



Kellen Costa Gressler

**SÍNDROME INFLAMATÓRIA MULTISSISTÊMICA PEDIÁTRICA ASSOCIADA
AO COVID-19: UM RELATO DE CASO**

**PEDIATRIC MULTISYSTEMIC INFLAMMATORY SYNDROME ASSOCIATED WITH
COVID-19: A CASE REPORT**

Santa Maria, RS

2021

Kellen Costa Gressler

**SÍNDROME INFLAMATÓRIA MULTISSISTÊMICA PEDIÁTRICA ASSOCIADA
AO COVID-19: UM RELATO DE CASO**

Trabalho Final de Graduação (TFG) apresentado ao Curso de Medicina, Área de Ciências da Saúde, da Universidade Franciscana, como requisito parcial para obtenção do grau de Médico - Bacharel em Medicina.

Orientador: Profa. Dra. Andrea Lúcia Machado Barcelos

Santa Maria, RS

2021

Kellen Costa Gressler

**SÍNDROME INFLAMATÓRIA MULTISSISTÊMICA PEDIÁTRICA ASSOCIADA
AO COVID-19: UM RELATO DE CASO**

Trabalho Final de Graduação (TFG) apresentado ao Curso de Medicina, Área de Ciências da Saúde, da Universidade Franciscana, como requisito parcial para obtenção do grau de Médico - Bacharel em Medicina.

Profa. Dra. Andrea Lúcia Machado Barcelos - Orientadora (UFN)

Profa. Esp. Débora Stefanello Golart Gobbi (UFN)

Prof. Esp. Renato Saenger Machry (UFN)

Aprovado em de de 2021

RESUMO

A atual pandemia causada pela infecção do coronavírus, inicialmente não apresentou repercussões clínicas importantes na população pediátrica comparadas às apresentadas na população adulta. No entanto, no Brasil, desde o começo da pandemia, em março de 2020, mais de mil crianças e adolescentes já morreram de COVID-19, de acordo com dados da Sociedade Brasileira de Pediatria (SBP, 2021), números que refletem que as crianças têm apresentado quadros de infecção graves, defrontando a ideia inicial de que o quadro de COVID-19 na população pediátrica era benigno. No dia 7 de abril de 2020 foi publicado o primeiro relato de caso de uma criança de 6 meses de idade com doença de Kawasaki (DK) e COVID-19 nos Estados Unidos. Desde esse primeiro relato, os países com surtos de SARS-CoV-2 têm relatado mais casos dessa síndrome, denominada de síndrome inflamatória multissistêmica pediátrica temporariamente associada ao SARS-CoV-2 (SIM-P), a qual compartilha características clínicas e laboratoriais da DK (típica ou incompleta), sendo essa a associação com enfoque neste relato de caso. A SIM-P costuma acometer crianças maiores de 5 anos de idade, predominantemente afrodescendentes na maioria dos estudos, possuindo maior incidência de alterações cardíacas. A hipótese de uma possível associação temporal com a infecção pelo SARS-COV-2 foi apontada, porque algumas das crianças eram positivas para SARS-CoV-2 por reação em cadeia da polimerase (RT-PCR) ou sorologia. Essas crianças apresentam como sintomatologia clínica febre alta prolongada, erupção cutânea e sintomas gastrointestinais proeminentes na maioria dos casos (dor abdominal, diarreia não sanguinolenta, ascite e ileíte), conjuntivite, linfadenopatia, irritabilidade e cefaleia. Alguns casos graves apresentam choque decorrente de disfunção cardíaca, com ou sem miocardite ou aneurisma de artérias coronárias. Sintomas respiratórios são infrequentes, mas podem estar presentes, geralmente ocasionados pelo choque simultaneamente. Neste relato de caso serão descritas as definições e dados clínicos e laboratoriais desta rara e potencialmente grave síndrome para alertar e orientar quanto ao diagnóstico e manejo destes pacientes.

Palavras-chave: Febre prolongada. Infecção pelo coronavírus. Pandemia. Síndrome inflamatória multissistêmica pediátrica.

ABSTRACT

The current pandemic caused by coronavirus infection initially did not present significant clinical repercussions in the pediatric population compared to those presented in the adult population. However, in Brazil, since the beginning of the pandemic in March 2020, more than 1,000 children and adolescents have died from COVID-19, according to data from the Brazilian Society of Pediatrics (SBP, 2021), figures that reflect that children have been presenting severe infection, facing the initial idea that COVID-19 in the pediatric population was benign. On April 7, 2020, the first case report of a 6-month-old child with Kawasaki disease (DK) and COVID-19 in the United States of America was published. Since this first report, countries with outbreaks of SARS-Cov-2 have reported more cases of this syndrome, called pediatric multisystemic inflammatory syndrome temporarily associated with SARS-Cov-2 (SIM-P), which shares clinical and laboratory characteristics of DK (typical or incomplete), this being the association with focus on this case report. SIM-P usually affects children older than 5 years of age, predominantly afrodescendant in most studies, with a higher incidence of cardiac alterations. The hypothesis of a possible temporal association with

SARS-COV-2 infection was pointed out, because some of the children were positive for SARS-Cov-2 by polymerase chain reaction (RT-PCR) or serology. These children present as clinical symptomatology prolonged high fever, rash and gastrointestinal symptoms prominent in most cases (abdominal pain, non-bloody diarrhea, ascites and ileitis), conjunctivitis, lymphadenopathy, irritability and headache. Some severe cases present shock due to cardiac dysfunction, with or without myocarditis or coronary artery aneurysm. Respiratory symptoms are infrequent, but may be present, usually caused by concurrent shock. In this case report the definitions and clinical and laboratory data of this rare and potentially severe syndrome will be described to alert and guide the diagnosis and management of these patients.

Keywords: Prolonged fever. Coronavirus infection. Pandemic. Pediatric multisystemic inflammatory syndrome.

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 - Evolução dos exames solicitados na internação	12
Tabela 2 - Comparativo entre critérios clínicos diagnósticos elaborados pela CDC e WHO e os observados na paciente do caso	17

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO.....	7
2 DESCRIÇÃO DO CASO	9
3 DISCUSSÃO.....	14
3.1 DOENÇA DE KAWASAKI: DEFINIÇÃO E EPIDEMIOLOGIA.....	14
3.2 CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS DA DOENÇA DE KAWASAKI E ASSOCIAÇÃO COM A DOENÇA DO CORONAVÍRUS	15
3.3 COMPLICAÇÕES DA DOENÇA DE KAWASAKI.....	18
3.4 SÍNDROME INFLAMATÓRIA MULTISSISTÊMICA PEDIÁTRICA	19
3.5 PAPEL DOS EXAMES LABORATORIAIS E EXAMES IMAGEM NA SÍNDROME INFLAMATÓRIA MULTISSISTÊMICA PEDIÁTRICA	23
3.6 TRATAMENTO	25
4 CONCLUSÃO.....	29
REFERÊNCIAS	31

1 INTRODUÇÃO

A síndrome ou, mais comumente chamada Doença de Kawasaki (DK), foi descrita inicialmente em 1967 e se caracteriza por um distúrbio multissistêmico com processos inflamatórios agudos em pequenos e médios vasos, principalmente nas artérias coronárias. Sua etiologia é indeterminada, sendo a DK a principal causa de doença cardíaca adquirida em crianças, com 50% dos casos ocorrendo em crianças com menos de 2 anos de idade e 80% naqueles com idade inferior a 5 anos, sendo a segunda vasculite mais comum nessa população, com um risco 1,5 vezes maior de ocorrer em meninos do que em meninas, porém é considerada rara em crianças com menos de seis meses de idade (GONÇALVES *et al.*, 2020).

O quadro clínico clássico da DK é caracterizado pela presença mandatória de febre por pelo menos 5 dias associada a pelo menos 4 dos 5 critérios estabelecidos e atualizados pela *American Heart Association* (AHA) em 2017, sendo eles: alteração de lábios e cavidade oral, hiperemia conjuntival, alterações de extremidades, exantema polimorfo e linfadenopatia cervical $\geq 1,5\text{cm}$, geralmente unilateral. O diagnóstico da DK é essencialmente clínico, sendo primordial e necessário uma anamnese e um exame físico bem detalhados. A febre é geralmente alta e contínua, em torno de 39°C a 40°C , podendo ter duração de 1 a 3 semanas caso não se realize o tratamento adequado. As alterações labiais e orais incluem: eritema, ressecamento, fissuras e sangramento labial, podendo estar presentes também, hiperemia difusa de mucosa orofaríngea e “língua em framboesa ou morango”. Entre as alterações conjuntivais, a mais comum é a conjuntivite bulbar bilateral não-exsudativa, a qual tem início logo após a febre, geralmente. A uveíte anterior pode ser observada ao exame oftalmológico durante os primeiros dias de febre. As alterações de extremidades são diversas e incluem eritema palmoplantar, edema doloroso do dorso das mãos e pés e descamação periungueal, podendo se tornar difuso dentro de 2 a 3 semanas após início da febre. As erupções cutâneas aparecem por volta do quinto dia de febre, sendo do tipo exantema polimorfo não vesicular. A linfadenopatia cervical é a manifestação clínica menos comum, sendo geralmente unilateral, medindo $\geq 1,5\text{cm}$, localizada no triângulo cervical anterior. Na fase de convalescença podem ser observadas as linhas de Beau, que consistem em sulcos transversais profundos nas unhas e alopecia (CAMPOS *et al.*, 2020).

A DK deve ser considerada em qualquer criança com febre inexplicada e prolongada. Na presença de menos de quatro critérios clínicos ou ecocardiograma compatível com dilatação/aneurisma coronariano, deve-se sempre pensar em DK na forma incompleta ou atípica, como o caso que será descrito neste relato. A forma incompleta da doença acomete

principalmente lactentes com menos de seis meses e crianças maiores de cinco anos, observando-se particularmente no grupo mais jovem elevado risco de coronariopatias. O diagnóstico do DK incompleto é considerado de extrema importância, visto o elevado risco de desenvolvimento de anormalidades coronarianas. Na hipótese de DK atípica, o diagnóstico pode ser feito se existirem 3 ou mais das seguintes alterações laboratoriais: velocidade de hemossedimentação (VHS) > 40mm/1ª hora, proteína C reativa (PCR) > 3mg/dL, plaquetas > 450.000/mm³ (após 7 dias de doença), anemia para a idade, leucocitose > 15.000/mm³, TGP > 50U/L, albumina < 3g/dL, piúria estéril (> 10 leucócitos/campo de grande ampliação), hiponatremia e dimensões coronarianas por meio do Z-escore > 2,5 ao ecocardiograma (CAMPOS *et al.*, 2020).

Casos graves de DK podem se apresentar como a síndrome do choque tóxico, definida como hipotensão sistólica sustentada (redução da pressão arterial superior a 20% do nível basal) ou sinais clínicos de má perfusão, sendo uma complicação potencialmente fatal da DK e que pode ser acompanhada de síndrome de disfunção de múltiplos órgãos (CAMPOS *et al.*, 2020).

Frente à pandemia pela infecção do novo coronavírus em todo o mundo, surgiram relatos descrevendo a presença de uma resposta hiperinflamatória decorrente da infecção viral pelo novo coronavírus em crianças, com alterações nas artérias coronárias semelhantes à DK, a qual está sendo denominada síndrome inflamatória multissistêmica pediátrica (SIM-P). As hipóteses apresentadas indicam que algumas crianças podem ser geneticamente predispostas a uma resposta inflamatória mais vigorosa ao vírus. Os achados recentes demonstram a necessidade de mais estudos para elucidar os motivos desses desfechos, que ainda permanecem desconhecidos. A SIM-P é uma entidade de apresentação aguda e grave, cuja associação com infecção pelo vírus SARS-CoV-2 da COVID-19 vem sendo interrogada e investigada. Para definição de caso dessa síndrome, foram determinados critérios publicados pelo *Centers for Disease Control and Prevention* (CDC) e *World Health Organization* (WHO), os quais serão descritos durante este relato de caso. Uma das formas de apresentação dessa entidade é a DK, tanto em sua forma típica quanto em sua forma atípica e/ou associada à choque tóxico (SAMPAIO *et al.*, 2020).

Diante do exposto, o trabalho tem como objetivo principal relatar o caso clínico de uma paciente feminina de 4 anos e 11 meses que apresentou sintomatologia e exames laboratoriais compatíveis com a nova SIM-P com fenótipo de DK incompleta associada à infecção pelo COVID-19.

2 DESCRIÇÃO DO CASO

Pré-escolar, feminina, branca, 4 anos e 11 meses de idade, previamente hígida, residente em Santa Maria, foi encaminhada ao Hospital Universitário de Santa Maria do Pronto Atendimento da mesma localidade, acompanhada pela mãe, a qual relatou que a filha apresentou vários picos febris de até 40 °C e prostração há 5 dias, fazendo uso de analgésico comum como antitérmico.

Um dia após início dos picos febris, mãe relatou o aparecimento de exantema maculopapular, não pruriginoso, inicialmente em punhos e antebraço, que se difundiram para todo o corpo (tórax, face, membros inferiores, poupando mãos e pés), associado ao aparecimento de hiperemia conjuntival não pruriginosa e leve edema bipalpebral e em lábios. Há três dias iniciou com quadro de constipação e, há um dia, o quadro alternou para um episódio diarreico em pequena quantidade.

Negou a presença de sintomas respiratórios (obstrução nasal, coriza, tosse, dispneia), otalgia e alterações no hábito urinário. A mãe negou que a filha tenha realizado atividades diferentes do habitual no período próximo ao início dos sintomas. Relata, no entanto, o contato da filha com um amigo que mora próximo de um córrego, o qual foi internado recentemente por vômitos sanguinolentos e febre. A paciente reside em casa de alvenaria junto da mãe e do namorado da sua mãe. Apresentava as vacinas em dia, exceto o reforço da Febre Amarela.

Ao exame físico, apresentou bom estado geral, mucosas coradas, desidratação moderada, acianótica, anictérica e afebril. Na pele, apresentava exantema maculopapular difuso, confluyente em região de punhos, presentes, também, em região inguinal, glútea e, ainda, em menor quantidade e de coloração violácea nos membros inferiores. Na palpação dos linfonodos em cadeias cervicais, submandibulares, pré-auriculares e retroauriculares, foi palpado apenas um linfonodo retroauricular, de aproximadamente 1cm, móvel, não aderido, doloroso ao toque. No exame da cavidade oral apresentava hipertrofia de papilas na língua (língua em framboesa), sem sinais de petéquias e sem placa nas amígdalas. Exame respiratório e cardíaco sem particularidades presentes. No exame abdominal apresentou dor à percussão e à palpação superficial, sem sinais de peritonismo, tendo sido o exame prejudicado devido à defesa da paciente. Não apresentou edema em membros inferiores, com extremidades bem perfundidas. Na palpação osteoarticular, referiu dor à palpação de coluna torácica e lombossacra. A paciente pesava 19,2 kg e media 1,09 m.

Diante da sintomatologia apresentada, conjuntamente aos sinais clínicos presentes, obtiveram-se como hipóteses diagnósticas principais doença exantemática de origem a ser esclarecida e a forma atípica da DK.

A conduta inicial ao caso foi a solicitação de novos exames laboratoriais, realização da internação da paciente e início de reposição volêmica com Soro Fisiológico 0,9% fase rápida (20mL/kg). Foi iniciado, também, o uso de Amoxicilina-Clavulanato (50mg/kg/dia) 12/12 horas.

Na avaliação dos sinais vitais, ela apresentou a frequência cardíaca (FC) variando entre 125 e 128 bpm, a frequência respiratória (FR) variando entre 28 e 36 irpm, a temperatura axilar medindo 36°C e a SatO2 variando entre 98 e 100% em ar ambiente. Foi realizado um Raio-x de tórax, o qual não evidenciou nenhuma alteração.

No segundo dia de internação, não apresentou febre durante a noite, mas se manteve com diarreia, indo várias vezes ao banheiro e eliminando pouca quantidade de fezes aquosas. Hábito urinário se manteve normal. Houve melhora parcial do exantema e da hiperemia conjuntival e, também, do edema em lábio superior, mas manutenção do edema periorbital. Na avaliação dos sinais vitais nas últimas 24 horas ela teve a FC variando entre 105 e 145 bpm, a FR entre 27 e 40 irpm, a temperatura axilar variando entre 39,8 °C a 39,2°C, fazendo seu último pico febril às 17:20h do dia anterior. A SatO2 variou entre 98 e 100% em ar ambiente e a Pressão Arterial Sistólica (PAS) foi aferida em 80 mmHg e a Pressão Arterial Diastólica (PAD) em 40 mmHg. Foi solicitado ecocardiograma, hemograma, albumina, transaminases hepáticas (TGO e TGP), sódio sérico, colesterol total e frações e teste rápido para a COVID, sendo esse último solicitado para a mãe também. Os resultados dos exames solicitados revelaram TGP aumentada, hipoalbuminemia, HDL baixo, PCR elevado, hiponatremia e teste rápido para coronavírus positivo. Foi solicitado teste sorológico para citomegalovírus, o qual apresentou IgM não reagente e IgG reagente. A urocultura solicitada apresentou E. Coli 10.000 UFC.

Tendo-se em vista a clínica apresentada, em conjunto com os resultados laboratoriais, manteve-se como hipótese diagnóstica a DK incompleta e uma SIM-P associada ao COVID-19, pois a paciente apresentou febre alta há mais de 5 dias, exantema polimorfo, conjuntivite bilateral não purulenta, edema e eritema de mãos, alterações laboratoriais (TGP aumentada, hipoalbuminemia, HDL baixo, PCR elevado, hiponatremia e teste rápido positivo para COVID-19). Como não havia a possibilidade de realizar o ecocardiograma naquele momento, optou-se por iniciar Imunoglobulina 2g/kg dose única em 12 horas associado ao ácido acetilsalicílico (AAS) 50mg/kg/dia 6/6h, conforme protocolos atuais revisados na plataforma

UpToDate, considerando as graves sequelas que um diagnóstico e o tratamento tardio acarretam em uma criança com DK clássica ou incompleta. Após, foi solicitado PCR Sars-Cov2 e ela foi mantida em isolamento.

No terceiro dia da internação, após a primeira dose de imunoglobulina humana (2g/Kg) endovenosa, a paciente não apresentou febre durante a noite, com melhora importante do estado geral e das lesões cutâneas, além de resolução completa de edema de face. Manteve episódios diarreicos (maior frequência de evacuações, com alteração das características das fezes, que se apresentaram liquefeitas, sem muco, pus ou sangue). Hábito urinário se manteve sem alterações. A antibioticoterapia foi suspensa e o uso de AAS em dose de 50 mg/kg/dia foi mantido até a paciente completar 48 horas afebril. Após, foi orientado manter dosagem de 3 - 5 mg/kg/dia (1 vez ao dia) até melhora de provas inflamatórias. A paciente apresentou episódio de hipotensão, sendo monitorada a cada 3 horas, não apresentando novos episódios nas horas subsequentes. Foi solicitado novos exames laboratoriais para acompanhamento do quadro.

No quarto dia da internação, estava em uso de AAS 50 mg/kg/dia 1 vez ao dia e de medicamentos sintomáticos conforme necessidade, tendo tido seu último pico febril no segundo dia de hospitalização. Apresentou evacuação diarreica com aspecto melhor do que o apresentado nos dias anteriores. Hábito urinário se manteve preservado, sem alterações. Mãe relatou grande evolução em seu estado geral desde o primeiro dia da internação.

No quinto dia da internação, apresentou evacuação normal, fezes pastosas e bem formadas. Ao exame físico, se apresentava em bom estado geral, mucosas coradas, hidratadas, acianóticas, anictéricas e se manteve afebril. Não se visualizava mais lesões exantemáticas. No exame da cavidade oral não haviam petéquias ou outras lesões. A língua já estava sem sinais de hipertrofia de papila. Não havia mais descamação de lábios. Os exames respiratório, cardíaco e abdominal não apresentaram nenhuma particularidade. Foi suspenso o AAS pela noite, quando completou 48 horas sem febre, sendo iniciado nova dosagem de 4 mg/kg/dia pela manhã 1 vez ao dia conforme plano prévio (75mg 1x ao dia), até normalização das provas inflamatórias. Foi solicitado novos exames laboratoriais de revisão após 48 horas afebril (Hemograma, PCR, VHS, função renal, TP, KTTP, Ionograma, Albumina, CK, CK-MB, D-DÍMEROS). Ela apresentou o RT-PCR Covid negativo. Foi investigado comprometimento coronariano com ecocardiograma, o qual não evidenciou nenhuma alteração. A mãe teve resultado do teste rápido positivo para COVID-19.

No sexto dia da internação, a paciente apresentava-se em bom estado geral e assintomática, não estando mais em isolamento. A mãe foi questionada acerca de infecção

prévia com o novo coronavírus e relatou ter tido contato há aproximadamente um mês com uma pessoa com teste positivo para COVID-19, no entanto, dois dias após o contato relata ter feito RT-PCR com resultado negativo para coronavírus. Uma semana após esse contato, ela, o namorado e os avós da criança apresentaram sintomas gripais, mas não realizaram nenhuma testagem. Relata que a filha não apresentou nenhum sintoma nesse período.

A paciente recebeu alta no sétimo dia de internação após resolução do quadro apresentado, apresentando-se assintomática, com hábitos fisiológicos preservados, aceitando bem a dieta, com sinais vitais estáveis, manifestando melhora progressiva nos controles laboratoriais (queda das provas inflamatórias). Foi mantida prescrição de AAS infantil 100 mg por 4 a 6 semanas e marcado retorno ao ambulatório de infectopediatria em uma semana após a alta. Foi orientada quanto a sinais de alarme, principalmente quanto aos eventos trombóticos, sendo orientada a procurar o pronto socorro pediátrico na presença de qualquer sintoma ou complicação clínica. A Tabela 1, abaixo, resume a evolução dos exames laboratoriais durante a hospitalização da paciente.

Uma semana após ter recebido alta hospitalar, a paciente retornou ao ambulatório de infectopediatria acompanhada pela mãe, referindo não ter tido nenhuma intercorrência nesse período pós alta. Ao exame físico, a paciente apresentou-se em bom estado geral, ativa, colaborativa, com os exames respiratório, cardiovascular e abdominal dentro da normalidade. Estava em uso de AAS 5 mg/kg/dia desde a alta hospitalar, a qual foi suspensa na consulta de revisão. Diante da completa resolução do quadro, não apresentando mais nenhuma queixa ou sinal clínico de doença, a paciente recebeu alta ambulatorial.

Tabela 1 - Evolução dos exames solicitados na internação

Exame solicitado	Dia 1	Dia 2	Dia 3	Dia 5	Dia 7
Hemoglobina	11,7	11,4	10,2	11,9	12
Hematócrito	32,5%	33,1%	28,7%	33,6%	34,7%
Albumina	-	2,6	-	2,8	3,3
HCM	29	27,6	28,1	27,5	28
VCM	80,6	80,1	79,1	77,6	80,9
CHCM	36%	34,4%	-	35,4%	34,6%
RDW	12,9%	13,3%	-	13,1%	13,5%
Neutrófilos	-	75,9%	-	-	-
Leucócitos	7130	5420	4500	6620	5660
Segmentados	56%	-	38,9%	15%	23%
Bastonetes	26%	-	14%	8	4
Linfócitos	15%	21,3%	43,6%	69%	68%
Monócitos	1%	0,9%	2,4%	7%	5%
Eosinófilos	2%	1,7%	0,9%	1%	0%

(Continua)

Exame solicitado	(Conclusão)				
	Dia 1	Dia 2	Dia 3	Dia 5	Dia 7
Basófilos	-	0,2%	0,2%	0%	-
Plaquetas	118000	119000	163000	480000	639000
Uréia	30	-	28	10	-
Creatinina	0,54	-	0,41	0,51	0,51
PCR	>12	-	>12	7,18	1,8
VHS	-	-	65	101	55
Sódio	131	-	133	136	136
Potássio	3,6	-	3,4	4,3	4,9
Cálcio	8,2	-	7,8	8,9	-
Cloro	99	-	102	103	-
Fósforo	3,2	-	4,1	3,8	-
Magnésio	1,9	-	1,9	2,1	-
Colesterol Total	-	99	95	-	-
HDL	-	9	7	-	-
LDL	-	54	49	-	-
Triglicerídeos	-	180	196	-	-
TGO	53	-	34	-	42
TGP	67	-	42	-	31
Gama GT	46	-	-	-	-
ASLO	< 200	-	-	-	-
Ferritina	503	-	-	-	237
TP	-	-	13,8	13,6	-
TTP	-	-	45,1	47	-
D-Dímeros	-	-	3,31	2,5	1,59
DHL	-	-	266	-	-
CPK	-	-	38	58	-
CKMB	-	-	32	32	-
Troponina	-	-	< 1	-	-
EQU	Sem alterações	-	-	-	-

Fonte: Elaborado pela autora.

3 DISCUSSÃO

3.1 DOENÇA DE KAWASAKI: DEFINIÇÃO E EPIDEMIOLOGIA

A DK, descrita pela primeira vez em 1967 por Tomisaku Kawasaki, é uma vasculite sistêmica aguda que atinge pequenos e médios vasos. Hipóteses sugerem gatilho infeccioso na precipitação da resposta imune anormal associada à suscetibilidade genética, bem como à maior predisposição racial em asiáticos, tendo em vista que a taxa de incidência nestes é 20 vezes maior em relação a caucasianos (SANTOS; SANTOS; RIBEIRO, 2021).

A AHA define a DK típica quando há a presença de critérios como, febre persistente com duração de 5 dias ou mais associada à pelo quatro dos seguintes sinais clínicos: conjuntivite não exsudativa, alterações dos lábios ou da cavidade oral como eritema, fissuras ou descamação, linfadenopatia cervical com diâmetro superior a 1,5 cm, erupção cutânea polimórfica e/ou alterações de extremidades em fase aguda como eritema e edema de mãos e pés, ou em fase subaguda com descamação periungueal (DINIZ *et al.*, 2015).

Já, a apresentação atípica da DK pode se apresentar com febre por cinco dias ou mais associada à pelo menos dois critérios clínicos da apresentação típica, desde que esses tenham dados laboratoriais compatíveis com doença inflamatória sistêmica, sem outra explicação para o quadro. A AHA, em 2017, incluiu nessa definição crianças com sete dias ou mais de febre sem outras causas prováveis e com alterações de exames complementares compatíveis com DK incompleta, mesmo na ausência de alterações no exame físico. Alterações laboratoriais que sugerem DK são: PCR $\geq 3\text{mg/dL}$ ou VHS $\geq 40\text{ mm/hora}$ (sendo esse um critério obrigatório), anemia, plaquetas $\geq 450.000/\text{mm}^3$ após sétimo dia febril, albumina $\leq 3\text{g/dL}$, ALT/TGP aumentado, leucócitos $\geq 15.000/\text{mm}^3$, piúria > 10 células por campo, ecocardiograma sugestivo (na presença desse critério, nenhuma outra alteração laboratorial é necessária, exceto o aumento obrigatório de provas inflamatórias). Na apresentação atípica ou incompleta é necessária a presença de três ou mais dos critérios laboratoriais descritos anteriormente. A realização do ecocardiograma é obrigatório devido à alta incidência da vasculite das coronárias (DINIZ *et al.*, 2015).

A paciente deste relato apresentou febre há mais de 5 dias, alterações de cavidade oral e erupção cutânea polimórfica, com provas inflamatórias elevadas, hipoalbuminemia, TGP/ALT elevado, plaquetas $\geq 450.000/\text{mm}^3$ após o sétimo dia febril, fechando critérios clínicos e laboratoriais para a forma atípica da DK.

Epidemiologicamente, a DK acomete, predominantemente, o sexo masculino e menores de cinco anos, com média de três anos de idade (YIM *et al.*, 2013). Uma revisão integrativa realizada em junho de 2020 por Santos, Santos e Ribeiro (2021), demonstra que a síndrome, quando associada ao SARS-CoV-2, parece atingir crianças mais velhas, sendo a faixa etária média encontrada no estudo de 7,7 anos. Quanto ao sexo, houve neutralidade entre feminino e masculino. A paciente deste caso apresentava 4 anos e 11 meses, sendo sua idade mais próxima ao encontrado em pacientes com DK e um pouco inferior à média encontrada nos acometidos com coronavírus nessa revisão integrativa.

Embora a DK seja uma doença de distribuição mundial, há predomínio no território oriental e em descendentes nipônicos residentes em outros continentes (YIM *et al.*, 2013). Entretanto, no atual surto de COVID-19, foram relatados poucos casos da síndrome inflamatória nos países asiáticos, berço da pandemia e local de predominância da DK. Conforme a revisão de Santos, Santos e Ribeiro (2021), houve considerável diferença étnica entre a DK típica e a associada ao coronavírus, sendo crianças com descendência africana ou caribenha representantes de 43,8% dos casos, caucasiana 16,6%, asiática 8,3% e médio-oriental 4,2% e crianças com etnias desconhecidas somaram 27,1% das ocorrências.

3.2 CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS DA DOENÇA DE KAWASAKI E ASSOCIAÇÃO COM A DOENÇA DO CORONAVÍRUS

Em relação ao curso clínico, a DK caracteriza-se pela presença de três fases: aguda, subaguda e período de recuperação ou convalescença. Na fase aguda, ocorre aumento de temperatura e demais critérios diagnósticos. Na revisão de Santos, Santos e Ribeiro (2021), em que foram analisados e comparados 48 pacientes pediátricos com quadro de DK e suspeita de infecção por SARS-Cov-2, avaliou-se que febre por cinco dias ou mais foi encontrada em todos os pacientes. O segundo sintoma mais prevalente foi conjuntivite não exsudativa (83,3%), seguida por erupção cutânea polimórfica (75%), alterações dos lábios ou da cavidade oral (58,3%), alterações de extremidades (56,3%) e linfadenopatia cervical (29,2%), sinais clínicos que estavam presentes na paciente deste relato de caso. A revisão integrativa trouxe, ainda, como características específicas dos sintomas: eritema, fissura ou descamação, presentes em 100% daqueles com alterações dos lábios ou da cavidade oral, enquanto língua em framboesa representou 16,7%, alterações também encontradas na paciente deste relato. Outros achados na revisão de Santos, Santos e Ribeiro (2021), incluem alterações de extremidades, 55,6% apresentaram eritema ou endurecimento firme e 60,7% edema de mãos e

pés. Seguindo os critérios estabelecidos pela AHA de 2017, 62,5% dos casos foram relatados como do tipo incompleto ou atípico e 37,5% como completo na revisão já citada. Sintomas menos comuns podem estar relacionados, como dor abdominal (18%), diarreia (26%) e irritabilidade (50%). Já, quando associada ao SARS-CoV-2, dor abdominal foi relatada em 89,5% crianças, e alterações de hábito intestinal apareceram três vezes mais, demonstrando maior comprometimento gastrointestinal, em consonância com o quadro apresentado pela paciente deste relato. A presença de sinais meníngeos associada à DK é pouco mencionada na literatura, entretanto pesquisas sugerem a ocorrência de até 10% de casos de meningite asséptica. Quadros clínicos variáveis citados nos estudos incluíram edema escrotal, vômito, artralgia, ascite, taquicardia, taquipneia, dispneia, insuficiência respiratória aguda e parada respiratória. Na fase subaguda da doença, podem ser mantidos descamação periungueal, anorexia e conjuntivite. Ainda, nesse período, desenvolvem-se os aneurismas de artéria coronária, e o risco de ocorrer morte súbita é maior. Na fase de recuperação ou convalescença, por fim, os exames se normalizam e os sinais clínicos cessam, a menos que se ocorram complicações.

Conforme a revisão integrativa de Santos, Santos e Ribeiro (2021), de 9 a 42% dos pacientes apresentam sintomas de infecção respiratória nos 30 dias antecedentes ao diagnóstico de DK, informação que reforça a teoria de sua etiopatogenia viral. A paciente deste relato de caso, teve possível contato prévio com o coronavírus, tendo a mãe relatado que há aproximadamente um mês anterior ao início dos sintomas atuais, ela, seu namorado e os avós da filha tiveram contato com indivíduo com teste positivo para COVID-19. A mãe relatou, ainda, que todos eles tiveram sintomas gripais após uma semana ao contato, exceto a filha, não tendo nenhum realizado teste após início dos sintomas. Apesar de não ter apresentado sintomatologia respiratória nesse período, este relato da mãe traz a possibilidade de uma resposta tardia à uma infecção prévia por SARS-CoV-2. Corroborando a possível infecção prévia, a paciente apresentou sorologia IgM e IgG positivas para SARS-CoV-2 durante a internação, correlacionando seu quadro clínico com a doença do coronavírus.

Os quadros infantis de infecção por SARS-CoV-2 parecem ter uma resposta qualitativamente diferente em comparação aos quadros apresentados por adultos. Teorias explicam que a menor morbimortalidade da doença na população pediátrica se relaciona à menor carga viral presente na faixa etária ou à presença simultânea de outros patógenos nas vias aéreas, que limitariam o crescimento do vírus (WHITTAKER *et al.*, 2020). No conjunto de pacientes da revisão integrativa de Santos, Santos e Ribeiro (2021), os quadros clínicos relacionados à COVID-19 foram assintomáticos ou com sintomas respiratórios leves, em

conformidade com a paciente deste relato de caso que não apresentou nenhum sintoma respiratório desde o início de seu quadro clínico.

O teste sorológico para detecção de anticorpos anti-IgG se mostrou mais fidedigno para confirmação de infecção viral em relação ao RT-PCR. Na revisão de Santos, Santos e Ribeiro (2021), o RT-PCR positivou em 35,4% dos pacientes, enquanto o IgG, foi reagente em 91% destes, tendo 14 pacientes apresentado dosagens mútuas positivas, sugerindo um começo tardio da síndrome se contrastada com a infecção primária e fornecendo dados que sustentam a reação imunológica pós-viral como responsável pela DK em pacientes predispostos (DUFORT *et al.*, 2020).

O presente relato de caso contempla uma apresentação clínica fortemente sugestiva do novo quadro de SIM-P pós-COVID-19 com apresentação de DK atípica, uma vez que a paciente teve exame sorológico positivo para SARS-CoV-2 durante hospitalização e contato prévio com indivíduo com exame PCR positivo para coronavírus, preenchendo os critérios diagnósticos da síndrome segundo o CDC e o WHO, os quais serão explanados na Tabela 2.

Tabela 2 - Comparativo entre critérios clínicos diagnósticos elaborados pela CDC e WHO e os observados na paciente do caso

	CDC	WHO	PACIENTE
Idade	<21 anos	0 a 19 anos	4 anos e 11 meses
Febre	Documentada > 38°C ≥ 24 horas ou presumida ≥ 24 horas	≥ 3 dias	Febre documentada > 38°C por 5 dias
Inflamação	<ul style="list-style-type: none"> ▪ PCR elevado ▪ VHS elevado ▪ Fibrinogênio elevado ▪ Procalcitonina elevada ▪ D-dímero elevado ▪ Ferritina elevada ▪ LDH elevado ▪ IL-6 elevado ▪ Neutrofilia ▪ Linfocitopenia ▪ Hipoalbumemia 	Marcadores inflamatórios elevados (como PCR, VHS)	PCR elevada VHS elevado D-dímero elevado Ferritina elevada Hipoalbumemia
Hospitalização	Internação	-	Internação
Envolvimento de sistemas	2 ou mais: <ul style="list-style-type: none"> • Cardiovascular • Respiratório • Renal • Neurológico • Hematológico • Gastrointestinal • Dermatológico 	Pelo menos 2: <ul style="list-style-type: none"> • Dermatológico • Renal • Cardiovascular • Hematológico • Gastrointestinal 	Dermatológico Gastrointestinal Hematológico
Diagnóstico alternativo	Nenhum diagnóstico plausível alternativo	Nenhuma outra causa óbvia de inflamação	Nenhum diagnóstico alternativo

(Continua)

			(Conclusão)
	CDC	WHO	PACIENTE
Infecção/exposição ao Sars-cov-2	Infecção/exposição ao Sars-cov-2 recente ou atuais: <ul style="list-style-type: none"> • Sars-cov-2 RT-PCR positivo • Sorologia positiva • Teste de antígeno positivo • Exposição COVID-19 nas 4 semanas anteriores ao início dos sintomas 	Evidência de infecção: <ul style="list-style-type: none"> • Sars-cov-2 RT-PCR positivo • Sorologia positiva • Teste de antígeno positivo • Contato com um indivíduo com COVID-19 	<ul style="list-style-type: none"> • RT-PCR positivo • Possível contato com indivíduo com COVID-19

Fonte: Adaptado de SAMPAIO, C. A. et al.

3.3 COMPLICAÇÕES DA DOENÇA DE KAWASAKI

O comprometimento cardíaco, especialmente a miocardite, ocorre precocemente em até um terço dos pacientes, contudo, essa incidência parece ser maior na presença de infecção por COVID-19. Diagnosticada através da elevação de troponina I e redução da fração de ejeção do ventrículo esquerdo, a miocardite leva a disfunção miocárdica e a diminuição da resistência vascular periférica, podendo alguns pacientes evoluir com instabilidade hemodinâmica e desenvolver Síndrome de Choque da Doença de Kawasaki (KDSS). Essa complicação afeta de 1,5 a 7% daqueles com DK (RODRIGUES *et al.*, 2018). No entanto, conforme revisão realizada por Santos, Santos e Ribeiro (2021), quando associada ao SARS-CoV-2, sua incidência aumentou, afetando 52,2% das crianças. Hipotensão e hipoperfusão periférica são os principais indicadores de evolução para KDSS, porém não são diagnósticas dessa condição. Esse dado corrobora o fato de que 74,1% dos pacientes apresentaram hipotensão, mas não necessariamente KDSS, como no caso da paciente deste relato que apresentou hipotensão durante a hospitalização não acompanhada de instabilidade hemodinâmica, ou seja, sem clínica de KDSS.

Outra possível complicação é a Síndrome de Ativação Macrofágica (SAM), a qual possui incidência mundial inferior a 2%. Na revisão de Santos, Santos e Ribeiro (2021), 35,3% dos pacientes estudados apresentaram essa complicação. A SAM pode se manifestar de forma oculta ou subclínica, sendo limitado seu entendimento, o que favorece seu subdiagnóstico. A hipótese clínica surge quando há febre persistente associada à esplenomegalia.

3.4 SÍNDROME INFLAMATÓRIA MULTISSISTÊMICA PEDIÁTRICA

O conjunto de sinais e sintomas clínico e laboratoriais apresentados, demonstram que a infecção por SARS-CoV-2 tem gerado uma síndrome hiperinflamatória grave em pacientes pediátricos, análoga à DK. A provável fisiopatologia pós-viral da vasculite e a exacerbação de citocinas inflamatórias, presentes tanto na COVID-19 quanto na DK, corroboram a hipótese de que o novo coronavírus desencadeia uma forma severa da DK, apresentando sintomatologia acentuada e com maior incidência de complicações previamente descritas, mas com boa resposta ao mesmo delineamento terapêutico já utilizado (CHIOTOS *et al.*, 2020).

A fisiopatologia da SIM-P ainda não é clara, mas parece ser consequência de uma resposta exacerbada do sistema imunológico ou resposta mal-adaptativa do hospedeiro. Depois que o vírus entra nas células humanas, a primeira linha de defesa contra a infecção deve ser uma resposta imune rápida e bem coordenada, no entanto, quando esse mecanismo é desregulado e exagerado, pode ocorrer hiperinflamação. As citocinas que desempenham um papel importante na indução de imunidade e imunopatologia durante infecções, quando em excesso podem causar a síndrome clínica conhecida como tempestade de citocinas. A resposta inflamatória causada pelo SARS-CoV-2 tem sido associada como a principal causa de mortalidade em pacientes infectados. A infecção de células dendríticas ou macrófagos por SARS-CoV-2 induz a produção de baixos níveis de citocinas antivirais e aumenta a produção de citocinas inflamatórias (fator de necrose tumoral [TNF], interleucina [IL] -1, IL-6 e interferon γ). Uma aparente ação das citocinas inflamatórias, principalmente da IL-6, é a expressão do fator tecidual, que leva à ativação da coagulação e da cascata do complemento e liberação de citocinas inflamatórias. Além disso, a produção excessiva de IL-6, IL-10 e TNF está desfavoravelmente relacionada com o número total de linfócitos que afetam a imunidade inata e adquirida (LIMA-SETTA *et al.*, 2021).

A liberação maciça de mediadores inflamatórios com ativação exagerada do sistema imunológico é semelhante ao que ocorre na tempestade de citocinas, que ocorre em um grupo de condições que dividem o mesmo mecanismo patogênico, porém com diferentes fatores desencadeantes. O neutrófilo, principal protagonista da tempestade de citocinas, tem a capacidade de secretar ferritina, justificando os elevados níveis encontrados em várias síndromes inflamatórias. A ferritina possui ação imunossupressora e inibe a diferenciação de células mielóides e linfócitos T e B, deteriorando a capacidade de resposta do hospedeiro. Altos níveis de ferritina e hemofagocitose estão relacionados à gravidade da inflamação e

estão presentes em várias doenças com diferentes etiologias: síndrome de ativação macrófágica (SAM), linfo-histiocitose hemofagocítica (HLH), sepse, síndrome inflamatória multissistêmica (MIS), choque tóxico estafilocócico, e casos graves de COVID-19, sugerindo que esses são fenótipos diferentes do mesmo processo inflamatório (MARTINS *et al.*, 2021).

Desse modo, a SIM-P parece ser uma síndrome clínica que compartilha aspectos com outras condições inflamatórias em que a quantidade exagerada de citocinas causam a disfunção de vários órgãos, incluindo a DK. As citocinas apresentam importante ação no leito vascular, causando hipotensão e vazamento de fluidos e células do sistema imunológico no pulmão, coração e outros órgãos (MARTINS *et al.*, 2021).

Outra hipótese sobre a fisiopatologia envolvendo essa nova síndrome, discorre que o SARS-CoV-2 exerce um mecanismo patogênico ao ligar a proteína spike em sua superfície ao receptor da enzima conversora de angiotensina tipo 2 (ACE2), a qual atua como mecanismo regulador contra os efeitos da angiotensina. Os receptores ACE2 são expressos significativamente no pulmão, principalmente nos pneumócitos do tipo II, local predominante da patogenicidade do vírus no corpo humano, assim como em outros órgãos como o coração, endotélio vascular, epitélio intestinal e rins, portanto fornecendo um mecanismo favorável para disfunção de múltiplos órgãos e explicando o caráter multissistêmico da síndrome abordada. Além disso, a liberação dessas citocinas inflamatórias também contribui para a destruição das proteínas da matriz vascular em parte, bem como para a perda da integridade estrutural dos vasos, culminando na dilatação coronária e formação de aneurisma, o que assemelha a DK dessa nova síndrome. No entanto, mais estudos para esclarecer o exato mecanismo fisiopatológico envolvido nessa nova manifestação ainda são necessários (ROWLEY, 2020).

A literatura é consistente ao afirmar que a doença causada pelo SARS-CoV-2, afeta as crianças mais raramente e de forma leve do que os adultos. Algumas das hipóteses que explicam esse fenômeno incluem diferenças na expressão do receptor ACE2, diferenças no sistema imunológico (melhor resposta imune inata em crianças, especialmente quando comparada com os idosos, e uma menor resposta pró-inflamatória com menor produção de citocinas), menor prevalência de comorbidades, menor exposição ao patógeno na fase inicial da pandemia, infecções respiratórias por outros coronavírus que já estão circulando na comunidade, maior colonização por outros vírus e bactérias que conferem interações com a microbiota e competição, e maior risco de crianças sendo infectadas pela segunda ou terceira geração do SARS-CoV-2, um fenômeno geralmente associado à redução da agressividade (ROWLEY, 2020).

Em um estudo de coorte realizado abrangendo cinco estados do Brasil, verificou-se que quase metade dos pacientes tinha contato prévio com COVID-19 e 55% tinham infecção por SARS-CoV-2 detectada por RT-PCR, teste sorológico ou ambos, corroborando uma associação causal com o novo coronavírus. Nesse estudo brasileiro, quatorze pacientes testaram positivo para SARS-CoV-2 por RT-PCR, o que em geral reflete fase aguda da infecção, embora o vírus ou seus fragmentos possam ser detectados por períodos mais longos em alguns pacientes e possam ser responsáveis por esses resultados fora do período clássico de positividade da fase aguda de COVID-19. Ainda não está bem estabelecido quanto tempo após a fase aguda da infecção por SARS-CoV-2 os primeiros sinais e sintomas de SIM-P levam a aparecerem, ou mesmo se essa condição ainda pode ocorrer durante a fase aguda de COVID-19. O período de desenvolvimento de SIM-P após a infecção por SARS-CoV-2 ainda é uma questão indefinida. A doença pode se desenvolver entre a primeira e a segunda semana após a infecção pelo vírus, todavia, em pacientes com RT-PCR e sorologia negativos, a evolução para SIM-P pode ser considerada em até seis semanas após a exposição do paciente ao COVID-19 (SIMON JUNIOR *et al.*, 2021).

O estudo de coorte realizado em unidades de terapia intensiva (UTI) pediátrica no Brasil, em que 56 pacientes de 1 mês a 19 anos foram incluídos, encontrou como principal fenótipo inflamatório multissistêmico a apresentação da doença semelhante a DK em 46% dos pacientes e DK incompleta em 29% deles, seguido por disfunção cardíaca aguda em 18%, síndrome do choque tóxico em 5% e síndrome de ativação macrofágica em 2% dos pacientes hospitalizados. O sexo masculino foi o mais frequente, representando 76% deles. A duração mediana dos sintomas antes da hospitalização foi de cinco dias, e a duração mediana da febre foi de seis dias. Sintomas gastrointestinais estavam presentes em 71% dos pacientes, principalmente dor abdominal, diarreia e vômitos. Erupção cutânea, prostração e dor de cabeça ou irritabilidade também foram sintomas comuns encontrados. Sintomas de choque estiveram presentes em 59% dos pacientes, principalmente taquicardia, hipotensão e enchimento capilar prolongado. Sintomas respiratórios ocorreram em 46% dos pacientes, mas foram pouco frequentes sintomas graves, como baixa SpO₂ e dispneia. Todos os pacientes tinham marcadores inflamatórios elevados e mais de 75% tinham marcadores elevados de disfunção cardíaca. Mais da metade também apresentava sinais laboratoriais de coagulopatia. O hemograma foi realizado em todos os pacientes, sendo observada anemia, leucocitose, linfopenia e trombocitopenia em mais de 30% dos pacientes, com trombocitose em apenas 14%. A lactato desidrogenase (LDH) estava alta (> 295 U/L) em 78% dos pacientes, os testes de função hepática foram discretamente anormais em alguns pacientes, hipoalbuminemia

estava presente em 62% e a função renal estava normal em todos os pacientes. Denota-se que a paciente deste relato apresentou alterações clínicas e laboratoriais similares aos parâmetros encontrados nas UTIs dos cinco estados brasileiros avaliados nessa coorte.

Apesar da semelhança entre os quadros da DK e da SIM-P, algumas características as distinguem: os pacientes com SIM-P são mais velhos e a maioria é afrodescendente, apresentando enteropatia e dor abdominal proeminentes, exames laboratoriais bastante alterados, principalmente a série branca e marcadores inflamatórios. Há maior presença de sinais meníngeos e maior envolvimento cardíaco. Embora a infecção por coronavírus na população pediátrica seja branda na maioria dos casos relatados até o presente momento, essa condição pode ter uma apresentação rara e potencialmente grave, como nos casos que se enquadram como SIM-P com clínica de DK em suas duas apresentações (SAFADI, 2020). A revisão integrativa de Santos, Santos e Ribeiro (2021) revela que o SARS-CoV-2 constrói uma reação imunológica anômala, particularmente forte, quando comparada à de outros agentes infecciosos, constituindo uma possível DK complexa diante dos mecanismos patológicos associados. No entanto, estudos quanto à multiplicidade das manifestações da DK e pesquisas para descrever e caracterizar o processo de infecção da COVID-19 nos pacientes pediátricos ainda são necessários para melhor compreensão fisiopatológica dessa associação.

Outro fator relatado em estudos atuais, digno de nota, é a significativa incidência de SIM-P em pacientes pediátricos com comorbidades subjacentes. No estudo de coorte realizado em UTI's do Brasil, cerca de 20% dos pacientes diagnosticados com a nova síndrome possuíam comorbidades, das quais quase metade eram doenças neurológicas crônicas, sendo as demais comorbidades encontradas no estudo: asma, defeito cardíaco congênito, subnutrição, obesidade, diabetes e adrenoleucodistrofia (ADL).

Surtos dessa síndrome hiperinflamatória ainda parcialmente conhecida estão sendo relatados em todos os países afetados pela pandemia, apresentando-se fora do fenótipo padrão da DK apesar das semelhanças clínicas e laboratoriais encontradas, acarretando importantes implicações na saúde pública. É fundamental que os profissionais da saúde estejam cientes dessas apresentações atípicas e os hospitais estruturalmente preparados para receber e manejar quadros com essa suspeição clínica. A condição requer um gerenciamento rápido, caso contrário, se não bem manejada, pode evoluir de forma grave e letal.

Por fim, a possibilidade de a DK grave manifestar-se após resposta imune adquirida pelo SARS-CoV-2, torna inválida a inicial concepção de que a COVID-19 não seria grave em crianças. A denominada SIM-P associada temporalmente à infecção por SARS-CoV-2 é uma manifestação clínica que ainda tem muito a ser explorada no meio médico e científico.

3.5 PAPEL DOS EXAMES LABORATORIAIS E EXAMES IMAGEM NA SÍNDROME INFLAMATÓRIA MULTISSISTÊMICA PEDIÁTRICA

Os exames complementares, parte integrante dos critérios diagnósticos dessa síndrome, nem sempre estão disponíveis, podendo acarretar em atraso diagnóstico e, em consequência, no tratamento. É essencial que os profissionais tenham conhecimento sobre essa rara manifestação e, diante da suspeição clínica e de escassos recursos, realizem o encaminhamento para um serviço de emergência melhor equipado para investigar e manejar esses pacientes.

O RT-PCR em tempo real é o método mais recomendado para a identificação da SARS-CoV-2, sendo o período ideal para coleta entre o quinto e o sexto dia sintomático, podendo ser realizado entre o terceiro e sétimo dia dos sintomas. Se a coleta for realizada antes do terceiro dia de doença e o resultado for negativo, recomenda-se realização de nova coleta no terceiro dia de sintomas. Acredita-se que a soroconversão ocorra após o sétimo dia de doença em 50% dos pacientes e em 14 dias em todos os pacientes. No entanto, em estudos observacionais de pacientes que desenvolveram SIM-P, a probabilidade de identificar infecção por SARS-CoV-2 por sorologia foi duas a três vezes maior do que por RT-PCR. Esses achados corroboram a teoria de que a SIM-P é uma forma tardia da doença que ocorre quando a presença do vírus não é mais esperada e as taxas de anticorpos estão aumentando, tornando a sorologia útil na correlação de SARS-CoV-2 e SIM-P (PRATA-BARBOSA *et al.*, 2020).

Quanto aos exames laboratoriais solicitados nestes casos, são importantes para avaliar comprometimento de outros órgãos e, também, para avaliar prognóstico e acompanhar a evolução desses pacientes. Na revisão de Santos, Santos e Ribeiro (2021), observou-se leucocitose em 87,5% dos casos, linfocitose em 78,3% deles e trombocitopenia em 63% do total. Todas as investigações testaram os marcadores inflamatórios proteína C-reativa (PCR) e velocidade de hemossedimentação (VHS), que se mostraram aumentadas em praticamente todos os pacientes em investigação. Ainda, quatro estudos da revisão citada, testaram procalcitonina, a qual se mostrou elevada em todos os pacientes. Relacionando com a paciente deste caso, ela apresentou os marcadores inflamatórios de PCR e VHS elevados. Alterações de testes inflamatórios que alertam para o SIM-P são: elevação da PCR, VHS, procalcitonina, D-dímero, ferritina, desidrogenase láctica, fibrinogênio, IL-6 ou neutrófilos e redução de linfócitos e/ou albumina. Para mensurar possíveis lesões em outros órgãos-alvo, solicita-se

dosagem de creatina para avaliar função renal, enzimas hepáticas e albumina para avaliar função do fígado, sendo que na revisão já citada, os valores de creatina se apresentaram elevados em 44,7% dos pacientes e biomarcadores de função hepática, TGO ou TGP, estavam elevados em 70% dos pacientes, além de albumina plasmática, que estava reduzida em 92,1% dos pacientes. Na paciente deste relato, a única alteração presente foi a albumina baixa.

O envolvimento pulmonar na SIM-P é, em geral, leve ou inexistente. Os exames de imagem são indicados na presença de sintomas respiratórios (taquipneia, dispneia e/ou hipoxemia). Nessa situação, prefere-se a ultrassonografia (US) à beira do leito à tomografia de tórax (TC) devido a primeira fornecer informações comparáveis à TC de tórax, porém, com as vantagens de evitar a exposição ionizante e o deslocamento do paciente, permitindo a avaliação simultânea das informações clínicas e de imagem, reduzindo os riscos de contaminação concomitantemente. Quanto a realização de radiografia (RX) de tórax, de todos os pacientes submetidos à RX de tórax na revisão de Santos, Santos e Ribeiro (2021), 19,1% estavam conforme os limites da normalidade, assim como a paciente deste caso. Entre os laudos avaliados encontrou-se cardiomegalia (8,5%), pneumonia (19,1%) e edema pulmonar (4,3%). Ainda, foram encontrados derrame pleural e achados radiográficos compatíveis com COVID-19 (opacidade em vidro fosco, sombreamento local irregular e anormalidades intersticiais) em oito pacientes dessa revisão.

A ecocardiografia e o eletrocardiograma (ECG) são de suma importância na SIM-P, uma vez que o envolvimento miocárdico e coronariano são pontos de desfechos desfavoráveis, em especial, nos casos em que essa síndrome tem apresentação clínica de DK típica. Os achados mais significativos de uma revisão de alterações cardíacas em casos positivos para COVID-19 foram, no ECG, presença de vários aspectos que mimetizam a síndrome coronariana aguda, alterações inespecíficas no segmento ST, uma onda T alterada ou invertida, ou elevação ou depressão de PR ou ST como resultado de inflamação miocárdica (indicativo de gravidade e pior prognóstico). Já, no ecocardiograma evidenciaram-se disfunção, hipocontratilidade ou ausência segmentar de contratilidade nas câmaras miocárdicas. Nesse caso, as alterações indicaram gravidade e pior prognóstico. A principal complicação cardíaca relacionada à DK é aneurisma de artéria coronária, a qual se desenvolve na fase subaguda, ou seja, após 14 dias do início da doença (SAMPAIO *et al.*, 2020). Na revisão de Santos, Santos e Ribeiro (2021), o aneurisma coronariano se desenvolveu em 6,3% dos pacientes e anormalidades inespecíficas das coronárias em 22,5% dos pacientes de forma precoce, com média de 8,6 dias de internação. Disfunção de válvula mitral (12,5%), dilatação do ventrículo esquerdo (4,2%), disfunção biventricular (4,2%) e hipocinesia de ventrículo

esquerdo (2,1%) foram outros achados. Outra forma de avaliar a suspeita de miocardite é pela dosagem de troponina I, a qual se apresenta elevada quando há comprometimento miocárdico. Na revisão de Santos, Santos e Ribeiro (2021), constatou-se aumento em 71,7% pacientes. Ainda, no intuito de melhor avaliar a função cardíaca, pode-se realizar a dosagem plasmática do fragmento terminal do peptídeo natriurético tipo B, o qual se mostrou elevado em 77,3% dos pacientes analisados na revisão. Outros exames solicitados são sódio sérico e triglicerídeos, estando o sódio reduzido em 92,5% dos pacientes e os triglicerídeos elevados em 88,2% dos pacientes da revisão de Santos, Santos e Ribeiro (2021). A paciente deste caso, apresentou hipertrigliceridemia, hiponatremia e d-dímeros elevados, no entanto, o ecocardiograma não revelou nenhuma alteração cardíaca, descartando acometimento cardíaco.

3.6 TRATAMENTO

Os pacientes pediátricos acometidos por SIM-P podem apresentar agravamento do quadro, com instalação de quadros de insuficiência respiratória aguda, hipotensão arterial, doença renal aguda, insuficiência cardíaca aguda e choque, sendo de extrema importância o acompanhamento desses casos por uma equipe pediátrica multiprofissional. A abordagem terapêutica inicial dos casos suspeitos de SIM-P requer uso apropriado de equipamento de proteção individual (EPI) e nos casos necessários realização de reanimação e tratamento de suporte padrão conforme o “*Pediatric Advanced Life Support*” (PALS) (VILELA *et al.*, 2020).

A antibioticoterapia empírica em pacientes hospitalizados com SIM-P é recomendada e deve ser iniciada em conformidade com os protocolos locais de sepse após coleta de hemoculturas, pois os sintomas se sobrepõem à sepse bacteriana grave. Na paciente deste caso, optou-se por iniciar antibioticoterapia de forma precoce. O protocolo do Ministério da Saúde do Brasil para síndrome respiratória aguda grave recomenda o uso de oseltamivir até que uma infecção por influenza possa ser excluída.

Embora não haja evidências atuais para o melhor manejo do SIM-P, as diretrizes de diferentes organizações recomendam o tratamento com base no fenótipo clínico apresentado. Na coorte realizada em UTI's pediátricas no Brasil, as síndromes clínicas na admissão eram, em sua maioria, DK completa ou incompleta, seguida por disfunção cardíaca aguda e, em menor grau, síndrome do choque tóxico e síndrome de ativação macrofágica. Assim, imunoglobulina intravenosa (IgIV) foi usada na grande maioria dos pacientes, e corticosteroides e AAS foram usados em aproximadamente metade dos pacientes. O papel do

AAS no tratamento da DK está bem estabelecido e tem sido usado em todos os pacientes com fenótipo semelhante à essa apresentação clínica. Apesar de não haver evidências do benefício do corticosteroide para pacientes pediátricos com COVID-19 grave e/ou SIM-P, o uso de corticosteroide em pacientes com SIM-P foi descrito em muitos estudos na tentativa de reduzir a resposta hiperinflamatória.

O tratamento padrão primário para DK inclui AAS inicialmente na dose anti-inflamatória de 80 a 100 mg/kg/dia e após 48 a 72 horas de curso afebril passando para a dose de 3 a 5 mg/kg/dia, como trombotoprofilaxia, associado a imunoglobulina intravenosa IgIV 2g/kg dose única, sendo iniciado prioritariamente nos dez primeiros dias de febre, como se procedeu neste caso. A intervenção objetiva controlar a inflamação e os sintomas subsequentes, bem como prevenir sequelas cardiovasculares a longo prazo, as quais podem ser graves e fatais. Quando há refratariedade, ou seja, não se obtém resposta à primeira infusão, com persistência da febre após 36 horas e menos de sete dias, a AHA estabelece que nesses casos pode-se usar uma segunda dose de IgIV ou corticoesteroides.

Quanto aos corticoesteroides, ainda não se sabe se são melhor utilizados como adjuvantes ou terapia de resgate, mas mostram-se eficazes e seguros para o tratamento de DK associada ao SARS-CoV-2. No estudo de Santos, Santos e Ribeiro (2021), pacientes com condições semelhantes às de Kawasaki classificados como de alto risco para resistência à imunoglobulina receberam uma combinação de IgIV com corticosteroides, pois em alguns estudos realizados esse tratamento pareceu reduzir a prevalência de anormalidades coronarianas e a duração da febre. O consenso europeu da DK recomenda o uso de corticosteroides em algumas condições, como resistência a IgIV, apresentação como linfocitose hemofagocítica (HLH), presença de choque, evidência de aneurisma coronário e ou periférico, idade inferior a 1 ano e escore de Kobayashi ≥ 4 . O esquema de corticosteroide sugerido é metilprednisolona 1,6 a 2mg/kg/dia por 5 a 7 dias ou metilprednisolona 30mg/dia por 3 dias. Os corticosteroides metilprednisolona e hidrocortisona correspondem à modalidade de tratamento mais utilizada na SIM-P de acordo com publicações de séries de casos pediátricos (LIMA-SETTA, F. *et al.*, 2021).

O uso do conhecimento da tempestade de citocinas no contexto de doenças autoimunes e infecciosas para uma nova doença viral é complexa e bastante desafiadora. As evidências de hiperinflamação na apresentação da SIM-P reforçam a possibilidade terapêutica do uso de agentes imunomoduladores em COVID-19. Nesse contexto, a terapia com IgIV, corticosteroides, bloqueadores seletivos de citocinas (anakinra, tocilizumabe), anticoagulantes, remdesivir e plasma convalescente podem reduzir a resposta inflamatória e a

mortalidade. O uso destes medicamentos se justifica pela gravidade da situação e eficácia em condições clínicas semelhantes, embora a real eficácia na SIM-P ainda não tenha sido comprovada.

No estudo de coorte realizado em UTI's em cinco estados do Brasil, 89% dos pacientes receberam IgIV e mais de 50% receberam corticosteroides e enoxaparina profilática ou terapêutica. AAS foi administrado em 45%, antibióticos em 59%, sendo o oseltamivir e a terapia antifúngica usados em menos de 10% dos pacientes. Dos pacientes com SIM-P, 36% necessitaram de suporte respiratório, apenas 11% necessitaram de ventilação mecânica invasiva (VMI), dos quais apenas dois pacientes tiveram evolução mais grave, com síndrome do desconforto respiratório agudo (SDRA).

Sabe-se que a COVID-19 compromete o miocárdio, sendo necessária maior proteção cardíaca para aqueles com comorbidades cardiovasculares. Aos que manifestam miocardite, é importante monitoramento ecocardiográfico em 1-2 e 4-6 semanas após finalizado o tratamento. Quanto às outras complicações, para a SAM o tratamento é o usual e, se resistente, devem-se incluir inibidor de fator de necrose tumoral, agentes imunossupressores ou troca plasmática terapêutica. Na KDSS, drogas vasoativas devem ser associadas (LIMA-SETTA, F. *et al.*, 2021).

Crianças com SIM-P apresentam risco de complicações trombóticas de múltiplas causas, incluindo estado de hipercoagulabilidade, possível lesão endotelial, estase de imobilização, disfunção ventricular e aneurisma da artéria coronária. Por esses motivos, recomenda-se o tratamento antiplaquetário e/ou anticoagulante, baseado em testes de coagulação e apresentação clínica. Uma vez que a inflamação exacerbada está associada a danos em órgãos e aneurisma coronário, a ação anti-inflamatória do AAS na dose de 30-50 mg/kg/dia pode ser útil, embora não haja evidências confiáveis de que ocorra uma redução na taxa de anormalidades coronárias na DK. A ação antiplaquetária do AAS em uma dose de 3-5 mg/kg/dia é indicado 48h após o declínio da febre e deve ser mantida por 6-8 semanas nos casos em que não há alterações coronárias. É importante ressaltar que o sangramento é uma contra-indicação ao uso do AAS e que é preciso ter cuidado na presença de trombocitopenia e disfunção renal nos pacientes em uso.

Nessa população, a anticoagulação profilática com heparina de baixo peso molecular tem sido uma recomendação para todos os casos que requerem hospitalização por COVID-19 e não têm contra-indicações. Em uma série de casos de SIM-P, o uso de anticoagulação foi bastante variável, entre 12,5% a 90,1% dos casos. A repercussão da anticoagulação na evolução clínica não pode ser avaliado pelos inúmeros fatores envolvidos, sendo necessária a

individualização dessa terapia na faixa etária pediátrica. A enoxaparina é o anticoagulante mais comumente utilizado e estudado em pacientes pediátricos, podendo ser administrada por via subcutânea, possuindo meia-vida de 3-6h via eliminação renal. Seu efeito é monitorado pela dosagem de anti-Xa, e sua ação pode ser parcialmente revertida com a administração de protamina. O controle laboratorial prévio à heparinização inclui hemograma completo para avaliação de trombocitopenia, coagulograma e avaliação da função renal, os quais já fazem parte do controle de todo paciente crítico. O nível de envolvimento de COVID-19 em adultos e crianças se distinguem em muitos aspectos, portanto, as recomendações para adultos não são aplicáveis diretamente à população pediátrica. A anticoagulação deve ser realizada no contexto de ensaios clínicos ou em consulta com especialistas (LIMA-SETTA, F. *et al.*, 2021).

Embora as crianças com diagnóstico de SIM-P frequentemente necessitem de tratamento intensivo, os estudos mostraram bons resultados com a terapêutica baseada no fenótipo semelhante à doença de Kawasaki, apresentando boa evolução clínica e laboratorial e refletindo em uma baixa taxa de mortalidade.

4 CONCLUSÃO

Com base na discussão do caso descrito, pode-se concluir que o conhecimento acerca dessa nova síndrome se faz de extrema relevância em nosso atual contexto, no intuito de formar uma hipótese diagnóstica de forma precoce e, dessa forma, poder intervir no curso clínico dessa nova síndrome rapidamente. Ainda, é fundamental que haja uma equipe pediátrica multiprofissional preparada para atender e acompanhar a evolução desses pacientes. Na ausência de recursos adequados, é de suma importância que o profissional que suspeite dessa nova manifestação, faça encaminhamento para uma unidade hospitalar bem estruturada mais próxima ao paciente para o melhor manejo desses casos.

Apesar de poucas evidências científicas ainda disponíveis, há relatos de casos atuais descrevendo a existência de uma nova SIM-P provavelmente associada à infecção do SARS-CoV-2, com algumas similaridades com a DK, seja em sua forma típica ou atípica, como a apresentada pela paciente deste caso. Por se tratar de uma nova apresentação clínica com semelhanças de uma doença rara, como a Kawasaki, essa síndrome ainda requer maiores estudos para a melhor elucidação de suas manifestações e delineamento terapêutico mais adequado.

É importante ressaltar, referente ao quadro clínico apresentado pela paciente, a evolução assintomática em relação à infecção pelo SARS-CoV-2, sem sintomas respiratórios em paralelo à sintomas sistêmicos graves, corroborando a maioria dos casos relatados na literatura atual associados à esta rara síndrome. Houve rápida evolução das provas inflamatórias e excelente resposta obtida com dose única de imunoglobulina endovenosa, tendo em vista a remissão da febre antes de 24 horas após a medicação, sendo fundamental observar que o manejo precoce do quadro contribuiu para uma evolução favorável do quadro. A paciente não apresentou nenhuma alteração cardíaca sugestiva de acometimento miocárdico no ecocardiograma realizado durante a internação, tendo-se em vista que a principal complicação nos quadros de DK tardiamente manejados é o aneurisma coronariano. A paciente recebeu o tratamento preconizado pela literatura atual conforme o fenótipo apresentado o mais precoce possível, antes do décimo dia febril e apresentou excelente resposta terapêutica, com rápida resolução da clínica manifestada.

Nesse sentido, é importante estarmos alertas à essa manifestação grave, tendo suspeição clínica mais dirigida, principalmente tendo-se em vista que o reconhecimento tardio dessa manifestação pode acarretar sequelas potencialmente graves nos pacientes pediátricos. Por ser uma nova síndrome ainda não completamente compreendida, novos estudos futuros

deverão abordar melhor sobre sua fisiopatologia, manifestações e sobre possíveis sequelas a longo prazo, características que ainda demandam maior tempo para serem observadas e definidas. Ademais, é de fundamental importância salientar a não benignidade do quadro infeccioso pelo SARS-COV-2 em pacientes pediátricos, sendo necessário instruí-los quanto aos cuidados de prevenção à infecção pelo coronavírus e, dessa forma, diminuir a ocorrência de quadros graves como os apresentados pela SIM-P.

REFERÊNCIAS

- CAMPOS, L. R. *et al.* Síndrome inflamatória multissistêmica pediátrica (MIS-C) temporalmente associado ao COVID-19. **Residência Pediátrica**, Rio de Janeiro, v. 10, n. 2, p. 348-353, 2020.
- CHIOTOS, K. *et al.* Multisystem inflammatory syndrome in children during the coronavirus 2019 pandemic: a case series. **Journal of the Pediatric Infectious Diseases Society**, Oxford, v. 9, n. 3, p. 393-398, jul. 2020.
- DINIZ, L. M. O. *et al.* O desafio diagnóstico da doença de Kawasaki incompleta. **Revista Médica de Minas Gerais**, Belo Horizonte, v. 25, n. 1, p. 111-115, jan. 2015.
- DUFORT, E. M. *et al.* Multisystem inflammatory syndrome in children in New York State. **New England Journal of Medicine**, Waltham, v. 383, p. 347-358, 2020.
- GONÇALVES, L. F. *et al.* Kawasaki and COVID-19 disease in children: a systematic review. **Revista da Associação Médica Brasileira**, São Paulo, v. 66, suppl. 2, p. 136-142, 2020.
- LIMA-SETTA, F. *et al.* Multisystem inflammatory syndrome in children (MIS-C) during SARS-CoV-2 pandemic in Brazil: a multicenter, prospective cohort study. **Jornal de Pediatria**, Rio de Janeiro, v. 97, n. 3, p. 354-361, maio/jun. 2021.
- MARTINS, M. M. *et al.* Clinical and laboratory characteristics of sars-cov-2 infection in children and adolescents. **Revista Paulista de Pediatria**, São Paulo, v. 39, 2021.
- PRATA-BARBOSA, A. *et al.* Pediatric patients with COVID-19 admitted to intensive care units in Brazil: a prospective multicenter study. **Jornal de Pediatria**, Rio de Janeiro, v. 96, n. 5, p. 582-592, set./out. 2020.
- RODRIGUES, M. *et al.* Doença de Kawasaki e complicações cardiovasculares em pediatria. **Nascer e Crescer**, Porto, v. 27, n. 1, p. 54-58, mar. 2018.
- ROWLEY, A. H. Understanding SARS-CoV-2-related multisystem inflammatory syndrome in children. **Nature Reviews Immunology**, [S. l.], v. 20, n. 8, p. 453-454, 2020.
- SAFADI, M. A. P. As características intrigantes da COVID-19 em crianças e seu impacto na pandemia. **Jornal de Pediatria**, Rio de Janeiro, v. 96, n. 3, p. 265-268, maio/jun. 2020.
- SAMPAIO, C. A. *et al.* Relato de caso: síndrome inflamatória multissistêmica associada à infecção pelo SARS-CoV-2 em pediatria. **Residência Pediátrica**, Rio de Janeiro, v. 10, n. 3, p. 1-4, 2020.
- SANTOS, B. S.; SANTOS, F. S.; RIBEIRO, E. R. Relação clínico-epidemiológica entre SARS-COV-2 e Doença de Kawasaki: uma revisão integrativa da literatura. **Revista Paulista de Pediatria**, São Paulo, v. 39, 2021.

SIMON JUNIOR, H. *et al.* Multisystem inflammatory syndrome associated with COVID-19 from the pediatric emergency physician's point of view. **Jornal de Pediatria**, Rio de Janeiro, v. 97, n. 2, p. 140-159, mar./abr. 2021.

VILELA, T. S. *et al.* Existem fatores preditivos de pior evolução em pacientes pediátricos com covid-19?. **Hematology, Transfusion and Cell Therapy**, São Paulo, v. 42, suppl. 2, p. 310-311, nov. 2020.

WHITTAKER, E. *et al.* Clinical characteristics of 58 children with a pediatric inflammatory multisystem syndrome temporally associated with SARS-CoV-2. **JAMA**, Chicago, v. 324, n. 3, p. 259-269, jul. 2020.

YIM, D. *et al.* Update on Kawasaki disease: epidemiology, aetiology and pathogenesis. **Journal of Paediatrics and Child Health**, Sydney, v. 49, n. 9, p. 704-708, 2013.