

# SÍNDROME INFLAMATÓRIA MULTISSISTÊMICA EM PACIENTE PEDIÁTRICO PÓS-COVID: RELATO DE CASO

## MULTISSYSTEM INFLAMMATORY SYNDROME IN A POST-COVID PEDIATRIC PATIENT: CASE REPORT

Katherine Iaremchuc<sup>1</sup>

Maria Beatriz Mendes de Souza<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Médica formada pela Faculdade Santa Marcelina FASM.

<sup>2</sup> Prof. Dr. Orientadora e docente da Disciplina de Neonatologia e Pediatria Geral da Faculdade Santa Marcelina.

Trabalho de Conclusão de Curso de Medicina apresentado à Faculdade Santa Marcelina de Itaquera.

Recebido para publicação: 2022

Aprovado pelo COPEFASM – Comitê de orientação a Pesquisa da Faculdade Santa Marcelina – P102/2002

### Endereço para correspondência:

maria.mendes@santamarcelina.edu.br

### RESUMO

A Síndrome Inflamatória Multissistêmica em Crianças (MIS-C) é uma doença pós-infecciosa de caráter hiperinflamatório que se expressa pelo acometimento sistêmico de órgãos e compartimentos. Descrita pela 1ª vez no início de 2020 - durante o período pandêmico da COVID-19 - a MIS-C ganhou notoriedade mundial pelo fato de ser uma patologia recém-descoberta e que acomete drasticamente pacientes pediátricos. O reconhecimento precoce de um possível quadro de Síndrome Inflamatória Multissistêmica possibilita que os profissionais de saúde direcionem a investigação dos casos suspeitos de maneira certa, excluindo, assim, outras causas infecciosas e/ou inflamatórias semelhantes e instituindo a abordagem terapêutica correta para tal condição - o que favorece um desfecho clínico positivo para os pacientes que cursam com MIS-C. Objetivo: Descrever os aspectos clínicos e laboratoriais da Síndrome Inflamatória Multissistêmica Pediátrica (SIM-P). Método: Trata-se de um estudo clínico, observacional, do tipo relato de caso, de um paciente pediátrico acometido pela SIM-P cujas informações foram obtidas a partir da revisão de prontuário eletrônico de um hospital escola localizado na zona leste da cidade de São Paulo. Descrição do caso clínico: paciente de 10 anos com quadro de febre persistente associada a êmese, dor abdominal e diarreia. Procurou serviço médico em um hospital de referência da zona leste do estado de São Paulo, onde foi diagnóstico e tratado conforme o quadro de Síndrome Inflamatória Multissistêmica. Discussão: o fato de a SIM-P ser uma doença recente e de difícil diagnóstico traduz a necessidade dos profissionais médicos se atentarem a esta condição durante o atendimento de pacientes pediátricos que apresentem quadro clínico característico, direcionando

suas condutas para uma investigação minuciosa e tratamento adequado. Além disso, cabe aos médicos pediatras possuírem a capacidade de descartar outras patologias que se apresentam de forma semelhante – como a Doença de Kawasaki e a Síndrome do Choque Tóxico - durante a condução de um possível caso de SIM-P.

**PALAVRAS-CHAVES:** Síndrome Inflamatória Multissistêmica. SARS-CoV-2. COVID-19. Doença de Kawasaki. Síndrome do Choque Tóxico.

## **ABSTRACT**

Multisystem Inflammatory Syndrome in Children (MIS-C) is a post-infectious hyperinflammatory disease that is expressed by the systemic involvement of organs and compartments. First described in early 2020 - during the COVID-19 pandemic period - MIS-C gained worldwide notoriety for being a newly discovered pathology that drastically affects pediatric patients. The early recognition of a possible picture of Multisystem Inflammatory Syndrome allows health professionals to direct the investigation of suspected cases in a precise way, thus excluding other similar infectious and/or inflammatory causes and instituting the correct therapeutic approach for such condition - which favors a positive clinical outcome for patients with MIS-C. Objective: To describe the clinical and laboratory aspects of Pediatric Multisystem Inflammatory Syndrome (SIM-P). Method: This is a clinical, observational, case report study of a pediatric patient affected by SIM-P whose information was obtained from the review of electronic medical records of a teaching hospital located on the east side of the city of São Paulo, Paul. Clinical case description: 10-year-old patient with persistent fever associated with vomiting, abdominal pain, and diarrhea. He sought medical care at a referral hospital in the eastern part of the state of São Paulo, where he was diagnosed and treated according to the condition of Multisystem Inflammatory Syndrome. Discussion: the fact that SIM-P is a recent disease and difficult to diagnose reflects the need for medical professionals to pay attention to this condition when caring for pediatric patients who present a characteristic clinical picture, directing their conduct towards a thorough investigation and adequate treatment. . In addition, it is up to pediatricians to have the ability to rule out other

pathologies that present similarly - such as Kawasaki Disease and Toxic Shock Syndrome - during the conduct of a possible case of SIM-P.

**KEYWORDS:** Multisystem Inflammatory Syndrome. SARS-CoV-2. COVID-19. Kawasaki disease. Toxic Shock Syndrome.

## INTRODUÇÃO

A COVID-19, doença infecciosa causada pelo vírus SARS-CoV-2, se espalhou de forma pandêmica pelo Mundo no ano de 2020, atingindo drasticamente a população global. Com o primeiro caso relatado na província de Hubei, na cidade de Wuhan (pertencente a República Popular da China) em dezembro de 2019, o vírus se espalhou rapidamente pela Ásia, alcançando os continentes Europeu, Africano e Americano devido ao seu alto potencial de transmissibilidade e patogenicidade<sup>1</sup>.

À maneira do SARS-CoV-1, que foi responsável pelo surto da chamada Síndrome Respiratória Aguda Grave (SARS) entre os anos de 2002 e 2004, o principal alvo do SARS-CoV-2 é o trato respiratório superior, no qual encontramos seu receptor funcional, a enzima conversora de angiotensina 2 (ACE2). Ao se ligar a esta enzima por meio da proteína spike viral (proteína S) o vírus SARS-CoV-2 atravessa as membranas da mucosa do epitélio nasal, invadindo a célula hospedeira. Porém, devido a sua alta afinidade pelos receptores de ACE2, a ligação viral do SARS-CoV-2 a estas estruturas é aumentada de 10 a 20 vezes em comparação ao SARS-CoV-1, tornado sua patogenicidade maior – o que explica, em parte, o seu efeito pandêmico<sup>2</sup>.

Além de atingir o epitélio do trato respiratório, o vírus SARS-CoV-2 também pode atingir os sistemas renal, gastrointestinal, cardiovascular e neurológico devido a expressão local de ACE2 nos tecidos e vasos sanguíneos que integram estes sistemas. Fatores como idade avançada (acima de 60 anos), sexo masculino (homens estão mais propensos à infecção), uso de drogas imunossupressoras e comorbidades (obesidade, hipertensão arterial sistêmica, doença respiratória crônica e doença cardiovascular) também se relacionam diretamente com o maior risco de contágio e gravidade da doença<sup>2</sup>.

Desde os primeiros relatos de pacientes infectados pelo coronavírus em 2019, a COVID-19 vem se manifestando de forma leve em crianças e adolescentes – os principais sintomas descritos nesta faixa etária são febre e tosse. Entretanto, em casos raros, essa parcela da população pode ser gravemente afetada, e a clínica da doença pode ser discordante da encontrada nos adultos<sup>3</sup>.

Em abril de 2020, relatórios emitidos pelo Reino Unido documentaram uma apresentação clínica em crianças semelhante a encontrada na Doença de Kawasaki Incompleta (DKI) e na Síndrome do Choque Tóxico (SCT). Desde então, relatos similares estão surgindo em outros países

(incluindo o Brasil), e os dados destes pacientes, ao serem compilados, forneceram um novo espectro clínico que relaciona a COVID-19 a uma nova síndrome pediátrica<sup>4</sup>.

A condição em questão foi denominada de Síndrome Inflamatória Multissistêmica em Crianças (MIS-C), também conhecida como Síndrome Inflamatória Multissistêmica Pediátrica [SIM-P], Síndrome Multissistêmica Inflamatória Pediátrica Temporariamente Associada a SARS-CoV-2 [PIMS-TS], Síndrome Hiperinflamatória Pediátrica ou Choque Hiperinflamatório Pediátrico. Manifestando-se dias ou semanas após a infecção pelo vírus SARS-CoV-2, a SIM-P compartilha características clínicas e laboratoriais análogas a outras patologias de cunho inflamatório<sup>1,2</sup>.

Epidemiologicamente, a SIM-P difere de outras síndromes semelhantes pelos seguintes fatores: ocorre em crianças de todas as origens étnicas e raciais e a idade média dos pacientes varia entre 9 e 15 anos; no que se refere aos aspectos fisiopatológicos da doença, nada está elucidado ainda, tendo apenas teorias do que poderia, de fato, desencadear tal condição<sup>1,2</sup>.

Alguns estudos propuseram que a MIS-C não é resultado da infecção viral aguda pelo vírus SARS-CoV-2, mas sim devido a um fenômeno pós-infeccioso relacionado ao aumento da resposta inflamatória mediada por anticorpos da classe IgG. Outros estudos contemplam uma hipótese alternativa, na qual é descrita uma “tempestade de citocinas” em crianças com SIM-P devido a capacidade do coronavírus de bloquear as respostas dos interferons tipo I e III<sup>9</sup>. Devido a este bloqueio, ocorre uma onda de resposta inflamatória (tempestade de citocinas) atrasada – identificada em pacientes com carga viral alta e/ou fatores genéticos que reduzam suas respostas antivirais – o que resulta no agravamento da COVID-19 e leva ao desenvolvimento de tal síndrome<sup>2</sup>.

Como o próprio nome diz, a Síndrome Inflamatória Multissistêmica é uma doença multissistêmica que acomete pelo menos dois órgãos e/ou sistemas, com comprometimento cardíaco, renal, respiratório, hematológico, gastrointestinal, dermatológico ou neurológico<sup>3,4</sup>.

Dentre os diversos sinais e sintomas encontrados nos pacientes que cursam com a MIS-C, destacam-se os seguintes: alterações cardiovasculares como disfunção miocárdica, miocardite, pericardite, aneurismas coronarianos, hipotensão arterial e choque cardiogênico; alterações renais como doença renal aguda dialítica; disfunções hematológicas, entre elas trombose localizada ou sistêmica, anemia, leucopenia, linfopenia, plaquetopenia e coagulopatia de consumo; alterações gastrointestinais, como dor abdominal importante, vômitos e diarreia; alterações mucocutâneas como edema de extremidades, fissura de lábios, língua em aspecto de “framboesa”, eritema de orofaringe, conjuntivite, exantema polimórfico, vesículas e eritema pérmio; disfunções neurológicas como cefaleia persistente, convulsão e psicose; além de febre persistente<sup>5</sup>.

No aspecto laboratorial, as principais alterações evidenciadas em crianças e adolescentes são as seguintes: elevação das provas de atividade inflamatória (proteína C-reativa, velocidade de hemossedimentação, procalcitonina e ferritina); aumento dos marcadores de coagulopatia (tempo de protrombina, tempo de tromboplastina parcial ativado e D-dímero) e elevação das provas de função miocárdica [troponina e N-terminal do peptídeo natriurético tipo B (NT-proBNP)]<sup>5</sup>.

Para que o diagnóstico seja estabelecido de forma precisa, é necessário que o doente atenda aos critérios propostos pela Organização Mundial de Saúde (OMS) e pela agência de saúde regulatória de cada país. No caso do Brasil, o diagnóstico de SIM-P é estabelecido pelo Ministério da

Saúde (MS) com base na definição de caso da OMS e validado pela Sociedade Brasileira de Pediatria, Sociedade Brasileira de Reumatologia, Sociedade Brasileira de Cardiologia e pelo Instituto Evandro Chagas<sup>5</sup>.

A definição diagnóstica de caso preliminar da Síndrome Inflamatória Multissistêmica Pediátrica (SIM-P) potencialmente associada à COVID-19 é a seguinte: pacientes hospitalizados - crianças e adolescentes (de 0 até 19 anos de idade) - com presença de febre elevada ( temperatura > 38°C) e persistente (com duração igual ou superior a 3 dias) que apresentem pelo menos dois dos seguintes sinais e/ou sintomas – conjuntivite não purulenta ou lesão cutânea bilateral ou sinais de inflamação mucocutânea (oral, mãos ou pés), hipotensão arterial ou choque, manifestações de disfunção miocárdica ou pericardite ou valvulite ou anormalidades coronarianas e manifestações gastrointestinais agudas (diarreia, vômito ou dor abdominal); além da confirmação laboratorial através dos seguintes critérios – marcadores inflamatórios elevados (VHS, PCR ou procalcitonina, entre outros), possibilidade de afastar quaisquer outras causas de origem infecciosa e inflamatória (incluindo sepse bacteriana, síndromes de choque estafilocócico ou estreptocócico) e evidência de infecção por COVID-19 (biologia molecular, teste antigênico ou sorológico positivos) ou história de contato com caso de COVID-19<sup>5</sup>.

Além disso, crianças e adolescentes que preencham os critérios completos ou parciais para a Síndrome de Kawasaki ou Síndrome do Choque Tóxico podem ser incluídas nesse diagnóstico. Cabe aos profissionais de saúde considerarem a possibilidade de SIM-P em qualquer morte pediátrica característica que evidencie infecção pelo SARS-CoV-2.

Dessa forma, por ser uma condição que abrange diversos sinais e sintomas inespecíficos (ou seja, que comumente aparecem em outras condições infecciosas e inflamatórias), seu diagnóstico diferencial é amplo, e, como já dito anteriormente, pode ser facilmente confundido com outras doenças que levam o paciente a um estado hiper inflamatório. Entre as principais patogenias a serem descartadas na condução diagnóstica da SIM-P, estão: sepse bacteriana, Doença de Kawasaki (DK), Síndrome do Choque Tóxico (SCT), Síndrome da Pele Escaldada (SSS), apendicite, outras infecções virais, Síndrome da Ativação Macrofágica (SAM), Lúpus Eritematoso Sistêmico Juvenil (LESL) e vasculites primárias<sup>1</sup>. Com enfoque especial na Síndrome do Choque Tóxico – tanto a causada pelo estafilococo como a de causa estreptocócica – cabe ressaltar que esta patologia compartilha inúmeras semelhanças com o espectro clínico da SIM-P<sup>6</sup>.

Por fim, salienta-se que apesar dos critérios diagnósticos das patologias citadas serem bem delimitados, a similaridade entre suas apresentações clínicas pode gerar incertezas quanto ao provável diagnóstico, sendo capaz de culminar em decisões equivocadas por parte dos profissionais da área da saúde. Diante deste cenário, questionamos, então, quais seriam os padrões - clínicos e laboratoriais - mais fidedignos a cada condição descrita anteriormente. Tal diferenciação pode tornar o raciocínio clínico do profissional médico mais preciso e, conseqüentemente, ajudá-lo a estabelecer condutas terapêuticas eficazes.

## OBJETIVOS

### Objetivo geral

Descrever os aspectos clínicos e laboratoriais da Síndrome Inflamatória Multissistêmica pós infecção pelo vírus SARS-CoV-2 em pacientes pediátricos.

### Objetivo específico

Realizar a diferenciação diagnóstica entre a SIM-P e a Síndrome do Choque Tóxico (SCT) a fim de orientar a conduta médica adequada a ser estabelecida em cada caso.

## MÉTODOS

Trata-se de um estudo clínico, observacional, do tipo relato de caso, de um paciente pediátrico acometido pela COVID-19, com posterior evolução do quadro infeccioso para uma Síndrome Inflamatória Multissistêmica.

O paciente em questão foi assistido no pronto socorro pediátrico de um hospital de ensino da rede do Sistema Único de Saúde, localizado na região da zona Leste do município de São Paulo, entre maio de 2020 a junho de 2020.

Os dados clínicos e epidemiológicos, bem como os resultados dos exames laboratoriais e de imagem, foram coletados do prontuário do paciente após a obtenção de assinatura do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE) por parte de sua responsável legal, e por parte do próprio paciente pela assinatura do Termo de Assentimento Livre e Esclarecido (TALE)

O estudo foi submetido ao Comitê de Pesquisa da Faculdade Santa Marcelina (COPEFASM) e, após sua aprovação, o pesquisador concluiu o trabalho em questão.

## CASO CLÍNICO

Paciente DAF, sexo masculino, 10 anos, 43 kg, procedente de São Paulo capital, bairro Cidade Líder, vem acompanhado pela mãe – sua informante – ao serviço de Pronto Socorro Infantil de Hospital Escola da Zona Leste de São Paulo – relatando episódios persistentes de vômitos associados a tontura, febre e diarreia. Os sintomas tiveram início prévio de 8 dias, sendo que durante este período, paciente obteve atendimento médico em uma Unidade de Pronto Atendimento – localizada na Zona Leste de São Paulo - em duas ocasiões anteriores – sendo medicado, em ambas as vezes, com dipirona e paracetamol para controle sintomático.

Devido a piora progressiva do quadro clínico do paciente – este passou a se sentir nauseado após o término de todas suas refeições, apresentando, também, picos febris (atingindo 41° C) e episódios de evacuação aquosa de 2 a 3 vezes ao dia – sua responsável optou por levá-lo ao serviço médico hospitalar em questão. No momento da consulta, ao exame físico, paciente não apresenta nenhuma alteração evidente. Informante nega que paciente possua comorbidades, alergias e histórico prévio de internações. Conduta médica diante do exposto: solicita-se exames laboratoriais

– hemograma completo, dosagem de proteína C-reativa, coleta de exame de urina tipo 1 e urocultura – e exame de imagem – raio-X de tórax – para investigação diagnóstica. Paciente é medicado com dipirona, ondansetrona e reidratação intravenosa com 500 ml de soro fisiológico 0,9%, recebendo alta hospitalar no mesmo dia após período de observação clínica e análise dos exames solicitados - não sendo identificada nenhuma alteração laboratorial e dos padrões de imagem - com prescrição de medicamentos sintomáticos caso houvesse permanência do quadro.

Após 5 dias de sua alta hospitalar, paciente retorna ao serviço de Pronto Socorro Infantil em questão, e sua responsável relata persistência da febre (mãe refere picos febris de 39°C), e nova queixa de ardência e vermelhidão nos olhos e sensação de “zumbido” nos ouvidos. Ao exame físico, paciente apresenta leve hiperemia conjuntival bilateral, sem demais alterações. Devido a persistência do quadro febril, paciente é internado na enfermaria pediátrica do hospital – com objetivo de prosseguir investigação clínica e fornecer melhor controle observacional – sendo solicitado novos exames laboratoriais – hemograma completo, rastreio infeccioso (hepatite A, hepatite B, HIV, HTLV I, HTLV II, citomegalovirose, rubéola, toxoplasmose e mononucleose), dosagem de proteína C-reativa (PCR), dosagem da velocidade de hemossedimentação sanguínea (VHS), dosagem sérica de eletrólitos (sódio, potássio, cloro, ferro, cálcio, magnésio, e fosfato), dosagem sérica de ureia, dosagem sérica de creatinina, dosagem sérica de ácido úrico, dosagem sérica de desidrogenase láctica (DHL), dosagem sérica de transaminase oxalacética (TGO), dosagem sérica de transaminase pirúvica (TGP), dosagem sérica de amilase pancreática, dosagem de D-dímero, dosagem de tempo de atividade da protrombina (TAP) e dosagem de tempo de tromboplastina parcial ativa (TPA) – e novos exames de imagem – ultrassonografia abdominal, ultrassonografia de saco escrotal, ultrassonografia de coluna cervical, tomografia computadorizada de tórax e tomografia computadorizada de crânio. Hipótese diagnóstica neste momento: Febre de Origem Não Especificada.

A partir do 2º dia de internação, paciente relata início de mialgia difusa e manutenção da sintomatologia inicial. Ao exame físico, apresenta os seguintes achados: hiperemia conjuntival bilateral com edema periorbital leve, linfonodomegalia submandibular à esquerda, abdome doloroso a palpação profunda e edema associado a dor em região de saco escrotal, sem demais alterações nos outros compartimentos. Após coleta dos exames previamente solicitados, detectaram-se as seguintes alterações: D-dímero elevado: 3540 ng/ml (valor de referência: normal até 500 ng/ml); PCR elevado: 44,4 mg/L (valor de referência: normal até aproximadamente 8 mg/L), VHS aumentado: 55 mm/h (valor de referência: normal entre 3 e 13 mm/h), rastreio infeccioso para mononucleose: positivo para presença do vírus Epstein Barr (EBV); tomografia computadorizada de tórax: presença de derrame pleural à direita com áreas de atelectasia laminar nos segmentos posteriores dos lobos pulmonares inferiores. A partir deste momento, equipe médica estabelece como conduta: iniciar antibioticoterapia com ceftriaxone, solicitar hemocultura, solicitar ecocardiograma transtorácico (ECOTT), solicitar pesquisa laboratorial para COVID-19 (teste de biologia molecular e teste sorológico), realizar a coleta de líquido cefalorraquidiano (LCR) e manter paciente em isolamento de contato. Hipóteses diagnósticas abordadas neste momento: Mononucleose Infecciosa, infecção por COVID-19 e Doença de Kawasaki.

Após coleta do LCR, paciente evolui com hipotensão (pressão arterial de 90x50 mmHg) persistente e refratária a volume – realizaram-se duas expansões volêmicas de 10 ml/kg não havendo recuperação de sua normotensão – associada a dessaturação (saturação de oxigênio em ar ambiente de 93%), edema de membros inferiores e presença de hipoalbuminemia (albumina sérica de 2,3 g/dL), necessitando receber 40 gramas de albumina (1g/kg). Diante deste cenário, o diagnóstico diferencial de Síndrome do Choque Tóxico Estafilocócico passa a ser cogitado, sendo adicionado, ao esquema antimicrobiano inicial, vancomicina.

Devido a piora hemodinâmica e clínico-laboratorial, paciente é transferido para leito de Unidade de Terapia Intensiva Infantil, na qual equipe de enfermagem é orientada a realizar o controle diário de sua diurese, aferição da pressão arterial e coleta de dados vitais a cada 2 horas. É estabelecida, também, uma nova coleta de exames laboratoriais.

No 3º dia de internação em leito de UTI Pediátrica, paciente persiste com instabilidade hemodinâmica, apresentando hipotensão refratária a novas tentativas de expansão com volume. Ao exame físico, apresenta: mau estado geral, hipoatividade, prostração, hiperemia conjuntival bilateral com edema periorbitário, cianose perioral, linfoadenomegalia submandibular à esquerda, retração subcostal moderada com presença de esforço inspiratório e expiratório, edema leve de mãos e membros inferiores e lesões eritematosas maculopapulares bem delimitadas que desaparecem à digito-pressão em região de tórax, membros superiores e em ambos os joelhos. Exames laboratoriais evidenciam: elevação dos níveis de PCR (81,9 mg/L), hipocalcemia (concentração de cálcio total de 8,1 mg/dL) e manutenção de hipoalbuminemia (albumina sérica de 2,3 g/dL). Com isto, equipe médica opta por realizar a intubação orotraqueal (IOT) do paciente – pela presença de Insuficiência Respiratória Aguda Grave; introduzir droga vasoativa (DVA) – adrenalina 0,1 mcg/kg/min – para controle da hipotensão refratária; adicionar clindamicina ao tratamento antimicrobiano prévio – com objetivo de inibir a atividade de síntese proteica bacteriana – devido ao possível diagnóstico de Síndrome do Choque Tóxico Estafilocócico; introduzir tratamento empírico com enoxaparina e azitromicina – devido à suspeita de infecção por COVID-19; introduzir tratamento empírico com oseltamivir – devido à suspeita de Síndrome Gripal por infecção pelo vírus H1N1; medicá-lo com imunoglobulina intravenosa 2 g/kg e dexametasona 16 mg/kg/dia – devido a atual hipótese diagnóstica de Síndrome Inflamatória Multissistêmica secundária a infecção por COVID-19.

Paciente evolui hemodinamicamente estável até início do 6º dia de internação em leito de UTI, porém, nesta data, não tolerou a tentativa de redução de droga vasoativa, cursando com cianose de extremidades, cianose perioral, sudorese e perfusão lenificada, o que sugeria bacteremia. No mesmo dia, equipe médica recebe resultado de RT-PCR (Transcrição Reversa Seguida de Reação em Cadeia da Polimerase) negativedo para COVID-19 e negativedo para H1N1, porém o teste sorológico estava positivado para COVID – pela presença de anticorpos IgG na amostra – o que indicava infecção prévia pelo vírus, sendo optado, assim, pela transferência do paciente para leito de UTI COVID, sem previsão de alta hospitalar.

No 8º dia de internação, paciente retorna a apresentar melhora hemodinâmica, optando-se por sua extubação – procedimento ocorre sem intercorrências – e pela redução gradativa de

noradrenalina. No mesmo dia, laudo do ecocardiograma transtorácico (ECOTT), hemocultura e análise de LCR (solicitados no 2º dia de internação) são disponibilizados, evidenciando, respectivamente: ECOTT: presença de insuficiência tricúspide discreta e fração de ejeção (FE) do ventrículo esquerdo (VE) de 61%; hemocultura: negativa para *Staphylococcus aureus* e *Streptococcus pyogenes*; LCR: negativo para *Staphylococcus aureus* e *Streptococcus pyogenes*; Ao controle dos exames de imagem, nova tomografia computadorizada de tórax indica manutenção dos achados prévios, não evidenciando piora do aspecto do parênquima pulmonar em relação à última tomografia. Diante deste cenário, a hipótese diagnóstica de Síndrome do Choque Tóxico Estafilocócico é descartada.

Em seu 13º dia de internação, paciente segue hemodinamicamente estável – sem necessidade de uso de DVA – em isolamento de UTI COVID-19, com boa aceitação de dieta por via oral sem apresentar novos episódios de vômito e diarreia, oximetria de pulso obtida em ar ambiente indicando saturação adequada à retirada da ventilação mecânica invasiva – saturação de oxigênio em ar ambiente de 99% –, melhora dos parâmetros laboratoriais – com PCR em declínio progressivo, correção da hipoalbuminemia e correção da hipocalcemia – e melhora clínica expressiva – com exame físico indicando: paciente em bom estado geral, corado, hidratado, acianótico, afebril, presença de pulsos cheios e simétricos com tempo de enchimento capilar de 2 segundos (TEC = 2 seg), abdome normotenso não doloroso à palpação, extremidades não edemaciadas e ausência de lesões hiperemiadas em pele. Conduta estabelecida neste momento: alta da UTI COVID com transferência do paciente para leito de enfermaria pediátrica, monitorização e observação clínica rigorosa, retirada completa de suporte oxigenatório e esclarecimento da possibilidade de alta hospitalar dentro das próximas 72 horas à sua responsável. Principal hipótese diagnóstica neste momento: Síndrome Inflamatória Multissistêmica pós infecção por COVID-19.

Paciente permanece por mais um dia em leito de enfermaria infantil, recendo alta hospitalar em seu 14º dia de internação, sem alterações ao exame físico geral, que indicava: bom estado geral, corado, hidratado, anictérico, acianótico, afebril e estabilidade hemodinâmica sem utilização de DVA; e sem alterações ao exame físico específico dos sistemas, que indicavam: sistema nervoso central (SNC) – Glasgow 15, orientado em tempo e espaço; aparelho cardiovascular (ACV) – bulhas rítmicas normofonéticas em dois tempos sem sopros, com frequência cardíaca de 60 batimentos por minuto; aparelho respiratório (AR) – murmúrios vesiculares presentes bilateralmente, sem ruídos adventícios, sem desconforto respiratório, saturando 98% em ar ambiente, com frequência respiratória de 20 incursões respiratórias por minuto; abdome (ABD) – normotenso, com ruídos hidroaéreos adventícios presentes, sem viceromegalias e descompressão brusca negativa; trato geniturinário (TGU) – típica masculina, sem edemas; extremidades (EXT) – boa perfusão periférica, pulsos presentes cheios e simétricos, sem edema, sem cianose, com tempo de enchimento capilar de 2 segundos; pele e fâneros – íntegra, sem petéquias ou sulfusões. No dia da alta hospitalar, paciente recebe a última dose da terapia antimicrobiana e termina o tratamento anticoagulante, sendo orientado a retornar em consulta agendada ao ambulatório pediátrico do serviço em questão para seguimento clínico e controle de sua posterior evolução. Diagnóstico estabelecido no dia da alta hospitalar: Síndrome Inflamatória Multissistêmica pós infecção por COVID-19.

## DISCUSSÃO

A Síndrome Inflamatória Multissistêmica em Crianças (MIS-C) corresponde a uma patologia recém-descoberta, sendo elucidada pela 1ª vez no Reino Unido em abril de 2020. Seu primeiro relato, publicado através de dados obtidos do hospital South Thames Retrieval Service – localizado em Londres – descreveu uma coorte de oito crianças infectadas pelo SARS-CoV-2 (com semelhança clínica entre todos os oito pacientes) que necessitaram de internação em unidade de terapia intensiva e tiveram um comportamento clínico incomum caracterizado por um estado hiperinflamatório grave que se apresentava de maneira extremamente similar a outras condições que levam, também, ao comprometimento sistêmico do organismo (caracterizadas por um estado hiperinflamatório do doente) – como a Doença de Kawasaki (DK) e a Síndrome do Choque Tóxico (SCT)<sup>7</sup>.

Como exposto no caso relatado, tais doenças foram apontadas como sendo os diagnósticos diferenciais mais notórios durante a condução do paciente em seu período de hospitalização. Isto se deu pelo fato de que as características clínicas da MIS-C podem se sobrepor às apresentadas tanto na DK como na SCT, levando a um “mascaramento” diagnóstico<sup>7</sup>. Além desse fator, por ser uma patologia ainda pouco elucidada, a MIS-C passou a ser cogitada como hipótese principal apenas quando houve a possibilidade de descartar por completo o diagnóstico de Doença de Kawasaki e de Síndrome do Choque Tóxico.

Cabe destacar que para fins de elucidação diagnóstica, os critérios utilizados para confirmação de tais condições são: em casos de Doença de Kawasaki, é necessário que o paciente curse com febre persistente por pelo menos 5 dias (critério mandatório) associada a no mínimo 4 dos achados a seguir – alteração de lábios e cavidade oral (eritema e fissuras labiais e/ou hiperemia difusa de mucosa orofaríngea e/ou “língua em framboesa ou morango”), hiperemia conjuntival (bilateral, bulbar e sem exsudato), alteração de extremidades (edema de dorso de mãos e pés e/ou eritema palmar ou plantar na fase aguda doença e/ou descamação periungueal ou da área perineal na fase subaguda da doença), exantema polimorfo e linfadenopatia cervical  $\geq 1,5$  cm (geralmente unilateral)<sup>8</sup>.

Na possibilidade de Síndrome do Choque Tóxico Estafilocócico, define-se como caso confirmado o paciente que cursa com todos os achados clínicos e laboratoriais a seguir – febre ( $T \geq 38,9^\circ\text{C}$ ), exantema macular difuso e descamação (cerca de 1-2 semanas após o início do quadro, principalmente nas palmas, plantas, e dedos dos pés e das mãos), hipotensão (pressão sistólica  $\leq 90$  mmHg para adultos ou menor que o percentil 5 para a idade em crianças menores de 16 anos; queda ortostática  $\geq 15$  mmHg; tontura ou síncope ortostáticas), envolvimento de múltiplos órgãos e sistemas (3 ou mais) que podem ser de ordem gastrointestinal (vômito ou diarreia no início do quadro) ou muscular (mialgia grave ou elevação de CPK maior que 2 vezes o limite superior da normalidade) ou de mucosas (hiperemia conjuntival, vaginal ou orofaríngea) ou renal (ureia ou creatinina maiores que 2 vezes o limite superior da normalidade ou sedimento urinário com  $\geq 5$  leucócitos por campo na ausência de infecção de trato urinário) ou hepática (bilirrubinas totais, TGO ou TGP maiores que 2 vezes o limite superior da normalidade) ou hematológica (contagem de plaquetas  $\leq 100.000/\text{mm}^3$ )

ou de sistema nervoso central (desorientação ou alteração no nível de consciência sem sinais neurológicos focais quando febre e hipotensão estão ausentes ) mais resultados negativos para culturas de sangue, orofaringe ou líquido (hemocultura pode ser positiva para *Staphylococcus aureus*) e sorologias para febre maculosa, leptospirose ou sarampo negativadas<sup>9</sup>.

Já em casos de Síndrome do Choque Tóxico Estreptocócico, define-se como caso confirmado o paciente que cursa com os seguintes achados – isolamento de *Streptococcus pyogenes* de sítio normalmente estéril (sangue, líquido, líquido peritoneal ou tecido colhido por biópsia) ou de sítio não-estéril (orofaringe, escarro, vagina, sítio cirúrgico e outras lesões superficiais) mais a presença sinais clínicos de gravidade, como hipotensão (pressão sistólica  $\leq 90$  mm Hg para adultos ou menor que o percentil 5 para a idade em crianças menores de 16 anos) mais a presença de pelo menos 2 dos critérios listados a seguir – insuficiência renal (creatinina  $\geq 2$ mg/dL em adultos ou  $\geq 2$  vezes o limite superior da normalidade para a idade em crianças), coagulopatia (contagem de plaquetas  $\leq 100.000/mm^3$  ou coagulação intravascular disseminada), envolvimento hepático (bilirrubinas totais, TGO ou TGP maiores que 2 vezes o limite superior da normalidade), Síndrome do Desconforto Respiratório Agudo, exantema macular difuso (que pode descamar) e necrose de partes moles (incluindo fascíte necrosante, miosite ou gangrena)<sup>9</sup>.

Dessa forma, apesar do paciente em questão apresentar inicialmente uma série de características clínico-laboratoriais que pudessem corroborar o diagnóstico de Doença de Kawasaki ou de Síndrome do Choque Tóxico (Estafilocócico ou Estreptocócico), com o decorrer de sua internação – que culminou na possibilidade de uma investigação clínica mais minuciosa – tornou-se evidente que seu quadro não atendia todos os critérios necessários para selar, de fato, a confirmação diagnóstica de tais patologias. Com isso, a possibilidade de a MIS-C ser a condição vigente, se tornou a principal hipótese diagnóstica abordada pela equipe médica.

A realização do teste de transcrição reversa seguida de reação em cadeia da polimerase (RT-PCR) e do teste sorológico, solicitados com o intuito de detectar uma possível infecção (prévia ou atual) por COVID-19 no cenário exposto, foram mandatórios para que o diagnóstico de Síndrome Inflamatória Multissistêmica fosse estabelecido. Apesar do resultado negativo ao exame de RT-PCR, a sorologia pode confirmar a infecção prévia do paciente pelo vírus SARS-CoV-2 ao identificar anticorpos da classe IgG na amostra de sangue coletada.

Sendo assim, o caso foi classificado como um quadro de MIS-C, ao demonstrar todas as evidências necessárias para tal comprovação: paciente estava na faixa etária entre 0 a 19 anos e apresentava febre por mais de 3 dias associada a dois ou mais dos seguintes sintomas - exantema ou conjuntivite não purulenta ou sinais de inflamação mucocutânea (oral, de mãos ou pés); hipotensão ou choque; características de disfunção miocárdica, pericardite, valvulite ou anormalidades coronárias (incluindo sinais ecocardiográficos ou valores elevados de troponina/NT-proBNP); evidência de coagulopatia (por TAP, TTPA ou D-dímeros elevados); problemas gastrointestinais agudos (diarreia, vômitos ou dor abdominal); valores elevados de marcadores de inflamação (VHS, PCR ou PCT). Além de não apresentar nenhuma outra causa microbiana óbvia de inflamação (incluindo sepse bacteriana, Síndrome do Choque Tóxico Estafilocócico ou

Estreptocócico) e comprovação de infecção (atual ou prévia) por COVID-19 (RT-PCR, teste antigênico ou sorologia positiva) ou provável contato com pacientes com COVID-19<sup>10</sup>.

Cabe também destacar que a conduta terapêutica proposta para o paciente – instituída com base nos documentos e artigos científicos recém-publicados – foi decisiva para um desfecho positivo.

O tratamento de suporte à nível de internação em leito de UTI pediátrica (UTIP), o qual visava a manutenção de uma via aérea pérvia com adição de oxigênio suplementar caso necessário - estabelecendo uma pressão arterial de oxigênio e saturação adequadas – mais a correção de distúrbios hemodinâmicos, hidroeletrólíticos e acidobásicos e o controle rigoroso de débito urinário, foi essencial para a condução do caso, visto que a necessidade de internação em UTIP em quadros de MIS-C é definida pela presença de instabilidade hemodinâmica (sinais de choque, hipotensão ou arritmia), comprometimento respiratório significativo ou outras complicações potencialmente fatais<sup>11</sup>.

O uso da antibioticoterapia empírica de amplo espectro – ceftriaxone associado à vancomicina - no caso exposto é justificada pela possibilidade inicial de choque séptico ou choque tóxico<sup>11</sup>. Além disso, a adição da clindamicina ao esquema antimicrobiano prévio se fez necessária pela provável hipótese diagnóstica de Síndrome do Choque Tóxico. A clindamicina - por ser um antibiótico semissintético produzido pela substituição do grupo 7 (R)-hidroxi de um derivado da lincomicina – é capaz de se ligar à subunidade 50S dos ribossomos bacterianos, evitando, assim, a formação de uniões peptídicas, o que impede o crescimento, reprodução e liberação de toxinas indutoras da SCT<sup>11</sup>.

A imunoglobulina intravenosa (IGIV) em associação ao glicocorticoide intravenoso – sendo a metilprednisolona o corticoide de escolha – ao serem abordados em artigos recém-publicados como sendo a terapêutica mais eficiente em casos de MIS-C (11) – foram administrados corretamente assim que tal hipótese diagnóstica foi aberta, nas respectivas doses: 2 g/kg de imunoglobulina intravenosa e 16 mg/kg/dia de dexametasona.

Por fim, apesar do paciente não preencher os critérios diagnósticos para Doença de Kawasaki e não ter evidências ecocardiográficas de aneurismas coronarianos ou fração de ejeção reduzida (FE < 35%), optou-se por manter a terapia anticoagulante com enoxaparina - devido ao estado de hipercoagulabilidade com o qual este cursava – como forma de prevenir um possível evento tromboembólico<sup>12</sup>.

Sendo assim, torna-se evidente que a introdução da antibioticoterapia empírica, juntamente à administração de imunoglobulina intravenosa em associação à corticoterapia, além do tratamento de suporte de alta qualidade em leito de UTIP constituíram a base terapêutica necessária para que a recuperação do paciente fosse alcançada.

## **CONCLUSÃO**

A Síndrome Inflamatória Multissistêmica é uma condição pediátrica recente e de difícil diagnóstico. Em crianças hospitalizadas, a sua caracterização se torna ainda mais complicada pela

presença de fatores clínicos e laboratoriais que se sobrepõe a outros achados encontrados em patologias inflamatórias semelhantes. Cabe aos profissionais de saúde – principalmente aos médicos pediátricos – possuírem a capacidade de identificar casos suspeitos, estabelecendo, assim, uma investigação diagnóstica eficiente e direcionada. A confirmação de um possível quadro de MIS-C é decisiva para um desfecho clínico positivo, ao passo em que o tratamento de tal condição é altamente específico – fator determinante e diferenciador da conduta terapêutica instituída na MIS-C de outras patologias de cunho infeccioso e/ou inflamatório, como a DK e a SCT.

## REFERÊNCIAS

1. Son MBF, Friedman K. Coronavirus disease 2019 (COVID-19): Multisystem inflammatory syndrome in children (MIS-C) clinical features, evaluation, and diagnosis. 2020. [acesso em 21 de set 2020]. Disponível em: <<https://www.uptodate.com/contents/coronavirus-disease-2019-covid-19-multisystem-inflammatory-syndrome-in-children-mis-c-clinical-features-evaluation-and-diagnosis>>.
2. Rowley AH. Understanding SARS-CoV-2-related multisystem inflammatory syndrome in children. *Nature Reviews Immunology*; June 2020. [acesso em 21 set 2020]; 453–454. 2020.
3. Deville JG, Song E, Ouellette CP. Coronavirus disease 2019 (COVID-19): Clinical manifestations and diagnosis in children; 2020. [acesso em 22 out 2020]. Disponível em: <[https://www.uptodate.com/contents/coronavirus-disease-2019-covid-19-clinical-manifestations-and-diagnosis-in-children?search=pims%20ts&source=search\\_result&selectedTitle=2~92&usage\\_type=default&display\\_rank=2](https://www.uptodate.com/contents/coronavirus-disease-2019-covid-19-clinical-manifestations-and-diagnosis-in-children?search=pims%20ts&source=search_result&selectedTitle=2~92&usage_type=default&display_rank=2)>
4. Lawrensia S, Henrina J, Wijaya E, Suciadi LP, Saboe A, Cool CJ. Pediatric Inflammatory Multisystem Syndrome Temporally Associated with SARS-CoV-2: a New Challenge amid the Pandemic. 2077-2085. 2020 [acesso em 23 out 2020]. Disponível em: <<https://link.springer.com/article/10.1007/s42399-020-00602-8>>
5. Sociedade Brasileira de Pediatria, Departamento Científico de Infectologia, de Reumatologia, de Cardiologia, de Terapia Intensiva e de Emergência. Notificação obrigatória no Ministério da Saúde dos casos de síndrome inflamatória multissistêmica pediátrica (SIM-P) potencialmente associada à COVID-19. 2020. [acesso em 15 set 2020]. Disponível em: <<https://www.sbp.com.br/imprensa/detalhe/nid/notificacao-obrigatoria-no-ministerio-da-saude-dos-casos-de-sindrome-inflamatoria-multissistemica-pediatica-sim-p-potencialmente-associada-a-covid-19/>>
6. De Carvalho HT, Fioretto JR, Ribeiro CF, Laraia IO, Carpi MF. Diagnóstico e tratamento da síndrome do choque tóxico estreptocócico em unidade de terapia intensiva pediátrica: relato de caso. *Rev Bras Ter Intensiva*. 31 (4):586-591. 2019
7. Fernandez-Sarmiento J, De Souza D, Jaborninsy R, et al. Paediatric inflammatory multisystem syndrome temporally associated with COVID-19 (PIMS-TS): a narrative review and the viewpoint of the Latin American Society of Pediatric Intensive Care (SLACIP) Sepsis Committee. *BMJ Paediatr Open*. 5(1), 2021.
8. American Academy of Pediatrics. Staphylococcal infections. In: Pickering LK, Baker CJ, Kimberlin DW, Long SS, eds. *Red Book: 2009 28th ed. Report of the Committee on Infectious Diseases*. Elk Grove Village, IL: American Academy of Pediatrics; 601-15. 2006.
9. American Academy of Pediatrics. Group A streptococcal infections. In: Pickering LK, Baker CJ, Kimberlin DW, Long SS. (Eds). *Red Book: 2009 Report of the Committee on Infectious Diseases*. 28th ed. Elk Grove Village, IL: American Academy of Pediatrics; 616-28. 2009.
10. Alvim ALS, Volpato AT, Gomes EM, et al. Síndrome inflamatória multissistêmica em crianças e adolescentes com COVID-19: uma revisão de literatura. *Journal of Infection Control*. 9(3), 2020.
11. Son MBF, Friedman K. COVID-19: Multisystem inflammatory syndrome in children (MIS-C) management and outcome. UpToDate, 2022 [acesso em 15 de setembro de 2022]. Disponível em: <[https://www.uptodate.com/contents/covid-19-multisystem-inflammatory-syndrome-in-children-mis-c-management-and-outcome?sectionName=Intravenous%20immune%20globulin&topicRef=128190&anchor=H2172986250&source=see\\_inlink#H2172986250](https://www.uptodate.com/contents/covid-19-multisystem-inflammatory-syndrome-in-children-mis-c-management-and-outcome?sectionName=Intravenous%20immune%20globulin&topicRef=128190&anchor=H2172986250&source=see_inlink#H2172986250)>.

12. Klok F, Kruip MJHA, Van Der Meerc NJM, Arbouse MS, Gommers D, Kant KM, et al. Confirmation of the high cumulative incidence of thrombotic complications in critically ill ICU patients with COVID-19: an updated analysis. *Thromb Res.* 191:148-150. 2020.

*A responsabilidade de conceitos emitidos e de todos os artigos publicados caberá inteiramente aos autores.*

*Da mesma forma os autores serão responsáveis também pelas imagens, fotos e ilustrações inclusas no trabalho a ser publicado.*