

Tratamento e desfecho dos casos de Síndrome Inflamatória Multissistêmica em Crianças acompanhadas em um hospital Universitário de referência do Rio de Janeiro

Treatment and outcome of cases of Multisystem Inflammatory Syndrome in children followed up at a reference university hospital in Rio de Janeiro

Tratamiento y evolución de casos de Síndrome Inflamatorio Multisistémico en niños seguidos en un hospital universitario de referencia en Río de Janeiro

Recebido: 29/07/2022 | Revisado: 09/08/2022 | Aceito: 13/08/2022 | Publicado: 21/08/2022

Lidiane Gomes da Cunha

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5174-5526>
Universidade Federal do Rio de Janeiro, Brasil
E-mail: lcunha80@hotmail.com

Alice Ramos Oliveira da Silva

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6037-8206>
Universidade Federal do Rio de Janeiro, Brasil
E-mail: aliceramosoliveiradasilva@gmail.com

Luciane Cruz Lopes

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3684-3275>
Universidade de Sorocaba, Brasil
E-mail: Luciane.lopes@prof.uniso.br

Rodrigo Moulin Silva

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5371-8652>
Universidade do Estado do Rio de Janeiro, Brasil
Hospital Universitário Pedro Ernesto, Brasil
E-mail: rodrigomoulin@terra.com.br

Ana Tereza Antunes Monteiro de Souza

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5047-6080>
Universidade do Estado do Rio de Janeiro, Brasil
Hospital Universitário Pedro Ernesto, Brasil
E-mail: ana.antunes@cardiol.br

Raquel de Seixas Zeitel

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6750-7282>
Universidade do Estado do Rio de Janeiro, Brasil
Hospital Universitário Pedro Ernesto, Brasil
E-mail: raquelzeitel56@gmail.com

Elisângela da Costa Lima

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0101-790X>
Universidade Federal do Rio de Janeiro, Brasil
E-mail: eclima.ufjf@gmail.com

Resumo

A Síndrome Inflamatória Multissistêmica em Crianças (MIS-C) é uma doença rara e grave, associada ao vírus SARS-CoV-2. As manifestações clínicas são variadas e as evidências sobre tratamento farmacológico ainda são limitadas, sendo observado o uso de medicamentos anti-inflamatórios e imunomoduladores. [Objetivo] Descrever características clínicas, laboratoriais e tratamento farmacológico de um grupo de crianças com MIS-C. [Método] Estudo de casos de crianças e adolescentes com MIS-C internadas em hospital universitário entre abril e dezembro de 2020. O diagnóstico e caracterização considerou os critérios descritos pela Organização Mundial da Saúde. As crianças foram acompanhadas desde sua entrada no hospital até os primeiros três meses após a alta. [Resultados] Doze crianças foram incluídas no estudo e onze demandaram cuidados em Unidade de Terapia Intensiva Pediátrica (UTIP). A mediana de idade foi igual a oito anos. Oito crianças eram do sexo masculino e oito eram declaradas como pretas ou pardas. Todos os pacientes apresentaram febre. Outros achados relacionaram-se a dor abdominal (oito crianças); erupção cutânea (sete); conjuntivite (seis); vômitos e diarreia (quatro). Entre os pacientes internados na UTIP, cinco necessitaram de ventilação mecânica. Todos receberam antibioticoterapia. A imunoglobulina intravenosa foi utilizada em onze (91,7%) crianças. O uso de enoxaparina, ácido acetilsalicílico e metilprednisolona ocorreu em onze, dez e oito pacientes, respectivamente. Todas as crianças evoluíram bem após alta. [Conclusão] Nesta amostra, houve predomínio do sexo masculino e da raça

negra/parda. A boa evolução clínica, laboratorial e ecocardiográfica com alta hospitalar e durante o primeiro trimestre de acompanhamento levanta hipóteses favoráveis sobre os tratamentos instituídos.

Palavras-chave: Pediatria; Doença grave; Infecção por SARS-CoV-2; UTI pediátrica; OMS; Imunoglobulina intravenosa.

Abstract

Multisystem Inflammatory Syndrome in Children (MIS-C) is a rare and serious disease associated with the SARS-CoV-2 virus. Clinical manifestations are varied, and evidence of pharmacological treatment is still limited, with the use of anti-inflammatory and immunomodulatory drugs being observed. [Objective] To describe clinical, laboratory, and pharmacological features of a group of children with MIS-C. [Method] Case study of children and adolescents with MIS-C admitted to a university hospital between April and December 2020. The diagnosis and characterization considered the criteria described by the World Health Organization. We followed the children from hospital admission until the first three months after discharge. [Results] Twelve children were included in the study, and eleven required admission in a Pediatric Intensive Care Unit (PICU). The median age was eight years. Eight children were male, and eight were declared to be black or brown. All patients had a fever. Other findings were related to abdominal pain (eight children); rash (seven); conjunctivitis (six); vomiting and diarrhea (four). Among the patients admitted to the PICU, five required mechanical ventilation. All received antibiotic therapy. Intravenous immunoglobulin was used in eleven (91.7%) children. The enoxaparin, acetylsalicylic acid and methylprednisolone utilization occurred in eleven, ten, and eight patients, respectively. All children improved after discharge. [Conclusion] There was a predominance of males and black/brown race in this sample. The good clinical, laboratory and echocardiographic evolution with hospital discharge and during the first trimester of follow-up raises favorable hypotheses about the treatments instituted.

Keywords: Pediatrics; Serious illness; SARS-CoV-2 infection; Pediatric ICU; WHO; Intravenous immunoglobulin.

Resumen

El síndrome inflamatorio multisistémico en niños (MIS-C) es una enfermedad rara y grave asociada con el virus SARS-CoV-2. Las manifestaciones clínicas son variadas y la evidencia sobre el tratamiento farmacológico aún es limitada, observándose el uso de fármacos antiinflamatorios e inmunomoduladores. [Objetivo] Describir las características clínicas, de laboratorio y farmacológicas de un grupo de niños con MIS-C. [Método] Estudio de caso de niños y adolescentes con MIS-C ingresados en un hospital universitario entre abril y diciembre de 2020. El diagnóstico y caracterización consideró los criterios descritos por la Organización Mundial de la Salud. Los niños fueron seguidos desde su ingreso al hospital hasta los primeros tres meses después del alta. [Resultados] Doce niños fueron incluidos en el estudio y once requirieron atención en una Unidad de Cuidados Intensivos Pediátricos (UTIP). La mediana de edad fue de ocho años. Ocho niños eran varones y ocho fueron declarados negros o morenos. Todos los pacientes tenían fiebre. Otros hallazgos se relacionaron con dolor abdominal (ocho niños); erupción (siete); conjuntivitis (seis); vómitos y diarrea (cuatro). Entre los pacientes ingresados en la UCIP, cinco requirieron ventilación mecánica. Todos recibieron terapia antibiótica. Se utilizó inmunoglobulina intravenosa en once (91,7%) niños. El uso de enoxaparina, ácido acetilsalicílico y metilprednisolona ocurrió en once, diez y ocho pacientes, respectivamente. Todos los niños evolucionaron bien después del alta. [Conclusión] En esta muestra hubo predominio del sexo masculino y de la raza negra/parda. La buena evolución clínica, analítica y ecocardiográfica al alta hospitalaria y durante el primer trimestre de seguimiento plantea hipótesis favorables sobre los tratamientos instaurados.

Palabras clave: Pediatría; Enfermedad grave; Infección por SARS-CoV-2; UCI pediátrica; OMS; Inmunoglobulina intravenosa.

1. Introdução

A Síndrome Inflamatória Multissistêmica em Crianças (MIS-C) é uma nova e rara manifestação clínica associada à infecção pelo SARS-CoV-2 (Ministério da Saúde, 2022), relatada por diversos países desde abril de 2020 (Dufort et al., 2020; Feldstein et al., 2020; Whittaker et al., 2020). Até maio de 2022, foram registrados 8.210 pacientes com MIS-C (sendo 68 óbitos – 0,83%) nos Estados Unidos da América (EUA) (Centers for Disease Control and Prevention, 2020). No Brasil, houve 1.751 casos, com 115 óbitos (6,6%), sendo 104 casos (e cinco óbitos) notificados na cidade do Rio de Janeiro (Ministério da Saúde, 2022).

Inicialmente considerada uma forma atípica da Doença de Kawasaki (DK) (Verdoni et al., 2020), a MIS-C foi reconhecida como uma doença distinta pelos achados específicos (eventos gastrointestinais, choque e coagulopatias) (Verdoni et al., 2020; Whittaker et al., 2020), prevalência de crianças africanas ou hispânicas, com idade acima de sete anos e elevação acentuada de marcadores inflamatórios e cardíacos (Henderson et al., 2021; Jiang et al., 2020). A MIS-C afeta vários órgãos,

especialmente o coração, podendo levar a dano celular miocárdico, envolvimento da artéria coronária e sequelas persistentes (Jiang et al., 2020).

Um dos principais medicamentos utilizados para essa síndrome é a imunoglobulina intravenosa (IGIV) (Antúnez-Montes et al., 2021; Capone et al., 2020; Dufort et al., 2020; Feldstein et al., 2020; Godfred-Cato et al., 2020; Penner et al., 2021; Verdoni et al., 2020; Whittaker et al., 2020), devido à similaridade inicial com a DK (Licciardi et al., 2021; McArdle et al., 2021). Outros medicamentos como infliximabe, tocilizumabe e anakinra também são utilizados, mas o acesso é restrito em países de baixa e média renda (Jiang et al., 2020). Anti-inflamatórios esteroides associados à IGIV em pacientes com quadros graves de MIS-C, mostraram-se efetivos (Asociación Española de Pediatría, 2021; Henderson et al., 2021). Enoxaparina (Capone et al., 2020; Feldstein et al., 2020; Godfred-Cato et al., 2020; Henderson et al., 2021; Penner et al., 2021), Ácido Acetil Salicílico (AAS) (Henderson et al., 2021), assim como os antimicrobianos (Sociedade Brasileira de Pediatria, 2020), também tiveram o uso relatado.

Inexistem diretrizes clínicas baseadas em evidências mundiais robustas (McArdle et al., 2021; Ouldali et al., 2021), de forma que as recomendações terapêuticas se baseiam em escassos estudos observacionais (World Health Organization, 2021). Dada a necessidade de mais informações sobre o tratamento e sequelas da MIS-C (Asociación Española de Pediatría, 2021; Henderson et al., 2021; Jiang et al., 2020; Relvas-Brandt et al., 2021; World Health Organization, 2021), este estudo objetivou contribuir com mais informações sobre a evolução clínica, laboratorial e o tratamento empregado em crianças acompanhadas em um hospital universitário de referência na cidade do Rio de Janeiro, desde sua entrada no hospital e até três meses após a alta hospitalar.

2. Metodologia

Desenho, local de estudo e critérios de elegibilidade (inclusão e exclusão)

Foi realizado um estudo descritivo incluindo todos os pacientes pediátricos internados para tratamento de infecção por SARS-CoV-2 em um hospital universitário brasileiro (Hospital Universitário Pedro Ernesto - HUPE - Rio de Janeiro), entre 01 de abril de 2020 e 31 de dezembro de 2020 (Murad et al., 2018).

Foram excluídos os casos não classificados como MIS-C, conforme os critérios da Organização Mundial de Saúde (OMS), descritos abaixo. O monitoramento brasileiro da incidência de MIS-C foi iniciado em julho de 2020 (Ministério da Saúde, 2022), e o HUPE integrou a força-tarefa de superação da pandemia por Covid-19, como um dos hospitais de referência.

Coleta de dados

Os registros médicos dos pacientes incluídos (prescrições e evoluções médicas, resultados dos exames e os resumos de alta) foram verificados no Sistema de Registro Eletrônico de Saúde (MV SoulMV® - versão SMA-PEP.2020.003.12). As notas de admissão e os documentos de transferência, incluindo cartas de transferência e cópias das notas médicas do hospital de referência, quando disponíveis, também foram revisados.

Registros laboratoriais de admissão e pré-alta hospitalar, incluindo os marcadores de inflamação (Proteína C-Reativa - PCR, Velocidade de Hemossedimentação - VHS, Fibrinogênio e Ferritina), de disfunção cardíaca (Troponina e Peptídeo Natriurético tipo B - pró-BNP), entre outros exames, além de exames de imagem, como radiografia de tórax, ecocardiograma e ultrassonografia foram considerados (Verdoni et al., 2020). A demanda por ventilação mecânica (variável dicotômica), o tempo de uso (variável contínua expressa em dias), e quaisquer outros dados sobre procedimentos invasivos necessários foram extraídos de um banco de dados do serviço de fisioterapia e terapia intensiva, também informatizado e atualizado nos prontuários. O envolvimento cardiovascular foi analisado por exames clínicos, laboratoriais e de imagem (Feldstein et al., 2020; McCrindle et al., 2017).

Informações demográficas, condições de saúde subjacentes, sinais e sintomas na internação, observações anteriores à hospitalização, achados diagnósticos e complicações da MIS-C (Capone et al., 2020) foram sistematizadas e analisadas. Foi considerada a raça/etnia declarada pelos pais.

Os achados em exames para Adenovírus, Influenza A e B, e Vírus Sincicial Respiratório, coletados no momento da admissão como parte do diagnóstico diferencial para afastar suspeita de coinfeção, foram coletados para a maioria dos pacientes incluídos, excetuando-se os casos 5 e 6, para os quais estes registros não estavam disponíveis.

Os dados relacionados às consultas de acompanhamento ao longo dos três primeiros meses após a alta hospitalar pela equipe multiprofissional (médico intensivista, reumatologista, cardiologista, residente em pediatria, farmacêutico, fisioterapeuta, psicopedagogo e enfermeiro) também foram coletados no sistema eletrônico do hospital estudado.

As informações acerca dos medicamentos utilizados, doses, frequência, vias de administração, duração do tratamento durante a internação e acompanhamento ambulatorial no primeiro trimestre, foram registradas. A causalidade de suspeitas de reações adversas a medicamentos (RAM) foi avaliada com auxílio do algoritmo de Naranjo (Murali et al., 2021).

Definições

Critérios MIS-C (OMS): 1. Idade 0 a 19 anos; **E** 2. Febre por ≥ 3 dias; **E** 3. Sinais clínicos de envolvimento multissistêmico (pelo menos dois dos seguintes): erupção cutânea, conjuntivite não purulenta bilateral ou sinais de inflamação muco cutânea (oral, mãos ou pés); hipotensão ou choque; disfunção cardíaca, pericardite, valvulite ou anormalidades coronárias (incluindo achados ecocardiográficos ou troponina/BNP elevado); evidência de coagulopatia (Tempo de Protombina - TP ou Tempo de Tromboplastina Parcial - PTT prolongado; D-Dímero elevado); sintomas gastrointestinais agudos (diarreia, vômito ou dor abdominal); **E** 4. Marcadores elevados de inflamação (VHS, PCR ou pró-calcitonina); **E** 5. Nenhuma outra causa microbiológica óbvia de inflamação, incluindo sepse bacteriana e síndromes de choque tóxico estafilocócico/estreptocócico; **E** 6. Evidência de infecção por SARS-CoV-2 usando QUALQUER dos seguintes métodos: *Reverse Transcription Polymerase Chain Reaction* (RT-PCR) SARS-CoV-2 positivo; sorologia positiva; teste de antígeno positivo; história epidemiológica de contato com indivíduo com Covid-19 (World Health Organization, 2021).

Critérios de envolvimento cardiovascular: O envolvimento cardiovascular foi identificado com base em um dos seguintes critérios: recebimento de vasopressor **ou** suporte vasoativo, ecocardiograma mostrando uma fração de ejeção inferior a 55% (com base na medição ou avaliação qualitativa da função ventricular esquerda diminuída) **ou** pericardite **ou** derrame pericárdico, níveis elevados de troponina **ou** peptídeo natriurético tipo B (pró-BNP), arritmia cardíaca, edema pulmonar devido a insuficiência cardíaca esquerda ou recebimento de ressuscitação cardiopulmonar (Feldstein et al., 2020; McCrindle et al., 2017).

Aspectos éticos

O estudo atendeu às normas da Resolução CNS 466/12 e foi aprovado pelo Comitê de Ética e Pesquisa da Instituição CAAE: 40918220.3.0000.5259. Todo o material de pesquisa foi codificado, garantindo o anonimato dos pacientes.

3. Resultados

Foram confirmados 12 casos de MIS-C, (Tabela 1), entre 38 crianças com infecção por SARS-CoV-2 hospitalizadas no período do estudo, conforme os critérios definidos pela OMS.

A mediana de idade foi igual a oito anos e, majoritariamente, as crianças incluídas eram do sexo masculino (66,7%), negras ou pardas (66,7%). Todas apresentaram febre como sintoma inicial e realizaram rastreio infeccioso na admissão para triagem de infecção bacteriana. Outros achados iniciais foram: dor abdominal, erupção cutânea, conjuntivite, alterações

orofaríngeas (língua em framboesa/edema de lábios) e de extremidades (edema de mãos e pés), náusea, vômito e diarreia. Ao longo da internação, foram observados entre os pacientes: artralgia/artrite, lipotimia, odinofagia, rigidez de nuca, icterícia, serosite, cervicalgia, dispneia, bradicardia e quadro abdominal semelhante a apendicite (Tabela 1).

Tabela 1 - Características demográficas e clínicas (n=12, Rio de Janeiro, 2020).

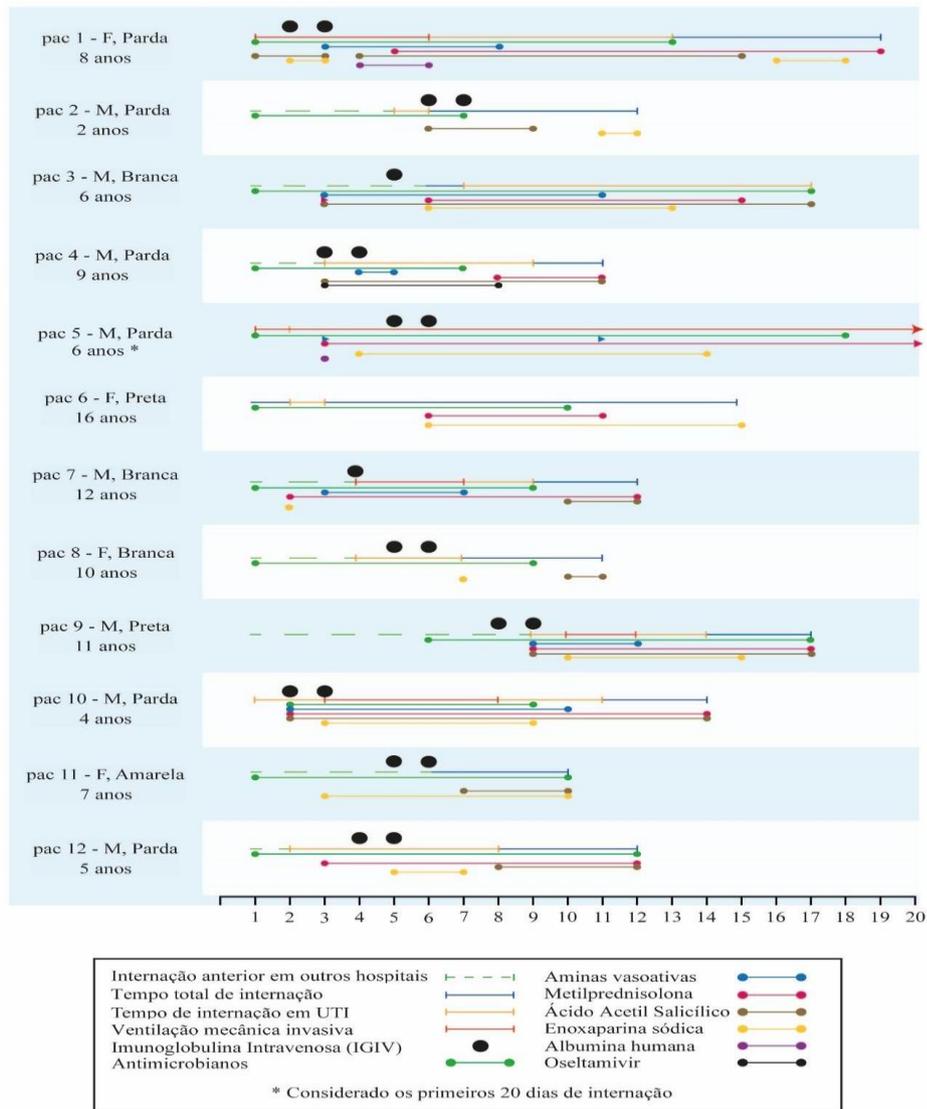
Descrição/Perfil n (%)	Total 12(100)	Masculino 8(66,7)	Feminino 4(33,3)	Preto/pardo 8(66,7)	Asiático 1(8,3)	Branco/ latino 3(25,0)
Caracterização mediana (intervalo interquartil)						
Idade (em anos)	8(6-10)	6(5-10)	9(8-12)	7(5-10)	7	10(8-11)
Peso (Kg)	30(20-39)	29(20-36)	39(27-51)	30(20-39)	19	36(32-42)
Altura (cm)	124(122-148)	124(122-142)	144(121-167)	123(122-143)	116,6	147(136-156)
Tempo de internação hospitalar (em dias)	13(11-17)	13(12-17)	13(11-16)	15(12-18)	10	12(12-15)
Tempo de permanência na UTI (em dias)	7(5-12)	4(4-6)	3 (2-6)	7(5-12)	-	6(5-9)
Comorbidades						
Feocromocitoma	1(8,3)	1(8,3)	0	1(8,3)	0	0
Obesidade	1(8,3)	1(8,3)	0	1(8,3)	0	0
Co-infecção durante a hospitalização						
<i>Influenza A</i>	1(8,3)	1(8,3)	0	1(8,3)	0	0
Diagnóstico de infecção anterior por SARS-CoV-2						
Contato com caso domiciliar	1(8,3)	1(8,3)	0	1(8,3)	0	0
RT-PCR positivo	5(41,7)	4(33,3)	1(8,3)	3(25,0)	1(8,3)	1(8,3)
Sorologia positiva (teste rápido, IgM, IgG)	6(50,0)	3(25,0)	3(25,0)	4(33,3)	0	2(16,7)
Sinais e Sintomas Iniciais						
Febre	12(100)	8(66,7)	4(33,3)	8(66,7)	1(8,3)	3(25,0)
Dor abdominal	8(66,7)	5(41,7)	3(25,0)	4(33,3)	1(8,3)	3(25,0)
Erupção cutânea	7(58,3)	5(41,7)	2(16,7)	6(50,0)	0	1(8,3)
Conjuntivite	6(50,0)	4(33,3)	2(16,7)	5(41,7)	0	1(8,3)
Alterações das extremidades	4(33,3)	3(25,0)	1(8,3)	2(16,7)	0	2(16,7)
Vômito	4(33,3)	4(33,3)	0	3(25,0)	0	1(8,3)
Diarreia	4(33,3)	2(16,7)	2(16,7)	4(33,3)	0	0
Alterações orofaríngeas	3(33,3)	3(33,3)	0	2(16,7)	0	1(8,3)
Tosse	3(25,0)	2(16,7)	1(8,3)	3(25,0)	0	0

Fadiga	3(25,0)	3(25,0)	0	3(25,0)	0	0
Dor de cabeça	3(25,0)	1(8,3)	2(16,7)	2(16,7)	0	1(8,3)
Sonolência	3(25,0)	2(16,7)	1(8,3)	2(16,7)	0	1(8,3)
Choque séptico	3(25,0)	3(25,0)	0	2(16,7)	0	1(8,3)
Hipotensão	3(25,0)	1(8,3)	2(16,7)	2(16,7)	0	1(8,3)
Edema de face	2(16,7)	2(16,7)	0	2(16,7)	0	0
Anasarca	2(16,7)	2(16,7)	0	2(16,7)	0	0
Mialgia	2(16,7)	0	2(16,7)	1(8,3)	0	1(8,3)
Astenia	2(16,7)	0	2(16,7)	1(8,3)	1(8,3)	0
Prostração	2(16,7)	1(8,3)	1(8,3)	1(8,3)	0	1(8,3)
Linfonodo cervical	1(8,3)	1(8,3)	0	1(8,3)	0	0
Edema de pálpebras	1(8,3)	1(8,3)	0	0	0	1(8,3)
Apendicectomia	1(8,3)	1(8,3)	0	0	0	1(8,3)
Ventilação Mecânica						
Sim	5(41,7)	4(33,3)	1(8,3)	4(33,3)	0	1(8,3)
Complicações observadas durante a internação						
Miopercardite	7(58,3)	5(41,7)	2(16,7)	5(41,7)	0	2(16,7)
Disfunção ventricular	7(58,3)	6(50,0)	1(8,3)	5(41,7)	0	2(16,7)
Disfunção diastólica	3(25,0)	3(25,0)	0	2(16,7)	0	1(8,3)
Disfunção sistólica	2(16,7)	2(16,7)	0	1(8,3)	0	1(8,3)
Alterações da artéria coronária	4(33,3)	3(25,0)	1(8,3)	1(8,3)	0	3(25,0)
Derrame pericárdico	6(50,0)	4(33,3)	2(16,7)	4(33,3)	0	2(16,7)
Bradicardia sinusal	1(8,3)	1(8,3)	0	1(8,3)	0	0

Legenda: UTI: Unidade de Terapia Intensiva; RT-PCR: *Reverse Transcription Polymerase Chain Reaction*, Ig (Imunoglobulina)Fonte: Autores.

O tempo de permanência na UTIP e na enfermaria foi de sete e cinco dias (medianas), respectivamente. Cinco pacientes (41,7%) necessitaram de ventilação mecânica invasiva (mediana igual a cinco dias), devido ao rebaixamento do nível de consciência e às alterações hemodinâmicas (Figura 1).

Figura 1 – Descrição gráfica das intervenções clínicas e farmacológicas (n=12, Rio de Janeiro, 2020).



Fonte: Autores.

Apenas um paciente ficou internado por um período superior a 20 dias (71 dias), devido ao diagnóstico de feocromocitoma realizado no décimo dia de internação, que foi removido cirurgicamente na mesma internação.

Não houve nenhum óbito. As doze crianças receberam alta hospitalar com acompanhamento ambulatorial.

Na Tabela 2, observa-se que todas as crianças apresentaram resultados elevados para o marcador D-Dímero, que aumentou de 6 até 70 vezes em relação ao valor de referência. Dez pacientes (83,3%) apresentaram resultados elevados (cerca de quatro até 38 vezes) para o marcador inflamatório PCR.

Tabela 2 - Achados laboratoriais da admissão e pré-alta hospitalar (n=12, Rio de Janeiro, 2020).

Pc	Marcadores inflamatórios§			Marcadores cardíacos		Coagulação				Hematologia		
	PCR	Ferritina	VHS	Troponina	Pró-BNP	Fibrinogênio	D-Dímero	TAP	PTT (INR)	Leucócitos	Linfócitos	Plaquetas
1: f, pa, 8a	192 - 6,0	863,6 - 240,1	** - 24	0,184 - **	33.067,0 - 254,1	373,0 - 199,0	6.225,0 - 555,0	19,0(50%) - 13,6(76%)	23,9(0,89) - 26,8(0,99)	16.980 - 17.390	4(679,2) - 29(5.043)	171.000 - 807.000
2: m, pa, 2a	0,0* - **	594,4 - 438,7	** - 32	0,218 - 0,167	2.016,0 - 865,0	Não Realizado	35.757,0 - 2.076,0	11,5(105%) - **	25,1(0,93) - **	21.910 - 12.800	38(8.325,8) - 59(7.552)	201.000 - 772.000
3: m, br, 6a	55,9 - 19,8	430,2 - 464,3	** - 62	0,671 - 0,1	21.987,0 - 656,4	** - 285,0	25.959,0 - 213,0	25,4 (36%) - 12,0(98%)	25,4(0,94) - 20,6(0,76)	19.760 - 14.100	16(3.161,6) - 24(3.384)	270.000 - 720.000
4: m, pa, 9a	57,0 - 3,9	630,7 - 343,0	Não Realizado	** - <0,1	11.864,0 - 297,3	219,0 - 161,0	4.215,0 - 80,0	14,9(72%) - 14,5(74%)	28,0(1,04) - 26,6(0,99)	16.550 - 14.770	17(2.814) - 13(1.920)	196.000 - 838.000
5: m, pa, 6a	92,2 - 19,4	4.177,0 - 199,2	Não Realizado	4.120,0 - <0,1	84.772,0 - 59.257,0	1.199,0 - 264,0	8.220,0 - 1.110,0	17,6(50%) - 11,1(102%)	137,50(5,09) - 29,6(1,10)	31.860 - 15.190	12(3.823,2) - 8(1.215,2)	469.000 - 372.000
6: f, pr, 16a	96,0 - 6,0	271,2 - 245,4	58 - **	0,167 - <0,1	Não Realizado	360,0 - 510,0	5.000,0 - 563,0	14,6(69%) - 12,2(95%)	29,6(1,10) - **	16.950 - 6.030	9(1.525,5) - 59(3.557)	141.000 - 596.000
7: m, br, 12a	112,7 - 11,3	4.080,0 - 808,0	18 - 17	1.293,6 - 0,497	** - 3.096,0	163,0 - 159,0	6.725,0 - 1.190,0	14,9(63%) - 12,8(80%)	26,7(0,99) - 27,0(1,00)	13.950 - 13.990	12(1.674) - 30(4.197)	143.000 - 558.000
8: f, br, 10a	37,3 - 4,6	Não Realizado	18 - **	Não Realizado	Não Realizado	268,0 - 301,0	3.860,0 - **	9,9(126%) - 11,8(98%)	26,2(0,97) - 33,3(1,23)	9.980 - 7.630	18(1.796) - 29(2.212,7)	188.000 - 541.000
9: m, pr, 11a	0,0* - **	1.199,0 - **	Não Realizado	0,1 - **	3.386,0 - 165,2	192,0 - **	5.130,0 - 1.081,0	11,2(98%) - 12,1(98%)	18,7(0,69) - 25,4(0,90)	41.820 - 9.460	12(5.018,4) - 41(3.878,6)	225.000 - 833.000
10: m, pa, 4	96,0 - 0,0*	265,4 - **	** - 21	<0,1 - **	20.988,0 - 180,4	Não Realizado	9.880,0 - 2.268,0	18,2(55%) - 10,9(114%)	26,5(0,98) - 27,0(1,00)	7.510 - 13.850	23(1.727) - 25(3.462,5)	138.000 - 503.000
11: f, am, 7a	24,0 - 12,0	357,6 - 251,1	Não Realizado	0,1 - <0,1	Não Realizado	436,0 - 286,0	5.833,0 - **	Não Realizado	Não Realizado	11.680 - 7.550	53(6.190,4) - 50(3.775)	578.000 - 768.000
12: m, pa, 5a	83,0 - 2,0	400,2 - **	37 - 15	<0,1 - **	435,4 - **	628,0 - **	4.000,0 - 1.750,0	12,3(86,0) - 11,8(92%)	23,8(0,88) - 27,8(1,03)	13.980 - 9.030	7(978,6) - 19(1.715,7)	217.000 - 781.000

Legenda: *(0,0): NR – Não Reagente; **: Apenas uma dosagem; §: valores de admissão e pré-alta; PCR: Proteína C Reativa, mg/L; Ferritina, ng/mL; VHS: Velocidade de Hemossedimentação, mm; Troponina, ng/mL; pró-BNP: Brain Natriuretic Peptide, pg/mL; fibrinogênio, mg/dL; D-Dímero, ng/mL; TAP: Tempo de Atividade Protombínica, segundos/(porcentagem); PTT: Tempo de Tromboplastina Parcial, segundos/INR (InternationalNormalizedRatio); Leucócitos / μ L; Linfócitos % /(μ L); Hemácias milhões/ μ L; Pc: Pacientes; m: masculino; f: feminino; a: anos; pa: parda, br: branca, pr: preta, am: amarela. Paciente 5: feocromocitoma; Paciente 12: Obesidade. Todos os pacientes apresentaram hemocultura bacteriana negativa. Fonte: Autores.

Foi observada leucocitose em nove pacientes (75%). Uma criança (8,3%) apresentou linfopenia e três (25%) apresentaram leucocitose com linfopenia. No estudo, nenhum paciente apresentou evidência de infecção bacteriana na admissão e não foram obtidas hemoculturas positivas durante a internação.

Alterações em ecocardiogramas iniciais foram registradas em dez pacientes (83,3%), caracterizadas por: (i) demanda de suporte vasoativo: sete pacientes (58,3%); (ii) fração de ejeção inferior a 55%: quatro pacientes (33,3%); (iii) pericardite ou derrame pericárdico: seis pacientes (50%) ou (iv) níveis elevados de troponina ou pró-BNP: nove pacientes (75%). Esses casos, contudo, apresentaram evolução clínica e cardiovascular favorável após o uso da IGIV, conforme apresentado no Quadro 1.

Quadro 1 – Evolução e acompanhamento dos achados de Ecocardiograma e de imagens iniciais e tratamento pós-alta da MIS-C (n=12, Rio de Janeiro, 2020).

Achados iniciais (admissão) de Ecocardiograma (ECO) e de imagens				Acompanhamento ambulatorial nos três primeiros meses após a alta hospitalar	
Caracterização; tempo de internação	ECO inicial	Raio x, TC ou USG do tórax iniciais	Dose utilizada IGIV em g/kg (tempo de tratamento)	Evolução cardiovascular (após uso da IGIV)	Tratamento farmacológico após alta
Pac1-fem-pardo-19 dias	Miopericardite com dilatação de CE, disfunção ventricular leve a moderada (FEVE 50%), artérias coronárias normais e derrame pericárdico leve.	Pequeno derrame pleural bilateral, discretas atelectasias e tênues opacidades em vidro fosco nos lobos inferiores.	2 (2 dias)	Função ventricular em limite de normalidade, sem prejuízos as atividades usuais.	Prednisona AAS Captopril
Pac2-masc-pardo-12 dias	Normal. Função biventricular preservada (FEVE 85%).	Leve retificação de arcos costais, infiltrado moderado paracardíaco.	2 (2 dias)	Ecocardiograma normal.	AAS
Pac3-masc-branco-17 dias	Miopericardite com hipercinesia, disfunção ventricular grave (FEVE 37%), dilatação e saculações em trajeto proximal da ACE e derrame pericárdico leve.	Derrame pleural bilateral sem infiltrado de vidro fosco.	2 (dose única)	Miopericardite e dilatação de artéria coronária esquerda com boa evolução clínica.	AAS
Pac4-masc-pardo-11 dias	Miopericardite com leve dilatação de CE, disfunção ventricular leve a moderada (FEVE 71%) artérias coronárias normais e derrame pericárdico leve.	Congestão pulmonar.	2 (2 dias)	Discreta dilatação da artéria coronária esquerda com medida dentro da normalidade.	Prednisona AAS Captopril
Pac5-masc-pardo-71 dias	Miopericardite com dilatação de CE, HVE concêntrica, hipercinesia, disfunção ventricular sistólica e diastólica moderada (FEVE 62%), artérias coronárias normais.	Pneumonia com derrame pleural a direita.	2 (2 dias)	Função ventricular preservada.	Prednisolona

Pac6-fem-preta-15 dias	Função biventricular preservada (FEVE 75%).	Opacidades em faixa e discretas áreas de atenuação em mosaico bilateralmente. Pequeno derrame pleural bilateral.	Não utilizou IGIV	Ecocardiograma normal.	Mantida sem medicamentos
Pac7-masc-branco- 12 dias	Disfunção ventricular sistólica e diastólica leve a moderada (FEVE 53%), discreta dilatação da Artéria Coronária Esquerda.	Espessamento de septos interlobulares de aspecto regular, mais evidente em região perihilar esquerda e no lobo inferior, associado a espessamento / reação pleural e consolidações acinares com broncogramas aéreos nos segmentos basais.	2 (dose única)	Disfunção ventricular leve, co discreta dilatação de cavidades esquerdas.	AAS Captopril
Pac8-fem-branca-11 dias	Miopericardite com hipercinesia e função ventricular normal (FEVE 70%), dilatação e tortuosidade em trajeto proximal de ACE e DA, pericárdio espessado com derrame leve.	Pequeno derrame pleural bilateral e atelectasia compressiva do parênquima pulmonar adjacente bilateralmente. Restante do parênquima pulmonar com coeficientes de atenuação normais.	2 (2 dias)	Dilatação fusiforme da ACE com função ventricular normal.	AAS
Pac9-masc-preto-17 dias	Miopericardite com dilatação de CE, disfunção diastólica leve (FEVE 75%), dilatação fusiforme de artérias coronárias, pericárdio espessado com derrame leve.	Alterações pulmonares bilaterais de aspecto inflamatório agudo (em até 25% do parênquima pulmonar). Achados comumente presentes na pneumonia viral (Covid-19).	2 (2 dias)	Discreta dilatação aneurismática de artéria coronária esquerda; função ventricular esquerda no limite da normalidade.	AAS Captopril
Pac10-masc-parda-14 dias	Miopericardite com dilatação de CE, disfunção ventricular leve a moderada (FEVE 52%), artérias coronárias normais e pericárdio espessado com derrame leve.	Infiltrado intersticial difuso, lâmina derrame pleural.	2 (2 dias)	Função ventricular normal ao ECO	Prednisona AAS
Pac11-fem-amarela-10 dias	Discreto prolapso de valva tricúspide, função ventricular (FEVE 71%) e artérias coronárias normais.	Opacidade vidro fosco periférica bilateral, consolidação e opacidades lineares no LID associada a líquido pleural laminar ↓	2 (2 dias)	Ecocardiograma normal.	AAS
Pac12-masc-pardo-11 dias	Leve dilatação de CE com função ventricular limítrofe (FEVE 64%), artérias coronárias normais.	Derrame pleural leve bilateralmente, límpido.	2 (2 dias)	Ecocardiograma normal.	AAS Captopril

Legenda: ECO: Ecocardiograma VE: Ventrículo Esquerdo; CE: Cavidades Esquerdas; TC: Tomografia Computadorizada; USG: Ultrassonografia; FEVE: Fração de Ejeção do Ventrículo Esquerdo; LID: Lobo Inferior Direito; HVE: Hipertrofia do Ventrículo Esquerdo; ACE: Artéria Coronária Esquerda; PSAP: Pressão Sistólica da Artéria Pulmonar; VE: Ventrículo Esquerdo; DA: Artéria Descendente Anterior; AAS: Ácido Acetil Salicílico (5mg/Kg/dia); IGIV: Imunoglobulina Intravenosa; Kg: Kilograma; Pac: paciente ↓ laudo verbal do hospital de origem; Paciente 5: feocromocitoma; Paciente 12: Obesidade; masc: masculino; fem: feminino.Fonte: Autores.

Tratamento farmacológico

Onze crianças (91,7%) fizeram o uso de IGIV e apenas um paciente (8,3%), admitido com diagnóstico inicial de meningoencefalite não utilizou. Esse paciente também apresentou boa evolução durante a internação.

Metilprednisolona foi utilizada em oito pacientes (66,7%), com doses de 2 mg/Kg/dia (máximo de 60 mg/dia). Dois pacientes (16,7%) utilizaram esse glicocorticoide em esquema de pulsoterapia (30 mg/Kg/dia por 3 dias - máximo de 1 g/dia).

O Ácido Acetil Salicílico (AAS) foi prescrito para cinco pacientes (41,7%) em dose antiagregante antiplaquetária (5 mg/Kg/dia), e para outros cinco pacientes (41,7%) em dose anti-inflamatória moderada (30-50 mg/Kg/dia). Os pacientes 2 e 10 receberam este fármaco inicialmente como anti-inflamatório e, em seguida, nas doses antiagregante. Os pacientes 5 e 6 não fizeram uso de AAS, sendo que para este último, foi relatado histórico de alergia medicamentosa.

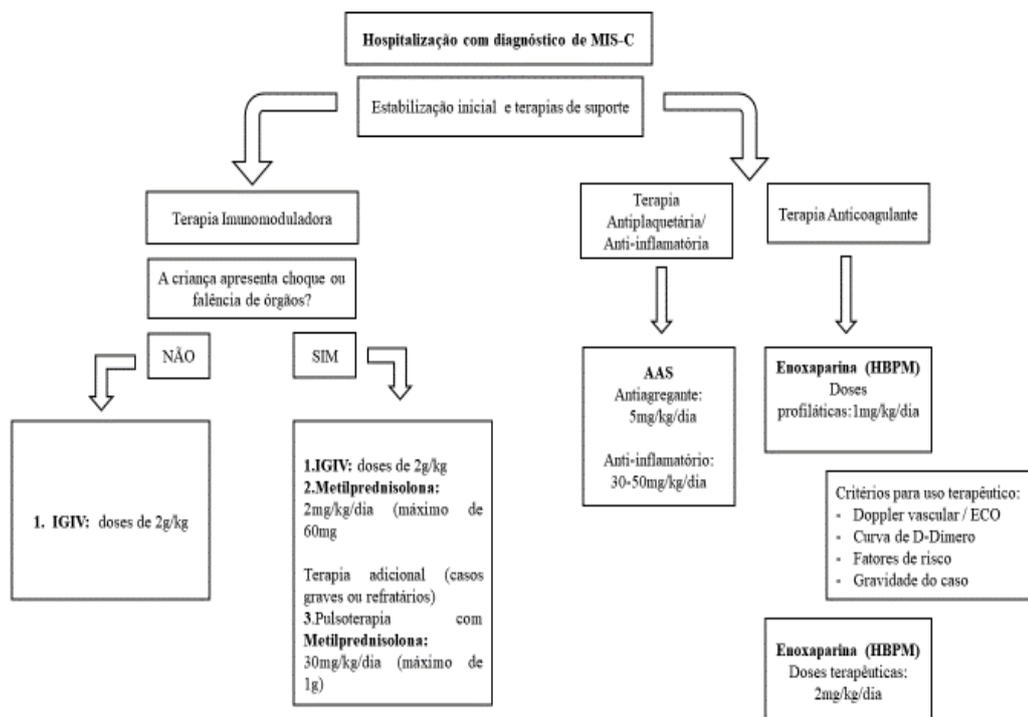
A enoxaparina sódica foi prescrita em dose profilática (1 mg/Kg/dia) para sete pacientes (58,3%). Quatro pacientes (33,3%) utilizaram dose terapêutica (2 mg/Kg/dia), e destes, dois pacientes (16,7%) receberam dose profilática posteriormente. O uso da enoxaparina sódica foi estabelecido de acordo com o protocolo da unidade, considerando alguns critérios: (i) valores de D-Dímero em até 5x do valor de referência, (ii) curva de ascendência, (iii) gravidade do caso e (iv) fatores de risco individuais para trombose.

Todos os pacientes receberam antimicrobianos, a maioria deles em terapia combinada. O número de antimicrobianos utilizados durante a internação variou de três a dez, sendo que os mais prescritos foram piperacilina+tazobactam (50% dos pacientes), azitromicina (50%), ceftriaxona (41,7%) e vancomicina (41,7%). Sete pacientes necessitaram fazer uso de aminas vasoativas (epinefrina e norepinefrina). O paciente 4 utilizou oseltamivir devido ao resultado positivo para o vírus *Influenza A*, detectado à admissão, e dois pacientes (1 e 5) necessitaram de albumina humana. Nenhum paciente utilizou suporte de vida extracorpóreo (ECMO).

Esses resultados estão resumidos graficamente na Figura 1, onde é possível verificar a evolução ao longo da internação, incluindo o tempo em UTI, em uso de ventilação mecânica e o tratamento utilizado para todos os casos incluídos neste estudo.

O fluxo de tratamento, com as doses e os critérios preconizados, observado no hospital investigado está esquematizado na Figura 2.

Figura 2 - Fluxo de tratamento farmacológico da MIS-C no hospital estudado (Rio de Janeiro, 2020).



Legenda: IGIV: Imunoglobulina Intravenosa; AAS: Ácido Acetil Salicílico; HBPM: Heparina de Baixo Peso Molecular; ECO: Ecocardiograma. Fonte: Autores.

Notificações das Reações Adversas a Medicamentos (RAM)

Foram identificadas cinco suspeitas de RAM no tratamento de duas crianças. Um menino de nove anos apresentou hemólise associada à IGIV (causalidade provável). Uma menina de sete anos apresentou pico febril (temperatura axilar de 37,9°C), cefaleia e dor ocular no momento da infusão de IGIV. A causalidade destas reações foi classificada como possível. Bradicardia sinusal com intervalo QT prolongado (baixa voltagem detectada após realização de ECG), associada ao uso de azitromicina injetável também foi avaliada para a mesma criança (causalidade provável). Nos casos de reações de hemólise e prolongamento do intervalo QT relacionados à IGIV e à azitromicina, respectivamente, a confirmação por evidências objetivas e a existência de relatos conclusivos sobre esses eventos na literatura contribuíram para a análise da causalidade dessas RAM.

Pacientes nos primeiros 90 dias após a alta hospitalar

Todos os casos receberam acompanhamento ambulatorial, com orientação para desmame da corticoterapia sistêmica, quando necessário. Cinco pacientes (41,6%) receberam alta com prescrição de captopril para a melhora da função e remodelamento cardíaco. Dez crianças (83,3%) utilizaram AAS como antiagregante antiplaquetário (5 mg/Kg/dia) ambulatorialmente. O paciente 8 só retornou para a primeira consulta ambulatorial durante esse período.

O Quadro 1 mostra a evolução cardiovascular dos pacientes relacionados ao uso da IGIV, o acompanhamento ambulatorial e os medicamentos utilizados até os primeiros três meses após a alta hospitalar.

4. Discussão

Prevalência da MIS-C e achados clínico-laboratoriais

Doze crianças foram incluídas no estudo após confirmação de MIS-C. A mediana de idade (8 anos) e a prevalência do sexo masculino (66,7%) foram consistentes com outros estudos (Capone et al., 2020; Feldstein et al., 2020; Godfred-Cato et al., 2020; Verdoni et al., 2020; Whittaker et al., 2020). A raça negra e parda foi majoritariamente relatada (66,7%), condizente com os achados da literatura, que evidenciam um número significativo de MIS-C em crianças negras e hispânicas (Abrams et al., 2021; Dufort et al., 2020; Feldstein et al., 2020; Godfred-Cato et al., 2020; Kaushik et al., 2020; Whittaker et al., 2020).

Febre e sintomas gastrointestinais também foram comumente observados em outras análises (Capone et al., 2020; Dufort et al., 2020; Feldstein et al., 2020; Godfred-Cato et al., 2020; Whittaker et al., 2020). A investigação dos marcadores de inflamação (D-Dímero, PCR e ferritina) sugeriu estado inflamatório acentuado e tempestade de citocinas, durante a fase aguda da doença (Dufort et al., 2020; Feldstein et al., 2020; Godfred-Cato et al., 2020; Henderson et al., 2021). Além disso, marcadores cardíacos (pró-BNP e troponina) apontaram disfunção cardíaca, predominante na MIS-C (Dufort et al., 2020; Feldstein et al., 2020; Godfred-Cato et al., 2020; Rubens et al., 2021). Esses e outros achados estão associados à gravidade do quadro da MIS-C^{2-4,22,23}, distinguindo-a da DK (Rubens et al., 2021).

Manejo farmacológico

O manejo farmacológico nos primeiros meses de enfrentamento dessa síndrome foi baseado na experiência do tratamento da DK (McCrindle et al., 2017; Newburger et al., 1986). Até o momento, ainda não estão disponíveis ensaios controlados ou estudos comparativos de eficácia clínica onde o tratamento da MIS-C tenha sido amplamente avaliado, mesmo após dois anos do relato do primeiro caso (World Health Organization, 2021). O manejo terapêutico dos pacientes incluídos nesse estudo é discutido a seguir.

Imunoglobulina Intravenosa (IGIV): A ação da IGIV na MIS-C parece ser devido ao efeito terapêutico como imunomodulador (Negi et al., 2007), relacionado aos receptores de Fragmento cristalizável (Fc) não específicos do sistema fagocitário mononuclear ou inibição da ligação de imunocomplexos aos receptores Fc nas células. Incluindo-se ainda: (i) interação com complemento e citocinas, (ii) propriedade anti-idiotípica, (iii) diminuição da ação das células dendríticas e (iv) ativação e diferenciação das células T e B (Negi et al., 2007; Zulfikar & Koç, 2014).

No Brasil, a IGIV é um medicamento de alto custo que integra o Componente Especializado da Assistência Farmacêutica (CEAF), regulamentado pela Portaria GM/MS 1.554/2013. A aquisição é de responsabilidade do Ministério da Saúde (MS) e os estados são encarregados pela logística, envolvendo as etapas do ciclo da assistência farmacêutica. Quando os primeiros casos surgiram, em abril de 2020, a IGIV não era reconhecida pelo MS para o tratamento da MIS-C e o hospital investigado custeava o uso deste fármaco para os pacientes acompanhados. A Portaria 766/2020 flexibilizou o acesso a este medicamento no âmbito CEAF para a síndrome (CID: B34.2).

Observou-se boa resposta clínica ao uso da IGIV na maior parte dos pacientes estudados. Houve recuperação da estabilidade hemodinâmica e redução de atividade inflamatória, em média, 24 horas após a infusão, além da redução de complicações cardíacas mais graves, como aneurisma de artérias coronárias e disfunção ventricular (Capone et al., 2020; Verdoni et al., 2020).

Cerca de 90% das crianças foram tratadas com IGIV (2 g/Kg) em dose única ou fracionada, conforme recomendação da literatura (Asociación Española de Pediatría, 2021; Sociedade Brasileira de Pediatria, 2020) e em estudos anteriores, esse fármaco foi prescrito para 100% (Capone et al., 2020; Verdoni et al., 2020), 80,5% (Godfred-Cato et al., 2020) e 71% (Whittaker et al., 2020) dos pacientes. Eventos adversos foram observados nos pacientes deste estudo e precisam ser considerados (National

Institutes of Health, 2021). No entanto, há recomendação de nível A para o uso de IGIV na MIS-C, associada aos glicocorticoides, ou como monoterapia (National Institutes of Health, 2021).

Glicocorticoides: Os efeitos dos glicocorticoides se dão por diversos mecanismos, entre eles: inibição da ação da fosfolipase A2, com redução da produção de mediadores inflamatórios, como leucotrienos e prostaglandinas, interrompendo a cascata inflamatória. Afetam ainda, a expressão gênica e atividades enzimáticas (Ericson-Neilsen & Kaye, 2014).

A metilprednisolona (2 mg/Kg/dia) foi utilizada para 67% dos casos. Duas crianças apresentaram resposta parcial com o uso de metilprednisolona e IGIV em doses usuais, e receberam glicocorticoide em pulsoterapia. Geralmente, os efeitos da pulsoterapia incluem a regulação negativa da ativação de células imunes e produção de citocinas pró-inflamatórias, ocasionando na menor expressão de moléculas de adesão e movimento de neutrófilos nos locais de inflamação (Sinha & Bagga, 2008).

As evidências que sugerem o uso exclusivo de glicocorticoides para MIS-C, parecem envolver a pulsoterapia, recomendada para casos graves ou refratários de MIS-C, sem resposta ao tratamento nas primeiras 24 horas após o uso da terapia imunomoduladora inicial (Asociación Española de Pediatría, 2021; Henderson et al., 2021).

Associação de Imunoglobulina Intravenosa (IGIV) e glicocorticoides: A IGIV foi associada aos glicocorticoides em sete pacientes deste estudo, como em diversos relatos na literatura (Capone et al., 2020; Dufort et al., 2020; Verdoni et al., 2020; Whittaker et al., 2020). Após o período de acompanhamento das crianças deste estudo, a OMS passou a recomendar a associação em crianças que preencham critérios de MIS-C e DK. Entretanto, a análise em subgrupos não foi realizada (World Health Organization, 2021). Dois estudos observacionais compararam pacientes pediátricos com MIS-C usando IGIV isolada versus combinada com metilprednisolona, e apontaram resultados favoráveis com a associação (McArdle et al., 2021; Ouldali et al., 2021).

A rápida recuperação dos pacientes reforça a hipótese de que a combinação de IGIV e glicocorticoide pode trazer benefícios. No manejo da DK, grupos de pacientes não respondedores de IGIV inicial, tendem a adquirir um risco maior de desenvolver anormalidades da artéria coronária, sendo ofertada uma segunda dose de IGIV, associada ou não com glicocorticoides, como terapia de resgate de primeira linha (Kobayashi et al., 2013). Contudo, estudos atuais para MIS-C não recomendam a aplicação de uma segunda dose de IGIV devido ao risco de sobrecarga de volume e anemia hemolítica associada a altas doses (Henderson et al., 2021). No presente estudo, nenhum paciente repetiu a IGIV.

Outras terapias imunomoduladoras com medicamentos biológicos: (infliximabe, tocilizumabe e anakinra) integram terapias de intensificação em casos refratários de MIS-C (Henderson et al., 2021), porém o acesso a esses fármacos é restrito no Brasil (Jiang et al., 2020; Sociedade Brasileira de Pediatria, 2020). Entretanto, em nossa análise, todas as crianças acompanhadas apresentaram evolução positiva com a terapia imunomoduladora inicial.

Ácido Acetil Salicílico (AAS): O AAS provoca inibição irreversível da atividade das isoenzimas COX-1, COX-2 (McCordle et al., 2017), conferindo ações anti-inflamatória e antiplaquetária importantes na MIS-C (Henderson et al., 2021), assim como no manejo da DK (McCordle et al., 2017). O uso combinado de AAS e IGIV pode diminuir a ocorrência de anormalidades coronarianas (Terai & Shulman, 1997). Portanto, a maioria dos casos recebeu AAS em doses anti-inflamatórias e antiagregantes. Dez crianças (83,3%) com espessamento coronariano permaneceram com doses antiagregantes durante o acompanhamento ambulatorial.

Anticoagulação sistêmica: A enoxaparina sódica foi o fármaco utilizado neste estudo (Henderson et al., 2021). Caracterizada como Heparina de Baixo Peso Molecular (HBPM) com maior atividade inibitória contra o fator Xa (Garcia et al., 2012; McCordle et al., 2017), apresentando menos ligação às células e proteínas plasmáticas do que a heparina. Por isso, apresenta aspectos farmacocinéticos e farmacodinâmicos mais previsíveis, com meia-vida mais longa (comparada à heparina) e sem necessidade constante de monitoramento (Garcia et al., 2012).

Embora a tromboprofilaxia primária em pacientes pediátricos não esteja bem estabelecida (Branchford et al., 2018), verificou-se a documentação de eventos trombóticos em crianças hospitalizadas por MIS-C (Whitworth et al., 2021), reforçando o possível benefício da anticoagulação nesses casos⁷. No presente estudo, a maioria dos pacientes (58,3%) recebeu doses profiláticas de enoxaparina, de acordo com protocolo da unidade. A anticoagulação terapêutica é recomendada principalmente para MIS-C e FEVE < 35%, e em pacientes com trombose documentada (Henderson et al., 2021), além dos achados laboratoriais (contagem de plaquetas, TP, fibrinogênio e D-Dímero), critérios importantes para monitorar a coagulopatia (Bikdeli et al., 2020; Whitworth et al., 2021). Entretanto, o risco de tromboembolismo pode ser ainda maior em pacientes com infecção por SARS-CoV-2³⁶, além dos fatores relacionados à permanência em UTIs, como (i) ventilação mecânica, (ii) imobilidade, (iii) cateteres venosos centrais, (iv) sedativos e (v) bloqueadores neuromusculares (Bikdeli et al., 2020).

Antimicrobianos: Todos os pacientes receberam tratamento antimicrobiano de amplo espectro durante a internação. A MIS-C apresenta sinais e sintomas que podem mimetizar infecções de perfil bacteriano, sendo recomendada antibioticoterapia empírica (Sociedade Brasileira de Pediatria, 2020). Outros estudos observacionais também descreveram o uso de antibióticos na MIS-C (Capone et al., 2020; Kaushik et al., 2020). Embora os resultados das hemoculturas dos pacientes incluídos tenham sido negativos, foi mantida a cobertura antibiótica pela gravidade dos casos, dada a maior suscetibilidade desses casos à coinfeção bacteriana e a falta de dados na literatura no período de acompanhamento destes pacientes (C et al., 2021; Rouzé et al., 2021).

Cuidados de suporte: No hospital investigado, onze crianças (91,7%) receberam cuidados intensivos por uma semana, em média, e cinco (41,7%) necessitaram de ventilação mecânica invasiva. Sete pacientes (58,3%) receberam aminas vasoativas, atribuindo-se o uso à instabilidade hemodinâmica e rebaixamento do sensorio desses pacientes. No estudo de Feldstein et al., 80% dos 186 pacientes receberam terapia intensiva, 20% necessitaram de ventilação mecânica e 48% receberam suporte vasoativo (Feldstein et al., 2020). Whittaker et al. relataram que 50% dos pacientes acompanhados (58 pacientes) receberam cuidados intensivos e 43,1%, ventilação mecânica (Whittaker et al., 2020).

Desfechos e observações após a alta hospitalar (90 dias)

Neste estudo não foi observado óbito, assim como em outros dois estudos (Capone et al., 2020; Caro-Patón et al., 2021).

Mesmo com apresentação de fração de ejeção ventricular (FEVE) diminuída (33%), dilatação leve da artéria coronária esquerda (33%), disfunção ventricular (58,3%) e miopericardite (58,3%) na admissão, observado também por outros autores (Capone et al., 2020; Caro-Patón et al., 2021; Feldstein et al., 2020; Godfred-Cato et al., 2020; Whittaker et al., 2020), a maioria dessas manifestações cardiovasculares foi resolvida. Todas as crianças receberam acompanhamento integrado pela equipe multidisciplinar conforme preconizado (Henderson et al., 2021).

O caso de meningite (paciente 6) teve alta hospitalar após 15 dias de internação, evoluindo com paralisia facial periférica e regressão espontânea posterior. Este foi o principal achado neurológico no estudo. Síndrome meníngea e outros sintomas (cefaleia, disartria, alucinações, marcha instável, convulsões, encefalopatia, ataxia, assimetria facial, estado mental alterado) também foram descritos na literatura (Dufort et al., 2020; Ouldali et al., 2021; Penner et al., 2021).

Outra análise longitudinal acompanhou 45 crianças com MIS-C por 5 a 8 meses, após a alta hospitalar. Apesar da gravidade inicial, com comprometimento cardiovascular e inflamatório importantes, o manejo com imunomoduladores (principalmente IGIV e metilprednisolona) também pareceu relacionado à boa resolução clínica observada (Farooqi et al., 2021). Ainda assim, a MIS-C é uma doença nova e ainda pouco compreendida, portanto mais estudos são necessários para melhor entendimento e tratamento. Os dados deste estudo foram coletados retrospectivamente e em um único centro, o que impede conclusões mais robustas.

5. Conclusão

A frequência de casos de MIS-C, a mediana de idade e a prevalência do sexo masculino (66,7%) foram consistentes com outros estudos. Os achados do manejo farmacoterapêutico de crianças brasileiras acometidas por MIS-C foram descritos para a amostra estudada e podem contribuir para aumentar o conhecimento existente sobre a doença em países de menor nível socioeconômico.

Muitos pacientes afetados pela MIS-C precisam de cuidados intensivos, conforme observado nesta análise. Hospitais especializados e profissionais de saúde familiarizados com a farmacoterapia são essenciais. A complexidade da doença requer a composição de uma equipe multidisciplinar para melhor manejo e desfecho. Além disso, como a MIS-C foi relatada recentemente, o acompanhamento a longo prazo dos pacientes deve ser visto como um desafio por toda a equipe. Nesse contexto, futuros estudos pragmáticos, ensaios e investigações clínicas, são ações necessárias que podem proporcionar ainda mais respostas a perguntas importantes sobre o tratamento clínico para o enfrentamento desta síndrome.

Agradecimentos

Ao graduando Phillipe Nagem, pelo apoio na construção da Figura 1. A Fundação Carlos Chagas Filho de Amparo à Pesquisa do Estado do Rio de Janeiro (Proc. E-26/210.475/2021) pelo auxílio financeiro para a pesquisa.

Referências

- Abrams, J. Y., Oster, M. E., Godfred-Cato, S. E., Bryant, B., Datta, S. D., Campbell, A. P., Leung, J. W., Tsang, C. A., Pierce, T. J., Kennedy, J. L., Hammett, T. A., & Belay, E. D. (2021). Factors linked to severe outcomes in multisystem inflammatory syndrome in children (MIS-C) in the USA: A retrospective surveillance study. *The Lancet. Child & Adolescent Health*, 5(5), 323–331. [https://doi.org/10.1016/S2352-4642\(21\)00050-X](https://doi.org/10.1016/S2352-4642(21)00050-X)
- Antúñez-Montes, O. Y., Escamilla, M. I., Figueroa-Urbe, A. F., Arteaga-Menchaca, E., Lavariega-Saráchaga, M., Salcedo-Lozada, P., Melchior, P., de Oliveira, R. B., Tirado Caballero, J. C., Redondo, H. P., Montes Fontalvo, L. V., Hernandez, R., Chavez, C., Campos, F., Uribe, F., del Aguila, O., Rios Aida, J. A., Buitrago, A. P., Betancur Londoño, L. M., & Buonsenso, D. (2021). COVID-19 and Multisystem Inflammatory Syndrome in Latin American Children: A Multinational Study. *The Pediatric Infectious Disease Journal*, 40(1), e1. <https://doi.org/10.1097/INF.0000000000002949>
- Asociación Española de Pediatría. (2021). *Consenso acional sobre diagnostico estabilizacion y tratamiento sindrome inflamatorio*. <https://www.aeped.es/noticias/consenso-nacional-sobre-diagnostico-estabilizacion-y-tratamiento-sindrome-inflamatorio%3E>.
- Bikdeli, B., Madhavan, M. V., Jimenez, D., Chuich, T., Dreyfus, I., Driggin, E., Nigoghossian, C. D., Agho, W., Madjid, M., Guo, Y., Tang, L. V., Hu, Y., Giri, J., Cushman, M., Quéré, I., Dimakakos, E. P., Gibson, C. M., Lippi, G., Favaloro, E. J., & Lip, G. Y. H. (2020). COVID-19 and Thrombotic or Thromboembolic Disease: Implications for Prevention, Antithrombotic Therapy, and Follow-Up: JACC State-of-the-Art Review. *Journal of the American College of Cardiology*, 75(23), 2950–2973. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2020.04.031>
- Branchford, B. R., Betensky, M., & Goldenberg, N. A. (2018). Pediatric issues in thrombosis and hemostasis: The how and why of venous thromboembolism risk stratification in hospitalized children. *Thrombosis Research*, 172, 190–193. <https://doi.org/10.1016/j.thromres.2018.02.010>
- C, G.-V., G, S., E, M.-G., P, P.-A., N, G.-P., M, C., M, F.-P., C, P., A, I., M, B., L, M., J, A., I, G., F, M., I, M., C, C., C, C., A, T., P, C., ... A, S. (2021). Incidence of co-infections and superinfections in hospitalized patients with COVID-19: A retrospective cohort study. *Clinical Microbiology and Infection: The Official Publication of the European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases*, 27(1). <https://doi.org/10.1016/j.cmi.2020.07.041>
- Capone, C. A., Subramony, A., Sweberg, T., Schneider, J., Shah, S., Rubin, L., Schleien, C., Northwell Health COVID-19 Research Consortium, Epstein, S., Johnson, J. C., Kessel, A., Misra, N., Mitchell, E., Palumbo, N., Rajan, S., Rocker, J., Williamson, K., & Davidson, K. W. (2020). Characteristics, Cardiac Involvement, and Outcomes of Multisystem Inflammatory Syndrome of Childhood Associated with severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 Infection. *The Journal of Pediatrics*, 224, 141–145. <https://doi.org/10.1016/j.jpeds.2020.06.044>
- Caro-Patón, G. de L., de Azagra-Garde, A. M., García-Salido, A., Cabrero-Hernández, M., Tamariz, A., & Nieto-Moro, M. (2021). Shock and Myocardial Injury in Children With Multisystem Inflammatory Syndrome Associated With SARS-CoV-2 Infection: What We Know. Case Series and Review of the Literature. *Journal of Intensive Care Medicine*, 36(4), 392–403. <https://doi.org/10.1177/0885066620969350>
- Centers for Disease Control and Prevention. (2020, março 28). *Information for Healthcare Providers about Multisystem Inflammatory Syndrome in Children (MIS-C)*. Centers for Disease Control and Prevention. <https://covid.cdc.gov/covid-data-tracker>
- Dufort, E. M., Koumans, E. H., Chow, E. J., Rosenthal, E. M., Muse, A., Rowlands, J., Barranco, M. A., Macted, A. M., Rosenberg, E. S., Easton, D., Udo, T., Kumar, J., Pulver, W., Smith, L., Hutton, B., Blog, D., Zucker, H., & New York State and Centers for Disease Control and Prevention Multisystem Inflammatory Syndrome in Children Investigation Team. (2020). Multisystem Inflammatory Syndrome in Children in New York State. *The New England Journal of Medicine*, 383(4), 347–358. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2021756>
- Ericson-Neilsen, W., & Kaye, A. D. (2014). Steroids: Pharmacology, complications, and practice delivery issues. *The Ochsner Journal*, 14(2), 203–207.

- Farooqi, K. M., Chan, A., Weller, R. J., Mi, J., Jiang, P., Abrahams, E., Ferris, A., Krishnan, U. S., Pasumarti, N., Suh, S., Shah, A. M., DiLorenzo, M. P., Zachariah, P., Milner, J. D., Rosenzweig, E. B., Gorelik, M., Anderson, B. R., & Columbia University Interdisciplinary MIS-C Follow-up Program and the CUIMC Pediatric/Adult Congenital Heart Research Collaborative. (2021). Longitudinal Outcomes for Multisystem Inflammatory Syndrome in Children. *Pediatrics*, *148*(2), e2021051155. <https://doi.org/10.1542/peds.2021-051155>
- Feldstein, L. R., Rose, E. B., Horwitz, S. M., Collins, J. P., Newhams, M. M., Son, M. B. F., Newburger, J. W., Kleinman, L. C., Heidemann, S. M., Martin, A. A., Singh, A. R., Li, S., Tarquinio, K. M., Jaggi, P., Oster, M. E., Zackai, S. P., Gillen, J., Ratner, A. J., Walsh, R. F., & Randolph, A. G. (2020). Multisystem Inflammatory Syndrome in U.S. Children and Adolescents. *New England Journal of Medicine*, *383*(4), 334–346. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2021680>
- Garcia, D. A., Baglin, T. P., Weitz, J. I., & Samama, M. M. (2012). Parenteral anticoagulants: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *Chest*, *141*(2 Suppl), e24S–e43S. <https://doi.org/10.1378/chest.11-2291>
- Godfred-Cato, S., Bryant, B., Leung, J., Oster, M. E., Conklin, L., Abrams, J., Roguski, K., Wallace, B., Prezzato, E., Koumans, E. H., Lee, E. H., Geevarughese, A., Lash, M. K., Reilly, K. H., Pulver, W. P., Thomas, D., Feder, K. A., Hsu, K. K., Plipat, N., & California MIS-C Response Team. (2020). COVID-19-Associated Multisystem Inflammatory Syndrome in Children—United States, March–July 2020. *MMWR. Morbidity and Mortality Weekly Report*, *69*(32), 1074–1080. <https://doi.org/10.15585/mmwr.mm6932e2>
- Henderson, L. A., Canna, S. W., Friedman, K. G., Gorelik, M., Lapidus, S. K., Bassiri, H., Behrens, E. M., Ferris, A., Kernan, K. F., Schuler, G. S., Seo, P., Son, M. B. F., Tremoulet, A. H., Yeung, R. S. M., Mudano, A. S., Turner, A. S., Karp, D. R., & Mehta, J. J. (2021). American College of Rheumatology Clinical Guidance for Multisystem Inflammatory Syndrome in Children Associated With SARS-CoV-2 and Hyperinflammation in Pediatric COVID-19: Version 2. *Arthritis & Rheumatology (Hoboken, N.J.)*, *73*(4), e13–e29. <https://doi.org/10.1002/art.41616>
- Jiang, L., Tang, K., Levin, M., Irfan, O., Morris, S. K., Wilson, K., Klein, J. D., & Bhutta, Z. A. (2020). COVID-19 and multisystem inflammatory syndrome in children and adolescents. *The Lancet. Infectious Diseases*, *20*(11), e276–e288. [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(20\)30651-4](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(20)30651-4)
- Kaushik, S., Aydin, S. I., Derespina, K. R., Bansal, P. B., Kowalsky, S., Trachtman, R., Gillen, J. K., Perez, M. M., Soshnick, S. H., Conway, E. E., Bercow, A., Seiden, H. S., Pass, R. H., Ushay, H. M., Ofori-Amanfo, G., & Medar, S. S. (2020). Multisystem Inflammatory Syndrome in Children Associated with Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 Infection (MIS-C): A Multi-institutional Study from New York City. *The Journal of Pediatrics*, *224*, 24–29. <https://doi.org/10.1016/j.jpeds.2020.06.045>
- Kobayashi, T., Kobayashi, T., Morikawa, A., Ikeda, K., Seki, M., Shimoyama, S., Ishii, Y., Suzuki, T., Nakajima, K., Sakamoto, N., & Arakawa, H. (2013). Efficacy of intravenous immunoglobulin combined with prednisolone following resistance to initial intravenous immunoglobulin treatment of acute Kawasaki disease. *The Journal of Pediatrics*, *163*(2), 521–526. <https://doi.org/10.1016/j.jpeds.2013.01.022>
- Licciardi, F., Baldini, L., Dellepiane, M., Covizzi, C., Moggi, R., Pruccoli, G., Orsi, C., Rabbone, I., Parodi, E., Mignone, F., & Montin, D. (2021). MIS-C Treatment: Is IVIG Always Necessary? *Frontiers in Pediatrics*, *9*, 1202. <https://doi.org/10.3389/fped.2021.753123>
- McArdle, A. J., Vito, O., Patel, H., Seaby, E. G., Shah, P., Wilson, C., Broderick, C., Nijman, R., Tremoulet, A. H., Munblit, D., Ulloa-Gutierrez, R., Carter, M. J., De, T., Hoggart, C., Whittaker, E., Herberg, J. A., Kaforou, M., Cunningham, A. J., & Levin, M. (2021). Treatment of Multisystem Inflammatory Syndrome in Children. *New England Journal of Medicine*, *385*(1), 11–22. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2102968>
- McCrinkle, B. W., Rowley, A. H., Newburger, J. W., Burns, J. C., Bolger, A. F., Gewitz, M., Baker, A. L., Jackson, M. A., Takahashi, M., Shah, P. B., Kobayashi, T., Wu, M.-H., Saji, T. T., Pahl, E., & null, null. (2017). Diagnosis, Treatment, and Long-Term Management of Kawasaki Disease: A Scientific Statement for Health Professionals From the American Heart Association. *Circulation*, *135*(17), e927–e999. <https://doi.org/10.1161/CIR.0000000000000484>
- Ministério da Saúde. (2022). *Boletim Epidemiológico Nº 113—Boletim COE Coronavírus—Português (Brasil)*. <https://www.gov.br/saude/pt-br/centrais-de-conteudo/publicacoes/boletins/boletins-epidemiologicos/covid-19/2022/boletim-epidemiologico-no-113-boletim-coe-coronavirus/view>
- Murad, M. H., Sultan, S., Haffar, S., & Bazerbachi, F. (2018). Methodological quality and synthesis of case series and case reports. *BMJ evidence-based medicine*, *23*(2), 60–63
- Murali, M., Suppes, S. L., Feldman, K., & Goldman, J. L. (2021). Utilization of the Naranjo scale to evaluate adverse drug reactions at a free-standing children's hospital. *PLoS One*, *16*(1), e0245368. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0245368>
- National Institutes of Health. (2021). *Hospitalized Pediatric Patients: Therapeutic Management of MIS-C*. COVID-19 Treatment Guidelines. <https://www.covid19treatmentguidelines.nih.gov/management/clinical-management/hospitalized-pediatric-patients--therapeutic-management-of-mis-c/>
- Negi, V.-S., Elluru, S., Sibérl, S., Graff-Dobis, S., Mouthon, L., Kazatchkine, M. D., Lacroix-Desmazes, S., Bayry, J., & Kaveri, S. V. (2007). Intravenous Immunoglobulin: An Update on the Clinical Use and Mechanisms of Action. *Journal of Clinical Immunology*, *27*(3), 233–245. <https://doi.org/10.1007/s10875-007-9088-9>
- Newburger, J. W., Takahashi, M., Burns, J. C., Beiser, A. S., Chung, K. J., Duffy, C. E., Glode, M. P., Mason, W. H., Reddy, V., & Sanders, S. P. (1986). The treatment of Kawasaki syndrome with intravenous gamma globulin. *The New England Journal of Medicine*, *315*(6), 341–347. <https://doi.org/10.1056/NEJM198608073150601>
- Ouldali, N., Toubiana, J., Antona, D., Javouhey, E., Madhi, F., Lorrot, M., Léger, P.-L., Galeotti, C., Claude, C., Wiedemann, A., Lachaume, N., Ovaert, C., Dumortier, M., Kahn, J.-E., Mandelcwaig, A., Percheron, L., Biot, B., Bordet, J., Girardin, M.-L., & French Covid-19 Paediatric Inflammation Consortium. (2021). Association of Intravenous Immunoglobulins Plus Methylprednisolone vs Immunoglobulins Alone With Course of Fever in Multisystem Inflammatory Syndrome in Children. *JAMA*, *325*(9), 855–864. <https://doi.org/10.1001/jama.2021.0694>
- Penner, J., Abdel-Mannan, O., Grant, K., Maillard, S., Kucera, F., Hassell, J., Eyre, M., Berger, Z., Hacohen, Y., Moshal, K., Wyatt, M., Cavalli, L., Mathias, M., Bamford, A., Shingadia, D., Alders, N., Grandjean, L., Gaynor, E., Brugha, R., & Papadopoulou, C. (2021). 6-month multidisciplinary follow-up and outcomes of patients with paediatric inflammatory multisystem syndrome (PIMS-TS) at a UK tertiary paediatric hospital: A retrospective cohort study. *The Lancet Child & Adolescent Health*, *5*(7), 473–482. [https://doi.org/10.1016/S2352-4642\(21\)00138-3](https://doi.org/10.1016/S2352-4642(21)00138-3)

- Relvas-Brandt, L. de A., Gava, C., Camelo, F. S., Porto, V. B. G., Alves, R. F. S., Costa, M. S. C. D., Carvalho, S. M. D., Carmo, G. M. I. do, Fantinato, F. F. S. T., Wada, M. Y., Mendes, Y. M. M. B. e, Vieira, M. G., Steenhouwer, R. B., Branco, K. M. P. C., Santos, M. V. C. dos, Rivera, I. R., Nicoloso, L. H., Safadi, M. A. P., & Assis, D. M. de. (2021). Multisystem inflammatory syndrome in children: A cross-sectional study of cases and factors associated with deaths during the COVID-19 pandemic in Brazil, 2020. *Epidemiologia e Serviços de Saúde*, 30, e2021267. <https://doi.org/10.1590/s1679-49742021000400005>
- Rouzé, A., Martin-Loeches, I., Povoia, P., Makris, D., Artigas, A., Bouchereau, M., Lambiotte, F., Metzeldard, M., Cuchet, P., Boule Geronimi, C., Labryere, M., Tamion, F., Nyunga, M., Luyt, C.-E., Labreuche, J., Pouly, O., Bardin, J., Saade, A., Asfar, P., & coVAPid study Group. (2021). Relationship between SARS-CoV-2 infection and the incidence of ventilator-associated lower respiratory tract infections: A European multicenter cohort study. *Intensive Care Medicine*, 47(2), 188–198. <https://doi.org/10.1007/s00134-020-06323-9>
- Rubens, J. H., Akindele, N. P., Tschudy, M. M., & Sick-Samuels, A. C. (2021). Acute covid-19 and multisystem inflammatory syndrome in children. *BMJ*, 372, n385. <https://doi.org/10.1136/bmj.n385>
- Sinha, A., & Bagga, A. (2008). Pulse steroid therapy. *The Indian Journal of Pediatrics*, 75(10), 1057. <https://doi.org/10.1007/s12098-008-0210-7>
- Sociedade Brasileira de Pediatria. (2020). *Notificação obrigatória no Ministério da Saúde dos casos de síndrome inflamatória multissistêmica pediátrica (SIM-P) potencialmente associada à COVID-19*. <https://www.sbp.com.br/imprensa/detalhe/nid/notificacao-obrigatoria-no-ministerio-da-saude-dos-casos-de-sindrome-inflamatoria-multissistemica-pediatria-sim-p-potencialmente-associada-a-covid-19/>
- Terai, M., & Shulman, S. T. (1997). Prevalence of coronary artery abnormalities in Kawasaki disease is highly dependent on gamma globulin dose but independent of salicylate dose. *The Journal of Pediatrics*, 131(6), 888–893. [https://doi.org/10.1016/s0022-3476\(97\)70038-6](https://doi.org/10.1016/s0022-3476(97)70038-6)
- Verdoni, L., Mazza, A., Gervasoni, A., Martelli, L., Ruggeri, M., Ciuffreda, M., Bonanomi, E., & D'Antiga, L. (2020). An outbreak of severe Kawasaki-like disease at the Italian epicentre of the SARS-CoV-2 epidemic: An observational cohort study. *Lancet (London, England)*, 395(10239), 1771–1778. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)31103-X](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)31103-X)
- Whittaker, E., Bamford, A., Kenny, J., Kafrou, M., Jones, C. E., Shah, P., Ramnarayan, P., Fraisse, A., Miller, O., Davies, P., Kucera, F., Brierley, J., McDougall, M., Carter, M., Tremoulet, A., Shimizu, C., Herberg, J., Burns, J. C., Lyall, H., & PIMS-TS Study Group and EUCLIDS and PERFORM Consortia. (2020). Clinical Characteristics of 58 Children With a Pediatric Inflammatory Multisystem Syndrome Temporally Associated With SARS-CoV-2. *JAMA*, 324(3), 259–269. <https://doi.org/10.1001/jama.2020.10369>
- Whitworth, H., Sartain, S. E., Kumar, R., Armstrong, K., Ballester, L., Betensky, M., Cohen, C. T., Diaz, R., Diorio, C., Goldenberg, N. A., Jaffray, J., Keegan, J., Malone, K., Randolph, A. G., Rifkin-Zenenberg, S., Leung, W. S., Sochet, A., Srivaths, L., Zia, A., & Raffini, L. (2021). Rate of thrombosis in children and adolescents hospitalized with COVID-19 or MIS-C. *Blood*, 138(2), 190–198. <https://doi.org/10.1182/blood.2020010218>
- World Health Organization. (2021). *Living guidance for clinical management of COVID-19*. <https://www.who.int/publications/i/item/WHO-2019-nCoV-clinical-2021-2>
- Zülfikar, B., & Koç, B. (2014). Use of intravenous immunoglobulin in pediatric practice. *Turkish Archives of Pediatrics/Türk Pediatri Arşivi*, 49(4), 282–288. <https://doi.org/10.5152/tpa.2014.2212>