



Repercussão da COVID-19 em crianças e adolescentes: nova inflamação multissistêmica ou desencadeamento da doença de Kawasaki?

COVID-19 repercussion in children and adolescents: a new multisystem inflammation or a Kawasaki disease trigger?

Andréia Pepe Carneiro¹, Ana Carolina Macedo Gaiatto¹, Ana Luiza Moraes Ferraz¹, Bruno Soubiê de Gáspari¹, Raphael Badessa Jacomini¹, Thaciane Alkmim Bibó¹, Neusa Falbo Wandalsen²

RESUMO

A doença causada pelo novo coronavírus (COVID-19) teve início em dezembro de 2019 na China e rapidamente adquiriu grande importância epidemiológica, com um crescente número de casos e mortes no Brasil e no mundo. Entre os diversos estudos sobre a doença causada pelo SARS-CoV-2, foram relatados casos de crianças infectadas que apresentaram inflamação multissistêmica, mimetizando a doença de Kawasaki, o que instigou a possibilidade de uma associação entre esta e a COVID-19. O presente artigo de revisão visa destacar esta nova possibilidade diagnóstica, discutindo principalmente os sintomas, exames laboratoriais e a epidemiologia que podem diferenciar a síndrome inflamatória multissistêmica em crianças (MIS-C) como decorrente da COVID-19 ou desencadeante da doença de Kawasaki. O banco de dados eletrônico PubMed foi utilizado para a pesquisa de artigos originais e de revisão de 2020 e 2021, selecionados de acordo com critérios de atualidade e menção a descritores científicos como infecções por coronavírus, síndrome de linfonodos mucocutâneos e inflamação. A revisão dos sintomas da MIS-C e achados de exames laboratoriais relacionados à COVID-19 foi feita por meio de artigos com estudos realizados com mais de 10 pacientes. Entre os principais resultados obtidos tem-se a diferença entre a faixa etária e etnia acometidas, presença de sintomas gastrointestinais, mecanismos de lesão cardíaca envolvidos e alterações de exames laboratoriais na doença de Kawasaki e na MIS-C. Assim, a conclusão é que a MIS-C está relacionada à infecção prévia pelo SARS-CoV-2, compartilhando dos sintomas da doença de Kawasaki, sem atuar como um desencadeante desta doença.

Descritores: Infecções por coronavírus, síndrome de linfonodos mucocutâneos, inflamação, pediatria.

ABSTRACT

Coronavirus disease 2019 (COVID-19) arose in December 2019 in China and quickly assumed great epidemiological importance, with an increasing number of cases and deaths in Brazil and worldwide. Among the several studies on this disease, cases of children infected with SARS-CoV-2 who had multisystem inflammation, mimicking Kawasaki disease, were reported, which raised the possibility of an association between Kawasaki disease and COVID-19. This review article aims to highlight this new diagnostic possibility and mainly discusses the symptoms, laboratory tests, and epidemiology that may differentiate multisystem inflammatory syndrome in children (MIS-C) as a result of COVID-19 or as a Kawasaki disease trigger. Original and review articles from 2020 and 2021 that were current and mentioned keywords such as coronavirus infections, mucocutaneous lymph node syndrome, and inflammation were selected from the electronic database PubMed. The review of MIS-C symptoms and laboratory findings related to COVID-19 was based on articles of studies that included more than 10 patients. The main results obtained were differences between the affected age group and ethnicity, presence of gastrointestinal tract symptoms, different mechanisms of cardiac injury involved, and changes in laboratory tests in Kawasaki disease and MIS-C. In conclusion, MIS-C is related to previous SARS-CoV-2 infection and leads to the same symptoms of Kawasaki disease, without acting as a trigger for this disease.

Keywords: Coronavirus infections, mucocutaneous lymph node syndrome, inflammation, pediatrics.

1. Centro Universitário FMABC, Medicina - Santo André, SP, Brasil.

2. Centro Universitário FMABC, Disciplina de Pediatria - Santo André, SP, Brasil.

Submetido em: 24/02/2021, aceito em: 25/03/2021.

Arq Asma Alerg Imunol. 2021;5(1):56-65.

Introdução

A epidemia de uma síndrome respiratória aguda grave teve início em dezembro de 2019, em Wuhan, na China. Esta doença, responsável por pneumonias graves, tinha até então uma etiologia desconhecida, que mais tarde foi descoberta como resultado da infecção por um novo coronavírus (SARS-CoV-2), sendo nomeada doença de coronavírus 2019 (COVID-19). Ela disseminou-se rapidamente por toda a China, provavelmente a partir de um mercado de frutos do mar, e também por outros países e, por isso, eventualmente recebeu atenção mundial. O SARS-CoV-2 é um betacoronavírus envelopado, de fita simples de RNA de sentido positivo não segmentado pertencente à família *Coronaviridae* e à ordem *Nidovirales*¹.

As características clínicas da doença são muito variadas, desde uma apresentação assintomática, um resfriado comum, até uma pneumonia grave. Os sintomas mais frequentes são febre, tosse, dificuldade para respirar, cefaleia e mialgia². Nos neonatos, bebês e crianças, casos assintomáticos ou doença leve são mais comuns, sendo a febre e a tosse os sintomas mais recorrentes³.

A transmissão do SARS-CoV-2 ocorre de diversas formas. A mais comum acontece pela via aérea durante um contato próximo entre pessoas em que há eliminação de gotículas respiratórias contaminadas por meio de tosse, espirros ou até durante uma conversa, mas também há a forma por via indireta, por meio de fômites contaminados com o vírus⁴. Essas formas contribuíram para que, rapidamente, essa doença se espalhasse pelo mundo, fazendo com que a Organização Mundial da Saúde (OMS) declarasse pandemia no dia 11 de março de 2020⁵. A quantidade de indivíduos confirmados com a COVID-19 tem aumentado exponencialmente, somando até o dia 11 de fevereiro de 2021 um total de 106.991.090 casos confirmados no mundo e um total de 2.347.015 mortes. Dentre esses, o Brasil é o terceiro país no mundo com a maior quantidade de casos, apresentando 9.599.565 casos confirmados e 223.520 mortes, atrás apenas dos Estados Unidos e da Índia⁶.

A grande quantidade de pessoas contaminadas com essa doença fez com que fossem observados diversos tipos de manifestações sistêmicas no organismo humano, chamando atenção, em especial, na faixa pediátrica, em que surgiram relatos de inflamação multissistêmica em crianças associada a infecção por SARS-CoV-2, imitando a doença de Kawasaki em alguns aspectos da apresentação clínica e do curso clínico⁷.

Os primeiros casos de doença de Kawasaki foram descritos como “síndrome mucocutânea febril aguda com envolvimento linfonodal e com descamação específica dos dedos das mãos e dos pés de crianças”, pelo Dr. Tomisaku Kawasaki, em 1967, no Japão⁸. A doença de Kawasaki é uma doença inflamatória aguda, de etiologia desconhecida e autolimitada. Apresenta-se como uma panvasculite, perdurando em torno de 12 dias, se não tratada. É mais incidente em crianças menores de 5 anos e acomete mais meninos⁹. A condição compromete os pequenos e médios vasos e os principais sintomas são febre, *rash* cutâneo, alterações de cavidade oral, edema de mãos e pés e linfadenopatia cervical. Se não for tratada, podem surgir complicações, como os aneurismas de artéria coronária e miocardites, condições mais severas em crianças menores¹⁰. O diagnóstico precoce da doença de Kawasaki é essencial para evitar complicações, mas é difícil de ser feito porque muitos pacientes apresentam sintomas atípicos ou formas incompletas da doença, e não há testes específicos para a doença, havendo, portanto, grande atraso na aplicação da abordagem terapêutica adequada^{10,11}. Embora a maioria das crianças recupere-se completamente, o isolamento social e o receio que os pais sentem em levar os filhos ao hospital contribuem para que o tratamento não seja realizado em tempo hábil, predispondo a complicações e levando à subnotificação dos casos¹¹.

A infecção por SARS-Cov-2 e a hiperinflamação subsequente acometem predominantemente crianças mais velhas e adolescentes de etnia afro-americana ou afro-caribenha, praticamente poupando a população infantil coreana e japonesa. Também comprometem o miocárdio, e apresentam leucopenia e níveis muito altos de peptídeo natriurético ventricular, características que divergem das encontradas em casos clássicos da doença de Kawasaki^{12,13}. Assim, apesar de muitos sintomas serem semelhantes, são necessários mais estudos para determinar se essa síndrome inflamatória multissistêmica relacionada com a COVID-19 é uma nova doença¹², ou se age como um gatilho inicial para o desenvolvimento da doença de Kawasaki¹¹, uma vez que muitas doenças que acometem a população pediátrica apresentam sintomas como febre, dilatação de vasos sanguíneos, erupção cutânea e vermelhidão da orofaringe, não guiando, isoladamente, a um diagnóstico específico¹³.

Diante do exposto, a importância epidemiológica da COVID-19, associada aos números significativos de casos e mortes no Brasil e no mundo, faz neces-

sário o aprofundamento dos estudos sobre esta doença para o melhor entendimento das repercussões clínicas geradas. Assim, o objetivo principal deste artigo é realizar uma revisão da literatura disponível, investigando a possível relação entre a síndrome inflamatória multissistêmica da infância e a COVID-19, devido ao surgimento de relatos de manifestações da doença de Kawasaki em crianças infectadas por SARS-CoV-2.

Revisão e discussão

A COVID-19 é capaz de provocar reações inflamatórias em vários órgãos, além de poder causar erupções cutâneas nas extremidades dos membros, que é semelhante à clínica da doença de Kawasaki¹⁴. Além disso, também leva a febre alta (38-40 °C), conjuntivite, edema periférico e dor generalizada nas extremidades, com sintomas gastrointestinais significativos e complicações mais graves, como choque vasoplégico e necessidade de ventilação mecânica para estabilização cardíaca, que também podem estar presentes na doença de Kawasaki¹⁵. Um relato de caso sobre esse assunto publicado no Reino Unido mostrou 8 crianças com choque, altos índices inflamatórios e diferentes tipos de comprometimento cardiológico, características semelhantes à doença atípica de Kawasaki. Dessas, 4 crianças tiveram exposição familiar à doença coronavírus 2019¹⁵. Já na Itália, um estudo de coorte observacional mostrou que de 10 crianças analisadas, 8 testaram positivo para SARS-CoV-2 e todas apresentaram acometimento miocárdico e características da síndrome de ativação macrofágica. Embora os pacientes preenchessem os critérios para doença de Kawasaki típica e atípica, suas características clínicas e bioquímicas diferiam da coorte de pacientes com doença de Kawasaki observados entre o período de janeiro de 2015 a fevereiro de 2020¹⁶.

Seguindo a ideia de diferenças clínicas e bioquímicas notadas entre a doença de Kawasaki e a reação inflamatória provocada pela COVID-19, um estudo discutiu a hipótese de uma nova doença inflamatória sistêmica pós-infecção por SARS-CoV-2 relacionada a uma excessiva resposta imune adaptativa, ao invés de uma forma da doença de Kawasaki causada por SARS-CoV-2, colocando em cheque a relação entre as duas doenças e os nomes que se tem usado, como *Kawasaki-like syndrome*, *Kawasaki-like disease* e *Kawasaki-like multisystem inflammatory syndrome*. Neste estudo, foi argumentado que, em contraste com

a doença de Kawasaki clássica, a inflamação sistêmica após a infecção por SARS-CoV-2 afeta crianças mais velhas e adolescentes e, entre os achados interessantes, observa-se que os pacientes com formas graves são menos comumente caucasianos do que a frequência esperada em sua população em geral (muitos deles de etnia afro-americana ou afro-caribenha). O comprometimento miocárdico é uma marca registrada do estado hiperinflamatório causado pela SARS-CoV-2, enquanto os aneurismas coronários são a marca registrada da doença de Kawasaki¹².

O serviço de saúde do Reino Unido fez uma publicação em que foram descritas algumas características para possibilitar a definição de um caso como possível situação de síndrome inflamatória multissistêmica, podendo ou não ter critérios parciais ou completos para a doença de Kawasaki. Dentre essas características, tem-se crianças que apresentam febre persistente e sinais de inflamação, inclusive laboratorialmente com linfopenia, neutrofilia e PCR elevado, além de evidências de acometimento de um ou mais órgãos, provocando disfunções cardíacas, renais, respiratórias, gastrointestinais e choque. Essas alterações, excluindo-se evidência de infecções bacterianas recentes, a exemplo de choque tóxico estafilocócico ou estreptocócico, e somadas ao fato de que a maioria das crianças estudadas apresentaram teste de anticorpos positivos para SARS-CoV-2, são fortemente sugestivas de associação entre esta síndrome multissistêmica e a infecção recente pelo SARS-CoV-2¹⁷.

Um estudo observacional na França analisou 21 pacientes pediátricos, sendo que 11 destes preencheram completamente os critérios da doença de Kawasaki, segundo o critério da *American Heart Association*, enquanto 10 preencheram de forma incompleta. Todos apresentaram sintomas gastrointestinais. A idade média foi de 7,9 anos (3,7-16,6 anos). Destes, 12 (57%) pacientes têm etnia sub-Saariana ou afro-caribenha. A miocardite foi diagnosticada em 16 (76%) dos pacientes. De acordo com o próprio estudo, as características dos pacientes reportados diferem daqueles com a doença clássica de Kawasaki e a comparação é feita por meio de uma tabela. Os pacientes com a doença clássica de Kawasaki costumam ter entre 6 meses e 5 anos, enquanto os que têm a síndrome inflamatória multissistêmica da criança (MIS-C) relacionada ao COVID-19 têm entre 4-17 anos e, nesse estudo em questão, a média de idade foi de 7,9 anos; sintomas gastrointestinais são incomuns na forma clássica, enquanto na MIS-C é

comum, sendo que 100% dos pacientes em questão apresentaram sintomas gastrointestinais; a incidência de miocardite com disfunção ventricular é menos de 1% na Kawasaki clássica, enquanto na MIS-C é mais comum e o estudo apresentou uma taxa de acometimento de 76%; para finalizar, a doença clássica tem como população de risco asiáticos e caucasianos, enquanto a MIS-C acomete mais afrodescendentes¹⁸. Esse estudo em questão reforça o que foi dito anteriormente sobre a hipótese de uma nova doença inflamatória sistêmica pós-infecção por SARS-CoV-2 ao invés de uma forma da doença de Kawasaki causada por SARS-CoV-2.

É importante ressaltar que esta não é a primeira vez que um vírus da família coronavírus foi implicado como possível desencadeador da fisiopatologia da doença de Kawasaki. No ano de 2005, um novo coronavírus, denominado New Haven (HCoV-NH), foi identificado por um grupo de estudiosos de New Haven (CT, EUA), e o patógeno estava presente nas secreções respiratórias de 8 das 11 crianças com a doença de Kawasaki. Todavia, assim como atualmente, essa hipótese nunca se confirmou¹⁹. Portanto, a discussão atual é de que há uma síndrome inflamatória multissistêmica pediátrica relacionada a COVID-19 e que apresenta alguns sintomas da doença de Kawasaki, mas que não deve ser considerada uma doença similar, já que diferem em critérios laboratoriais, faixa etária prevalente, etnia acometida e mecanismos de injúria ao coração.

A carência de estudos ainda faz com que não se tenha clareza quanto à fisiopatologia da MIS-C. Acredita-se que seja a consequência de uma resposta imunológica exacerbada ou mal adaptada do hospedeiro infectado, na qual a primeira linha de defesa contra a infecção, ao invés de desencadear uma resposta imune rápida e bem coordenada, gera um mecanismo desregulado e excessivo, promovendo a hiperinflamação²⁰. Estudos que investigaram esta resposta inflamatória exacerbada como a principal causa de mortalidade pelo SARS-CoV-2 encontraram uma associação com uma síndrome clínica conhecida como tempestade de citocinas²¹. Nesta síndrome, após a infecção viral há indução da produção de baixos níveis de citocinas antivirais e elevada produção de citocinas inflamatórias (TNF, IL-1, IL-6, IL-10 e interferon- γ) que, além de estarem associadas à ativação das cascatas de coagulação, do complemento e da liberação de quinonas inflamatórias²², também estão relacionadas com a redução do número total de linfócitos, afetando a imunidade inata e a adquirida²³.

Uma reação imunossupressora também é observada como consequência da liberação de ferritina pelos macrófagos, intimamente relacionada à tempestade de citocinas. Isso porque a ferritina inibe a proliferação de células mielóides e linfócitos T e B²⁴, comprometendo ainda mais os mecanismos de defesa do organismo e agravando a inflamação. Dessa forma, dada a provável fisiopatologia, os critérios para o diagnóstico clínico de MIS-C são compartilhados com uma série de outras doenças inflamatórias, entre elas, a doença de Kawasaki, a sepse, a síndrome de ativação macrófagica e HLH secundária.

Os sinais e sintomas desencadeados pela síndrome inflamatória multissistêmica pediátrica relacionada à COVID-19 foram objeto de investigação de uma série de estudos (Tabela 1).

Em relação a estes, nota-se amplo e variável espectro de possibilidades sintomáticas, dentre elas o estado febril persistente com exames laboratoriais pró-inflamatórios elevados, sendo este um dos importantes padrões clínicos presentes nos casos por todo o mundo⁴⁴. Apesar de importante, o padrão febril, assim como outras características sintomáticas que serão discutidas a seguir, não é exclusivo da MIS-C relacionada à COVID-19, já que a doença de Kawasaki também pode expressar manifestações cardiovasculares, cutâneas, respiratórias e sistêmicas, tornando o diagnóstico, tanto de uma quanto de outra, complicado.

Nos casos de MIS-C relacionada à COVID-19, descritos na Tabela 1, os acometimentos cardiovasculares são muito importantes tanto por serem extremamente frequentes, quanto pelo quadro clínico em si, que envolve miocardite aguda frequentemente acompanhada de choque e disfunção miocárdica, a qual pode levar à falência tanto renal quanto respiratória⁴⁴. Os aneurismas de coronárias constituem importante fator para suspeita de diagnóstico diferencial entre MIS-C e a doença de Kawasaki, uma vez que são muito mais frequentes e muito mais característicos na doença de Kawasaki. Esse quadro configura uma complicação da doença de Kawasaki, quando não tratada adequadamente, podendo haver ruptura da artéria, provocando infarto agudo do miocárdio e trombose¹¹.

Outro padrão importante de sintomas presentes nos casos de MIS-C são os gastrointestinais, a exemplo de vômitos, diarreias e dor abdominal. Vários estudos estabeleceram correlações entre os sintomas e a idade dos pacientes acometidos, sendo possível notar que, assim como a febre, os sintomas relacio-

Tabela 1
Principais características demográficas e manifestações clínicas de MIS-C associada à COVID-19

Autores	País	Período	n	Mediana de idade (intervalo)	Sexo masculino	Detecção do SARS-CoV-2		Sintomas							Conjuntivite
						RT-PCR	Soro-gias	Febre	Respiratórios	Gastrointestinais	Cardiovasculares	Neurólógicos	Rash cutâneo		
Webb K, et al. ²⁵	África do Sul	04/06/20–24/07/20	23	6.59 (4.75-8.43)	17 (73)	4 (17)	NA	23 (100)	10 (43)	15 (65)	21 (91)	5 (22)	20 (87)	15 (65)	
Moralada C, et al. ²⁶	Espanha	01/03/20–01/06/20	31	7.6 (4.5-11.5)	18 (58)	17 (55)	19 (91)	30 (97)	11 (36)	27 (87)	15 (48)	6 (21)	21 (67)	21 (67)	
Godfred-Cato S, et al. ³⁹	Estados Unidos	02/03/20–18/07/20	570	8 (4-12)	316 (55.4)	302 (53)	263 (46)	570 (100)	359 (63)	518 (91)	493 (86)	218 (38)	315 (55)	276 (48)	
Feldstein LR, et al. ³⁵	Estados Unidos	15/03/20–20/05/20	186	8.3 (3.3-12.5)	115 (62)	73 (39)	58 (31)	186 (100)	NA	171 (92)	149 (80)	22 (12)	110 (59)	103(55)	
Dufort EM, et al. ³⁶	Estados Unidos	01/03/20–10/05/20	99	0-5 anos: 31 (31) 6-12 anos: 42 (42) 13-20 anos: 26 (26)	53 (54)	50/98 (51)	76/77 (99)	99 (100)	40 (40)	79 (80)	11 (11)	30 (30)	59 (60)	55 (56)	
Miller J, et al. ⁴²	Estados Unidos	18/04/20–22/05/20	44	7.3 (0.58-20)	20 (45)	15 (34)	31/32 (97)	44 (100)	11 (25)	37 (84)	22 (50)	13 (29)	31 (70)	23 (52)	
Capone CA, et al. ³⁷	Estados Unidos	17/04/20–13/05/20	33	8.6 (2.2-17)	20 (61)	33 (100)	30(91)	33 (100)	17 (52)	32 (97)	25 (76)	19 (58)	21 (64)	NA	
Kaushik S, et al. ⁴⁰	Estados Unidos	23/04/20–23/05/20	33	10 (6-13)	20 (61)	11 (33)	27 (81)	31 (93)	11 (33)	21 (63)	21 (63)	4 (12)	14 (42)	12 (36)	
Lee PY, et al. ⁴³	Estados Unidos	17/03/20–06/06/20	28	9 (0.1-17)	16 (57)	17 (61)	18/19 (95)	28 (100)	14 (50)	15 (54)	15 (54)	NA	10 (36)	16 (57)	
Cheung EW, et al. ³⁸	Estados Unidos	18/04/20–05/05/20	17	8 (1.8-16)	8 (47)	8 (47)	9 (52)	17 (100)	7 (41)	15 (88)	13 (76)	8 (47)	12 (71)	11 (65)	

MIS-C = Síndrome inflamatória multissistêmica da infância, NA = não avaliado.

Tabela 1 – continuação
Principais características demográficas e manifestações clínicas de MIS-C associada à COVID-19

Autores	País	Período	n	Mediana de idade (intervalo)	Sexo masculino	Deteção do SARS-CoV-2		Sintomas							N (%)
						RT-PCR	Soro-gias	Febre	Respiratórios	Gastrointestinais	Cardiovasculares	Neurológicos	Rash cutâneo	Conjuntivite	
Riollano-Cruz M, et al. ⁴¹	Estados Unidos	24/04/20–15/05/20	15	12 (3-20)	11 (73)	7 (47)	15 (100)	15 (100)	3 (20)	13 (87)	13 (87)	4 (26)	7 (47)	4 (27)	
Belot A, et al. ²⁹	França	01/03/20–17/05/20	108	8 (5-11)	53 (49)	28 (26)	42 (39)	NA	46 (43)	NA	76 (70)	NA	66 (61)	NA	
Toubiana J, et al. ¹⁸	França	27/04/20–11/05/20	21	7.9 (3.7-16.6)	9 (43)	8 (38)	19 (90)	21 (100)	NA	21 (100)	16 (76)	6 (29)	16 (76)	17 (81)	
Grimaud M, et al. ²⁷	França	15/04/20–27/04/20	20	10 (2.9–15)	10 (50)	12 (60)	15 (75)	20 (100)	NA	20 (100)	20 (100)	NA	10 (50)	6 (30)	
Pouletty M, et al. ²⁸	França	07/04/20–30/04/20	16	10 (4.7-12.5)	8 (50)	11 (69)	7/8 (87)	16 (100)	2 (12)	13 (81)	11 (69)	9 (56)	13 (81)	15 (94)	
Belhadjer Z, et al. ³⁰	França e Suíça	22/03/20–30/04/20	35	10 (1-16)	18 (51)	14 (40)	30 (86)	35 (100)	23 (65)	29 (83)	28 (80)	11 (31)	20 (57)	NA	
Verdoni L, et al. ¹⁶	Itália	01/01/20–20/04/20	10	7.25 (2.9-16)	7 (70)	2 (20)	8 (80)	10 (100)	NA	6 (60)	2 (20)	4 (40)	5 (50)	NA	
Davies P, et al. ³²	Reino Unido	01/04/20–10/05/20	78	11 (8-14)	52 (67)	17 (22)	9/10 (90)	78 (100)	NA	70 (90)	68 (87)	NA	35 (45)	23 (29)	
Whittaker E, et al. ³¹	Reino Unido	23/03/20–16/05/20	58	9 (5.7-14)	25 (43)	15 (26)	40/46 (87)	58 (100)	12 (21)	31 (53)	29 (50)	15 (26)	30 (52)	26 (45)	
Hameed S, et al. ³⁴	Reino Unido	14/04/20–09/05/20	35	11 (6-14)	27 (77)	NA	27/30 (90)	33 (94)	NA	30 (86)	21 (60)	NA	13 (37)	9 (26)	
Ramcharan T, et al. ³³	Reino Unido	10/04/20–09/05/20	15	8.8 (6.4-11.2)	11 (73)	2 (13)	12 (80)	15 (100)	8 (53)	13 (87)	9 (60)	4 (27)	NA	NA	

MIS-C = Síndrome inflamatória multissistêmica da criança, NA = não avaliado.

nados ao sistema gastrointestinal são extremamente prevalentes em todas as faixas etárias estudadas. O mesmo já não ocorre para os sintomas cardiovasculares, em que a miocardite, por exemplo, acomete, sobretudo, crianças com 10 ou mais anos de idade⁴⁴. Já na doença de Kawasaki, sintomas gastrointestinais tendem a manifestar-se quando se trata da forma atípica da doença, em que, dentre outras características clínicas, nota-se abdome agudo, pancreatite aguda e icterícia colestática⁸.

Os sintomas dermatológicos, como o *rash* cutâneo citado na Tabela 1, mas que também podem vir acompanhados de conjuntivite e de acometimento das membranas mucosas, diferentemente da febre e das manifestações gastrointestinais, afetam, principalmente, crianças menores, com menos de 5 anos de idade, ocorrendo em mais da metade dos casos de MIS-C relacionada à COVID-19, segundo alguns estudos⁴⁴. Quando há *rash* cutâneo em casos de doença de Kawasaki, este configura um dos critérios clínicos da forma típica da doença, juntamente com outras manifestações como eritema de lábios e de mucosa oral, alterações de extremidades e conjuntivite bilateral não exsudativa⁸.

Quando se trata dos sintomas respiratórios e neurológicos, a frequência de ocorrência é mais variável, não havendo um padrão pré-estabelecido a respeito de suas formas de apresentação. De maneira contrária à maioria dos demais sintomas presentes na Tabela 1, as manifestações respiratórias, quando presentes nos casos de MIS-C relacionada à COVID-19, tendem a ser mais leves ou moderadas. A própria infecção pelo SARS-CoV-2 na esfera pediátrica, quando comparada à infecção em adultos, é, de maneira geral, clinicamente menos exuberante, inclusive no acometimento do trato respiratório, já que as crianças podem apresentar tosse, dor de garganta, febre e diarreia, entretanto são sintomas leves na maioria dos casos^{44,45}.

Quanto aos exames laboratoriais, a maioria dos pacientes com MIS-C apresenta alterações sanguíneas, elevação de marcadores inflamatórios e de lesão cardíaca e alterações nos testes de função hepática. Em relação às alterações sanguíneas, observa-se que os pacientes apresentam, com maior frequência, linfocitopenia, neutrofilia, trombocitopenia, leucopenia, baixa contagem de hemácias, hipoalbuminemia, hiponatremia, aumento moderado de transaminases, redução de linfócitos *natural killers* e hipertrigliceridemia. Quanto aos marcadores de inflamação e lesão cardíaca, os pacientes exibiram aumento de prote-

ína C-reativa, velocidade de hemossedimentação, D-dímero, fibrinogênio, ferritina, procalcitonina, interleucina 6, troponinas cardíacas, NT-Pro-BNP, BNP e peptídeo natriurético cerebral^{22,44-50}, sendo que deve haver aumento de, pelo menos, quatro marcadores inflamatórios⁴⁶. Além disso, alguns estudos sugerem aumento também de CPK, desidrogenase láctica e interleucina 10 e presença de proteinúria²², enquanto outros relacionam, ainda, aumento de interleucina 1 e 8⁴⁷ e de creatinina⁵⁰. O aumento de D-dímero em bebês é mais frequente do que em outras faixas etárias, e relaciona-se com maior gravidade do quadro nos recém-nascidos após COVID-19⁵⁰. O nível de marcadores inflamatórios, que tende a diminuir por volta do quarto ou quinto dia após a admissão hospitalar, correlaciona-se com a gravidade do quadro⁴⁴. Quanto às alterações hepáticas, observa-se uma elevação dos níveis de aspartato aminotransferase (AST) e de alanina aminotransferase (ALT), especialmente em lactentes⁵⁰. É possível observar que pacientes com MIS-C apresentam contagem de células brancas, número de neutrófilos e níveis de proteína C-reativa e troponina maiores do que os pacientes com a doença de Kawasaki. Além disso, diferente dos pacientes com doença de Kawasaki, os pacientes com MIS-C apresentam linfocitopenia, níveis normais ou reduzidos de plaquetas e aumento de ferritina sérica^{45,46}.

Conclusão

A doença denominada COVID-19, que teve início em dezembro de 2019, foi declarada como pandemia pela OMS em março de 2020 devido a sua rápida propagação pelo mundo, seja por contato direto ou indireto. A enorme quantidade de indivíduos contaminados e as diversas manifestações clínicas alertaram especialmente os pediatras que observaram crianças infectadas por SARS-CoV-2 com apresentação similar à doença de Kawasaki. Esta associação deve-se a reações inflamatórias que ocorrem em vários órgãos nas duas doenças citadas anteriormente, além do aparecimento de erupções cutâneas nas extremidades dos membros, febre alta, conjuntivite e complicações graves como choque vasoplégico. Contudo, estudos mais recentes mostram que existe uma síndrome inflamatória multissistêmica pediátrica relacionada a posterior infecção por COVID-19, provavelmente devido a uma resposta exacerbada de origem imunológica mediada por anticorpos, com apenas alguns dos sintomas da doença de

Kawasaki, não indicando uma forma desta doença, causada pelo vírus SARS-CoV-2. Algumas diferenças entre estas síndromes são: a MIS-C costuma atingir crianças mais velhas e adolescentes, além de apresentar comprometimento miocárdico devido ao estado hiperinflamatório, enquanto na doença de Kawasaki há aneurismas coronarianos como resposta às acentuadas reações inflamatórias. Além disso, um outro estudo comparativo entre a doença de Kawasaki clássica e a MIS-C revelou algumas particularidades na apresentação da doença inflamatória multissistêmica, como: presença de sintomas gastrointestinais, miocardite com disfunção ventricular e maior acometimento da população afrodescendente. Outros estudos, ainda, discorrem acerca das discrepâncias que ocorrem nestas duas síndromes com relação a parâmetros sanguíneos, bioquímicos e marcadores cardíacos e inflamatórios.

Independentemente da associação da doença de Kawasaki com a infecção pelo COVID-19, é fundamental o reconhecimento, principalmente por parte dos pediatras, de sintomas como febre persistente, exantema, linfadenopatia, hiperemia conjuntival, diarreia e dores abdominais, como sendo, possivelmente, pertencentes a um quadro de vasculite pediátrica aguda rara, no intuito de realizar o encaminhamento especializado desses pacientes para que recebam cuidados intensivos. Para tanto, busca-se, neste artigo de revisão, enfatizar a importância desta doença em crianças e adolescentes com relação ao diagnóstico precoce para prevenir sua progressão, além de levar ao conhecimento das mães e dos médicos sobre suas repercussões clínicas, já que se trata de uma síndrome até então recente.

Agradecimentos

Agradecemos à Disciplina de Pediatria do Centro Universitário FMABC, pelos valiosos ensinamentos e pela oportunidade oferecida.

Referências

- Harapan H, Itoh N, Yufika A, Winardi W, Keam S, Te H, et al. Coronavirus disease 2019 (COVID-19): A literature review. *J Infect Public Health*. 2020;13(5):667-3. doi: 10.1016/j.jiph.2020.03.019. Epub 2020 Apr 8. PMID: 32340833; PMCID: PMC7142680.
- Chen N, Zhou M, Dong X, Qu J, Gong F, Han Y, et al. Epidemiological and clinical characteristics of 99 cases of 2019 novel coronavirus pneumonia in Wuhan, China: a descriptive study. *Lancet*. 2020;395(10223):507-13. doi: 10.1016/S0140-6736(20)30211-7. Epub 2020 Jan 30. PMID: 32007143; PMCID: PMC7135076.
- Singhal T. A Review of Coronavirus Disease-2019 (COVID-19). *Indian J Pediatr*. 2020;87(4):281-6. doi: 10.1007/s12098-020-03263-6. Epub 2020 Mar 13. PMID: 32166607; PMCID: PMC7090728.
- WHO. Coronavirus disease (COVID-19): How is it transmitted? [Internet]. Who.int. 2020. Acessado em: 26/12/2020. Disponível em: <https://www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019/question-and-answers-hub/q-a-detail/q-a-how-is-covid-19-transmitted>.
- UNA-SUS. Organização Mundial de Saúde declara pandemia do novo Coronavírus [Internet]. Gov.br.2020. Acessado em: 26/12/2020. Disponível em: <https://www.unasus.gov.br/noticia/organizacao-mundial-de-saude-declara-pandemia-de-coronavirus>.
- WHO. WHO Coronavirus Disease Dashboard [Internet]. Acessado em: 22/01/2021. Disponível em: <http://<https://covid19.who.int/>>
- Simpson JM, Newburger JW. Multi-System Inflammatory Syndrome in Children in Association with COVID-19. *Circulation*. 2020 Jun 11. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.120.048726. Epub ahead of print. PMID: 32525700.
- Marchesi A, Tarissi de Jacobis I, Rigante D, Rimini A, Malorni W, Corsello G, et al. Kawasaki disease: guidelines of the Italian Society of Pediatrics, part I - definition, epidemiology, etiopathogenesis, clinical expression and management of the acute phase. *Ital J Pediatr*. 2018;44(1):102. doi: 10.1186/s13052-018-0536-3. PMID: 30157897; PMCID: PMC6116535.
- Doença de Kawasaki [Internet]. Hospital Sabará. Acessado em: 22/01/2021. Disponível em: <https://www.hospitalinfantisabara.org.br/sintomas-doencas-tratamentos/doenca-de-kawasaki/>.
- Jindal AK, Paliana RK, Prithvi A, Guleria S, Singh S. Kawasaki disease: characteristics, diagnosis, and unusual presentations. *Expert Rev Clin Immunol*. 2019 Oct;15(10):1089-104. doi: 10.1080/1744666X.2019.1659726. Epub 2019 Oct 1. PMID: 31456443.
- Xu S, Chen M, Weng J. COVID-19 and Kawasaki disease in children. *Pharmacol Res*. 2020 Sep;159:104951. doi: 10.1016/j.phrs.2020.104951. Epub 2020 May 25. PMID: 32464327; PMCID: PMC7247462.
- Koné-Paut I, Cimaz R. Is it Kawasaki shock syndrome, Kawasaki-like disease or pediatric inflammatory multisystem disease? The importance of semantic in the era of COVID-19 pandemic. *RMD Open*. 2020 Jun;6(2):e001333. doi: 10.1136/rmdopen-2020-001333. PMID: 32611651; PMCID: PMC7425186.
- Rowley AH. Understanding SARS-CoV-2-related multisystem inflammatory syndrome in children. *Nat Rev Immunol*. 2020;20(8):453-4. doi: 10.1038/s41577-020-0367-5. PMID: 32546853; PMCID: PMC7296515.
- Jiao FY. Kawasaki disease - a new manifestation of COVID-19 in children. *Zhongguo Dang Dai Er Ke Za Zhi*. 2020 Jul;22(7):677-8. Chinese. doi: 10.7499/j.issn.1008-8830.2005117. PMID: 32669159; PMCID: PMC7389629.
- Riphagen S, Gomez X, Gonzalez-Martinez C, Wilkinson N, Theocharis P. Hyperinflammatory shock in children during COVID-19 pandemic. *Lancet*. 2020 May 23;395(10237):1607-8. doi: 10.1016/S0140-6736(20)31094-1. Epub 2020 May 7. PMID: 32386565; PMCID: PMC7204765.
- Verdoni L, Mazza A, Gervasoni A, Martelli L, Ruggeri M, Ciuffreda M, et al. An outbreak of severe Kawasaki-like disease at the Italian epicentre of the SARS-CoV-2 epidemic: an observational cohort study. *Lancet*. 2020 Jun 6;395(10239):1771-8. doi: 10.1016/S0140-6736(20)31103-X. Epub 2020 May 13. PMID: 32410760; PMCID: PMC7220177.
- Berezin E. Síndrome inflamatória multissistêmica pediátrica (síndrome associada temporalmente ao covid-19) [Internet]. Sociedade de Pediatria de São Paulo. 2020. Acessado em: 22/01/2021. Disponível em: <http://<https://www.spsp.org.br/2020/05/19/sindrome-inflamatoria-multissistemica-pediatria/>
- 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 Jun 3;369:m2094. doi: 10.1136/bmj.m2094. PMID: 32493739; PMCID: PMC7500538.

19. Esper F, Shapiro ED, Weibel C, Ferguson D, Landry ML, Kahn JS. Association between a novel human coronavirus and Kawasaki disease. *J Infect Dis*. 2005 Feb 15;191(4):499-502. doi: 10.1086/428291. Epub 2005 Jan 14. PMID: 15655771; PMCID: PMC7199489.
20. Alunno A, Carubbi F, Rodríguez-Carrio J. Storm, typhoon, cyclone or hurricane in patients with COVID-19? Beware of the same storm that has a different origin. *RMD Open*. 2020 May;6(1):e001295. doi: 10.1136/rmdopen-2020-001295. PMID: 32423970; PMCID: PMC7299508.
21. Channappanavar R, Perlman S. Pathogenic human coronavirus infections: causes and consequences of cytokine storm and immunopathology. *Semin Immunopathol*. 2017 Jul;39(5):529-39. doi: 10.1007/s00281-017-0629-x. Epub 2017 May 2. PMID: 28466096; PMCID: PMC7079893.
22. Junior HS, Sakano TMS, Rodrigues RM, Eisenkraft AP, Carvalho VELD, Schwartsman C, et al. Multisystem inflammatory syndrome associated with COVID-19 from the pediatric emergency physician's point of view. *J Pediatr (Rio J)*. 2020 Sep 11. doi: 10.1016/j.jpeds.2020.08.004. Epub ahead of print. PMCID: PMC7486073.
23. Diao B, Wang C, Tan Y, Chen X, Liu Y, Ning L, et al. Reduction and Functional Exhaustion of T Cells in Patients With Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). *Front Immunol*. 2020 May 1;11:827. doi: 10.3389/fimmu.2020.00827. PMID: 32425950; PMCID: PMC7205903.
24. Recalcati S, Invernizzi P, Arosio P, Cairo G. New functions for an iron storage protein: the role of ferritin in immunity and autoimmunity. *J Autoimmun*. 2008;30(1-2):84-9. doi: 10.1016/j.jaut.2007.11.003. PMID: 18191543.
25. Webb K, Abraham DR, Faleye A, McCulloch M, Rabie H, Scott C; Cape Town MIS-C-Team. Multisystem inflammatory syndrome in children in South Africa. *Lancet Child Adolesc Health*. 2020;4(10):e38. doi: 10.1016/S2352-4642(20)30272-8. Epub 2020 Aug 21. PMID: 32835654; PMCID: PMC7442431.
26. Moraleda C, Serna-Pascual M, Soriano-Arandes A, Simó S, Epalza C, Santos M, et al. Multi-Inflammatory Syndrome in Children related to SARS-CoV-2 in Spain. *Clin Infect Dis*. 2020 Jul 25;ciaa1042. doi: 10.1093/cid/ciaa1042. Epub ahead of print. PMID: 32710613; PMCID: PMC7454331.
27. Grimaud M, Starck J, Levy M, Marais C, Chareyre J, Khraiche D, et al. Acute myocarditis and multisystem inflammatory emerging disease following SARS-CoV-2 infection in critically ill children. *Ann Intensive Care*. 2020 Jun 1;10(1):69. doi: 10.1186/s13613-020-00690-8. PMID: 32488505; PMCID: PMC7266128.
28. Pouletty M, Borocco C, Ouldali N, Caseris M, Basmaci R, Lachaume N, et al. Paediatric multisystem inflammatory syndrome temporally associated with SARS-CoV-2 mimicking Kawasaki disease (Kawa-COVID-19): a multicentre cohort. *Ann Rheum Dis*. 2020 Aug;79(8):999-1006. doi: 10.1136/annrheumdis-2020-217960. Epub 2020 Jun 11. PMID: 32527868; PMCID: PMC7299653.
29. Belot A, Antona D, Renolleau S, Javouhey E, Hentgen V, Angoulvant F, et al. SARS-CoV-2-related paediatric inflammatory multisystem syndrome, an epidemiological study, France, 1 March to 17 May 2020. *Euro Surveill*. 2020 Jun;25(22):2001010. doi: 10.2807/1560-7917.ES.2020.25.22.2001010. PMID: 32524957; PMCID: PMC7336112.
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 Aug 4;142(5):429-436. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.120.048360. Epub 2020 May 17. PMID: 32418446.
31. Whittaker E, Bamford A, Kenny J, Kafouru 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 Jul 21;324(3):259-269. doi: 10.1001/jama.2020.10369. PMID: 32511692; PMCID: PMC7281356.
32. 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 Sep;4(9):669-677. doi: 10.1016/S2352-4642(20)30215-7. Epub 2020 Jul 9. Erratum in: *Lancet Child Adolesc Health*. 2020 Jul 17;: PMID: 32653054; PMCID: PMC7347350.
33. Ramcharan T, Nolan O, Lai CY, Prabhu N, Krishnamurthy R, Richter AG, et al. Paediatric Inflammatory Multisystem Syndrome: Temporally Associated with SARS-CoV-2 (PIMS-TS): Cardiac Features, Management and Short-Term Outcomes at a UK Tertiary Paediatric Hospital. *Pediatr Cardiol*. 2020 Oct;41(7):1391-401. doi: 10.1007/s00246-020-02391-2. Epub 2020 Jun 12. PMID: 32529358; PMCID: PMC7289638.
34. Hameed S, Elbaaly H, Reid CEL, Santos RMF, Shivamurthy V, Wong J, et al. Spectrum of Imaging Findings at Chest Radiography, US, CT, and MRI in Multisystem Inflammatory Syndrome in Children Associated with COVID-19. *Radiology*. 2021 Jan;298(1):E1-E10. doi: 10.1148/radiol.2020202543. Epub 2020 Jun 25. PMID: 32584166; PMCID: PMC7769068.
35. Feldstein LR, Rose EB, Horwitz SM, Collins JP, Newhams MM, Son MBF, et al. Overcoming COVID-19 Investigators; CDC COVID-19 Response Team. Multisystem Inflammatory Syndrome in U.S. Children and Adolescents. *N Engl J Med*. 2020 Jul 23;383(4):334-6. doi: 10.1056/NEJMoa2021680. Epub 2020 Jun 29. PMID: 32598831; PMCID: PMC7346765.
36. Dufort EM, Koumans EH, Chow EJ, Rosenthal EM, Muse A, Rowlands J, et al. New York State and Centers for Disease Control and Prevention Multisystem Inflammatory Syndrome in Children Investigation Team. Multisystem Inflammatory Syndrome in Children in New York State. *N Engl J Med*. 2020 Jul 23;383(4):347-58. doi: 10.1056/NEJMoa2021756. Epub 2020 Jun 29. PMID: 32598830; PMCID: PMC7346766.
37. 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 Sep;224:141-5. doi: 10.1016/j.jpeds.2020.06.044. Epub 2020 Jun 14. PMID: 32553873; PMCID: PMC7293762.
38. Cheung EW, Zachariah P, Gorelik M, Boneparth A, Kernie SG, Orange JS, et al. Multisystem Inflammatory Syndrome Related to COVID-19 in Previously Healthy Children and Adolescents in New York City. *JAMA*. 2020 Jul 21;324(3):294-6. doi: 10.1001/jama.2020.10374. PMID: 32511676; PMCID: PMC7281352.
39. 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 Aug 14;69(32):1074-80. doi: 10.15585/mmwr.mm6932e2. PMID: 32790663; PMCID: PMC7440126.
40. 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 Sep;224:24-9. doi: 10.1016/j.jpeds.2020.06.045. Epub 2020 Jun 14. PMID: 32553861; PMCID: PMC7293760.
41. 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*. 2020 Jun 25;1002/jmv.26224. doi: 10.1002/jmv.26224. Epub ahead of print. PMID: 32584487; PMCID: PMC7361761.
42. 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 Oct;159(4):1571-4.e2. doi: 10.1053/j.gastro.2020.05.079. Epub 2020 Jun 4. PMID: 32505742; PMCID: PMC7270806.

43. Lee PY, Day-Lewis M, Henderson LA, Friedman KG, Lo J, Roberts JE, et al. Distinct clinical and immunological features of SARS-CoV-2-induced multisystem inflammatory syndrome in children. *J Clin Invest*. 2020 Nov 2;130(11):5942-50. doi: 10.1172/JCI141113. PMID: 32701511; PMCID: PMC7598077.
44. Malviya A, Mishra A. Childhood Multisystem Inflammatory Syndrome: An Emerging Disease with Prominent Cardiovascular Involvement-A Scoping Review. *SN Compr Clin Med*. 2021 Jan 7:1-12. doi: 10.1007/s42399-020-00650-0. Epub ahead of print. PMID: 33437929; PMCID: PMC7790313.
45. Kabeerdoss J, Pilonia RK, Karkhele R, Kumar TS, Danda D, Singh S. Severe COVID-19, 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.
46. Feng Z, Bao Y, Yang Y, Zheng Y, Shen K. Severe acute respiratory syndrome coronavirus 2-induced multisystem inflammatory syndrome in children. *Pediatr Investig*. 2020 Dec 28;4(4):257-62. doi: 10.1002/ped4.12225. PMID: 33376953; PMCID: PMC7768297.
47. Kaushik A, Gupta S, Sood M, Sharma S, Verma S. A Systematic Review of Multisystem Inflammatory Syndrome in Children Associated With SARS-CoV-2 Infection. *Pediatr Infect Dis J*. 2020 Nov;39(11):e340-e346. doi: 10.1097/INF.0000000000002888. PMID: 32925547.
48. Ahmed M, Advani S, Moreira A, Zoretic S, Martinez J, Chorath K, et al. Multisystem inflammatory syndrome in children: A systematic review. *EClinicalMedicine*. 2020 Sep;26:100527. doi: 10.1016/j.eclinm.2020.100527. Epub 2020 Sep 4. PMID: 32923992; PMCID: PMC7473262.
49. Radia T, Williams N, Agrawal P, Harman K, Weale J, Cook J, et al. Multi-system inflammatory syndrome in children & adolescents (MIS-C): A systematic review of clinical features and presentation. *Paediatr Respir Rev*. 2020 Aug 11:S1526-0542(20)30117-2. doi: 10.1016/j.prrv.2020.08.001. Epub ahead of print. PMID: 32891582; PMCID: PMC7417920.
50. Yasuhara J, Kuno T, Takagi H, Sumitomo N. Clinical characteristics of COVID-19 in children: A systematic review. *Pediatr Pulmonol*. 2020 Oct;55(10):2565-75. doi: 10.1002/ppul.24991. Epub 2020 Aug 4. PMID: 32725955.

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

Correspondência:
Andréia Pepe Carneiro
E-mail: andrea.carneiro@aluno.fmabc.net