



FACULDADE DE MEDICINA  
UNIVERSIDADE D  
COIMBRA

MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA – TRABALHO FINAL

CATARINA SOUSA GOMES

***Síndrome Inflamatória Multissistémica Pediátrica –  
Temporalmente Associada ao SARS-CoV-2: características  
clínicas e epidemiológicas***

ARTIGO CIENTÍFICO ORIGINAL

ÁREA CIENTÍFICA DE PEDIATRIA

Trabalho realizado sob a orientação de:

MARIANA SANTOS DE OLIVEIRA DOMINGUES

FERNANDA MARIA PEREIRA RODRIGUES

NOVEMBRO/2021

## ÍNDICE

RESUMO .....	3
ABSTRACT.....	4
LISTA DE FIGURAS .....	5
LISTA DE TABELAS.....	6
LISTA DE ABREVIATURAS.....	7
INTRODUÇÃO.....	8
MATERIAIS E MÉTODOS .....	9
RESULTADOS.....	10
DISCUSSÃO.....	15
REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS .....	20
ANEXOS.....	27

## RESUMO

**Introdução:** A *Paediatric Inflammatory Multisystem Syndrome* (PIMS) é a síndrome inflamatória multissistêmica temporalmente associada à infecção pelo *severe acute respiratory syndrome coronavirus 2* (SARS-CoV-2). Como entidade recente, é importante contribuir para a sua caracterização clínica e epidemiológica, que foi o principal objetivo deste estudo.

**Métodos:** Estudo descritivo e retrospectivo dos casos de PIMS do hospital de referência para a COVID-19 pediátrica na região centro, entre abril de 2020 e julho de 2021. Foi utilizada a definição de caso da Organização Mundial de Saúde.

**Resultados:** Ocorreram quinze casos, com idade mediana de 8 anos (AIQ: 1,25-12). Nove eram do gênero masculino. Três tinham doença crônica: um com cardiopatia congênita complexa operada e trombofilia, outro com alteração da hemóstase em estudo e outra com asma controlada com terapêutica de fundo. Apresentaram fenótipo *Kawasaki-like* nove doentes. Onze apresentaram sintomas gastrointestinais, considerando-se a hipótese de apendicite aguda em três, tendo um sido submetido a intervenção cirúrgica. Cinco doentes tinham sinais meníngeos e foi identificado edema palpebral bilateral em seis. Houve envolvimento cardíaco em 14/15; a mediana do NT-proBNP foi 3953 pg/mL (AIQ: 388-34229), e seis apresentaram alterações ecográficas (dois com hipocinésia do septo interventricular, dois com disfunção miocárdica e dois com derrame pericárdico). Todos tiveram elevação dos parâmetros inflamatórios. Houve evidência de coagulopatia em treze (mediana D-dímeros 1780 ng/mL, AIQ: 283-8617). Todos foram internados, em média, durante 6,3 dias (DP±3,34). Desenvolveram hipotensão e/ou choque três, admitidos em cuidados intensivos sob suporte inotrópico, dois sob oxigenoterapia *high-flow*. Nenhum necessitou de ventilação invasiva. Num ocorreu síndrome intersticial pulmonar, derrame pleural e condensação pulmonar e noutro glomerulonefrite aguda. Todos fizeram terapêutica antiagregante/anticoagulante. Foi utilizada corticoterapia isolada em quatro, em período de falha de *stock* de imunoglobulina (Ig), Ig isolada em quatro e associação de Ig e corticoide em sete. Foram registadas duas sequelas (miopatia e hipertensão arterial), com resolução. Não foram registados óbitos e todos evoluíram bem.

**Discussão:** Verificou-se ocorrência de poucos casos de PIMS, com características clínicas sobreponíveis às descritas noutras séries, mas com quadros clínicos menos graves. Todos os doentes evoluíram favoravelmente, com resolução das sequelas registadas e sem outras consequências a curto-médio prazo.

**Palavras-chave:** pediatria; crianças; MIS-C; PIMS-TS; SARS-CoV-2

## ABSTRACT

**Background:** Paediatric Inflammatory Multisystem Syndrome (PIMS) is a multisystem inflammatory syndrome temporally associated to severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2) infection. Because this syndrome was recently identified, it is important to contribute to the description of its clinical and epidemiological characteristics, which was the main objective of this study.

**Methods:** Descriptive and retrospective study of PIMS' cases in the reference hospital for paediatric COVID-19 in the central region, between April 2020 and July 2021. The World Health Organization's case definition for PIMS was used.

**Results:** Fifteen cases were identified, with a median age of 8 years (IQR:1,25-12). Nine were male. Three had underlying comorbidities: one had a congenital complex cardiopathy previously operated and thrombophilia, another had an alteration of haemostasis under investigation, and the other had treated and well controlled asthma. Nine patients presented with a Kawasaki-like phenotype. Eleven had gastrointestinal symptoms, with the diagnosis of appendicitis being considered in three of them. One was submitted to surgical intervention. Five patients had signs of meningitis. Bilateral palpebral oedema was identified in six. Cardiac involvement occurred in 14/15; the median NT-proBNP was 3953 pg/mL (IQR: 388-34229), and six presented ultrasonographic anomalies (two had hypokinesis of the interventricular septum, two had myocardial dysfunction and two had pericardial effusion). Inflammatory parameters were elevated in all cases. There was evidence of coagulopathy in thirteen (D-dimers median was 1780 ng/mL, IQR: 283-8617). All patients were hospitalized for a mean of 6,3 days (SD±3,34). Three developed hypotension and/or shock and were admitted to the intensive care unit for inotropic support, two needed high-flow oxygen therapy. None required invasive ventilation. One patient presented pulmonary interstitial syndrome, pleural effusion, and a lung consolidation and another acute glomerulonephritis. Every patient received antiaggregant/anticoagulant therapy. Corticotherapy alone was administered in four patients, due to stock rupture of immunoglobulin (Ig), Ig alone was administered in another four and an association of steroids and Ig was given to seven. Two sequelae were identified (myopathy and hypertension), with resolution. No deaths were registered, and every patient had a favourable outcome.

**Discussion:** We verified a low occurrence of PIMS, with clinical characteristics that were similar to the ones described in other case series, but with a less severe presentation. Every patient had a favourable clinical course, with resolution of the identified sequelae and without other short-medium term problems.

**Key Words:** paediatrics; children; MIS-C; PIMS-TS; SARS-CoV-2

## LISTA DE FIGURAS

Figura 1 – Distribuição dos casos de PIMS desde dezembro de 2020 (primeiro diagnóstico) até julho de 2021, e sua relação com o número de infectados por SARS-CoV-2 no HP-CHUC.

## LISTA DE TABELAS

Tabela 1 – Definição de *Multisystem Inflammatory Syndrome in Children* relacionada com a COVID-19, segundo a Organização Mundial de Saúde, 2020;

Tabela 2 – Aplicação dos critérios de diagnóstico de *Multisystem Inflammatory Syndrome in Children* (Organização Mundial de Saúde, 2020), para além da idade entre 0 e 19 anos e da febre  $\geq 3$  dias;

Tabela 3 – Manifestações clínicas dos quinze doentes com *Paediatric Inflammatory Multisystem Syndrome* incluídos no estudo.

## LISTA DE ABREVIATURAS

AAS: ácido acetilsalicílico

ADE: *antibody dependente enhancement*

AIQ: amplitude interquartil

CDC: Centers for Disease Control and Prevention

COVID-19: *coronavirus disease 2019*

DK: doença de Kawasaki

DP: desvio-padrão

Eco TT: ecocardiograma transtorácico

HP-CHUC: Hospital Pediátrico do Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra

Ig iv: imunoglobulina intravenosa

IL: interleucina

IMC: índice de massa corporal

MIS-C: *Multisystem Inflammatory Syndrome in Children*

NT-proBNP: *N-terminal prohormone of brain natriuretic peptide*

OMS: Organização Mundial de Saúde

PIMS: *Paediatric Inflammatory Multisystem Syndrome*

RCPCH: Royal College of Paediatrics and Child Health

RT-PCR: *reverse transcription polymerase chain reaction*

SARS-CoV-2: *severe acute respiratory syndrome coronavirus 2*

SCT: síndrome do choque tóxico

SI: sistema imunitário

SNC: sistema nervoso central

## INTRODUÇÃO

A *coronavirus disease 2019* (COVID-19) é a doença provocada pelo novo coronavírus *severe acute respiratory syndrome coronavirus 2* (SARS-CoV-2), identificado em janeiro de 2020, na sequência de um surto de pneumonia grave no final do ano de 2019 na China e que rapidamente assumiu proporções pandêmicas.(1) Representa um problema de saúde pública à escala global, sendo responsável, à data, por mais de duzentos e quarenta milhões de pessoas infetadas e 5 milhões de mortes em todo o mundo.(2)

Embora a apresentação clínica da infeção aguda em idade pediátrica se tenha mostrado mais ligeira do que no adulto,(3, 4) em abril de 2020 foram identificadas crianças e adolescentes com um quadro clínico inflamatório multissistémico grave associado à infeção prévia pelo SARS-CoV-2.(5, 6) Surgindo em média duas a quatro semanas após a infeção inicial,(7, 8) muitos doentes apresentavam testes *reverse transcription polymerase chain reaction* (RT-PCR) negativos, mas serologias positivas.(9, 10) Este achado sugeriu que pudesse tratar-se de uma reação imunológica após a COVID-19, clinicamente distinta da doença aguda em pediatria.(11)

A 01 de maio de 2020, o Royal College of Paediatrics and Child Health (RCPCH) emitiu a primeira definição para esta entidade, denominando-a: *Paediatric Inflammatory Multisystem Syndrome* (PIMS) temporalmente associada à infeção por SARS-CoV-2.(12) Posteriormente e à medida que o número de casos cresceu, o Centers for Disease Control and Prevention (CDC) e a Organização Mundial de Saúde (OMS) emitiram também as suas definições, adotando a designação de *Multisystem Inflammatory Syndrome in Children* (MIS-C).(13, 14) Com características sobreponíveis a outras patologias inflamatórias pediátricas, como a doença de Kawasaki (DK), a síndrome do choque tóxico (SCT), a sépsis bacteriana e a síndrome de ativação macrófágica,(9, 12) a PIMS associa-se a um amplo espectro de manifestações, que incluem: febre persistente ( $\geq 3$  dias), envolvimento multiorgânico (mucocutâneo, cardíaco e gastrointestinal),(9-11, 15-17) elevação dos marcadores inflamatórios, inexistência de diagnóstico alternativo e relação temporal com exposição ou infeção pelo SARS-CoV-2.(7-10)

Tratando-se de uma patologia que cursa com inflamação intensa(10) e à qual têm sido associadas várias complicações, incluindo diminuição da fração de ejeção do ventrículo esquerdo, dilatação ou aneurisma das coronárias, miocardite, choque, lesão renal aguda(10, 17, 18) e desenvolvimento de derrames pleurais, pericárdicos ou ascite(15) muitos dos doentes podem necessitar de cuidados intensivos pediátricos.(17) Apesar disto, a mortalidade por PIMS, embora não negligenciável, é baixa.(10, 19) O prognóstico a curto prazo, quando há reconhecimento e instituição de tratamento atempados, é bom.(7, 10, 18).



No entanto, não é ainda possível determinar as possíveis consequências a longo prazo.(10, 11)

Apesar do crescente número de publicações nesta matéria, esta nova entidade clínica está ainda envolvida de enorme incerteza, pelo que o objetivo deste trabalho é descrever as características clínicas e epidemiológicas das crianças e adolescentes com diagnóstico de PIMS no Hospital Pediátrico do Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra (HP-CHUC) desde o início da pandemia, contribuindo para a sua melhor caracterização e para o conhecimento dos casos ocorridos a nível nacional.

## MATERIAIS E MÉTODOS

Foi realizado um estudo clínico descritivo e retrospectivo de toda a população em idade pediátrica (até aos 18 anos), com diagnóstico de PIMS/ MIS-C, observada no HP-CHUC, hospital de referência para a COVID-19 pediátrica na região centro. O período em análise foi de 01 de abril de 2020, três semanas após o aparecimento do primeiro caso registado em Portugal de infeção por SARS-CoV-2 num indivíduo em idade pediátrica (07 de março de 2020), tempo médio para a ocorrência desta síndrome, a 31 de julho de 2021. O diagnóstico de PIMS foi assumido com base na definição da OMS, apresentada na tabela 1.

Após consulta dos processos clínicos, foi construída uma base de dados anonimizada no programa Microsoft Excel, versão 2019, com informações relativas a variáveis epidemiológicas, manifestações clínicas, resultados laboratoriais e imagiológicos, tratamentos efetuados, seguimento e evolução. As variáveis epidemiológicas incluíram idade, género, antecedentes pessoais patológicos, fatores de risco e história de infeção ou contacto com o SARS-CoV-2. Foram considerados fatores de risco: doença respiratória crónica, doença neuromuscular, encefalopatia, doença falciforme, diabetes tipo 1 e doenças metabólicas.(20)

Foi realizada uma análise descritiva dos dados, tendo sido calculadas as frequências, médias e desvios-padrão (DP), medianas e amplitudes interquartil (AIQ) para as variáveis numéricas em estudo.

Os dados apresentados respeitam as regras de anonimização. O estudo foi aprovado pela Comissão de Ética do Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra, com o número de processo OBS.SF.119-2021.

Tabela 1 – Definição de *Multisystem Inflammatory Syndrome in Children* relacionada com a COVID-19, segundo a Organização Mundial de Saúde, 2020.(13)

Todos os critérios devem ser cumpridos
Crianças e adolescentes, 0-19 anos de idade, com febre $\geq$ 3 dias
<p><b>e</b> dois dos seguintes:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Exantema ou conjuntivite bilateral não purulenta ou sinais de inflamação mucocutânea (oral, mãos, pés)</li> <li>- Hipotensão ou choque</li> <li>- Manifestações de disfunção miocárdica, pericardite, valvulite ou anomalias coronárias (incluindo achados ecocardiográficos ou elevação das troponinas/NT-proBNP)</li> <li>- Evidência de coagulopatia (através do TP, TTPa, elevação dos D-dímeros)</li> <li>- Problemas gastrointestinais agudos (diarreia, vômitos, ou dor abdominal)</li> </ul>
<b>e</b> elevação dos marcadores inflamatórios como a VS, pCr e PCT
<b>e</b> ausência de outras causas microbianas de inflamação, incluindo sépsis bacteriana, síndromes de choque estafilocócico e estreptocócico
<b>e</b> evidência de COVID-19 (RT-PCR, teste antigénio ou serologias positivas), ou contacto provável com doentes com COVID-19

Legenda: COVID-19 – *coronavirus disease 2019*; NT-proBNP – *N-terminal prohormone of brain natriuretic peptide*; pCr – proteína C reativa; PCT – procalcitonina; RT-PCR – *reverse transcription polymerase chain reaction*; TP – tempo de protrombina; TTPa – tempo de tromboplastina parcial ativada; VS – velocidade de sedimentação.

## RESULTADOS

Foram incluídos quinze doentes, nove do género masculino (60,0%) e com mediana de idades de 8 anos (AIQ: 1,25-12). Tinham doença crónica prévia três crianças (20,0%): uma com cardiopatia congénita complexa operada e trombofilia, outra com alteração da hemóstase em estudo e outra com asma controlada com terapêutica de fundo.

Confirmou-se exposição a SARS-CoV-2 em treze dos quinze doentes: sete com evidência serológica de infeção prévia (imunoglobulina (Ig) G reativa, IgM não reativa), quatro com infeção ativa em resolução (IgG e IgM reativas) e dois com história de contacto com doente COVID-19. Dois doentes não preencheram este critério, mas dada a disseminação da infeção na comunidade e a ausência de um diagnóstico alternativo que melhor explicasse o quadro, assumiu-se diagnóstico de PIMS.

Todos tiveram febre durante pelo menos três dias, tendo sido a mediana de seis dias (AIQ: 3-12). O pico máximo médio foi de 39,5°C (desvio-padrão (DP) $\pm$ 0,61).

Tabela 2 – Aplicação dos critérios de diagnóstico de *Multisystem Inflammatory Syndrome in Children* (Organização Mundial de Saúde, 2020), para além da idade entre 0 e 19 anos e da febre  $\geq 3$  dias.

Doente	Envolvimento multissistémico:	Elevação dos marcadores inflamatórios	Ausência de outra causa microbiana de inflamação	Evidência de COVID-19 ou contacto provável com doentes com COVID-19
1	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Exantema</li> <li>• Conjuntivite bilateral</li> <li>• Glossite</li> <li>• Vômitos e diarreia</li> <li>• Disfunção miocárdica</li> <li>• Coagulopatia</li> </ul>	✓	✓	✓
2	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Exantema</li> <li>• Conjuntivite bilateral</li> <li>• Dor abdominal</li> <li>• Disfunção cardíaca</li> <li>• Coagulopatia</li> </ul>	✓	✓	✓
3	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Exantema</li> <li>• Conjuntivite bilateral</li> <li>• Sinais de inflamação oral e nas extremidades</li> <li>• Dor abdominal</li> <li>• Disfunção miocárdica</li> <li>• Coagulopatia</li> </ul>	✓	✓	✓
4	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Exantema</li> <li>• Conjuntivite bilateral</li> <li>• Sinais de inflamação oral e nas extremidades</li> <li>• Náuseas e vômitos</li> <li>• Choque</li> <li>• Disfunção cardíaca</li> <li>• Coagulopatia</li> </ul>	✓	✓	✓
5	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Exantema</li> <li>• Conjuntivite bilateral</li> <li>• Sinais de inflamação oral e nas extremidades</li> <li>• Vômitos e diarreia</li> <li>• Disfunção cardíaca</li> <li>• Coagulopatia</li> </ul>	✓	✓	✓
6	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Exantema</li> <li>• Conjuntivite bilateral</li> <li>• Dor abdominal, vômitos e diarreia</li> <li>• Disfunção cardíaca</li> <li>• Coagulopatia</li> </ul>	✓	✓	✓
7	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Exantema</li> <li>• Conjuntivite bilateral</li> <li>• Queilite</li> <li>• Coagulopatia</li> </ul>	✓	✓	✓
8	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Exantema</li> <li>• Sinais de inflamação nas extremidades</li> <li>• Dor abdominal e diarreia</li> <li>• Disfunção cardíaca</li> </ul>	✓	✓	✓
9	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Exantema</li> <li>• Conjuntivite bilateral</li> </ul>	✓	✓	✓

	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Sinais de inflamação oral e nas extremidades</li> <li>• Dor abdominal, vômitos e diarreia</li> <li>• Choque</li> <li>• Disfunção cardíaca</li> <li>• Coagulopatia</li> </ul>			
10	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Exantema</li> <li>• Conjuntivite bilateral</li> <li>• Sinais de inflamação oral</li> <li>• Dor abdominal e diarreia</li> <li>• Disfunção cardíaca</li> <li>• Coagulopatia</li> </ul>	✓	✓	✓
11	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Exantema</li> <li>• Conjuntivite bilateral</li> <li>• Sinais de inflamação oral e nas extremidades</li> <li>• Disfunção cardíaca</li> </ul>	✓	✓	✗
12	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Exantema</li> <li>• Sinais de inflamação oral e nas extremidades</li> <li>• Choque</li> <li>• Disfunção cardíaca</li> <li>• Coagulopatia</li> </ul>	✓	✓	✓
13	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Conjuntivite bilateral</li> <li>• Sinais de inflamação oral e nas extremidades</li> <li>• Disfunção cardíaca</li> <li>• Coagulopatia</li> </ul>	✓	✓	✗
14	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Exantema</li> <li>• Conjuntivite bilateral</li> <li>• Sinais de inflamação nas extremidades</li> <li>• Dor abdominal e diarreia</li> <li>• Disfunção cardíaca</li> <li>• Coagulopatia</li> </ul>	✓	✓	✓
15	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Exantema</li> <li>• Conjuntivite bilateral</li> <li>• Dor abdominal, náuseas e vômitos</li> <li>• Disfunção cardíaca</li> <li>• Coagulopatia</li> </ul>	✓	✓	✓

Todos apresentaram exantema, conjuntivite não purulenta, sinais de inflamação mucocutânea ou linfadenopatia cervical. Tiveram sintomatologia gastrointestinal onze (73,3%). Em três foi considerada a hipótese de apendicite aguda, tendo um deles sido submetido a laparoscopia, que foi branca. Foram registados sinais e sintomas do foro neurológico em nove casos (60,0%) (cinco com cefaleia; cinco com sinais meníngeos; três com sonolência) e cinco doentes apresentaram cervicalgia, tendo sido excluída meningite em todos. Ocorreram seis casos de edema palpebral bilateral.

Tabela 3 – Manifestações clínicas dos quinze doentes com *Paediatric Inflammatory Multisystem Syndrome* incluídos no estudo.

Manifestações clínicas	n (%)
<b>Pele e mucosas</b>	
Exantema	14 (93,3%)
Conjuntivite bilateral	13 (86,7%)
Sinais de inflamação orais	9 (60,0%)
Sinais de inflamação das extremidades	7 (46,7%)
Edema palpebral	6 (40,0%)
<b>Sintomas gastrointestinais</b>	
Dor abdominal	8 (53,3%)
Diarreia	8 (53,3%)
Vómitos	6 (40,0%)
<b>Sintomas respiratórios</b>	
Odinofagia	3 (20,0%)
Dispneia	1 (6,7%)
Tosse	1 (6,7%)
<b>Sintomas neurológicos</b>	
Cefaleia	5 (33,3%)
Cervicalgia	5 (33,3%)
Sonolência	3 (20,0%)
Sinais meníngeos	5 (33,3%)
<b>Outros</b>	
Linfadenopatia cervical	2 (13,3%)
Edemas periféricos	3 (20,0%)

Nove (60,0%) apresentaram um fenótipo *Kawasaki-like* cumprindo os critérios da American Heart Association para DK (anexo I), tanto na sua forma clássica/completa (cinco) como na forma incompleta (quatro).(21)

Houve envolvimento cardíaco em catorze (93,3%) doentes, com elevação dos valores de *N-terminal prohormone of brain natriuretic peptide* (NT-proBNP) (mediana de 3953 pg/mL, AIQ: 388-34229), não havendo registo deste parâmetro num dos casos. No ecocardiograma transtorácico (ecoTT) foram encontradas alterações em seis doentes (40,0%), dois com hipocinésia do septo interventricular, dois com disfunção miocárdica moderada e dois com derrame pericárdico ligeiro. Da totalidade dos casos, três registaram aumento das troponinas (48,3 - 107,8 ng/L), todos com alterações no ecoTT.

Todos tiveram aumento dos parâmetros inflamatórios: procalcitonina (PCT) mediana de 2,30 ng/mL (AIQ: 0,29-44,50); proteína C reativa (pCr) mediana de 16,78 mg/dL (AIQ: 6,06-35);

velocidade de sedimentação (VS) mediana de 54 mm/1<sup>ª</sup>h (AIQ: 12-97); ferritina mediana de 497,4 ng/mL (AIQ: 76,0-26084,8).

Foi evidenciada coagulopatia com elevação dos D-dímeros em treze dos catorze doentes nos quais foi feita determinação (mediana de 1780 ng/mL, AIQ: 283-8617).

Treze doentes apresentaram linfopenia, sete neutrofilia, oito trombocitopenia e doze anemia ligeira. Catorze apresentaram hipoalbuminemia (anexo II), três dos quais necessitaram de fazer perfusão de albumina 5%.

Foram realizados outros exames complementares de diagnóstico (ECD), nomeadamente hemocultura (80,0%, negativa em todos), punção lombar (46,7%, sem alterações em todos), sumária de urina e urocultura (40,0%, negativa em todos).

Todos os doentes ficaram internados em média durante 6,3 dias (DP±3,34). Foram tratados com imunoglobulina intravenosa (Ig iv) isoladamente (quatro) ou em associação com corticoterapia (sete). Quatro fizeram apenas corticoterapia isoladamente por rutura de *stock* da Ig iv nesse período. Todos fizeram terapêutica antiagregante com ácido acetilsalicílico (AAS) isoladamente ou em associação com enoxaparina (dois). Foi iniciada antibioterapia em oito doentes, não se tendo identificado agente bacteriano em nenhum deles. Nenhum doente necessitou de terapêutica biológica. Três doentes foram admitidos na unidade de cuidados intensivos pediátricos, com internamento entre três e seis dias, na sequência de hipotensão e/ou choque com necessidade de suporte inotrópico e, destes, dois necessitaram de oxigenoterapia *high-flow*. Uma criança apresentou glomerulonefrite com proteinúria não nefrótica e outra síndrome pulmonar intersticial, derrame pleural e condensação pulmonar. Todos tiveram melhoria gradual do estado geral.

Não se verificaram óbitos. Todos os doentes evoluíram bem, com apirexia mantida após administração de Ig iv em catorze dos quinze doentes; foi necessário repetir administração de Ig iv num doente. Após a alta do internamento, todos mantiveram seguimento em consulta de cardiologia e de infeciologia, e três tiveram consulta de hemóstase. No seguimento a curto-médio prazo, foram constatadas uma miopatia de provável etiologia multifatorial (doença inflamatória sistémica, imobilidade prolongada/desuso e corticoterapia) numa criança de cinco anos e hipertensão arterial atribuída à terapêutica com corticoides, com necessidade nifedipina noutra.

## DISCUSSÃO

Neste estudo descrevemos as principais características epidemiológicas e clínicas dos quinze doentes com PIMS diagnosticados no HP-CHUC durante os primeiros 17 meses de pandemia. Neste período houve 153928 casos de infeção por SARS-CoV-2 entre os 0 e os 19 anos no país(22) e 422 no HP-CHUC (Figura 1).

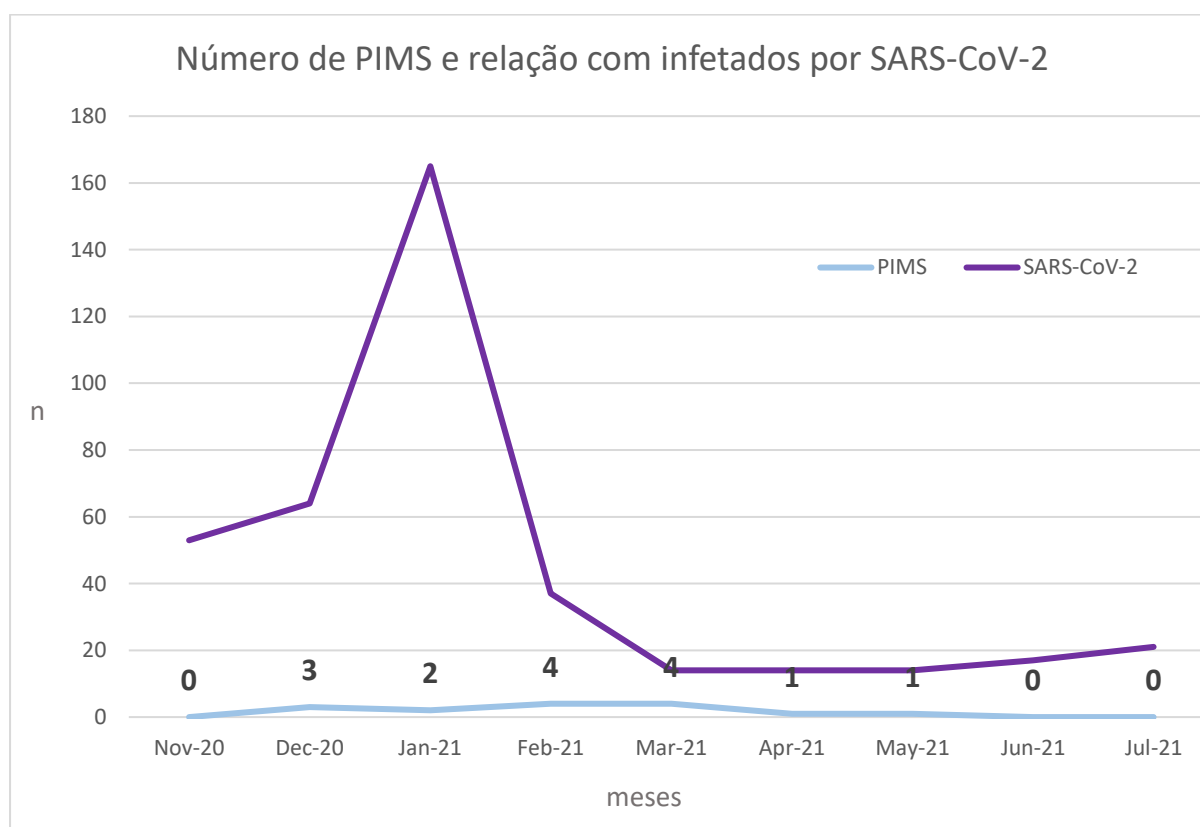


Figura 1- Distribuição dos casos de PIMS desde dezembro de 2020 (primeiro diagnóstico) até julho de 2021, e sua relação com o número de infetados por SARS-CoV-2 no HP-CHUC.

Os doentes descritos apresentam características demográficas semelhantes às de outras séries, tanto em idade(7, 17, 23-25) como na ligeira predominância do género masculino.(7, 11, 15, 26-29) Um achado também sobreponível é o de que a maioria dos doentes era previamente saudável.(7, 11, 15, 17, 27, 29, 30)

A maioria dos casos apresentou serologia sugestiva de infeção prévia. Estes achados vão ao encontro de outros estudos(9, 11, 15, 17, 23, 25-27, 30-32) e suportam a hipótese de que a PIMS se trata de um processo inflamatório imunologicamente mediado, que ocorre várias semanas após a infeção ativa pelo SARS-CoV-2 e não por lesão viral direta.(8, 19) Pensa-se que a hiperinflamação coincida com o pico de produção de anticorpos.(33) Consoante os trabalhos, sugere-se que o intervalo de tempo que decorre entre a infeção por SARS-CoV-2

e o desenvolvimento de PIMS seja de duas a seis semanas.(7, 8, 33) No entanto, o primeiro caso identificado no nosso hospital foi em dezembro de 2020, vários meses após o primeiro caso registado em Portugal e na região centro. Esta situação poderá ser explicada pelo facto da PIMS ser uma doença rara e que surge com o crescimento do número de infetados. Outra possível explicação, não necessariamente exclusiva da anterior, poderá prender-se com a semelhança com outras patologias inflamatórias pediátricas, nomeadamente a DK, que poderia induzir um erro de diagnóstico, especialmente, tendo em conta que o tratamento de ambas é semelhante e conduz a rápida melhoria clínica.(10, 30) Porém, não foram registados casos de DK nesse período, o que torna esta possibilidade pouco provável.

Na nossa série incluímos duas crianças sem confirmação laboratorial da infeção por SARS-CoV-2 e sem história inequívoca de contacto com caso. Flood *et al* postulou que a ausência de evidência laboratorial de infeção pode relacionar-se com o período que decorre entre a eliminação do vírus e a produção de anticorpos contra o mesmo.(23) Por outro lado, em contexto de pandemia, com disseminação da infeção na comunidade, a exposição ao vírus é muito provável, pelo que, ao cumprir os restantes critérios clínicos, considerámos pertinente incluir estes doentes, independentemente da identificação de um *link* epidemiológico específico, à semelhança do que fizeram Dhanalakshmi *et al*.(26)

Relativamente às manifestações clínicas, nove dos quinze doentes apresentaram um fenótipo *Kawasaki-like*, uma proporção superior à percentagem descrita Felstein *et al* (40%),(7) Whittaker *et al* (22%)(9) e Dufort *et al*(36%),(31) mas próxima da aferida por Capone *et al* (64%).(29)

À semelhança de outras séries, registou-se uma grande prevalência de sintomatologia gastrointestinal.(7, 10, 11, 15, 17, 23-25, 28-31, 34) Nestes doentes a dor abdominal pode ser muito intensa, evocando a hipótese de apendicite aguda, como aconteceu em três casos, situação já descrita por Belhadjer *et al*(30) e Toubiana *et al*.(25)

Em relação à prevalência de sintomatologia do foro neurológico, Abdel-Mannan *et al* propuseram que nos doentes com PIMS possa haver lesão da barreira hematoencefálica provocada pelo SARS-CoV-2 que causa disfunção endotelial e, conseqüentemente, exposição do sistema imunitário (SI) a novos antigénios do sistema nervoso central (SNC), permitindo um ataque direto do SI ao SNC.(35)

A ocorrência de cervicalgia, embora reportada por vários autores,(10, 36) não parece ter explicação consensual até ao momento. Podemos então especular que se relacione com outros achados, como a linfadenopatia cervical e as mialgias, ou que seja decorrente de artrite cervical, por extensão do processo inflamatório, tão frequente em patologias autoinflamatórias, como a artrite idiopática juvenil sistémica, ou autoimunes pós-infecciosas, como a febre reumática.(37)



Ao contrário do que acontece na infecção aguda por SARS-CoV-2, a incidência de sintomatologia do foro respiratório foi baixa.(16, 38)

Em mais de 90% dos casos houve envolvimento cardíaco, percentagem semelhante à descrita por Godfred-Cato *et al* (86,5%)(17) e por Riollano-Cruz *et al* (87%),(27) com elevação do NT-proBNP, e em seis com alterações no ecoTT (hipocinésia do septo interventricular, disfunção miocárdica moderada e derrame pericárdico ligeiro em dois, cada). Estas alterações já tinham sido descritas por outros autores, em diferentes proporções. A alteração ecocardiográfica mais comumente reportada foi a disfunção miocárdica.(8, 10, 17, 28-31) Dufort *et al* a reportar derrame pericárdico em 32% dos doentes,(31) Toubiana *et al* em 48%(25) e Valverde *et al* em 27,9%.(24) Adicionalmente, Valverde *et al* descreveram alterações regionais da motilidade da parede, mas em apenas 19 de 286 doentes.(24) Em nenhum doente foram detetados aneurismas coronários, um achado que também tem sido bastante descrito.(7, 9-11, 15, 17, 24, 30, 31) Só três registaram aumento das troponinas. Godfred-Cato *et al* também reportaram aumento deste marcador cardíaco em apenas 30% dos doentes,(17) no entanto, outros estudos têm reportado percentagens mais elevadas (50%-81%).(7, 24-27, 31) As alterações cardíacas registadas foram transitórias e à data da alta todos apresentavam ecoTT com um coração estrutural e funcionalmente normal.

Sendo a exclusão de causas infecciosas, nomeadamente bacterianas, que justifiquem a clínica e a elevação dos parâmetros inflamatórios um dos critérios para o diagnóstico de PIMS, grande parte dos doentes fez ECD com esse intuito. De qualquer forma, isto justifica a frequente instituição de antibioterapia empírica e posterior suspensão quando os resultados não comprovem infecção bacteriana.(19, 39-41) No nosso estudo todos os exames culturais foram negativos, situação semelhante à descrita por outros autores.(9, 25, 26, 31)

De acordo com a fisiopatologia e a própria definição de PIMS, caracterizada por uma resposta inflamatória exuberante que afeta vários órgãos e sistemas, todos os doentes registaram um aumento dos parâmetros inflamatórios (PCT, pCr, VS e ferritina). Os mecanismos fisiopatológicos que conduzem ao surgimento de PIMS são incertos e constituem uma área de investigação ativa. Foi proposto que poderia estar envolvido um mecanismo semelhante ao observado no dengue, no qual a presença de anticorpos contribui para uma maior gravidade da doença aquando de reinfeção pelo patógeno em causa: *antibody dependent enhancement* (ADE). Nesta situação, o vírus utiliza os mecanismos de fagocitose das células do SI para potenciar a sua replicação, conduzindo, em última instância, à sua morte, situação que leva à ocorrência de choque distributivo e de falência multiorgânica.(42) Num estudo de caso de uma criança com PIMS com desfecho fatal, Dolhnikoff *et al* descreveram a presença de abundantes partículas virais no tecido miocárdico, o que seria sugestivo de patologia mediada por um segundo *hit* viral.(43) Por outro lado, os doentes com PIMS respondem, na sua maioria, favoravelmente a terapêutica anti-inflamatória e imunomoduladora, o que seria

improvável se esta patologia fosse mediada apenas por vírus e não pelo SI.(44) Gruber *et al* detetaram anticorpos neutralizantes contra o SARS-COV-2 em doentes com PIMS, os quais estão associados a ativação de interleucinas (IL), nomeadamente de IL-18 e IL-16, quimiotaxia mieloide e ativação de linfócitos, monócitos e células *natural killer*. Neste mesmo estudo, foi ainda identificada a presença de autoanticorpos contra células endoteliais, gastrointestinais e imunitárias, com potencial papel na fisiopatologia da doença.(45) A coagulopatia, associada ao estado de hiperinflamação,(46) representada pela elevação dos D-dímeros, evidenciou-se numa percentagem de doentes semelhante à de outros estudos.(24-26, 31) Tem sido descrito que quadros mais graves de COVID-19 se apresentam mais frequentemente com neutrofilia e linfopenia, e que o rácio entre a contagem de neutrófilos e a contagem de linfócitos poderá estar correlacionado com a intensidade da inflamação.(47, 48) Seria, portanto, interessante perceber se os mesmos resultados seriam encontrados nos doentes com PIMS, e se estes achados poderiam ser marcadores de prognóstico. A anemia e a hipoalbuminémia são compatíveis com inflamação intensa e sistémica.(49, 50)

Tratando-se de uma nova entidade clínica, não existem *guidelines* de tratamento uniformizadas à escala global. Várias organizações têm vindo a publicar as suas orientações e protocolos de tratamento, elaborados com base na experiência prévia com síndromes inflamatórias como a DK, bem como na sintomatologia e evolução clínica do doente.(39-41) No HP-CHUC, o tratamento preconizado é a administração de Ig iv e AAS (com ou sem enoxaparina), associada a corticoterapia se doença grave ou se existirem fatores de risco para resistência à Ig iv, nomeadamente, idade inferior a doze meses ou envolvimento coronário. Todos responderam favoravelmente à terapêutica, sendo que apenas um doente necessitou de uma segunda dose de Ig iv. Nenhuma criança necessitou de tratamento imunomodulador com infliximab (*anti-tumor necrosis factor*),(9, 29) tocilizumab (antagonista IL-6)(7, 26-29) ou anakinra (agonista do recetor IL-1),(7, 9, 27-30, 34) considerados em situações refratárias ao tratamento inicial com Ig iv e corticoides, e após exclusão de causas alternativas, sendo o anakinra a primeira escolha.(39-41)

A gravidade da doença na nossa série foi menor do que noutras séries já publicadas, que registaram elevadas percentagens de quadros de choque e necessidade de internamento em cuidados intensivos.(7, 9-11, 15, 17, 25, 29, 31) No nosso centro, apenas três (20%) necessitaram de internamento em cuidados intensivos pediátricos por instabilidade hemodinâmica com necessidade de suporte inotrópico e, destas, duas com necessidade de oxigenoterapia *high-flow*, não se tendo registado necessidade de ventilação invasiva. Dois desses doentes registaram complicações: um apresentou síndrome intersticial pulmonar, derrame pleural e condensação pulmonar, sem necessidade de drenagem, mas tendo cumprido antibioterapia endovenosa, e o outro achados compatíveis com glomerulonefrite

aguda sem lesão renal aguda e, portanto, sem necessidade de diálise. O surgimento de pneumonia num doente com PIMS tinha sido reportada por Niño-Taravilla *et al*(51) e a ocorrência de lesão renal aguda por Deep *et al*, que identificaram esta situação em cerca de ¼ dos doentes internados em cuidados intensivos pediátricos e a associou a maior duração tanto de internamento como de ventilação invasiva.(18)

Todas as crianças e adolescentes recuperaram, tendo as sequelas identificadas (miopatia e HTA) ficado resolvidas. Neste momento, não é, no entanto, possível aferir o prognóstico destes doentes a longo prazo,(10, 19) sendo necessário realizar estudos prospetivos de seguimento, por forma a melhor compreender a evolução e possíveis consequências futuras.

Este trabalho apresenta pontos fortes e algumas limitações. Um dos pontos fortes prende-se com o facto de ter sido efetuado no centro hospitalar de referência para a COVID-19 pediátrica na região centro, sendo expectável que incluía todos os doentes com PIMS nesta área. No entanto, sendo a amostra reduzida, temos que ser cautelosos na inferência dos resultados, que poderão não ser representativos da população, com necessidade de confirmação em séries de casos maiores. O carácter retrospectivo do estudo é outra limitação, já que não permite recolher informações adicionais. Poderia ter tido interesse, por exemplo, conhecer o índice de massa corporal (IMC) dos doentes, variável considerada em várias séries e, quando elevada, associada a maior risco de desenvolver doença.(10, 15, 17, 29, 31) Por exemplo, Ahmed *et al* registaram que mais de metade dos doentes com co-morbilidades tinham excesso de peso ou obesidade.(10) Pelo contrário, no estudo realizado por Toubiana *et al*, apenas 24% dos doentes apresentavam um IMC acima do percentil 75, não corroborando este fator de risco.(25)

São necessários mais estudos, havendo ainda muitas questões em aberto: possível predisposição genética, etiologia e fisiopatologia da doença, fatores de risco associados, terapêutica padrão, e mesmo, quanto à própria definição e nomenclatura, cuja uniformização ajudará a aumentar a comparabilidade entre estudos e a otimizar a aquisição de conhecimento científico.

Concluimos que a PIMS teve uma baixa ocorrência no nosso centro, com quadros clínicos de menor gravidade do que o anteriormente reportado noutras séries. Esta é uma patologia rara, mas potencialmente muito grave, que acarreta elevados custos pessoais, sociais e económicos, com impacto e sequelas a longo prazo desconhecidas.

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. WHO. Coronavirus disease (COVID-19) situation report – 51.
2. WHO. WHO Coronavirus (COVID-19) Dashboard. [Available from: <https://covid19.who.int/>].
3. Dong Y, Mo X, Hu Y, Qi X, Jiang F, Jiang Z, et al. Epidemiology of COVID-19 Among Children in China. *Pediatrics*. 2020;145(6):e20200702.
4. Yonker LM, Shen K, Kinane TB. Lessons unfolding from pediatric cases of COVID-19 disease caused by SARS-CoV-2 infection. *Pediatr Pulmonol*. 552020. p. 1085-6.
5. PICS. PICS Statement: Increased number of reported cases of novel presentation of multisystem inflammatory disease. April 27, 2020.
6. NYCHHealth. 2020 Health Alert 13: Pediatric Multi-System Inflammatory Syndrome Potentially Associated with COVID-19. May 4, 2020.
7. Feldstein LR, Rose EB, Horwitz SM, Collins JP, Newhams MM, Son MBF, et al. Multisystem Inflammatory Syndrome in U.S. Children and Adolescents. *N Engl J Med*. 2020;383(4):334-46.
8. Carbajal R, Lorrot M, Levy Y, Grimprel E, Lecarpentier T, Heritier S, et al. Multisystem inflammatory syndrome in children rose and fell with the first wave of the COVID-19 pandemic in France. *Acta Paediatr*. 2021;110(3):922-32.
9. Whittaker E, Bamford A, Kenny J, Kaforou M, Jones CE, Shah P, et al. Clinical Characteristics of 58 Children With a Pediatric Inflammatory Multisystem Syndrome Temporally Associated With SARS-CoV-2. *Jama*. 2020;324(3):259-69.
10. Ahmed M, Advani S, Moreira A, Zoretic S, Martinez J, Chorath K, et al. Multisystem inflammatory syndrome in children: A systematic review. *EClinicalMedicine*. 2020;26:100527.

11. Davies P, Evans C, Kanthimathinathan HK, Lillie J, Brierley J, Waters G, et al. Intensive care admissions of children with paediatric inflammatory multisystem syndrome temporally associated with SARS-CoV-2 (PIMS-TS) in the UK: a multicentre observational study. *Lancet Child Adolesc Health*. 2020;4(9):669-77.
12. RCPCH. Guidance: Paediatric multisystem inflammatory syndrome temporally associated with COVID-19. May 1, 2020.
13. WHO. Multisystem inflammatory syndrome in children and adolescents with COVID-19: Scientific brief. May 15, 2020.
14. CDC. Multisystem Inflammatory Syndrome in Children (MIS-C) Associated with Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). May 14, 2020. [Available from: <https://emergency.cdc.gov/han/2020/han00432.asp> ].
15. Riphagen S, Gomez X, Gonzalez-Martinez C, Wilkinson N, Theocharis P. Hyperinflammatory shock in children during COVID-19 pandemic. *Lancet*. 2020;395(10237):1607-8.
16. Feldstein LR, Tenforde MW, Friedman KG, Newhams M, Rose EB, Dapul H, et al. Characteristics and Outcomes of US Children and Adolescents With Multisystem Inflammatory Syndrome in Children (MIS-C) Compared With Severe Acute COVID-19. *JAMA*. 2021;325(11):1074-87.
17. Godfred-Cato S, Bryant B, Leung J, Oster ME, Conklin L, Abrams J, et al. COVID-19-Associated Multisystem Inflammatory Syndrome in Children - United States, March-July 2020. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2020;69(32):1074-80.
18. Deep A, Upadhyay G, du Pré P, Lillie J, Pan D, Mudalige N, et al. Acute Kidney Injury in Pediatric Inflammatory Multisystem Syndrome Temporally Associated With Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus-2 Pandemic: Experience From PICUs Across United Kingdom. *Crit Care Med*. 2020;48(12):1809-18.

19. 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;20(11):e276-e88.
20. Sociedade de Infecçologia Pediátrica, Sociedade de Pneumologia Pediátria e do Sono, Secção de Reumatologia Pediátrica. Abordagem do doente pediátrico com COVID-19. Lisboa: SPP; 2020.
21. McCrindle BW, Rowley AH, Newburger JW, Burns JC, Bolger AF, Gewitz M, et al. Diagnosis, Treatment, and Long-Term Management of Kawasaki Disease: A Scientific Statement for Health Professionals From the American Heart Association. *Circulation.* 2017;135(17):e927-e99.
22. DGS. Ponto de Situação Atual em Portugal 2021 [Available from: <https://covid19.min-saude.pt/ponto-de-situacao-atual-em-portugal/>].
23. Flood J, Shingleton J, Bennett E, Walker B, Amin-Chowdhury Z, Oligbu G, et al. Paediatric multisystem inflammatory syndrome temporally associated with SARS-CoV-2 (PIMS-TS): Prospective, national surveillance, United Kingdom and Ireland, 2020. *Lancet Reg Health Eur.* 2021;3:100075.
24. Valverde I, Singh Y, Sanchez-de-Toledo J, Theocharis P, Chikermane A, Di Filippo S, et al. Acute Cardiovascular Manifestations in 286 Children With Multisystem Inflammatory Syndrome Associated With COVID-19 Infection in Europe. *Circulation.* 2021;143(1):21-32.
25. Toubiana J, Poirault C, Corsia A, Bajolle F, Fourgeaud J, Angoulvant F, et al. Kawasaki-like multisystem inflammatory syndrome in children during the covid-19 pandemic in Paris, France: prospective observational study. *Bmj.* 2020;369:m2094.
26. Dhanalakshmi K, Venkataraman A, Balasubramanian S, Madhusudan M, Amperayani S, Putilibai S, et al. Epidemiological and Clinical Profile of Pediatric Inflammatory Multisystem Syndrome - Temporally Associated with SARS-CoV-2 (PIMS-TS) in Indian Children. *Indian Pediatr.* 2020;57(11):1010-4.

27. 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;93(1):424-33.
28. Kaushik S, Aydin SI, Derespina KR, Bansal PB, Kowalsky S, Trachtman R, et al. Multisystem Inflammatory Syndrome in Children Associated with Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 Infection (MIS-C): A Multi-institutional Study from New York City. *J Pediatr.* 2020;224:24-9.
29. Capone CA, Subramony A, Sweberg T, Schneider J, Shah S, Rubin L, et al. Characteristics, Cardiac Involvement, and Outcomes of Multisystem Inflammatory Syndrome of Childhood Associated with severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 Infection. *J Pediatr.* 2020;224:141-5.
30. Belhadjer Z, Méot M, Bajolle F, Khraiche D, Legendre A, Abakka S, et al. Acute Heart Failure in Multisystem Inflammatory Syndrome in Children in the Context of Global SARS-CoV-2 Pandemic. *Circulation.* 2020;142(5):429-36.
31. Dufort EM, Koumans EH, Chow EJ, Rosenthal EM, Muse A, Rowlands J, et al. Multisystem Inflammatory Syndrome in Children in New York State. *N Engl J Med.* 2020;383(4):347-58.
32. Chiotos K, Bassiri H, Behrens EM, Blatz AM, Chang J, Diorio C, et al. Multisystem Inflammatory Syndrome in Children During the Coronavirus 2019 Pandemic: A Case Series. *J Pediatric Infect Dis Soc.* 2020;9(3):393-8.
33. Belay ED, Abrams J, Oster ME, Giovanni J, Pierce T, Meng L, et al. Trends in Geographic and Temporal Distribution of US Children With Multisystem Inflammatory Syndrome During the COVID-19 Pandemic. *JAMA Pediatr.* 2021;175(8):837-45.
34. Miller J, Cantor A, Zachariah P, Ahn D, Martinez M, Margolis KG. Gastrointestinal Symptoms as a Major Presentation Component of a Novel Multisystem Inflammatory Syndrome in Children That Is Related to Coronavirus Disease 2019: A Single Center Experience of 44 Cases. *Gastroenterology.* 2020;159(4):1571-4.e2.

35. Abdel-Mannan O, Eyre M, Löbel U, Bamford A, Eltze C, Hameed B, et al. Neurologic and Radiographic Findings Associated With COVID-19 Infection in Children. *JAMA Neurol.* 2020;77(11):1440-5.
36. Samar S, Masilamani K, Ali H, Jyothish D. 1607 Paediatric inflammatory multisystem syndrome temporally associated with SARS-CoV-2 (PIMS-TS) – reattendance rates and lessons for urgent care facilities. *Archives of Disease in Childhood.* 2021;106(Suppl 1):A428-A.
37. Opoka-Winiarska V, Grywalska E, Roliński J. PIMS-TS, the New Paediatric Systemic Inflammatory Disease Related to Previous Exposure to SARS-CoV-2 Infection-"Rheumatic Fever" of the 21st Century? *Int J Mol Sci.* 2021;22(9).
38. Antúnez-Montes OY, Escamilla MI, Figueroa-Uribe AF, Arteaga-Menchaca E, Lavariega-Saráchaga M, Salcedo-Lozada P, et al. COVID-19 and Multisystem Inflammatory Syndrome in Latin American Children: A Multinational Study. *The Pediatric Infectious Disease Journal.* 2021;40(1):e1-e6.
39. Schlapbach LJ, Andre MC, Grazioli S, Schöbi N, Ritz N, Aebi C, et al. Best Practice Recommendations for the Diagnosis and Management of Children With Pediatric Inflammatory Multisystem Syndrome Temporally Associated With SARS-CoV-2 (PIMS-TS; Multisystem Inflammatory Syndrome in Children, MIS-C) in Switzerland. *Front Pediatr.* 2021;9:667507.
40. Jonat B, Gorelik M, Boneparth A, Geneslaw AS, Zachariah P, Shah A, et al. Multisystem Inflammatory Syndrome in Children Associated With Coronavirus Disease 2019 in a Children's Hospital in New York City: Patient Characteristics and an Institutional Protocol for Evaluation, Management, and Follow-Up. *Pediatr Crit Care Med.* 2021;22(3):e178-e91.
41. Hennon TR, Yu KOA, Penque MD, Abdul-Aziz R, Chang AC, McGreevy MB, et al. COVID-19 associated Multisystem Inflammatory Syndrome in Children (MIS-C) guidelines; revisiting the Western New York approach as the pandemic evolves. *Prog Pediatr Cardiol.* 62: © 2021 Elsevier B.V. All rights reserved.; 2021. p. 101407.



42. Evans C, Davies P. SARS-CoV-2 paediatric inflammatory syndrome. *Paediatr Child Health (Oxford)*. 2021;31(3):110-5.
43. Dolhnikoff M, Ferreira Ferranti J, de Almeida Monteiro RA, Duarte-Neto AN, Soares Gomes-Gouvêa M, Viu Degaspere N, et al. SARS-CoV-2 in cardiac tissue of a child with COVID-19-related multisystem inflammatory syndrome. *Lancet Child Adolesc Health*. 2020;4(10):790-4.
44. Consiglio CR, Cotugno N, Sardh F, Pou C, Amodio D, Rodriguez L, et al. The Immunology of Multisystem Inflammatory Syndrome in Children with COVID-19. *Cell*. 2020;183(4):968-81.e7.
45. Gruber CN, Patel RS, Trachtman R, Lepow L, Amanat F, Krammer F, et al. Mapping Systemic Inflammation and Antibody Responses in Multisystem Inflammatory Syndrome in Children (MIS-C). *Cell*. 2020;183(4):982-95.e14.
46. Gu SX, Tyagi T, Jain K, Gu VW, Lee SH, Hwa JM, et al. Thrombocytopeny and endotheliopathy: crucial contributors to COVID-19 thromboinflammation. *Nat Rev Cardiol*. 2021;18(3):194-209.
47. Feng X, Li S, Sun Q, Zhu J, Chen B, Xiong M, et al. Immune-Inflammatory Parameters in COVID-19 Cases: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Front Med (Lausanne)*. 2020;7:301.
48. Liu Y, Du X, Chen J, Jin Y, Peng L, Wang HHX, et al. Neutrophil-to-lymphocyte ratio as an independent risk factor for mortality in hospitalized patients with COVID-19. *J Infect*. 2020;81(1):e6-e12.
49. Soeters PB, Wolfe RR, Shenkin A. Hypoalbuminemia: Pathogenesis and Clinical Significance. *JPEN J Parenter Enteral Nutr*. 2019;43(2):181-93.
50. Weiss G, Ganz T, Goodnough LT. Anemia of inflammation. *Blood*. 2019;133(1):40-50.

51. Niño-Taravilla C, Espinosa-Vielma YP, Otaola-Arca H, Poli-Harlowe C, Tapia LI, Ortiz-Fritz P. Pediatric Inflammatory Multisystem Syndrome Temporally Associated with SARS-CoV-2 Treated with Tocilizumab. *Pediatr Rep.* 122020. p. 142-8.

## ANEXOS

Anexo I:

Critérios da American Heart Association para doença de Kawasaki completa/clássica:

- Febre  $\geq 5$  dias e quatro ou mais dos seguintes critérios clínicos:
  - Conjuntivite bilateral não exsudativa
  - Alterações dos lábios e cavidade oral (queilite e/ou glossite)
  - Alterações das extremidades, incluindo eritema e edema das mãos e pés
  - Linfadenopatia cervical  $\geq 1,5$  cm
  - Exantema maculopapular

Critérios da American Heart Association para doença de Kawasaki incompleta:

- Febre  $\geq 5$  dias e dois ou três dos critérios clínicos supramencionados.

Anexo II: Valores dos parâmetros laboratoriais dos quinze doentes com *Paediatric Inflammatory Multisystem Syndrome* incluídos no estudo.

	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15
<b>Leuc (x10E9/L)</b>	14,20	3,80	10,30	27,90	4,30	4,07	4,47	15,50	21,90	16,70	8,40	19,10	16,90	5,20	4,40
<b>Neut. (x10E9/L)</b>	12,46	5,13	7,69	24,59	3,49	3,15	ND	12,99	19,69	10,41	5,75	17,85	14,77	4,30	3,64
<b>Linf (x10E9/L)</b>	1,14	1,26	1,94	0,93	0,59	0,57	0,77	0,31	0,94	1,42	2,19	0,48	1,17	0,61	0,30
<b>Hb (g/dL)</b>	11,1	10,6	10,9	7,3	11,6	12,1	ND	10,5	8,4	10,6	10,1	9,6	10,9	9,7	11,3
<b>Plaq (x10E9/mL)</b>	667	181	232	81	126	104	124	121	822	615	282	114	539	124	68
<b>AST (U/L)</b>	51	36	52	31	45	24	37	60	40	19	265	37	81	47	263
<b>ALT (U/L)</b>	89	31	37	42	130	24	39	130	53	26	433	80	128	49	180
<b>Albumina (g/dL)</b>	2,6	3,1	3,4	1,9	3,22	3,4	3,6	2,9	2,1	ND	3,6	2,4	3,3	2,3	3,2
<b>Sódio (mmol/L)</b>	121	137	133	131	138	128	ND	137	134	137	138	132	137	136	129
<b>Potássio (mmol/L)</b>	3,5	4,9	4,05	3,1	3,4	3,2	ND	3,5	3,6	3,9	4,5	5,3	3,6	5,7	3,5
<b>A. ureico (mg/dL)</b>	15,0	10,0	12,0	6,0	9,8	8,8	ND	6,2	24,4	6,3	22,9	21,1	13,9	6,5	19,5
<b>Creatinina (mg/dL)</b>	0,63	0,52	0,59	0,33	0,47	0,65	ND	0,43	0,43	0,47	0,55	0,72	0,76	0,47	0,68
<b>Glicose (mg/dL)</b>	157	110	166	248	103	163	ND	192	182	124	82	219	109	130	197
<b>LDH (U/L)</b>	240	251	257	262	302	768	ND	361	285	321	401	328	230	333	854
<b>CK (U/L)</b>	16	259	26	263	29	ND	ND	45	59	68	20	95	40	40	55
<b>D-dímeros (ng/mL)</b>	1780	1383	935	4871	812	2522	ND	2826	4956	<150	283	1223	981	2266	8617
<b>Fibrinogénio (mg/dL)</b>	100	685	450	423	456	717	ND	838	578	173	406	578	944	488	124
<b>TTPA (segundos)</b>	20,8	29,6	25	21,4	29,9	39,8	ND	25,2	19,8	29,3	23,6	21,1	28,5	37,3	41,3
<b>TP (segundos)</b>	10,9	14,9	11,9	19	17,5	13,7	ND	15,7	14,1	13,4	12,4	14,7	14,9	15,1	21,8
<b>INR</b>	0,99	1,35	1,08	1,71	1,58	1,24	ND	1,38	1,23	1,16	1,08	1,28	1,31	1,27	1,88
<b>PCT (ng/mL)</b>	10,00	1,94	ND	18,90	1,26	4,22	ND	44,50	21,40	0,29	1,45	1,80	0,36	2,30	14,70
<b>pCr (mg/dL)</b>	6,06	20,32	7,83	15,62	16,70	17,20	8,00	27,16	35,00	8,15	16,78	24,44	27,43	23,56	7,00
<b>VS (mm/1ªh)</b>	38	48	74	88	52	ND	12	68	18	51	56	97	72	65	24
<b>Ferritina (ng/mL)</b>	2244,8	359,8	283,9	580,9	472,0	572,0	321,0	608,2	734,6	76,0	497,4	1133,6	422,9	482,0	26084,8

Legenda: ALT – alanina aminotransferase; AST – aspartato aminotransferase; A. ureico – azoto ureico; CK – creatina cinase; Hb – hemoglobina; INR – international normalized ratio; Leuc – leucócitos; Linf – linfócitos; LDH – desidrogenase láctica; Neut – neutrófilos; ND – não disponível; pCr – proteína C reativa; PCT – procalcitonina; Plaq – plaquetas; TP – tempo de protrombina; TTPa – tempo de tromboplastina parcial ativada; VS – velocidade de sedimentação.