



Nota de Alerta

Notificação obrigatória no Ministério da Saúde dos casos de síndrome inflamatória multissistêmica pediátrica (SIM-P) potencialmente associada à COVID-19

Departamento Científico de Infectologia

Presidente: Marco Aurélio Palazzi Sáfadi (Relator)

Secretária: Cristina Rodrigues

Conselho Científico: Analíria Moraes Pimentel, Aroldo Prohmann de Carvalho, Eitan N. Berezin, Euzanete Coser, Maria Ângela W. Rocha, Silvia Regina Marques

Departamento Científico de Reumatologia

Presidente: Clovis Artur Almeida da Silva (Relator)

Secretária: Maria Odete Esteves Hilário

Conselho Científico: Adriana Rodrigues Fonseca, Claudia Saad Magalhães, Flavio Roberto Sztajnbock, Margarida de Fátima Fernandes Carvalho, Paulo Roberto Stocco Romanelli

Departamento Científico de Cardiologia

Presidente: Jorge Yussef Afiune (Relator)

Secretária: Marcia Fernanda da Costa Carvalho

Conselho Científico: Cristiane Nogueira Binotto, Gisele Correia Pacheco Leite, Marcio Miranda Brito, Mauricio Laerte Silva, Patrícia Guedes de Souza

Departamento Científico de Terapia Intensiva

Presidente: José Roberto Fioretto (Relator)

Secretária: Norma Suely Oliveira

Conselho Científico: Carolina Friedrich Amoretti, Cristian Tedesco Toniai, Katia de Oliveira Harada, Marcelo Barciela Brandão, Paula de Almeida Azi, Paulo Ramos David João, Regina Grigolli Cesar, Ricardo Maria Nobre Othon Sidou, Sandra Lange Zaponi Melek

Departamento Científico de Emergência

Presidente: Sérgio Luís Amantéa (Relator)

Secretária: Hany Simon Junior

Conselho Científico: Adriana Barbosa de Lima Fonseca, Andrea de Melo Alexandre Fraga, Carlos Frederico Oldenburg Neto, Gilberto Pascolat, Graziela de Almeida Sukys, Joelma Gonçalves Martin, Katia Telles Nogueira

Os Departamentos Científicos de Infectologia, Reumatologia, Cardiologia, Terapia Intensiva e Emergência da Sociedade Brasileira de Pediatria (SBP) vêm, nesta relevante nota de alerta, reforçar a necessidade de notificação nacional obrigatória da síndrome inflamatória multissistêmica pediátrica (SIM-P) potencialmente associada à “*coronavirus disease 2019*” (COVID-19). O Ministério da Saúde (MS), pela Secretaria de Vigilância em Saúde, coordenará o fluxo de informações das notificações da SIM-P no território nacional por meio da Coordenação Geral do Programa Nacional de Imunizações. Além disto, este documento reforça como fazer o diagnóstico e o tratamento da SIM-P.

Desde abril foram relatados casos de uma síndrome rara grave em crianças e adolescentes, temporalmente associada à COVID-19, inicialmente na Europa e América do Norte e mais recentemente em vários países da América Latina. As crianças e adolescentes que manifestam a SIM-P são habitualmente saudáveis, mas podem apresentar alguma doença crônica preexistente, particularmente doenças imunossupressoras (como neoplasias, doenças autoimunes, imunodeficiências primárias, uso de medicamentos imunossupressores, etc...).¹⁻¹²

A SIM-P ocorre em dias a semanas após a infecção aguda pelo “*severe acute respiratory syndrome coronavirus 2*” (SARS-CoV-2). As características clínicas da SIM-P compartilham manifestações semelhantes com a síndrome de Kawasaki, síndrome de choque associada à síndrome de Kawasaki, síndrome de ativação macrofágica e síndrome de choque tóxico. Embora muitos pacientes com SIM-P possam apresentar critérios para a síndrome de Kawasaki completa ou incompleta, geralmente ocorrem em crianças mais velhas, escolares e adolescentes, com marcadores inflamatórios mais exuberantes e importantes elevações dos marcadores de lesão cardíaca.^{1,2,9}

Manifestações clínicas e alterações laboratoriais

A doença é multissistêmica envolvendo pelo menos dois órgãos e sistemas, tais como: cardíaco, renal, respiratório, hematológico, gastrointestinal, dermatológico ou neurológico.³⁻⁵

De fato, amplo espectro de sinais e sintomas, muitos destes potencialmente graves, tem sido referido nos pacientes com SIM-P, destacando-se as seguintes alterações: cardiovasculares (disfunção miocárdica, miocardite, pericardite, aneurismas coronarianos, hipotensão arterial, choque cardiogênico), renais (doença renal aguda dialítica), respiratórias (dispneia, taquipneia, hipoxemia), hematológico (trombose localizada ou sistêmica, anemia, leucopenia, linfopenia, plaquetopenia, coagulopatia de consumo), gastrointestinais (dor abdominal importante, vômito e diarreia), mucocutâneo (edema e fissura de lábios, língua em framboesa, eritema de orofaringe, conjuntivite, exantema polimórfico, vesículas e eritema pérmio) e neurológicas (cefaleia persistente, convulsão, psicose), além de febre persistente.¹⁻¹²

As principais alterações laboratoriais evidenciadas em crianças e adolescentes com SIM-P são elevações das provas de atividade inflamatória (proteína C-reativa, velocidade de hemossedimentação, procalcitonina, ferritina); dos marcadores de coagulopatia (tempo de protrombina, tempo de tromboplastina parcial ativado, D-dímero elevados) e das provas de função miocárdica [troponina, N-terminal do peptídeo natriurético tipo B (NT-proBNP)].^{1,5,6}

O comprometimento cardiovascular ocorre em cerca de 80% dos casos de SIM-P sendo que um eletrocardiograma (para avaliação de arritmias e de alterações da repolarização ventricular) e um ecocardiograma (para avaliação da função miocárdica biventricular, avaliação das artérias coronárias e pesquisa de derrame pericárdico) devem ser realizados sistematicamente¹⁰. Ressonância nuclear magnética cardíaca e angiotomografia computadorizada cardíaca podem ser necessários para os casos graves com disfunções miocárdicas (fração de ejeção do ventrículo esquerdo inferior a 50%) ou aneurismas coronarianos.

Outro aspecto muito interessante é que a progressão da insuficiência respiratória aguda (com inflamação pulmonar) e da síndrome da disfunção de múltiplos órgãos em adultos com COVID-19 é associada à síndrome da tempestade de citocinas, à semelhança da síndrome de linfocitose hemofagocítica familiar ou da síndrome de ativação macrofágica.^{1,2} Além disto, pacientes graves com COVID-19 podem ter aumento das citocinas pró-inflamatórias, destacando-se: anti-TNF alfa, IL-1, IL-2, IL-6, IL-7 e fator estimulador de colônias de granulócitos.¹²

Diagnóstico da SIM-P

O diagnóstico da SIM-P é estabelecido pelos critérios propostos pelo MS, com base na definição de caso da OPAS/OMS (WHO/2019- nCoV/MIS_Children_CRF/2020.2),⁵ validado pela Sociedade Brasileira de Pediatria, Sociedade Brasileira de Reumatologia, Sociedade Brasileira de Cardiologia e Instituto Evandro Chagas (Tabela 1).

Tabela 1. Definição de caso preliminar da síndrome inflamatória multissistêmica pediátrica (SIM-P) potencialmente associada à “*coronavirus disease 2019*” (COVID-19).

Definição
<p>Casos que foram hospitalizados com:</p> <ul style="list-style-type: none">• Presença de febre elevada ($> 38^{\circ}\text{C}$) e persistente (≥ 3 dias) em crianças e adolescentes (até 19 anos de idade) <p>E</p> <ul style="list-style-type: none">• Pelo menos dois dos seguintes sinais e/ou sintomas:• Conjuntivite não purulenta ou lesão cutânea bilateral ou sinais de inflamação muco-cutânea (oral, mãos ou pés),• Hipotensão arterial ou choque,• Manifestações de disfunção miocárdica, pericardite, valvulite ou anormalidades coronarianas [incluindo achados do ecocardiograma ou elevação de Troponina, ou N-terminal do peptídeo natriurético tipo B (NT-proBNP)],• Evidência de coagulopatia (por TP, TTPa ou D-dímero elevados).• Manifestações gastrointestinais agudas (diarreia, vômito ou dor abdominal). <p>E</p> <ul style="list-style-type: none">• Marcadores de inflamação elevados (VHS, PCR ou procalcitonina, entre outros). <p>E</p> <ul style="list-style-type: none">• Afastadas quaisquer outras causas de origem infecciosa e inflamatória, incluindo sepse bacteriana, síndromes de choque estafilocócico ou estreptocócico. <p>E</p> <ul style="list-style-type: none">• Evidência da COVID-19 (biologia molecular, teste antigênico ou sorológico positivos) ou história de contato com caso de COVID-19. <p>Comentários adicionais</p> <ul style="list-style-type: none">• Podem ser incluídas crianças e adolescentes que preencherem os critérios completos ou parciais para a síndrome de Kawasaki ou síndrome do choque tóxico.• Os profissionais de saúde devem considerar a possibilidade de SIM-P em qualquer morte pediátrica característica com evidência de infecção por SARS-CoV-2.

TP - tempo de protrombina, TTPa - tempo de tromboplastina parcial ativada, VHS - velocidade de hemossedimentação, PCR - Proteína C-reativa.

Diagnóstico diferencial

As seguintes condições clínicas devem ser consideradas dentro do diagnóstico diferencial com a SIM-P¹³.

- **Sepse bacteriana** – O diagnóstico de sepse deve ser considerado nas crianças que apresentam febre, choque e elevação dos marcadores inflamatórios. Todas as crianças

com suspeita de SIM-P moderada e grave devem ter culturas sanguíneas coletadas e receber antibioticoterapia empírica (veja ‘Terapia antibiótica’ abaixo). Certas características clínicas podem ajudar a distinguir a SIM-P da sepse bacteriana. Por exemplo, o comprometimento das artérias coronárias é incomum na sepse bacteriana.

- **Síndrome de Kawasaki** – Algumas crianças e adolescentes com SIM-P, dentro do espectro de manifestações clínicas, apresentam critério completo ou parcial para síndrome de Kawasaki. A SIM-P geralmente afeta crianças mais velhas e adolescentes, enquanto a síndrome de Kawasaki clássica normalmente afeta predominantemente em cerca de 80% bebês e crianças pequenas, abaixo dos 5 anos. As manifestações gastrointestinais, frequentes nos casos de SIM-P, são raramente observadas nos quadros de síndrome de Kawasaki. Além disso, os casos de SIM-P apresentam maior frequência de disfunção miocárdica e choque quando comparados aos quadros de síndrome de Kawasaki clássicos.
- **Síndrome da pele escaldada (SSS)** – A SSS é mais comum em crianças pequenas, menores de 5 anos de idade. Caracterizada por dor intensa e eritema generalizado na pele. Apresenta típicas lesões bolhosas, erosivas à fricção, com a progressão da doença.
- **Síndrome do choque tóxico** – A síndrome do choque tóxico estafilocócico e estreptocócico compartilham semelhanças com o espectro clínico da SIM-P. Os testes microbiológicos (tanto para a detecção do RNA do SARS-CoV-2 como os resultados das culturas colhidas) são úteis para esta distinção.
- **Apendicite** – A SIM-P, apresentando-se com febre e intensa dor abdominal e vômitos, pode mimetizar quadros de apendicite aguda, sendo que as crianças e adolescentes muitas vezes são submetidas a laparotomia exploradora.
- **Outras infecções virais** – Outros patógenos virais que podem se manifestar com envolvimento de múltiplos órgãos/sistemas e/ou miocardite incluem o vírus da dengue, Epstein-Barr, citomegalovírus, adenovírus e enterovírus, devendo sua pesquisa ser considerada na investigação diagnóstica.
- **Síndrome de ativação macrofágica (SAM)** – A SAM pode ter características comuns aos casos graves de SIM-P, com envolvimento de múltiplos órgãos, citopenias, alterações da função hepática e manifestações neurológicas. A elevação dos níveis de ferritina acima de 500 ng/mL, apesar de não ser patognômico deve alertar o pediatra à possibilidade da SAM. As manifestações cardíacas e gastrointestinais são observadas com menor frequência nos casos de SAM. Geralmente esta condição está associada a doença autoimunes (como artrite idiopática juvenil sistêmica, lúpus eritematoso sistêmico juvenil) e neoplasias. O mielograma em alguns pacientes com SIM-P pode evidenciar macrófagos proliferados e ativados, com fagocitose de um ou mais dos elementos hematopoiéticos: eritrofagocitose, fagocitose de trombócitos e fagocitose de leucócitos².
- **Lúpus eritematoso sistêmico juvenil (LESJ)** – Em algumas situações o LESJ pode se apresentar com formas multissistêmicas fulminantes. Esses pacientes geralmente

têm considerável envolvimento renal e do sistema nervoso central, características pouco observadas nos casos de SIM-P. Além disso, embora os pacientes com LESJ possam apresentar formas fulminantes agudas, a maioria tem apresentações insidiosas.

- **Vasculites primárias** – Além da síndrome de Kawasaki, outras vasculites primárias podem se apresentar com febre, rash, e elevação dos marcadores de atividade inflamatória, particularmente vasculite por IgA (antigamente conhecida como púrpura de Henoch-Schönlien) e poliarterite nodosa.

Tratamento geral nas Unidades de internação

Abordagem clínica de casos suspeitos¹³⁻¹⁷.

As crianças e adolescentes com SIM-P podem apresentar rápida progressão para formas graves da doença, com insuficiência respiratória aguda, doença renal aguda, hipotensão arterial, insuficiência cardíaca aguda e choque. Desta forma, o manejo oportuno em locais com infraestrutura e equipe pediátrica multiprofissional, incluindo emergencistas, intensivistas, cardiologistas, infectologistas, reumatologistas, imunologistas, nefrologistas, neurologistas, gastroenterologistas e hematologistas assume fundamental importância para um melhor prognóstico destes casos.

O objetivo do tratamento é diminuir o estado inflamatório sistêmico e reestabelecer o funcionamento adequado dos órgãos e sistemas, com a finalidade de diminuir a incidência de sequelas, como por exemplo, as lesões coronarianas e a disfunção cardíaca, além da redução de mortalidade associada a estes casos.

À luz das evidências atuais, o manejo destes casos deve ser individualizado, de acordo com a apresentação clínica dos órgãos e sistemas envolvidos. Crianças e adolescentes suspeitos, avaliados por quadro febril na emergência pediátrica e que estejam em bom estado geral e com exames laboratoriais que não indiquem a presença de quadro inflamatório podem ser acompanhadas ambulatorialmente, com reavaliação em 24 a 48 horas¹³.

Critérios de hospitalização

A decisão em relação à hospitalização deverá levar em conta diversos fatores, devendo ser considerada nos casos suspeitos que apresentem sinais e sintomas moderados ou graves e naqueles com risco para complicações, incluindo qualquer das condições abaixo identificadas¹³:

- Desconforto respiratório;
- Alteração de sinais vitais: taquicardia, taquipneia, hipotensão arterial;
- Choque;

- Alterações neurológicas (diminuição do nível de consciência; convulsões; encefalopatia; cefaleia intensa e persistente; déficit neurológico focal);
- Lesão renal, hepática ou coagulopatia;
- Dor abdominal intensa, vômitos incoercíveis, incapacidade de se alimentar;
- Sinais de desidratação;
- Sinais de síndrome de Kawasaki (completo ou parcial);
- Condições clínicas de base que coloquem as crianças em maior risco de complicações (como pneumopatias ou cardiopatias crônicas, imunodeficiências primárias, doenças autoimunes sistêmicas, neoplasias, uso de imunossupressores);
- Incapacidade de seguimento clínico ambulatorial;
- Marcadores inflamatórios muito alterados (PCR acima de 10 mg/dL); alterações eletrocardiográficas ou de uma das enzimas de lesão miocárdica.

A decisão de encaminhamento para unidade de terapia intensiva (UTI) pediátrica deverá levar em conta a gravidade das manifestações da doença.

Isolamento do paciente: a SIM-P é uma condição clínica imune-mediada, pós-infecciosa. Portanto, as medidas de isolamento devem ser baseadas nas manifestações clínicas e nos resultados virológicos (RT-PCR para o SARS-CoV-2) e não nos resultados sorológicos.

Após discussão multidisciplinar, o tratamento individualizado deve ser considerado, incluindo as seguintes intervenções:

- **Antimicrobianos:** nos casos que se apresentam com choque e com sinais de sepse, antibioticoterapia empírica deverá ser imediatamente iniciada. A escolha do antimicrobiano deverá levar em conta a apresentação clínica e a epidemiologia local (ceftriaxone associado à clindamicina tem sido a associação mais frequentemente utilizada).
- **Antivirais:** A SIM-P é considerada uma condição clínica pós-infecciosa, mediada por resposta imunológica, e não por ação direta do vírus SARS-CoV-2. Mesmo nos casos em que há identificação da presença de RNA viral em amostras de nasofaringe, o papel dos antivirais atualmente disponíveis ainda não está estabelecido.
- **Imunoglobulina endovenosa (IGEV):** Deve ser considerada nos casos com apresentações moderadas e graves e naqueles que preenchem critérios completos ou parciais para a síndrome de Kawasaki e/ou síndrome de ativação macrofágica. Deve também ser considerada nos casos que têm apresentação como síndrome do choque tóxico (sua ação inclui a neutralização dos superantígenos bacterianos e a modulação da resposta imune) que se mostraram refratários ao tratamento convencional. A dose é de 1-2 g/kg, em infusão endovenosa contínua de 12 horas. A IGEV pode ser repetida nos casos refratários à primeira dose.

- **Corticoesteroides:** Metilprednisolona é o corticoesteróide de escolha para os casos de SIM-P. Seu uso deve ser considerado, junto com a IGEV, nos casos graves e nos que foram refratários à infusão da mesma, podendo ser administrada em forma de pulsoterapia. A dose alta inicial varia de 10 a 30 mg/kg/dia por 1 a 3 dias consecutivos, seguido de 2 mg/kg/dia por 5 dias, devendo sua dose ser diminuída gradualmente ao longo de 2 a 3 semanas.
- **Imunomoduladores:** Anakinra (não disponível no Brasil), canakinumabe (anti-IL-1) ou tocilizumabe (anti-IL-6). Até o presente momento, os benefícios e os riscos associados a estes medicamentos ainda não foram adequadamente estabelecidos em crianças e adolescentes, sendo reservados apenas para casos que se mostraram refratários ao tratamento com IGEV e pulsoterapia com metilprednisolona. Recomendamos que o uso destes agentes deve ser idealmente acompanhado por um reumatologista pediátrico e dentro do contexto de um estudo clínico amparado por comitê de ética.
- **Anticoagulantes:** pacientes com COVID-19 estão em risco de eventos trombo-embólicos, durante a fase ativa da infecção e no período imediatamente após. O ácido acetil salicílico (AAS) deverá ser utilizado nos casos de SIM-P com manifestações da síndrome de Kawasaki e/ou plaquetose ($\geq 450.000/\mu\text{L}$), na dosagem de 30 a 50 mg/kg/dia, sendo sua dose reduzida para 3 a 5 mg/kg/dia (máximo 80 mg/dia) assim que a criança estiver afebril por 48 horas e mantida até a normalização da contagem plaquetária e confirmação de coronárias sem alterações com pelo menos 4 semanas do diagnóstico. Tratamento com AAS deve ser evitado em pacientes com plaquetas $\leq 80.000/\mu\text{L}$. A enoxaparina deverá ser associada ao AAS nos casos com aneurismas coronarianos com z-score ≥ 10 e mantida por tempo indefinido. Nos casos de SIM-P com evidência de trombose ou que apresentem disfunção ventricular, com fração de ejeção $< 35\%$, a enoxaparina deverá ser mantida por pelo menos 2 semanas após a alta hospitalar. O estado de hipercoagulabilidade associado com a COVID-19 aumenta o risco da ocorrência de tromboembolismo venoso, incluindo a embolia pulmonar.
- **Suporte inotrópico:** disfunção ventricular e choque cardiogênico são frequentes na SIM-P, podendo ocorrer em mais de 50% dos pacientes¹⁰. Inotrópicos tais como dobutamina ou milrinona estão indicados naqueles pacientes com sinais de baixo débito sistêmico ou insuficiência cardíaca e que apresentam disfunção ventricular, desde que a pressão arterial sistêmica ainda esteja adequada. Caso os pacientes se apresentem com hipotensão arterial sistêmica, a epinefrina em infusão contínua deve ser a droga de escolha para uso inicial.

Em resumo, a SIM-P é uma nova condição clínica grave, potencialmente fatal e temporalmente relacionada à COVID-19, frequentemente associada à presença de choque e necessidade de suporte em UTI pediátrica, com drogas vasoativas, imunomoduladores e anticoagulantes.

Estudos multicêntricos e prospectivos serão necessários para elucidar a base fisiopatológica da SIM-P, otimizar regimes de tratamento eficazes e determinar com mais clareza as sequelas em médio a longo prazo dessa síndrome.

Após a alta hospitalar, crianças e adolescentes sobreviventes com SIM-P deverão ser sistematicamente acompanhadas, particularmente naquelas com cardiopatias (aneurismas coronarianos e disfunções miocárdicas), pneumopatias, doença renal aguda, trombozes e neuropatias.

Referências

01. Safadi MAP, Silva CA. The challenging and unpredictable spectrum of COVID-19 in children and adolescents. *Rev Paul Pediatr.* 2020. doi.org/10.1590/1984-0462/2020/38/2020192
02. Pereira MF, Litvinov N, Farhat SC, Eisenkraft AP, Gibelli MB, Carvalho WB, et al. Severe clinical spectrum with high mortality COVID-19 in pediatric patients with multisystem inflammatory syndrome (MIS-C). *Clinics (Sao Paulo).* 2020 (in press).
03. CDC. Multisystem Inflammatory Syndrome in Children (MIS-C) Associated with Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). Disponível em: https://emergency.cdc.gov/han/2020/han00432.asp?deliveryName=USCDC_511-DM28431 Acesso em julho de 2020.
04. Royal College of Paediatrics and Child Health, UK, 2020. Guidance: Paediatric multisystem inflammatory syndrome temporally associated with COVID-19. Disponível em: <https://www.rcpch.ac.uk/sites/default/files/2020-05/COVID-19-Paediatric-multisystem-%20inflammatory%20syndrome-20200501.pdf> Acesso em julho de 2020.
05. WHO. Multisystem inflammatory syndrome in children and adolescents temporally related to COVID-19. Disponível em: <https://www.who.int/news-room/commentaries/detail/multisystem-inflammatory-syndrome-in-children-and-adolescents-with-covid-19> Acesso em julho de 2020.
06. Ramcharan T, Nolan O, Lai CY, Prabhu N, Krishnamurthy R, Richter AG, et al. Paediatric inflammatory multisystem syndrome: temporally associated with SARS-CoV-2 (PIMS-TS): cardiac features, management and short-term outcomes at a UK tertiary paediatric hospital. *Pediatr Cardiol.* 2020;1-11. <http://dx.doi.org/10.1007/s00246-020-02391-2>
07. Kaushik S, Aydin SI, Derespina KR, Bansal PB, Kowalsky S, Trachtman R, et al. Multisystem inflammatory syndrome in children (MIS-C) associated with SARS-CoV-2 infection: A multi-institutional study from New York City *J Pediatr.* 2020;S0022-3476(20)30747-2. Ahead of print, 2020 Jun 14, doi:10.1016/j.jpeds.2020.06.045
08. European Centre for Disease Prevention and Control. Paediatric inflammatory multisystem syndrome and SARS-CoV-2 infection in children – 15 May 2020. ECDC: Stockholm; 2020. Disponível em: <https://www.ecdc.europa.eu/sites/default/files/documents/covid-19-risk-assessment-paediatric-inflammatory-multisystem-syndrome-15-May-2020.pdf> Acesso em julho de 2020.
09. Verdoni L, Mazza A, Gervasoni A, Martelli L, Ruggeri M, Ciuffreda M, et al. An outbreak of severe Kawasaki-like disease at the Italian epicentre of the SARS-CoV-2 epidemic: an observational cohort study. *Lancet.* 2020;395(10239):1771-1778. [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)31103-X](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(20)31103-X)

10. Feldstein LR, Rose EB, Horwitz SM, Collins JP, Newhams MM, Son MBF, et al. Multisystem Inflammatory Syndrome in U.S. Children and Adolescents. *N Engl J Med.* 2020; Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa2021680>. 10.1056/NEJMoa2021680 Acesso em julho de 2020.
11. Dufort EM, Koumans EH, Chow EJ, Rosenthal EM, Muse A, Rowlands J, et al. Multisystem Inflammatory Syndrome in Children in New York State. *N Engl J Med.* 2020;10.1056/NEJMoa2021756. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa2021756> Acesso em julho de 2020.
12. Cron RQ, Chatham WW. The Rheumatologist's Role in COVID-19. *J Rheumatol.* 2020;47(5):639-642.
13. Son MB & Friedman K. Coronavirus disease 2019 (COVID-19): Multisystem inflammatory syndrome in children. UpToDate, June 2020. Disponível em: <https://www.uptodate.com/contents/coronavirus-disease-2019-covid-19-multisystem-inflammatory-syndrome-in-children#H913052108>. Acesso em julho de 2020.
14. American Academy of Pediatrics (AAP). Multisystem Inflammatory Syndrome in Children (MIS-C) Interim Guidance. Critical Updates on COVID-19 / Clinical Guidance / Multisystem Inflammatory Syndrome in Children (MIS-C) Interim Guidance. Disponível em: <https://services.aap.org/en/pages/2019-novel-coronavirus-covid-19-infections/clinical-guidance/multisystem-inflammatory-syndrome-in-children-mis-c-interim-guidance/> Acesso em julho de 2020.
15. American College of Rheumatology (ACR). Clinical Guidance for Pediatric Patients with Multisystem Inflammatory Syndrome in Children (MIS-C) Associated with SARS-CoV-2 and Hyperinflammation in COVID-19. July, 22 2020. Disponível em: <https://www.rheumatology.org/Portals/0/Files/ACR-COVID-19-Clinical-Guidance-Summary-MIS-C-Hyperinflammation.pdf> Acesso em julho de 2020.
16. Riphagen S, Gomez X, Gonzalez-Martinez C, Wilkinson N, Theocharis P. Hyperinflammatory shock in children during COVID-19 pandemic. *Lancet* 2020;395:1607-8.
17. Center for Disease Control and Prevention. Health Alert Network (HAN). Multisystem inflammatory syndrome in children (MIS-C) associated with coronavirus disease 2019 (COVID-19). Disponível em: <https://emergency.cdc.gov/han/2020/han00432.asp>. Acesso julho de 2020.

