o predomínio de SIMS em crianças acima de cinco anos, particularmente em populações hispânicas e negras. Uma vez mais, a ocorrência de gastroenterite, hipotensão, choque e coagulopatia permitiu uma diferenciação clínica com a DK. Leucolinfopenia e trombocitopenia caracterizaram a SIMS, enquanto trombocitose foi vista mais frequentemente na DK (27).

Uma casuística francesa corroborou a ocorrência preferencial da SIMS em idades acima de cinco anos, assim como uma alta frequência de miocardite e uma baixa prevalência de coronarite em relação à DK (28). No entanto, outro estudo (com amostragem pequena de SIMS) reportou alterações coronárias em 93% dos casos (29).

Como visto, a SIMS e a DK apresentam complexas áreas de conexão. A ocorrência na infância tardia ou adultos, a grande frequência de manifestações gastrointestinais e a presença de miocardiopatia (aliada à menor prevalência de coronarite) favorecem o diagnóstico de SIMS na diferenciação com DK. Aspectos geográficos e raciais também são de ajuda na distinção, sendo a DK notoriamente mais prevalente em asiáticos (10-12, 23, 26 - 28, 30).

Imunopatogênese

Conforme observado na seção clínica desta revisão, a DK clássica e a SIMS, ao mesmo tempo em que apresentam superposições, também diferem em aspectos demográficos e tipo de acometimento orgânico. As semelhanças e diferenças imunopatogênicas entre as duas doenças são nebulosas, uma vez que os dados na SIMS são ainda incipientes.

Os sintomas da SIMS geralmente ocorrem quatro semanas após a COVID-19, coincidindo com a resposta imune antiviral (31). A temporalidade, neste caso, apoiaria uma relação causa-efeito entre exposição ao SARS-CoV-2 e doença clínica (32), mas esta associação ainda demanda confirmação.

É bem possível que o SARS-CoV-2 cause endotelite por efeito direto, uma vez que é capaz de infectar células endoteliais via receptor da enzima conversora da angiotensina (33). Presume-se que

o dano cardíaco inicial na COVID-19 decorra de um efeito viral direto, e que a miocardite e/ou coronarite que ocorrem sequencialmente se devam ao estado hiperinflamatório pós-viral (34).

Na COVID-19, uma carga viral elevada é capaz de gerar intensa ativação macrofágica. O fato pode se dever às várias formas de internalização do SARS-CoV-2 pelo macrófago: via enzima conversora da angiotensina, via anticorpos ou via receptores *toll-like*. À ativação macrofágica, seguem-se a ampliação da rede de citocinas pró-inflamatórias e ativação de células T (35). Na SIMS, os resultados da hiperativação macrofágica incluem hematofagocitose e a liberação de fator tecidual, com tendência trombofílica. Por sua vez, neutrófilos estimulados por citocinas inflamatórias são responsáveis por grandes produções de ferritina (36).

Postula-se que um perfil distinto de citocinas na SIMS e na DK poderia explicar eventuais particularidades clínicas. O comportamento biológico de 37 citocinas em foi avaliado em 74 crianças e 37 controles. O grupo com SIMS, diferentemente de pacientes com DK pré-pandemia, apresentou respostas muito exacerbadas de gama-interferon (37). A hiperexpressão de gama-interferon na SIMS é responsável por alterações laboratoriais bem definidas, como leucocitose, neutrofilia, linfopenia e hiperferritinemia (38).

Mais recentemente, comprovou-se que o SARS-CoV-2 ativa a proteína estimuladora do gene do interferon, o que resulta em grande produção de beta-interferon e citocinas inflamatórias por células dendríticas. Assim, a SIMS poderia apresentar similaridades com a síndrome da vasculopatia infantil associada à proteína estimuladora do gene do interferon (SAVI) (39). Todo este cenário (36 - 39) sugere a SIMS como entidade patogênicamente ligada a efeitos de interferons.

É plausível, também, que o dano cardíaco visto na SIMS e DK-símile decorra de dano endotelial por imunocomplexos contendo anticorpos e proteínas virais. Os complexos contendo IgG ocupariam receptores Fc do macrófago e reativariam a rede macrofágica (40). De fato, a ausência de autoanticorpos marcadores de SIMS e DK direciona a patogênese destas afecções para um perfil mais

hiperinflamatório e celular do que propriamente humoral (37-40). Um aumento de estresse oxidativo, já comprovado na DK e na COVID-19 grave, poderia igualmente contribuir para a endoteliopatia vista na SIMS (41).

Patógenos são reconhecidamente "gatilhos" para doenças autoimunes ou autoinflamatórias via mimica molecular. Neste cenário, anticorpos cruzados podem gerar dano focal, enquanto a geração de imunocomplexos pode causar dano endotelial difuso; a hipótese de anticorpos reagindo cruzadamente contra proteínas do SARS-CoV-2 e componentes corporais gerando imunoinflamação e SIMS é atrativa (3), mas requer estudos adicionais. De interesse, vários microorganismos têm sido reconhecidos como mimetizadores de componentes corporais na DK (42).

Acerca de aspectos imunogenéticos, sabe-

se que alguns alelos do antígeno leucocitário humano (HLA) predispõem à COVID-19 (caso do HLA-B*46:01), enquanto outros (HLA-DRB1 and HLA-MICA A4) estão relacionados a risco de DK. Não se conhecem ainda marcadores imunogenéticos da SIMS. É possível que a vasculopatia sistêmica vista na DK e na SIMS decorra de variações gênicas que levam à hiperexpressão de células T *helper* (Th) dos tipos Th1 e Th17, com baixa atividade de linfócitos T reguladores; o resultado seria uma resposta imunoinflamatória muito intensificada (43).

Em suma, presume-se que, em indivíduos geneticamente propensos, o SARS-CoV-2 funcione como um adjuvante capaz de induzir respostas hiperimunes clinicamente caracterizadas como SIMS. A **Figura 1** sumariza as hipóteses patogênicas da SIMS, enfatizando o papel central do macrófago na geração de respostas inflamatórias.

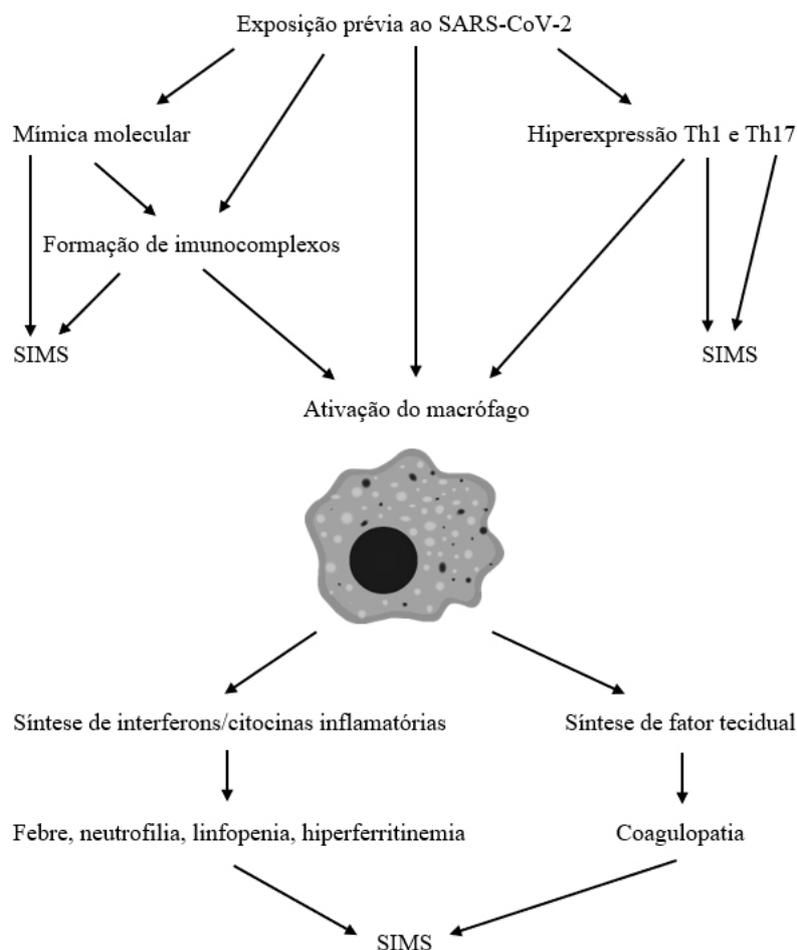


Figura 1 – Mecanismos patogênicos hipotéticos para a SIMS, sumário (31-43). SARS-CoV-2, coronavírus 2 da síndrome respiratória aguda grave; SIMS, síndrome inflamatória multissistêmica; Th1, célula T *helper* 1; Th17, célula T *helper* 17.

Prognóstico e tratamento

Considerando-se a descrição recente da doença e as polêmicas quanto à imunopatogênese e diagnóstico, o tratamento da SIMS ainda não é consensual. As condutas se fundamentam em conhecimentos prévios adquiridos no manejo da COVID-19 grave e da DK, assim como na opinião de especialistas. Como um todo, a doença apresenta, pelo risco de miocardiopatia e choque, um curso mais sombrio do que a DK, mas menor mortalidade em relação às formas graves de COVID-19 (44).

Em um extenso estudo metaanalítico de 10.251 crianças com COVID-19, o exame dos subgrupos revelou que a admissão em unidade de cuidados intensivos foi maior no grupo com SIMS; além disso, a mortalidade em crianças com SIMS (4,8%) foi maior do que aquela da amostra global, que foi de 3,65% (45).

Em outros relatos, entretanto, a mortalidade foi bem menos significativa. Os dados de uma ampla revisão sistemática com metaanálise (57 estudos, 2290 pacientes com SIMS) revelaram mortalidade de 1% (46). Em compilação de dados de 833 pacientes, a mortalidade também foi baixa (1,6%), apesar da ocorrência de dilatação coronária em 17,2% e disfunção ventricular em 45% dos pacientes (47). Em 95 pacientes com SIMS oriundos do estado de Nova York, a mortalidade foi de 2,1% (48).

O tratamento farmacológico da SIMS, embora já com algumas diretrizes, é ainda empírico. A partir de sua eficácia em pacientes com DK (21,22), a infusão de imunoglobulina intravenosa (IGIV) tem sido incorporada ao tratamento da SIMS, com resultados ainda variáveis (44). O estudo de Cattalini *et al* demonstrou utilização mais frequente de IGIV e ácido acetilsalicílico no grupo com DK, e de corticoides no grupo com DK-símile/SIMS (26). A revisão sistemática de Zhang *et al* corrobora o tratamento preferencial da SIMS com corticoides e imunobiológicos (27).

De 54 pacientes com SIMS da cidade de Nova York tratados com corticoides, IGIV e eventualmente biológicos, nenhum necessitou suporte circulatório mecânico ou ventilação

invasiva, com sobrevida completa (49). Em estudo espanhol de 61 crianças com SIMS, houve maior necessidade de drogas vasoativas, corticoterapia e infusão de IGIV em relação a crianças com pneumonia por COVID-19 (50).

Em uma revisão sistemática de 17 estudos e 992 pacientes com SIMS, 63% foram tratados com IGIV, 58% com corticoides e 19% com imunomoduladores diversos, entre os quais o tocilizumabe (inibidor do receptor da interleucina 6). A mortalidade foi de 2,2% (51). Entre os 917 casos de SIMS compilados por Yasuhara (16), a grande maioria recebeu IGIV (81%), ácido acetilsalicílico (67,3%) e corticoides (63,6%), além de imunomoduladores.

Os dados de revisão sistemática com metaanálise publicados por Toraih *et al* (15 estudos, 318 pacientes) revelaram necessidade de cuidados intensivos em 73,7% dos casos, com 37,9% requerendo ventilação mecânica. IGIV e corticoides foram utilizados, respectivamente, em 87,7% e 56,9% dos casos. Anticoagulantes, foram prescritos em 67% dos pacientes (52). A compilação de dados metaanalíticos de 270 pacientes com SIMS (24 estudos europeus ou americanos) demonstrou tratamento preferencial com IGIV, corticoides, anticoagulantes e agentes inotrópicos (53).

Postula-se que pacientes com DK ou SIMS de fenótipo predominantemente Th17 sejam mais refratários à IGIV, requerendo estratégias imunomoduladoras diferenciadas (43). A utilização de células-tronco mesenquimais no tratamento da SIMS foi recentemente aventada, com dados ainda muito iniciais (54).

Como complemento, resumizamos aqui os preceitos gerais de tratamento da SIMS advindos do *American College of Rheumatology*: suporte cardiorrespiratório intensivo; drogas vasoativas e inotrópicas; imunomodulação com IGIV e corticoterapia; para casos refratários, anticorpos monoclonais contra interleucina 1 (anakinra) ou contra o fator de necrose tumoral (infiximabe). Em pacientes com alterações de d-dímeros e fibrinogênio, anticoagulantes em doses profiláticas podem ser utilizados. Pacientes

com SIMS e trombose devem permanecer anticoagulados por pelo menos três meses, enquanto aqueles com síndrome antifosfolípide requerem anticoagulação contínua (55).

TÓPICOS DE DISCUSSÃO

1. A exposição prévia ao SARS-CoV-2 eventualmente se associa a várias doenças autoimunes (síndrome antifosfolípide, citopenias autoimunes, síndrome de Guillain-Barré), mas também a doenças hiperinflamatórias, com a DK e a SIMS. Nas últimas, predominam a hiperatividade do sistema inato e os efeitos sistêmicos de citocinas proinflamatórias (1,2). A SIMS, por definição, é considerada uma afecção sistêmica reativa, temporalmente associada à COVID-19 prévia.

2. Os primeiros oito casos de SIMS pós-COVID-19 foram descritos na Inglaterra em maio de 2020. A doença se manifestou algumas semanas após o quadro viral agudo, com febre, gastroenteropatia, manifestações DK-símile e, de forma chamativa, hipotensão, miocardiopatia e choque. A frequência e a magnitude da miocardite, assim como a presença universal de choque vasoplégico, alçaram atenção para uma síndrome que diferia da DK clássica (7).

3. Dada a descrição recente da enfermidade, os critérios diagnósticos da SIMS são apenas propositivos. Os critérios da WHO (10), os mais aceitos e talvez os mais práticos, incluem manifestações cutâneo-mucosas da DK como um dos cinco preceitos para SIMS, compactuando com uma interface entre as duas afecções. A obrigatoriedade adicional de gastroenteropatia, hipotensão ou choque, coagulopatia e cardiopatia (10) é uma tentativa de definir a SIMS de uma maneira mais clara.

A interface DK-SIMS, entretanto, pode ser bastante complexa. Pacientes com COVID-19 prévia, manifestações cutâneo-mucosas DK-símile e coronariopatia poderão ser classificados igualmente como tendo DK (pelos critérios das Ligas Europeias) (24) ou SIMS pela WHO (10); se os critérios utilizados para DK forem os da AHA (23), que não incluem coronarite, estes mesmos pacientes estariam classificados no espectro único da SIMS (10).

De outra forma, alguns pacientes, como os reportados por Whittaker *et al* (18), apresentam histórico de COVID-19 e critérios clássicos para DK pela AHA (23) na ausência de coronariopatia; neste contexto, a nomenclatura pode ser polêmica (DK pós-COVID-19 ou SIMS?). Se a SIMS é uma variante atípica de DK ou uma síndrome nova, com características clínicas e patogênicas próprias, é uma questão em aberto. As sobreposições DK-SIMS, nebulosas, demandam elucidação clínica.

4. O acometimento de crianças acima de cinco anos e adolescentes, o predomínio em afrodescendentes e hispânicos, e a alta frequência de manifestações digestivas, coagulopatia, choque e miocardiopatia (aliados a uma ocorrência mais rara de coronarite) são achados úteis na diferenciação da SIMS com a DK (5, 9).

5. Os critérios para SIMS (10 - 12) são uniformes quanto à idade limítrofe para diagnóstico (final da segunda década de vida, corroborando uma conotação pediátrica para a enfermidade). A afecção, até o momento, foi muito raramente reportada em adultos (8).

6. Considerando-se que a SIMS é uma condição pós-viral (ou reativa), uma testagem positiva para o SARS-CoV-2 não é, pelos critérios vigentes (10 - 12), condição essencial para o diagnóstico. Em compilação de dados numericamente robustos, aproximadamente um terço dos pacientes com SIMS testou negativo para SARS-CoV-2 no momento do diagnóstico (4). A documentação laboratorial de COVID-19 prévia, entretanto, é de grande relevância (3, 4).

7. O diagnóstico diferencial da SIMS é amplo, incluindo causas infecciosas (como estafilo e estreptococcemias) e afecções autoinflamatórias como a síndrome da ativação macrofágica e as formas sistêmicas de artrite reumatóide, além da DK (5,9). Considerando-se a urgência no diagnóstico destas enfermidades (principalmente a sepse), a SIMS pode ser considerada um diagnóstico de exclusão.

8. Embora mecanismos de mimica molecular (3) e formação de imunocomplexos (40) possam estar envolvidos na imunopatogênese da SIMS, a hiperativação pós-viral da imunidade celular

é provavelmente o mecanismo mais relevante. Em indivíduos com provável propensão genética, o SARS-CoV-2 funcionaria como um adjuvante capaz de induzir ativação macrófaga e acentuada produção de interferons (36-39); a decorrente hiperexpressão dos perfis Th1 e Th17 é representativa de um estado hiperimune mais celular do que humoral (43). É plausível que novos estudos apoiem a conceituação da SIMS como interferonopatia, com as devidas implicações terapêuticas.

9. Em decorrência da hiperexpressão de interferons, a presença de leucocitose, neutrofilia e linfopenia caracteriza o hemograma de pacientes com SIMS; a linfopenia, como exemplo, é bem mais frequente do que na DK (38). Níveis elevados de proteína C-reativa e de ferritina são compatíveis com o estado hiperinflamatório, enquanto uma elevação significativa de d-dímeros pode ser preditiva para coagulação intravascular disseminada ou eventos trombóticos (5, 9).

10. O tratamento da SIMS é altamente dependente de cuidados adequados de terapia intensiva. Dada a alta prevalência de cardiopatia e choque, o suporte mecânico para circulação e ventilação, assim como o uso de inotrópicos e drogas vasoativas, são essenciais. Corticóides estão indicados como terapêutica-padrão. A IGIV, embora mais eficaz na DK, foi utilizada na maioria dos estudos de SIMS publicados até o momento, assim como anticoagulantes (55). Em casos de envolvimento multissistêmico refratário, anticorpos monoclonais contra interleucina 1, fator de necrose tumoral ou interleucina 6 são recomendáveis (51, 55).

CONSIDERAÇÕES FINAIS

A SIMS temporalmente associada à COVID-19 é uma nova e intrigante afecção na prática pediátrica. A partir da descrição inicial, em maio de 2020, a literatura se avoluma rapidamente. Trata-se de uma enigmática síndrome hiperinflamatória pós-viral, interferon-dependente, com manifestações multiorgânicas graves. A SIMS é, certamente, um campo aberto à pesquisa translacional e clínica.

As sobreposições clínicas da SIMS com a DK e outras doenças sistêmicas são instigantes, e os

critérios diagnósticos ainda não são consensuais. A ocorrência em crianças acima de cinco anos (sobretudo em raças negras e hispânicas), e a chamativa prevalência de gastroenteropatia, miocardiopatia e choque são achados cardinais. Cuidados de terapia intensiva, corticoides, IGIV e anticoagulantes compõem as estratégias terapêuticas mais aceitas. Pendências na imunopatogênese, na definição de critérios diagnósticos e na padronização de tratamento deverão ser resolvidas em breve futuro.

NOTAS

Apoio financeiro

Este estudo não recebeu apoio financeiro de fontes externas.

Declaração de conflito de interesses

Os autores declaram não haver conflitos de interesses relevantes ao conteúdo deste estudo.

Contribuições dos autores

Todos os autores fizeram contribuições substanciais para concepção, ou delineamento, ou aquisição, ou análise ou interpretação de dados; e redação do trabalho ou revisão crítica; e aprovação final da versão para publicação.

Disponibilidade dos dados e responsabilidade pelos resultados

Todos os autores declaram ter tido total acesso aos dados obtidos e assumem completa responsabilidade pela integridade destes resultados.

REFERÊNCIAS

- Rodríguez Y, Novelli L, Rojas M, De Santis M, Acosta-Ampudia Y, Monsalve DM, et al. Autoinflammatory and autoimmune conditions at the crossroad of COVID-19. *J Autoimmun.* 2020;114:102506. <https://doi.org/10.1016/j.jaut.2020.102506>
- Dotan A, Muller S, Kanduc D, David P, Halpert G, Shoenfeld Y. The SARS-CoV-2 as an instrumental trigger of autoimmunity. *Autoimmun Rev.* 2021;20(4):102792. <https://doi.org/10.1016/j.autrev.2021.102792>

3. Panaro S, Marco Cattalini M. The spectrum of manifestations of severe acute respiratory syndrome-coronavirus 2 (SARS-CoV2) Infection in Children: What we can learn from multisystem inflammatory syndrome in children (MIS-C) *Front Med (Lausanne)*. 2021;8:747190. <https://doi.org/10.3389/fmed.2021.747190>
4. Radia T, Williams N, Agrawal P, Harman K, Weale J, Cook J, et al. Multi-system inflammatory syndrome in children & adolescents (MIS-C): a systematic review of clinical features and presentation. *Paediatr Respir Rev*. 2021;38:51-7. <https://doi.org/10.1016/j.prrv.2020.08.001>
5. Henderson LA, Canna SW, Friedman KG, Gorelik M, Lapidus SK, Bassiri H, et al. American College of Rheumatology Clinical guidance for multisystem inflammatory syndrome in children associated with SARS-CoV-2 and hyperinflammation in pediatric COVID-19: version 1. *Arthritis Rheumatol*. 2020;72(11):1791-805. <https://doi.org/10.1002/art.41454>
6. Middelburg JG, Crijnen TEM, D'Antiga L, Verdoni L, Chikermane A, Garg P, et al. Association of Ethnicity With Multisystem Inflammatory Syndrome in Children Related to SARS-CoV-2 Infection: An International Case-Referent Study. *Front Pediatr*. 2021;9:707650. <https://doi.org/10.3389/fped.2021.707650>
7. Riphagen S, Gomez X, Gonzalez-Martinez C, Wilkinson N, Theocharis P. Hyperinflammatory shock in children during COVID-19 pandemic. *Lancet*. 395(10237):1607-8. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)31094-1](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)31094-1)
8. Morris SB, Schwartz NG, Patel P, Abbo L, Beauchamps L, Balan S, et al. Case Series of Multisystem Inflammatory Syndrome in Adults Associated with SARS-CoV-2 Infection - United Kingdom and United States, March-August 2020. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2020;69(40):1450-6. <https://doi.org/10.15585/mmwr.mm6940e1>
9. Esposito S, Principi N. Multisystem inflammatory syndrome in children related to SARS-CoV-2. *Paediatr Drugs*. 2021;23(2):119-29. <https://doi.org/10.1007/s40272-020-00435-x>
10. World Health Organization (WHO). Multisystem inflammatory syndrome in children and adolescents with COVID-19. Scientific brief. May 2020 [Citado 2021 dez 12]. Disponível em: <https://www.who.int/publications/i/item/multisystem-inflammatory-syndrome-in-children-and-adolescents-with-covid-19>
11. Royal College of Paediatrics and Child Health (RCPCH). Guidance: Paediatric multisystem inflammatory syndrome temporally associated with COVID-19 (PIMS). May 2020 [Citado 2022 jan 07]. Disponível em: <https://www.rcpch.ac.uk/sites/default/files/2020-05/COVID-19-Paediatric-multisystem-%20inflammatory%20syndrome-20200501.pdf>
12. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Multisystem inflammatory syndrome in children (MIS-C) associated with coronavirus disease 2019 (COVID-19). 14 May 2020 [Citado 2022 jan 07]. Disponível em: <https://emergency.cdc.gov/han/2020/han00432.asp>
13. Godfred-Cato S, Bryant B, Leung J, Conklin L, Abrams J, Roguski K, et al. COVID-19-associated multisystem inflammatory syndrome in children - United States, March-July 2020. *MMWR. Morbidity and Mortality Weekly Report*. 2020;69(32):1074-80. <http://dx.doi.org/10.15585/mmwr.mm6932e2>
14. Ayusawa M, Sonobe T, Uemura S, Ogawa S, Nakamura Y, Kiyosawa N, et al. Revision of diagnostic guidelines for Kawasaki disease (the 5th revised edition). *Pediatr Int*. 2005;47(2):232-4. <https://doi.org/10.1111/j.1442-200X.2005.02033.x>
15. Hoste L, Van Paemel R, Haerynck F. Multisystem inflammatory syndrome in children related to COVID-19: a systematic review. *Eur J Pediatr*. 2021;180(7):2019-34. <https://doi.org/10.1007/s00431-021-03993-5>
16. Yasuhara J, Watanabe K, Takagi H, Sumitomo N, Kuno T. COVID-19 and multisystem inflammatory syndrome in children: A systematic review and meta-analysis. *Pediatr Pulmonol*. 2021;56(5):837-48. <https://doi.org/10.1002/ppul.25245>
17. Zou H, Lu J, Liu J, Wong JH, Cheng S, Li Q, et al. Characteristics of pediatric multi-system inflammatory syndrome (PMIS) associated with COVID-19: a meta-analysis and insights into pathogenesis. *Int J Infect Dis*. 2021;102:319-26. <https://doi.org/10.1016/j.ijid.2020.11.145>
18. Whittaker E, Bamford A, Kenny J, Kafrou M, Jones CE, Shah P, et al. Clinical characteristics of 58 children with a pediatric inflammatory multisystem syndrome temporally associated with SARS-CoV-2. *JAMA*. 2020;324(3):259-69. <https://doi.org/10.1001/jama.2020.10369>
19. Nepal G, Shrestha GS, Rehrig JH, Gajurel BP, Ojha R, Agrawal A, et al. Neurological manifestations of COVID-19 associated multi-system inflammatory syndrome in children: a systematic review and meta-analysis. *J Nepal Health Res Council*. 2021;19(1):10-8. <https://doi.org/10.33314/jnhrc.v19i1.3410>
20. Kawasaki T. Acute febrile mucocutaneous syndrome with lymphoid involvement with specific desquamation of the fingers and toes in children. *Arerugi* 1967;16(3):178-222.
21. Modesti AM, Plewa MC. Kawasaki Disease. [Updated 2021 Nov 7]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; [Citado 2022 jan 07]. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK537163/>
22. Kam KQ, Ong JS, Lee JH. Kawasaki disease in the COVID-19 era: a distinct clinical phenotype? *Lancet Child Adolesc Health*. 2020;4(9):642-3. [https://doi.org/10.1016/S2352-4642\(20\)30207-8](https://doi.org/10.1016/S2352-4642(20)30207-8)
23. American Heart Association. Kawasaki Disease. Last reviewed May 2017. [Citado 2022 jan 07]. Disponível em: <https://www.heart.org/en/health-topics/kawasaki-disease>

24. Ozen S, Ruperto N, Dillon MJ, Bagga A, Barron K, Davin JC, et al. EULAR/PRES endorsed consensus criteria for the classification of childhood vasculitides. *Ann Rheum Dis* 2006;65(7):936-41. <https://doi.org/10.1136/ard.2005.046300>
25. Castro PA, Urbano LM, Costa IM. Kawasaki disease. *An Bras Dermatol* 2009;84(4):317-29. <https://doi.org/10.1590/s0365-05962009000400002>
26. Cattalini M, Paolera SD, Zunica F, Bracaglia C, Giangreco M, Verdoni L, et al. Defining Kawasaki disease and pediatric inflammatory multisystem syndrome-temporally associated to SARS-CoV-2 infection during SARS-CoV-2 epidemic in Italy: results from a national, multi-center survey. *Pediatr Rheumatol Online J*. 2021;19:29. <https://doi.org/10.1186/s12969-021-00511-7>
27. Zhang QY, Xu BW, Du JB. Similarities and differences between multiple inflammatory syndrome in children associated with COVID-19 and Kawasaki disease: clinical presentations, diagnosis, and treatment. *World J Pediatr*. 2021;17(4):335-40. <https://doi.org/10.1007/s12519-021-00435-y>
28. Cherqaoui B, Koné-Paut I, Yager H, Le Bourgeois F, Piram M. Delineating phenotypes of Kawasaki disease and SARS-CoV-2-related inflammatory multisystem syndrome: a French study and literature review. *Rheumatology (Oxford)*. 2021;60(10):4530-7. <https://doi.org/10.1093/rheumatology/keab026>
29. Ramcharan T, Nolan O, Lai CY, Prabhu N, Krishnamurthy R, Richter AG, et al. Paediatric Inflammatory Multisystem Syndrome: temporally associated with SARS-CoV-2 (PIMS-TS): cardiac features, management and short-term outcomes at a UK Tertiary Paediatric Hospital. *Pediatr Cardiol*. 2020;41(7):1391-401. <https://doi.org/10.1007/s00246-020-02391-2>
30. Berardicurti O, Conforti A, Ruscitti P, Cipriani P, Giacomelli R. The wide spectrum of Kawasaki-like disease associated with SARS-CoV-2 infection. *Expert Rev Clin Immunol*. 2020;16(12):1205-15. <https://doi.org/10.1080/1744666X.2021.1847643>
31. Tanner T, Wahezi DM. Hyperinflammation and the utility of immunomodulatory medications in children with COVID-19. *Paediatr Respir Rev*. 2020; 35:81-7. <https://doi.org/10.1016/j.prrv.2020.07.003>
32. European Centre for Disease Prevention and Control (ECDC). Rapid risk assessment: Paediatric inflammatory multisystem syndrome and SARS-CoV-2 infection in children. 15 May 2020 [Citado 2022 jan 07]. Disponível em: <https://www.ecdc.europa.eu/sites/default/files/documents/covid-19-risk-assessment-paediatric-inflammatory-multisystem-syndrome-15-May-2020.pdf>
33. Sardu C, Gambardella J, Morelli MB, Wang X, Marfella R, Santulli G, et al. Hypertension, thrombosis, kidney failure, and diabetes: is COVID-19 an endothelial disease? A comprehensive evaluation of clinical and basic evidence. *J Clin Med*. 2020;9(5):1417. <https://doi.org/10.3390/jcm9051417>
34. Sperotto F, Friedman KG, Son MB, VanderPluym C, Newburger JW, Dionne A. Cardiac manifestations in SARS-CoV-2-associated multisystem inflammatory syndrome in children: a comprehensive review and proposed clinical approach. *Eur J Pediatr*. 2020;180(2):307-22. <https://doi.org/10.1007/s00431-020-03766-6>
35. Nakra NA, Blumberg DA, Herrera-Guerra A, Lakshminrusimha S. Multi-system inflammatory syndrome in children (MIS-C) following SARS-CoV-2 infection: review of clinical presentation, hypothetical pathogenesis, and proposed management. *Children* 2020;7(7):69. <https://doi.org/10.3390/children7070069>
36. Junior HS, Sakano TM, Rodrigues RM, Eisenkraft AP, Lemos de Carvalho PE, Schvarstman C, et al. Multisystem inflammatory syndrome associated with COVID-19 from the pediatric emergency physician's point of view. *J Pediatr (Rio J)*. 2020; 97(2):140-59. <https://doi.org/10.1016/j.jped.2020.08.004>
37. Esteve-Sole A, Anton J, Pino-Ramirez RM, Sanchez-Manubens J, Fumadó V, Fortuny C, et al. Similarities and differences between the immunopathogenesis of COVID-19-related pediatric multisystem inflammatory syndrome and Kawasaki disease. *J Clin Invest*. 2021;131(6):e144554. <https://doi.org/10.1172/JCI144554>
38. Sharma C, Ganigara M, Galeotti C, Burns J, Berganza MF, Hayes DA, et al. Multisystem inflammatory syndrome in children and Kawasaki disease: a critical comparison. *Nat Rev Rheumatol* 2021;17(12):731-48. <https://doi.org/10.1038/s41584-021-00709-9>
39. Dhar D, Dey T, Samim MM, Padmanabha G, Chatterjee A, Naznin P, et al. Systemic inflammatory syndrome in COVID-19-SISCOV study: systematic review and meta-analysis. *Pediatr Res*. 2021;18:1-16. <https://doi.org/10.1038/s41390-021-01545-z>
40. Jiang L, Tang K, Levin M, Irfan O, Morris SK, Wilson K, et al. COVID-19 and multisystem inflammatory syndrome in children and adolescents. *Lancet Infect Dis*. 2020;20(11):276-88. [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(20\)30651-4](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(20)30651-4)
41. Graciano-Machuca O, Villegas-Rivera G, López-Pérez I, Macías-Barragán J, Sifuentes-Franco S. Multisystem Inflammatory Syndrome in Children (MIS-C) following SARS-CoV-2 infection: role of oxidative stress. *Front Immunol*. 2021;12:723654. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2021.723654>
42. Galeotti C, Bayry J. Autoimmune and inflammatory diseases following COVID-19. *Nat Rev Rheumatol*. 2020;16(18):413-4. <https://doi.org/10.1038/s41584-020-0448-7>
43. Chen MR, Kuo HC, Lee YJ, Chi H, Li SC, Lee HC, et al. Phenotype, susceptibility, autoimmunity, and immunotherapy between Kawasaki disease and Coronavirus Disease-19 associated multisystem inflammatory syndrome in children. *Front Immunol*. 2021;12:632890. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2021.632890>

44. Kabeerdoss J, Paliana RK, Karkhele R, Kumar S, Danda D, Singh S. Severe COVID-19, multisystem inflammatory syndrome in children, and Kawasaki disease: immunological mechanisms, clinical manifestations and management. *Rheumatol Int.* 2021;41(1):19-32. <https://doi.org/10.1007/s00296-020-04749-4>

45. Irfan O, Muttalib F, Tang K, Jiang L, Lassi ZS, Bhutta Z. Clinical characteristics, treatment and outcomes of paediatric COVID-19: a systematic review and meta-analysis *Arch Dis Child.* 2021;106(5):440-8. <https://doi.org/10.1136/archdischild-2020-321385>

46. Wang JG, Zhong ZJ, Li M, Fu J, Su YH, Ping YM, et al. Coronavirus Disease 2019-related multisystem inflammatory syndrome in children: a systematic review and meta-analysis. *Biochem Res Int.* 2021;5596727. <https://doi.org/10.1155/2021/5596727>

47. Dhar D, Treshita D, Samin MM, Hansashree Padmanabha, Chatterjee A, Naznin P, et al. Systemic inflammatory syndrome in COVID-19-SISCoV study: systematic review and meta-analysis. *Pediatr Res.* 2021;18;1-16. <https://doi.org/10.1038/s41390-021-01545-z>

48. Dufort EM, Koumans EH, Chow EJ, Rosenthal EM, Muse A, Rowlands J, et al. Multisystem inflammatory syndrome in children in New York State. *N Engl J Med.* 2020; 383(4):347-58. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2021756>

49. Jonat B, Gorelik M, Boneparth A, Geneslaw AS, Zachariah P, Shah A, et al. Multisystem inflammatory syndrome in children associated with Coronavirus disease 2019 in a Children's Hospital in New York City: patient characteristics and an institutional protocol for evaluation, management, and follow-up. *Pediatr Crit Care Med.* 2021; 22(3):178-91. <https://doi.org/10.1097/PCC.0000000000002598>

50. Garcia-Salido A, de Carlos Vicente JC, Hofheinz SB, Ramirez JB, Barrio MS, Gordillo IL, et al. Severe manifestations of SARS-CoV-2 in children and adolescents: from COVID-19 pneumonia to multisystem inflammatory syndrome: a multicentre study in pediatric intensive care units in Spain. *Crit Care.* 2020;24(1):666. <https://doi.org/10.1186/s13054-020-03332-4>

51. Sood M, Sharma S, Sood I, Sharma K, Kaushik A. Emerging evidence on multisystem inflammatory syndrome in children associated with SARS-CoV-2 infection: a systematic review with meta-analysis. *SN Compr Clin Med.* 2021;7:1-10. <https://doi.org/10.1007/s42399-020-00690-6>

52. Toraih EA, Hussein MH, Elshazli RM, Kline A, Munshi R, Sultana N, et al. Multisystem inflammatory syndrome in pediatric COVID-19 patients: a meta-analysis. *World J Pediatr.* 2021;17(2):141-51. <https://doi.org/10.1007/s12519-021-00419-y>

53. Tang Y, Weiguo L, Baskota M, Zhou Q, Fu Z, Luo Z, et al. Multisystem inflammatory syndrome in children during the coronavirus disease 2019 (COVID-19) pandemic: a systematic review of published case studies. *Transl Pediatr.* 2021;10(1):121-35. <https://doi.org/10.21037/tp-20-188>

54. Suksatan W, Chupradit S, Yumashev AV, Ravali S, Shalaby MN, Mustafa YF, et al. Immunotherapy of multisystem inflammatory syndrome in children (MIS-C) following COVID-19 through mesenchymal stem cells. *Int Immunopharmacol.* 2021;101(Pt B):108217. <https://doi.org/10.1016/j.intimp.2021.108217>

55. Henderson LA, Canna SW, Friedman KG, Gorelik M, Lapidus, SK, Bassiri, H, et al. American College of Rheumatology Clinical Guidance for multisystem inflammatory syndrome in children associated with SARS-CoV-2 and hyperinflammation in pediatric COVID-19: Version 1. *Arthritis Rheumatol.* 2020;72(11):1791-805. <https://doi.org/10.1002/art.41454>

Minicurriculum dos autores

Henrique Luiz Staub

Médico Reumatologista, Doutor em Clínica Médica/Reumatologia, Professor Adjunto de Reumatologia e Imunologia Clínica da Escola de Medicina da Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul (PUCRS), Porto Alegre, Brasil.

Lia Portella Staub

Estudante de Medicina, Escola de Medicina da Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul (PUCRS), Porto Alegre, Brasil.

ENDEREÇO PARA CORRESPONDÊNCIA:

Henrique Luiz Staub

henrique.staub@pucrs.br

Escola de Medicina - Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul

Av. Ipiranga, 6.681, Prédio 12, 2º andar- Partenon.

Porto Alegre, RS - Brasil. CEP 90619-900

Telefone: (51) 993145485

Os textos deste artigo foram revisados pela Poá Comunicação e submetidos para validação das autoras antes da publicação.