Residência RP Pediátrica
Publicação Oficial da Sociedade Brasileira de Pediatria
ISSN-Online: 2236-6814

Data de Submissão: 11/10/2020
Data de Aprovação: 31/10/2020

ARTIGO ORIGINAL

Síndrome inflamatória multissistêmica (MIS-C) em criança após infecção por SARS-CoV-2

Multisystem inflammatory syndrome (MIS-C) in a child after SARS-CoV-2 infection

Ana Cleide Silva Souza [1], Jamile Souza Fernandes[1], Ricardo Torres Negraes[2], Luciana S. Nina de Azevedo[3]

Palavras-chave:
COVID-19,
Síndrome Inflamatória Multissistêmica,
Disfunção Miocárdica,
Crianças,
Doença de Kawasaki.

Resumo

Objetivos: A síndrome inflamatória multissistêmica é uma complicação do coronavírus 2 (SARS CoV-2) potencialmente fatal. Desde abril de 2020,[1,2] informações sobre uma síndrome semelhante à doença de Kawasaki e resposta inflamatória em crianças, associadas à síndrome respiratória aguda grave SARS-CoV-2 tem surgido, no entanto, permanecem obscuros os fatores de risco, patogênese, prognóstico e terapia específicas para este quadro, conhecido como síndrome inflamatória multissistêmica em crianças (MIS-C). A MIS-C costuma acometer crianças maiores de 5 anos de idade, predominantemente afrodescendentes, e tem maior incidência de alterações cardíacas (miocardite, valvulite, pericardite e anormalidades coronarianas)[2]. Portanto, o reconhecimento precoce é crucial, embora nenhuma diretriz de tratamento padronizada tenha sido pactuada. O objetivo deste estudo é relatar o manejo e a evolução de uma criança gravemente enferma admitida em unidade de terapia intensiva (UTI) com choque cardiogênico secundário à miocardite aguda e suspeita de infecção por SARS-CoV-2. **Relato do Caso:** Criança, 9 anos, com infecção por SARS-CoV-2, apresentando quadro inicial de doença de Kawasaki e progressão abrupta para choque vasoplégico, miocardite e síndrome de hiperinflamação, evidenciados por níveis elevados de troponina I, ferritina, proteína C-reativa (PCR), D-dímero e hipoalbuminemia (tabela 1). Evoluiu com excelente desfecho, embora tendo necessitado de suporte em ambiente de terapia intensiva. **Comentários:** Pacientes com resposta inflamatória multissistêmica associada à infecção prévia pelo SARS-CoV-2 necessitam de atenção especial e precoce quanto ao diagnóstico e à assistência médica, tanto pela rápida evolução da doença, quanto pela gravidade e extensão da mesma.

[1] Hospital Infantil Cosme e Damiao, Pediatria - Porto Velho - Rondônia - Brasil.
[2] Hospital Infantil Cosme e Damiao, Hematologia Pediátrica - Porto Velho - Rondônia - Brasil.
[3] Hospital Infantil Cosme e Damiao, Cardiologia Pediátrica - Porto Velho - Rondônia - Brasil.

Endereço para correspondência:
Ana Cleide Silva Souza.
Hospital Infantil Cosme e Damião. Rua Benedito de Souza Brito, nº 4045, Industrial. Porto Velho, RO, Brasil. CEP: 76821-260. E-mail: anacleides@hotmail.com

DOI: 10.25060/residpediatr-2021.v11n1-486

Este trabalho está licenciado sob uma Creative Commons Attribution 4.0 International License.

Keywords:
COVID-19,
Multisystem
Inflammatory Syndrome,
Myocardial Dysfunction,
Children,
Kawasaki Disease.

Abstract

Objectives: The multisystem inflammatory syndrome is a potentially fatal complication of coronavirus 2 (SARS-CoV-2). Since April 2020, information on a Kawasakis-like disease and inflammatory response in children, associated with severe acute respiratory syndrome SARS-CoV-2, has been related. It has been still unclear the risk factors, pathogenesis, prognosis, and therapy specific to this condition, known as multisystemic inflammatory syndrome in children (MIS-C). MIS-C usually affects children older than 5 years, predominantly of African descent, and has a higher incidence of cardiac changes (myocardite, valvulite, pericardite, and coronary abnormalities). Therefore, early recognition is crucial, although no standardized treatment guidelines have been agreed. The aim of this study is to report the management and evolution of a seriously ill child admitted to the intensive care unit (ICU) with cardiogenic shock secondary to acute myocarditis and suspected SARS-CoV-2 infection. **Case Report:** Child, 9 years old, with SARS-CoV-2 infection, presenting initial Kawasaki disease and abrupt progression to vasoplegic shock, myocarditis, and hyperinflammation syndrome, evidenced by high levels of troponin I, ferritin, C-reactive protein (CRP), D-dimer, and hypoalbuminemia. Evolved with an excellent outcome although the need of support at pediatric intensive care unit. **Comments:** Patients with a multisystem inflammatory response associated with previous SARS-CoV-2 infection need special and early attention regarding diagnosis and medical assistance, as for the rapid evolution of the disease as for its severity and extent.

Tabela 1. Resultados dos exames laboratoriais no período da admissão à internação na UTI.

Exames laboratoriais	D1	D3	D4	D5	D6	Valor de referência[3]
Hemoglobina	9,4	8,9	9,5	12,1	11,6	12,5-14,5 g/dL
Hematócrito	28,2	26,6	26,6	33,4	32,9	36-45%
Leucócitos	13.300	12.180	13.480	17.680	17.990	3.500-10.000/mm^3
Plaquetas	117.000	128.000	174.000	203.000	268.000	100.000-424.000/mm^3
VHS*	15					3-13mm
Ferritina		233			380,2	7,0-140 ng/dL
DHL*		175			243	115-25 UI/L
Dímero D			5.600	5.198	3.186	<500 ng/dL
Fibrinogênio			281			100-400 mg/dL
Troponina		0,02		0,02	0,02	<2,0 ng/L
CPK*		35			14	30-300 U/L
CK-MB*					15,5	<25 U/L
Creatinina	0,89	0,62	0,56	0,55	0,47	0,32-0,64 mg/dL
Uréia	46,1	33	28	17,6	16,7	8-36 mg/dL
Cloro	99	104		98,3	100,9	98-112 mmol/L
Fósforo	3,3	3		3,7	3,3	4,5-5,5 mg/dL
Sódio	130	140	136	134	132	135-145 mmol/L
Cálcio	8,1	7,56	7,51	7,4	7,63	8,8-10,8 mg/dL
Magnésio	1,4	2,1	2,5	1,9	1,5	1,6-2,4 mg/dL
Potássio	3,8	3,86	3,52	3,3	3,86	3,5-5,1 mmol/L
Albumina	2,7	2,08		2		2,9-4,7 g/dL
Ácido úrico	3,5	6				0,5-5,0 mg/dL
PCR*	6	115	90,4	45,7	26	<6,0 mg/dL
Lactato		10,4		11	21	0,5-2,0 mmol/L
TAP/RNI*		1,29				10-14”/0,8-1
TTPA*		29,3				24-40”

Legenda: *D: Dia; VHS: Velocidade de hemossedimentação; DHL: Desidrogenase láctica; CPK: Creatinofosfoquinase; CK-MB: Creatina quinase fração MB; PCR: Proteína C-reativa; TAP: Tempo de ativação da protrombina; RNI: Razão normalizada internacional; TTPA: Tempo de tromboplastina parcial ativada. Todos os testes foram realizados seguindo os protocolos descritos pelos fabricantes. Optou-se pela definição de valores de referência de acordo com idade e sexo.

INTRODUÇÃO

Em 7 de abril de 2020, nos Estados Unidos, foi relatado o primeiro caso de uma criança de 6 meses de vida com doença de Kawasaki (DK) associada à COVID-19, desde então diversos países relataram surtos da doença e casos da síndrome associando ambas[1,2]. Caracterizou-se como síndrome inflamatória multissistêmica pediátrica, temporariamente associada ao SARS-COV-2 (MIS-C) em virtude de algumas crianças terem apresentado confirmação laboratorial de infecção por SARS-CoV-2 por meio de reação em cadeia da polimerase ou sorologia[1,2].

A mesma compartilha de características clínicas e laboratoriais de diversas doenças, doença de Kawasaki, síndrome do choque tóxico, sepse bacteriana e a síndrome de ativação macrofágica[2]. Crianças e adolescentes infectados, apesar de apresentarem majoritariamente formas assintomáticas, podem desenvolver complicações clínicas exuberantes e graves[3].

A DK é uma vasculite sistêmica aguda primária, com predomínio por vasos de médio calibre, representa a principal causa de cardiopatia adquirida em crianças nos países desenvolvidos[2,3]. O quadro clínico clássico baseia-se na presença de febre por no mínimo cinco dias, associada ao mínimo de quatro dos cinco critérios estabelecidos pela *American Heart Association (AHA)*, são eles: alteração de lábios e cavidade oral, hiperemia conjuntival, alterações de extremidades, exantema polimorfo e linfadenopatia cervical ≥1,5cm, geralmente unilateral[4,5].

Casos graves de DK podem se apresentar como a síndrome do choque tóxico, definida como hipotensão sistólica sustentada ou sinais clínicos de má perfusão, sendo uma complicação potencialmente fatal, que pode ser acompanhada da síndrome de disfunção de múltiplos órgãos[6].

A definição da MIS-C nas organizações como a *Royal College of Paediatrics and Child Health*, Centro para Controle e Prevenção de Doenças e pela Organização Mundial de Saúde é baseada em seis elementos principais (Quadro 1): idade entre 0 e 19 anos, febre persistente, presença de marcadores laboratoriais de inflamação, sinais ou sintomas de disfunção orgânica, ausência de diagnóstico alternativo e relação temporal com a infecção por COVID-19 ou exposição ao patógeno[7-10].

Os achados laboratoriais demonstram elevação acentuada dos marcadores inflamatórios e distúrbios da coagulação como o D-dímero, bem como os marcadores cardíacos como a troponina-T e o proBNP (peptídeo natriurético do tipo B) sugerindo função cardíaca comprometida, estado de choque ou ambos[10]. Dentre as manifestações agudas da doença, o derrame pericárdico e miocardite com alteração de fração de ejeção do ventrículo esquerdo foram alterações mais encontradas no ecocardiograma.

A direção do tratamento da MIS-C depende do espectro da doença e aqueles que atendem aos critérios de DK, DK atípico ou com alterações nas artérias coronárias. Devem receber imunoglobulina humana intravenosa (IVIG) 2g/kg e aspirina em altas doses, visando antiagregação plaquetária[1,10]. Pode ser necessária a anticoagulação, caso ocorra elevação de D-dímero devido à hipercoagulabilidade e à formação de trombos, frequentemente observados em adultos acometidos pela COVID-19[10,11]. Choque cardiogênico e comprometimento do miocárdio podem levar a desfechos fatais. Monitoramento cardíaco vigilante, marcadores cardíacos em série e ecocardiograma (com foco na função cardíaca e nas artérias coronárias) também são cruciais[10].

O objetivo deste estudo é relatar o manejo e a evolução de uma criança gravemente enferma admitida em UTI, com choque cardiogênico secundário à miocardite aguda e suspeita de infecção por SARS-CoV-2.

RELATO DE CASO

J.E.F.L.S, 9 anos, sexo feminino, apresentou quadro de febre alta persistente (40°C), odinofagia e queda do estado geral. Procurou atendimento médico no 4º dia de sintomas,

Quadro 1. Definição de MIS-C de acordo com a Organização Mundial de Saúde.

Presença dos três critérios obrigatórios + duas das alterações citadas abaixo	
Critérios obrigatórios	- Idade 0-19 anos
	- Febre por 3 dias
	- Marcador inflamatório (VHS ou PCR ou pró-calcitonina)
Mínimo duas alterações	- Rash ou conjuntivite bilateral não purulenta ou sinais inflamatórios mucocutâneos (cavidade oral, em mãos ou pés);
	- Hipotensão ou choque;
	- Achados de disfunção cardíaca (miocárdica, pericardite, valvulite ou coronariana) - em ecocardiograma ou troponina ou NT-pró-BNP;
	- Evidência de coagulopatia (TAP, TTPA e D-dímero);
	- Sintomas gastrointestinais.
Incluindo estes fatores	- Sem outra causa evidente de inflamação, inclusive sepse bacteriana ou síndrome do choque tóxico;
	- Evidência de COVID-19 ou contato provável com indivíduo com a COVID-19.

Legenda: *VHS: Velocidade de hemossedimentação; PCR: Proteína C-reativa; NT-proBNP: Fragmento N-terminal do peptídeo natriurético tipo B; TAP: Tempo de ativação da protrombina; TTPA: Tempo de tromboplastina parcial ativada.

diagnosticada como amigdalite bacteriana e iniciado tratamento com amoxicilina. Em virtude da evolução com hiperemia conjuntival não purulenta, adenopatia cervical bilateral, edema de face e extremidades, rash cutâneo difuso e dificuldade de deambulação consequente de mialgia em membros inferiores, foi levada novamente para atendimento médico no 6º dia de evolução, sendo então internada com diagnóstico de DK. Na história pregressa, relato de diarreia e anosmia há 30 dias, com duração de 7 dias, bem como sintomas gripais nos familiares. Na ocasião, foi recomendado isolamento social, não realizada pesquisa para COVID-19.

Ao exame físico na admissão, a paciente apresentava-se afebril, com fácies de sofrimento agudo, regular estado geral, prostrada, hipocorada, hidratada, anictérica, acianótica, eupneica, com boa perfusão periférica e rash cutâneo difuso. Irritada, consciente e responsiva, escala de coma de Glasgow 15, sem sinais de déficits motores, sem sinais de irritação meníngea. Hiperemia conjuntival bilateral associada a edema periorbitário, adenopatia cervical bilateral palpável, fibroelástica, não aderida a planos profundos, de aproximadamente 3cm. Ao exame cardiorrespiratório e abdominal não apresentava alterações dignas de nota. Edema dorsal de mãos e pés.

Exames apresentaram pesquisa de COVID-19 positivo (IgM e IgG). Ecoscopia com derrame pericárdico (DP) leve, insuficiência tricúspide leve (IT), com pressão sistólica em artéria pulmonar (PSAP) 20mmHg e insuficiência mitral discreta (IM).

Por apresentar cinco dos seis critérios diagnósticos da DK, foi iniciado tratamento com IVIG em dose única e AAS em dose inflamatória no primeiro dia de internação. Evoluiu com melhora dos picos febris e do estado geral; porém, manteve-se taquicárdica em repouso e com taquipneia leve. Novo ecocardiograma evidenciou dilatação das câmaras cardíacas, IT importante com PSAP 40mmg, disfunção sistólica do ventrículo esquerdo de grau leve - fração de ejeção (FE) 47%, diâmetro da artéria coronária esquerda (ACE) 2,4mm e direita (ACD) 2mm (valor de referência: ACE 2,4mm/ACD 2,1mm). Em virtude do quadro de miocardite, a paciente foi transferida para leito de unidade de terapia intensiva (UTI). Iniciado milrinone, ceftriaxone e furosemida. Seguiu hemodinamicamente estável, porém apresentando pressões arteriais limítrofes, iniciada adrenalina contínua e clexane. O terceiro ecocardiograma apresentou melhora da FE para 58% às custas de droga vasoativa, DP leve, ACD 2mm, ACE 3mm (Z escore normal).

Novos exames mostraram marcadores de necrose miocárdica sem alterações, D-dímero e fibrinogênio alterados (tabela 2). Em virtude da apresentação de D-dímero elevado foi alterada a dose de clexane. Ecoscopia evidenciou FE: 69%, IT moderada,

Tabela 2. Resultados dos exames laboratoriais no período de internação em enfermaria.

Exames laboratoriais	D6	D7	D8	D9	D11	Valor de referência[3]
Hemoglobina	11,6		11,6	11,6	12,2	12,5-14,5 g/dL
Hematócrito	32,9		35,6	40,1	39,5	36-45%
Leucócitos	17.990		14.460	13.610	8.900	3.500-10.000/mm^3
Plaquetas	268.000		370.000	501.000	529.000	100.000-424.000/mm^3
Ferritina	380,2		287,7		190	7,0-140 ng/dL
DHL*	243					115-25 UI/L
Dímero D	3.186	2.872	2.341	1.566		<500 ng/dL
Troponina	0,02		0,01			<2,0 ng/L
CPK*	14		18	10		30-300 U/L
CK-MB*	15,5	14	8	15,1		<25 U/L
Albumina		2,86				3,5-4,7 g/dL
Creatinina	0,47	0,51	0,39		0,47	0,32-0,64 mg/dL
Uréia	16,7	11,4	18,5		33,8	8-36 mg/dL
Cloro	100,9	99,3	104,7			98-112 mmol/L
Fósforo	3,3	4,19	3,4	5	4,6	4,5-5,5 mg/dL
Sódio	132	130	135	136	134	135-145 mmol/L
Cálcio	7,63	8	8,01	8,93	8,3	8,8-10,8 mg/dL
Magnésio	1,5	1,52	2,1	2,6	1,8	1,6-2,4 mg/dL
Potássio	3,86	4,11	4,72	5,36	5,1	3,5-5,1 mmol/L
Albumina		2,86	2,89	3,32		2,9-4,7 g/dL
PCR*	26	15,31	11,6	7	<6,0	<6,0 mg/dL
Lactato	21	9	14			0,5-2,0 mmol/L
TAP/RNI*				1,17		10-14”/$0,8^{-1}$
TTPA*				32,2	41	24-40”

Legenda: *D: Dia; VHS: Velocidade de hemossedimentação; DHL: Desidrogenase láctica; CPK: Creatinofosfoquinase; CK-MB: Creatina quinase fração MB; PCR: Proteína C-reativa; TAP: Tempo de ativação da protrombina; RNI: Razão normalizada internacional; TTPA: Tempo de tromboplastina parcial ativada. Todos os testes foram realizados seguindo os protocolos descritos pelos fabricantes. Optou-se pela definição de valores de referência de acordo com idade e sexo.

PSAP 35mmHg, IM discreta e DP leve. Neste momento, a paciente estava em tratamento somente com milrinone.

Em virtude de melhora clínica, da função cardíaca, dos níveis pressóricos e da estabilidade hemodinâmica, a paciente teve alta da UTI após 5 dias de IVIG, seguiu em acompanhamento em enfermaria, para atingir parâmetros de alta, o que aconteceu no 12° dia pós-internação, com orientação para seguimento clínico no ambulatório de cardiologia.

No acompanhamento ambulatorial, o ECG evidenciou alteração de repolarização precoce, cintilografia de perfusão miocárdica sem sinais de isquemia e com função ventricular esquerda preservada FE 76%.

Neste estudo, descrevemos o caso de MIS-C em criança previamente hígida, com infecção por SARS-CoV-2, com evolução para excelente desfecho, mesmo tendo necessitado de suporte em ambiente de terapia intensiva.

DISCUSSÃO

A forma clínica apresentada neste relato foi de um quadro semelhante à síndrome do choque da DK, a qual resulta tanto da disfunção miocárdica quanto da diminuição da resistência vascular periférica, geralmente exigindo ressuscitação com fluido intravenoso, infusão de agente inotrópico e vasoativo em UTI. Esta, no entanto, pode mimetizar a síndrome do choque tóxico, justificando o uso sistemático de antibióticos, observado neste relato e na literatura[12,13].

A fisiopatologia da síndrome do choque da DK permanece obscura. Um alto nível de citocinas pró-inflamatórias circulantes pode contribuir para o componente distributivo. De fato, é associada a altos níveis de IL-6, proteína C-reativa (PCR) e procalcitonina. Em nosso estudo, observamos níveis elevados de PCR, confirmando os dados apresentados nesta série[12].

Segundo um estudo observacional prospectivo, realizado por Toubiana et al. (2020)[12], no qual foi avaliada a possível associação temporal com a infecção por SARS-CoV-2 em um grupo de 21 crianças e adolescentes com características da DK internadas, observou-se que a duração média entre estes sintomas e o início dos sinais e sintomas da DK foi de 45 dias (variação de 18 a 79) e idade média na apresentação foi de 7,9 anos (variação 3,7-16,6) e derrame pericárdico ocorreu em 10 pacientes (48%)[12].

De acordo com estudo dirigido por Grimaud et al. (2020)[14], cujo objetivo foi descrever a evolução temporal de 20 crianças gravemente enfermas admitidas em UTI com choque cardiogênico secundário à miocardite aguda e suspeita de infecção por SARS-CoV-2, mostrou-se que além da disfunção sistólica miocárdica aguda, todas as crianças apresentavam hipotensão e 15 apresentavam sinais clínicos de vasoplegia, todas receberam IVIG nos primeiros 2 dias de internação e tiveram alta com recuperação completa da função sistólica cardíaca e diminuição substancial dos biomarcadores inflamatórios após o tratamento.

Whittaker et al. (2020)[15], fornece evidências de que parece haver 3 padrões de doença entre crianças hospitalizadas com MIS-C. Um grupo de crianças apresentou febre persistente e níveis elevados de marcadores inflamatórios, porém sem características de DK, choque ou falência de órgãos. O segundo grupo preencheu os critérios de diagnóstico para DK. O terceiro apresentou choque e evidências clínicas, ecocardiográficas e laboratoriais de lesão miocárdica[12].

Diante do exposto em relação aos estudos citados, observa-se que os dados aqui apresentados são consistentes com achados descritos. Reforçando assim a hipótese de uma doença pós-infecciosa do SARS-CoV-2[14,15].

Estudos de evidências clínicas ainda são escassos em crianças. As manifestações cardíacas são recorrentes, incluindo envolvimento miocárdico e artérias coronárias e precisam ser reconhecidos e controlados. O seguimento clínico é necessário, devido ao prognóstico pouco claro e ao risco do curso da manifestação cardíaca. Diante do exposto, torna-se cada vez mais importante que seja adotada uma estrutura consolidada universal para reconhecer a progressão em estágios da doença MIS-C.

REFERÊNCIAS

1. Riphagen S, Gomez X, Gonzalez-Martinez C, Wilkinson N, Theocharis P. Hyperinflammatory shock in children during COVID-19 pandemic. Lancet. 2020 May 23;395(10237):1607-1608. doi: 10.1016/S0140-6736(20)31094-1. Epub 2020 May 7. PMID: 32386565; PMCID: PMC7204765.
2. Campos LR, Cardoso TM, Martinez JCFF, Almeida RG, Silva RM, Fonseca AR, et al. Síndrome inflamatória multissistêmica pediátrica (MIS-C) temporariamente associada ao SARS-CoV-2. Resid Pediatr. 2020;10(2):1-6 DOI: 10.25060/residpediatr-2020.v10n2-348
3. Gold Analisa Diagnóstica[homepage on the Internet]. Valores de referência pediátricos. Belo Horizonte (MG): Gold Analisa Diagnóstica [cited 2020 Out 17]. Available from: Available from: http://www.goldanalisa.com.br/arquivos/%7BD401AF49-4193-4C42-99CD-E552F6E2F7C2%7D_Valores_de_Referencia_Pediatrico[1].pdf
4. Sociedade Brasileira de Pediatria (SBP). Documento Científico do Departamento Científico de Reumatologia. Doença de Kawasaki [Internet]. Rio de Janeiro (RJ): SBP; 2019; [acesso [acesso em 20 de outubro de 2020]. Disponível em: https://www.sbp.com.br/fileadmin/user_upload/_22196c-DocCient_-_Doenca_de_Kawasaki.pdf
5. McCrindle BW, Rowley AH, Newburger JW, Burns JC, Bolger AF, Gewitz M, et al E; American Heart Association Rheumatic Fever, Endocarditis, and Kawasaki Disease Committee of the Council on Cardiovascular Disease in the Young; Council on Cardiovascular and Stroke Nursing; Council on Cardiovascular Surgery and Anesthesia; and Council on Epidemiology and Prevention. Diagnosis, Treatment, and Long-Term Management of Kawasaki Disease: A Scientific Statement for Health Professionals From the American Heart Association. Circulation. 2017 Apr 25;135(17):e927-e999. doi: 10.1161/CIR.0000000000000484. Epub 2017 Mar 29. Erratum in: Circulation. 2019 Jul 30;140(5):e181-e184. PMID: 28356445.
6. Panupattanapong S, Brooks EB. New spectrum of COVID-19 manifestations in children: Kawasaki-like syndrome and hyperinflammatory response. Cleve Clin J Med [Internet]. Accessed 2020 out 20; [Epub ahead of print]. DOI: https://doi.org/10.3949/ccjm.87a.ccc039
7. Royal College of Paediatrics and Child Health [homepage on the Internet]. Guidance: Paediatric multisystem inflammatory syndrome temporally associated with COVID-19. London: RCPCH. 2020; [acesso em 20 de outubro de 2020]. Disponível em: https://www.rcpch.ac.uk/resources/guidance-paediatric-multisystem-inflammatory-syndrome-temporally-associated-covid-19-pims.
8. Sociedade Brasileira de Pediatria (SBP). Documento cientifico: síndrome inflamatória multissistêmica em crianças e adolescentes provavelmente associada à COVID-19: uma apresentação aguda, grave e potencialmente fatal [Internet]. Rio de Janeiro (RJ): SBP; 2020; [acesso em 2020 Out 20]. Disponível em: https://www.sbp.com.br/fileadmin/user_upload/22532d-NA_Sindr_Inflamat_Multissistemica_associada_COVID19.pdf

9. Centers for Disease Control and Prevention. Emergency preparedness and response: health alert network. Published May 14, 2020. Disponível em: emergency.cdc.gov/han/ 2020/han00432.asp (accessed Out 20, 2020).
10. World Health Organization. Multisystem inflammatory syndrome in children and adolescents with COVID-19. Published May 15, 2020. www.who.int/publicationsdetail/multisystem-inflammatory-syndrome-in-children-and-adolescents-withcovid-19(accessed Out 20, 2020).
11. Klok FA, Kruip MJHA, Van der Meer NJM, Arbous MS, Gommers DAMPJ, Kant KM, et al. Incidence of thrombotic complications in critically ill ICU patients with COVID-19. Thromb Res. 2020 Jul;191:145-147. doi: 10.1016/j.thromres.2020.04.013. Epub 2020 Apr 10. PMID: 32291094; PMCID: PMC7146714.
12. Toubiana J, Poirault C, Corsia A, Bajolle F, Fourgeaud J, Angoulvant F, et al. S. Kawasaki-like multisystem inflammatory syndrome in children during the covid-19 pandemic in Paris, France: prospective observational study. BMJ. 2020 Jun 3;369:m2094. doi: 10.1136/bmj.m2094. PMID: 32493739; PMCID: PMC7500538.
13. Li Y, Zheng Q, Zou L, et al. Kawasaki disease shock syndrome: clinical features and possible use of IL-6, IL-10 and IFN-γ as biomarkers for early recognition. Pediatric Rheumatology Online Journal. January 2019; 17 (1): 1. DOI: 10.1186 / s12969-018-0303-4.
14. Grimaud M, Starck J, Levy M, Marais C, Chareyre J, Khraiche D, et al. Acute myocarditis and emerging multisystemic inflammatory disease after SARS-CoV-2 infection in critically ill children. Ann Intensive Care. June 1, 2020; 10 (1): 69. doi: 10.1186 / s13613-020-00690-8. PMID: 32488505; PMCID: PMC7266128.
15. Whittaker E, Bamford A, Kenny J, Kaforou M, Jones CE, Shah P, et al. PIMS-TS Study Group and Euclids and Perform Consortia. Clinical Characteristics of 58 Children With a Pediatric Inflammatory Multisystem Syndrome Temporally Associated With SARS-CoV-2. JAMA. 2020 Jul 21;324(3):259-269. doi: 10.1001/jama.2020.10369. PMID: 32511692; PMCID: PMC7281356.