



UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL
FACULDADE DE MEDICINA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM SAÚDE DA CRIANÇA E DO
ADOLESCENTE

ANA PAULA RADÜNZ VIEIRA

**COMPLICAÇÕES INFLAMATÓRIAS ASSOCIADAS AO COVID-19
EM CRIANÇAS**

Porto Alegre

2024

ANA PAULA RADÜNZ VIEIRA

**COMPLICAÇÕES INFLAMATÓRIAS ASSOCIADAS AO COVID-19
EM CRIANÇAS**

Dissertação de mestrado é requisito parcial para o título de mestre do Programa de Pós Graduação em Saúde da Criança e do Adolescente da Faculdade de Medicina da Universidade Federal do Rio Grande do Sul.

Orientador: Prof. Paulo Roberto Antonacci Carvalho
Co-orientadora: Profa. Taís Sica da Rocha

Porto Alegre

2024

CIP - Catalogação na Publicação

Radünz Vieira, Ana Paula
COMPLICAÇÕES INFLAMATÓRIAS ASSOCIADAS AO COVID-19
EM CRIANÇAS / Ana Paula Radünz Vieira. -- 2024.
41 f.
Orientadora: Paulo Roberto Antonacci Carvalho.

Coorientadora: Taís Sica da Rocha.

Dissertação (Mestrado) -- Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Faculdade de Medicina, Programa de Pós-Graduação em Saúde da Criança e do Adolescente, Porto Alegre, BR-RS, 2024.

1. SIM-P. 2. MIS-C. 3. Hiperinflamação. 4. COVID.
5. Crianças. I. Antonacci Carvalho, Paulo Roberto, orient. II. Sica da Rocha, Taís, coorient. III. Título.

ANA PAULA RADÜNZ VIEIRA

**COMPLICAÇÕES INFLAMATÓRIAS ASSOCIADAS AO
COVID-19 EM CRIANÇAS**

Tese/Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Saúde da Criança e do Adolescente da Universidade Federal do Rio Grande do Sul como requisito parcial para a obtenção do título de mestrado/doutorado em pediatria.

Aprovado em: 26 de março de 2024.

BANCA EXAMINADORA

Professor Paulo José Cauduro Marostica

UFRGS

Professora Sandra Helena Machado

UFRGS

Professora Maria Teresa de Sande e Lemos Ramos Ascensão Terreri

UNIFESP

AGRADECIMENTOS E DEDICATÓRIAS

*A meus pais, Geila e Luiz Carlos, que me apoiam incondicionalmente e fomentaram
minha curiosidade científica e resiliência;*

*À professora Taís que me inspira com seu afinho e investimento afetivo e técnico com
os pacientes e me apoiou incondicionalmente nos momentos de turbulência durante o
mestrado, trancamento e retorno.*

Ao professor Carvalho pela experiência e tranquilidade.

*À professora Sandra Helena, que me apresentou o lado reumatológico da pediatria,
virando minha área de atuação*

*Aos Serviços de Pediatria, Medicina Intensiva Pediátrica e Reumatologia do HCPA
pela oportunidade de crescimento e suporte;*

*E aos nossos pacientes, que nos permitem o aprendizado, atualização e crescimento
diário: Meu muito obrigado.*

RESUMO

Introdução: São descritas inúmeras complicações inflamatórias relacionadas ao COVID, entre elas a Síndrome Inflamatória Multissistêmica Pediátrica temporalmente associada à infecção por Sars-Cov-2 (SIM-P) e a Hiperinflamação associada ao COVID. Há escassez de estudos comparando estes dois grupos. **Objetivo:** Descrever e comparar os achados clínicos, laboratoriais e conduta nos quadros de SIM-P, hiperinflamação e demais doenças associadas ao COVID-19 atendidos no Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA). **Metodologia:** Estudo retrospectivo longitudinal condicionado ao desfecho. São analisadas variáveis demográficas, clínicas e laboratoriais. Foram incluídos pacientes com idade até 21 anos incompletos com história de contato ou comprovação de COVID com febre há mais de 24h com dois ou mais órgãos ou sistemas afetados. Foram excluídos os pacientes com outras justificativas diagnosticadas para o caso, ou sem alteração laboratorial inflamatória. Dados demográficos e laboratoriais foram apresentados por medianas e intervalos interquartis. Variáveis dicotômicas e prevalências foram apresentadas com percentuais. Na avaliação laboratorial foi confeccionada curva ROC a fim de verificar a discriminação destes exames em relação aos grupos MISC e hiperinflamação. **Resultado:** Nossa população compreende 54 pacientes, sendo 31 com SIM-P e 23 com Hiperinflamação. Os sintomas mais frequentes no grupo SIM-P foram alteração de estado mental em 61% vs 46% ($p=0.014$), hiperemia conjuntival em 29% vs 4% ($p=0.032$). Sendo os achados laboratoriais mais frequentes a hipoalbuminemia em 68% vs 26% ($p=0.002$), o aumento de troponina sérica em 42% vs 26% ($p=0.034$), o aumento de d-dímeros em 94% vs 76% ($p=0.015$) bem como o aumento de BNP em 55% vs 17% ($p=0.02$). Já o grupo hiperinflamação apresentou mais frequentemente disfunção respiratória em 57% vs 13% ($p<0.001$), ferritina sérica maior ou igual a 500 ng/mL em 94% vs 77% ($p=0.046$). **Conclusão:** Trata-se de um estudo original de comparação de achados clínicos e laboratoriais entre SIM-P e Hiperinflamação associadas ao COVID. Alguns sintomas parecem ser mais frequentemente associados a cada uma, como alteração do estado mental na SIM-P e sintomas respiratórios na Hiperinflamação. Em relação aos exames laboratoriais, há predominância de hipoalbuminemia na SIM-P e de aumento da ferritina na hiperinflamação. Mais estudos são necessários para avaliar o ponto de corte de marcadores como BNP, troponina e d-dímeros para diagnóstico e ou prognóstico na população pediátrica com SIM-P.

Palavras-chave: SIM-P; MIS-C; Hiperinflamação; COVID; Crianças; BNP; peptídeo natriurético atrial

ABSTRACT

Introduction: Numerous inflammatory complications related to COVID are described, including the Multisystem inflammatory Syndrome in Children (MIS-C) and Hyperinflammation. There is a scarcity of studies comparing these two groups. **Objective:** To describe and compare the clinical and laboratory findings, as well as to describe the management for MIS-C, Hyperinflammation, and other diseases associated with COVID-19 treated at the Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA). **Methods:** Retrospective longitudinal retrospective outcome-conditioned study. Demographic, clinical, and laboratory variables are analyzed. Patients with history of COVID contact or infection with at least 24h of fever, two or more systems involved and up to 21 years were included. Patients with no laboratory signal of inflammation or with other diagnoses for the condition were excluded. Demographic and laboratory data are presented as medians with interquartile ranges. Dichotomous variables and prevalences are reported as percentages. A ROC curve analysis was conducted to assess the discriminatory ability of these tests in relation to the MIS-C and hyperinflammation groups. **Results:** We present 54 patients, 31 with MIS-C and 23 with hyperinflammation. The most frequent symptom in the MIS-C group was altered mental status in 61% vs. 46% ($p=0.014$) and conjunctival hyperemia in 29% vs. 4% ($p=0.032$). The most frequent laboratory findings were hypoalbuminemia in 68% vs. 26% ($p=0.002$), increased serum troponin in 42% vs. 26% ($p=0.034$), increased d-dimers in 94% vs. 76% ($p=0.015$), as well as increased BNP in 55% vs. 17% ($p=0.02$). On the other hand, the hyperinflammation group more frequently presented respiratory dysfunction in 57% vs. 13% ($p<0.001$) and serum ferritin equal or greater than 500 ng/mL in 94% vs. 77% ($p=0.046$). **Conclusions:** This is an original study comparing clinical and laboratory findings between MIS-C and hyperinflammation due to COVID. Some symptoms appear to be more frequently associated with each group, such as altered mental status in MIS-C and respiratory symptoms in hyperinflammation. Furthermore, regarding laboratory tests, there is hypoalbuminemia, increased serum troponin, BNP, and D-dimers specially in the MIS-C group and hyperferritinemia in the hyperinflammation group. Further studies are needed to assess the cutoff point of biological markers such as BNP, troponin, and d-dimers for diagnosis and/or prognosis in the pediatric population with MIS-C.

Keywords: SIM-P; MIS-C; hyperinflammation; COVID; children; BNP; B-type natriuretic peptide

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 -	Dados demográficos, antropométricos e sociais	24
Tabela 2 -	Dados clínicos e exames diagnósticos	26
Tabela 3 -	Alterações clínicas e laboratoriais conforme diagnóstico	27
Tabela 4 -	Comparação dos exames laboratoriais entre os grupos	28
Tabela 5 -	Dados da Curva ROC	28

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

AAP	<i>American Association of Pediatrics</i> (Associação Americana de Pediatria)
AAS	Ácido Acetil Salicílico, sinônimo de aspirina
ACR	<i>American College of Rheumatology</i> (Colégio Americano de Reumatologia)
AMIB	Associação de Medicina Intensiva Brasileira
AUC	<i>Area Under the Curve</i> (área sob a curva)
BNP	Peptídeo Natriurético do tipo B
CDC	<i>Center of Disease Control</i> (associação norte americana)
CK	Creatina fosfoquinase (enzima muscular)
CN	Cateter Nasal
CNAF	Cateter Nasal de Alto Fluxo
COVID-19	Infecção clínica pelo vírus Sars-Cov-2
DVA	Drogas vasoativas
GGT	Gama GT
HCPA	Hospital de Clínicas de Porto Alegre
HI	Hiperinflamação
IBGE	Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística
IMC	Índice de Massa Corporal
Ig	Imunoglobulina
IQR	Intervalo interquartil (1º-3º quartis)
MIS-C	<i>Multisystem Inflammatory Syndrome In Children temporally associated to Sars-Cov-2</i>
Nº	Número
O2	Suplementação com Oxigênio
PCR	Proteína C Reativa
PCR-RT	<i>Real time polymerase chain reaction</i> (teste de Sars-Cov-2)
Rx	Raio X (radiografia)
SIM-P	Síndrome Inflamatória Multissistêmica Pediátrica temporalmente associada à infecção por Sars-Cov-2

TC	Tomografia Computadorizada
TEP	Tromboembolismo Pulmonar
TGO	Transaminase Glutâmico-Oxalacética
TGP	Transaminase Glutâmica Pirúvica
TP	Tempo de protrombina
TTPA	Tempo de Tromboplastina Parcial Ativada
UTI	Unidade de Tratamento Intensivo
UTIp	Unidade de Tratamento Intensivo Pediátrico
VM	Ventilação Mecânica
VNI	Ventilação Não Invasiva
WHO	<i>World Health Organization</i> (Organização Mundial de Saúde)

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO	12
2 JUSTIFICATIVA	17
3 OBJETIVOS	18
4 METODOLOGIA	18
4.1 DELINEAMENTO	18
4.2 AMOSTRA	18
4.2.1 População alvo	18
4.2.2 Critérios de inclusão	18
4.2.3 Critérios de exclusão	18
4.2.4 Definições	19
4.2.5 Cálculo Amostral	21
4.3 VARIÁVEIS	21
4.4 ANÁLISE ESTATÍSTICA	21
4.5 INSTRUMENTOS E COLETA DE DADOS	22
4.6 ASPECTOS ÉTICOS	22
5 RESULTADOS	23
5.1 DADOS DEMOGRÁFICOS E ANTROPOMÉTRICOS	23
5.2 DADOS CLÍNICOS	25
6 DISCUSSÃO	30
7 CONCLUSÃO	35
REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	36
APÊNDICE A - Termo de Consentimento Livre Esclarecido (TCLE)	40

1 INTRODUÇÃO

A pandemia causada pelo coronavírus, iniciada em dezembro de 2019, apresentou inicialmente relatos de pneumonia com evolução rápida para síndrome respiratória aguda grave na cidade de Wuhan, na China. Logo a patologia se transformou em uma verdadeira catástrofe mundial com consequências ainda não completamente mensuradas. Nos pacientes adultos o quadro respiratório aparece como a principal manifestação, com múltiplas complicações orgânicas (SHEN,2020; ZIMMERMANN,2020).

O coronavírus é um vírus pertencente à família *Coronaviridae*, que é dividida em quatro gêneros: alfa, beta, gama e delta. Os tipos gama e delta infectam principalmente aves e alguns mamíferos, enquanto os do tipo alfa e beta são conhecidos por causar infecções em seres humanos. O coronavírus relacionado a síndrome respiratória do Oriente Médio (MERS-Cov) e o coronavírus relacionado a síndrome respiratória aguda grave (Sars-Cov e o Sars-Cov-2) são os mais conhecidos (SHEN,2020). A doença clínica apresentada pelo portador do Sars-Cov-2 recebe o nome de COVID-19 (ZIMMERMANN,2020).

Os adultos com insuficiência respiratória grave causada pela infecção por Sars-Cov-2 geralmente apresentam deterioração clínica cerca de 1 semana após a fase de contaminação. Neste estágio ocorre a entrada do vírus através da ligação com os receptores da enzima conversora de angiotensina 2 presentes em vasos, pulmão, intestino e rins. Nos adultos ocorre uma maior quantidade de expressão destes receptores e, portanto, uma maior quantidade de vírus é produzida. As crianças, contudo, possuem uma menor expressão de receptores da enzima conversora de angiotensina 2, e, conseqüentemente, uma menor replicação viral (NAKRA,2020).

O segundo estágio da infecção, que seria a nível pulmonar, não é tão perceptível na população pediátrica. No estágio três, tem-se uma maior ativação dos macrófagos, seguido de estimulação pelas células linfocíticas *T helper*. Deste modo, são liberadas citocinas (como interleucinas, interferon e fator de necrose tumoral) que estimulam uma maior ativação de macrófagos, neutrófilos e de monócitos (resposta inata celular, mais imediata), assim como a ativação de células plasmáticas para a produção de anticorpos (resposta imune adaptativa, que demora mais tempo para a ativação) levando a uma importante resposta hiperimune, o que se teoriza que ocasiona a hiperinflamação (mais imediata) e a SIM-P (mais tardia) (NAKRA,2020).

Nos primeiros estudos chineses foram descritas poucas crianças acometidas pelo COVID-19. Em meados de abril de 2020, um relato de oito casos no Reino Unido sugeriu que as crianças com infecção por coronavírus poderiam apresentar um quadro de importante ativação imune ainda durante o processo infeccioso ou cerca de 4-8 semanas após a contaminação. Este processo inflamatório inicialmente foi denominado Síndrome Inflamatória Multissistêmica Pediátrica associada ao coronavírus (SIM-P), ou, em inglês, *Multisystem Inflammatory Syndrome In Children* (MISC) (NAKRA, 2020; RIPHAGEN, 2020). Posteriormente, em 2021 foi introduzido o conceito de Hiperinflamação associada ao COVID-19 agudo (HENDERSEN, 2021).

Posteriormente, outros países europeus (Itália, Suíça e França) apresentaram os mesmos relatos. Em meados de maio de 2020, o Centro de Controle dos Estados Unidos, emitiu um comunicado sobre a definição e importância do diagnóstico de SIM-P nos pacientes pediátricos (AAP,2020). A partir de então, estudos americanos, europeus e brasileiros também têm indicado a presença desse tipo de quadro associado ao Sars-Cov-2 (VERDONI, 2020; BELHADJER, 2020; FELDSTEIN, 2020; ZACHARIAH, 2020; KAUSHIK, 2020; CAVALCANTI, 2022).

Os relatos iniciais da SIM-P apresentam características que se assemelham a outras síndromes inflamatórias já conhecidas: síndrome inflamatória da doença de Kawasaki, síndrome hemofagocítica, síndrome de ativação macrófagica e síndrome de choque tóxico (NAKRA, 2020; VERDONI, 2020; FELDSTEIN, 2020).

Ao contrário da Doença de Kawasaki, a SIM-P parece acometer crianças maiores de 5 anos e associada com maior frequência ao envolvimento cardiovascular com miocardite (e não restrito aos vasos e coronárias, como no Kawasaki). Diferente da síndrome hemofagocítica ou da síndrome de ativação macrófagica, ocorrem diferenças no tipo de acometimento hematológico, sendo mais comum a leucocitose com trombocitose nos casos de SIM-P (FELDSTEIN, 2020).

Feldenstein *et al.*(2020) demonstraram que parte dos pacientes pediátricos com critérios para SIM-P testaram negativo no método de pesquisa viral por PCR-RT (*polymerase chain reaction in real time*), porém apresentando anticorpos detectáveis. Verdoni *et al.* (2020), identificaram que a maioria dos casos de SIM-P apresentaram sorologias positivas (IgG positiva) para Sars-Cov-2, porém apenas dois casos com PCR-RT positivos nas amostras por swab nasal e orofaríngeo. Nakra *et al.* (2020), em revisão de literatura, também apresentou que os testes sorológicos apresentaram cerca de 87% de positividade, enquanto a positividade do

PCR-RT apurado foi de cerca de 32%. Sugeriu-se, portanto, um início tardio da SIM-P em comparação com a infecção primária, corroborando que a síndrome pode ser pós-infecciosa ao invés de relacionado à infecção aguda precoce (NAKRA, 2020; VERDONI, 2020; DONG, 2020).

Nas crianças, as manifestações clínicas da SIM-P e hiperinflamação (HI) tendem a apresentar grande variabilidade dependendo dos sistemas acometidos com uma mortalidade que varia entre 0,1-8% a depender da população analisada, grau de desenvolvimento do país, e local de unidade de internação dos pacientes (WHITTAKER, 2020; GONZÁLEZ-DAMBRAUSKAS, 2021). O principal sintoma descrito é a febre. Achados neurológicos como cefaléia, irritabilidade e encefalopatia, assim como manifestações de neuropatia periférica (Síndrome de Guillain-Barré) podem estar associados. Acometimento de mucosas, como ocorre na doença de Kawasaki, também são relatados, incluindo rash e conjuntivite assépticas. Os sintomas gastrointestinais são comuns, incluindo vômitos, dor abdominal e/ou diarreia. Houve relatos, ainda, de quadro de abdome agudo sendo necessário laparotomia exploratória com achados de peritonite e linfadenite mesentérica no intraoperatório (NAKRA, 2020). Quadros de síndrome nefrótica e cetoacidose diabética foram descritos associados à COVID-19. O quadro respiratório pode apresentar-se desde a presença de coriza, até insuficiência respiratória com necessidade de ventilação mecânica. (NAKRA, 2020; FELDSTEIN, 2020; ZACHARIAH, 2020; SEDAGHAT, 2020).

Com relação ao acometimento cardiológico, ecocardiogramas já demonstraram regurgitação valvular, dilatação das artérias coronárias ou aneurisma de coronárias ou outros vasos, assim como redução da fração de ejeção. Também, há relatos de arritmias. Algumas crianças desenvolveram hipotensão com necessidade de encaminhamento para unidade de terapia intensiva pediátrica e uso de drogas vasoativas. Níveis de troponina e peptídeo natriurético pró-tipo-B estão usualmente elevados, sugerindo dano miocárdico e insuficiência cardíaca respectivamente (WU, 2021). Provas inflamatórias como proteína-C reativa, VSG, pró-calcitonina, d-dímeros e/ou ferritina estão usualmente aumentados, acompanhado de aumento do fibrinogênio e consumo de albumina na maioria dos casos, sugerindo inflamação generalizada. Não são descritos diretamente eventos trombóticos na população pediátrica, porém foi encontrado quadro de linfopenia e níveis baixos, normais ou elevados de plaquetas (NAKRA, 2020; FELDSTEIN, 2020; ZACHARIAH, 2020).

O Centro de Controle de Doenças (CDC) dos Estados Unidos define a síndrome inflamatória multissistêmica nas crianças como (AAP, 2022):

- 1) Indivíduo menor de 21 anos com:
- 2) Critérios clínicos:
 - Mínimo de 24 horas de febre (objetivamente ou subjetivamente) $\geq 38^{\circ}\text{C}$
 - Doença grave ou que necessita de hospitalização
 - 2 ou mais órgãos ou sistemas afetados (ex: cardíaco, renal, respiratório, hematológico, gastrointestinal, dermatológico, neurológico)
- 3) Evidência laboratorial de inflamação
 - Um ou mais dos seguintes: aumento de proteína C reativa, velocidade de hemossedimentação, fibrinogênio, pró-calcitonina, D-dímero, ferritina, LDH ou interleucina-6; elevados neutrófilos ou redução dos linfócitos; albumina baixa;
- 4) Evidência laboratorial ou epidemiológica de infecção por Sars-Cov-2
 - Sars-Cov-2 positivo em pesquisa por Reação de cadeia de polimerase transcriptase reversa (real time) - PCR-RT, sorologia, ou antígenos OU
 - Exposição a COVID-19 nas últimas 4 semanas do início dos sintomas
- 5) Sem outros diagnósticos alternativos

Somente em 2021 o Colégio Americano de Reumatologia (ACR) introduziu o conceito de Hiperinflamação associada ao COVID-19: um estado de ativação imunológica durante o momento agudo da infecção pelo Sars-CoV-2 (também denominado de COVID-19 grave) definido como aumento de marcadores inflamatórios, infecção aguda pelo Sars-Cov-2 (até 4 semanas) e dois ou mais sistemas ou órgãos acometidos. Tal patologia é considerada incomum na população infantil, mas usualmente apresenta-se em pacientes com comorbidades como neoplasias ou outras doenças crônicas graves (HENDERSON, 2021). Embora sem definição formal, a hiperinflamação é sempre associada à uma hiperativação imune chamada de “tempestade de citocinas”, possuindo parâmetros clínicos e laboratoriais variados (abordando

desde interleucinas - principalmente IL1 e IL6 -, células natural killers, linfócitos T CD4 e CD8 e até o metabolismo purinérgico de liberação de ATP (HASAN, 2022).

A diferenciação entre SIM-P e hiperinflamação é difícil tendo em vista a sobreposição de características em comuns como o aumento dos marcadores inflamatórios, presença de febre e sintomas constitucionais (dor abdominal, vômitos, cefaléia...) mas se diferenciam principalmente devido à questão temporal destas manifestações (mais comumente na infecção aguda com provas virais positivas no caso da Hiperinflamação) e à preponderância de sintomas respiratórios no caso desta última. Além das diferenças já descritas, destaca-se a diferença de resposta aos tratamentos, tendo a Hiperinflamação pouca ou nenhuma resposta ao uso de imunoglobulina, diferentemente da SIM-P, em que a imunoglobulina é a primeira escolha de tratamento. (HENDERSON 2021 e 2022).

Nos estudos sobre o tema o tratamento empregado para SIM-P e hiperinflamação tem sido variável. Feldenstein *et al* (2020). apresentou uso de imunoglobulina endovenosa na maioria dos casos (77%), associado ao uso de glicocorticoide endovenoso (49%). O uso de outros imunomoduladores como inibidores de interleucina-6 (tocilizumabe ou siltuximabe) e inibidor da interleucina-1Ra (anakinra) também foi descrito em uma menor proporção. O preconizado é, de maneira geral, o uso de Ig e corticóide na SIM-P, e o uso de corticóide (sem uso de imunoglobulina) no grupo hiperinflamação (AAP, 2022).

No estudo apresentado por Verdoni *et al.* (2020), os pacientes identificados com síndrome inflamatória multissistêmica foram tratados com imunoglobulina 2 g/kg. De acordo com os escores clínicos também receberam aspirina 50-80 mg/kg por dia por 5 dias ou 30 mg/kg por dia associado a metilprednisolona 2 mg/kg por dia por 5 dias, seguido por uma redução gradual da metilprednisolona mais de 2 semanas.

A diretriz da ACR recomenda uso concomitante de imunoglobulina 2g/kg e dose imunossupressora de metilprednisolona (1-2 mg/kg) associada ao ácido acetil salicílico 3-5mg/kg até normalização de plaquetas e ecocardio sem alteração de coronárias 6 semanas após o início da doença nos casos de suspeita de SIM-P. Nos casos refratários sugere o uso de pulsoterapia com metilprednisolona 30mg/kg, ou anakinra (inibidor IL 1), ou uso de infliximabe (anti-TNF). Nos casos de hiperinflamação, o uso de corticóide em doses imunossupressoras é a primeira escolha, seguida de inibidores de IL 1, não sendo indicado uso de imunoglobulina. (HENDERSON 2021 e 2022).

Estudo multicêntrico observacional brasileiro em Síndrome Inflamatória Multissistêmica Pediátrica realizado em 17 UTIs pediátricas em 5 estados de nosso país (não

estando o Rio Grande do Sul incluído), com 56 paciente apresentou uma média de idade de 6,2 anos de idade, um predomínio do sexo masculino (70%), com 20% dos pacientes apresentando comorbidades. Dos pacientes, 48% haviam apresentado contato sabido com pessoa infectada com COVID e 55% com PCR ou sorologia para COVID positiva. Os sintomas gastrointestinais foram os mais frequentes (71% dos pacientes). Choque foi presente em 59% dos pacientes, e sintomas respiratórios graves em menos de 20% dos pacientes. Marcadores de disfunção cardíaca e D-dímeros estavam alterados em 75-80% dos pacientes. De terapêutica necessária, 11% necessitaram de suporte por ventilação mecânica; 89% receberam imunoglobulina; 50% fizeram uso de corticosteróides, antibióticos ou enoxaparina; e oseltamivir ou antifúngicos foram utilizados em menos de 10% da população de estudo (LIMA-SETTA 2021). Neste estudo não foi abordada ou analisada de forma separada a diferença entre grupo SIM-P ou grupo hiperinflamação.

Embora haja estudos sobre SIM-P, ainda faltam dados clínicos adaptados à realidade brasileira que evidenciam e esclareçam a diferença entre SIM-P e Hiperinflamação, assim como questões práticas de identificação que nos ajudem a diferenciá-las das demais síndromes inflamatórias, auxiliando para um melhor manejo clínico.

2 JUSTIFICATIVA

Atualmente possuímos poucos dados adaptados à realidade brasileira sobre os casos de Síndrome Inflamatória Multissistêmica por COVID-19, e nenhum sobre o Rio Grande do Sul. Este estudo é importante para a avaliação dos casos de Síndrome Inflamatória Multissistêmica Pediátrica associada ao Sars-Cov-2, e de Hiperinflamação associada ao COVID tendo em vista a relevância clínica das complicações inflamatórias associadas ao COVID, suas potenciais gravidades, as diferenças entre as terapêuticas propostas, a escassez de dados epidemiológicos em nossa população e a possibilidade destas síndromes se manifestarem mesmo sem comprovação atual da infecção.

3 OBJETIVO

Descrever e comparar os achados clínicos e laboratoriais e conduta na Síndrome Inflamatória Multissistêmica por COVID-19, hiperinflamação e demais doenças associadas ao COVID-19 atendidos no Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA) entre de março de 2020 a dezembro de 2022;

4 METODOLOGIA

4.1 DELINEAMENTO

Estudo transversal retrospectivo longitudinal condicionado ao desfecho via análise de prontuário.

4.2 AMOSTRA

4.2.1 População alvo

Pessoas com idade inferior a 21 anos incompletos com história de suspeita de Síndrome Inflamatória Multissistêmica associada ao COVID-19, hiperinflamação ou outra doença potencialmente associada ao Sars-CoV-2.

4.2.2 Critérios de inclusão

Foram incluídos pacientes com idade até 21 anos incompletos (20 anos, 11 meses e 29 dias), atendidos no Hospital de Clínicas de Porto Alegre com história de contato ou comprovação de infecção por Sars-CoV-2 com febre há mais de 24h e que apresentem sintomas em dois ou mais órgãos ou sistemas no período compreendido entre de março de 2020 a dezembro de 2022.

4.2.3 Critérios de exclusão

Foram excluídos pacientes com outras justificativas diagnosticadas para o quadro ou sem evidência laboratorial de inflamação (aumento PCR, VSG, fibrinogênio, pró-calcitonina, D-dímeros, ferritina, LDH, IL-6, leucocitose, linfopenia ou consumo de albumina).

4.2.4 Definições

Quanto ao peso e estatura, as crianças entre 0-5 anos foram relacionadas às tabelas de referência da WHO de peso/comprimento e peso/estatura conforme a idade, sendo adquirido ponto relativo ao estado nutricional dos pacientes (magreza, eutrofia, risco de sobrepeso, sobrepeso e obesidade). Nas crianças maiores de 5 anos de idade foram utilizadas as tabelas de referência da WHO para IMC (eutrofia, sobrepeso, obesidade e obesidade grave).

Segundo a definição do CDC para caso suspeito de SIM-P ou hiperinflamação, foi definido febre como temperatura $\geq 38^{\circ}\text{C}$ em aferição axilar e a comprovação laboratorial de inflamação como aumento de PCR, VSG, aumento de fibrinogênio, aumento de D-dímero, ferritina, LDH, elevação de neutrófilos ou redução dos linfócitos, ou albumina baixa. Em nosso estudo seguimos esta definição. Conforme definimos disfunção respiratória como a alteração dos parâmetros respiratórios (frequência conforme idade, esforço respiratório e dessaturação) com necessidade de internação hospitalar ou necessidade de suporte com suplementação de O₂ e/ou pressão.

Para padronização, conforme estudos anteriores, foi avaliada previamente a administração de terapêutica, quanto a presença de alteração de função renal, piúria asséptica, alteração de estado mental, aumento de provas inflamatórias (PCR, VSG e Ferritina), aumento de fibrinogênio, LDH e triglicerídeos, consumo de albumina, presença de alteração hematológica (anemia, leucopenia, neutrofilia e plaquetopenia), alteração de enzimas cardíacas e vasculares (troponina, d-dímeros e BNP), presença de alteração de provas de coagulação (TP e TTPA), e presença de alteração de exames de função hepática (GGT, bilirrubinas, TGO e TGP). A definição de alteração é baseada na definição clínica da alteração ou, quando necessário, com base nos valores de referências para a idade do paciente utilizados pelo laboratório de análises clínicas do HCPA.

Foi definida:

- Piúria asséptica quando presença de leucócitos urinários > 10 leucócitos por campo com resultado de urocultura negativa;
- Alteração de função renal quando creatinina com valores maiores que 0,53 mg/dL em crianças < 11 meses, maior que 0,55 mg/dL entre 1-3 anos, maior que 0,65 mg/dL entre 4-6 anos, maior que 0,69 mg/dL entre 7-11 anos, maior que 0,8 mg/dL entre 12-14 anos, maior que 1,1 mg/dL em meninos entre 15-18 anos, e maior que 0,88 mg/dL em meninas entre 15-18 anos;

- Anemia quando hemoglobina menor que 11 g/dL entre 6 meses-5 anos, menor que 11,5 g/dL entre 5-14 anos, e menor que 12 g/dL em maiores de 15 anos;
- Leucopenia quando leucócitos totais menores que 4000/ μ L e leucocitose quando valores maiores que 14000/ μ L;
- Neutropenia quando valores de segmentados menores que 1500/ μ L;
- Linfopenia quando valores de linfócitos menores que 3000/ μ L em <2 anos, menor que 2000/ μ L entre 2-6 anos e menor que 1000/ μ L a partir de 7 anos;
- Plaquetopenia quando valores de plaquetas menores que 200.10³/ μ L;
- PCR alterado quando valores maiores que 5 mg/L;
- VSG alterado quando valor maior que 10mm na primeira hora;
- Ferritina aumentada quando maior que 204 ng/mL em pacientes do sexo feminino e maior que 274,66 ng/mL no sexo masculino;
- LDH alterado quando valores maiores que 220 U/L;
- Fibrinogênio reduzido quando menor que 200 mg/dL;
- Triglicerídeos aumentado nas crianças sem jejum, quando maior que 85 mg/dL entre 2-9 anos, e maior que 100 mg/dL entre 9-19 anos;
- Albumina reduzida quando valores menores que 2,8 g/dL em <11 meses, menor que 3,8 g/dL entre 1-7 anos, menor que 4,1 g/dL entre 8-14 anos e menor que 4 g/dL entre 15-18 anos;
- Troponina alterada quando maior que 50 pq/mL;
- D-dímeros alterado quando valores maiores que 0,5 ug/mL;
- BNP alterado quando maior que 100 pq/mL;
- Alteração de provas coagulatórias quando INR maior que 1,2 e TTPA maior que 36,7 segundos se sem uso prévio de anticoagulação;
- TGO alterado quando maior que 67 U/L em crianças < 11 meses, maior que 44 U/L entre 1-6 anos, maior que 36 U/L entre 7-11 anos, e se maior que 35 U/L entre 13-18 anos;
- TGP alterado quando maior que 33 U/L em crianças < 11 meses, maior que 25 U/L entre 1-12 anos, e maior que 24 U/L entre 13-18 anos;
- GGT alterado quando maior que 127 U/L em crianças < 11 meses, e maior que 21 U/L entre 1-18 anos.

4.2.5 Cálculo Amostral

Levando-se em conta que: se estimava que 10-20% dos pacientes com COVID-19 necessitam de atendimento médico em hospitais (AMIB,2020; WHO,2020); que cerca de 0,8-2,9% das hospitalizações sejam de população pediátrica (AAP,2020); que tendo em vista a estimativa em nosso estado de 66.473 casos até o momento da elaboração desse projeto (MSB,2020); que a incidência de SIM-P na população pediátrica é considerada inferior a 1% (WHO,2020) ao mês, e que nosso hospital de estudo não é o único hospital referência para tratamento de casos suspeitos de COVID-19 do nosso estado (embora possua o maior número de casos, é um dos 3 centros de atendimento), estimamos inicialmente encontrar um valor amostral de aproximadamente 45-48 pessoas em um período de 2 anos e meio de avaliação.

4.3 VARIÁVEIS

Serão analisadas as características da população (idade, sexo, estado nutricional e comorbidades); quais os sintomas apresentados; resultado de PCR-RT para Sars-CoV-2 (e resultado de sorologia IgG ou IgM, quando disponível); quadro sugestivo ou não de Síndrome Inflamatória Multissistêmica ou Hiperinflamação (definição descrita acima); necessidade de suporte de oxigênio (O₂), ventilação não invasiva (VNI), cateter nasal de alto fluxo (CNAF) ou ventilação mecânica (VM) durante a internação; necessidade de internação em leito de unidade de tratamento intensivo (UTI); medicações utilizadas como tratamento; desfecho final (alta hospitalar ou morte); resultado de TC e Rx de tórax, de PCR, VSG, ferritina, fibrinogênio, triglicérides, albumina, LDH, D-dímeros, BNP, troponina, INR, TGO, TGP, GGT, creatinina, hemoglobina, leucócitos (segmentados, linfócitos e formas jovens) e plaquetas.

4.4 ANÁLISE ESTATÍSTICA

Os dados demográficos e demais valores laboratoriais foram apresentados através de medianas e intervalos interquartis. As variáveis dicotômicas e prevalências foram apresentadas com percentuais.

Os dados foram processados e analisados utilizando a linguagem R (R Core Team. R: *A language and environment for statistical computing*. R Foundation for Statistical Computing, Vienna, Austria, versão 4.1.0), por meio da IDE Rstudio (v 2022.2.2.485) e pacote estatístico SPSS (*Statistical Package for Social Sciences*) versão 18. Dado que o objetivo desse

estudo era explorar diferenças entre os grupos MISC e HI em relação aos resultados de exames laboratoriais, foram calculadas as diferenças entre os postos por meio do teste de Mann-Whitney, sendo utilizadas correções para diferenças de variâncias, e devido à empates, o valor exato de p , por meio do pacote “coin”. Variáveis qualitativas foram comparadas por meio do teste exato de Fisher.

Na avaliação dos exames laboratoriais foi confeccionada a curva ROC a fim de verificar a discriminação destes exames em relação aos grupos MISC e hiperinflamação, sendo considerada estatisticamente significativa quando $p\text{-value} < 0,05$ e $AUC\text{-}ROC > 0,5$, sendo apresentado os pontos de corte de maior especificidade e sensibilidade.

4.5 INSTRUMENTOS E COLETA DE DADOS

A população estudada foi identificada por meio de registro dos atendimentos na emergência pediátrica, unidade de terapia intensiva pediátrica e internação pediátrica e sinalizadas à equipe de Reumatologia Pediátrica do HCPA. Após esclarecimento e aplicação de termo de consentimento, os dados clínicos e laboratoriais foram extraídos de revisão do prontuário eletrônico desses pacientes atendidos no HCPA no período de março de 2020 a dezembro de 2022. As variáveis de estudo serão as descritas acima.

4.6 ASPECTOS ÉTICOS

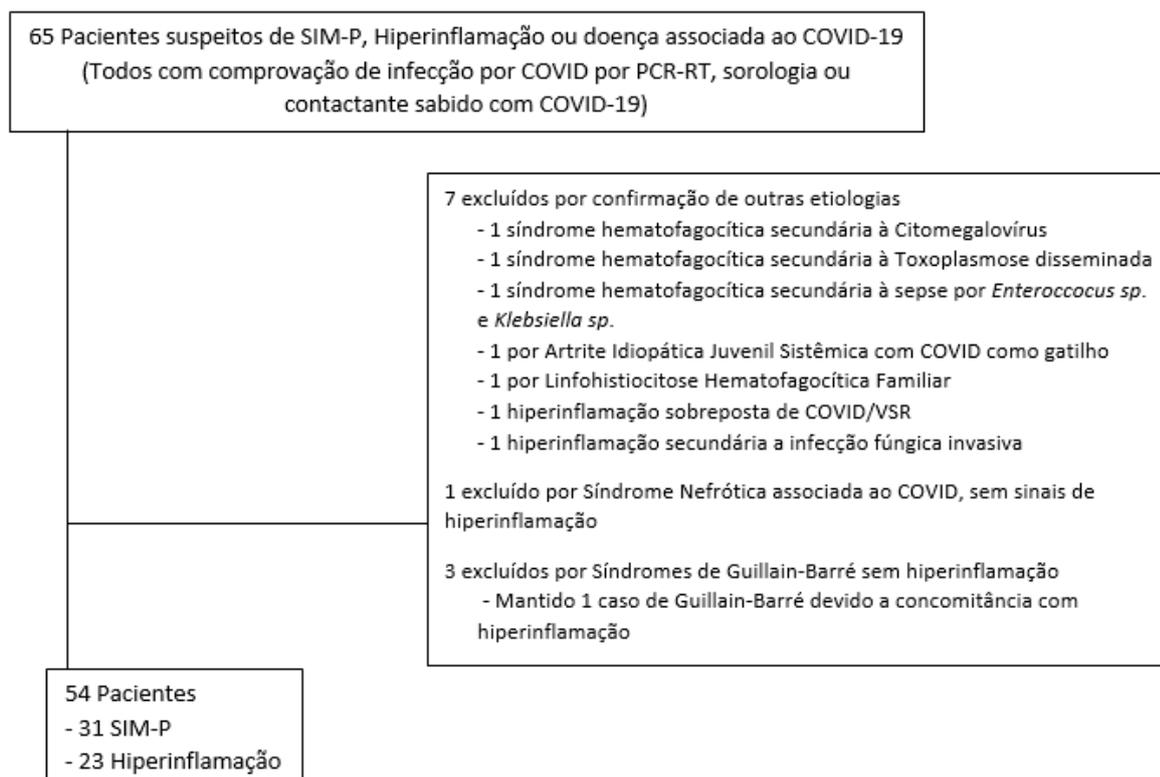
Este estudo foi submetido ao Comitê de Ética em Pesquisa do HCPA e aprovado sob o Nº do projeto GPPG ou CAAE 38059720.6.0000.5327. Foi aplicado Termo de Esclarecimento Livre Esclarecido a todos os pacientes ou seus responsáveis (Apêndice A), assim como termo de assentimento para crianças maiores de 6 anos. Os pesquisadores assinaram o Termo de Compromisso de Uso de Dados. Os pesquisadores se comprometeram a utilizar os dados acessados apenas para os objetivos do presente estudo, não utilizando-os para nenhum outro fim, conforme a Política de Segurança da Informação e Comunicações do HCPA (POSIC). A autora afirma não possuir nenhum conflito de interesse.

5 RESULTADOS

5.1 DADOS DEMOGRÁFICOS E ANTROPOMÉTRICOS

Nossa amostra final é composta de 65 crianças e adolescentes com suspeita de SIM-P, hiperinflamação ou patologias associadas à infecção por Sars-CoV-2. Entre esses pacientes, 9 não confirmaram a suspeita devido a outras etiologias confirmadas justificando o quadro inflamatório (infecção por citomegalovírus, toxoplasmose disseminada, tuberculose, vírus sincicial respiratório, sepse por *Enterococcus sp.* e *Klebsiella sp.*, infecção fúngica invasiva, artrite idiopática juvenil sistêmica, Linfocitose Hematofagocítica Familiar) ou devido a tempo de contato com COVID-19 maior do que 8 semanas (o dobro do tempo de contato considerado para suspeito de SIM-P). Dos 65 pacientes investigados, 54 confirmaram quadro de SIM-P (31 pacientes) ou hiperinflamação (23 pacientes); 4 apresentaram quadro de neuropatia periférica simétrica (Síndrome de Guillain-Barré), sendo um sobreposto com hiperinflamação; e somente 1 paciente apresentou quadro de Síndrome Nefrótica associada à infecção por Sar-CoV-2. Demais características da amostra são descritas nos resultados (Figura 1).

Figura 1- Descrição amostral



Fonte: Elaboração própria

Foram analisados 54 pacientes com critérios para SIM-P e hiperinflamação conforme descrito na introdução desta dissertação. Os pacientes apresentaram mediana de idade de 74 meses (IQR entre 22,5 a 116,8). O sexo de nascimento masculino correspondeu a 50% (27) destes pacientes. Dos pacientes estudados 44% (24) eram pacientes eutróficos, 11% (6) com obesidade e 7% (4) com obesidade grave (Tabela 1).

Sobre acesso a contactantes COVID-19 positivo, 56% (30) não apresentavam contactantes sabidos, dos pacientes com contactantes sabidos, 28% (15) os contactantes eram os próprios pais dos pacientes (Tabela 1).

Na população com SIM-P a mediana de idade foi de 77 meses (IQR 23-112,5), enquanto na população com hiperinflamação a mediana foi de 72 meses (IQR 18-131,5). Não houve diferença estatisticamente significativa entre os grupos em relação a idade, sexo, cor, estado nutricional ou contactante COVID positivo.

Tabela 1 - Dados demográficos, antropométricas e sociais

Variável	SIM-P/Hiperinflamação (54 pacientes)	SIM-P (31 pacientes)	Hiperinflamação (23 pacientes)	p-value
Demográficas				
Idade (meses) – mediana (IQR)	74 (22,5-116,8)	77 (23-112,5)	72 (18-131,5)	>0.9
Sexo – n° (%)				0.4
- Feminino	27 (50)	17 (55)	10 (43)	
- Masculino	27 (50)	14 (45)	13 (57)	
Cor na certidão de nascimento – n° (%)				0.2
- Branca	43 (80)	26 (84)	17 (74)	
- Parda	2 (4)	2 (7)	0	
- Preta	9 (17)	3 (10)	6 (26)	
Antropométricas				
Estado nutricional – n° (%)				>0.9
- Magreza	1 (2)	1 (3,2)	-	
- Eutrofia	24 (44)	15 (48,4)	9 (39)	
- Risco de Sobrepeso	3 (6)	2 (7)	1 (4)	
- Sobrepeso	1 (2)	-	1 (4)	
- Obesidade	6 (11)	4 (12,9)	2 (9)	
- Obesidade Grave	4 (7)	2 (7)	2 (9)	
Sociais				
Contactante COVID positivo – n° (%)				0.2
- Não	30 (56)	14 (45)	16 (70)	
- Sim				
Pais	15 (28)	10 (32)	5 (22)	
Equipe assistente	2 (4)	2 (7)	-	
Avós	2 (4)	2 (7)	-	
Irmã	1 (2)	-	1 (4)	
Tia	1 (2)	1 (3)	-	
- Não informado	3 (6)	2 (7)	1 (4)	

n° corresponde ao número de pacientes | IQR corresponde ao intervalo interquartil

% corresponde ao percentual na população descrita

Fonte: Elaboração própria.

5.2 DADOS CLÍNICOS

Em nossa amostra, 67% (36) dos pacientes apresentavam algum tipo de comorbidade, sem diferença estatisticamente significativa entre os grupos. A comorbidade mais frequente foi a obesidade em 19% (10) dos pacientes. As segundas comorbidades mais frequentes no grupo hiperinflamação foi câncer (26% - 6 pacientes no grupo), e no grupo SIM-P foi asma (23% - 7 pacientes neste grupo). As demais comorbidades são descritas na Tabela 2.

Quanto à positividade de testes diagnósticos para COVID-19, 69% (37) dos pacientes apresentaram teste PCR-RT positivo, e 43% (23) apresentaram alguma sorologia COVID positiva. 100% (23) dos pacientes com hiperinflamação apresentaram PCR COVID positivo, enquanto este foi positivo em 45% (14) do grupo com SIM-P. Quanto à sorologia, no grupo SIM-P 68% (21) apresentaram resultado positivo, sendo 81% destes (17) somente IgG positivo (demonstrando infecção prévia pelo COVID). A sorologia COVID foi pouco realizada entre o grupo inflamação (somente em 26% - 6 pacientes - da amostra) (Tabela 2).

Quanto aos achados clínicos, o sinal mais frequente foi febre em 96% (52) de todos os pacientes, sendo este critério obrigatório para o diagnóstico de SIM-P. A frequência dos sintomas varia conforme o grupo analisado, sendo descritos na Tabela 2. A alteração do estado mental foi descrita em 61% (19 pacientes) do grupo SIM-P e 26% (6 pacientes - $p=0.014$) no grupo HI. Sintomas cardiológicos foram presentes em 48% (15 pacientes - $p=0.018$) do grupo SIM-P e hiperemia conjuntiva em 29% (9 indivíduos - $p=0.032$) deste grupo.

Aneurismas e inflamação de serosas (serosite) foram exclusivas nos pacientes com síndrome inflamatória multissistêmica. Artrite e artralgia foram predominantes no grupo com SIM-P, e sem significância estatística. Enquanto isto, a neuropatia periférica simétrica (Guillain-Barré) foi observada somente em 1 paciente do grupo hiperinflamação.

O grupo hiperinflamação apresentou disfunção ventilatória em 57% (13 crianças - $p < 0.001$) dos pacientes, enquanto 13% (4 crianças) apresentaram disfunção no grupo SIM-P. Entre toda nossa amostra 40% (22 pacientes) necessitaram de uso de suplementação com oxigênio, alguns com necessidade de suporte ventilatório. 13% (7) necessitaram de VM, 15% (8) de CNAF, 4% (2) de VNI, e 20% (11) de ON. 38,9% (21) necessitaram de encaminhamento/atendimento em UTI pediátrica e 20% (11) de uso de drogas vasoativas.

Tabela 2 - Dados clínicos e exames diagnósticos

Variável	SIM-P/Hiperinflamação (54 pacientes)	SIM-P (31 pacientes)	Hiperinflamação (23 pacientes)	p-value
Clínicas				
Comorbidades – n° (%)				0.3
- Não	18 (33)	12 (39)	6 (26)	
- Sim	36 (67)	19 (61)	17 (74)	
Obesidade	10 (19)	5 (16)	5 (22)	
* Doença oncológica	8 (15)	2 (6)	6 (26)	
Asma	8 (15)	7 (23)	1 (4)	
COVID prévio	4 (7)	4 (13)	-	
** Outros				
Achados e sintomas – n° (%)				
- Febre	52 (96)	31 (100)	21 (91)	0.2
- Dor abdominal	35 (65)	23 (74)	12 (52)	0.094
- Tosse	24 (44)	11 (35)	13 (57)	0.12
- Dermatológico #	29 (55)	13 (43)	16 (70)	0.057
- Diarreia	21 (39)	15 (48)	6 (26)	0.1
- Sintomas cardiológicos	19 (35)	15 (48)	4 (17)	0.018
- Coriza	18 (33)	11 (35)	7 (30)	0.7
- Odinofagia	12 (22)	4 (13)	8 (35)	0.056
- Disfunção respiratória	17 (32)	4 (13)	13 (57)	<0.001
- Miocardite	3 (6)	3 (10)	-	0.3
- Vômitos	15 (28)	10 (32)	5 (22)	0.4
- Cefaleia	10 (19)	7 (23)	3 (13)	0.5
- Serosite	4 (7)	4 (13)	-	0.13
- Hiperemia conjuntival	10 (19)	9 (29)	1 (4)	0.032
- Artrite/artralgia	8 (15)	7 (23)	1 (4)	0.12
- Neurológico	11 (20)	8 (26)	3 (13)	0.3
*** Outros	38 (70)	28 (90)	10 (43)	<0.001
Exames diagnósticos				
PCR-RT – n° (%)				<0.001
- Positivo	37 (69)	14 (45)	23 (100)	
- Negativo	17 (32)	17 (55)	-	
Sorologia COVID – n° (%)				0.14
- Negativa	6 (11)	2 (6)	4 (17)	
- Positivo				
Somente IgG positivo	17 (32)	17 (55)	-	
IgG e IgM positivos	6 (11)	4 (13)	2 (9)	
- Não realizada	25 (46)	8 (26)	17 (74)	

* 5 pacientes com leucemia linfóide aguda; 1 com leucemia mieloide aguda; 1 linfoma anaplásico; 1 neuroblastoma

** 2 pacientes com anemia falciforme; 2 com transtorno de espectro autista; 2 com epilepsia; 2 com exposição ao HIV; 2 com sífilis congênita; 2 com alteração morfológica cardíaca (os dois com CIA, um com hipertrofia concêntrica de ventrículo esquerdo); 2 com hipertensão arterial; 2 com diabetes insipidus; 2 com pan-hipopituitarismo; 2 com disfagia; 1 com aplasia de medula severa prévia; 1 com mãe COVID positivo durante a gestação; 1 com déficit cognitivo; 1 com doença granulomatosa crônica; 1 com pericardite crônica; 1 com choque tóxico prévio; 1 com Glicogênose tipo Ib; 1 com Síndrome de Turner; 1 com Síndrome de Pierre-Robin; 1 com Hérnia Diafragmática Congênita; 1 com mastocitose; 1 com traqueomalácia; 1 com nefronofitose; 1 com tuberculose pulmonar e meninges prévia em tratamento; 1 com insuficiência adrenal; 1 com realização de transplante de medula óssea (TMO) prévio

*** Descamação de extremidades; presença de estridor; aneurismas; aplasia medular; perda de olfato/paladar; apendicite; pancreatite; Guillain-Barré

rash eritematoso difuso e úlcera oral

|| hipotensão, sinais de baixo fluxo, alteração frequência cardíaca

n° corresponde ao número de pacientes

% corresponde ao percentual na população descrita

Fonte: Elaboração própria.

Os achados laboratoriais mais frequentes no grupo SIM-P foram aumento de VSG (p=0.001), de triglicerídeos (p=0.009) e de fibrinogênio (p=0.03), aumento de troponina (p=0.034), de D-dímeros (p=0.015) e de BNP (p=0.02), e redução de albumina (p=0.02) no grupo SIM-P em comparação ao grupo HI. Já o grupo hiperinflamação apresentou maior percentual de ferritina acima de 500 ng/mL (p=0.046) (Tabela 3).

Tabela 3 - Alterações clínica e laboratoriais conforme diagnóstico

Variável	SIM- P/Hiperinflamação (54 pacientes)	SIM-P (31 pacientes)	Hiperinflamação (23 pacientes)	p-value
Alteração de função renal	10 (19)	7 (23)	3 (14)	0.2
- Piuria asséptica	8 (15)	7 (23)	1 (4)	0.2
Alteração hematológica				>0.9
- Anemia	35 (65)	20 (65)	15 (65)	>0.9
- Leucopenia	13 (24)	5 (16)	8 (35)	0.2
- Neutropenia	23 (43)	14 (45)	9 (39)	0.8
- Linfopenia	30 (56)	19 (61)	11 (48)	0.4
- Plaquetopenia	19 (35)	11 (35)	8 (35)	>0.9
Alteração inflamatória				>0.9
- PCR aumentado	51 (94)	28 (90)	23 (100)	0.5
- VSG aumentado	34 (63)	25 (81)	9 (39)	0.001
- Ferritina aumentada	42 (78)	26 (84)	16 (70)	0.14
>500ng/mL	35 (83*)	20 (77*)	15 (94*)	0.046
- Triglicerídeos aumentados	33 (61)	22 (71)	11 (48)	0.009
- LDH aumentado	37 (69)	22 (71)	15 (65)	0.3
- Fibrinogênio aumentado	33 (61)	21 (68)	12 (52)	0.03
- Albumina reduzida	27 (50)	21 (68)	6 (26)	0.002
Alteração enzimas cardíacas e vasculares				0.06
- Troponina aumentada	19 (35)	13 (42)	6 (26)	0.034
- D-dímeros aumentados	45 (83)	29 (94)	16 (70)	0.015
- BNP aumentado	21 (39)	17 (55)	4 (17)	0.02
Alteração prova de coagulação	19 (35)	13 (42)	6 (23)	0.1
Alteração enzimas hepática	31 (57)	18 (58)	13 (56)	0.2

* Percentual dos pacientes com hiperferritinemia com valores acima de 500ng/mL

Fonte: Elaboração própria.

A dosagem sérica mediana de BNP foi maior no grupo SIM-P 126 (IQR 30-770) sendo 17, 5 (IQR 10-102,3) no grupo hiperinflamação (p=0,048). Embora os demais exames não apresentem diferença estatística, a mediana de troponina e d-dímeros foi maior no grupo SIM-P.

As curvas ROC dos exames realizados são demonstradas graficamente na Figura 2 e seus dados descritos no Tabela 5.

Sobre a dosagem de BNP, foi sinalizado o valor de 52.15 pg/mL como o melhor valor para diferenciação entre os grupos (AUC = 0.69), com sensibilidade de 72% e especificidade de 67%.

Os exames de troponina apresentou no ponto de corte 14.45 pg/mL sensibilidade de 52% e especificidade de 67%, enquanto o exame D-dímeros apresentou alta especificidade (81%) quanto ao ponto de corte de 4,25 ug/mL. O exame com a melhor sensibilidade, embora com AUC = 0,59, foi o TGP com ponto de corte de 93 U/L, com sensibilidade de 84% e especificidade de 52%.

Tabela 5 - Dados da Curva ROC

Variável	Ponto de Corte	AUC	IC AUC	Sensibilidade	Especificidade	p-value
PCR (mg/L)	122.65	0.64	0.48-0.80	68%	74%	0.08
VSG (mm/1h)	49	0.68	0.51-0.85	63%	70%	0.06
Ferritina (ng/mL)	757.38	0.53	0.36-0.70	53%	72%	0.70
Fibrinogênio (mg/dL)	454.5	0.44	0.26-0.60	52%	50%	0.47
Triglicerídeos (mg/dL)	208	0.52	0.33-0.71	57%	53%	0.81
Albumina (g/dL)	3.05	0.56	0.39-0.74	50%	67%	0.48
LDH (U/L)	392.5	0.63	0.45-0.81	69%	65%	0.15
D-dímeros (ug/mL)	4.25	0.62	0.46-0.79	67%	81%	0.18
BNP (pg/mL)	52.15	0.69	0.50-0.87	72%	67%	0.049
Troponina (pg/mL)	14.45	0.53	0.35-0.71	52%	67%	0.72
INR	1.17	0.51	0.33-0.69	50%	59%	0.89
TGO (U/L)	84	0.57	0.41-0.73	77%	43%	0.39
TGP (U/L)	93	0.59	0.43-0.76	84%	52%	0.26
GGT (U/L)	101.5	0.6	0.42-0.78	64%	63%	0.28
Creatinina (mg/dL)	0.56	0.47	0.30-0.64	55%	43%	0.69
Hemoglobina (g/dL)	10.05	0.52	0.35-0.68	61%	52%	0.82
Leucócitos (10 ³ /μL)	7.08	0.59	0.43-0.75	76%	44%	0.27
- Segmentados (10 ³ /μL)	8.31	0.56	0.40-0.72	45%	77%	0.44
- Linfócitos (10 ³ /μL)	2.01	0.56	0.40-0.72	61%	50%	0.47
- Formas jovens (10 ³ /μL)	1.5	0.58	0.43-0.73	48%	41%	0.32
Plaquetas (10 ³ /μL)	401	0.6	0.45-0.76	65%	61%	0.19

Fonte: Elaboração própria.

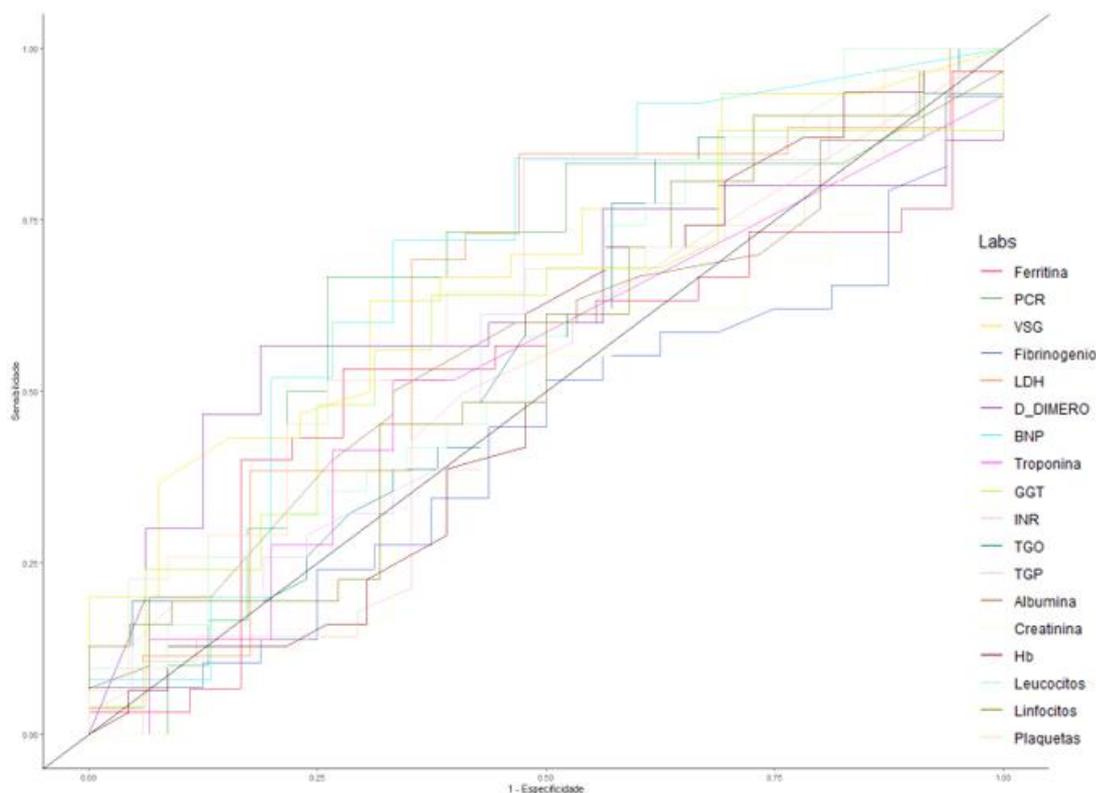
Embora apresentando significância estatística quanto a presença de aumento de VSG, triglicerídeos, fibrinogênio, troponina, D-dímeros, e redução de albumina na análise dicotômica (presença ou não da alteração), quando analisados os valores dos exames em nossa população, a significância estatística não foi mantida (Tabela 4).

Tabela 4 - Comparação dos exames laboratoriais entre os grupos

Variável	SIM-P/Hiperinflamação (54 pacientes)	SIM-P (31 pacientes)	Hiperinflamação (23 pacientes)	p-value
PCR (mg/L)	122.3 [51.8-200.6]	159.2 [82.5-214.3]	88.0 [33.7-144.4]	0.087
VSG (mm/1h)	52.0 [19.5-81.0]	62.0 [25.5-86.3]	32.0 [7.0-66.0]	0.062
Ferritina (ng/mL)	902.6 [399.7-2,244.7]	672.4 [380.4-3,109.4]	1,192.6 [632.1-2,085.3]	0.7
Fibrinogênio (mg/dL)	435.0 [357.0-659.0]	435.0 [369.0-680.0]	448.5 [341.0-545.5]	0.5
Triglicerídeos (mg/dL)	218.0 [175.0-300.0]	224.0 [176.0-289.0]	202.0 [169.0-298.5]	0.8
Albumina (g/dL)	3.1 [2.7-3.7]	3.1 [2.7-3.7]	3.2 [2.9-3.6]	0.5
LDH (U/L)	370.0 [287.5-734.0]	349.0 [271.3-429.5]	552.0 [326.0-925.0]	0.15
D-dímeros (ug/mL)	3.1 [1.7-10.3]	5.4 [2.3-14.2]	2.7 [1.4-4.0]	0.2
BNP (pg/mL)	81.6 [17.2-682.0]	126.0 [30.0-770.0]	17.5 [10.0-102.3]	0.048
Troponina (pg/mL)	10.0 [10.0-62.3]	17.7 [10.0-64.7]	10.0 [10.0-41.7]	0.7
INR	1.1 [1.0-1.4]	1.2 [1.0-1.3]	1.1 [1.0-1.4]	0.9
TGO (U/L)	52.0 [30.8-96.0]	52.0 [30.5-82.0]	60.0 [31.0-202.0]	0.4
TGP (U/L)	44.0 [23.8-124.0]	42.0 [22.0-83.0]	96.0 [26.0-175.0]	0.3
GGT (U/L)	92.0 [22.0-170.0]	56.0 [22.0-159.0]	120.0 [43.3-408.3]	0.3
Creatinina (mg/dL)	0.6 [0.4-0.7]	0.6 [0.5-0.8]	0.6 [0.4-0.7]	0.7
Hemoglobina (g/dL)	9.8 [8.2-11.5]	9.7 [8.5-11.3]	10.1 [7.6-11.7]	0.8
Leucócitos (10 ³ /μL)	12.8 [4.6-18.4]	12.9 [6.7-18.9]	11.2 [2.8-17.9]	0.3
- Segmentados (10 ³ /μL)	4.5 [1.7-12.0]	5.0 [1.7-13.4]	3.9 [1.7-8.1]	0.4
- Linfócitos (10 ³ /μL)	1.9 [0.9-3.6]	1.9 [1.0-3.1]	1.9 [0.7-5.6]	0.5
- Formas jovens (10 ³ /μL)	0 [0-11]	1 [0-18]	0 [0-7.8]	0.3
Plaquetas (10 ³ /μL)	433.5 [91.3-587.3]	535.0 [99.5-598.5]	352.0 [91.5-537.5]	0.2

Fonte: Elaboração própria.

Figura 2 - Curva ROC Exames laboratoriais SIM-P vs HI



Fonte: Elaboração própria

O tratamento preconizado para as patologias inflamatórias associadas ao COVID são o uso de glicocorticóides para ambos os grupos, e o uso de imunoglobulina e AAS restrito ao grupo SIM-P.

Embora considerado primeira linha de tratamento para SIM-P e hiperinflamação, o corticóide foi utilizado somente em 56% (30) da amostra, sendo utilizado em 61,3% (19) do grupo SIM-P e em 47,8% (11) dos casos de hiperinflamação, sem diferença estatisticamente significativa. A Prednisolona foi utilizada em 19 casos, metilprednisolona em 18 casos, dexametasona em 13 casos e hidrocortisona em 7 casos.

Quanto ao uso de Imunoglobulina G humana intravenosa, 74,2% (23) dos pacientes com SIM-P receberam a medicação, (usando em média a dosagem de 2g/kg), enquanto no grupo de hiperinflamação, 17% (4) receberam imunoglobulina (todos antes do diagnóstico de hiperinflamação), sendo esta diferença estatisticamente significativa ($p < 0.001$). Sobre o uso de AAS, 61% (19) do grupo SIM-P fizeram uso desta medicação, enquanto 9% (2) da população com hiperinflamação utilizou a medicação devido ao risco associado à trombocitose, sendo também estatisticamente significativo ($p < 0.001$).

Em nossa amostra, 76% (41) dos pacientes receberam uso de antibióticos. Quanto aos demais tratamentos utilizados, somente dois pacientes receberam o uso passivo de hidroxicloroquina (um em cada grupo), sendo utilizado somente no primeiro paciente atendido na nossa unidade, e outro tendo recebido a medicação como prescrição do posto de saúde. Somente dois pacientes receberam ivermectina, e todos associados a prescrição para eliminação de vermes pré-administração de corticoterapia. Os tratamentos adicionais mais comuns foram o uso de enoxaparina em 16,6% da população total (9), e o manejo transfusional com plaquetas ou concentrado de hemácias em 11% (6) dos pacientes.

Dos pacientes analisados houve somente 3 óbitos, com uma taxa de mortalidade de 5,5% na população geral de estudo, sem diferença estatisticamente significativa. Nossa amostra apresentou 2 óbitos no grupo hiperinflamação em crianças com comorbidades (uma com pan-hipopituitarismo, e outra com asma grave), enquanto no grupo SIM-P o paciente que evoluiu a óbito apresentava aplasia primária de medula.

6 DISCUSSÃO

A partir desta série de casos é possível concluir que alteração do estado mental e hiperemia conjuntival são mais comuns na SIM-P e disfunção respiratória na Hiperinflamação. Em relação aos achados laboratoriais mais frequentes a hipoalbuminemia, aumento de troponina, BNP e D-dímeros parecem ser marcadores de SIM-P e ferritina >500 ng/mL de hiperinflamação. Entretanto, alguns comentários a respeito da nossa amostra são necessários.

A população analisada foi composta por uma amostra de conveniência e limitado aos pacientes atendidos nas unidades pediátricas (limite de internação de 15 anos incompletos). Devido às dificuldades de leitos associadas à superlotação, alguns pacientes até 17 anos incompletos foram internados nas unidades pediátricas, no entanto, a grande maioria dos pacientes entre 15-17 anos foram atendidos em unidades de atendimento de adultos, e, dessa forma, não foram comunicados à nossa equipe. Não existem dados epidemiológicos da hiperinflamação no COVID-19. Nossa amostra é aparentemente a primeira que engloba a população com SIM-P associada à hiperinflamação na faixa pediátrica. A distribuição de gênero em nossa amostra é simétrica e semelhante à distribuição demográfica geral do estado do Rio Grande do Sul (em que mulheres correspondem a 51% da população no ano de 2019 segundo Dee, 2020).

Nossa mediana de idade geral foi de 6 - 9 anos, semelhante a população já descrita por Lima-Setta, 2021 e um pouco mais baixa do que a amostra de Cavalcanti, 2022- (8 anos - IQR 3-11 anos), Payne, 2021 (8 anos, IQR 4-13 anos) e Gottlieb, 2021 (8 anos - IQR 7-11 anos).

Encontramos uma composição de 20% de população como preta ou parda em nossa amostra, semelhante aos 21% descritos no relatório técnico “Panorama das Desigualdades de Raça/Cor no Rio Grande do Sul” em 2021 (DEE, 2021). Este percentual, no entanto, encontra-se muito inferior ao 56,1% descrito para a população brasileira geral na última avaliação do Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE, 2022). Essa diferença deve-se, possivelmente, às características migratórias da região sul do Brasil, tornando nossa amostra representativa do nosso estado, no entanto, não representando a composição racial nacional.

Diferentemente dos dados de pacientes adultos em que obesidade é relacionada com um risco até 72% maior de necessidade de internação durante a COVID (SAWADOGO, 2022), nossa população foi predominantemente composta por pacientes eutróficos, infelizmente, a falta de até 28% (15 pacientes) dos dados antropométricos dificulta consideravelmente a avaliação nutricional destes pacientes. É importante que os processos de avaliação dos pacientes sejam revisados em nossa instituição a fim de reforçar que informações pertinentes, como a estatura e peso das crianças sejam registradas.

Em nossa população a presença de comorbidades foi importante em ambos os grupos, possivelmente devido a nossa unidade ser referência para atendimento de média e alta complexidade em pediatria. Ambos os grupos apresentam prevalência >60% de comorbidades, sendo as mais comuns obesidade (igualmente distribuídos entre os grupos), doenças oncológicas e asma. Diferente do postulado no início da pandemia de Coronavírus, a asma não se confirmou como fator de risco para COVID grave (WU,2022), sendo mais frequentes na nossa amostra na população com SIM-P do que nos pacientes com doença aguda e hiperinflamação. O achado de doenças oncológicas predominantemente no grupo de hiperinflamação é compatível com a literatura internacional (HENDERSON, 2021 e 2022).

Todos os pacientes apresentavam ou testagem de COVID positiva, sorologia positiva ou contato com paciente COVID-19 positivo. A grande maioria dos pacientes não identificava contactantes positivos, compatível com a progressão da transmissão local disseminada de Sars-Cov-2 com o passar das semanas epidemiológicas da pandemia. Nos pacientes com contactantes positivos, foi mais comum o contato com os pais (contactantes próximos). Conforme postulado pela literatura (HENDERSON, 2021 e 2022), todos os casos de

hiperinflamação foram constatados em pacientes com COVID agudo/recente, no caso, todos com PCR-RT positivo. No grupo SIM-P, cerca de 32% apresentaram testagem de COVID agudo negativas, sendo predominante o resultado sorológico positivo com destaque para somente IgG positivo, compatível com contato prévio com o Sars-Cov-2. Nenhum dos pacientes em questão foram vacinados contra COVID-19. Nos pacientes com suspeita de complicações inflamatórias pelo COVID (população total), onde a sorologia para COVID pode ser critério único para contato com o vírus, em mais de 45% dos pacientes não foram solicitados os exames sorológicos. Somente a partir de junho/20 o exame sorológico para COVID foi disponibilizado em nosso hospital, inicialmente com restrições quanto a sua solicitação. Analisando a falta de solicitação deste exame no grupo hiperinflamação, a relativa dificuldade de acesso ao exame pode justificar a não solicitação desse exame pelas equipes assistentes.

Quanto à sintomatologia apresentada, a febre (fator de inclusão do grupo SIM-P) foi o sintoma mais comum nos dois grupos. Os sintomas gastrointestinais, cutâneos e cardiológicos foram mais frequentes no grupo SIM-P (sendo este último com significância estatística). Os sintomas respiratórios foram mais frequentes no grupo da hiperinflamação, também com significância estatística. A presença de aneurismas foi exclusividade do grupo SIM-P, enquanto o único caso de Guillain-Barré foi observado somente no grupo HI.

Cerca de 40% da população total necessitou de alguma forma ou de suplementação de oxigênio, ou de suporte ventilatório. A necessidade maior foi por suplementação de oxigênio, sendo administrado mais comumente por cateter nasal, mas também feito uso (predominantemente no grupo hiperinflamação) via cateter nasal de alto fluxo. Tal conduta pode ter sido apoiada nos estudos em paciente adultos que afirmavam que o uso de CNAF no COVID agudo parecia reduzir o risco de intubação (OSPINA-TASCÓN, 2021), nos últimos estudos, entretanto, esse achado parece não se sustentar (FRAT,2022; CRIMI,2022). Embora a população analisada tenha necessitado de leito de cuidados intensivos em cerca de 40% dos casos, o grupo SIM-P apresentou uma necessidade maior de leitos de UTI e de uso de drogas vasoativas (DVA), compatível com a maior gravidade de sintomatologias descritas e associadas à essa patologia (acometimento cardiovascular), mas sem significância estatística em comparação ao grupo HI.

Nossa amostra apresentou somente 3 óbitos, sendo 2 no grupo hiperinflamação, e 1 no grupo SIM-P. Quando levado em conta todos os pacientes com complicações inflamatórias associadas ao COVID resulta em uma mortalidade de 5,5%, superior ao observado no estudo de Whittaker, 2020 (0,1%), mas inferior ao estudo latino-americano de Acevedo, 2021 (9%).

O fato de apresentarmos menos óbitos em comparação com demais estudos latino-americanos pode estar associado ao alto grau de suspeita desta patologia em nosso hospital, a qualidade da assistência em UTIP e o suporte e apoio clínico de equipe especializada em Reumatologia Pediátrica. Por outro lado, o fato dos óbitos estarem predominantemente concentrados no grupo de hiperinflamação pode estar relacionado a dificuldade de reconhecimento desta patologia, com sintomatologia muitas vezes diagnosticada como efeito direto do vírus Sars-Cov-2 ou sepse e não como a patologia imunomediada que se caracteriza, atrasando o tratamento adequado.

Nossa população fez uso mais frequente de antibióticos (76% em comparação com 50% de Lima-Setta, 2021) possivelmente associado à maior prevalência de comorbidades (67% contra 20% de Lima-Setta, 2021). Seguindo as orientações internacionais, a hidroxicloroquina foi pouco utilizada, sendo limitada ao uso compassivo nos primeiros pacientes com o diagnóstico de COVID com necessidade de internação. Embora a Imunoglobulina G humana seja uma medicação de alto custo, seu uso é preconizado em todos os pacientes com suspeita de SIM-P. A adesão à IgG humana foi alta (74%) neste grupo. Houve baixa prescrição de IgG humana nos casos de hiperinflamação (17%), todas prescritas antes da definição dos casos como hiperinflamação. Quanto ao uso de corticosteróides, embora indicado em todos os casos de complicação inflamatória associadas ao COVID, seu uso foi relativamente baixo (56%), possivelmente devido a resistência das equipes com receio dos efeitos adversos associados a seu uso e à dificuldade de identificação do acometimento inflamatório, especialmente nos pacientes do grupo hiperinflamação.

Entre os corticóides o uso de prednisolona foi mais frequente principalmente após março/2021 (data dos primeiros guidelines sobre SIM-P). Anteriormente a esta data houve a predominância do uso de dexametasona e hidrocortisona conforme indicado em estudos de COVID na população adulta.

Ao realizar a análise das alterações diagnósticas e laboratoriais mais frequentemente descritas nas complicações inflamatórias da COVID alguns aspectos se destacam. A alteração de VSG foi mais frequente no grupo SIM-P, sendo este estatisticamente significativo. O VSG é um marcador com resposta mais tardia ao estímulo de inflamação, justificando sua alteração mais presente no grupo SIM-P, possivelmente associada ao tempo decorrido entre infecção por COVID e inflamação neste grupo. Uma parte importante do grupo SIM-P apresentou D-dímeros, BNP e troponina alterados com significância estatística, no entanto, quando analisados, os valores destes exames, somente a alteração do BNP permaneceu com

significância estatística (embora a troponina e D-dímeros apresentassem maior IQR em relação ao outro grupo). Este achado provavelmente deve-se ao “n” pequeno para avaliação das diferenças entre os valores dos exames. Entretanto, o achado de associação com alteração de D-dímeros, BNP e troponina é um achado compatível com estudos anteriores (LIMA-SETTA, 2021; NAKRA, 2020; FELDSTEIN, 2020) e com necessidade de avaliação de sua aplicabilidade diagnóstica e prognóstica em SIM-P. O D-dímero é um biomarcador confiável da formação e conseqüente degradação de coágulo/trombos, sendo assim associado ao estado pró-trombótico e formação de trombose (FAVRESSE, 2018). O BNP é um marcador de miócitos cardíacos, podendo sinalizar ou ação direta de inflamação nas células cardíacas, ou efeito indireto de trombos na circulação pulmonar ou periférica, no entanto até o momento sem associação com aumento da mortalidade no COVID, diferentemente dos valores de troponina (ALMEIDA JUNIOR, 2020). É descrita a associação de SIM-P, infecção aguda por COVID e trombose vascular (TRAPANI, 2022). Quanto à propensão tromboembólica, a resposta inflamatória associada à infecção do SARS-CoV-2 aguda ou tardia promovem uma série de eventos endoteliais com repercussão na homeostase e prejuízo de fibrinólise (HOECHTER, 2020; HAMMER, 2021; TRAPANI, 2022). Nossa população, no entanto, não apresentou evento trombótico novo em vigência de complicação inflamatória pelo COVID, ou durante o período de internação.

Nosso estudo foi retrospectivo, sofrendo o risco inerente de que sinais ou sintomas pertinentes não fossem reportados ou registrados pela equipe assistente. A dependência de sinalização dos serviços de emergência pediátrica e unidade de tratamento intensivo pediátrico para inclusão dos pacientes; o pouco contato entre a reumatologia pediátrica e as unidades de atendimento adulto (em nosso hospital atendendo pacientes maiores de 14 anos de idade); a resistência e dificuldades de identificação de SIM-P e, principalmente hiperinflamação, podem ter contribuído para apresentarmos uma amostra subdimensionada da nossa realidade. O grupo hiperinflamação apresenta falta de dados de determinados exames em até 48% da população, não tendo sido solicitados pela equipe assistente. Esta falta de dados pode prejudicar a comparação entre os grupos, por vezes motivada pela atribuição dos sintomas inflamatórios ao COVID agudo e falta de seguimento na investigação. O número de participantes, e a comparação ter sido realizado entre dois grupos com complicações inflamatórias, e não comparado com população sadia, ou com COVID sem complicação inflamatória, parece ter limitado a significância estatística de parte dos exames (troponina e d-dímeros), que no grupo SIM-P, embora com IQR maiores, não refutaram a hipótese nula. Pelo fato de o estudo não ter

sido delineado para a avaliação detalhada cardíaca, a associação dos exames de sangue com função vascular/cardiológica não foi analisada em conjunto com achados pormenorizados de ecocardiograma, não sendo possível descrever o acometimento cardiológico específico.

7 CONCLUSÃO

Nosso estudo se trata de um estudo original de comparação de achados clínicos e laboratoriais entre SIM-P e Hiperinflamação associadas ao COVID.

Alguns sintomas parecem ser mais frequentemente associados a cada uma das síndromes inflamatórias, como alteração do estado mental na SIM-P e sintomas respiratórios na Hiperinflamação. Além disso, em relação aos exames laboratoriais, a hipoalbuminemia na SIM-P e o aumento da ferritina na hiperinflamação parecem ser mais frequentes. Mais estudos são necessários para avaliar o ponto de corte de marcadores como BNP, troponina e d-
dímeros para diagnóstico e ou prognóstico na população pediátrica com SIM-P.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

AAP (American Academy of Pediatrics), Children and COVID-19: State-Level Data Report. Atualizado em 27/07/2020. Acessado em <https://services.aap.org/en/pages/2019-novel-coronavirus-covid-19-infections/children-and-covid-19-state-level-data-report/> - Data de acesso: 30/07/2020

AAP (American Academy of Pediatrics), Multisystem Inflammatory Syndrome in Children (MIS-C) Interim Guidance. Acessado em <https://www.aap.org/en/pages/2019-novel-coronavirus-covid-19-infections/clinical-guidance/multisystem-inflammatory-syndrome-in-children-mis-c-interim-guidance/> - Data de acesso: 01/02/22

ACEVEDO L, Piñeres-Olave BE, Niño-Serna LF, *et al.* Mortality and clinical characteristics of multisystem inflammatory syndrome in children (MIS-C) associated with covid-19 in critically ill patients: an observational multicenter study (MISCO study). *BMC Pediatr.* 2021 Nov 18;21(1):516. doi: 10.1186/s12887-021-02974-9.

ALMEIDA JUNIOR GLG; BRAGA F; JORGE JK, *et al.* Prognostic Value of Troponin-T and B-Type Natriuretic Peptide in Patients Hospitalized for COVID-19. *Arq. Bras. Cardiol.*, v. 115, n. 4, p. 660-666, Oct. 2020.

AMIB (Associação de Medicina Intensiva Brasileira) sobre o avanço da COVID-19 e a necessidade de leitos em UTIs no futuro. Publicado no site <http://www.somiti.org.br/visualizacao-de-noticias/ler/700/amib-emite-comunicado-sobre-a-necessidade-de-leitos-em-utis-para-enfrentar-a-covid-19> em 19/03/2020. Acesso em 30/07/2020

BELHADJER Z, Méot M, Bajolle F, *et al.* Acute heart failure in multisystem inflammatory syndrome in children (MIS-C) in the context of global SARS-CoV-2 pandemic. *Circulation.* 2020;33(0).

CAVALCANTI, André *et al.* Paediatric inflammatory multisystem syndrome temporally associated with SARS-CoV-2 (PIMS-TS): a Brazilian cohort. *Advances in Rheumatology.* 2022, v. 62

CRIMI C, Noto A, Madotto F, *et al.* High-flow nasal oxygen versus conventional oxygen therapy in patients with COVID-19 pneumonia and mild hypoxaemia: a randomised controlled trial. *Thorax*, 2022. doi: 10.1136/thoraxjnl-2022-218806

DEE, Departamento de Economia e Estatística do Estado do Rio Grande do Sul. Apresentação oficial “Estimativas populacionais por idade e sexo dos municípios do RS - 2019” apresentado em 02/09/20. Acesso online através do site: <https://estado.rs.gov.br/upload/arquivos//apresentacao-estimativas-2019.pdf>. Acesso em 04/01/23.

DEE, Departamento de Economia e Estatística do Estado do Rio Grande do Sul. Relatório Técnico “Panorama das Desigualdades de Raça/Cor no Rio Grande do Sul”. Novembro de 2021. Acesso online através de <https://estado.rs.gov.br/upload/arquivos//relatorio-tecnico-dee-panorama-das-desigualdades-de-raca-cor-no-rio-grande-do-sul.pdf>. Acesso em 04/01/23

DONG Y, Mo X, Hu Y, *et al.* Epidemiological characteristics of 2143 pediatric patients with 2019 coronavirus disease in China. *Pediatrics.* 2020; doi: 10.1542/peds.2020-0702

DUFORT EM, Koumans EH, Chow EJ, 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):347-358. doi: 10.1056/NEJMoa2021756.

FAVRESSE J, Lippi G, Roy PM, et al. D-dimer: Preanalytical, analytical, postanalytical variables, and clinical applications, *Critical Reviews in Clinical Laboratory Sciences*. 2018. 55:8, 548-577, doi: 10.1080/10408363.2018.1529734

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;91:1–13.

FRAT J, Quenot J, Badie J, et al. Effect of High-Flow Nasal Cannula Oxygen vs Standard Oxygen Therapy on Mortality in Patients With Respiratory Failure Due to COVID-19: The SOHO-COVID Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 2022;328(12):1212–1222. doi:10.1001/jama.2022.15613

GONZÁLEZ-DAMBRAUSKAS S, Vásquez-Hoyos P, Camporesi A, et al.. Pediatric critical care and COVID-19. *Pediatrics* 2020; 146: e20201766. 10.1542/peds.2020-1766

GOTTLIEB M, Bridwell R, Ravera J, Long B. Multisystem inflammatory syndrome in children with COVID-19. *Am J Emerg Med*. 2021 Nov;49:148-152. doi: 10.1016/j.ajem.2021.05.076. Epub 2021 Jun 8. PMID: 34116467; PMCID: PMC8185530.

HAMMER S, Häberle H, Schlensak C, et al. Severe SARS-CoV-2 Infection Inhibits Fibrinolysis Leading to Changes in Viscoelastic Properties of Blood Clot: A Descriptive Study of Fibrinolysis in COVID-19. *Thromb Haemost*. 2021 Nov;121(11):1417-1426. doi: 10.1055/a-1400-6034. Epub 2021 Apr 30. PMID: 33634444.

HASAN D., Shono A., van Kalken C.K. *et al.* A novel definition and treatment of hyperinflammation in COVID-19 based on purinergic signalling. *Purinergic Signalling* 18, 13–59 (2022). <https://doi.org/10.1007/s11302-021-09814-6>

HENDERSON LA, Canna SW, Friedman KG, Gorelik M, Lapidus SK, Bassiri H, *et al.* American College of Rheumatology Clinical Guidance for Multisystem Inflammatory Syndrome in Children Associated With SARS-CoV-2 and Hyperinflammation in Pediatric COVID-19: Version 2. *Arthritis Rheumatol*. 2021 Apr;73: e13-e29. <https://doi.org/10.1002/art.41616>

HENDERSON LA, Canna SW, Friedman KG, Gorelik M, Lapidus SK, Bassiri H, *et al.* American College of Rheumatology Clinical Guidance for Multisystem Inflammatory Syndrome in Children Associated With SARS-CoV-2 and Hyperinflammation in Pediatric COVID-19: Version 3. *Arthritis Rheumatol*. 2022 Apr;74(4):e 1-e20. doi: 10.1002/art.42062. Epub 2022 Feb 3. PMID: 35118829; PMCID: PMC9011620.

HOECHTER DJ, Becker-Pennrich A, Langrehr J, Bruegel M, Zwissler B, Schaefer S, Spannagl M, Hinske LC, Zoller M. Higher procoagulatory potential but lower DIC score in COVID-19 ARDS patients compared to non-COVID-19 ARDS patients. *Thromb Res*. 2020 Dec;196:186-192. doi: 10.1016/j.thromres.2020.08.030. Epub 2020 Aug 21. PMID: 32891904; PMCID: PMC7441951.

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: a multi-institutional study from New York City. *J Pediatr*. 2020;1–6.

LIMA-SETTA F, Magalhães-Barbosa MC, Rodrigues-Santos G, *et al.*, Multisystem inflammatory syndrome in children (MIS-C) during SARS-CoV-2 pandemic in Brazil: a multicenter, prospective cohort study. *Jornal de pediatria* vol. 97,3. 2021: 354-361. doi:10.1016/j.jpmed.2020.10.008

MSB (Ministério de Saúde do Brasil), Dados do site “Coronavírus Brasil”. Acesso <https://covid.saude.gov.br/>. Dado “Casos acumulados de COVID-19 por data de notificação” sobre o estado do Rio Grande do Sul, no dia de 30/07/2020. Acessado neste mesmo dia.

NAKRA NA, Blumberg DA, Herrera-Guerra A, Lakshminrusimha S. Multisystem Inflammatory Syndrome in children (MIS-C) following SARS-CoV-2 Infection: Review of Clinical Presentation, Hypothetical Pathogenesis, and Proposed Management. *Children*. 2020;7(69):1–14.

TRAPANI S, Rubino C, Lasagni D, Pegoraro F, Resti M, Simonini G, Indolfi G. Thromboembolic complications in children with COVID-19 and MIS-C: A narrative review. *Front Pediatr*. 2022 Aug 11;10:944743. doi: 10.3389/fped.2022.944743. PMID: 36034557; PMCID: PMC9402981.

OSPINA-TASCÓN GA, Calderón-Tapia LE, García AF, Zarama V, Gómez-Álvarez F, *et al.* HiFLo-Covid Investigators. Effect of High-Flow Oxygen Therapy vs Conventional Oxygen Therapy on Invasive Mechanical Ventilation and Clinical Recovery in Patients With Severe COVID-19: A Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 2021 Dec 7;326(21):2161-2171. doi: 10.1001/jama.2021.20714. Erratum in: *JAMA*. 2022 Mar 15;327(11):1093. PMID: 34874419; PMCID: PMC8652598.

PAYNE AB, Gilani Z, Godfred-Cato S, *et al.* Incidence of Multisystem Inflammatory Syndrome in Children Among US Persons Infected With SARS-CoV-2. *JAMA Netw Open*. 2021;4(6):e2116420. doi:10.1001/jamanetworkopen.2021.16420

IBGE: Pesquisa Nacional por Amostra de Domicílios Contínua (PNAD-Contínua) 2021, apresentada em 22 de julho de 2021. Disponível em: <https://static.poder360.com.br/2022/07/populacao-ibge-2021-22jul2022.pdf>. Acesso em: 04/01/23

RIPHAGEN S, Gomez X, Gonzalez-Martinez C, Wilkinson N, Theocharis P. Hyperinflammatory shock in children during COVID-19 pandemic. *Lancet*. 2020; 395:1607–8.

SAWADOGO W, Tsegaye M, Gizaw A, *et al.* Overweight and obesity as risk factors for COVID-19-associated hospitalisations and death: systematic review and meta-analysis. *BMJ Nutrition, Prevention & Health* 2022; e000375. doi: 10.1136/bmjnph-2021-000375

SEDAGHAT Z, Karimi N. Guillain Barre syndrome associated with COVID-19 infection: A case report. *J Clin Neurosci*. 2020 Jun;76:233-235. doi: 10.1016/j.jocn.2020.04.062. Epub 2020 Apr 15. PMID: 32312628; PMCID: PMC7158817.

SHEN K, Yang Y, Wang T, Zhao D, Jiang Y, Jin R, et al. Diagnosis, treatment and prevention of 2019 novel coronavirus in children: experts' consensus statement (Second Edition). *World J Pediatr.* 2020;16:223–31.

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;395:1771–8.

WHITTAKER E, Bamford A, Kenny J, et al.. Clinical characteristics of 58 children with a pediatric inflammatory multisystem syndrome temporally associated with SARS-CoV-2. *JAMA* 2020;324:259–69. 10.1001/jama.2020.10369

WHO “Media Statement: Knowing the risks for COVID-19”. Publicado em 08/03/2020 no site: <https://www.who.int/> - Acesso em 30/07/2020

WU EY, Campbell MJ. Cardiac Manifestations of Multisystem Inflammatory Syndrome in Children (MIS-C) Following COVID-19. *Curr Cardiol Rep.* 2021;23(11):168. Published 2021 Oct 1. doi:10.1007/s11886-021-01602-3

WU T, Yu P, Li Y, Wang J, Li Z, Qiu J, Cui L, Mou Y, Sun Y. Asthma does not influence the severity of COVID-19: a meta-analysis. *J Asthma.* 2022 Jun;59(6):1188-1194. doi: 10.1080/02770903.2021.1917603. Epub 2021 Apr 23. PMID: 33863266; PMCID: PMC8074647.

ZACHARIAH P, Johnson CL, Halabi KC, Ahn D, Sen AI, Fischer A, et al. Epidemiology, Clinical Features, and Disease Severity in Patients With Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) in a Children's Hospital in New York City, New York. *JAMA Pediatr.* 2020;2019.

ZIMMERMANN P, Curtis N. Coronavirus infections in children including COVID-19: An overview of the epidemiology, clinical features, diagnosis, treatment and prevention options in children. *Pediatr Infect Dis J.* 2020;355–68.

APÊNDICE A - Termo de Consentimento Livre Esclarecido (TCLE)

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

Título do Projeto: “Revisão de Pacientes Menores de 21 Anos com Suspeita de COVID-19 e Síndrome Inflamatória Multissistêmica por Coronavírus em Hospital Terciário da Cidade de Porto Alegre” - Nº do projeto GPPG ou CAAE 38059720.6.0000.5327

A pessoa pela qual você é responsável está sendo convidada a participar da pesquisa cujo objetivo é analisar os casos suspeitos de COVID-19 na população sujeita à Síndrome Inflamatória Multissistêmica por COVID-19 atendidos no Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA) com vistas a melhor descrição clínica e epidemiológica dos casos que fechem critérios para essa síndrome; à avaliação dos exames solicitados e das condutas tomadas, de forma a contribuir para o seu melhor entendimento e manejo. Esta pesquisa está sendo realizada pelo Serviço de Pediatria do HCPA.

Se você autorizar, a participação na pesquisa envolverá na avaliação do prontuário em registro de resultados de exames e dados clínicos, mantendo o anonimato do participante.

Os possíveis riscos ou desconfortos decorrentes da participação na pesquisa são mínimos, consistindo no vazamento de dados. Entretanto, a equipe da pesquisa se compromete com o sigilo e confidencialidade dos dados do paciente.

Essa pesquisa implica no melhor entendimento do quadro de Síndrome Inflamatória Multissistêmica por COVID-19, podendo embasar novos protocolos de atendimento na emergência e na enfermaria pediátrica, visando o melhor atendimento do paciente.

A participação na pesquisa é totalmente voluntária, ou seja, não é obrigatória. Caso você decida não autorizar, ou ainda, desistir da participação e retirar sua autorização, não haverá nenhum prejuízo ao atendimento que a pessoa recebe ou possa vir a receber na instituição, assim como os dados não serão incluídos na pesquisa.

Não está previsto nenhum tipo de pagamento pela participação na pesquisa e você não terá nenhum custo com respeito aos procedimentos envolvidos.

Caso ocorra alguma intercorrência ou dano, resultante da participação na pesquisa, o participante receberá todo o atendimento necessário, sem nenhum custo pessoal.

Os dados coletados durante a pesquisa serão sempre tratados confidencialmente. Os resultados serão apresentados de forma conjunta, sem a identificação dos participantes, ou seja, o seu nome ou da pessoa pela qual vice é responsável não aparecerá na publicação dos resultados.

Caso você tenha dúvidas, poderá entrar em contato com o pesquisador responsável Sandra Helena Machado, pelo telefone 3359 8293, ou com o Comitê de Ética em Pesquisa do Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA), pelo telefone (51) 33597640, email cep@hcpa.edu.br ou no 2º andar do HCPA, sala 2229, de segunda à sexta, das 8h às 17h.

Esse Termo é assinado em duas vias, sendo uma para o participante e outra para os pesquisadores.

- Sendo conhecedor disso, concordo com a participação neste estudo.

Nome do paciente:

Nome do responsável:

Grau de parentesco:

Documento de identificação do responsável:

Assinatura Responsável: _____

Nome do pesquisador que aplicou o Termo:

Local e Data: _____