

## SÍNDROME INFLAMATÓRIA MULTISSISTÊMICA PEDIÁTRICA (SIM-P) ASSOCIADA A COVID-19: UMA REVISÃO DA LITERATURA DO TRATAMENTO COM INFUSÃO DE IMUNOGLOBULINA INTRAVENOSA

Taynara Miranda Barroso<sup>1</sup>  
Hugo Moreira Ramos<sup>2</sup>  
Rafaela Resende Montezor<sup>3</sup>  
Maria Luíza Campos Resende<sup>4</sup>  
Lara Ariadne Muniz Rocha<sup>5</sup>  
Alexandra Daniela Coelho<sup>6</sup>

**RESUMO:** A infecção por SARS-CoV-2 é tipicamente muito leve e frequentemente assintomática em crianças. Uma complicação é a rara síndrome inflamatória multissistêmica em crianças (MIS-C) associada ao COVID-19, apresentando-se 4 a 6 semanas após a infecção como febre alta, disfunção de órgãos e marcadores de inflamação fortemente elevados. A patogênese não é clara, mas tem características sobrepostas com a doença de Kawasaki sugestiva de vasculite e uma provável etiologia autoimune, sendo o tratamento oportuno um fator preponderante para alterar o curso da doença e complicações posteriores.

**Palavras-chave:** Post-Acute COVID-19 Syndrome. Mucocutaneous Lymph Node Syndrome. *immunoglobulin G*. Vasculitis.

### INTRODUÇÃO

Sabe-se que desde descrição inicial em final de 2019 em Wuhan, China, o COVID-19, causado pela infecção pelo SARS-CoV-2, evoluiu rapidamente para uma pandemia mundial. Ao contrário dos adultos, a grande maioria das crianças com COVID-19 apresenta sintomas leves e até, mesmo, em muitos casos, assintomáticas. No entanto, existem crianças que se apresentaram com doença respiratória significativas e outras com uma resposta hiperinflamatória. Além disso, no final de abril de 2020, surgiram relatos de crianças com

<sup>1</sup>Curso de medicina da Faminas-BH.

<sup>2</sup> Médico. Unifagoc - Centro Universitário Governador Ozanam Coelho.

<sup>3</sup> Estudante de Medicina. Centro universitário de Belo Horizonte – UNIBH.

<sup>4</sup> Estudante de Medicina. PUC – MG. Pontifícia Universidade Católica de Minas Gerais - campus Contagem (PUC-MG).

<sup>5</sup> Estudante de medicina. Faculdade Zarns.

<sup>6</sup> Orientadora, preceptora de pediatria da Faminas-Bh e médico pediatra especialista em urgência e emergência pediátrica pela USP.

uma vasculite com características clínicas, semelhante à doença de Kawasaki (KD) e à síndrome do choque tóxico, esses pacientes frequentemente apresentavam evidências de exposição prévia ao SARS-CoV-2, sendo chamada no início de doença de Kawasaki like ou atípica.

## METODOLOGIA

Para a realização desta revisão da literatura sobre SIM-P e Covid-19 em crianças (0-9 anos) e adolescentes (10-19 anos), foram nos sites site PubMed, tendo como descritores “COVID-19”, *multisystem inflammatory syndrome*”, “*Kawasaki disease*”, “*immunoglobulin G*” com os seguintes filtros: textos inteiramente gratuitos, publicados nos últimos 3 anos, no idioma português e/ou inglês. O número total de artigos foram 121. A posteriori, foram selecionados artigos, de meta-análise e ensaio clínico, visto que esses consideram uma população amostral significativa, podendo minimizar determinado viés clínico e étnico como fator contribuinte não comprovado como causa importante na patogênese da SIM-P. Desta forma, os 07 artigos foram selecionados e devidamente revisados, além da base de dados da WHO, Ministério da Saúde e da Sociedade Brasileira de Pediatria.

## OBJETIVO

Diferenciar de forma clínica a SIM-P e DK e os aspectos do tratamento SIM-P com imunoglobulina G intravenosa.

## DESENVOLVIMENTO

A SIM-P é uma condição inflamatória que surge após a fase aguda da infecção, cerca de 3-4 semanas após, sugerindo uma desregulação imunológica pós-covid. Esta, compartilha características com a doença de Kawasaki, como, incluem febre, erupções cutâneas, envolvimento de membranas mucosas, conjuntivite, eritema/edema de mãos e pés e linfadenopatia cervical. No entanto, em comparação com a maior incidência de DK entre alguns países asiáticos, a SIM-P é comum entre crianças negras e hispânicas, sendo mais comum em crianças mais velhas e adolescentes, enquanto a DK clássica é comum em crianças com menos de cinco anos de idade. Sintomas gastrointestinais, choque e coagulopatia são comuns nesses pacientes, mas não são comuns na DK. As manifestações

cardíacas são mais comuns são alterações das artérias coronárias e em casos graves em SIM-P as crianças podem apresentar choque cardiogênico, enquanto a DK raramente se apresenta com essas manifestações. Ferritina sérica aumentada, leucopenia, linfopenia e trombocitopenia são comuns também. No entanto, a trombocitose é uma característica da DK. (Kabeerdoss J).

A partir dessa comparação foram estabelecidos critérios diagnósticos para o ideal e oportuno tratamento da SIM-P, sendo este baseado em parâmetros clínicos-laboratoriais. Por ser uma doença nova e rara, diferentes sociedades propuseram critérios. Como por exemplo, tem-se os, estabelecidos, pelo CDC e pela OMS, e um ponto de convergência de ambos é a exclusão de outras causas para os sinais e sintomas apresentados e o pródromo de infecção prévia por COVID-19 detectada.

Como critérios diagnósticos tem-se: idade entre 0-19 anos com febre persistente por no mínimo 03 dias e dois dos seguintes critérios:

- Erupção cutânea ou conjuntivite não purulenta bilateral ou sinais de inflamação mucocutânea (oral, mãos ou pés).
- Hipotensão ou choque.
- Características de disfunção miocárdica, pericardite, valvulite ou anormalidades coronarianas (incluindo achados de ECO ou troponina elevada/NT-proBNP),
- Evidência de coagulopatia (por TP, TTP, d-Dímeros elevados).
- Problemas gastrointestinais agudos (diarreia, vômitos ou dor abdominal).

Associado as seguintes alterações:

- Marcadores elevados de inflamação, como VHS, proteína C reativa ou procalcitonina.
- Nenhuma outra causa microbiana óbvia de inflamação, incluindo sepse bacteriana, síndromes de choque estafilocócico ou estreptocócico.
- Evidência de COVID-19 (RT-PCR, teste de antígeno ou sorologia positiva), ou provável contato com pacientes com COVID-19.

A partir do estabelecimento do diagnóstico presumido ou confirmado, é de suma importância o início precoce do tratamento, visando a redução de sequelas e complicações

da SIM-P. Uma das opções terapêuticas, devido sua semelhança com a DK, que foi comprovado que reduz morbimortalidade foi o uso de imunoglobulina intravenosa 2g/kg, tendo benefício ótimo quando se associado a metilprednisolona, é recomendado que todos os pacientes sejam internados e monitorizados para a infusão de IVIG e sua administração imediata é preconizada por muitas instituições, em conjunto com outros medicamentos, como ácido acetilsalicílico, devendo ser considerada nos casos com apresentações moderadas e graves e naqueles que preenchem critérios completos ou parciais, visto que a mudança de prognóstico é significativa, com redução de danos cardiovasculares, como aneurisma de artéria coronária direta e outras alterações de funções ventriculares, e até mesmo gastrointestinais.

Semelhante a doença de Kawasaki, o uso de IVIG é fortemente recomendado em pacientes com SIM-P, mesmo que, seu mecanismo de ação exato não é claramente compreendido. A terapia com IVIG demonstrou ter melhora do quadro clínico e redução significativas de comprometimento sistêmico e nos marcadores inflamatórios observadas após a infusão. Além de que estudos recentes mostraram que o IVIG é benéfico no manejo da miocardite secundária ao COVID-19, destacando o alcance terapêutico do medicamento. Antes de iniciar a terapia, o estado cardíaco do paciente deve ser avaliado sendo importante diferenciar disfunção ventricular transitória ou contínua. Se anômala, a infusão de IVIG deve ser adiada ou reavaliada por especialista. A dose recomendada de IVIG é de 1 a 2 g/kg em pacientes estáveis, embora em casos semelhantes a DK, PCR elevada (>130 g/dL), raça asiática, ecocardiograma sugestivo de hipertrofia ou presença de comunicação do canal arterial, a dose pode ser aumentada para 2 g/kg em uma única infusão, enquanto se administra concomitantemente com pulsoterapia de 3 dias de prednisolona intravenosa ou metilprednisolona (IV). (Ramcharan, T)

Segundo estudos bioestatísticos realizados, evidenciou que como as características clínicas da SIM-P se sobrepõem às da doença de Kawasaki, um grande dilema nas decisões de tratamento para a tem sido se os regimes de tratamento com IVIG ou apenas com glicocorticoides (o tratamento comprovado para a doença de Kawasaki) podem atrasar a recuperação e aumentar o risco de aneurisma de artéria coronária. E nesses estudos, não foram encontradas evidências de recuperação retardada e falência de órgãos em pacientes que receberam glicocorticoides isoladamente como tratamento inicial. Quando restringimos

a análise a pacientes que preenchiam os critérios da OMS para SIM-P, encontramos um possível benefício dos glicocorticóides isolados na redução da frequência de falência de órgão, embora essa comparação tenha sido confundida pela alta porcentagem de pacientes com escalonamento de tratamento para IVIG mais glicocorticoides, sendo um questionamento importante.

## CONCLUSÃO

A SIM-P é um distúrbio hiperinflamatório pediátrico raro e recentemente reconhecido que afeta pacientes várias semanas após a infecção ou exposição ao SARS-CoV-2. Muitos pacientes apresentam características que se sobrepõem à doença de Kawasaki, uma vasculite pediátrica que afeta principalmente as artérias coronárias e choque. Diferenças significativas em pacientes com SIM-P em comparação com aqueles com doença de Kawasaki incluem idade avançada de início, envolvimento grave do miocárdio, inflamação grave e maior incidência entre negros e hispânicos. Definir critérios diagnósticos de SIM-P permaneceu um desafio único. O paradigma de tratamento atual para pacientes com SIM-P é paralelo aos protocolos para o gerenciamento da doença de Kawasaki. A maioria dos pacientes é tratada com imunomoduladores como IVIG e glicocorticóides como agentes de primeira linha. O reconhecimento imediato desse distúrbio e o início do tratamento são de extrema importância, pois podem ocorrer complicações letais, como a síndrome de ativação de macrófagos. Uma abordagem de equipe multidisciplinar, envolvendo reumatologia, cardiologia, hematologia e intensivistas, muitas vezes é necessária no atendimento a esses pacientes. No entanto, as sequelas, particularmente cardiovasculares, em crianças e adolescentes permanecem desconhecidas. Como tal, o acompanhamento a longo prazo e estudos mais rigorosos são necessários para melhorar o nosso conhecimento desta nova síndrome hiperinflamatória pediátrica.

## REFERÊNCIAS

1. Lee KH, Li H, Lee MH, Park SJ, Kim JS, Han YJ, Cho K, Ha B, Kim SJ, Jacob L, Koyanagi A, Shin JI, Kim JH, Smith L. Clinical characteristics and treatments of multi-system inflammatory syndrome in children: a systematic review. *Eur Rev Med Pharmacol Sci.* 2022 May;26(9):3342-3350. doi: 10.26355/eurrev\_202205\_28754. PMID: 35587087.

2. Harwood R, Allin B, Jones CE, Whittaker E, Ramnarayan P, Ramanan AV, Kaleem M, Tulloh R, Peters MJ, Almond S, Davis PJ, Levin M, Tometzki A, Faust SN, Knight M, Kenny S; PIMS-TS National Consensus Management Study Group. A national consensus management pathway for paediatric inflammatory multisystem syndrome temporally associated with COVID-19 (PIMS-TS): results of a national Delphi process. *Lancet Child*
3. Henderson LA, Canna SW, Friedman KG, Gorelik M, Lapidus SK, Bassiri H, Behrens EM, Kernan KF, Schulert GS, Seo P, Son MBF, Tremoulet AH, VanderPluym C, Yeung RSM, Mudano AS, Turner AS, Karp DR, Mehta JJ. American College of Rheumatology Clinical Guidance for Multisystem Inflammatory Syndrome in Children Associated With SARS-CoV-2 and Hyperinflammation in Pediatric COVID-19: Version 3. *Arthritis Rheumatol.* 2022 Apr;74(4):e1-e20. doi: 10.1002/art.42062. Epub 2022 Feb 3. PMID: 35118829; PMCID: PMC9011620.
4. Kabeerdoss J, Paliana RK, Karkhele R, Kumar TS, Danda D, Singh S. Severe COVID19, multisystem inflammatory syndrome in children, and Kawasaki disease: immunological mechanisms, clinical manifestations and management. *Rheumatol Int.* 2021 Jan;41(1):19-32. doi: 10.1007/s00296-020-04749-4. Epub 2020 Nov 21. PMID: 33219837; PMCID: PMC7680080.
5. Nota de Alerta SBP 2020: Notificação obrigatória no Ministério da Saúde dos casos de síndrome inflamatória multissistêmica pediátrica (SIM-P) potencialmente associada à COVID-19.
6. Ramcharan, T., Nolan, O., Lai, CY *et al.* Síndrome multissistêmica inflamatória pediátrica: temporariamente associada ao SARS-CoV-2 (PIMS-TS): características cardíacas, gerenciamento e resultados de curto prazo em um hospital pediátrico terciário do Reino Unido. *Pediatr Cardiol* 41 , 1391–1401 (2020). <https://doi.org/10.1007/s00246-020-02391-2>.
7. Rossoni AMO, Hirose T, Koliski A, Rodrigues M, Neves VC, Massuda L, et al. Sugestão de abordagem sistematizada da COVID-19 na população pediátrica. *Resid Pediatr.* 2021;11(1):1-5 DOI: 10.25060/residpediatr-2021.v11n1-441