

Artigo

SÍNDROME INFLAMATÓRIA MULTISSISTÊMICA EM CRIANÇAS (MIS-C)
ASSOCIADA AO COVID-19: UMA REVISÃO INTEGRATIVA

MULTISYSTEM INFLAMMATORY SYNDROME IN CHILDREN (MIS-C)
ASSOCIATED WITH COVID-19: A INTEGRATIVE REVIEW

Iara Maria Oliveira de Carvalho¹
Isadora Oliveira de Carvalho²
Bruna Raquel Gomes de Oliveira³
Denise Teixeira Lima⁴
Ellen Souza da Costa⁵
Natália Bitu Pinto⁶

RESUMO - Introdução: A Síndrome inflamatória multissistêmica em crianças (MIS-C) é caracterizada por um quadro de inflamação multissistêmica, semelhante à Doença de Kawasaki, uma vasculite rara que pode causar sequelas graves e permanentes, como aneurisma de artéria coronária. Essa síndrome parece se desenvolver cerca de 3-6 semanas após a infecção por COVID-19, e desde que foi descoberta, já afetou cerca de 2.045 crianças no Brasil até abril de 2023, com um percentual de 6,99 de letalidade. Entretanto, por ser um cenário recente, as pesquisas nessa área, incluindo dados epidemiológicos e fisiopatológicos, ainda estão em andamento. **Objetivo:** O presente trabalho objetivou contemplar os conhecimentos sobre a epidemiologia e a fisiopatologia da MIS-C em comparação com a DK. **Metodologia:** Se trata de uma revisão integrativa da literatura a partir da busca por artigos utilizando os descritores “MIS-C”, “Kawasaki

¹ Graduanda em Medicina pela UFCG.

² Biomédica graduada e pós-graduada em Hematologia Clínica pela Unileão. Mestre e Doutoranda em Ciências Fisiológicas pela UECE.

³ Médica graduada pela UNIFSM, Médica de família e comunidade pela Escola de Saúde Pública da Paraíba, Pós-graduada em MFC pelo Hospital Israelita Albert Einstein.

⁴ Médica graduada pela UNIFSM, Pós-graduada em MFC pelo Hospital Israelita Albert Einstein.

⁵ Graduada em Odontologia pela UFRN. Graduanda em Medicina pela UFCG.

⁶ Farmacêutica, Mestre e Doutora em Farmacologia pela UFC. Docente da UFCG. E-mail: nataliabit@gmail.com



Artigo

disease”, “Epidemiology” e “Pathology” nas bases de dados PubMed e Biblioteca Virtual em Saúde (BVS), nos idiomas inglês e português, publicados nos últimos 5 anos.

Resultados: Todos os artigos selecionados foram publicados em periódicos internacionais, sendo três estudos de coorte multicêntricos retrospectivos e quatro ensaios clínicos não randomizados e não controlados. O estudo mais recente foi publicado no ano de 2022 e o mais antigo em 2020. **Considerações finais:** Com base nas evidências apresentadas, conclui-se que tanto a MIS-C como a DK são mais prevalentes em pacientes do sexo masculino e de etnia negra não-hispânica, com diferença da idade média entre eles, que é de 9 anos para MIS-C e de 3 anos para DK. Tanto DK quanto MIS-C têm assinaturas pró-inflamatórias amplas, mas aumentos específicos de IL-1, IL-2 e IL-6 na DK, e presença discrepante de IL-10, IFN γ e TNF α em pacientes com MIS-C. Há presença de autoanticorpos anti-endoglina em ambos. A principal teoria que explica a fisiopatologia da MIS-C é a de desregulação imune após a infecção pelo SARS-CoV-2 (causada por Th17). Entretanto, a fisiopatologia da DK ainda é incerta. Estudos adicionais são necessários para que a diferenciação entre as duas doenças seja feita corretamente, auxiliando no desenvolvimento de diagnóstico e tratamento mais eficazes.

Palavras-chave: SIM-P; síndrome de Kawasaki; epidemiologia; patologia.

ABSTRACT - Introduction: Multisystem Inflammatory Syndrome in Children (MIS-C) is characterized by a condition of multisystem inflammation, similar to Kawasaki disease, a rare vasculitis that can cause severe and permanent sequelae, such as coronary artery aneurysm. This syndrome seems to develop about 3-6 weeks after infection with COVID-19, and since it was discovered, it has already affected about 2,045 children in Brazil until April 2023, with a mortality rate of 6.99. However, because this is a recent scenario, research in this area, including epidemiological and pathophysiological data, is still ongoing. **Objective:** This study aimed to contemplate the knowledge about the epidemiology and pathophysiology of MIS-C in comparison with KD. **Methodology:** This is an integrative literature review based on a search for articles using the keywords "MIS-C", "Kawasaki disease", "Epidemiology" and "Pathology" in the PubMed and Virtual Health Library databases, in English and Portuguese, published in the last 5 years. **Results:** All selected articles were published in international journals, three retrospective multicenter cohort studies and four non-randomized and non-controlled clinical trials.



SÍNDROME INFLAMATÓRIA MULTISSISTÊMICA EM CRIANÇAS (MIS-C) ASSOCIADA AO COVID-19: UMA REVISÃO INTEGRATIVA

DOI: 10.29327/213319.23.5-6

Páginas 90 a 107

Artigo

The most recent study was published in 2022 and the oldest in 2020. **Final considerations:** Based on the evidence presented, it is concluded that both MIS-C and KD are more prevalent in male and black patients non-hispanic, with a mean age difference between them, which is 9 years for MIS-C and 3 years for DK. Both DK and MIS-C have broad pro-inflammatory signatures, but specific increases in IL-1, IL-2 and IL-6 in DK, and discrepant presence of IL-10, IFN γ and TNF α in patients with MIS-C. There is presence of anti-endoglin autoantibodies in both. The main theory that explains the pathophysiology of MIS-C is that of immune dysregulation after infection with SARS-CoV-2 (caused by Th17). However, the pathophysiology of KD is still uncertain. Further studies are needed so that the differentiation between the two diseases is correctly made, helping to develop a more effective diagnosis and treatment.

Keywords: MIS-C; Kawasaki disease; epidemiology; pathology.

INTRODUÇÃO

Em dezembro de 2019, diversos casos de síndrome respiratória aguda grave foram relatados em Wuhan, na China, e um novo vírus, denominado coronavírus 2 (SARS-CoV-2) foi apontado como responsável. Desde então, uma pandemia global se instalou e os esforços por entender melhor essa nova cepa e sua fisiopatologia foram intensificados, visto que a nova doença, nomeada de COVID-19, estaria afetando não apenas o sistema respiratório, mas diversos outros órgãos de forma grave (FOLGA; KARPENKO; GRYGIEL-GÓRNIAK, 2022). No início, os estudos e as pesquisas que avaliavam essas alterações ainda eram insuficientes, principalmente em crianças. Nelas, o curso clínico da doença parecia ser mais brando que nos adultos, afetando apenas 8% das crianças (BUKULMEZ, 2021).

Por volta de maio de 2020, começaram a identificar que algumas crianças infectadas pelo novo coronavírus estavam apresentando um quadro de inflamação multissistêmica, semelhante à Síndrome de Kawasaki, que parecia se desenvolver cerca de 3-6 semanas após a infecção, e não durante a fase clínica (JIANG et al., 2020). A Síndrome ou Doença de Kawasaki (DK) é uma vasculite sistêmica rara que costuma afetar crianças menores de 5 anos de idade; e diferente do quadro simples de COVID-19 conhecido à época, um quadro símile à essa vasculite pode causar sequelas graves e



SÍNDROME INFLAMATÓRIA MULTISSISTÊMICA EM CRIANÇAS (MIS-C) ASSOCIADA AO COVID-19: UMA REVISÃO INTEGRATIVA

DOI: 10.29327/213319.23.5-6

Páginas 90 a 107

Artigo

permanentes, como aneurisma de artéria coronária, que se rompido leva à formação de trombose e infarto do miocárdio (XU; CHEN; WENG, 2020).

Com o avanço das pesquisas, observaram que a infecção pelo SARS-CoV-2 gera um aumento e acúmulo de células inflamatórias junto ao endotélio, levando à inflamação, lesão e disfunção endotelial, o que poderia estar causando o desenvolvimento da doença de Kawasaki (XU; CHEN; WENG, 2020). Mais à frente, percebeu-se que essa hiperinflamação causada pelo novo coronavírus poderia estar dissociada da DK, com um conjunto de sintomas ainda mais amplo e ainda não totalmente conhecido, perfazendo o que seria chamado posteriormente de Síndrome inflamatória multissistêmica em crianças (MIS-C) (YASUHARA et al., 2021).

À partir de então, busca-se entender melhor a ligação epidemiológica e fisiopatológica entre a DK e a MIS-C, que já afetou 2.045 crianças no Brasil até abril de 2023, com um percentual de 6,99 de letalidade (BRASIL, 2023), a fim de consolidar conduta e terapêutica efetiva direcionada para cada caso. Sendo assim, por ser um cenário recente, as pesquisas nessa área ainda estão em andamento, sendo necessário a união das informações já disponíveis para um melhor entendimento dos conhecimentos científicos que possuímos até o momento. Esta revisão relata, então, a epidemiologia e a fisiopatologia da MIS-C em comparação com a DK. Destaca, ainda, a necessidade de estudos futuros para documentar estratégias de tratamento novas e mais eficazes em pacientes pediátricos diagnosticados com MIS-C.

METODOLOGIA

Trata-se de uma revisão integrativa da literatura. A construção desse tipo de estudo se fundamenta em seis etapas: elaboração de uma pergunta norteadora, busca na literatura com base em critérios de inclusão e exclusão, coleta de dados, análise crítica dos estudos incluídos, discussão dos resultados e apresentação da revisão (SOUZA; SILVA; CARVALHO, 2010).

A pesquisa foi elaborada a partir do seguinte questionamento: “O que se sabe sobre a epidemiologia e a fisiopatologia da MIS-C e o que a difere da DK?”. No intuito de responder à pergunta norteadora, a busca pelos artigos foi realizada utilizando os descritores “MIS-C”, “Kawasaki disease”, “Epidemiology” e “Pathology” combinados



SÍNDROME INFLAMATÓRIA MULTISSISTÊMICA EM CRIANÇAS (MIS-C) ASSOCIADA AO COVID-19: UMA REVISÃO INTEGRATIVA

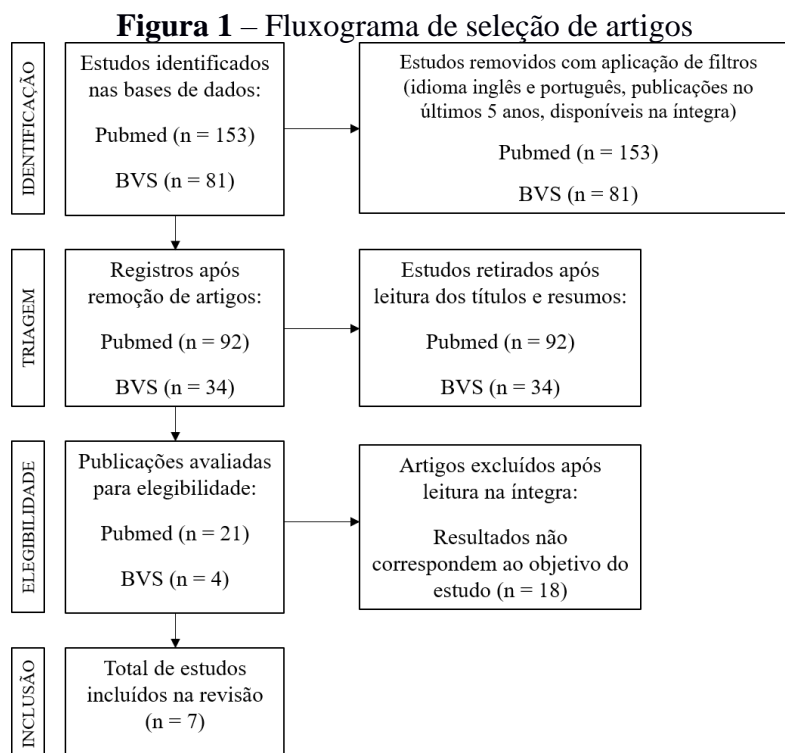
DOI: 10.29327/213319.23.5-6

Páginas 90 a 107

Artigo

de diferentes formas com o operador booleano "AND" nas bases de dados PubMed e Biblioteca Virtual em Saúde (BVS).

Foram incluídos artigos publicados nos últimos 5 anos, nos idiomas português e inglês, com textos completos. Foram excluídas publicações repetidas, em outros idiomas, artigos não disponíveis na íntegra e que não contemplam os objetivos traçados. A seleção dos artigos se deu a partir das fases de identificação, triagem, elegibilidade e inclusão, de acordo com o fluxograma PRISMA 2020 (PAGE et al., 2022) (Figura 1).



Fonte: Elaborada pelos autores.



Artigo

RESULTADOS

Todos os artigos selecionados foram publicados em periódicos internacionais, sendo três estudos de coorte multicêntricos retrospectivos e quatro ensaios clínicos não randomizados e não controlados. O estudo mais recente foi publicado no ano de 2022 e o mais antigo em 2020. A Tabela 1 consiste no instrumento utilizado para extração dos dados e apresenta uma síntese dos artigos selecionados, de acordo com título do artigo, autores, ano de publicação, periódico, delineamento do estudo, principais resultados e conclusão.

Tabela 1 – Síntese dos artigos selecionados para pesquisa.

Título	Autores, ano de publicação e periódico	Delineamento	Principais resultados	Conclusão
Distinguindo a Síndrome Inflamatória Multissistêmica em Crianças de COVID-19, Doença de Kawasaki e Síndrome do Choque Tóxico	GODFRED-CATO et al., 2022. The Pediatric infectious disease journal.	Estudo de coorte multicêntrico retrospectivo	O sexo masculino correspondeu à 63,1% dos pacientes com MIS-C, 65,3% dos com DK e 39,2% dos com COVID-19. A mediana da idade dos pacientes com MIS-C, DK e COVID-19 foram respectivamente 9, 3 e 15 anos. Com relação à etnia dos pacientes, os	Pacientes do sexo masculino, na faixa etária dos 9 anos e negros hispânicos estão mais propensos a desenvolver MIS-C.



Artigo

			negros hispânicos foram a maioria nos três grupos.	
Distinguindo a síndrome inflamatória multissistêmica associada ao COVID-19 em crianças da doença de Kawasaki: desenvolvimento de critérios preliminares com base nos dados do estudo de coorte multicêntrico retrospectivo	KOSTIK et al., 2021. <i>Frontiers in Pediatrics</i> .	Estudo de coorte multicêntrico retrospectivo	A média da idade dos pacientes com MIS-C foi de 8.9 anos, e a de DK foi de 2.8 anos. O sexo masculino foi a maioria nos dois grupos, representando 62.5% dos pacientes com MIS-C e 53.7% dos pacientes com DK.	No geral, pacientes com MIS-C tem idade superior a pacientes com DK. O sexo masculino foi o mais acometido.
Características clínicas de 58 crianças com síndrome multissistêmica inflamatória pediátrica associada temporariamente ao SARS-CoV-2	WHITTAKER, et al., 2020. <i>Jama</i>	Estudo de coorte multicêntrico retrospectivo	A idade média foi de 9 anos (IQR, 5,7-14; variação, 3 meses-17 anos), 20 eram meninas (34%) e 38 (66%) eram meninos; 40 (69%) eram de raça negra ou asiática.	Pacientes com MIS-C tiveram idade média de 9 anos, maioria masculina e negros ou asiáticos.



Temas em Saúde

Volume 23, Número 5

ISSN 2447-2131

João Pessoa, 2023

Artigo

Mapeamento da Inflamação Sistêmica e Respostas de Anticorpos na Síndrome Inflamatória Multissistêmica em Crianças (MIS-C)	GRUBER et al., 2020. Cell	Ensaio clínico não randomizado e não controlado	Os perfis imunológicos de nove casos de MIS-C foram estudados. Elevações em quimiocinas únicas e citocinas (incluindo IL-17A, CD40 e IL-6) parecem distinguir pacientes MIS-C de pacientes pediátricos com COVID-19. Também foi encontrado um autoanticorpo específico para Endoglin (anti-endoglina plasmática), na amostra de pacientes.	A fisiopatologia do MIS-C está associada a autoanticorpos e a ativação de citocinas inflamatórias específicas, como IL-17A, CD40 e IL-6, que o distingue de outras doenças inflamatórias.
O perfil imunológico profundo de MIS-C demonstra ativação imune marcada, mas transitória, em	VELLA et al., 2021. Science immunology.	Ensaio clínico não randomizado e não controlado	Em comparação com o COVID-19 pediátrico, as células T CD8+ CX3CR1+ em MIS-C foram marcadamente mais ativadas e	Células T CD8+ estão aumentadas em crianças com MIS-C, com níveis mais altos de CX3CR1,



SÍNDROME INFLAMATÓRIA MULTISSISTÊMICA EM CRIANÇAS (MIS-C) ASSOCIADA AO COVID-19: UMA REVISÃO INTEGRATIVA

DOI: 10.29327/213319.23.5-6

Páginas 90 a 107

Artigo

comparação com COVID-19 adulto e pediátrico			uma proporção substancialment e maior. O grau de ativação e proliferação nas células T CD8+ CX3CR1+ no MIS-C sugeriu um papel potencial para o aumento das interações vasculares das células T CD8+ no MIS-C em comparação com o COVID-19 pediátrico.	estando diretamente relacionados à lesão endotelial na doença.
Síndrome inflamatória multissistêmica em crianças e COVID-19 são apresentações distintas de SARS-CoV-2	DIORIO et al., 2020. The Journal of clinical investigation	Ensaio clínico não randomizado e não controlado	Dentro dos perfis de citocinas associados ao grupo MIS-C, elevações particularmente acentuadas em IL-10 foram vistas.	A IL-10 está acentuada em pacientes com MIS-C.
Semelhanças e diferenças entre a imunopatogênes e da síndrome inflamatória	ESTEVE-SOLE et al., 2021. The Journal of clinical investigation	Ensaio clínico não randomizado e não controlado	Um subgrupo de pacientes com MIS-C mostrou um aumento mais pronunciado nas	O MIS-C está relacionado a um aumento de IFN- γ .



Artigo

multissistêmica pediátrica relacionada à COVID-19 e a doença de Kawasaki			citocinas relacionadas ao IFN- γ e uma tendência a um distúrbio multissistêmico mais grave (“verdadeiro” ou clássico MIS- C) versus “tipo KD”.	
--	--	--	---	--

Fonte: Elaborada pelos autores.

Dados epidemiológicos

De acordo com o estudo realizado por pesquisadores do Centro de Controle e Prevenção de Doenças (CDC) dos Estados Unidos em abril de 2022, em menores de 21 anos, observou-se que 63% dos pacientes hospitalizados com diagnóstico de MIS-C eram do sexo masculino, embora esse sexo representasse apenas 39% dos hospitalizados por COVID-19. Por outro lado, esse percentual é semelhante ao de hospitalizados por DK, que foram 65% (GODFRED-CATO et al., 2022). Esses dados coincidem com outro estudo de coorte retrospectivo realizado na Rússia por KOSTIK et al., 2021, em que 62,5% dos pacientes hospitalizados por MIS-C e 53,7% dos pacientes com DK eram do sexo masculino, demonstrando que o sexo masculino pode estar mais propenso a desenvolver estados de hiperinflamação.

Com relação à idade, o CDC observou que a mediana desse dado nos pacientes hospitalizados por MIS-C (9 anos) era mais baixa que a dos pacientes com COVID-19 (15 anos) e mais alta que a dos pacientes com DK (3 anos) (GODFRED-CATO et al., 2022). A idade média de 9 anos para MIS-C coincide com o que foi encontrado por WHITTAKER, et al., 2020 na Inglaterra, e corrobora com estudos anteriores sobre a DK, já sendo bem estabelecido na literatura que essa doença afeta predominantemente lactentes e crianças pequenas, com 80% dos pacientes tendo menos de 5 anos de idade (FOLGA; KARPENKO; GRYGIEL-GÓRNIK, 2022). Sendo assim, e considerando



SÍNDROME INFLAMATÓRIA MULTISSISTÊMICA EM CRIANÇAS (MIS-C) ASSOCIADA AO COVID-19: UMA REVISÃO INTEGRATIVA

DOI: 10.29327/213319.23.5-6

Páginas 90 a 107

Artigo

que os estudos da CDC e de Whittaker observaram apenas pacientes hospitalizados, ou seja, casos com quadro mais complicado, a idade média de 15 anos descrita acima para pacientes com COVID-19 pode corroborar a ideia de que crianças mais novas não costumam desenvolver quadros mais graves da doença, e sim crianças com idade mais próxima da fase adulta, diferente da MIS-C, que afeta crianças na faixa dos 9 anos de idade. O que nos leva a considerar que a gravidade da doença prévia pelo COVID-19 não está relacionada à gravidade do MIS-C desenvolvido posteriormente.

Já observando a etnia, foi visto pelo CDC que negros não hispânicos eram a maioria tanto nos internados por COVID-19 (35%), MIS-C (44%) e DK (58%). Seguindo a ordem, brancos não hispânicos e asiáticos não hispânicos ficaram respectivamente em segundo e terceiro lugares em todos os 3 grupos; entretanto, os asiáticos não hispânicos estando muito mais propensos à DK (13%) do que à MIS-C (2%) e COVID-19 (1%) (GODFRED-CATO et al., 2022). Questiona-se, então, se há algum fator genético que predispõe as crianças de etnia negra a maiores complicações, ou se há relação com as disparidades socioeconômicas afetando preditores sociais de saúde, como moradia, seguro e finanças, e predispondo essas crianças a maiores riscos de desenvolver infecções mais graves por COVID-19 e suas complicações, como a MIS-C.

Há uma mudança curiosa que deve ser pontuada na epidemiologia da DK após a pandemia de COVID-19, que foi a queda na incidência da doença em países onde a taxa de DK costumava ser bem mais alta. Um estudo de coorte retrospectivo realizado por Iio et al. em Koobe, uma cidade do Japão, demonstrou que a incidência de DK em crianças de 0 a 4 anos diminuiu 53% em 2020 em comparação com a incidência média nessa mesma faixa etária de 2016 a 2019. Além disso, o início do declínio da incidência de KD nesta população coincidiu com um surto de COVID-19 em Kobe (IIO et al., 2021). Um estudo semelhante na Coreia do Sul apresentou uma queda ainda maior na incidência da doença após as medidas de intervenções não farmacológicas (como distanciamento social e uso obrigatório de máscaras), chegando a 60% de decréscimo (KANG et al., 2021). Essa informação corrobora a ideia de que a etiologia – ainda desconhecida – da DK seja infecciosa, visto que coincide com a queda na incidência de outras doenças infecciosas que também ocorreu durante a pandemia de COVID-19, como a gripe por influenza, por exemplo (DHANASEKARAN et al., 2022). Por outro lado, os critérios diagnósticos da MIS-C se confundem e se sobrepõem aos da DK, fazendo com que durante a pandemia, grande parte dos pacientes que fechariam critérios, pelo menos parciais, para diagnóstico



Artigo

de DK fossem tratados como pacientes portadores de MIS-C (FOLGA; KARPENKO; GRYGIEL-GÓRNIAK, 2022), o que pode ter afetado os dados de incidência da doença.

Mecanismos fisiopatológicos

O SARS-Cov-2 é um vírus da família dos coronavírus, um grupo já conhecido há muito tempo e já bem estudado. Sendo assim, por mais que esse novo vírus possa ter suas particularidades, parte da resposta imune já conhecida das infecções causadas pelos coronavírus se repete, e é útil para entender a infecção atual pelo SARS-CoV-2 e suas complicações, mesmo em crianças, que parecem ter a mesma resposta fisiopatológica que os adultos (BUKULMEZ, 2021).

Evidências recentes indicam que a enzima conversora de angiotensina II (ECA2) funciona como um receptor celular para o vírus SARS-CoV-2, assim como no restante da família dos coronavírus (ZHOU et al., 2020). O vírus adentra no organismo pela via respiratória, através dos cílios apicais, onde não somente irão entrar em contato com os macrófagos para dar início à resposta inata e adaptativa, mas também vão encontrar os receptores ECA2, que irão reconhecer e se ligar às proteínas S do vírus. Este usará os ribossomos da célula hospedeira para replicar poliproteínas próprias, material que será utilizado para formação de novos vírus, que ganharão a corrente sanguínea e disseminarão a infecção pelo restante do organismo (HUANG et al., 2020). Durante esse processo, o epitélio da mucosa brônquica e as células epiteliais alveolares são danificados, causando os sintomas de pneumonia que conhecemos na COVID-19, e, conseqüentemente, órgãos que possuem a enzima ECA2, como coração, rins e vasos sanguíneos, também estarão suscetíveis aos efeitos do coronavírus, podendo levar a lesões múltiplas dos órgãos (NI et al., 2020).

A fisiopatologia da COVID-19 em crianças descrita acima está diretamente relacionada à fisiopatologia do MIS-C. Embora ainda esteja em estudo, tudo indica que o processo da Síndrome inflamatória multissistêmica em crianças tem início com a infecção assintomática ou levemente sintomática pelo SARS-CoV-2, seguida da ativação de macrófagos e estimulação de linfócitos T-helper (LIN et al., 2023). Porém, acredita-se haver uma resposta imune distorcida em relação à reação T helper 17 (Th17) no estágio convalescente da COVID-19. Isso, por sua vez, leva à liberação (exagerada) de citocinas, com mais estimulação de macrófagos, neutrófilos e monócitos, juntamente com a ativação de linfócitos B e células plasmáticas, e conseqüente hiperprodução de anticorpos



SÍNDROME INFLAMATÓRIA MULTISSISTÊMICA EM CRIANÇAS (MIS-C) ASSOCIADA AO COVID-19: UMA REVISÃO INTEGRATIVA

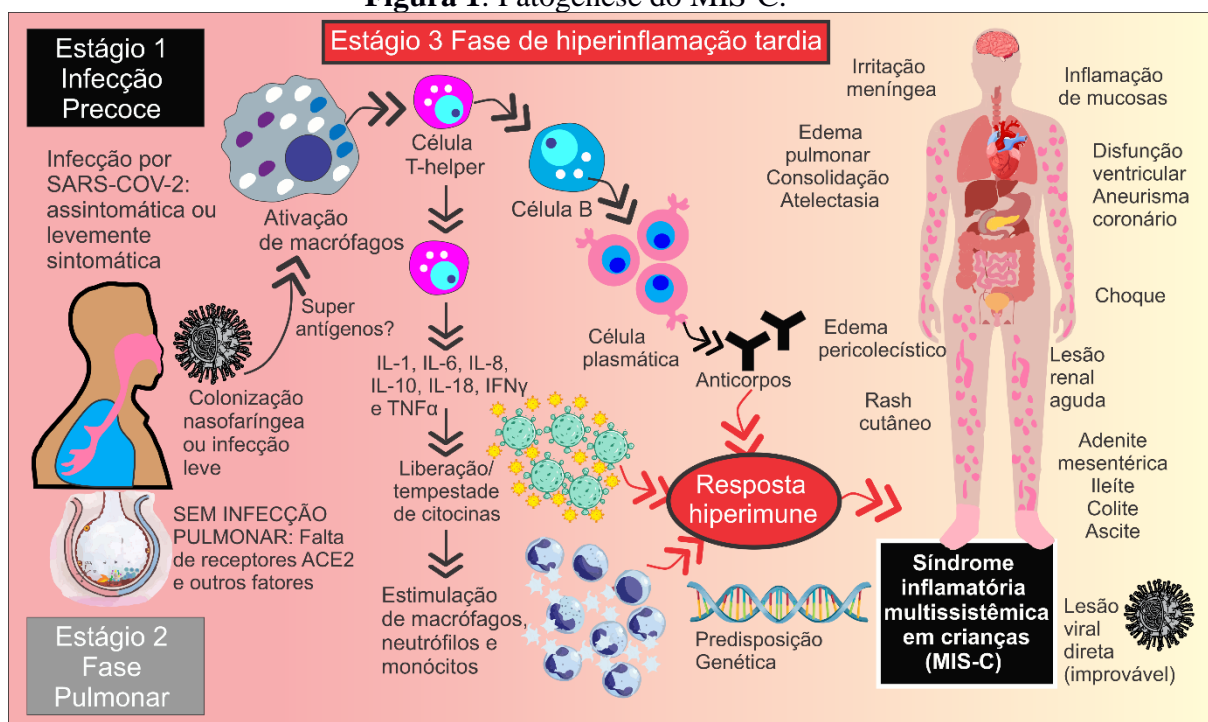
DOI: 10.29327/213319.23.5-6

Páginas 90 a 107

Artigo

específicos levando à uma resposta hiperimune (ESTEVE-SOLE et al., 2021). Além disso, células T ativadas foram encontradas na circulação periférica, especialmente células T CD8+ não virgens, expressando níveis mais elevados de CX3CR1, que é um receptor de aprimoramento do endotélio vascular. Essas células T CD8 estariam então relacionadas à lesão desse endotélio, e desempenhariam um papel importante na fisiopatologia da doença (VELLA et al., 2021) (Figura 1).

Figura 1: Patogênese do MIS-C.



Fonte: Elaborada pelos autores.

Verificou-se que uma infinidade de citocinas está elevada durante a MIS-C, assim como na infecção pelo coronavírus, com perfis semelhantes, tendo participação de IL-1 β , IL-1RA, IL-6, IL-8, IL-10, IL-17, IL-18, IFN γ e TNF α (LIN et al., 2023). Alguns estudos também identificaram aumento em proteínas complemento (VELLA; ROWLEY, 2021).



Artigo

Embora as contribuições relativas dessas citocinas ainda não estejam claras, um estudo realizado por Gruber et al., 2020, identificou concentrações particularmente elevadas de IFN γ , IL-10 e TNF α em pacientes com MIS-C, insinuando que essas citocinas podem ter papéis importantes na patogênese da doença. Esse estudo corrobora com o que foi encontrado por Diorio et al., 2020, em que elevações particularmente acentuadas em IL-10 foram encontradas no grupo de pacientes com MIS-C, sendo diferentes dos perfis de citocinas relatados anteriormente na DK, que tendem a estar associados a elevações leves de IL-1, IL-2 e IL-6. Outro estudo realizado por Esteve-Sole et al., 2021, sugere que existem dois grupos clínicos de pacientes com MIS-C: um semelhante à DK, com perfis de citocinas semelhantes, e o verdadeiro MIS-C, que estaria apoiado na ação de IFN- γ , configurando quadro de inflamação mais grave do que o primeiro grupo.

No estudo realizado por Gruber, foi ainda encontrado nos pacientes com MIS-C um autoanticorpo específico para Endoglin (anti-endogлина plasmática), uma glicoproteína expressa no endotélio, mas percebeu-se que esse autoanticorpo também estava presente em um grupo de pacientes com DK, sugerindo que sua presença pode não ser causal, mas sim um efeito de dano vascular que ambas as doenças causam (GRUBER et al., 2020).

É importante destacar que a etiologia e a patogênese da DK ainda são bastante obscuras. A principal teoria para sua patogênese é que um agente infeccioso ainda desconhecido leva à ativação do sistema imunológico em uma criança geneticamente suscetível, desencadeando uma cascata inflamatória com ativação dos braços inato e adaptativo do sistema imunológico, que resulta na liberação de várias citocinas pró-inflamatórias e formação de antígenos específicos (RIFE; GEDALIA, 2020). Estudos anteriores tentaram implicar outros coronavírus humanos como a etiologia da KD, mas estudos posteriores não confirmaram essa associação (NAKRA et al., 2020). Tentaram ainda associar à etiologia da DK um aparente desvio do receptor de células T sugestivo de superantígeno, que foi questionado após ampla discussão científica (GORELIK, 2021). À seguir, uma tabela que reúne as principais características da fisiopatologia da MIS-C em relação à DK discutidas neste artigo (tabela 2):



Artigo

Tabela 2 – Fisiopatologia MIS-C x DK.

MIS-C	DK
Resposta imune distorcida em relação à reação T helper 17 (Th17) e liberação (exagerada) de citocinas	Aparente desvio do receptor de células T sugestivo de superantígeno (questionado)
Presença de células T CD8+ não virgens, expressando níveis mais elevados de CX3CR1	Não descrito na literatura
IFN γ , IL-10 e TNF α principalmente	IL-1, IL-2, IL-6 principalmente
Autoanticorpo específico para Endoglin presente	Autoanticorpo específico para Endoglin presente

Fonte: Elaborada pelos autores.

CONSIDERAÇÕES FINAIS

Com base nas evidências apresentadas, conclui-se que tanto a Síndrome Inflamatória Multissistêmica em Crianças como a DK são mais prevalentes em pacientes do sexo masculino e de etnia negra não-hispânica, com diferença, entretanto da idade média entre eles, que costuma ser de 9 anos para os pacientes com MIS-C e de 3 anos para os pacientes com DK.

Podemos perceber, também, que tanto DK quanto MIS-C têm assinaturas pró-inflamatórias amplas, mas aumentos específicos de IL-1, IL-2 e IL-6 na DK, e presença discrepante de IL-10, IFN γ e TNF α em pacientes com MIS-C. Outra característica compartilhada inclui a presença de autoanticorpos contra antígenos de células endoteliais (como a anti-endoglina). A principal teoria que explica a fisiopatologia da MIS-C é a de desregulação imune após a infecção pelo SARS-CoV-2 (causada por Th17). Entretanto, a fisiopatologia da DK ainda é incerta. Percebe-se que há uma dificuldade em diferir os casos de MIS-C dos de DK, causando confusão nas fisiopatologias entre as duas, e dificultando o estabelecimento do quadro fisiopatológico ainda mal delineado de ambas as doenças. São necessários mais estudos para que a diferenciação entre as duas doenças seja feita corretamente, auxiliando no desenvolvimento de diagnóstico e tratamento mais eficazes.



Artigo

REFERÊNCIAS

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. **BOLETIM EPIDEMIOLÓGICO ESPECIAL: COVID-19**. Brasília: Ministério da Saúde, 2023.

BUKULMEZ, Hulya. Current understanding of multisystem inflammatory syndrome (MIS-C) following COVID-19 and its distinction from Kawasaki disease. **Current rheumatology reports**, v. 23, p. 1-11, 2021.

DHANASEKARAN, Vijaykrishna et al. Human seasonal influenza under COVID-19 and the potential consequences of influenza lineage elimination. **Nature communications**, v. 13, n. 1, p. 1721, 2022.

DIORIO, Caroline et al. Multisystem inflammatory syndrome in children and COVID-19 are distinct presentations of SARS-CoV-2. **The Journal of clinical investigation**, v. 130, n. 11, p. 5967-5975, 2020.

ESTEVE-SOLE, Ana et al. Similarities and differences between the immunopathogenesis of COVID-19-related pediatric multisystem inflammatory syndrome and Kawasaki disease. **The Journal of clinical investigation**, v. 131, n. 6, 2021.

FOLGA, Barbara Anna; KARPENKO, Corrinna Jade; GRYGIEL-GÓRNIAK, Bogna. SARS-CoV-2 infection in the context of Kawasaki disease and multisystem inflammatory syndrome in children. **Medical Microbiology and Immunology**, p. 1-10, 2022.

GODFRED-CATO, Shana et al. Distinguishing multisystem inflammatory syndrome in children from COVID-19, Kawasaki disease and toxic shock syndrome. **The Pediatric infectious disease journal**, v. 41, n. 4, p. 315, 2022.

GORELIK, Mark. Learning about Kawasaki disease from COVID-19 and the multisystem inflammatory syndrome in children. **Current Opinion in Pediatrics**, v. 33, n. 6, p. 603, 2021.



SÍNDROME INFLAMATÓRIA MULTISSISTÊMICA EM CRIANÇAS (MIS-C) ASSOCIADA AO COVID-19: UMA REVISÃO INTEGRATIVA

DOI: 10.29327/213319.23.5-6

Páginas 90 a 107

Artigo

GRUBER, Conor N. et al. Mapping systemic inflammation and antibody responses in multisystem inflammatory syndrome in children (MIS-C). **Cell**, v. 183, n. 4, p. 982-995. e14, 2020.

HUANG, Jiansheng et al. Pharmacological therapeutics targeting RNA-dependent RNA polymerase, proteinase and spike protein: from mechanistic studies to clinical trials for COVID-19. **Journal of clinical medicine**, v. 9, n. 4, p. 1131, 2020.

IIO, Kyohei et al. Incidence of Kawasaki disease before and during the COVID-19 pandemic: a retrospective cohort study in Japan. **BMJ paediatrics open**, v. 5, n. 1, 2021.

JIANG, Li et al. COVID-19 and multisystem inflammatory syndrome in children and adolescents. **The Lancet Infectious Diseases**, v. 20, n. 11, p. e276-e288, 2020.

KANG, Ji-Man et al. Reduction in Kawasaki disease after nonpharmaceutical interventions in the COVID-19 era: a nationwide observational study in Korea. **Circulation**, v. 143, n. 25, p. 2508-2510, 2021.

KOSTIK, Mikhail M. et al. Distinguishing between multisystem inflammatory syndrome, associated with COVID-19 in children and the Kawasaki disease: development of preliminary criteria based on the data of the retrospective Multicenter Cohort Study. **Frontiers in Pediatrics**, v. 9, p. 787353, 2021.

LIN, Justin et al. Emerging Insights into the Pathophysiology of Multi-system Inflammatory Syndrome in Children Associated with COVID-19. **Canadian Journal of Cardiology**, 2023.

NAKRA, Natasha A. et al. Multi-system inflammatory syndrome in children (MIS-C) following SARS-CoV-2 infection: review of clinical presentation, hypothetical pathogenesis, and proposed management. **Children**, v. 7, n. 7, p. 69, 2020.



SÍNDROME INFLAMATÓRIA MULTISSISTÊMICA EM CRIANÇAS (MIS-C) ASSOCIADA AO COVID-19: UMA REVISÃO INTEGRATIVA

DOI: 10.29327/213319.23.5-6

Páginas 90 a 107

Artigo

NI, Wentao et al. Role of angiotensin-converting enzyme 2 (ACE2) in COVID-19. **Critical Care**, v. 24, n. 1, p. 1-10, 2020.

PAGE, Matthew J. et al. A declaração PRISMA 2020: diretriz atualizada para relatar revisões sistemáticas. **Revista Panamericana de Salud Pública**, v. 46, n. 12, p. e112, 28 dez. 2022.

RIFE, Eileen; GEDALIA, Abraham. Kawasaki disease: an update. **Current Rheumatology Reports**, v. 22, p. 1-10, 2020.

SOUZA, Marcela T.; SILVA, Michelly D.; CARVALHO, Rachel. Revisão integrativa: o que é e como fazer. **Einstein**, São Paulo, v. 8, n. 1, p. 102-106, 8 jun. 2010.

VELLA, Laura A. et al. Deep immune profiling of MIS-C demonstrates marked but transient immune activation compared with adult and pediatric COVID-19. **Science immunology**, v. 6, n. 57, p. eabf7570, 2021.

WHITTAKER, Elizabeth et al. Clinical characteristics of 58 children with a pediatric inflammatory multisystem syndrome temporally associated with SARS-CoV-2. **Jama**, v. 324, n. 3, p. 259-269, 2020.

XU, Suowen; CHEN, Mingwu; WENG, Jianping. COVID-19 and Kawasaki disease in children. **Pharmacological research**, v. 159, p. 104951, 2020.

YASUHARA, Jun et al. COVID-19 and multisystem inflammatory syndrome in children: A systematic review and meta-analysis. **Pediatric pulmonology**, v. 56, n. 5, p. 837-848, 2021.

ZHOU, Peng et al. A pneumonia outbreak associated with a new coronavirus of probable bat origin. **Nature**, v. 579, n. 7798, p. 270-273, 2020.



SÍNDROME INFLAMATÓRIA MULTISSISTÊMICA EM CRIANÇAS (MIS-C) ASSOCIADA AO COVID-19: UMA REVISÃO INTEGRATIVA

DOI: 10.29327/213319.23.5-6

Páginas 90 a 107