

SINDROME INFLAMATÓRIA MULTISSISTÊMICA PEDIÁTRICA

(SIM-P) TEMPORALMENTE ASSOCIADO AO COVID-19

* Emanuela da Rocha Carvalho

* Marcos Paulo Guchert

* Rodrigo Vasconcelos Marzola

* Sônia Maria de Faria

Com a pandemia do COVID-19 em curso, vários países observaram em crianças saudáveis uma síndrome com possível associação a infecção pelo SARS-Cov-2, denominada Síndrome Inflamatória Multissistêmica Pediátrica (SIM-P). O primeiro alerta ocorreu em abril de 2020 no Reino Unido e, em seguida, novos casos foram relatados em outros países da Europa e nos EUA. No Brasil, até o final do mês de agosto, já foram notificados em diferentes estados da federação um total de mais de cem casos de SIM-P.

A síndrome ocorre com a infecção ativa ou recente pelo SARS-Cov-2. Acomete crianças e adolescentes que vivem em locais com alta incidência da infecção pelo vírus. A fisiopatologia da síndrome ainda não está totalmente elucidada, no entanto, acredita-se que há uma desregulação do sistema imunológico frente ao novo coronavírus.

O Brasil adotou os critérios da OMS para o diagnóstico da SIM-P que consistem em:

- Presença de febre elevada ($\geq 38^{\circ}$) e persistente (≥ 3 dias)
- Idade entre zero e 19 anos

E

Pelo menos 2 dos seguintes sinais e/ou sintomas:

- Conjuntivite não purulenta bilateral ou erupção cutânea ou sinais de inflamação mucocutânea (oral, mãos e pés)
- Hipotensão arterial ou choque
- Manifestações de disfunção miocárdica, pericardite, valvulite ou anormalidades coronarianas (como achados ecocardiográficos ou elevação de Troponina/NT-pro BNP)
- Evidência de coagulopatia (TP, TTPa, D-dímero elevados)
- Manifestações gastrointestinais agudas (diarreia, vômitos ou dor abdominal)

* Médicos infectologistas pediátricos do Hospital Infantil Joana de Gusmão-Florianópolis-Santa Catarina-Brasil

E

- Marcadores de inflamação elevados (como VHS, PCR ou procalcitonina – entre outros)

E

- Afastadas quaisquer outras causas de origem infecciosa óbvias de inflamação (como sepse bacteriana, síndromes do choque tóxico estafilocócica ou estreptocócica)

E

- Evidência de COVID-19 (RT-PCR, teste antigênico ou sorológico positivos ou história de contato com caso de COVID-19)

Crianças e adolescentes que preencherem critérios para síndrome de Kawasaki (completos ou incompletos) ou choque tóxico e evidência de infecção pelo SARS-Cov2 também estão incluídos na SIM-P.

Critérios para diagnóstico de Síndrome de Kawasaki

Critério mandatório: Febre persistente por pelo menos 5 dias, associada a 4 dos seguintes critérios:
Alteração de lábios e cavidade oral - Eritema e fissuras labiais e/ou hiperemia difusa de mucosa orofaríngea e/ou "língua em framboesa ou morango"
Hiperemia conjuntival - Bilateral, bulbar, sem exsudato
Alteração de extremidades - Edema de dorso de mãos e pés e/ou eritema palmar ou plantar na fase aguda e/ou descamação periungueal ou da área perineal na fase subaguda
Exantema polimorfo
Linfadenopatia cervical $\geq 1,5\text{cm}$, geralmente unilateral

AHA - American Heart Association, EULAR/PreS - European League Against Rheumatism / Pediatric Rheumatology European Society.^{1,3}

Fonte: Sociedade Brasileira de Pediatria. Doença de Kawasaki.
Documento científico – Departamento de Reumatologia – Nov. de 2019

Todo paciente com suspeita de SIM-P deve ser hospitalizado e monitorizado. Os casos graves necessitam de manejo em unidades de tratamento intensivo (UTI).

Exames iniciais

- Hemograma com plaquetas
- Metabólicos (sódio, potássio, cálcio, etc.) e gasometria
- Função renal (uréia e creatinina)
- Função hepática (TGO, TGP, albumina, bilirrubinas)
- Marcadores de coagulação (TTPa e TP)
- Marcadores cardíacos (Troponina, CK-Mb, BNP)
- Provas de atividade inflamatória (PCR, VHS, D-dímero, ferritina, LDH, lactato, fibrinogênio, entre outros)
- Parcial de urina / urocultura, hemocultura
- Ecocardiograma, eletrocardiograma e radiografia de tórax
- **RT-PCR ou exame sorológico para Sars-CoV-2** (de acordo com o tempo decorrido desde o início dos sintomas de COVID)

Outros exames

- Ultrassom de abdome (conforme suspeita clínica)
- Tomografia de tórax (na dependência da gravidade do caso)
- Triglicerídeos
- Procalcitonina
- Sorologias (diagnóstico diferencial: Citomegalovírus, Epstein-Barr vírus, toxoplasmose, dengue, etc.)

Tratamento

Ainda não há estudos randomizados e controlados sobre a terapêutica direcionada à doença. No entanto, de acordo com os conhecimentos adquiridos até o momento os tratamentos utilizados são:

- Volume (soro fisiológico) e drogas vasoativas em caso de hipotensão e choque.

- Oxigenioterapia sob cateter, máscara ou ventilação mecânica conforme a necessidade clínica do paciente.
- Antibiótico na suspeita de infecção bacteriana ou sepse (ceftriaxona e clindamicina são os mais utilizados)
- **Imunoglobulina endovenosa (IGIV)** 2G/kg. Administrar em 12 horas. Repetir em 36 horas caso persista a febre. Usada em casos de síndrome de Kawasaki (completos ou incompletos) e nos casos graves.
- **Corticoides** - preferencialmente metilprednisolona. Administrada nos casos graves e refratários à imunoglobulina e com dilatação coronariana e/ou alteração cardíaca ao ecocardiograma. Dose varia de 1 a 2 mg/kg dia e quando na forma de pulsoterapia a dose recomendada é 30 mg/kg dia, por período de 1 a 5 dias. No caso de boa resposta clínica, substitui-se por prednisolona oral na dose de 1-2 mg/kg/dia e se mantém por até 3 semanas. Realizar esquema de retirada gradual do corticoide quando usado por este período.
- **AAS** - iniciar nos casos de síndrome de Kawasaki (completos e incompletos) em conjunto com a **imunoglobulina (IGIV)**. A dose anti-inflamatória é de 30-50 mg/kg/dia a cada 6 horas até permanecer afebril por 48 horas. Necessário um protetor gástrico (ex.: omeprazol). Após este período iniciar a dose antiagregante plaquetária de 3 a 5mg/kg/dia, dose única diária por 6 a 8 semanas.

Outras terapias

- Enoxaparina - o tratamento antitrombótico deve ser individualizado. Há poucos casos pediátricos de Covid-19 e complicações tromboembólicas. Considerar a profilaxia em adolescentes e em pacientes com doença de base hematológica. Outras razões para o uso desta medicação são:
 - D-dímero 6x o valor normal
 - Diagnóstico de trombose no paciente
 - Paciente imobilizado
 - Presença de aneurismas gigantes

- Disfunção severa de ventrículo Esquerdo (FE<30%)
- Antecedentes pessoais e familiares de doenças tromboembólicas
- Antecedentes pessoais de isquemia arterial

A dose profilática é de 1mg/kg/dia (dose máxima 60mg), em dose única diária, devendo ser mantida até resolução do quadro e normalização do D-dímero. Em caso de tromboembolismo, o tratamento com enoxaparina é de 1 mg/kg a cada 12 horas.

Diagnósticos diferenciais:

- Sepses de causa bacteriana, principalmente estrepto e estafilococcia.
- Outras infecções por vírus (adenovírus, enterovírus, sarampo, mononucleose, arboviroses)
- Abdome agudo simulando peritonite /apendicite
- Síndrome do choque tóxico
- Miocardite por outro microrganismo
- Síndrome de Kawasaki não relacionado ao SARS-Cov-2
- Reação de hipersensibilidade a fármacos
- Outras enfermidades reumatológicas
- Síndrome da ativação macrofágica

Critérios para alta

Paciente afebril por 48 horas e sem necessidade de O2 durante as últimas 24 horas. Os marcadores inflamatórios devem estar em vigência de normalização. Além disso, o paciente deve ingerir a dieta via oral e ser capaz de completar o tratamento em domicílio.

Controle ambulatorial pós-alta:

Inclui avaliação clínica por um período mínimo de 6-8 semanas após o tratamento. É necessário controle laboratorial seriado de hemograma e provas de atividade inflamatória até que os mesmos adquiram valores normais.

O ecocardiograma deve ser realizado após 1-2 semanas e após 6-8 semanas do tratamento. A suspensão do AAS como antiagregante

plaquetário após este período só deve ocorrer com exame ecocardiográfico normal. Caso persistam anormalidades coronarianas o uso do AAS deve ser mantido indefinidamente.

Considerações importantes

O profissional de saúde deve notificar o caso.

O atendimento das crianças com SIM-P deve envolver múltiplas especialidades (cardiologia, infectologia, hematologia, reumatologia e terapia intensiva).

Na suspeita de SIM-P é necessário referenciar o paciente para uma unidade hospitalar que disponha de UTI, serviço de cardiologia e ecocardiografia, e todas as modalidades terapêuticas indicadas, inclusive Imunoglobulina endovenosa (IGIV).

Referências bibliográficas:

- Asociación Española de Pediatría (AEP). Consenso nacional sobre diagnóstico, estabilización y tratamiento del Síndrome Inflamatorio Multisistémico Pediátrico vinculado a SARS-Cov2 (SIM-Peds). 2020.
- American Academy of Pediatrics. Multisystem Inflammatory Syndrome in Children (MIS-C) Interim Guidance. 2020. Disponível em: <https://services.aap.org/en/pages/2019-novel-coronavirus-covid-19-infections/clinical-guidance/multisystem-inflammatory-syndrome-in-children-mis-c-interim-guidance/>.
- AAP Committee on Infectious Diseases. Red Book (2018): Report of the Committee on Infectious Diseases,.31 ed. Edition, 2018/2021.
- Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de vigilância em saúde. Nota técnica nº16/2020-CGPNI/DEIDT/SVS/MS.
- Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Health Alert Network (HAN 00432) Multisystem Inflammatory Syndrome in Children (MIS-C) Associated with Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). Publicado em 15 de maio de 2020.

- Jiang L, Tang K, Levin M, et al. COVID-19 and multisystem inflammatory syndrome in children and adolescents [published online ahead of print, 2020 Aug 17]. *Lancet Infect Dis*. 2020;S1473-3099(20)30651-4.
- 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;7(7):69. Published 2020 Jul 1.
- Schvartsman, C. *et al*. Pronto Socorro. 3a ed. Barueri: Manole, 2018.
- Sociedade Brasileira de Pediatria (SBP). Nota de Alerta. Síndrome inflamatória multissistêmica em crianças e adolescentes provavelmente associada à COVID-19: uma apresentação aguda, grave e potencialmente fatal. Departamentos de Infectologia e Reumatologia. Publicado em 20 de maio de 2020.
- Sociedade Brasileira de Pediatria (SBP). Doença de Kawasaki. Documento Científico. Departamento Científico de Reumatologia 2019-2021. No 6, novembro de 2019.
- The National Health Service (NHS). COVID-19 and Paediatric Shock. Publicada em 26 de abril de 2020.
- World Health Organization (WHO). Multisystem inflammatory syndrome in children and adolescents temporally related to COVID-19.2020.