

## COVID-19 COMO CAUSADOR DA SÍNDROME DE KAWASAKI E SÍNDROME INFLAMATÓRIA MULTISSISTÊMICA

### COVID-19 AS A CAUSA OF KAWASAKI SYNDROME AND MULTISYSTEM INFLAMMATORY SYNDROME

Anna Clara Coelho de Souza Teixeira<sup>1</sup>

Julia Chedid Coelho<sup>2</sup>

Marcos Antônio Mendonça<sup>3</sup>

**RESUMO:** O COVID-19 se apresentou de forma diferente em alguns indivíduos da população pediátrica se manifestando com sinais e sintomas semelhantes a chamada Síndrome de Kawasaki, levando então ao surgimento de uma nova síndrome chamada de Síndrome Inflamatória Multissistêmica que descende do estudo e associação de ambas as doenças. As bases de dados utilizadas foram Biblioteca Virtual em Saúde, Scientific Electronic Library Online e National Library of Medicine, tendo como base os descritores: “mucocutaneous lymph node syndrome”, “covid-19” e “child” utilizando o operador booleano “and”. Os filtros utilizados foram journal article, clinical trial, relato de caso, artigos publicados em inglês, espanhol, francês e artigos publicados no intervalo de 2020-2021. A compreensão completa dos elementos relacionados à epidemiologia, patogênica, fatores de risco e associação genética ainda não foi alcançada. Dentre as consequências relacionadas a Síndrome Inflamatória Multissistêmica temos que manifestações cardíacas são recorrentes, incluindo envolvimento miocárdico e artérias coronárias que precisam ser reconhecidos e controlados. Diante do exposto, torna-se cada vez mais importante que seja adotada uma estrutura universal e consolidada para reconhecer a progressão em estágios da doença MIS-C, logo ainda são necessários novos estudos para melhor esclarecimento desta doença visando compreender a sua progressão, possíveis sequelas e definição de um manejo clínico específico.

1151

**Palavras-Chave:** Síndrome Inflamatória Multissistêmica. Criança. Covid-19.

**ABSTRACT:** COVID-19 presented itself differently in some individuals of pediatric population, manifesting itself with signs and symptoms similar to the so-called Kawasaki Syndrome, thus leading to the emergence of a new syndrome called Multisystemic Inflammatory Syndrome that descends from the study and association of both diseases. The databases used were Virtual Health Library, Scientific Electronic Library Online and National Library of Medicine, based on the descriptors: “mucocutaneous lymph node syndrome”, “covid-19” and “child” using the Boolean operator “and”. The filters used were journal Article, clinical trial, case report, articles published in English, Spanish, French and articles published in the period 2020-2021. A complete understanding of the elements related to epidemiology, pathogenesis, risk factors and genetic association has not been achieved. Among the consequences related to Multisystem Inflammatory Syndrome we have that cardiac manifestations are recurrent, including myocardial involvement and coronary arteries that need to be recognized and controlled. Given the above, it is increasingly important to adopt a consolidated and universal framework to recognize the progression in stages of the MIS-C disease, so further studies are needed to better clarify this disease in order to understand its progression, possible sequelae and definition of a specific clinical management.

**Keywords:** Mucocutaneous lymph node syndrome. Covid-19. Child.

<sup>1</sup> Discente da Universidade de Vassouras, Vassouras, RJ, Brasil. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3218-4548>.

<sup>2</sup> Acadêmica de medicina da Universidade de Vassouras.

<sup>3</sup> Médico.

## INTRODUÇÃO

A doença do coronavírus, também conhecida como COVID-19, teve seu primeiro caso em novembro de 2019, na China, se disseminando e passando a atingir outros países em poucos meses, sendo então responsável por uma pandemia. Sua transmissão ocorre através de gotículas respiratórias que irão causar uma síndrome respiratória aguda que pode manifestar-se de forma leve com sintomas como: tosse, dor de cabeça, febre, mialgia e fadiga e também de forma mais grave acarretando pneumonia grave e síndrome do desconforto respiratório agudo. <sup>1,2</sup>

A respeito dos grupos populacionais atingidos por essa comorbidade tem-se uma maior prevalência em indivíduos de idade mais avançada, sobretudo maiores de 60 anos e/ou portadores de comorbidades, ou seja, se trata de uma doença predominante em adultos. Dessa forma, a população pediátrica representa a porção populacional menos atingida, e além disso, quando manifestada a doença apresenta-se de maneira mais branda com infecções autolimitadas descrita por: rinorreia, congestão nasal, dor de garganta e febre, podendo ser ainda assintomática, o que representa grande parte dos casos <sup>1,3</sup>.

Apesar da menor prevalência e morbimortalidade em crianças, o COVID-19 se apresentou de forma diferente em alguns indivíduos desse grupo se manifestando com sinais e sintomas semelhantes a chamada Síndrome de Kawasaki (SK), levando então ao surgimento de uma nova síndrome chamada de Síndrome Inflamatória Multissistêmica que descende do estudo e associação de ambas as doenças<sup>2</sup>.

A Síndrome de Kawasaki é definida como uma doença de etiologia desconhecida, que acomete principalmente crianças abaixo de 5 anos, e é caracterizada por uma vasculite febril autolimitada de vasos médios. Dentre as manifestações clínicas mais frequentes têm-se: febre persistente, conjuntivite, alteração nos lábios e mucosa oral, exantema polimorfo, linfadenopatia cervical e alterações nas mãos e pés (eritema, edema e descamação) e como principais complicações destacam-se: aneurisma da artéria coronária, trombose, estenose e até mesmo morte súbita. Por se tratar de uma doença multissistêmica e com ampla heterogeneidade de sinais e sintomas o diagnóstico pode se tornar um grande desafio, sendo necessário recorrer a exames laboratoriais, além da anamnese e exame físico detalhados.<sup>4</sup>

Em meio a pandemia ocasionada pelo COVID-19, casos de crianças com evidências laboratoriais de infecção recente por SARS-Cov-2 associado a quadros semelhantes a Síndrome de Kawasaki começaram a aparecer e serem notificados. Os quadros caracterizaram-se principalmente pela presença de febre alta, linfadenopatia, erupção cutânea pleomórfica, conjutivite, alterações na patologia da mucosa e dilatação da artéria coronária, evoluindo, em alguns casos, com choque cardiovascular, encefalite e falência de múltiplos órgãos. Apesar da semelhança, quando comparado aos quadros clássicos de SK diferenças foram encontradas tanto em relação a apresentação clínica quanto ao tratamento, surgindo então a Síndrome Inflamatória Multissistêmica (MIS-C) 5.

Por ser uma doença recém-descoberta ainda existem muitas dúvidas principalmente no que diz respeito a etiologia e patologia, o que se sabe até o presente momento é que ela acomete principalmente crianças entre 6 e 10 anos e possui uma maior gravidade quando comparada a SK. Além disso, manifestações clínicas de origem gastrointestinal são comuns, incluindo: vômito, dor abdominal e/ou diarreia o que não é muito encontrado na outra síndrome5.

Apesar do número crescente de relatos de casos definindo a MIS-C como uma consequência imunológica do COVID-19 os mecanismos fisiopatológicos ainda são pouco compreendidos, assim como a relação e diferenças entre MIS-C e a SK. Estudiosos ainda apresentam dificuldade em afirmar se realmente a MIS-C se trata de uma nova entidade ou apenas uma forma mais grave da SK. Relatos de caso sobre o tema correlacionaram fatores que ainda não foram completamente esclarecidos, sendo necessário a realização de um maior número de estudos com dados epidemiológicos e de manejo clínico para que se possa melhor compreender as doenças citadas e a relação entre elas, sendo assim possível a formulação de tratamentos eficazes que tenham impacto sobre a morbimortalidade desse grupo 5,6,7,8. De tal maneira, esta revisão teve como objetivo analisar a ocorrência de MIS- C em pacientes do grupo pediátrico contaminados pelo vírus causador da COVID-19, assim como comparar a MIS-C a uma patologia já conhecida que é a SK.

## METODOLOGIA

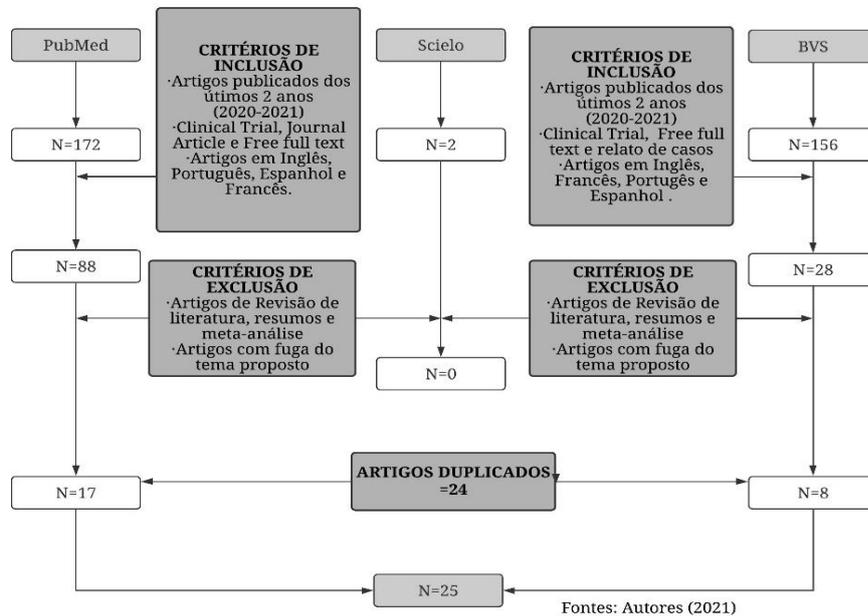
Trata-se de uma pesquisa bibliográfica de abordagem qualitativa e caráter

descritivo por meio de uma revisão integrativa da literatura. As bases de dados utilizadas foram a Biblioteca Virtual em Saúde (BVS) e Scientific Electronic Library Online (Scielo), National Library of Medicine (PubMed). A busca pelos artigos foi realizada por meio dos descritores: “mucocutaneous lymph node syndrome”, “covid-19” e “child” utilizando o operador booleano “and”. Os descritores citados foram usados apenas na língua inglesa e são encontrados nos Descritores de Ciências da Saúde (DeCS). A revisão de literatura foi realizada seguindo as seguintes etapas: estabelecimento do tema; definição dos parâmetros de elegibilidade; definição dos critérios de inclusão e exclusão; verificação das publicações nas bases de dados; exame das informações encontradas; análise dos estudos encontrados e exposição dos resultados (Pereira, Shitsuka, Parreira, & Shitsuka, 2018; Silva et al., 2018). Após a pesquisa dos descritores nos sites, foram estabelecidos critérios de inclusão e exclusão. Houve a utilização de filtros de pesquisa como journal artical e clinical trial. Vale ressaltar que ainda foram usados os seguintes filtros: relato de caso, artigos publicados em inglês, espanhol e francês. Foram incluídos todos os artigos originais, ensaios clínicos, randomizados ou não randomizados, estudos de caso-controle e estudos de coorte. Além disso, foram incluídos artigos publicados no intervalo de 2020-2021. Os critérios de exclusão são artigos de revisão de literatura, resumos e meta-análise. Todos os artigos que constaram em duplicação ao serem selecionados pelos critérios de inclusão, foram excluídos a duplicação. Os demais artigos excluídos não estavam dentro do contexto abordado, fugindo do objetivo da temática sobre COVID-19 como causador da Síndrome de Kawasaki e Síndrome Inflamatória Multissistêmica.

## RESULTADOS

Após a associação de todos os descritores nas bases pesquisadas foram encontrados 330 artigos. Foram encontrados 172 artigos na base de dados PubMed, 2 artigos no Scielo e 156 artigos na base de dados BVS. Após a aplicação dos critérios de inclusão e exclusão foram selecionados 88 artigos na ase de dados PubMed, nenhum artigo no Scielo e 28 artigos no BVS, sendo que 24 artigos foram retirados por estarem duplicados entre as plataformas PubMed e BVS, resultando na exclusão dos artigos encontrados no BVS, totalizando para análise completa 25 artigos, conforme apresentado na figura 1.

**Figura 1.** Fluxograma de identificação e seleção dos artigos selecionados nas bases de dados PubMed, Scielo e BVS.



Dos 25 artigos selecionados, foi abordado sobre a Síndrome Inflamatória Multissistêmica como consequência do COVID-19, assim como sua relação com a Síndrome de Kawasaki. Foram avaliados os resultados dos trabalhos selecionados e construído um quadro comparativo, o qual é composto pelo autor, ano de publicação, número de indivíduos abordados nos estudos e porcentagem de indivíduos afetados pela MIS-C de acordo com o número de pacientes avaliados conforme apresentado no **Quadro 1**.

**Quadro 1:** Caracterização dos artigos conforme ano de publicação, número de indivíduos abordados e número de indivíduos afetados pela Síndrome Inflamatória Multissistêmica Semelhante a SK com teste positivo para COVID-19.

AUTOR			NÚMERO DE INDIVÍDUOS AFETADOS PELA SÍNDROME INFLMATÓRIA MULTISSISTÊMICA SEMELHANTE A SK COM TESTE POSITIVO PARA COVID
Toubiana J., et al. 6			-
Toubiana J., et al. 7			-
Jiang L., et al. 8			-

Gupta A., et al.9			RT-PCR: 0%
Sancho- Shimiz Vet al.10			-
Zhang QY., et al.5			-
Marino A., et al.11			RT-PCR: 0%  Sorologia IgG+: 66,6%
Esposit o S., et al.12			-
Lio K., et al.13			Sorologia IgG+: 2%
Yeo W., et al.14			-
Yue- Hin L., et al.15			-
Akca U., et al.16			RT-PCR: 25%  Sorologia IgG+: 25%
Bhat C., et al.17			RT-PCR: 12,5%  Sorologia IgG+: 100%
Carbaj al R., et al. 18			

Farias E. et al. 19			RT-PCR: 18,1% Sorologia IgG+: 81,8%
Cattalini M., et al. 20			RT-PCR e Sorologia IgG+: 75,5%
Whittaker E., et al. 21			RT-PCR: 26% Sorologia IgG+: 87%
Ashraf S., et al. 22			RT-PCR: 0% Sorologia IgG+: 100%
Al Maskari N., et al. 23			RT-PCR: 83,3% Sorologia IgG+: 100%
Khan K., et al. 24			Sorologia IgG+: 100%
Coll-Vela L., et al. 25			RT-PCR: 12,5 Sorologia IgG+: 100%
Kim H., et al. 26			RT-PCR: 0% Sorologia IgG+: 100%
Feldstein L., et al. 27			RT-PCR e Sorologia IgG+: 70%
Pouletty M. et al. 28			RT-PCR: 69% Sorologia IgG+: 87%
Rauf A., et al. 29			RT-PCR: 0%

Fonte: AUTORES 2021

Dos vinte e cinco artigos selecionados, todos associaram a ocorrência de MIS-C a infecção pelo vírus Sars-Cov-2, causador da COVID-19, porém em relação aos testes

realizados apenas 12 (48%) incluíram tanto o RT-PCR quanto a sorologia para IgG, sendo que 2 (8%) incluíram apenas o RT-PCR e 2 (8%) incluíram apenas a sorologia para IgG. Dos dois testes revisados, a sorologia positiva para IgG se mostrou mais frequente, ficando à frente do RT-PCR positivo em oito artigos (32%). Nove artigos (64%) não abordaram numericamente os pacientes com RT-PCR e sorologia para IgG positivos

## DISCUSSÃO

Segundo Campos LR<sup>30</sup>, et al. a doença de Kawasaki (DK) é uma vasculite sistêmica aguda primária, com predomínio de acometimento de vasos de médio calibre, de etiologia não completamente elucidada. Representa a principal causa de doença cardíaca adquirida na infância nos países desenvolvidos e 5% das síndromes coronárias agudas em adultos com menos de 40 anos de idade. Sabe-se que os aneurismas das artérias coronárias ocorrem em cerca de 25% dos casos não tratados ou incorretamente tratados. <sup>30</sup>

O primeiro relato de caso de uma criança, um lactente de 6 meses, com DK e COVID-19 concomitantes, foi publicado nos Estados Unidos em 7 de abril de 2020, confirmando o apresentado pelo quadro 1 que dos vinte e cinco artigos selecionados, todos associaram a ocorrência de MIS-C a infecção pelo vírus Sars-Cov-2, causador da

1158

COVID-19. A partir de então, a síndrome inflamatória multissistêmica grave, que compartilha características clínicas e laboratoriais com a DK (seja típica ou incompleta), síndrome do choque tóxico estafilocócico ou estreptocócico, sepse bacteriana e síndrome de ativação de macrófaga passou a ser observada cientificamente. Elas também exibem diferenças significativas, como por exemplo, o acometimento preferencial em crianças acima de 5 anos de idade, maiores taxas de envolvimento cardíaco (miocardite, valvulite, pericardite e anormalidades coronarianas). De acordo com Souza ACS<sup>31</sup>, et al. estes casos ocorreram dias ou semanas após a COVID-19, sugerindo uma possível associação temporal com a infecção pelo SARS-COV-2, porque algumas destas crianças foram positivas para SARS-CoV-2 por reação em cadeia da polimerase (PCR) ou sorologia, denominando essa síndrome de MIS-C ou PIMS-TS. <sup>31</sup>

Diante de uma criança ou adolescente com quadro de sinais e sintomas sugestivos de MIS-C, devemos fazer uma série de exames para investigar o acometimento de diversos órgãos e sistemas e monitorar a atividade inflamatória e a possibilidade do estado de hipercoagulabilidade (referências). Para investigar a infecção pelo SARS-COV-2, pode ser

feito o RT-PCR, a sorologia IgG e IgM) ou a pesquisa do antígeno. A ausência de exames positivos para evidência de infecção pelo SARS-COV-

2 não invalida a suspeita diagnóstica, sendo considerada também a história epidemiológica. 32

Na abordagem inicial, de acordo com Facanalli DCS<sup>33</sup>, et al. é importante a realização das provas de atividade inflamatórias (velocidade de hemossedimentação [VHS], proteína C reativa [PCR]), hemograma completo para avaliação de alterações hematimétricas, da série branca e plaquetas, avaliação da função renal (ureia e creatinina), função hepática e vias biliares (AST, ALT, proteínas totais e albumina,

fosfatase alcalina,  $\gamma$ -GT, bilirrubina totais e frações), glicemia, eletrólitos (sódio e potássio) corrobora com as informações do quadro 1 em relação aos testes realizados já que apenas 12 artigos (48%) incluíram tanto o RT-PCR quanto a sorologia para IgG, sendo que 2 artigos (8%) incluíram apenas o RT-PCR e 2 (8%) artigos incluíram apenas a sorologia para IgG, porém dos dois testes revisados, a sorologia positiva para IgG se mostrou mais frequente, ficando à frente do RT-PCR positivo em oito artigos (32%).<sup>33</sup>

Quando se confirma a suspeita inicial, deve-se completar a avaliação inicial com a solicitação de LDH, triglicerídeos, ferritina, CK, investigação de distúrbios de coagulação com a dosagem de TAP, PTT, D-dímero, fibrinogênio, marcadores de função miocárdica (troponina, CK-MB, mioglobina, pró-BNP) e exames para avaliar a possibilidade das diversas manifestações cardiovasculares com eletrocardiograma, ecocardiograma e radiografia de tórax. 34

## 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. Estudos de evidências clínicas ainda são escassos em crianças. As manifestações cardíacas são recorrentes, incluindo envolvimento miocárdico e artérias coronárias e precisam ser reconhecidos e controlados. O acompanhamento em longo prazo é necessário devido ao prognóstico pouco claro e ao risco de progressão da manifestação cardíaca. Diante do exposto, torna-se cada vez mais importante que seja adotada uma estrutura consolidada universal para reconhecer a progressão em estágios da doença MIS-

C. Até o momento não foram relatados casos confirmados de MIS-C associada a infecções por SARS-CoV-2, logo 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.Silva JRA, Argentino ACA, Dulaba LD, Bernardelli RR, Campiolo EL. COVID-19 em pediatria: um panorama entre incidência e mortalidade. *Resid Pediatr.* 2020;
- 2.Alsharif W, Qurashi A. Eficácia das ferramentas de diagnóstico e gestão COVID-19: Uma revisão. *Radiografia (Lond)* 2021; 27 (2): 682-687.
- 3.Rajapakse N, Dixit D. Infecções por coronavírus humanos e novos em crianças: uma revisão. *Paediatrics and International Child Health* 2021; 41 (1): 36-55.
- 4.Agarwal S, Agrawal DK. Doença de Kawasaki: etiopatogenia e novas estratégias de tratamento. *Expert Review of Clinical Immunology* 2017; 13 (3): 247-258.
- 5.Zhang QY, Xu BW, Du JB. Semelhanças e diferenças entre a síndrome inflamatória múltipla em crianças associada a COVID-19 e doença de Kawasaki: apresentações clínicas, diagnóstico e tratamento. *World J Pediatr* 2021; 17 (4): 335-340.
- 6.Toubiana J, Levy C, Allali S, et al. Association between SARS-CoV-2 infection and Kawasaki-like multisystem inflammatory syndrome: A retrospective matched case-control study. *Eurosurveillance.* 2020 April; 25(48):1-4.
- 7.Toubiana J, Cohen JF, Brice J, et al. Distinctive Features of Kawasaki Disease Following SARS-CoV-2 Infection: a Controlled Study in Paris, France. *Journal of Clinical Immunology.* 2021 January; 41(3):526-535.
- 8.Jiang, L, Tang K, Levin M, et al. COVID-19 and multisystem inflammatory syndrome in children and adolescents. *The Lancet Infectious Diseases.* 2020 November; 20(11):276-288.
- 9.Gupta A, Gill A, Sharma M, Garg M. Multi-System Inflammatory Syndrome in a Child Mimicking Kawasaki Disease. *Journal of Tropical Pediatrics.* 2021 July; 67(3):1- 5.
- 10.Sancho-Shimizu V, Brodin P, Cobat A, et al. SARS-CoV-2-related MIS-C: A key to the viral and genetic causes of Kawasaki disease?. *Journal of Experimental Medicine.* 2021 June; 218(6):1-16.
- 11.Marino A, Varisco T, Quattrocchi G, et al. Children with Kawasaki disease or Kawasaki-like syndrome (MIS-C/PIMS) at the time of COVID-19: are they all the same? Case series and literature review. *Reumatismo.* 2021 April; 73(1):48-53.
- 12.Esposito S, Principi N. Multisystem Inflammatory Syndrome in Children Related to

SARS-CoV-2. *Pediatric Drugs*. 2021 March; 23(2):119–129.

13. Iio K, Uda K, Hataya H, et al. Kawasaki disease or Kawasaki-like disease: Influence of SARS-CoV-2 infections in Japan. *Acta Paediatrica, International Journal of Paediatrics*. 2021 February; 110(2):600–601.

14. Yeo WS, Ng QX. Distinguishing between typical Kawasaki disease and multisystem inflammatory syndrome in children (MIS-C) associated with SARS-CoV-2. *Medical Hypotheses*. 2020 November; 144: 110–263.

15. Loke YH, Berul CI, Harahsheh AS. Multisystem inflammatory syndrome in children: Is there a linkage to Kawasaki disease? *Trends Cardiovasc Med*. 2020 October; 30(7):389–396.

16. Akca, UK, Kesici S, Ozsurekci Y, et al. Kawasaki-like disease in children with COVID-19. *Rheumatology International*. 2020 December; 40(12):2105–2115.

17. Bhat CS, Gupta L, Balasubramanian S, Singh S, Ramanan A. Hyperinflammatory Syndrome in Children Associated With COVID-19: Need for Awareness. *Indian Pediatrics*. 2020 October; 57(10):929–935.

18. Carbajal R, Lorrot M, Levy Y, Grimprel E, Lecarpentier T, et al. Multisystem inflammatory syndrome in children rose and fell with the first wave of the COVID-19 pandemic in France. *Acta Paediatrica*. 2021 March; 110(3):922–932.

1161

19. Farias E, Piva JP, Mello M, et al. Multisystem inflammatory syndrome associated with coronavirus disease in children: A multi-centered study in Belém, Pará, Brazil. *Pediatric Infectious Disease Journal*. 2020 November; 39(11):374–376.

20. Cattalini, M, Della Paolera S, Zunica F, et al. Defining Kawasaki disease and pediatric inflammatory multisystem syndrome-temporally associated to SARS-CoV-2 infection during SARS-CoV-2 epidemic in Italy: results from a national, multicenter survey. *Pediatric Rheumatology*. 2021 March; 19(1):29.

21. Whittaker E, Bamford A, Kenny J, et al. Clinical Characteristics of 58 Children With a Pediatric Inflammatory Multisystem Syndrome Temporally Associated With SARS-CoV-2. *JAMA*. 2020 July; 324(3):259–269.

22. Ashraf S, Shams Abbasi F, Atiq M. Kawasaki Shock Syndrome and Covid-19. *Journal of the College of Physicians and Surgeons Pakistan*. 2021 July; 31(7):135–137.

23. Maskari N, Mukhaini K, Arawi S, et al. Sars-cov-2-related multisystem inflammatory syndrome in children a case series. *Sultan Qaboos University Medical Journal*. 2021 May; 21(2):302–307.

24. Khan KS, Ullah I. SARS-CoV-2 causes Kawasaki-like disease in children: Cases reported in Pakistan. *Journal of Medical Virology*. 2021 January; 93(1):20–21.

25. Coll-Vela LE, Zamudio-Aquise MK, Nuñez-Paucar H, et al. COVID-19-associated multisystem inflammatory syndrome in children: Case series at a pediatric hospital in Peru. *Revista Peruana de Medicina Experimental y Salud Publica*. 2020 December; 37(3):559-565
26. Kim H, Shim JY, Ko JH., et al. Multisystem Inflammatory Syndrome in Children Related to COVID-19: the First Case in Korea. *Journal of Korean Medical Science*. 2020 November; 35(43):391.
27. Feldstein LR, Rose EB, Horwitz SM, et al. Multisystem Inflammatory Syndrome in U.S. Children and Adolescents. *New England Journal of Medicine*. 2020 July; 383(4): 334-346.
28. Pouletty M, Borocco C, Ouldali N, et al. Paediatric multisystem inflammatory syndrome temporally associated with SARS-CoV-2 mimicking Kawasaki disease (Kawa-COVID-19): A multicentre cohort. *Annals of the Rheumatic Diseases*. 2020 November; 79(8):999-1006.
29. Rauf A, Vijayan A, John ST, Krishnan R, Latheef, A. Multisystem Inflammatory Syndrome with Features of Atypical Kawasaki Disease during COVID-19 Pandemic. *Indian Journal of Pediatrics*. 2020 September; 87(9):745-747.
30. 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.v10n2-34810(3):1-4 DOI: 10.25060/residpediatr-2020.v10n3-383
31. Souza ACS, Fernandes JS, Negraes RT, Azevedo LSN. Síndrome inflamatória multissistêmica (MIS-C) em criança após infecção por SARS-CoV-2. *Resid Pediatr*. 2021;11(1):1-6 DOI: 10.25060/residpediatr-2021.v11n1-486
32. Grimaud M, Starck J, Levy M, et al. Miocardite aguda e doença inflamatória multissistêmica emergente após infecção por SARS-CoV-2 em crianças gravemente enfermas. *Ann Intensive Care* 2020; 10 (1): 69-72.
33. Facanalli DCS, Oliveira GFM, Granja ERS, Santana GF, Menezes EA. Síndrome inflamatória multissistêmica em crianças associada à infecção pelo coronavírus: relato de caso. *Arq Asma Alerg Imunol*. 2021;5(1):104-107
34. Yeung R, Ferguson P. Is multisystem inflammatory syndrome in children on the Kawasaki syndrome spectrum? *Journal of Clinical Investigation*. 2020;130(11):5681-4.
35. Pereira A, Shitsuka D, Parreira F, Shitsuka R. *Metodologia da pesquisa científica*. 1 ed. Santa Maria-RS: UFSM, NTE, 2018.