

Síndrome inflamatória multissistêmica pediátrica: estudo seccional dos casos e fatores associados aos óbitos durante a pandemia de COVID-19 no Brasil, 2020*

doi: 10.1590/S1679-49742021000400005

Multisystem inflammatory syndrome in children: a cross-sectional study of cases and factors associated with deaths during the COVID-19 pandemic in Brazil, 2020

Síndrome inflamatorio multisistémico pediátrico: estudio seccional de casos y factores asociados a las muertes durante la pandemia COVID-19 en Brasil, 2020

Laís de Almeida Relvas-Brandt¹ –  orcid.org/0000-0003-1273-5445
Caroline Gava¹ –  orcid.org/0000-0001-6287-1715
Fernanda Sindaux Camelo¹ –  orcid.org/0000-0002-1680-2310
Victor Bertollo Gomes Porto¹ –  orcid.org/0000-0002-3112-6154
Ronaldo Fernandes Santos Alves¹ –  orcid.org/0000-0002-8358-0519
Marcela Santos Correa Da Costa¹ –  orcid.org/0000-0002-0636-7941
Sandra Maria Deotti Carvalho¹ –  orcid.org/0000-0001-8944-7877
Greice Madeleine Ikeda do Carmo¹ –  orcid.org/0000-0002-4214-0576
Francieli Fontana Sutile Tardetti Fantinato¹ –  orcid.org/0000-0002-0110-2266
Marcelo Yoshito Wada¹ –  orcid.org/0000-0003-1873-0514
Yluska Myrna Meneses Brandão e Mendes¹ –  orcid.org/0000-0002-6165-6930
Martha Gonçalves Vieira² –  orcid.org/0000-0002-0235-0384
Roselle Bugarin Steenhouwer² –  orcid.org/0000-0002-3776-2979
Klebia Magalhães Pereira Castello Branco³ –  orcid.org/0000-0002-6201-3283
Maria Verônica Câmara dos Santos³ –  orcid.org/0000-0002-4128-6717
Ivan Romero Rivera³ –  orcid.org/0000-0001-9473-132X
Luiz Henrique Nicoloso³ –  orcid.org/0000-0003-3357-7175
Marco Aurelio Palazzi Safadi⁴ –  orcid.org/0000-0002-4401-9446
Dalva Maria de Assis¹ –  orcid.org/0000-0002-3102-7607

¹Ministério da Saúde, Secretaria de Vigilância em Saúde, Brasília, DF, Brasil

²Ministério da Saúde, Secretaria de Atenção Primária à Saúde, Brasília, DF, Brasil

³Sociedade Brasileira de Cardiologia, Departamento de Cardiopatias Congênitas e Cardiologia Pediátrica, São Paulo, SP, Brasil

⁴Sociedade Brasileira de Pediatria, Departamento Científico de Infectologia, São Paulo, SP, Brasil

Resumo

Objetivo: Caracterizar o perfil clínico-epidemiológico da síndrome inflamatória multissistêmica pediátrica temporalmente associada à COVID-19 (SIM-P) e identificar fatores associados aos óbitos de SIM-P no Brasil, 2020. **Métodos:** Estudo seccional, utilizando dados do monitoramento nacional da SIM-P. Empregou-se regressão logística para estimar razões de chances (OR, *odds ratios*) brutas e ajustadas. **Resultados:** Os casos (n=652) apresentaram mediana de idade de 5 anos; 57,1% eram do sexo masculino e 52,0% de raça/cor da pele parda; 6,4% evoluíram a óbito. A chance de óbito foi significativamente maior nos que apresentaram saturação de O₂ < 95% (ORa=4,35 – IC_{95%} 1,69;11,20) e resultado alterado de ureia (ORa=5,18 – IC_{95%} 1,91;14,04); e menor na ausência de manchas vermelhas pelo corpo (ORa=0,23 – IC_{95%} 0,09;0,62), com uso de anticoagulantes (ORa=0,32 – IC_{95%} 0,12;0,89) e imunoglobulinas (ORa=0,38 – IC_{95%} 0,15;1,01). **Conclusão:** A letalidade foi maior entre casos que apresentaram saturação de O₂ < 95% e ureia alterada; e menor nos que apresentaram manchas vermelhas, usaram imunoglobulinas e anticoagulantes.

Palavras-chave: Infecções por Coronavírus; Pediatria; Síndrome de Resposta Inflamatória Sistêmica; Morte; Monitoramento Epidemiológico; Estudos Transversais.

*O estudo contou com o apoio financeiro do Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico/Ministério da Ciência, Tecnologia e Inovações (CNPq/MCTI) e do Ministério da Saúde, por meio de bolsa de profissional em treinamento, no âmbito do Programa de Treinamento em Epidemiologia Aplicada aos Serviços do Sistema Único de Saúde (EpiSUS): Processo nº 161970/2019-2.

Correspondência:

Laís de Almeida Relvas-Brandt – Ministério da Saúde, Secretaria de Vigilância em Saúde, SRTVN, Quadra 701, Bloco D, Edifício PO 700, 6º andar, Brasília, DF, Brasil. CEP: 70719-040

E-mail: laisrelvas@gmail.com



Introdução

No início da pandemia de COVID-19, causada pelo vírus SARS-CoV-2, foi consenso que crianças apresentavam sintomas leves e que boa parte delas seriam assintomáticas, não estando entre as condições e fatores de risco para complicações pela doença.^{1,2} Os primeiros estudos sobre a COVID-19 também registraram baixa incidência e baixa letalidade entre crianças e adolescentes.^{1,2}

A SIM-P é um quadro caracterizado por febre alta e persistente, com espectro de sinais e sintomas acometendo vários sistemas (manifestações gastrointestinais, dermatocutâneas e circulatórias, entre outras).

Em abril de 2020, durante o pico da pandemia na Europa, foi identificado aumento na internação de crianças/adolescentes com quadros de inflamação multissistêmica grave, semelhante à síndrome de Kawasaki, possivelmente associados à infecção pregressa pelo SARS-CoV-2.³ Após alerta emitido por pesquisadores do Reino Unido, diferentes países registraram aumento de casos semelhantes,^{2,4,5} posteriormente denominados como *multisystem inflammatory syndrome in children* (MIS-C)⁶ – adaptada para o português como síndrome inflamatória multissistêmica pediátrica temporalmente associada à COVID-19 (SIM-P).

Ainda que rara, a síndrome tem chamado a atenção em todo o mundo. Trata-se de um quadro caracterizado por febre alta e persistente, com espectro de sinais e sintomas acometendo vários sistemas (manifestações gastrointestinais, dermatocutâneas e circulatórias, entre outras).^{2,4,6} Os sintomas respiratórios nem sempre estão presentes, porém há importante elevação dos marcadores inflamatórios e o quadro clínico pode evoluir para choque e coagulopatia.^{2,5}

No Brasil, o monitoramento sistemático da SIM-P foi implantado em 24 de julho de 2020 pela Secretaria de Vigilância em Saúde do Ministério da Saúde, em todo o território nacional, permitindo a notificação retroativa de casos identificados anteriormente a sua implementação.^{7,8} O presente estudo teve como objetivos caracterizar o perfil clínico-epidemiológico dos casos de SIM-P e identificar fatores associados aos óbitos causados por SIM-P no Brasil, em 2020.

Métodos

Foi realizado estudo seccional, a partir das notificações de casos suspeitos de SIM-P no Brasil, com data de início dos sintomas compreendida no período entre 26 de fevereiro de 2020 (data da confirmação do primeiro caso de COVID-19 no país) e 31 de dezembro de 2020.

Foram excluídas as notificações em duplicidade, pelo método determinístico, comparando-se nome e data de nascimento, nome da mãe e Unidade da Federação (UF) de residência. Logo, os registros foram classificados conforme a definição adotada pelo Ministério da Saúde,⁷ considerando-se como ‘caso confirmado’ o indivíduo com menos de 20 anos de idade, hospitalizado, com presença de:

a) Febre elevada (mínimo: 38°C) e persistente (por 3 ou mais dias).

b) Evidência de COVID-19 (biologia molecular, teste antigênico ou sorológico positivo) ou história de contato com pessoas com COVID-19.

c) Marcadores de inflamação elevados, como resultados laboratoriais alterados para velocidade de hemossedimentação (VHS), proteína C-reativa ou procalcitonina, entre outros.

d) Pelo menos dois dos seguintes sinais/sintomas:
– Conjuntivite não purulenta ou erupção cutânea bilateral ou sinais de inflamação mucocutânea (oral, nas mãos ou pés);

– Hipotensão arterial ou choque;

– Manifestações de disfunção miocárdica, pericardite, valvulite ou anormalidades coronárias, incluindo achados do ecocardiograma ou elevação de troponina ou N-terminal do peptídeo natriurético tipo B (NT-proBNP);

– Evidência de coagulopatia por tempo de protrombina (TP), tempo de tromboplastina parcial ativada (TTPa) ou dímero-D elevados;

– Manifestações gastrointestinais agudas (diarreia, vômito ou dor abdominal).

e) Afastadas quaisquer outras causas de origem infecciosa óbvia de inflamação, incluindo sepse bacteriana, síndrome de choque estafilocócica ou estreptocócica.

A curva epidêmica dos casos de SIM-P foi comparada à curva da COVID-19 para menores de 20 anos no Brasil, considerando-se a média móvel das últimas três semanas epidemiológicas (SEs) de início dos sintomas. Foram contabilizados os casos de síndrome respiratória

aguda grave (SRAG) e de síndrome gripal (SG) confirmados para COVID-19 por critério laboratorial, clínico, clínico-epidemiológico ou clínico-imagem.

Os casos e a incidência bruta de SIM-P foram apresentados segundo UF de residência. A incidência foi calculada dividindo-se o número de casos confirmados pelo número de pessoas menores de 20 anos, multiplicado por 100 mil. Também foi calculada a letalidade da SIM-P no Brasil, dividindo-se o número de casos com evolução para óbito registrada, pelo número de casos totais, multiplicado por 100.

Os dados de SIM-P provieram da base de dados nacional do monitoramento [notificação *online* na plataforma REDCap[®], hospedada e sob domínio do Departamento de Informática do Sistema Único de Saúde (DataSUS)]. Para aos casos de COVID-19, consultaram-se dados do Sistema de Informação da Vigilância Epidemiológica da Gripe (SIVEP-Gripe), para SRAG, e do sistema e-SUS Notifica, para síndrome gripal (SG), ambos disponíveis na plataforma Open-DataSUS.⁹ Para o cálculo da incidência, foram utilizadas projeções populacionais do Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE) para o ano de 2020.¹⁰ Todos os dados utilizados foram extraídos em 4 de fevereiro de 2021, e foram consideradas as notificações até 14 de janeiro de 2021.

A caracterização dos casos de SIM-P contemplou frequências simples, relativas, e medidas de tendência central das seguintes variáveis independentes:

- a) Sociodemográficas: idade (em anos: menos de 1; 1 a 9; menos de 20); sexo (feminino; masculino); raça/cor da pele (branca; preta; parda; indígena; amarela).
- b) Presença de comorbidades pregressas (sim; não)
- c) Sinais/sintomas apresentados em grandes grupos e detalhados (sim; não):
 - Gastrointestinais – dor abdominal, náusea ou vômito, diarreia;
 - Dermatocutâneos – conjuntivite, manchas vermelhas pelo corpo (como *rash* e exantemas);
 - Respiratórios – dispneia, saturação de $O_2 < 95\%$, tosse, coriza, dor de garganta;
 - Neurológicos – cefaleia, letargia, irritabilidade, confusão mental;
 - Circulatórios e hemodinâmicos – taquicardia, hipotensão/choque, alterações na cor da pele (como palidez e cianose);
 - Edema – edema de mãos ou pés, linfadenopatia;
 - Mialgia;
 - Oligúria.

d) Resultados alterados para marcadores de inflamação, coagulopatia ou disfunção orgânica (sim; não) – proteína C-reativa, dímero-D, velocidade de hemossedimentação (VHS), ferritina, desidrogenase lática, albumina, transaminase glutâmico-oxalacética (TGO), transaminase glutâmico-pirúvica (TGP), tempo de tromboplastina, troponina, tempo de tromboplastina parcial ativada, ureia, creatinina, sódio, potássio.

e) Uso no tratamento (sim; não) – imunoglobulina, corticoide, anticoagulante, antiviral.

f) Critério de confirmação para COVID-19 – evidência laboratorial de infecção por SARS-CoV-2 (sorológico; molecular) ou critério clínico-epidemiológico (temporalmente associado a um caso de COVID-19 confirmado laboratorialmente nos últimos 30 dias).

g) Ocorrência de complicações (sim; não).

h) Internação em unidade de terapia intensiva (UTI) (sim; não).

i) Tempo (em dias: do início dos sintomas à hospitalização; duração da internação; permanência em UTI).

j) Evolução do caso (óbito; alta hospitalar).

Para análise dos fatores associados aos óbitos, a variável dependente analisada foi a evolução do caso: casos de SIM-P com desfecho 'óbito' foram comparados àqueles com desfecho 'alta hospitalar'; os registros sem preenchimento da evolução foram desconsiderados.

Para tratamento das variáveis independentes, construiu-se um modelo teórico hierarquizado¹¹ contemplando os cinco primeiros blocos de variáveis descritos acima. Primeiramente foram empregados modelos de regressão logística simples, para estudo das relações entre as variáveis independentes e o desfecho óbito, com participação das variáveis que apresentaram ao menos 90% de completude em ambos os grupos de comparação (óbito e alta hospitalar).

Em seguida, adotou-se a abordagem hierarquizada de modelagem dos dados,¹¹ empregando-se modelo de regressão logística múltipla com participação das variáveis que apresentaram nível de significância até 10% ($p\text{-valor} < 0,10$) na regressão simples. O bloco distal foi composto pelas variáveis sociodemográficas e pela presença de comorbidades pregressas (Modelo 1); os níveis intermediários, pela presença de sinais e sintomas (Modelo 2) e de resultados alterados para marcadores de atividade inflamatória, coagulopatia ou disfunção orgânica (Modelo 3); e o nível proximal, pelo tratamento (Modelo 4).

A inclusão das variáveis independentes no modelo de regressão múltipla hierarquizado foi realizada de

forma ordenada e sequencial, seguindo a direção distal-proximal (Modelos 1 a 4). A cada nível, permaneceram no modelo aquelas variáveis que apresentaram nível de significância até 5% (p -valor $<0,05$), de maneira que todos os níveis eram ajustados pelas variáveis do próprio nível e níveis anteriores. A associação entre o óbito e as variáveis independentes estudadas foi expressa em valores de *odds ratios* bruta (OR_b) e ajustada (OR_a) e seus respectivos intervalos de 95% de confiança ($IC_{95\%}$).

Optou-se por incluir as variáveis de sinais/sintomas específicos nos modelos de regressão, em vez de organizadas em grandes grupos, uma vez que foi encontrada elevada ou absoluta frequência dos grandes grupos entre casos de SIM-P que evoluíram a óbito, não permitindo estabelecer grupo de comparação. Também foi realizado diagnóstico de multicolinearidade entre as variáveis de sinais/sintomas específicos identificadas na regressão simples, através de matriz de correlação; para regressão múltipla, foi selecionada uma das variáveis de sinais/sintomas específicos a cada par de variáveis que demonstrou coeficiente de correlação $\geq 0,4$ (correlação moderada a alta).

Foram consideradas perdas para o modelo de regressão múltipla os registros dos casos de SIM-P que demonstraram ausência de dados em qualquer variável independente selecionada. Considerando-se a amostra de casos que participaram do modelo, razão de chances igual a 2,0 e diferença de 10% na distribuição do desfecho entre grupos com ou sem a variável de interesse, o poder mínimo foi estimado em 64,2%.

O *software* R 4.0.0 foi utilizado para limpeza de duplicidades, tratamento e análise de dados, enquanto os *softwares* Microsoft/Excel e QGIS3.¹² foram empregados para visualização dos dados.

O projeto do estudo foi submetido à apreciação da Comissão Nacional de Ética em Pesquisa/Conselho Nacional de Saúde (CONEP/CNS) e aprovado em 14 de janeiro de 2021 [Certificado de Apresentação para Apreciação Ética (CAAE) nº 40867220.5.0000.0008].

Resultados

O Brasil registrou 1.082 notificações de casos suspeitos de SIM-P em 2020, 43 (4,0%) delas eram registros em duplicidade e 387 (35,8%) não atenderam aos critérios de definição de caso, restando 652 (60,2%) casos classificados como confirmados de SIM-P. Destes, 525 (80,6%) receberam alta hospitalar e 42 (6,4%)

evoluíram para óbito. Houve 85 (13,0%) registros sem evolução preenchida na notificação (Figura 1).

O comportamento da curva epidêmica de SIM-P no Brasil foi semelhante ao da curva de COVID-19 em menores de 20 anos; contudo, as curvas guardaram diferenças em suas distribuições temporais. O pico de ocorrência dos casos de SIM-P na média móvel ocorreu cinco semanas após o pico de COVID-19 na faixa etária pediátrica (SE 30). O maior número de óbitos dos casos de SIM-P ($n=5$) foi registrado na SE 42 (Figura 2).

As UFs São Paulo ($n=142$; 21,8%), Distrito Federal ($n=58$; 8,9%), Minas Gerais ($n=57$; 8,7%), Bahia ($n=50$; 7,7%) e Pará ($n=50$; 7,7%) responderam por mais de 50% dos casos de SIM-P no país (Material suplementar 1). A incidência da SIM-P no Brasil foi de 1,1 caso a cada 100 mil habitantes com menos de 20 anos. As UFs Alagoas (2,2), Rio Grande do Norte (1,6), Pará (1,6), Ceará (1,2), São Paulo (1,2), Santa Catarina (1,2) e o Distrito Federal (6,7) apresentaram incidências superiores à média nacional (Material suplementar 1).

A Tabela 1 apresenta o perfil dos casos de SIM-P: 64,3% das crianças/adolescentes tinham entre 1 e 9 anos (mediana: 5 anos), 57,1% eram do sexo masculino, 52,0% de raça/cor da pele parda e aproximadamente 80% não apresentavam comorbidades previamente à SIM-P. A presença de algum sinal/sintoma do grupo gastrointestinal foi registrada em 87,6% dos casos de SIM-P, seguindo-se os sinais/sintomas dermatocutâneos em 72,4% e dos respiratórios em 66,0%. Como critério obrigatório da definição de caso, a febre alta e persistente esteve presente em todos os casos.

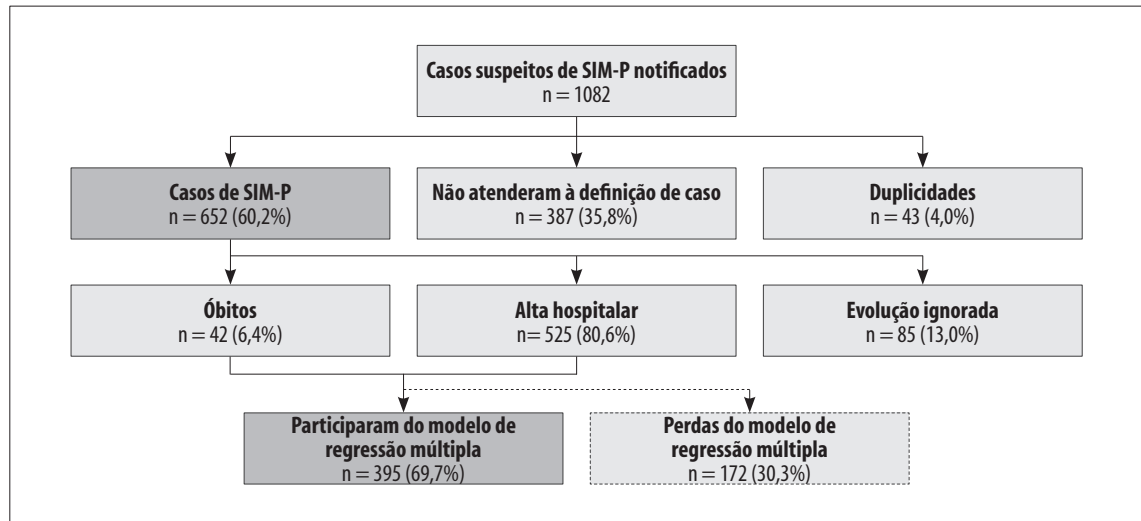
Foi encontrada elevada frequência de resultados alterados para marcadores de inflamação, coagulopatia e disfunção orgânica entre os casos de SIM-P, com destaque para proteína C-reativa, dímero-D e VHS alterados em mais de 80% dos casos (excluídos os não realizados/ignorados). O uso de imunoglobulinas e anticoagulantes foi registrado em 67,9% e 55,7% dos casos de SIM-P, respectivamente. Na maioria das crianças/adolescentes o diagnóstico de COVID-19 foi confirmado por critério laboratorial (78,4%), sendo que 61,2% tiveram diagnóstico confirmado por teste sorológico (Tabela 1).

A mediana de tempo decorrido entre o início dos sinais/sintomas e a internação foi de 4 dias, e a mediana do tempo de internação de internação, de 9 dias. A internação em UTI ocorreu em 44,5% dos casos, com permanência mediana de 6 dias (excluídos os ignorados). Os 42 casos de SIM-P que evoluíram

a óbito estiveram distribuídos em 15 UFs, entre as quais o Pará e São Paulo registraram o maior número absoluto: 7 casos cada.

A Tabela 2 apresenta as características dos casos de SIM-P associados ao óbito na análise de regressão bruta. As faixas etárias de <1 e <20 anos e a presença de alguma comorbidade pregressa à SIM-P revelaram-se significativamente associadas ao óbito.

Em relação às características clínicas dos óbitos, observou-se maior frequência de dispneia, saturação de $O_2 < 95\%$, taquicardia, hipotensão/choque, alterações na cor da pele (como palidez e cianose) e oligúria, além de menor frequência de conjuntivite, manchas vermelhas pelo corpo (como *rash* e exantemas), edema de mãos ou pés e linfadenopatia, em relação aos que tiveram alta hospitalar.



Nota: a) As perdas ocorreram devido a dados faltantes nas variáveis estudadas.

Figura 1 – Fluxograma dos casos suspeitos notificados de síndrome inflamatória multissistêmica pediátrica temporalmente associada à COVID-19 (SIM-P), seleção dos casos confirmados e definição dos grupos com desfecho ‘óbito’ ou ‘alta hospitalar’ participantes do estudo de associação ao óbito, Brasil, 2020

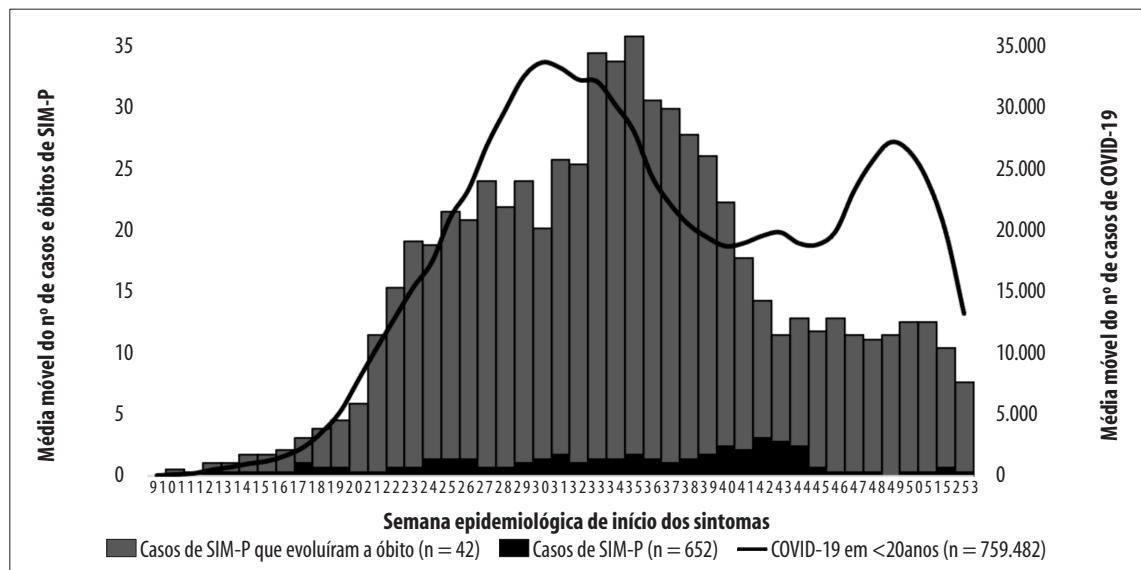


Figura 2 – Média móvel do número de casos e óbitos de síndrome inflamatória multissistêmica pediátrica temporalmente associada à COVID-19 (SIM-P) e de COVID-19 em menores de 20 anos de idade, segundo semana epidemiológica de início dos sintomas, Brasil, 2020

Tabela 1 – Casos de síndrome inflamatória multissistêmica pediátrica temporalmente associada à COVID-19 (SIM-P) (n=652) segundo características pessoais, clínicas e da internação, Brasil, 2020

Características	n	%
Faixa etária (em anos)		
<1	70	10,7
1-9	419	64,3
<20	163	25,0
Sexo		
Masculino	372	57,1
Feminino	280	42,9
Raça/cor da pele (n=517)		
Parda	269	52,0
Branca	215	41,6
Preta	31	6,0
Indígena	2	0,4
Presença de alguma comorbidade progressa		
Sim	131	20,1
Sinais e sintomas apresentados		
Gastrointestinais	571	87,6
Dermatocutâneos	472	72,4
Respiratórios	430	66,0
Circulatórios e hemodinâmicos	402	61,7
Neurológicos	366	56,1
Edema	295	45,1
Mialgia	152	22,3
Oligúria	129	19,8
Marcadores alterados de inflamação, coagulopatia ou disfunção orgânica		
Proteína C-reativa (n=622)	590	94,9
Dímero-D (n=526)	493	93,7
VHS ^a (n=427)	379	88,8
Ferritina (n=404)	303	75,0
DHL ^b (n=424)	258	60,8
Albumina (n=454)	269	59,3
TGO ^c (n=588)	301	51,2
TGP ^d (n=590)	273	46,3
TP ^e (n=529)	226	42,7
Troponina (n=454)	190	41,9
TTPa ^f (n=523)	203	38,8
Ureia (n=588)	151	25,7
Creatinina (n=592)	150	25,3
Sódio (n=559)	142	25,4
Potássio (n=556)	117	21,0

a) VHS: velocidade de hemossedimentação; b) DHL: desidrogenase láctica; c) TGO: transaminase glutâmico-oxalacética; d) TGP: transaminase glutâmico-pirúvica; e) TP: tempo de tromboplastina; f) TTPa: tempo de tromboplastina parcial ativado; g) UTI: unidade de terapia intensiva.

Continua

Continuação

Tabela 1 – Casos de síndrome inflamatória multissistêmica pediátrica temporalmente associada à COVID-19 (SIM-P) (n=652) segundo características pessoais, clínicas e da internação, Brasil, 2020

Características	n	%
Tratamento		
Imunoglobulinas (n=616)	418	67,9
Corticoides (n=603)	376	62,3
Anticoagulantes (n=601)	335	55,7
Antivirais (n=600)	96	16,0
Critério de confirmação para COVID-19		
Clínico-epidemiológico	141	21,6
Laboratorial	511	78,4
Sorológico	399	61,2
Molecular	145	22,2
Complicações		
Hipotensão (necessidade de drogas vasoativas)	181	27,8
Necessidade de ventilação invasiva	128	19,6
Pneumonia	126	19,3
Necessidade de ventilação não invasiva	72	11,0
Insuficiência renal	62	9,5
Convulsões	34	5,2
Internação em UTI^g (n=563)		
Sim	290	44,5
Evolução		
Alta hospitalar	525	80,5
Óbito	42	6,4
Ignorada	85	13,1

a) VHS: velocidade de hemossedimentação; b) DHL: desidrogenase láctica; c) TGO: transaminase glutâmico-oxalacética; d) TGP: transaminase glutâmico-pirúvica; e) TP: tempo de tromboplastina; f) TTPa: tempo de tromboplastina parcial ativado; g) UTI: unidade de terapia intensiva.

Tabela 2 – Distribuição de frequência das características demográficas, clínicas e laboratoriais, de acordo com evolução durante a internação (óbito ou alta hospitalar), em casos de síndrome inflamatória multissistêmica pediátrica temporalmente associada à COVID-19, Brasil, 2020

Características	Óbitos (n=42)	Alta hospitalar (n=525)	p-valor ^a
	n /%	n (%)	
Faixa etária (em anos)			
<1	10 (23,8)	44 (8,4)	
1-9	17 (40,5)	352 (67,0)	0,001
<20	15 (35,7)	129 (24,6)	
Sexo			
Masculino	19	307 (58,5)	0,101
Feminino	23	218 (41,5)	
Presença de alguma comorbidade progressa			
Sim	16	105 (20,0)	0,007

a) p-valor do teste de *likelihood ratio*; b) Como rash e exantema; c) Como palidez e cianose; d) TGO: transaminase glutâmico-oxalacética; e) TGP: transaminase glutâmico-pirúvica.

Continua

Continuação

Tabela 2 – Distribuição de frequência das características demográficas, clínicas e laboratoriais, de acordo com evolução durante a internação (óbito ou alta hospitalar), em casos de síndrome inflamatória multissistêmica pediátrica temporalmente associada à COVID-19, Brasil, 2020

Características	Óbitos (n=42)	Alta hospitalar (n=525)	p-valor ^a
	n /(%)	n (%)	
Sinais e sintomas apresentados			
Dor abdominal	19	316 (60,2)	0,056
Náusea ou vômito	22	290 (55,2)	0,697
Diarreia	18	255 (48,6)	0,467
Conjuntivite	7	352 (67,0)	<0,001
Manchas vermelhas pelo corpo ^b	10	313 (59,6)	<0,001
Dispneia	31	178 (33,9)	<0,001
Saturação de O ₂ <95%	29	152 (29,0)	<0,001
Tosse	14	116 (22,1)	0,105
Coriza	7	79 (15,0)	0,769
Dor de garganta	4	76 (14,5)	0,359
Cefaleia	11	132 (25,1)	0,886
Letargia	14	121 (23,0)	0,140
Irritabilidade	9	106 (20,2)	0,881
Confusão mental	7	41 (7,8)	0,071
Taquicardia	25	184 (35,0)	<0,001
Hipotensão/choque	35	173 (33,0)	0,002
Alterações na cor da pele ^c	20	154 (29,3)	0,017
Edema de mãos ou pés	6	167 (31,8)	0,010
Linfadenopatia	2	113 (21,5)	0,003
Mialgia	12	121 (23,0)	0,448
Oligúria	14	93 (17,7)	0,023
Marcadores alterados de inflamação, coagulopatia ou disfunção orgânica			
Proteína C reativa	39/40	478/502 (95,2)	0,477
TGO ^d	31/39	235/477 (49,3)	<0,001
TGP ^e	22/38	216/477 (45,3)	0,132
Ureia	25/38	107/481 (22,2)	<0,001
Creatinina	21/40	110/480 (22,9)	<0,001
Tratamento			
Imunoglobulinas	15/38	357/501 (71,3)	<0,001
Corticoides	30/39	300/493 (60,9)	0,043
Anticoagulantes	14/38	281/487 (57,7)	0,013
Antivirais	11/38	74/487 (15,2)	0,039

a) p-valor do teste de *likelihood ratio*; b) Como rash e exantema; c) Como palidez e cianose; d) TGO: transaminase glutâmico-oxalacética; e) TGP: transaminase glutâmico-pirúvica.

Tabela 3 – Fatores associados aos óbitos nos casos de síndrome inflamatória multissistêmica pediátrica temporalmente associada à COVID-19 (SIM-P) (n=397), segundo análise em modelos de regressão logística múltipla hierarquizada, com inclusão de variáveis em blocos proximais ao desfecho ‘óbito’, Brasil, 2020

Modelo/variáveis	OR _b ^a (IC _{95%}) ^b	OR _a ^c (IC _{95%}) ^b	p-valor ^d
Modelo 1: Sociodemográficas e comorbidades (AIC: 204)			
Faixa etária (referência: 1 a 9 anos)			0,159
<1	2,56 (0,79;8,32)	2,57 (0,79;8,39)	
<20	2,01 (0,87;4,75)	1,97 (0,84;4,62)	
Presença de comorbidade			0,092
Sim	2,09 (0,93;4,72)	2,07 (0,91;4,71)	
Modelo 2: Sinais e sintomas apresentados (AIC: 182)			
Presença de sinais e sintomas (referência: Não)			
Manchas vermelhas pelo corpo ^e	0,19 (0,08;0,48)	0,23 (0,09;0,62)	0,001
Alterações na cor da pele ^f	2,29 (1,05;4,95)	1,31 (0,53;3,22)	0,557
Saturação de O ₂ <95%	5,10 (2,19;11,92)	4,35 (1,69;11,20)	0,002
Confusão mental	2,07 (0,74;5,78)	1,59 (0,51;4,92)	0,437
Edema de mãos ou pés	0,34 (0,12;1,01)	0,52 (0,16;1,68)	0,254
Linfadenopatia	0,26 (0,06;1,10)	0,35 (0,08;1,60)	0,127
Oligúria	1,88 (0,82;4,33)	1,41 (0,55;3,57)	0,476
Modelo 3: Resultados de exames alterados (AIC: 163)			
Presença de sinais e sintomas (referência: Não)			
Manchas vermelhas pelo corpo ^e	0,19 (0,08;0,48)	0,18 (0,07;0,49)	< 0,001
Saturação de O ₂ <95%	5,10 (2,19;11,92)	3,6 (1,44;8,98)	0,004
Marcadores alterados de inflamação, coagulopatia ou disfunção orgânica (referência: Não)			
TGO ^g	4,07 (1,61;10,26)	2,11 (0,77;5,82)	0,135
Ureia	7,85 (3,42;18,03)	5,18 (1,91;14,04)	< 0,001
Creatinina	3,84 (1,76;8,40)	1,12 (0,43;2,95)	0,817
Modelo 4: Tratamento (AIC: 191)			
Presença de sinais e sintomas (referência: Não)			
Manchas vermelhas pelo corpo ^e	0,19 (0,08;0,48)	0,19 (0,07;0,54)	< 0,001
Saturação de O ₂ <95%	5,10 (2,19;11,92)	4,64 (1,75;12,28)	0,001
Marcadores alterados de inflamação, coagulopatia ou disfunção orgânica (referência: Não)			
Ureia	7,85 (3,42;18,03)	4,7 (1,88;11,73)	< 0,001
Tratamento (referência: Não)			
Antivirais	1,67 (0,68;4,11)	2,28 (0,79;6,53)	0,137
Corticoides	2,39 (0,95;6,05)	2,48 (0,83;7,44)	0,091
Imunoglobulina	0,25 (0,11;0,56)	0,38 (0,15;1,01)	0,050
Anticoagulante	0,33 (0,14;0,74)	0,32 (0,12;0,89)	0,025

a) OR: *odds ratio* (razão de chances) bruta; b) IC_{95%}: intervalo de 95% de confiança; c) OR: *odds ratio* (razão de chances) ajustada; d) P-valor do teste de *likelihood ratio*; e) Como rash e exantema; f) Como palidez e cianose; g) TGO: transaminase glutâmico-oxalacética.

Também se observou maior frequência de resultados alterados para TGO, ureia e creatinina entre os casos de SIM-P que evoluíram a óbito, quando comparados aos que tiveram alta hospitalar. O uso de imunoglobulinas e de anticoagulantes estiveram negativamente associados ao óbito, enquanto o uso de corticoides e antivirais, ao maior risco de morte. O Material suplementar 2 apresenta as análises dos casos de SIM-P, segundo características adicionais.

Na Tabela 3, são apresentados os resultados da regressão múltipla em modelagem hierarquizada, da qual participaram 28 casos de SIM-P com evolução para óbito e 368 casos de alta hospitalar (70% dos 567 casos com evolução conhecida). As perdas ocorreram devido a dados faltantes nas variáveis estudadas.

Não foi encontrada associação estatisticamente significativa entre as variáveis ajustadas no Modelo 1 e o desfecho 'óbito'. No Modelo 2, observou-se que a chance de saturação de $O_2 < 95\%$ foi significativamente maior (ORa=4,35 – IC_{95%} 1,69;11,20), e a presença de manchas vermelhas pelo corpo (ORa=0,23 – IC_{95%} 0,09;0,62), significativamente menor entre os óbitos, quando comparados aos que evoluíram para alta hospitalar. As variáveis 'conjuntivite', 'dispneia', 'taquicardia' e 'hipotensão/choque' não participaram do modelo hierarquizado devido à identificação de correlação moderada com as variáveis 'manchas vermelhas pelo corpo' (para conjuntivite) e 'saturação de $O_2 < 95\%$ ' (para as demais) (Material suplementar 3).

No Modelo 3, controlado pelas variáveis associadas anteriormente, apenas a alteração em exame de ureia demonstrou associação estatisticamente significativa com o óbito (ORa=5,18 – IC_{95%} 1,91;14,04). No Modelo 4, após inclusão das variáveis relacionadas aos tratamentos, o uso de anticoagulantes associou-se significativamente a menor chance de óbito (ORa=0,32 – IC_{95%} 0,12;0,89), enquanto o uso de imunoglobulina apresentou associação negativa com o óbito com nível de significância de p foi limítrofe (ORa=0,38 – IC_{95%} 0,15;1,01).

Discussão

Os casos de SIM-P no Brasil, em 2020, tiveram idade mediana de 5 anos e a maioria ocorreu em crianças/adolescentes de raça/cor da pele parda e sexo masculino, após o pico de COVID-19 na faixa etária pediátrica. As manifestações clínicas foram diversas e cursaram, majoritariamente, com elevados níveis de marcadores de inflamação, coagulopatia

ou disfunção orgânica. A letalidade da SIM-P no Brasil foi de 6,4% em 2020, tendo como fatores associados aos óbitos a presença de saturação de $O_2 < 95\%$ e resultado alterado de ureia. A letalidade foi menor entre os casos com ausência de manchas vermelhas pelo corpo e os que usaram anticoagulantes e imunoglobulinas.

A ocorrência de SIM-P após pico de COVID-19 na faixa etária pediátrica já foi observada em outros países, cuja maioria relatou diferença de 3 a 5 semanas entre as curvas.^{2,12-14} Também foram consistentes com a literatura os resultados da frequência de positividade em teste sorológico para SARS-CoV-2 e da presença de marcadores inflamatórios/coagulopatia (também descrita em casos graves de COVID-19).^{4,5,12-14} Tais aspectos corroboram a hipótese de a SIM-P constituir uma resposta imunológica tardia à infecção pelo SARS-CoV-2 em crianças/adolescentes.¹⁵⁻¹⁷

A mediana de idade dos casos de SIM-P no Brasil foi inferior à encontrada na maioria dos estudos,^{2-5,12-17} aproximando-se da síndrome de Kawasaki (SK) ou da COVID-19 aguda pediátrica.¹⁸⁻²⁰ Esse resultado pode indicar que os serviços de saúde no Brasil foram mais sensíveis à suspeição da SIM-P em crianças/adolescentes mais jovens, ou que o estudo incluiu casos de outras manifestações inflamatórias semelhantes à SIM-P. A sobreposição com outras síndromes multissistêmicas já foi descrita em diversos trabalhos.^{2,18,20} A elevada frequência de crianças com menos de 1 ano também chamou a atenção, especialmente entre os que evoluíram para óbito, justamente um grupo etário que apresenta desafio ainda maior para diagnóstico.¹⁶

A maior frequência de casos de SIM-P em pessoas da raça/cor da pele parda e do sexo masculino foram consistentes com a literatura;^{2,4,14-16} porém, a contribuição dos fatores genéticos permanece pouco elucidada e acredita-se que os resultados podem estar relacionados a fatores ambientais, como iniquidades sociais e raciais.^{16,20,21} Destaca-se que a raça/cor da pele não foi registrada em mais de 20% dos casos de SIM-P, ainda que o preenchimento seja obrigatório nos sistemas de informações em saúde no Brasil.²²

O estudo encontrou diversidade clínica e acometimento de múltiplos órgãos entre os casos de SIM-P, com diferenças importantes entre os que evoluíram para óbito e aqueles com alta hospitalar, corroborando a compreensão atual da comunidade científica sobre a existência de diferentes fenótipos e níveis de gravidade da síndrome.^{2,4,23,24} A elevada letalidade entre casos de

SIM-P na presença de sinais/sintomas respiratórios e ausência de manifestações dermatocutâneas, por exemplo, já foi descrita previamente.^{4,24,25} As crianças/adolescentes com lesões mucocutâneas, contudo, podem apresentar maior risco de anormalidades coronarianas, especialmente entre os que manifestam características da SK típica ou atípica.^{23,24}

A alteração em exames de ureia e creatinina e a presença elevada de oligúria entre os casos de SIM-P que evoluíram a óbito indicam que a falência renal parece ter papel importante no curso clínico dos casos graves. O diagnóstico de SIM-P já foi previamente associado a crianças/adolescentes internados por COVID-19 que apresentaram lesão renal aguda.^{16,25,26} A alteração de ureia também é preditora de gravidade para pneumonia, sobretudo na presença de sepse, e pode decorrer da administração de medicamentos como corticoides, assim como do acometimento de múltiplos órgãos, resultante do quadro inflamatório multissistêmico.^{25,27}

Os comprometimentos respiratório e renal encontrados neste estudo podem estar relacionados à combinação de choque hipovolêmico e hiperinflamatório. Ainda que a fisiopatogenia da SIM-P não esteja completamente elucidada, acredita-se que a falência de múltiplos órgãos ocorra devido à resposta imune tardia exacerbada, e não necessariamente à ação direta do vírus sobre os tecidos.^{5,17,18,25}

As complicações do sistema circulatório/hemodinâmico têm-se mostrado mais frequentes na SIM-P do que na SK e, embora haja risco de sequelas, vem sendo observado um bom prognóstico.^{18,24,28} Tais complicações também foram observadas em desfechos graves e fatais da COVID-19 em adultos, e podem estar associadas ao comprometimento do miocárdio em decorrência do fenômeno conhecido como 'tempestade de citocinas', assim como a progressão da insuficiência respiratória aguda.^{18,24,28} Alterações em biomarcadores de função cardíaca e reação hiperinflamatória têm sido relatados como preditores de gravidade para SIM-P, porém não foram incluídos no estudo de associação aos óbitos devido à ausência de dados.^{18,24,28}

No Brasil, a terapêutica utilizada nos casos de SIM-P foi variada, o que pode estar relacionado a manifestações fisiopatológicas inespecíficas, ausência de prognóstico claro e possibilidade de risco de vida.¹⁵ Todavia, não existe tratamento para SIM-P padronizado na literatura;^{5,20} protocolos terapêuticos foram propostos, baseados em guias de manejo clínico para

outras síndromes inflamatórias com espectro clínico semelhante.^{5,17,20,29,30} O uso de imunoglobulina costuma ser o tratamento de primeira escolha,¹⁷ combinado ou não com o uso de corticoides nos casos moderados e graves; o uso de anticoagulantes é indicado em casos de eventos tromboembólicos, desempenhando importante papel na prevenção do choque.^{5,17,20,23,26,29,30} Os resultados encontrados sugerem que imunoglobulinas e anticoagulantes podem ter desempenhado fator protetor para o desfecho fatal; os resultados, contudo, não devem ser vistos como medidas de eficácia, dada a natureza observacional do estudo.

A letalidade da SIM-P no Brasil foi alta, quando comparada a séries de casos publicadas por outros países (aproximadamente, 1 a 2%),^{4,14,20,25} o que pode ser reflexo de diferenças na dinâmica de transmissão, na situação epidemiológica, na disponibilidade de recursos diagnósticos, na assistência prestada pelos serviços de saúde locais, bem como da subnotificação de casos mais leves.

O estudo apresenta outras limitações relacionadas à qualidade dos registros, como incompletude e não padronização. Tais limitações podem ter implicação na classificação dos casos confirmados, realizada a partir das variáveis preenchidas na notificação. Quanto a esse aspecto, destaca-se que todas as condições da definição de caso de SIM-P foram obrigatoriamente registradas entre os casos classificados confirmados; porém, nem sempre foi possível obter dados detalhados em variáveis subsequentes, como a realização de diagnósticos etiológicos diferenciais. O perfil clínico-epidemiológico apresentado e a seleção das variáveis para a análise da associação com o óbito também podem ter sofrido influência do sub-registro ou da ausência de variáveis na base, como raça/cor da pele, marcadores inflamatórios e de função cardíaca, e outras classes de medicamentos.

Destaca-se, ainda, que as perdas no modelo de regressão hierarquizado ocorreram por sub-registro de resultados laboratoriais e tratamento, o que pode ser consequência de acesso diferenciado a recursos diagnósticos e terapêuticos. Ademais, os resultados quantitativos dos marcadores laboratoriais não estão disponíveis nos registros de notificação, não sendo possível saber em qual estágio da síndrome obteve-se o resultado qualitativo alterado. A temporalidade das características clínicas e da administração dos medicamentos também não está estabelecida. Pelos motivos expostos, a interpretação e comparação dos achados de fatores associados aos óbitos deve ser encarada

de forma exploratória, considerando-se, também, a possibilidade de confundimento residual.

Em contrapartida, o estudo apresenta a maior série de casos de SIM-P descrita no Brasil e foi o primeiro realizado com a base de dados do monitoramento nacional. Estudos futuros, sobre representatividade e qualidade dos dados, podem qualificar a interpretação dos resultados apresentados. Investigações adicionais, que estabeleçam a relação temporal entre manifestações clínicas, detalhamento de resultados laboratoriais e tratamento instituído, também se fazem necessárias, para melhor definição clínico-epidemiológica e de fatores associados aos óbitos.

O estudo também contribui para a compreensão dos sinais de gravidade da SIM-P, diante dos quais se recomenda assistência especializada, com participação conjunta de equipes multiprofissionais, terapêutica instituída oportunamente, acompanhamento da função renal e seguimento das crianças/adolescentes para detecção de possíveis sequelas, principalmente

em relação ao acometimento cardíaco, sempre que possível.²⁴⁻²⁶ Também se destaca a importância de os profissionais da Assistência e da Vigilância Epidemiológica do SUS estarem sensibilizados e aptos a reconhecer, notificar e investigar diferentes espectros de manifestações clínicas da SIM-P, de forma a se aprimorar o entendimento da síndrome e a se favorecer o tratamento oportuno e o melhor prognóstico para as crianças e adolescentes acometidos pela COVID-19.

Contribuição dos autores

Relvas LAB, Gava C, Camelo FS, Porto VBG, Alves RFS e De Assis DM contribuíram com a concepção do estudo e análise dos dados. Todos os autores contribuíram na discussão dos resultados, revisão bibliográfica, redação do manuscrito e revisão crítica de seu conteúdo intelectual, aprovaram a versão final e declaram-se responsáveis por todos os aspectos do trabalho, incluindo a garantia de sua precisão e integridade.

Referências

1. She J, Liu L, Liu W. COVID-19 epidemic: disease characteristics in children. *J Med Virol*. 2020 Jul;92(7):747-54. doi: <https://doi.org/10.1002/jmv.25807>.
2. Kabeerdoss J, Píania RK, Karkhele R, Kumar TS, Danda D, Singh S. Severe COVID-19, multisystem inflammatory syndrome in children, and Kawasaki disease: immunological mechanisms, clinical manifestations and management. *Rheumatol Int*. 2021;41(1):19-32. doi: <https://doi.org/10.1007/s00296-020-04749-4>.
3. Riphagen S, Gomez X, Gonzalez-Martinez C, Wilkinson N, Theocharis P. Hyperinflammatory shock in children during COVID-19 pandemic. *Lancet*. 2020 May 23;395(10237):1607-8. doi: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)31094-1](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)31094-1).
4. Godfred-Cato S, Bryant B, Leung J, Oster ME, Conklin L, Abrams J, et al. COVID-19 associated multisystem inflammatory syndrome in children: United States, March-July 2020. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2020 Aug 14;69(32):1074-80. doi: <https://doi.org/10.15585/mmwr.mm6932e2>.
5. Tang Y, Li W, Baskota M, Zhou Q, Fu Z, Luo Z, et al. Multisystem inflammatory syndrome in children during the coronavirus disease 2019 (COVID-19) pandemic: a systematic review of published case studies. *Transl Pediatr*. 2021 Jan;10(1):121-35. doi: <https://doi.org/10.21037/tp-20-188>.
6. World Health Organization. Case Report Form for suspected cases of multisystem inflammatory syndrome (MIS) in children and adolescents temporally related to COVID-19 [Internet]. Geneva: WHO. 2020 Jun 01 [acesso 23 ago. 2021]. Disponível em: https://www.who.int/publications/i/item/WHO-2019-nCoV-MIS_Children_CRF-2020.2
7. Ministério da Saúde (BR). Nota técnica n. 16/2020 CGPNI/ DEIDT/SVS/MS: orientações sobre a notificação da síndrome inflamatória multissistêmica (SIM-P) temporalmente associada à COVID-19. [Brasília, DF: MS]; 2020 [acesso 23 ago. 2021]. Disponível em <https://portaldeboaspraticas.iff.fiocruz.br/biblioteca/nota-tecnica-no-16-2020-cgpni-deidt-svs-ms>.
8. Ministério da Saúde (BR). Síndrome inflamatória multissistêmica pediátrica (SIM-P), temporalmente associada à COVID-19. *Boletim Epidemiológico*. Jun 2021;52(23):21-6. Disponível em: https://www.gov.br/saude/pt-br/media/pdf/2021/junho/21/boletim_epidemiologico_svs_23.pdf
9. Ministério da Saúde (BR), Banco de dados do Sistema Único de Saúde. Notificações de Síndrome Gripal, sistema e-SUS VE notifica. [Rio de Janeiro]: MS; [s.d.; acesso 4 fev. 2021]. Disponível em: <https://opendatasus.saude.gov.br/>
10. Ministério da Saúde (BR), Banco de dados do Sistema Único de Saúde. Projeção da população das unidades

- da federação por sexo e grupos de idade: 2000-2030: notas técnicas. [Rio de Janeiro]: MS; [s.d.]; acesso 4 fev. 2021]. Disponível em: <http://tabnet.datasus.gov.br/cgi/Ibge/projpopuf.pdf>
11. Victora CG, Huttly SR, Fuchs SC, Olinto MT. The role of conceptual frameworks in epidemiological analysis: a hierarchical approach. *Int J Epidemiol.* 1997;26(1):224-7. doi: <https://doi.org/10.1093/ije/26.1.224>.
 12. Feldstein LR, Rose EB, Horwitz SM, Collins JP, Newhams MM, Son MBE, et al. Multisystem inflammatory syndrome in U.S. children and adolescents. *N Engl J Med.* 2020 Jul 23;383(4):334-46. doi: <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2021680>.
 13. Torres JP, Izquierdo G, Acuña M, Pavez D, Reyes F, Fritis A, et al. Multisystem inflammatory syndrome in children (MIS-C): report of the clinical and epidemiological characteristics of cases in Santiago de Chile during the SARS-CoV-2 pandemic. *Int J Infect Dis.* 2020;100:75-81. doi: <https://doi.org/10.1016/j.ijid.2020.08.062>.
 14. Ahmed M, Advani S, Moreira A, Zoretic S, Martinez J, Chorath K, et al. Multisystem inflammatory syndrome in children: a systematic review. *EClinicalMedicine.* 2020;26:100527. doi: <https://doi.org/10.1016/j.eclinm.2020.100527>.
 15. Felsenstein S, Willis E, Lythgoe H, McCann L, Cleary A, Mahmood K, et al. Presentation, treatment response and short-term outcomes in paediatric multisystem inflammatory syndrome temporally associated with SARS-CoV-2 (PIMS-TS). *J Clin Med.* 2020 Oct 14;9(10):3293. doi: <https://doi.org/10.3390/jcm9103293>.
 16. Guimarães D, Pissarra R, Reis-Melo A, Guimarães H. Multisystem inflammatory syndrome in children (MISC): a systematic review. *Int J Clin Pract.* 2021 Jun 9:e14450. doi: <https://doi.org/10.1111/ijcp.14450>.
 17. Zou H, Lu J, Liu J, Wong JH-W, Cheng S, Li Q, et al. Characteristics of pediatric multi-system inflammatory syndrome (PMIS) associated with COVID-19: a meta-analysis and insights into pathogenesis. *Int J Infect Dis.* 2021;102:319-26. doi: <https://doi.org/10.1016/j.ijid.2020.11.145>.
 18. Feldstein LR, Tenforde MW, Friedman KG, Newhams M, Rose EB, Dapul H, et al. Characteristics and outcomes of US children and adolescents with multisystem inflammatory syndrome in children (MIS-C) compared with severe acute COVID-19. *JAMA.* 2021 Mar 16;325(11):1074-87. doi: <https://doi.org/10.1001/jama.2021.2091>.
 19. 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 Jun 6;395(10239):1771-8. doi: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)31103-X](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)31103-X).
 20. Yasuhara J, Watanabe K, Takagi H, Sumitomo N, Kuno T. COVID-19 and multisystem inflammatory syndrome in children: a systematic review and meta-analysis. *Pediatr Pulmonol.* 2021;56(5):837-48. doi: <https://doi.org/10.1002/ppul.25245>.
 21. Oliveira RG, Cunha AP, Gadelha AGS, Carpio CG, Oliveira RB, Corrêa RM. Racial inequalities and death on the horizon: COVID-19 and structural racism. *Cad Saude Publica.* 2020 Sep 18;36(9):e00150120. doi: <https://doi.org/10.1590/0102-311X00150120>.
 22. Ministério da Saúde (BR). Portaria de consolidação n. 1, de 28 de setembro de 2017. Consolidação das normas sobre os direitos e deveres dos usuários da saúde, a organização e o funcionamento do Sistema Único de Saúde. [Brasília, DF]: MS; atualizado 28 set. 2017; acesso 23 ago. 2021]. Disponível em: http://bvsms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/gm/2017/prc0001_03_10_2017.html
 23. Zhu F, Ang JY. 2021 update on the clinical management and diagnosis of Kawasaki disease. *Curr Infect Dis Rep.* 2021;23(3):3. doi: <https://doi.org/10.1007/s11908-021-00746-1>.
 24. Abrams JY, Oster ME, Godfred-Cato SE, Bryant B, Datta SD, Campbell AP, et al. Factors linked to severe outcomes in multisystem inflammatory syndrome in children (MIS-C) in the USA: a retrospective surveillance study. *Lancet Child Adolesc Health.* 2021;5(5):323-31. doi: [https://doi.org/10.1016/S2352-4642\(21\)00050-X](https://doi.org/10.1016/S2352-4642(21)00050-X).
 25. Sood M, Sharma S, Sood I, Sharma K, Kaushik A. Emerging evidence on multisystem inflammatory syndrome in children associated with SARS-CoV-2 Infection: a systematic review with meta-analysis. *SN Compr Clin Med.* 2021 Jan 7:1-10. doi: <https://doi.org/10.1007/s42399-020-00690-6>. Epub ahead of print.
 26. Stewart DJ, Hartley JC, Johnson M, Marks SD, du Pré P, Stojanovic J. Renal dysfunction in hospitalised children with COVID-19. *Lancet Child Adolesc Health.* 2020;4(8):e28-9. doi: [https://doi.org/10.1016/S2352-4642\(20\)30178-4](https://doi.org/10.1016/S2352-4642(20)30178-4).
 27. Corrêa RA, Lundgren FLC, Pereira-Silva JL, Silva RLF, Cardoso AP, Lemos ACM, et al. Brazilian guidelines for community-acquired pneumonia in immunocompetent adults - 2009. *J Bras Pneumol.* 2009;35(6):574-601. doi: <https://doi.org/10.1590/s1806-37132009000600011>.

28. Sperotto F, Friedman KG, Son MBE, VanderPluym CJ, Newburger JW, Dionne A. Cardiac manifestations in SARS-CoV-2-associated multisystem inflammatory syndrome in children: a comprehensive review and proposed clinical approach. *Eur J Pediatr*. 2020;180(2):307-22 doi: <https://doi.org/10.1007/s00431-020-03766-6>. Epub ahead of print 2020 Aug 15.
29. Henderson LA, Canna SW, Friedman KG, Gorelik M, Lapidus SK, Bassiri H, et al. 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 Rheumatol*. 2021 Apr;73(4):e13-29. doi: <https://doi.org/10.1002/art.41616>. Epub 2021 Feb 15.
30. Harwood R, Allin B, Jones CE, Whittaker E, Ramnarayan P, Ramanan AV, et al. A national consensus management pathway for paediatric inflammatory multisystem syndrome temporally associated with COVID-19 (PIMS-TS): results of a national Delphi process. *Lancet Child Adolesc Health*. 2021;5(2):133-41. doi: [https://doi.org/10.1016/S2352-4642\(20\)30304-7](https://doi.org/10.1016/S2352-4642(20)30304-7). Epub 2020 Sep 18. Erratum in: *Lancet Child Adolesc Health*. 2021 Feb;5(2):e5. doi: [https://doi.org/10.1016/S2352-4642\(20\)30304-7](https://doi.org/10.1016/S2352-4642(20)30304-7).

Abstract

Objective: To characterize the clinical-epidemiological profile of multisystem inflammatory syndrome in children temporally associated with COVID-19 (MIS-C), and to identify factors associated with MIS-C deaths in Brazil, 2020. **Methods:** This was a cross-sectional study, using national MIS-C monitoring data. Logistical regression was performed to estimate crude and adjusted odds ratios (OR). **Results:** Median case (n=652) age was 5 years, 57.1% were male, 52.0% were of brown race/skin color and 6.4% died. Likelihood of death was greater among those who presented O₂ saturation <95% (ORa=4.35 – 95%CI 1.69;11.20) and altered urea results (ORa=5.18 – 95%CI 1.91;14.04); likelihood of death was lower when red skin blotches were not present (ORa=0.23 – 95%CI 0.09;0.62), when anticoagulants were used (ORa=0.32 – 95%CI 0.12;0.89) and when immunoglobulins were used (ORa=0.38 – 95%CI 0.15;1.01). **Conclusion:** Fatality ratios were higher among cases that presented O₂ saturation <95% and altered urea results. Fatality ratios were lower among those with red skin blotches, and those who used immunoglobulins and anticoagulants.

Keywords: Coronavirus Infections; Pediatrics; Systemic Inflammatory Response Syndrome; Death; Epidemiological Monitoring; Cross-Sectional Studies.

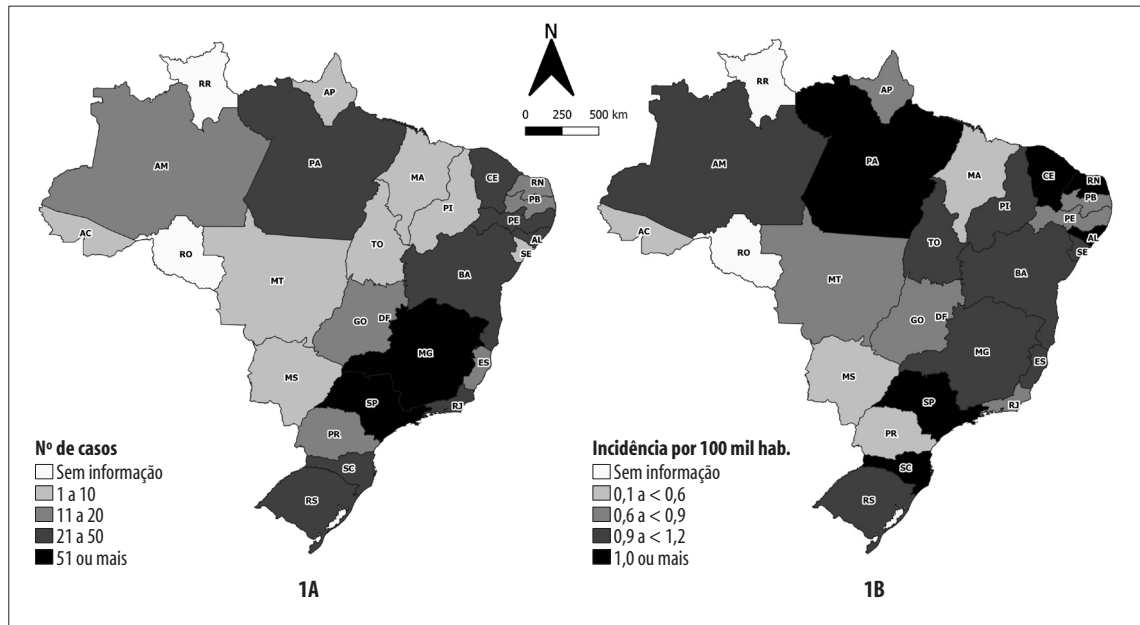
Resumen

Objetivo: Caracterizar el perfil clínico-epidemiológico de los casos por síndrome inflamatorio multissistémico pediátrico asociado temporalmente a la COVID-19 (SIM-PedS) e identificar factores asociados a los óbitos por SIM-PedS en Brasil, 2020. **Métodos:** Estudio transversal basado en datos del monitoreo nacional de la SIM-PedS, Brasil, 2020. Se utilizó regresión logística para estimar razones de probabilidades brutas y ajustadas (OR, odds ratio). **Resultados:** Los casos (n=652) presentaron edad mediana de 5 años, 57,1% eran hombres, 52,0% de raza/color pardo y 6,4% falleció. La probabilidad de muerte fue significativamente mayor entre aquellos con saturación de O₂ <95% (ORa=4,35 – IC_{95%} 1,69;11,20) y resultado alterado de urea (ORa=5,18 – IC_{95%} 1,91;14,04); menor en ausencia de manchas rojas como erupción (ORa=0,23 – IC_{95%} 0,09;0,62), con uso de anticoagulantes (ORa=0,32 – IC_{95%} 0,12;0,89) e inmunoglobulinas (ORa=0,38 – IC_{95%} 0,15;1,01). **Conclusión:** La letalidad fue mayor entre casos que presentaron saturación de O₂ <95% y urea alterada, y menor entre aquellos con manchas rojas, que usaron inmunoglobulinas y anticoagulantes.

Palabras clave: Infecciones por Coronavirus; Pediatría; Síndrome de Respuesta Inflamatoria Sistémica; Muerte; Monitoreo Epidemiológico; Estudios Transversales.

Recebido em 29/03/2021
Aprovado em 28/07/2021

Editora associada: Bárbara Reis-Santos – orcid.org/0000-0001-6952-0352



Legenda: AC: Acre; AL: Alagoas; AP: Amapá; AM: Amazonas; BA: Bahia; CE: Ceará; DF: Distrito Federal; ES: Espírito Santo; GO: Goiás; MA: Maranhão; MT: Mato Grosso; MS: Mato Grosso do Sul; MG: Minas Gerais; PA: Pará; PB: Paraíba; PR: Paraná; PE: Pernambuco; PI: Piauí; RJ: Rio de Janeiro; RN: Rio Grande do Norte; RS: Rio Grande do Sul; RO: Rondônia; RR: Roraima; SC: Santa Catarina; SP: São Paulo; SE: Sergipe; TO: Tocantins.

Material suplementar 1 – Casos e incidência de síndrome inflamatória multissistêmica pediátrica temporalmente associada à COVID-19 (SIM-P), segundo Unidade da Federação, Brasil, 2020

Material suplementar 2 – Distribuição de frequência das características demográficas, clínicas e laboratoriais, de acordo com evolução durante a internação (óbito ou alta hospitalar), em casos de síndrome inflamatória multissistêmica pediátrica temporalmente associada à COVID-19, Brasil, 2020

Características	Total de casos ^a	Óbitos	Alta Hospitalar	OR _b ^c (IC _{95%}) ^c	p-valor ^d
	(n = 652)	(n = 42)	(n = 525)		
	n (%)	n (%)	n (%)		
Faixa etária (em anos)					
<1	70 (10,7)	10	44 (8,4)	4,61 (1,99;10,69)	
1-9	419 (64,3)	17	352 (67,0)	Referência	0,001
<20	163 (25,0)	15	129 (24,6)	2,4 (1,16;4,94)	
Sexo					
Masculino	372 (57,1)	19	307 (58,5)	Referência	0,101
Feminino	280 (42,9)	23	218 (41,5)	1,69 (0,9;3,19)	
Presença de alguma comorbidade progressa (referência: Não)					
Sim	131 (20,1)	16	105 (20,0)	2,59 (1,32;5,08)	0,007
Sinais e sintomas apresentados (referência: Não)					
Gastrointestinais	571 (87,6)	35	459 (87,4)	0,72 (0,31;1,68)	0,453
Dor abdominal	389 (59,7)	19	316 (60,2)	0,55 (0,29;1,03)	0,056
Náusea ou vômito	358 (54,9)	22	290 (55,2)	0,89 (0,47;1,67)	0,697
Diarreia	317 (48,6)	18	255 (48,6)	0,79 (0,42;1,50)	0,467

a) Inclui casos que evoluíram a óbito (n=42), alta hospitalar (n=525) e sem evolução de caso (n=85); b) OR: odds ratio (razão de chances) bruta; c) IC_{95%}: intervalo de 95% de confiança; d) P-valor do teste de likelihood ratio; e) Como rash e exantema; f) Como palidez e cianose; g) VHS: velocidade de hemossedimentação; h) NT-proBNP: N-terminal do peptídeo natriurético tipo B; i) IL-6: interleucina 6; j) BNP: peptídeo natriurético tipo B; k) DHL: desidrogenase lática; l) TGO: transaminase glutâmico-oxalacética; m) TGP: transaminase glutâmico-pirúvica; n) TP: tempo de tromboplastina; o) TTPa: tempo de tromboplastina parcial ativada; p) CKMB: creatinofosfoquinase MB.
Nota: Não foram calculadas ORb para as variáveis com completude <90% em ambos os grupos de comparação (óbito e alta hospitalar), sinalizadas com ‘-’.

Continua

Continuação

Material suplementar 2 – Distribuição de frequência das características demográficas, clínicas e laboratoriais, de acordo com evolução durante a internação (óbito ou alta hospitalar), em casos de síndrome inflamatória multissistêmica pediátrica temporamente associada à COVID-19, Brasil, 2020

Características	Total de casos ^a	Óbitos	Alta hospitalar	OR _b ^b (IC _{95%}) ^c	p-valor ^d
	(n = 652)	(n = 42)	(n = 525)		
	n (%)	n (%)	n (%)		
Dermatocutâneos	472 (72,4)	12	403 (76,8)	0,12 (0,06;0,25)	<0,001
Conjuntivite	407 (62,4)	7	352 (67,0)	0,1 (0,04;0,23)	<0,001
Manchas vermelhas pelo corpo ^e	315 (48,3)	10	313 (59,6)	0,21 (0,1,0,44)	<0,001
Respiratórios	430 (66,0)	39	339 (64,6)	7,13 (2,18;23,39)	<0,001
Dispneia	240 (36,8)	31	178 (33,9)	5,49 (2,70;11,20)	<0,001
Saturação O ₂ <95%	208 (31,9)	29	152 (29,0)	5,47 (2,77;10,81)	<0,001
Tosse	147 (22,5)	14	116 (22,1)	1,76 (0,90;3,46)	0,105
Coriza	105 (16,1)	7	79 (15,0)	1,13 (0,48;2,63)	0,769
Dispneia	Dispneia	4	76 (14,5)	0,62 (0,22;1,79)	0,359
Circulatórios e hemodinâmicos	402 (61,7)	39	312 (59,4)	9 (2,75;29,5)	<0,001
Taquicardia	245 (37,6)	25	184 (35,0)	2,73 (1,43;5,18)	0,002
Hipotensão/choque	235 (36,0)	35	173 (33,0)	10,17 (4,43;23,37)	<0,001
Alterações na cor da pele ^f	208 (31,9)	20	154 (29,3)	2,19 (1,16;4,12)	0,017
Neurológicos	366 (56,1)	29	289 (55,0)	1,82 (0,93;3,58)	0,075
Cefaleia	164 (25,2)	11	132 (25,1)	1,06 (0,52;2,16)	0,886
Letargia	158 (24,2)	14	121 (23,0)	1,67 (0,85;3,27)	0,140
Irritabilidade	138 (21,2)	9	106 (20,2)	1,08 (0,50;2,32)	0,881
Confusão mental	57 (8,7)	7	41 (7,8)	2,36 (0,99;5,65)	0,071
Edema	295 (45,1)	8	245 (46,7)	0,27 (0,12;0,58)	<0,001
Edema de mãos ou pés	206 (31,6)	6	167 (31,8)	0,36 (0,15;0,86)	0,010
Linfadenopatia	127 (19,5)	2	113 (21,5)	0,18 (0,04;0,77)	0,003
Mialgia	152 (23,3)	12	121 (23,0)	1,34 (0,66;2,69)	0,448
Oligúria	129 (19,8)	14	93 (17,7)	2,32 (1,18;4,58)	0,023
Resultados alterados em exames de imagem (referência: Não)					
Radiografia de tórax ou tomografia	n=467	n=35	n=362		
Infiltrado	163 (34,9)	16	119 (32,9)	–	–
Derrame pleural	109 (23,3)	6	82 (22,7)	–	–
Imagem de vidro fosco	81 (17,3)	11	58 (16,0)	–	–
Condensação	65 (13,9)	10	44 (12,2)	–	–
Ecocardiografia	n=352	n=11	n=306		
Disfunção miocárdica	69 (19,6)	4	58 (19,0)	–	–
Anormalidades coronarianas	77 (21,9)	4	66 (21,6)	–	–
Pericardite	80 (22,7)	5	67 (21,9)	–	–
Valvulite	28 (8,0)	-	26 (8,5)	–	–

a) Inclui casos que evoluíram a óbito (n=42), alta hospitalar (n=525) e sem evolução de caso (n=85); b) OR^b: odds ratio (razão de chances) bruta; c) IC_{95%}: intervalo de 95% de confiança; d) P-valor do teste de likelihood ratio; e) Como rash e exantema; f) Como palidez e cianose; g) VHS: velocidade de hemossedimentação; h) NT-proBNP: N-terminal do peptídeo natriurético tipo B; i) IL-6: interleucina 6; j) BNP: peptídeo natriurético tipo B; k) DHL: desidrogenase láctica; l) TGO: transaminase glutâmico-oxalacética; m) TGP: transaminase glutâmico-pirúvica; n) TP: tempo de tromboplastina; o) TTPa: tempo de tromboplastina parcial ativada; p) CKMB: creatinofosquinase MB.

Nota: Não foram calculadas ORb para as variáveis com completude <90% em ambos os grupos de comparação (óbito e alta hospitalar), sinalizadas com '–'.

Continua

Continuação

Material suplementar 2 – Distribuição de frequência das características demográficas, clínicas e laboratoriais, de acordo com evolução durante a internação (óbito ou alta hospitalar), em casos de síndrome inflamatória multissistêmica pediátrica temporalmente associada à COVID-19, Brasil, 2020

Características	Total de casos ^a (n = 652)	Óbitos (n = 42)	Alta hospitalar (n = 525)	OR _b ^c (IC _{95%}) ^c	p-valor ^d
	n (%)	n (%)	n (%)		
Ultrassonografia de abdômen	n=196	n=8	n=154		
Ascite	48 (24,5)	2	38 (24,7)	–	–
Hepatomegalia	39 (19,9)	4	26 (16,9)	–	–
Linfadenite	39 (19,9)	2	34 (22,1)	–	–
Esplenomegalia	28 (14,3)	1	20 (13,0)	–	–
Colite	6 (3,1)	–	6 (3,9)	–	–
Ileíte	4 (2,0)	–	4 (2,6)	–	–
Marcadores alterados de inflamação, coagulopatia ou disfunção orgânica (Referência: Não)					
Proteína C-reativa	590/622 (94,9)	39/40	478/502 (95,2)	1,96 (0,26;14,85)	0,477
Dímero-D	493/526 (93,7)	31/31	401/430 (93,3)	–	–
VHS ^g	379/427 (88,8)	18/20	316/355 (89,0)	–	–
NT-proBNP ^h	126/149 (84,6)	02/04	110/127 (86,6)	–	–
Ferritina	303/404 (75,0)	21/22	257/346 (74,3)	–	–
IL-6 ⁱ	23/32 (71,9)	01/01	21/28 (75,0)	–	–
BNP ^j	37/58 (63,8)	–	32/50 (64,0)	–	–
DHL ^k	258/424 (60,8)	19/24	207/348 (59,5)	–	–
Albumina	269/454 (59,3)	24/31	217/369 (58,8)	–	–
Fibrinogênio	188/328 (57,3)	13/19	155/277 (56,0)	–	–
Procalcitonina	34/63 (54,0)	02/04	26/51 (51,0)	–	–
TGO ^l	301/588 (51,2)	31/39	235/477 (49,3)	3,99 (1,80;8,86)	<0,001
TGP ^m	273/590 (46,3)	22/38	216/477 (45,3)	1,66 (0,85;3,24)	0,132
Lactato	141/310 (45,5)	22/26	101/243 (41,6)	–	–
TP ⁿ	226/529 (42,7)	27/32	170/430 (39,5)	–	–
Troponina	190/454 (41,9)	20/26	151/375 (40,3)	–	–
TTPa ^o	203/523 (38,8)	25/32	154/425 (36,2)	–	–
CKMB ^p	125/346 (36,1)	01/11	97/280 (34,6)	–	–
Ureia	151/588 (25,7)	25/38	107/481 (22,2)	6,72 (3,33;13,59)	<0,001
Creatinina	150/592 (25,3)	21/40	110/480 (22,9)	3,72 (1,93;7,16)	<0,001
Sódio	142/559 (25,4)	16/35	108/456 (23,7)	–	–
Potássio	117/556 (21,0)	17/35	80/449 (17,8)	–	–
Tratamento (referência: Não)					
Imunoglobulina	418 (67,9)	15	357 (71,3)	0,26 (0,13;0,52)	<0,001
Corticoide	376 (62,3)	30	300 (60,8)	2,12 (0,99;4,57)	0,043
Anticoagulante	335 (55,7)	14	281 (57,7)	0,43 (0,22;0,85)	0,013
Antiviral	96 (16,0)	11	74 (15,2)	2,27 (1,08;4,77)	0,039

a) Inclui casos que evoluíram a óbito (n=42), alta hospitalar (n=525) e sem evolução de caso (n=85); b) OR_b: odds ratio (razão de chances) bruta; c) IC_{95%}: intervalo de 95% de confiança; d) P-valor do teste de likelihood ratio; e) Como rash e exantema; f) Como palidez e cianose; g) VHS: velocidade de hemossedimentação; h) NT-proBNP: N-terminal do peptídeo natriurético tipo B; i) IL-6: interleucina 6; j) BNP: peptídeo natriurético tipo B; k) DHL: desidrogenase láctica; l) TGO: transaminase glutâmico-oxalacética; m) TGP: transaminase glutâmico-pirúvica; n) TP: tempo de tromboplastina; o) TTPa: tempo de tromboplastina parcial ativada; p) CKMB: creatinofosquinase MB.
Nota: Não foram calculadas OR_b para as variáveis com completude <90% em ambos os grupos de comparação (óbito e alta hospitalar), sinalizadas com ‘–’.

	conjuntivite	manchas_vermelhas	alteracoes_pele	dispneia	saturacao_o2	confusao_mental	taquicardia	hipotensao_choque	edema_maospes	linfadenopatia	oliguria
conjuntivite	1										
manchas_vermelhas	0.49	1									
alteracoes_pele	-0.02	0.04	1								
dispneia	-0.13	-0.11	0.28	1							
saturacao_o2	-0.1	-0.06	0.32	0.6	1						
confusao_mental	-0.06	0	0.2	0.41	0.17	1					
taquicardia	-0.08	0	0.21	0.37	0.43	0.08	1				
hipotensao_choque	-0.12	-0.09	0.19	0.28	0.41	0.15	0.38	1			
edema_maospes	0.3	0.25	0.11	0.05	0	-0.04	0.11	-0.04	1		
linfadenopatia	0.2	0.16	0.02	-0.01	0.02	0.02	-0.02	-0.03	0.2	1	
oliguria	-0.02	0.02	0.19	0.25	0.28	0.05	0.25	0.32	0.08	0.01	1

Material suplementar 3 – Matriz de correlação entre sinais/sintomas manifestados pelos casos de síndrome inflamatória multissistêmica pediátrica temporalmente associada à COVID-19 (SIM-P) que demonstraram associação com o desfecho ‘óbito’ em modelo de regressão simples, em um nível de significância até 10% (p-valor<0,10)