



# Síndrome inflamatória multissistêmica em crianças associada à infecção pelo coronavírus: relato de caso

*Multisystem inflammatory syndrome in children associated with coronavirus infection: a case report*

Débora Cristina Santos Facanalli<sup>1</sup>, Gabriela Flores Mendes Oliveira<sup>1</sup>,  
Eliane Rabelo de Sousa Granja<sup>1</sup>, Glauco Franco Santana<sup>2</sup>, Elisângela Aparecida Galdino Menezes<sup>1</sup>

## RESUMO

No dia 11 de março de 2020 a Organização Mundial da Saúde declarou pandemia pelo novo coronavírus, Sars-Cov-2. A doença, denominada COVID-19, expandiu-se de forma rápida e grave, gerando sérias preocupações mundiais. Estudos envolvendo a população pediátrica estão revelando o perfil de acometimento do coronavírus em crianças e, embora muitas delas apresentem casos de COVID-19 de forma assintomática, algumas desenvolvem casos graves da doença. Uma série de relatos de casos publicados recentemente, especialmente na Europa, Ásia, América do Norte e América Latina, descreveram uma forma mais grave pela infecção do Sars-Cov-2 em crianças: a síndrome inflamatória multissistêmica associada à COVID-19 na Criança (MIS-C). Acredita-se que uma reação hiperinflamatória causada por uma resposta imune inata desregulada seja a causa dos danos teciduais. No entanto, a fisiopatologia dessa síndrome ainda não está completamente elucidada. As manifestações clínicas dessa síndrome se assemelham a algumas doenças já conhecidas, como a Doença de Kawasaki e a Síndrome do Choque Tóxico, dentre outras. Dessa forma, os protocolos para diagnóstico e terapêutica a serem empregados na MIS-C estão sendo desenvolvidos com base naqueles já utilizados no manejo dessas duas enfermidades, e medicamentos como corticoides, anticoagulantes e antirretrovirais têm apresentado bons resultados. Ainda há muito a ser investigado em relação à MIS-C, mas já se faz presente a necessidade do acompanhamento ambulatorial após alta hospitalar a fim de prevenir e tratar as possíveis consequências dessa hiperinflamação.

**Descritores:** Síndrome inflamatória multissistêmica em crianças, infecções por coronavírus, COVID-19, pediatria.

## ABSTRACT

On March 11, 2020 the World Health Organization declared a pandemic caused by the new coronavirus, SARS-CoV-2. The disease, named COVID-19, has expanded rapidly and severely, generating serious global concern. Studies involving the pediatric population are revealing the profile of coronavirus involvement in children, and although many children present as asymptomatic cases of COVID-19, some develop severe forms of the disease. A number of recently published case reports, especially from Europe, Asia, North America, and Latin America, have described a more severe form of Sars-Cov-2 infection in children: the multisystem inflammatory syndrome associated with COVID-19 in children (MIS-C). A hyperinflammatory reaction caused by a dysregulated innate immune response is believed to be the cause of tissue damage. However, the pathophysiology of this syndrome is not yet fully elucidated. The clinical manifestations of this syndrome resemble those of some known diseases, such as Kawasaki disease and toxic shock syndrome, among others. Thus, the protocols for diagnosis and therapy to be employed in MIS-C are being developed based on those already used in the management of these two diseases, and drugs such as corticoids, anticoagulants, and antiretroviral drugs have shown good results. There is still much to be investigated regarding MIS-C, but outpatient follow-up after hospital discharge is required to prevent and treat the possible consequences of this hyperinflammation.

**Keywords:** Multisystem inflammatory syndrome in children, coronavirus infections, COVID-19, pediatrics.

1. Centro Universitário de Patos de Minas - UNIPAM - Patos de Minas, MG, Brasil.

2. Hospital Nossa Senhora de Fátima - HNSF - Patos de Minas, MG, Brasil.

## Introdução

Em dezembro de 2019 a Organização Mundial da Saúde (OMS) foi notificada sobre vários casos de pneumonia na cidade de Wuhan, província de Hubei, na China. Pouco tempo depois, a China informou ter identificado um novo tipo de coronavírus humano, denominado SARS-CoV-2, causador da doença COVID-19. Rapidamente a doença se espalhou por todos os continentes, sendo que no dia 11 de março de 2020 a OMS declarou pandemia pelo novo coronavírus<sup>1</sup>.

A COVID-19 se espalhou de forma exponencial, atingindo cerca de 107.423.526 casos confirmados até meados de fevereiro de 2021<sup>2</sup>. Até janeiro de 2021, a população adulta foi a mais acometida, apresentando desde sintomas brandos como febre, tosse seca e fadiga até quadros mais graves com dispneia ou ainda evolução para Síndrome Respiratória Aguda Grave (SRAG)<sup>3</sup>. Apesar da velocidade da expansão dos casos, a população pediátrica foi afetada de forma menos intensa, respondendo por uma porção mínima dos casos na pandemia da COVID-19 sendo que a maioria dessas crianças é assintomática ou apresenta sintomas leves da infecção<sup>4</sup>.

Entretanto, em abril de 2020, o surgimento de casos relatados no Reino Unido, Europa e Estados Unidos identificou a associação de um quadro inflamatório multissistêmico significativo em crianças com SARS-CoV-2, fato que aumentou a atenção em relação à vulnerabilidade dessa faixa etária acometida pela COVID-19<sup>5</sup>. A população pediátrica mais acometida pertence à faixa etária de 7 a 11 anos de idade, principalmente entre crianças africanas e hispânicas<sup>6</sup>. O *Royal College of Pediatrics and Child Health*, no Reino Unido, foi o primeiro a denominar essa condição, chamando esse evento de Síndrome Multissistêmica Inflamatória Pediátrica temporariamente associada ao SARS-CoV-2 (PIMS-TS); já os Estados Unidos nomearam esse fenômeno como Síndrome Inflamatória Multissistêmica em Crianças (MIS-C)<sup>5</sup>.

A MIS-C tem sido descrita como uma síndrome com manifestações similares à Doença de Kawasaki. Além disso, apresenta características presentes na Síndrome do Choque Tóxico, na Linfocitose Hemofagocítica Secundária e na Síndrome de Ativação de Macrófagos<sup>7</sup>. Acredita-se que ocorra uma resposta inflamatória intensa no organismo do paciente, responsável por gerar sintomas como febre alta persistente, exantema de apresentações variadas,

conjuntivite não purulenta, edema de mãos e pés, dor abdominal e diarreia, podendo evoluir para choque cardiogênico e disfunção de múltiplos órgãos<sup>8</sup>.

## Relato de caso

K.S.A., sexo feminino, 1 ano 4 meses de idade, 10 kg, foi levada ao pronto atendimento com quadro de tosse seca, vômitos, irritabilidade, inapetência, febre e dor abdominal com três dias de evolução. Na investigação prévia, foram descritos sintomas gripais, ocorridos há 4 semanas, após contato direto e sem máscara com indivíduos positivos para COVID-19, confirmados pelo método RT-PCR nasal. Ao exame físico apresentava regular estado geral, desidratação moderada e palidez 2+/4+; murmúrio vesicular fisiológico (MVf) com crepitações finas expiratórias, ausência de esforço respiratório e SatO<sub>2</sub> 98% em ar ambiente; exame abdominal com ruídos hidroaéreos normais, sem sinais de peritonite e ausência de massas ou visceromegalias. Foram solicitados tomografia computadorizada (TC) de tórax e abdome, ecocardiograma, exames laboratoriais e prescritos reidratação venosa e azitromicina via oral (10 mg/kg). Os exames laboratoriais demonstraram Hemoglobina (Hb) 7,3 g/gL, Volume Corpuscular Médio (VCM) 82,9%, Hemoglobina Corpuscular Média 29 pg, Leucócitos Globais (GL) 14.710/mm<sup>3</sup> (S 79%, L 15%, M 6%), Plaquetas 421.000/mm<sup>3</sup>, Transaminase Oxalacética (TGO) 24 U/L, Transaminase Glutâmico Pirúvica 7 U/L, Proteína C-Reativa (PCR) 248,8 mg/L, D-Dímero 1,7 mg/L. TC de tórax sem alterações. Após soro endovenoso apresentou diurese clara e melhora do estado geral.

No dia seguinte, apresentou piora do quadro respiratório e dos vômitos. Evoluiu com enantema e fissura labial, hiperemia de orofaringe, taquipneia (FR 60 irpm); taquicardia (FC 190 bpm); abdome distendido e tenso, fígado palpável a 3 cm do rebordo costal direito e edema de parede abdominal e face. Ecocardiograma sem alterações; TC de tórax evidenciando opacidade, atelectasias e pequeno derrame pleural bilateral; TC de abdome sem alterações. Solicitado RT-PCR para Sars-CoV-2 e prescritos prednisolona 2 mg/kg/dia e ceftriaxona 100 mg/kg/dia, além de manutenção da azitromicina. Foi transferida para Centro de Terapia Intensiva (CTI).

Na revisão laboratorial realizada no segundo dia de internação: Hb 8 g/dL, GL 11.130 mm<sup>3</sup> (S 59%, L 28% e M 12%), Plaquetas 342.000 mm<sup>3</sup>, TGP 15 U/L, Gama Glutamil Transferase 59 U/L, Fostase Alcalina

104 U/L, Desidrogenase Láctica (DHL) 300 U/L, Proteínas Totais 4,7 g/dL, Albumina 2,3 g/dL, Relação Albumina/Globulina 0,96, PCR 327,4 mg/L, D-Dímero > 10 mg/L, Procalcitonina 3,79 ng/mL, Troponina 0,0 ng/mL, Peptídeo Natriurético Cerebral tipo B (pro-BNP) 1750 pg/mL, Hemocultura negativa. O resultado do exame solicitado para comprovação do COVID-19 foi positivo.

Após acompanhamento durante oito dias no CTI associada a conduta medicamentosa, a paciente apresentou melhora progressiva do quadro clínico e recebeu alta hospitalar. Foi encaminhada para acompanhamento pediátrico ambulatorial, sendo realizado, oito meses após a resolução do quadro, um ecodopplercardiograma sem evidências de lesão cardíaca.

## Discussão

Em abril de 2020, a *Pediatric Intensive Care Society of UK*, no Reino Unido, emitiu um alerta em relação ao número crescente de crianças positivas para a COVID-19, as quais apresentaram uma doença inflamatória multissistêmica com características que sobrepõem, principalmente, a Doença de Kawasaki e a Síndrome do Choque tóxico<sup>1</sup>. Posteriormente, surgiram diversos outros relatos semelhantes nos Estados Unidos e Europa, panorama que levou à necessidade da elaboração de critérios clínicos e laboratoriais que definissem a MIS-C. De acordo com a OMS, o diagnóstico da MIS-C é baseado em: idade entre 0-19 anos e febre maior ou igual a três dias associado a laboratório de inflamação (velocidade de hemossedimentação, proteína C-reativa ou procalcitonina) e pelo menos duas das seguintes alterações: *rash* ou conjuntivite bilateral não purulenta ou sinais inflamatórios mucocutâneos (cavidade oral, em mãos ou pés); hipotensão ou choque; achados de disfunção miocárdica, pericardite, valvulite ou alterações coronarianas (ecocardiográficas ou elevação da troponina ou NT-pró-BNP) ou evidência de coagulopatia (TAP, PTT e D-dímero)<sup>9</sup>.

Com a progressão dos casos, o envolvimento cardíaco tem chamado à atenção no quadro clínico desses pacientes, visto que a maioria deles cursa com acometimento desse sistema. Já foram relatados casos de disfunção ventricular, dilatação ou aneurisma da artéria coronária e arritmias<sup>10</sup>.

Em relação à fisiopatologia da doença, a infecção pelo SARS-Cov-2 pode evoluir em três fases. A infecção precoce (fase I) cursa de forma assintomática ou com sintomas brandos em crianças, ocorrendo a

ativação de macrófagos com estimulação das células T-Helper. A fase pulmonar (fase II) pode ser grave em adultos, mas geralmente é menos intensa ou ainda ausente em crianças, possivelmente em decorrência da menor expressão genética do receptor 2 da enzima conversora da angiotensina (o alvo de SARS-CoV-2). O quadro pode ainda cursar com uma resposta hiperimune (fase III) com liberação de citocinas (Fator de Necrose Tumoral Beta, Interleucinas 1beta, 12, 6, 23, 4, e Interferon), estimulação de neutrófilos, monócitos, juntamente com a ativação de células B e plasmócitos, levando a uma produção exagerada de anticorpos. É provável que esta desregulação do sistema imunológico seja responsável pela MIS-C<sup>7</sup>.

Até janeiro de 2021 não foram definidas diretrizes bem estabelecidas para o tratamento da MIS-C, mas diversas organizações foram responsáveis por publicar os seus próprios protocolos baseados em sintomas específicos, tratamento prévio de condições semelhantes como doença de Kawasaki, ou diretrizes de tratamento COVID-19 para pacientes adultos. Diante de suspeita ou diagnóstico de MIS-C, uma abordagem com equipe multidisciplinar deve ser realizada, incluindo acompanhamento em unidade de doenças infecciosas pediátricas, equipes de cardiologia, imunologia, reumatologia e unidade de terapia intensiva para o melhor manejo dos pacientes. Os cuidados gerais e suporte clínico são essenciais, especialmente a atenção aos sinais vitais, hidratação, eletrólitos e estado metabólico<sup>6</sup>.

Uma característica marcante da COVID-19 em pacientes adultos e pediátricos é a coagulopatia. Alguns pacientes desenvolvem trombose de vasos importantes com aumento significativo do D-dímero. Embora os mecanismos subjacentes à coagulopatia ainda sejam desconhecidos, a terapia anticoagulante é atualmente recomendada para pacientes graves. No geral, há uma variabilidade substancial e uma falta de consenso sobre os anticoagulantes. A dose, duração e escolha dessas medicações devem ser decididas de forma individualizada para cada paciente, e estes devem ser monitorados de perto durante a evolução do quadro. Contudo, mais pesquisas são necessárias sobre os mecanismos e o tratamento da coagulopatia em COVID-19<sup>6</sup>. No caso relatado, a despeito de um D-dímero elevado, a equipe optou por não realizar anticoagulação, e a paciente evoluiu bem.

Um estudo realizado pela UK RECOVERY mostrou que a dexametasona pode reduzir a mortalidade em um terço em pacientes que estão em ventilação mecânica decorrente de complicações respiratórias

graves de COVID-19. De acordo com essas novas descobertas, a administração de dexametasona, em baixas doses a pacientes com MIS-C pode ser benéfica para suprimir a resposta imune e subsequentes distúrbios inflamatórios. Outros esteroides, como metilprednisolona ou prednisolona, também podem ser usados<sup>6</sup>.

Antirretrovirais também têm sido utilizados no tratamento da MIS-C, entre eles o Remdesivir. O seu uso reduziu a duração da COVID-19 em adultos. No entanto, este medicamento só tem demonstrado eficácia nos pacientes com PCR detectável no momento da sua administração, visto que ele age apenas na fase aguda da doença, inibindo a replicação viral<sup>6</sup>.

Os pacientes podem receber alta hospitalar a partir do momento em que estiverem afebris, hemodinamicamente estáveis, hidratados, sem necessidade de oxigênio suplementar e com os marcadores laboratoriais inflamatórios normalizados. Como o curso natural da MIS-C ainda não é conhecido, torna-se necessário o acompanhamento desses pacientes por especialistas de diferentes áreas. As sequelas de médio a longo prazo permanecem desconhecidas e representam uma área importante de pesquisas futuras<sup>10</sup>.

## Conclusão

A Síndrome Inflamatória Multissistêmica em Crianças é uma complicação aguda e severa, potencialmente associada a uma infecção prévia por COVID-19. Os fatores envolvidos na epidemiologia, patogenia, fatores de risco e associação genética não foram completamente elucidados. Os casos relatados na Europa, Ásia, América do Norte e América Latina evidenciam a semelhança dos sintomas da MIS-C com outras doenças, como Doença de Kawasaki, Síndrome do Choque Tóxico e Síndrome de Ativação de Macrófagos. Tratamentos empíricos baseados nos protocolos destas outras patologias inflamatórias estão sendo empregados nos grandes centros enquanto ainda não há o estabelecimento de um protocolo específico para MIS-C. O acompanhamento em longo prazo é necessário devido ao prognóstico pouco claro e ao risco de progressão da manifestação cardíaca. Ainda são necessários novos estudos para melhor esclarecimento desta doença visando compreender a sua progressão, possíveis sequelas e definição de um manejo clínico específico.

## Referências

1. Riollano-Cruz M, Akkoyun E, Briceno-Brito E, Kowalsky S, Reed J, Posada R, et al. Multisystem inflammatory syndrome in children related to COVID-19: A New York City experience. *J Med Virol*. 2021 Jan;93(1):424-33. doi: 10.1002/jmv.26224. Epub 2020 Oct 5.
2. Organização Mundial de Saúde (OMS). Organização Pan-Americana da Saúde (OPAS). Folha informativa COVID-19 - Escritório da OPAS e da OMS no Brasil [Internet]. 2020. Disponível em: <https://www.paho.org/pt/covid19>.
3. Ministério da Saúde. Diretrizes para diagnóstico e tratamento da COVID-19 [Internet]. 2020. Disponível em: <https://sbim.org.br/images/files/notas-tecnicas/ddt-covid-19-200407.pdf>
4. Berezin EN. Síndrome Inflamatória Multissistêmica Pediátrica (Síndrome Associada Temporalmente ao COVID-19). [publicação online; 2020. Disponível em: <https://www.spsp.org.br/2020/05/19/sindrome-inflamatoria-multissistemica-pediatria/>. Acessado em: 25/08/2020.
5. Yeung R, Ferguson P. Is multisystem inflammatory syndrome in children on the Kawasaki syndrome spectrum? *Journal of Clinical Investigation*. 2020;130(11):5681-4.
6. 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 Nov;20(11):e276-e288. doi: 10.1016/S1473-3099(20)30651-4. Epub 2020 Aug 17.
7. 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 (Basel)*. 2020 Jul 1;7(7):69. doi: 10.3390/children7070069.
8. Campos LR, Cardoso TM, Martinez JCFF, Almeida RG, Silva RM, Fonseca AR, et al. Síndrome inflamatória multissistêmica pediátrica (MIS-C) temporariamente associada ao SARS-CoV-2. *Resid Pediatr*. 2020;10(2):1-6 doi: 10.25060/residpediatr-2020.v10n2-348.
9. World Health Organization (WHO). Multisystem inflammatory syndrome in children and adolescents temporally related to COVID-19 [Internet]. Geneva: WHO; 2020. Disponível em: <https://www.who.int/publications/i/item/multisystem-inflammatory-syndrome-in-children-and-adolescents-with-covid-19>. Acessado em: 05/10/2020.
10. Sperotto F, Friedman KG, Son MBF, VanderPluym CJ, 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*. 2021 Feb;180(2):307-22. doi: 10.1007/s00431-020-03766-6. Epub 2020 Aug 15.

Não foram declarados conflitos de interesse associados à publicação deste artigo.

Correspondência:  
Débora Cristina Santos Facanalli  
E-mail: [debora.risan@gmail.com](mailto:debora.risan@gmail.com)