



Ministério da Saúde
Secretaria de Vigilância em Saúde
Departamento de Imunização e Doenças Transmissíveis
Coordenação-Geral do Programa Nacional de Imunizações

ANEXO

NOTA DE ALERTA:

Síndrome inflamatória multissistêmica em crianças e adolescentes associada à COVID-19

Coordenação de Saúde da Criança e Aleitamento Materno – COCAM/CGCIVI/DAPES/SAPS/MS – Janini Selva Ginani

Coordenação Geral do Programa Nacional de Imunização - CGPNI/DEIDT/ /SVS/MS – Francieli Fontana Tardetti Fantinato

Sociedade Brasileira de Pediatria- Luciana Rodrigues Silva

Sociedade Brasileira de Reumatologia- José Roberto Provenza

Organização Pan Americana de Saúde/OPS/OMS

Relatores: *Marco Aurélio Palazzi Sáfadi*¹, *Clovis Artur Almeida Silva*², *Ana Goretti Kalume Maranhão*³.

1. Departamento de Pediatria. Faculdade de Ciências Médicas da Santa Casa de São Paulo. Presidente do Departamento de Infectologia da Sociedade Brasileira de Pediatria.
2. Departamento de Pediatria. Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo. Presidente do Departamento de Reumatologia da Sociedade Brasileira de Pediatria e da Comissão de Reumatologia Pediátrica da Sociedade Brasileira de Reumatologia.
3. Ministério da Saúde. Coordenação Geral do Programa Nacional de Imunizações/DEIDT/SVS/MS

Introdução:

Em dezembro de 2019 surgiu na China um novo coronavírus, denominado “severe acute respiratory syndrome coronavirus-2” (SARS-CoV-2). A doença associada ao SARS-CoV-2, denominada “coronavirus disease 2019” (COVID-19) tornou-se o mais grave problema de saúde pública desta geração, tendo sido declarada como uma pandemia, em 11 de março de 2020. Esta pandemia tem um impacto

desproporcionalmente mais grave em indivíduos acima de 60 anos de idade e em portadores de determinadas condições clínicas. Crianças e adolescentes infectados, apesar de apresentarem na grande maioria dos casos formas assintomáticas ou leves e moderadas da doença, podem desenvolver manifestações clínicas exuberantes e graves¹⁻⁴.

De fato, no final de abril, a Sociedade de Pediatria do Reino Unido emitiu um alerta aos pediatras relatando a identificação de uma nova apresentação clínica em crianças, possivelmente associada com a COVID-19, caracterizada por uma síndrome inflamatória multissistêmica com manifestações clínicas similares às observadas em crianças e adolescentes com síndrome de Kawasaki típica, Kawasaki incompleta e/ou síndrome do choque tóxico⁵. Nesta primeira série de casos do Reino Unido foram reportados 8 crianças e adolescentes (com idades que variaram de 4 a 17 anos) com esta síndrome⁶. As manifestações observadas nestes pacientes foram similares, com febre elevada e persistente (38-40°C), exantemas de apresentações variadas, conjuntivite, edema em extremidades, dor abdominal e manifestações gastrointestinais (vômitos e diarreia). Todos eles evoluíram para choque (com hipotensão arterial e taquicardia), principalmente cardiogênico e com elevações de marcadores de função miocárdica (troponina e pró-BNP). Muitos deles foram refratários à administração de volume, e necessitando o uso de drogas vasoativas (noradrenalina e milrinone) para estabilização hemodinâmica. Apesar da maior parte dos casos não apresentarem manifestações respiratórias significativas, houve a necessidade de suporte ventilatório mecânico, em 7 dos 8 pacientes. Merecem destaque ainda, o achado de derrame pleural, ascítico e pericárdico em vários casos, sugerindo comprometimento inflamatório sistêmico de serosas. Em uma das crianças houve o aparecimento de aneurisma coronariano gigante, evento este bem característico da coronarite da síndrome de Kawasaki clássica. Acidente vascular cerebral, após arritmia com choque refratário, acabou sendo responsável pela única morte registrada nesta casuística. Entre as alterações laboratoriais observou-se elevação dos valores de proteína C-reativa (PCR), procalcitonina, ferritina, triglicérides, D-dímero, assim como das enzimas marcadoras de miocardite. Todas as crianças e adolescentes descritos foram tratados com imunoglobulina endovenosa (2 g/kg) nas primeiras 24 h, além de antibioticoterapia (clindamicina e ceftriaxone) e ácido acetil salicílico em dose anti-inflamatória. Apenas duas das crianças tiveram detecção de RNA viral nas amostras de nasofaringe e lavado bronco-alveolar, sendo uma delas a criança que faleceu (a detecção de SARS-CoV-2 foi feita post-mortem)⁶.

Após o alerta do Reino Unido, Espanha, França e, mais recentemente, Estados Unidos (EUA) também identificaram a ocorrência de casos de síndrome inflamatória multissistêmica em crianças e adolescentes, potencialmente associados à COVID-19. Nos EUA foram descritos inicialmente 15 crianças e adolescentes (entre 2 e 15 anos de idade), hospitalizadas por quadros compatíveis aos descritos no Reino Unido (i.e. Kawasaki típico, Kawasaki incompleto, e/ou choque)⁷. Todos os pacientes evoluíram com febre, mais da metade apresentou exantema, dor abdominal e diarreia, sendo que as manifestações respiratórias estiveram presentes em uma menor proporção deles. Ventilação mecânica e suporte hemodinâmico foram necessários em boa parte dos casos, não tendo sido descrito nesta série de casos nenhum óbito.

Curiosamente, apenas quatro das 15 crianças e adolescentes testaram positivo para a detecção de RNA do SARS-CoV-2, sendo que algumas já apresentavam anticorpos IgG detectáveis. Outras eram negativas tanto para a detecção de RNA viral como para detecção de anticorpos, tornando ainda mais intrigante este achado e a sua relação com a COVID-19 e sugerindo que esta síndrome possa ser uma complicação tardia caracterizada por uma resposta imunológica desproporcional à infecção.

Até o presente momento, as evidências são inconclusivas em relação à causalidade da infecção pelo SRAS-CoV-2 e o aparecimento destes casos com síndrome de resposta inflamatória multissistêmica em crianças e adolescentes, sendo estabelecida apenas uma relação temporal. Entretanto, até que se tenha dados mais robustos da etiopatogênese desta síndrome inflamatória multissistêmica, os pediatras devem estar alertas para o rápido reconhecimento destes casos, possibilitando desta forma o manejo apropriado nos serviços de emergência, enfermarias e unidades de terapia intensiva. Em adultos com COVID-19, já foram descritos casos de síndrome inflamatória intensa, com a ocorrência da chamada

“cytokine storm syndrome” (síndrome tempestade de citoquinas), também conhecida como síndrome hemofagocítica ou síndrome de ativação macrófágica.

Embora esses casos descritos tragam preocupação em relação a uma característica nova da COVID-19 em crianças e adolescentes, vale ressaltar que tais ocorrências foram raras até o momento, frente ao grande número de casos com boa evolução da doença na faixa etária pediátrica, pouca gravidade e excelentes desfechos clínicos.

O Ministério da Saúde, por intermédio do Programa Nacional de Imunizações e da Coordenação de Saúde da Criança e Aleitamento Materno, assim como a Sociedade Brasileira de Pediatria, representada neste documento pelos Departamentos Científicos de Infectologia e Reumatologia, e a Sociedade Brasileira de Reumatologia, bem como a Organização Pan Americana de Saúde, reconhecem a necessidade deste alerta à comunidade pediátrica, reforçando a importância do diagnóstico e tratamento precoces.

Desta forma, ressaltam-se alguns sinais de alerta para o reconhecimento da síndrome inflamatória multissistêmica possivelmente associada a Covid-19⁸:

1. Criança ou adolescente que apresente febre persistente, provas elevadas de atividade inflamatória (PCR, procalcitonina e neutrofilia), linfopenia e evidência de disfunção única ou de múltiplos órgãos (choque, comprometimento cardíaco, respiratório, renal, gastrointestinal ou neurológico). Podem ser incluídas tanto as crianças ou adolescentes que preenchem total ou parcialmente os critérios para doença de Kawasaki;

2. Exclusão de qualquer outra causa infecciosa, incluindo sepse bacteriana, síndrome do choque tóxico estafilocócico ou estreptocócico, infecções associadas com miocardite, como por exemplo o enterovírus (a espera pelos resultados destas investigações não deve retardar o parecer de especialistas);

3. Presença de infecção atual ou recente por SARS-CoV-2 por meio de detecção do RNA viral por RT-PCR, ou sorologia positiva ou exposição à COVID-19 nas últimas quatro semanas antes do início dos sintomas.

Características adicionais estão descritas no apêndice 1.

As participações conjuntas de pediatras especialistas em infectologia, reumatologia, cardiologia e medicina intensiva devem, sempre que possível, serem solicitadas precocemente. Em razão da gravidade destes casos, o encaminhamento a centros terciários de referência deve sempre ser considerado para o melhor manejo destes casos.

Ressalta-se que pacientes com clínica e alterações laboratoriais compatíveis com síndrome de ativação macrófágica por artrite idiopática juvenil sistêmica ou lúpus eritematosos sistêmico juvenil devem ser prioritariamente hospitalizados, e o diagnóstico da COVID-19 deve ser prontamente considerado. Alguns autores sugerem dosar ferritina em todos casos hospitalizados por COVID-19. Valores elevados de ferritina (>700 ng/mL) devem sempre alertar para o possível diagnóstico de síndrome da tempestade de citocinas da COVID-19⁹.

Manejo Clínico

Abaixo descreve-se uma sugestão de manejo clínico¹⁰:

A. Abordagem terapêutica precoce:

- Uso apropriado de equipamento de proteção individual (EPI).
- Reanimação e tratamento de suporte padrão do PALS

- Antibioticoterapia empírica deve ser iniciada de acordo com os protocolos locais de sepse após coleta de hemoculturas
- Coleta de exames (hemograma com plaquetas, urina tipo 1, eletrólitos e bioquímica completa, coagulograma com fibrinogênio, D-Dímero, triglicérides, ferritina, troponina, CK, sorologias, hemocultura, urocultura, coprocultura, cultura da orofaringe, painel viral respiratório, pesquisa de SARS-CoV-2 por PCR e sorologia para SARS-CoV-2 .
- Estar alerta para a possibilidade de rápida deterioração e agravamento da inflamação (Piora da febre, deterioração cardiorrespiratória, agravamento dos sintomas gastrointestinais, aumento da hepatoesplenomegalia ou linfadenopatia, piora do exantema cutâneo, agravamento dos sintomas neurológicos, sinais laboratoriais de aumento da inflamação, citopenias no hemograma, ferritina elevada, VHS inesperadamente baixo ou em queda (sugerindo síndrome da tempestade de citocina), fibrinogênio em ascensão, TGO, TGP ou DHL em ascensão, triglicérides crescentes, D-dímeros crescentes e hiponatremia com piora da função renal).
- Monitoração cardiorrespiratória precoce, incluindo medidas de saturação de O₂ contínua, PA e ECG.
- Considere a infusão de imunoglobulina endovenosa (IGEV) e ácido acetil salicílico nos casos que preenchem critérios para síndrome de Kawasaki.
- Considerar a IGEV se preencherem os critérios para a síndrome do choque tóxico
- Monitoração rigorosa dos casos com envolvimento miocárdico (troponina e/ou pro-BNP elevadas/ ECG com alterações cardíacas e/ou anormalidades no ecocardiograma).

B. Tratamento

- Discutir precocemente com equipe de medicina intensiva pediátrica e infectologia pediátrica/imunologia/reumatologia.
- Todas as crianças e adolescentes devem ser tratadas como suspeitas de COVID-19.
- Utilizar os protocolos locais de manejo da COVID-19 suspeita ou confirmada e diretrizes para antibioticoterapia empírica.
- Para doença leve ou moderada, é recomendado tratamento de suporte.
- Se houver deterioração clínica ou doença severa, discutir transferência com equipes de terapia intensiva pediátrica.
- Terapias antivirais e imunomoduladoras só devem ser consideradas no âmbito de protocolos clínicos, e discutidas com comitês de ética locais.

Apêndice 1:

Características Clínicas e laboratoriais:

Clínicas

Todos: Febre persistente > 38.50C

Maioria: Necessidade de oxigênio; hipotensão arterial

Alguns: Dor abdominal; confusão mental (torpor e coma); conjuntivite; tosse e outros sintomas respiratórios; odinofagia; diarreia; cefaleia; linfadenopatia; alterações em membranas mucosas; edema região cervical; exantema polimórfico; edema de mãos e pés; síncope; náuseas e vômitos

Laboratoriais

Todos os pacientes descritos: Fibrinogênio reduzido; ausência de outros agentes etiológicos potenciais que não o SARS-CoV-2; PCR elevado; D-dímero elevado; ferritina elevada; hipoalbuminemia; linfopenia; neutrofilia

Alguns pacientes reportados: Lesão renal aguda; anemia; coagulopatia de consumo (como coagulação intravascular disseminada); IL-10 elevada; IL-6 elevada; proteinúria; CK elevada; DHL elevada; triglicéride elevado; marcadores de função miocárdica elevados (troponina e pro-BNP); trombocitopenia; aumento de transaminases

Imagem e Ecocardiograma

Ecocardiograma e ECG com evidências de miocardite, pleurite e/ou dilatação de artérias coronárias; raio x com infiltrados simétricos e/ou derrame pleural; ultrassonografia com sinais de colite, ileíte, linfadenite, ascite e/ou hepatoesplenomegalia; tomografia computadorizada de tórax com anormalidades de artéria coronária quando realizado com sem contraste.

Referências:

1. Safadi MAP. The intriguing features of COVID-19 in children and its impact on the pandemic. *J Pediatr (Rio J)*. 2020. doi: 10.1016/j.jped.2020.04.001.
2. Almeida FJ, Olmos RD, Oliveira DBL, Monteiro CO, Thomazelli LM, Durigon EL, Sáfadi MAP. Hematuria Associated With SARS-CoV-2 Infection in a Child. *Pediatr Infect Dis J*. 2020 May 6. doi: 10.1097/INF.0000000000002737.
3. Silva CA, Queiroz LB, Fonseca CB, Silva LE, Lourenço B, Marques HH. Spotlight for healthy and preexisting chronic diseases adolescents during COVID-19 pandemic. *Clinics (Sao Paulo)* 2020, in press.
4. Palmeira PP, Barbuto JA, Silva CA, Carneiro-Sampaio M. Why is SARS-CoV-2 infection milder among children? *Clinics (Sao Paulo)* 2020, in press.
5. Mahase E. Covid-19: concerns grow over inflammatory syndrome emerging in children. *BMJ* 2020;369:m1710 doi: 10.1136/bmj.m1710 6. Riphagen S, Gomez X, Gonzalez-Martinez C, Wilkinson N, Theocharis P. Hyperinflammatory shock in children during COVID-19 pandemic. *Lancet*. 2020. doi: 10.1016/S0140-6736(20)31094-1.
7. New York City Health Department. 2020 Health Alert #13: Pediatric Multi-System Inflammatory Syndrome Potentially Associated with COVID-19. Disponível em: <https://www1.nyc.gov/assets/doh/downloads/pdf/han/alert/2020/covid-19-pediatric-multi-system-inflammatory-syndrome.pdf>
8. CDC. Multisystem Inflammatory Syndrome in Children (MIS-C) Associated with Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). Disponível em: https://emergency.cdc.gov/han/2020/han00432.asp?deliveryName=USCDC_511-DM28431

9. Cron RQ, Chatham WW. The Rheumatologist's Role in COVID-19. J Rheumatol. 2020;47(5):639-642.

10. Royal College of Paediatrics and Child Health, 2020. Guidance: Paediatric multisystem inflammatory syndrome temporally associated with COVID-19. Disponível em: <https://www.rcpch.ac.uk/sites/default/files/2020-05/COVID-19-Paediatric-multisystem-%20inflammatory%20syndrome-20200501.pdf>

FRANCIELI FONTANA SUTILE TARDETTI FANTINATO
Coordenadora Geral do Programa Nacional de Imunizações

MARCELO YOSHITO WADA
Diretor Departamento de Imunização e Doenças Transmissíveis - Substituto

EDUARDO MARQUES MACÁRIO
Secretário de Vigilância em Saúde - Substituto



Documento assinado eletronicamente por **Francieli Fontana Sutile Tardetti Fantinato, Coordenador(a)- Geral do Programa Nacional de Imunizações**, em 19/05/2020, às 10:49, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no art. 6º, § 1º, do [Decreto nº 8.539, de 8 de outubro de 2015](#); e art. 8º, da [Portaria nº 900 de 31 de Março de 2017](#).



Documento assinado eletronicamente por **Marcelo Yoshito Wada, Diretor do Departamento de Imunização e Doenças Transmissíveis, Substituto(a)**, em 19/05/2020, às 21:09, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no art. 6º, § 1º, do [Decreto nº 8.539, de 8 de outubro de 2015](#); e art. 8º, da [Portaria nº 900 de 31 de Março de 2017](#).



Documento assinado eletronicamente por **Wanderson Kleber de Oliveira, Secretário(a) de Vigilância em Saúde**, em 20/05/2020, às 22:22, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no art. 6º, § 1º, do [Decreto nº 8.539, de 8 de outubro de 2015](#); e art. 8º, da [Portaria nº 900 de 31 de Março de 2017](#).



A autenticidade deste documento pode ser conferida no site http://sei.saude.gov.br/sei/controlador_externo.php?acao=documento_conferir&id_orgao_acesso_externo=0, informando o código verificador **0014893980** e o código CRC **EB778EAE**.

