

## ARTIGO DE REVISÃO

**Síndrome inflamatória multissistêmica em crianças e adolescentes com COVID-19: uma revisão de literatura***Multisystemic inflammatory syndrome in children and adolescents with COVID-19: a literature review**Síndrome inflamatorio multisistémico en niños y adolescentes con COVID-19: una revisión de la literatura*

Ariane Teixeira Volpat,<sup>1</sup> Elisa Mileni de Sá Gomes,<sup>2</sup> Emmanuelle Tavares Cunha,<sup>2</sup> Haliny Matos Vilaça,<sup>1</sup> Larissa Barroso Mayrink,<sup>2</sup> Larissa Veloso Hilarino,<sup>2</sup> Márcia Regina de Assis Guimarães,<sup>1</sup> Taynah Regianni Furtado Pereira,<sup>2</sup> Marcos Paulo Guimarães,<sup>2</sup> Patryk Marques da Silva Rosa,<sup>2</sup> Ana Luiza Ribeiro Campos,<sup>2</sup> Bruna Oliveira Cândido,<sup>1</sup> Isabela Lima de Oliveira,<sup>1</sup> Gabriel Henrique Vasconcelos Nascimento,<sup>1</sup> Nayara Bruna Germano,<sup>1</sup> Rafael Lucas Cecílio Mendes,<sup>2</sup> André Luiz Alvim.<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Centro Universitário UNA, Contagem, MG, Brasil.

<sup>2</sup>Centro Universitário de Belo Horizonte, UniBH, MG, Brasil.

Recebido em: 30/07/2020

Aceito em: 13/09/2020

Disponível online: 13/09/2020

## Autor correspondente:

Larissa Barroso Mayrink

larissabmayrink@gmail.com

## RESUMO

**Objetivo:** Analisar como a literatura científica descreve a síndrome inflamatória multissistêmica em crianças e adolescentes com COVID-19. **Método:** Trata-se de uma revisão narrativa realizada no período de fevereiro a julho de 2020. Os seguintes descritores foram utilizados na pesquisa: “COVID-19”, “Coronavirus disease”, “Kawasaki syndrome”, “Multisystem Inflammatory Syndrome”. **Resultados:** Os artigos evidenciaram que a síndrome inflamatória multissistêmica passou a ser mais observada devido às suas manifestações clássicas. Destacam-se sinais laboratoriais como neutrofilia, linfopenia, fibrinogênio reduzido, PCR e D-dímero elevados, ferritina alterada e hipoalbuminemia, sendo estes os achados inflamatórios presentes na maioria dos pacientes pediátricos que manifestaram a síndrome. O tratamento de suporte é recomendado para apresentação leve ou moderada da doença, principalmente em casos de deterioração clínica ou doença grave. **Conclusão:** A manifestação de uma síndrome inflamatória multissistêmica em pacientes pediátricos ainda é pouco frequente, com escassos relatos e estudos no meio científico.

**Descritores:** COVID-19; Coronavirus disease; Kawasaki syndrome; Multisystem Inflammatory Syndrome.

## ABSTRACT

**Objective:** To analyze how the scientific literature describes multisystemic inflammatory syndrome in children and adolescents with COVID-19. **Method:** This is a narrative review carried out from February to July 2020. The following descriptors were used in the research: “COVID-19”, “Coronavirus disease”, “Kawasaki syndrome”, “Multisystem Inflammatory Syndrome”. **Results:** The articles showed that the presentation of multisystemic inflammatory syndrome started to be more observed due to its classic manifestations. Laboratory signs such as neutrophilia, lymphopenia, reduced fibrinogen, elevated CRP and D-dimer, altered ferritin and hypoalbuminemia stand out, these being the inflammatory findings present in most pediatric patients who manifested the syndrome. Supportive treatment is recommended for mild or moderate presentation of the disease, especially in cases of clinical deterioration or severe illness. **Conclusion:** The manifestation of a multisystemic inflammatory syndrome in pediatric patients is still infrequent, with few reports and studies in the scientific community.

**Descriptors:** COVID-19; Coronavirus disease; Kawasaki syndrome; Multisystem Inflammatory Syndrome.

## RESUMEN

**Objetivo:** Analizar cómo la literatura científica describe el síndrome inflamatorio multisistémico en niños y adolescentes con COVID-19. **Método:** Esta es una revisión narrativa llevada a cabo de febrero a julio de 2020. Se utilizaron los siguientes descriptores en la investigación: "COVID-19", "Enfermedad por coronavirus", "Síndrome de Kawasaki", "Síndrome inflamatorio multisistémico". **Resultados:** Los artículos mostraron que la presentación del síndrome inflamatorio multisistémico comenzó a observarse más debido a sus manifestaciones clásicas. Se destacan signos de laboratorio como neutrofilia, linfopenia, fibrinógeno reducido, PCR elevada y dímero D, ferritina alterada e hipoalbuminemia, siendo estos los hallazgos inflamatorios presentes en la mayoría de los pacientes pediátricos que manifestaron el síndrome. Se recomienda el tratamiento de apoyo para la presentación leve o moderada de la enfermedad, especialmente en casos de deterioro clínico o enfermedad grave. **Conclusión:** La manifestación de un síndrome inflamatorio multisistémico en pacientes pediátricos aún es infrecuente, con pocos informes y estudios en la comunidad científica.

**Descritores:** COVID-19; Coronavirus disease; Kawasaki syndrome; Multisystem Inflammatory Syndrome.

## INTRODUÇÃO

Relatou-se, no dia 12 de dezembro de 2019 em Wuhan na China, o primeiro caso de Coronavírus Disease 2019 (COVID-19).<sup>1</sup> Inicialmente, a doença se manifestou como pneumonia de causa desconhecida em adultos.<sup>2</sup> Atualmente, sabe-se que a COVID-19 apresenta um acometimento multisistémico e pode se manifestar em crianças, jovens e idosos, mesmo que com respostas e intensidades distintas. Apesar de se manifestar em qualquer faixa etária, a doença tem demonstrado impacto consideravelmente grave em indivíduos acima de 60 anos e portadores de comorbidades clínicas.<sup>3</sup> De acordo com a Universidade Johns Hopkins, já foram confirmados no mundo 12.573.041 casos de COVID-19 e 561.865 mortes até 11 de julho de 2020, tornando-se o mais grave problema de saúde pública desta geração, sendo oficialmente declarado como uma pandemia em 11 de março de 2020.<sup>3-4</sup>

O vírus foi inicialmente encontrado em um exame de lavado broncoalveolar de três pacientes com COVID-19. O SARS-CoV 2, como é conhecido o microrganismo, é classificado como um  $\beta$ -Corona, sendo uma classe composta por RNA vírus e que possui em sua superfície proteínas *Spike*. Esse vírus é capaz de se ligar a enzima conversora de angiotensina 2 (ECA2), usando desse receptor protéico presente na membrana celular para infectar a célula. A partir desse contato entre o vírus e a célula, a membrana celular infectada adquire um novo arranjo estrutural, agora contendo as proteínas *Spike* do vírus. Esse rearranjo permite o reconhecimento por mecanismos apresentadores de antígenos, levando a liberação acentuada de citocinas e células imunes que, por fim, podem gerar a um comprometimento de órgãos como pulmões e coração.<sup>5</sup>

Em análise à faixa etária pediátrica, foram notificadas, no final do mês de abril de 2020 após a emissão de um alerta pela Sociedade de Pediatria do Reino Unido, manifestações clínicas condizentes com o quadro de infecção por SARS-CoV 2. Essa condição foi associada a pacientes com a COVID-19, sendo classificada como uma síndrome inflamatória multissistêmica, de sintomatologia semelhante à Doença de Kawasaki e síndrome do choque tóxico.<sup>6</sup> Após o alerta emitido pelo Reino Unido, outros países como a Itália e os Estados Unidos também passaram a identificar tais casos.

A definição da síndrome como multissistêmica se dá pela presença da ECA2 em diferentes partes do organismo, como o pulmão, até então o mais evidenciado, os rins e o coração. Além disso, a enzima tem uma expressão mais branda em áreas como o cólon e o fígado. Contudo, mesmo que a ECA2 seja considerada a principal via de infecção do SARS-CoV-2, é importante questionar a existência de outros receptores celulares para o vírus.<sup>7</sup>

Até então, é aceito pela sociedade científica o fato de a doença ser menos frequente na população mais jovem e, quando se apresenta, se manifesta, na maioria das vezes, de forma mais branda, podendo até ocorrer de forma assintomática.<sup>7</sup> Uma possível explicação para tal cenário pode se relacionar à fisiopatologia da doença, no que tange sua associação com a enzima conversora de angiotensina 2 (ECA2). Destaca-se que a ECA2 em crianças é imatura em comparação às de adultos, tendo assim, menor afinidade com o vírus, além de pacientes pediátricos apresentarem menor expressão da enzima quando se trata de seu aparelho respiratório, o que pode explicar o acometimento mais ameno da doença a nível pulmonar nessa faixa etária.<sup>2</sup>

Estudo descreveu preliminarmente a presença de uma resposta hiperinflamatória decorrente da infecção pelo SARS-CoV-2 na população pediátrica, demonstrando alterações nas artérias coronárias característica da doença de Kawasaki em um dos casos analisados. Além disso, observou alguns pacientes pediátricos hospitalizados que apresentavam manifestações clínicas e achados laboratoriais compatíveis com a síndrome de Kawasaki completo ou incompleto, acompanhado ou não de choque. Alguns pacientes com síndrome de Kawasaki prévia apresentaram maiores acometimentos cardíacos em decorrência da infecção por SARS-CoV-2, sendo associados à incidência de manifestação grave da doença Kawasaki-like ou Kawasaki-símile.<sup>3</sup>

Com isso, é perceptível que ainda há muitas variáveis a serem estudadas acerca do acometimento de crianças e adolescentes com a chamada síndrome inflamatória multissistêmica. Existem diversos aspectos a serem considerados, por exemplo, a resposta distinta do vírus quando se trata de crianças e adolescentes,<sup>2,3,7</sup> além de ser necessário levar em conta que, por ser um cenário substancialmente novo, ainda há muito lacunas sobre o assunto e, assim, tais descobertas podem complementar o que já se sabe ou até mesmo refutar aquilo que se tem como verdade atualmente.

Apesar de ser considerada uma doença nova, com diversas incertezas e desafios para os pesquisadores e profissionais da saúde, esta revisão de literatura justifica-se por apresentar evidências científicas disponíveis relacionadas às repercussões clínicas na saúde da criança e do adolescente acometidos pela COVID-19. Dessa forma, será possível difundir maior conhecimento acerca da síndrome inflamatória multissistêmica em crianças e adolescentes nessa circunstância.

Objetivou-se, portanto, analisar como a literatura científica descreve a síndrome inflamatória multissistêmica em crianças e adolescentes com COVID-19.

## MÉTODOS

Realizou-se uma revisão narrativa da literatura, por meio do levantamento de publicações indexadas nas plataformas Scientific Electronic Library Online (SciELO) e PubMed. Além disso, foram analisados manuais e protocolos relacionados à temática. A delimitação temporal incluiu os artigos elegíveis, no período de fevereiro a julho de 2020. Como estratégia de recuperação da informação científica, os seguintes descritores, em língua inglesa, foram considerados: "COVID-19", "Coronavirus disease", "Kawasaki syndrome", "Multisystem Inflam-

matory Syndrome”. Como critérios de exclusão, optou-se por artigos não relacionados à temática e que não estivesse disponível na íntegra *online*. Após avaliação dos critérios de elegibilidade e leitura flutuante dos estudos, os dados foram sistematizados em três categorias: i) o papel da enzima conversora de angiotensina 2 (ECA2) no processo inflamatório; ii) manifestações clínicas e laboratoriais e iii) tratamento de suporte recomendado para a síndrome inflamatória multissistêmica.

## RESULTADOS E DISCUSSÃO

### i) O papel da enzima conversora de angiotensina 2 (ECA2) no processo inflamatório

Uma das discussões mais relevantes sobre o acometimento da população mais jovem se dá pelo entendimento do por que a síndrome poder se manifestar em diversos sistemas. É um consenso entre os pesquisadores sobre o papel da enzima conversora de angiotensina 2 (ECA2) no processo infeccioso do vírus. No entanto, hipóteses sobre a existência de outros meios celulares precursores da infecção estão sendo levantadas, visando justificar o quadro multissistêmico da doença.<sup>1,4,5-8</sup>

Tem-se como fato a interação do SARS-CoV-2 com a ECA2. Apesar disso, ainda se discute sobre o que difere nessa interação quando tal processo ocorre em crianças e adolescentes. Além da imaturidade da enzima conversora de angiotensina 2 em jovens, levanta a hipótese de diferentes concentrações, potenciais ligações e, até mesmo, configurações morfológicas dessa enzima, quando comparada em adultos. Além disso, sugeriram também que a possibilidade das células epiteliais alveolares de crianças e adolescentes desenvolverem uma resposta mais branda ao vírus e, com isso menos prejudicial à ECA2, seria uma justificativa plausível para uma menor suscetibilidade de jovens ao SARS-CoV-2.<sup>2,7</sup>

No entanto, é preciso salientar que, como já dito, trata-se de um processo de descobertas e de mudanças. O papel da ECA2 nesse processo é reconhecido, mas ainda não foi bem limitado, de forma a esgotar suas variações, visto que também há modulações da mesma quando associada à comorbidades, levando ao agravamento dos quadros da doença, com sintomas característicos mais evidentes, independente da faixa etária.<sup>7</sup>

### ii) Manifestações clínicas e laboratoriais

Os sinais e sintomas mais comuns da infecção causada pelo SARS-CoV-2 são tosse, febre, coriza, dor de garganta e dificuldade para respirar. Esse quadro ainda pode evoluir para uma síndrome respiratória aguda, caracterizada pela presença de alguns desses sintomas: desconforto respiratório, pressão persistente no tórax, saturação de oxigênio menor do que 95% em ar ambiente e coloração azulada dos lábios ou rosto.<sup>6</sup> Entretanto, apesar das manifestações da COVID-19 em adultos serem mais próximas de uma síndrome gripal, nas crianças os sintomas frequentes foram febre, exantema, dor abdominal e diarreia.<sup>8,9</sup>

Apesar da maioria da população pediátrica se apresentar assintomática à infecção pelo COVID-19, a apresentação da síndrome inflamatória multissistêmica passou a ser mais observada devido às suas manifestações clássicas. A presença de sinais específicos descritos na Tabela 1 indicam o provável desenvolvimento dessa síndrome.<sup>2</sup> Além disso, evidenciou-se a similaridade entre tal quadro e a Doença de Kawasaki e choque, devido à apresentação sintomática comum entre essas patologias.

Diante disso, firmaram-se sinais laboratoriais que sugerem a síndrome inflamatória multissistêmica, tais como neutrofilia, linfopenia, fibrinogênio reduzido, PCR elevado, D-dímero elevado, ferritina elevada e hipoalbuminemia, sendo estes os achados inflamatórios presentes na maioria dos pacientes pediátricos que manifestaram a síndrome. Além disso,

**Tabela 1.** Sinais a serem observados em pacientes pediátricos para identificação e comprovação de síndrome multissistêmica, 2020.

#### Evidências para comprovação do desenvolvimento de síndrome inflamatória multissistêmica

Crianças e adolescentes entre 0 a 19 anos com febre por mais de 3 dias acompanhada de dois dos sintomas abaixo:

1. exantema ou conjuntivite não purulenta ou sinais de inflamação mucocutânea (orais, mãos ou pés);
2. hipotensão ou choque;
3. características de disfunção miocárdica, pericardite, valvulite ou anormalidades coronárias (incluindo sinais ecocardiográficos ou valores elevados de troponina/NT-proBNP);
4. evidência de coagulopatia (por PT, PTT, d-dímeros elevados); problemas gastrointestinais agudos (diarreia, vômitos ou dor abdominal);

E

valores elevados de marcadores de inflamação (VSG, PCR ou PCT);

E

nenhuma outra causa microbiana óbvia de inflamação, incluindo sepse bacteriana, síndrome de choque estafilocócico e estreptocócico;

E

evidência de COVID-19 (RT-PCR, teste antigênico ou sorologia positiva) ou provável contacto com pacientes com COVID-19.

\*Considerar esta síndrome em crianças com características típicas ou atípicas da Doença de Kawasaki ou da Síndrome de Choque Tóxico.

Fonte: Adaptado de Oviedo; Carvalho (2020).

a sintomatologia frequente contava com febre alta e persistente, necessidade de oxigênio e hipotensão arterial.<sup>8</sup>

A evolução para choque cardiogênico devido a hipotensão arterial associada a taquicardia foi relatada em pacientes que apresentaram a forma grave e disseminada da doença. Assim, os achados laboratoriais configuram-se como sinais de alertas para caso confirmado à origem infecciosa, sendo mais comum a constatação da presença de anticorpos.<sup>8</sup>

### iii) Tratamento de suporte recomendado para a síndrome inflamatória multissistêmica

Crianças e adolescentes com sintomatologia suspeita de síndrome inflamatória multissistêmica devem ser tratados para COVID-19, sendo essencial seguir os protocolos de manejo dessa doença e as diretrizes para antibioticoterapia empírica. Ademais, no tratamento se torna importante direcionar uma abordagem multidisciplinar precoce, com equipe de emergência, medicina intensiva, infectologia e reumatologia pediátricas para uma eficiente condução dos casos. Todos esses cuidados são fundamentais e indispensáveis para controle e manuseio dessa patologia que acomete diversos sistemas.<sup>8</sup>

O tratamento de suporte é recomendado para apresentação leve ou moderada da doença, principalmente em casos de deterioração clínica ou doença grave. Nesse quadro, faz-se necessária a transferência imediata do paciente para unidade de terapia intensiva pediátrica para melhor manejo e acompanhamento do paciente.<sup>8-10</sup>

As terapias antivirais e imunomoduladoras devem ser consideradas apenas no âmbito de protocolos clínicos bem definidos, podendo ser discutidas individualmente com os Comitês de Ética locais. A participação familiar na decisão da abordagem terapêutica deve estar presente para que intervenção seja mais assertiva, além de ser necessária para o consentimento de intervenções experimentais que, em casos de maior gravidade, se tornam opções nesse cenário de incertezas terapêuticas.<sup>8-10</sup>

## CONCLUSÃO

A manifestação de uma síndrome inflamatória multissistêmica em pacientes pediátricos ainda é pouco frequente, com escassos relatos e estudos no meio científico que esclareçam tal distúrbio. Essa descrição também se torna pouco discutida principalmente ao se considerar sua baixa regularidade de casos em comparação à apresentação patológica da COVID-19 entre adultos e idosos. Além disso, a rara literatura sobre a manifestação, patogênese e virulência da síndrome multissistêmica em crianças e adolescentes contribui para o impasse de se descrever sua ocorrência de forma ampla.

O reconhecimento da similaridade entre a apresentação da síndrome descrita e a Doença de Kawasaki se torna essencial para o manejo clínico da doença e para o impedimento da progressão grave do quadro. Dessa forma, torna-se primordial a atuação de uma equipe multidisciplinar pediátrica para o reconhecimento de casos, para a observação de sinais de alerta e para o manuseio correto desses pacientes. Vale ressaltar que, embora as repercussões dessa patologia tragam preocupações em relação a uma manifestação nova, aguda e grave da COVID-19 em crianças e adolescentes, felizmente, tais ocorrências são incomuns até o momento.

Por fim, ainda que se tenham evidências que corroboram para a influência e o papel da ECA2 na fisiopatologia do COVID-19, não foram esclarecidas as interações entre a enzima, o desenvolvimento da doença e sua expressão leve ou grave. Logo, somente através do avanço das pesquisas e do desdobramento da pandemia causada pelo SARS-CoV-2 será possível descrever de forma segura os mecanismos que envolvem essa patologia.

## REFERÊNCIAS

1. A Gruber. Covid-19: o que se sabe sobre a origem da doença [Internet]. São Paulo; 2020. [citado 2020 jul. 11]. Disponível em: <https://jornal.usp.br/artigos/covid2-o-que-se-sabe-sobre-a-origem-da-doenca/>.
2. Oviedo N, Carvalho G. COVID-19 em Pediatria: O Muito que Ainda Não se Sabe!. GM [Internet]. 29 Jun 2020 [citado 2020 jul. 11];7(2). Disponível em: <https://www.gazetamedica.com/index.php/gazeta/article/view/354>
3. Fundação Oswaldo Cruz (FIOCRUZ). Portal de Boas Práticas. Atenção à Criança. Síndrome Inflamatória Multissistêmica em Crianças e Adolescentes associada à COVID-19 [Internet]. 22 de maio 2020 [citado 2020 jul. 11]. Disponível em: <https://portaldeboaspraticas.iff.fiocruz.br/atencao-crianca/sindrome-inflamatoria-multissistêmica-em-criancas-e-adolescentes-associada-a-covid-19/>.
4. Johns Hopkins University. Coronavirus COVID-19 Global Cases by Johns Hopkins CSSE [Internet]. Johns Hopkins University; 2020 [citado 2020 jul. 11]. Disponível em: <https://gisanddata.maps.arcgis.com/apps/opsdashboard/index.html#/bda7594740fd40299423467b48e9ecf6>.
5. Jin Y, Yang H, Ji W, et al. Virology, Epidemiology, Pathogenesis, and Control of COVID-19. *Viruses* [Internet]. 2020;12(4):372. Published 2020 Mar 27 [citado 2020 jul. 11]. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32230900/>. doi:10.3390/v12040372.
6. Ministério da Saúde. Coronavírus. Sobre a doença [Internet]. [S.l.; s. d.]. [citado 2020 jul. 11]. Disponível em: <https://coronavirus.saude.gov.br/sobre-a-doenca>.
7. Palmeira P, Barbuto JAM, Silva CAA, Carneiro-Sampaio M. Why is SARS-CoV-2 infection milder among children?. *Clinics* [Internet]. 2020 [citado 2020 jul. 11]; 75: e1947. Disponível em: [http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S1807-59322020000100108&lng=en](http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1807-59322020000100108&lng=en). Epub May 15, 2020. <https://doi.org/10.6061/clinics/2020/e1947>.
8. Sociedade Brasileira de Pediatria - SBP. Síndrome inflamatória multissistêmica em crianças e adolescentes provavelmente associada à COVID-19: uma apresentação aguda, grave e potencialmente fatal. Nota de Alerta [Internet]. 20 de maio 2020 [citado 2020 jul. 11]. Disponível em: [https://www.sbp.com.br/fileadmin/user\\_upload/22532d-NA\\_Sindr\\_Inflamat\\_Multissistêmica\\_associada\\_COVID19.pdf](https://www.sbp.com.br/fileadmin/user_upload/22532d-NA_Sindr_Inflamat_Multissistêmica_associada_COVID19.pdf).
9. Sociedade Brasileira de Pediatria - SBP. Novo coronavírus (COVID-19) [Internet]. Departamento Científico de Infectologia. Fevereiro 2020 [citado 2020 jul. 11]. Disponível em: [https://www.sbp.com.br/fileadmin/user\\_upload/22340d-DocCientifico\\_-\\_Novo\\_coronavirus.pdf](https://www.sbp.com.br/fileadmin/user_upload/22340d-DocCientifico_-_Novo_coronavirus.pdf).
10. Berezin EN. Síndrome Inflamatória Multissistêmica Pediátrica: (Síndrome associada temporalmente ao COVID-19) [Internet]. São Paulo; 2020. [citado 2020 jul. 11]. Disponível em: [https://www.spsp.org.br/PDF/Texto%20cient%C3%ADfico\\_DC%20Infectologia%20-%20S%C3%ADndrome%20infalmatória%20multissistêmica.pdf](https://www.spsp.org.br/PDF/Texto%20cient%C3%ADfico_DC%20Infectologia%20-%20S%C3%ADndrome%20infalmatória%20multissistêmica.pdf).