



UNICEPLAC
CENTRO UNIVERSITÁRIO

Centro Universitário do Planalto Central Aparecido dos Santos - UNICEPLAC
Curso de Medicina
Trabalho de Conclusão de Curso

**Características clínicas da Síndrome Inflamatória Multissistêmica
em Crianças associada à COVID-19**

Gama-DF
2021

PATRÍCIA BRITO DE ALMEIDA BORGES

**Características clínicas da Síndrome Inflamatória Multissistêmica
em Crianças associada à COVID-19**

Monografia apresentada como requisito para
conclusão do curso de Medicina do Centro
Universitário do Planalto Central Aparecido
dos Santos – Uniceplac.

Orientador: Prof. Me. Marco Antônio Alves
Cunha

Gama-DF
2021

B732c

Borges, Patrícia Brito de Almeida.

Características clínicas da Síndrome Inflamatória
Multissistêmica em Crianças associada à COVID-19 / Patrícia
Brito de Almeida Borges. – 2021.

35 p.

Trabalho de Conclusão de Curso (graduação) – Centro
Universitário do Planalto Central Aparecido dos Santos -
UNICEPLAC, Curso de Medicina, Gama-DF, 2021.

Orientação: Prof. Me. Marco Antônio Alves Cunha.

1. MIS-C. 2. Kawasaki. 3. COVID-19. I. Título.

CDU: 6

PATRÍCIA BRITO DE ALMEIDA BORGES

**Características clínicas da Síndrome Inflamatória Multissistêmica em Crianças
associada à COVID-19**

Monografia apresentada como requisito para
conclusão do curso de Medicina do Centro
Universitário do Planalto Central Aparecido
dos Santos – Uniceplac.

Orientador: Prof. Me. Marco Antônio Alves
Cunha

Gama, 06 de novembro de 2021.

Banca Examinadora

Prof. Marco Antônio Alves Cunha
Orientador

Prof. MSc. Alessandro Ricardo Caruso da Cunha
Examinador

Prof. MSc. Flávio Dutra de Moura
Examinador

Dedico esse trabalho ao meu marido Wenderval, que esteve ao meu lado em toda essa caminhada. As minhas filhas Maria Clara e Lara por entenderem a ausência da mãe em anos de estudo. Aos meus pais e irmãs por serem o meu alicerce.

AGRADECIMENTOS

Tenho uma lista grande de agradecimentos para fazer, então gostaria de iniciar agradecendo ao Senhor por estar sempre ao meu lado. Sinto a sua presença e a sua força, principalmente quando decidi entrar no cursinho pré-vestibular aos 38 anos e começar a trilhar o caminho de um sonho antigo. Nunca foi fácil e sabia que não seria, mas Ele nunca soltou a minha mão.

Aos meus maravilhosos pais, Marinalva e Clóvis, por terem me ensinado sobre amor e coragem. Chegar até aqui foi um exercício diário dos dois. Amor a tudo que tenho, a tudo que sou, a tudo que aprendi e aprendo todos os dias, amor pela profissão que escolhi para mim. E muita coragem pra recomeçar do zero em busca de algo que sempre acreditei e, nunca desistir frente as pedras que eventualmente encontrei pelo caminho. Amo vocês.

Às minhas irmãs, Renata, Fernanda e Paloma, por terem sido sempre ouvintes das minhas eternas lamúrias sobre cansaço e saudade.

Às minhas filhas, Maria Clara e Lara, por serem luz na minha vida, a melhor parte de mim. Sem a ajuda de vocês, chegar até aqui seria impossível. Maria, obrigada por cada florzinha deixada em minha mesa em dias longos de estudo, por todas as vezes que precisei deitar em seu colo e encontrei amor, você é parte da paz que existe em mim. Larinha, minha caçula, obrigada por ser a risada constante em minha vida. Sua alegria é energia para mim.

Ao meu marido, Wenderval, do qual eu tenho uma admiração ímpar. Minha referência de profissional, dedicação, esforço, empenho e trabalho. Agradeço à Deus a oportunidade de ter crescido ao seu lado. Foi meu maior incentivador desde que comecei essa caminhada. Obrigada.

Aos amigos que a faculdade me deu, em especial Beatriz Montenegro, por ser a serenidade e a bonança na minha vida em meio aos meus surtos de ansiedade. Presente em todos os momentos nesses quatro anos.

Ao meu orientador, Prof. Me. Marco Antônio, por ter cedido parte do seu tempo para me ajudar nesse trabalho. Quero deixar registrado minha grande admiração pela sua pessoa.

Agradeço a todos os docentes da faculdade de medicina do UNICEPLAC, por fazerem parte da minha formação.

RESUMO

Crianças e adolescentes infectados com SARS-Cov2 são predominantemente assintomáticos ou têm sintomas leves em comparação com a doença coronavírus mais grave descrita em adultos. No entanto, um fenótipo de doença grave foi relatado pela primeira vez em maio de 2020 em Londres, com evidências de um estado hiperinflamatório multissistêmico semelhante à síndrome do choque tóxico e doença de Kawasaki, denominado de Síndrome Inflamatória Multissistêmica em crianças associado à covid-19 (MIS-C). Embora seja uma condição rara, a MIS-C é uma preocupação significativa devido frequência das manifestações cardíacas, sendo elas determinantes primárias da gravidade da doença. Tratou-se de um estudo de revisão integrativa que teve como objetivo reunir artigos indexados nas bases de dados PubMed e SciELO, UpToDate e Google Scholar, que abordassem a patogênese e as manifestações gerais da covid-19 na criança, as características epidemiológicas, clínicas e laboratoriais, bem como complicações e sequelas cardiovasculares relacionados a MIS-C em crianças e adolescentes de 0 a 20 anos, correlacionando-as com a doença de Kawasaki. Os achados mais observados foram febre persistente, sendo este um critério chave na definição de MIS-C, alta frequência de sintomas gastrointestinais e erupções cutâneas. Disfunção cardiovascular foi uma característica clínica marcante em todos os trabalhos com aumento de biomarcadores inflamatórios, comumente resultando em choque e anormalidades ecocardiográficas como aneurismas das artérias coronárias. É uma condição de maior gravidade, com maior número de casos necessitando de cuidados intensivos, medicamentos vasopressores e inotrópicos, ventilação mecânica invasiva, não por dificuldade respiratória, mas por disfunção cardíaca. O reconhecimento dessa condição em crianças se faz necessário principalmente pelo impacto social que ela pode vir a causar. Até agora, o risco de doença grave resultante da COVID-19 em crianças era considerado insignificante. Embora o risco ainda seja baixo, e a taxa de mortalidade pequena, há implicações para os recursos de saúde como a necessidade de vagas na Unidades de Terapia Intensiva pediátrica e a necessidade de profissionais que saiba reconhecer a doença e manejar as possíveis complicações da MIS-C.

Palavras-chave: MIS-C associado a COVID-19; doença de Kawasaki; SARS-CoV-2.

ABSTRACT

Children and adolescents infected with SARS-Cov2 are predominantly asymptomatic or have mild symptoms compared to the more severe coronavirus disease described in adults. However, a severe disease phenotype was first reported in May 2020 in London, with evidence of a multisystem hyperinflammatory state similar to toxic shock syndrome and Kawasaki disease, termed Multisystemic Inflammatory Syndrome in children associated with covid-19 (MIS-C). Although it is a rare condition, MIS-C is a significant concern due to the frequency of cardiac manifestations, which are primary determinants of disease severity. This was an Integrative review study that aimed to gather articles indexed in PubMed and SciELO databases, UpToDate and Google Scholar, which addressed the pathogenesis and general manifestations of covid-19 in children, the epidemiological, clinical and laboratory characteristics, as well as cardiovascular complications and sequelae related to MIS-C in children and adolescents aged 0 to 20 years, correlating them with Kawasaki disease. The most commonly observed findings were persistent fever, this being a key criterion in the definition of MIS-C, high frequency of gastrointestinal symptoms and skin rashes. Cardiovascular dysfunction was a striking clinical feature in all papers with increased inflammatory biomarkers, commonly resulting in shock and echocardiographic abnormalities such as coronary artery aneurysms. It is a more severe condition, with more cases requiring intensive care, vasopressor and inotropic medications, invasive mechanical ventilation, not because of respiratory distress, but because of cardiac dysfunction. Recognition of this condition in children is necessary mainly because of the social impact it may have. Until now, the risk of serious illness resulting from COVID-19 in children has been considered negligible. Although the risk is still low, and the mortality rate small, there are implications for healthcare resources such as the need for pediatric Intensive Care Unit slots and the need for professionals who know how to recognize the disease and manage the possible complications of MIS-C.

Keywords: MIS-C associated with COVID-19; Kawasaki disease; SARS-CoV-2.

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 – Definição de caso para síndrome inflamatória multissistêmico em crianças associada à COVID-19 pelo CDC	34
Tabela 2 – Definição de caso para síndrome inflamatória multissistêmico em crianças associada à COVID-19 pelo OMS	35

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

ACE2	Receptor da enzima conversora de angiotensina 2
BNP	Peptídeo Natriurético Cerebral
CDC	Centro de Controle e Prevenção de Doenças dos Estados Unidos
CoV	Coronavírus
COVID-19	Doença coronavírus 2019
DK	Doença de Kawasaki
IFN	Interferon
IL	Interleucina
LDH	Desidrogenase Láctica
MERS-CoV	Síndrome Respiratória do Oriente Médio Coronavírus
MIS-C	Síndrome Inflamatória Multissistêmica em Crianças
OMS	Organização Mundial da Saúde
RT-PCR	Reação em cadeia da polimerase de transcriptase reversa
S	Proteína Spike
SARS-CoV-2	Síndrome Respiratória Aguda Grave Coronavírus 2
SCA	Síndrome Coronariana Aguda
SCT	Síndrome de Choque Tóxico
SRAA	Sistema Renina-Angiotensina-Aldosterona
TGI	Trato Gastrointestinal
TNF- α	Fator de Necrose Tumoral- α

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO	12
1.1. Objetivo geral.....	13
1.2. Objetivos específicos.....	13
1.3. Problema	13
1.4. Hipótese	14
1.5. Justificativa	14
2. REVISÃO DE LITERATURA	14
2.1. SARS-CoV-2	14
2.2. COVID.....	15
2.3. Resposta Imune no Pulmão	16
2.4. Manifestações Extrapulmonares da COVID-19	16
2.4.1. Trato Gastrointestinal	17
2.4.2. Sistema Cardiovascular	17
2.4.3. Sistema Nervoso Central	18
2.4.4. Sistema Hepatobiliar	18
2.4.5. Sistema Renal	18
2.4.6. Sistema Hematológico.....	19
2.4.7. Manifestações Cutâneas	19
2.5. COVID na Criança.....	20
2.6. MIS-C em Crianças e Adolescentes associada ao COVID-19	21
3. PROCEDIMENTO METODOLÓGICO.....	25
4. APRESENTAÇÃO E ANÁLISE DOS DADOS.....	26
85. CONSIDERAÇÕES FINAIS	28
REFERÊNCIAS	29
APÊNDICE A – Anexos.....	34
TABELA 1.....	34
TABELA 2.....	35

1. INTRODUÇÃO

A verdadeira incidência de SARS-CoV-2 em crianças não é bem conhecida devido à falta de testes generalizados, mas estima-se que em todo o mundo apenas 1-2% das crianças e jovens representam casos de doença por COVID-19 (SWANN *et al*, 2020). Em oposição com outros vírus respiratórios, as crianças parecem ter um risco de infecção menor do que os adultos, e a grande maioria das infecções relatadas em crianças são menos comumente sintomáticas ou assintomáticas, com poucas mortes registradas em crianças atribuídas ao covid-19 (BADAL *et al*, 2020).

No entanto, um fenótipo de doença grave foi relatado pela primeira vez em maio de 2020 em Londres, com evidências de um estado hiperinflamatório multissistêmico semelhante à síndrome do choque tóxico ou Doença de Kawasaki (DK) em crianças, que parece estar temporariamente associado à infecção por coronavírus 2 (AHMED *et al*, 2020). Essas crianças precisaram de ventilação mecânica e suporte inotrópico para choque circulatório refratário e para estabilização cardiovascular, em vez de insuficiência respiratória. A Organização Mundial da Saúde (OMS) usa o termo Síndrome Inflamatória Multissistêmica em Crianças (MIS-C) e adolescentes temporariamente relacionados a covid-19 para se referir a esses novos achados. Após vários outros estudos relacionados na Europa e na América do Norte descrevendo essa nova síndrome, tanto os Centros de Controle e Prevenção de Doenças (CDC) quanto a OMS divulgaram uma definição de caso (NAKRA *et al*, 2020) (tabelas 1 e 2). Até março de 2021 o CDC identificou 3185 casos de MIS-C com 36 óbitos no total (CDC, 2021).

O reconhecimento dessa condição em crianças se faz necessário principalmente pelo impacto social que ela pode vir a causar. Até agora, o risco de doença grave resultante da COVID-19 em crianças era considerado insignificante (CHEN *et al*, 2021). Embora o risco ainda seja baixo, há implicações para os recursos de saúde como a necessidade de vagas na Unidades de Terapia Intensiva pediátrica e a necessidade de profissionais que saibam reconhecer a doença e manejar os potenciais complicações da MIS-C.

Nesse contexto, esse trabalho visa caracterizar as manifestações clínicas e laboratoriais com enfoque nas apresentações cardiovasculares que são os achados mais graves, bem como as semelhanças e diferenças entre a MIS-C associado ao COVID-19 e o DK em crianças e jovens que atendem ou não à definição de casos preliminares da OMS e CDC para MIS-C.

1.1. Objetivo geral

Desenvolver no leitor uma compreensão acerca da apresentação clínica e laboratorial, bem como a gravidade e evolução da síndrome Inflamatória multissistêmica na criança.

1.2. Objetivos específicos

- Reunir dados epidemiológicos, bem como manifestações clínicas e laboratoriais da Síndrome Inflamatória Multissistêmica na Criança;
- Reunir informações da frequência das manifestações cardíacas, sendo elas determinantes primárias da gravidade da doença, para entender o verdadeiro espectro e complicações potenciais da MIS-C;
- Identificar parâmetros que atendem ou não as definições de casos determinados pela OMS e CDC que ajudarão a distinguir a doença de outras condições semelhantes, para que seja menos desafiador reconhecer essa doença nova e heterogênea na prática clínica;
- Analisar os possíveis desfechos e sequelas já estudados referentes a MIS-C; e,
- Identificar fatores predisponentes e descrever a possível patogênese da MIS-C.

1.3. Problema

Os primeiros relatórios de COVID-19 em populações pediátricas descreviam um curso leve da doença ou comumente assintomáticos com casos graves afetando desproporcionalmente bebês e pacientes pediátricos. Em maio de 2020, um fenótipo de doença grave associado ao covid-19 em crianças previamente saudáveis com idades entre cinco (5) e 19 anos foi relatado em Londres e em Nova York. Muitos desses casos apresentavam uma síndrome semelhante ao choque tóxico ou doença de Kawasaki no contexto do teste diagnóstico positivo para SARS-CoV2 e o CDC denominou essa apresentação de Síndrome Inflamatória Multissistêmica em Crianças. É importante identificar os casos raros de MIS-C, pois apesar de se apresentar de forma semelhante a outros processos patológicos, resulta em grave morbimortalidade, dado o risco de miocardite e insuficiência cardíaca. As equipes médicas estão cientes da prevalência dos achados mórbidos da MIS-C?

1.4. Hipótese

As apresentações clínicas comuns de MIS-C associada a COVID-19 incluem uma combinação de febre e envolvimento mucocutâneo, semelhante à Doença de Kawasaki atípica e disfunção de múltiplos órgãos. Devido à taxa de morbimortalidade relativamente maior, é muito importante diagnosticar essa condição e entender com que frequência esses achados mórbidos se apresentam na MIS-C.

1.5. Justificativa

É essencial disseminar informações entre a comunidade médica sobre as apresentações graves e atípicas do COVID-19, pois o conhecimento prévio pode ajudar as comunidades com um número crescente de casos a se preparar para identificar e tratar rapidamente esses pacientes conforme eles se apresentam no departamento de emergência.

2. REVISÃO DE LITERATURA

2.1. SARS-CoV-2

Desde 1960, seis coronavírus capazes de causar doenças respiratórias em humanos foram encontrados; O SARS-CoV2 é o sétimo, depois da Síndrome respiratória aguda grave por SARS-CoV em 2002 e a síndrome respiratória do Oriente médio pelo MERS-CoV em 2012 (BCHETNIA *et al*, 2020). Os coronavírus pertencem à família Coronaviridae, e seu tamanho varia de 26 a 32 kb e são divididos em coronavírus alfa (α -CoV), beta (β -CoV), gama (γ -CoV) e delta (δ -CoV) e causam infecções respiratórias em animais e humanos (BCHETNIA *et al*, 2020 e TABATABAEIZADEH *et al*, 2021).

Os vírus alfa e beta coronavírus podem infectar mamíferos, e os vírus encontrados em humanos são geneticamente semelhantes ao gênero β -CoV. Os β -CoVs são divididos em diferentes linhagens (linhagens A, B, C e D): SARS-CoV e SARS-CoV-2 são agrupados na linhagem B, que tem aproximadamente 200 sequências de vírus publicadas, enquanto MERS-CoV pertence a linhagem C, que possui aproximadamente 500 sequências virais (YESUDHAS, SRIVASTAVA e GROMIHA, 2021). As taxas de letalidade do SARS-CoV, MERS-CoV e SARS-CoV2 são 9,5%, 34,4% e 2,3%, respectivamente (BCHETNIA *et al*, 2020).

O SARS-CoV2 é um vírus único de RNA de fita positiva, com envelope, que causa síndrome respiratória grave em humanos (YESUDHAS, SRIVASTAVA e GROMIHA, 2021). Surgiu pela primeira vez na cidade de Wuhan, província de Hubei central, China em dezembro de 2019. Em comparação com o SARS-CoV, a infecção SARS-CoV2 entre humanos é mais facilmente transmitida e se espalha principalmente por vias de contato e gotículas respiratórias. Dessa forma, em 12 de março de 2020, a Organização Mundial da Saúde (OMS) declarou a nova doença coronavírus 2019 (COVID-19) uma pandemia (BCHETNIA *et al*, 2020).

2.2. COVID-19

O principal modo de infecção é a transmissão pessoa a pessoa por meio do contato direto ou próximo, que ocorre pela pulverização de gotículas de indivíduos infectados por meio da tosse, espirro ou fala (GARCÍA-SALIDO, 2020 e TABATABAEIZADEH *et al*, 2021). A infecção também pode ocorrer através do contato com uma superfície contaminada e após encostar as mãos nos olhos ou boca (VELASCO, BRANDÃO NETO e SOUZA, 2020). É uma doença altamente contagiosa e suas manifestações clínicas variam de leves a graves. Embora a maioria dos casos se apresentem de forma leve e, portanto, sem características clínicas graves, a minoria, cerca de 1,2% se apresentam de forma assintomáticos (BCHETNIA *et al*, 2020). Foi relatado que o período médio de incubação do COVID-19 é de 5,2 dias (BCHETNIA *et al*, 2020). A forma grave se caracteriza por insuficiência respiratória aguda que requer ventilação mecânica, choque séptico e falência de múltiplos órgãos (MULCHANDANI, LYNGDOH e KAKKAR, 2021).

O genoma do SARS-COV2 de RNA codifica proteínas estruturais funcionais, nomeadamente proteína Spike (S), proteína de envelope (E), proteína de membrana (M), nucleocapsídeo (N) e mais oito proteínas acessórias (BCHETNIA *et al*, 2020). O SARS-CoV2 inicia seu ciclo de vida ligando a proteína S, apresentada na superfície do vírus, ao receptor celular da enzima conversora de angiotensina 2 (ACE2) na célula-alvo (BRANDÃO *et al*, 2021).

A ACE2 é uma enzima ancorada na membrana plasmática das células de diversos tecidos, principalmente no trato respiratório inferior, coração, rins, trato gastrointestinal e endotélio (BRANDÃO *et al*, 2021). Após a ligação ao receptor, a proteína S muda de conformação, facilitando a fusão do envelope viral com a membrana celular infectada por meio de endocitose (BRANDÃO *et al*, 2021). O SARS-CoV2 então libera seu material genético na célula hospedeira. O RNA genômico é traduzido em poliproteínas de replicase viral, que são

então clivadas em pequenos produtos por proteinases virais. Por transcrição descontínua, a polimerase produz uma série de RNAm subgenômicos que são traduzidos em proteínas virais. O RNA genômico de sentido positivo é então empacotado em um ribonucleocapsídeo e é montado em partículas virais no aparelho do retículo endoplasmático e Golgi, onde sofrem maturação. Os vírions são finalmente transportados por pequenas vesículas e liberados para fora da célula por exocitose (BCHETNIA *et al*, 2020).

2.3. Resposta Imune no Pulmão

Após a invasão das células hospedeiras que expressam os receptores ACE2, a replicação viral ativa resulta em apoptose da célula infectada e liberação de padrões moleculares decorrentes ao dano, que são reconhecidos pelas células vizinhas, incluindo macrófagos alveolares, e essa é a fase inicial da patogênese da pneumonia induzida por SARS-CoV2 (CANO, 2021). É seguido por uma fase tardia, quando as células hospedeiras infectadas desencadeiam uma resposta imune e liberação de uma série de quimiocinas pró-inflamatórias, com o recrutamento de linfócitos T, monócitos e recrutamento de neutrófilos que libera citocinas, como fator de necrose tumoral- α (TNF α), fator estimulador de colônia de granulócitos-macrófagos, interleucina-1 (IL-1), interleucina-6 (IL-6), interleucina 1 β (IL-1 β), interleucina 8 (IL-8), interleucina 12 (IL-12) e interferon (IFN)- γ (CASCELLA *et al.*, 2021).

O aumento da permeabilidade vascular e o desenvolvimento subsequente de edema pulmonar em pacientes com COVID-19 grave são explicados por vários mecanismos, que incluem endotelite, como resultado de lesão direta pelo vírus e inflamação perivascular levando à deposição de microtrombos; desregulação do sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA) devido ao aumento da ligação do vírus aos receptores ACE2; ativação da via da calicreína-bradicinina, cuja ativação aumenta a permeabilidade vascular; aumento da contração das células epiteliais causando edema das células e distúrbio das junções intercelulares o que confere a imagem de vidro fosco nos exames de imagem do pulmão (MULCHANDANI, LYNGDOH e KAKKAR, 2021; CASCELLA *et al*, 2021).

Além de IL-6 e TNF- α , a ligação de SARS-CoV2 ao receptor Toll-Like induz a liberação de pró-IL-1 β , que se interpõe a inflamação pulmonar e até fibrose (BRANDÃO *et al*, 2021).

2.4. Manifestações Extrapulmonares da COVID-19

Embora o sistema respiratório seja o alvo principal do SARS-CoV2, ele pode afetar outros sistemas importantes, como o trato gastrointestinal (TGI), hepatobiliar, cardiovascular, renal e sistema nervoso central. A disfunção orgânica visto no covid-19, em geral, é explicada por um ou mais de um dos mecanismos propostos, como toxicidade viral direta, lesão isquêmica causada por vasculite, trombose ou trombo inflamação, desregulação imunológica e do SRAA (MULCHANDANI, LYNGDOH e KAKKAR, 2021).

2.4.1. Trato Gastrointestinal

As manifestações gastrointestinais mais observadas no covid-19 são náuseas, vômitos, dor abdominal e diarreia, principalmente nas crianças (ZOU *et al*, 2021). Em comparação com pacientes que evoluem apenas com sintomas respiratórios, aqueles com sintomas digestivos tendem a ter um curso mais longo entre o início dos sintomas e a eliminação viral (HAN *et al*, 2020). A patogênese das manifestações do TGI de COVID-19 é considerada multifatorial devido a vários mecanismos potenciais que incluem a citotoxicidade viral direta mediada por ACE2 da mucosa intestinal já que a expressão da ACE2 é maior no intestino delgado, duodeno e cólon do que nos pulmões, inflamação induzida por citocinas, disbiose intestinal e anormalidades vasculares (MULCHANDANI, LYNGDOH e KAKKAR, 2021).

2.4.2. Sistema Cardiovascular

Os receptores ACE2 também são apresentados pelas células do miocárdio, sugerindo uma citotoxicidade direta do SARS-CoV2 no miocárdio levando à miocardite. As citocinas pró-inflamatórias, como a IL-6, também podem causar vasculite, miocardite e arritmias. A síndrome coronariana aguda é um sintoma cardíaco bem conhecido de COVID-19 e é provavelmente causada por vários fatores, incluindo, mas não se limitando a hipercoagulabilidade relacionada a COVID-19, mas também pela liberação de citocinas pró-inflamatórias, agravando doença arterial grave pré-existente e cardiomiopatia associada (MULCHANDANI, LYNGDOH e KAKKAR, 2021; TANG, 2021).

Pacientes com doenças cardiovasculares subjacente e outras comorbidades como, hipertensão arterial sistêmica, diabetes melito e obesidade são mais propensos a sofrer danos miocárdicos durante o curso de COVID-19 (GUO *et al*, 2020).

O endotélio desempenha um papel importante na resposta à infecção. Isso ocorre porque as células endoteliais liberam substâncias solúveis, como as quimiocinas, que atraem os

leucócitos para o local da infecção e produzem mais citocinas, ativando a resposta inflamatória. Portanto, mudanças importantes nas células endoteliais de pacientes com disfunção endotelial crônica levam ao aumento da adesão e extravasamento de leucócitos, resultando em um estado de hipercoagulabilidade e fibrinólise enfraquecida. Portanto, a disfunção endotelial crônica está associada a um quadro de COVID-19 mais grave (BRANDÃO *et al*, 2021).

2.4.3. Sistema Nervoso Central

A neuro invasão viral pelo SARS-CoV-2 pode se dar por meio da transferência transsináptica entre os neurônios infectados, através do nervo olfatório, infecção de células endoteliais vasculares ou migração de glóbulos brancos através da barreira hematoencefálica (MULCHANDANI, LYNGDOH e KAKKAR, 2021).

Durante o surto de COVID-19, foi narrado perda isolada do sentido do olfato (anosmia) e do paladar (ageusia) e cefaleia. Outros achados neurológicos incluem acidente vascular cerebral, comprometimento da consciência, coma, convulsão e encefalopatia (ZUBAIR *et al*, 2020).

2.4.4. Sistema Hepatobiliar

Embora haja uma expressão limitada de receptores ACE2 nos hepatócitos, a elevação na bioquímica hepática é frequentemente observada em 14% a 53% dos pacientes com infecção por COVID-19. A lesão hepática é provavelmente multifatorial e explicada por várias hipóteses que incluem a replicação viral mediada por ACE2 no fígado e sua citotoxicidade resultante, danos hipóxicos ou isquêmicos, resposta inflamatória imunomediada, lesão hepática induzida por drogas administradas no período de infecção ou piora de doença hepática pré-existente (ALEEM e SHAH, 2021).

2.4.5. Sistema Renal

A patogênese da lesão renal associada a COVID-19 é desconhecida e provavelmente multifatorial seja por lesão citotóxica direta do vírus por meio de seu receptor ACE2 que é altamente expresso no rim, desequilíbrio no SRAA, estado hiperinflamatório induzido por citocinas, lesão microvascular ou pelo estado pró-trombótico associado a COVID-19. Outros fatores, como hipovolemia associada, agentes potencialmente nefrotóxicos e sepse nosocomial

também podem contribuir para a lesão renal. A proteinúria é comumente observada durante a infecção por SARS-CoV2 e é relatada entre 7 a 63% dos casos (GABARRE *et al*, 2020).

2.4.6. Sistema Hematológico

SARS-CoV2 tem um efeito significativo nos sistemas hematológico e hemostático. O mecanismo da leucopenia, uma das anormalidades laboratoriais mais comuns encontradas no COVID-19, é desconhecido. Várias hipóteses foram postuladas que incluem destruição de linfócitos por invasão direta pelo vírus, já que os linfócitos expressam o receptor de ACE2, destruição direta dos órgãos linfáticos como timo e baço, apoptose de linfócitos devido a citocinas pró-inflamatórias como o TNF α , IL-6 e outras citocinas pró-inflamatórias ou por inibição de linfócitos por moléculas metabólicas produzidas por distúrbios metabólicos, como a acidemia hiperlática (TAN *et al*, 2020).

Trombocitopenia é incomum em COVID-19 e provavelmente se deve a vários fatores que incluem supressão de plaquetas mediada por vírus, formação de autoanticorpos e ativação da cascata de coagulação que resulta no consumo de plaquetas. Trombocitopenia e neutrofilia são consideradas marcas de doença grave (MULCHANDANI, LYGDOH e KAKKAR, 2021).

Embora seja bem conhecido que o COVID-19 está associado a um estado de hipercoagulabilidade, os mecanismos exatos que levam à ativação do sistema de coagulação são desconhecidos e provavelmente atribuídos à resposta inflamatória induzida por citocinas. A patogênese desta hipercoagulabilidade pode ser multifatorial e provavelmente induzida por dano direto mediado por vírus ou lesão induzida por citocinas do endotélio vascular levando à ativação de plaquetas, monócitos e macrófagos, expressão aumentada de fator tecidual, fator de von Willebrand, e Fator VIII que resulta na geração de trombina e formação de coágulo de fibrina. Outros mecanismos que foram propostos incluem possíveis sequelas pro trombóticas induzidas por fagócitos mononucleares, desarranjos nas vias do SRAA e microangiopatia mediada por complemento (ABOU-ISMAIL *et al*, 2020).

2.4.7. Manifestações Cutâneas

Lesões de extremidades semelhantes a pseudo-eritema pérmio foram as manifestações cutâneas mais comuns observadas em pacientes com COVID-19 (CASCELLA *et al*, 2021). Outras manifestações cutâneas descritas foram exantema maculopapular eritematoso,

exantemas vesiculares e urticariformes. O aparecimento de um tipo específico de erupção cutânea parece ser dependente da idade do paciente. Outras erupções cutâneas incomuns descritas foram erupções cutâneas vasculares semelhantes a livedo ou púrpura, especialmente em pacientes idosos, e erupções semelhantes a eritema multiforme, principalmente em crianças (CASCELLA *et al*, 2021).

2.5. COVID na Criança

Estudos demonstraram que pessoas de todas as idades são vulneráveis ao SARS-CoV2, particularmente com maior gravidade e mortalidade em populações idosas e em indivíduos com comorbidades associadas. As crianças, especialmente bebês, geralmente são mais suscetíveis a doenças infecciosas em comparação com os adultos, devido ao seu sistema imunológico em desenvolvimento (BADAL *et al*, 2020). Crianças pequenas, podem ter de 8 a 10 infecções respiratórias superiores por ano, principalmente no inverno (VINER *et al*, 2021). No entanto, com base nos estudos naturais, em crianças a suscetibilidade ao COVID-19 parece ser muito menor, casos mais leves e um prognóstico melhor do que em adultos, com menor frequência de casos graves e apenas raros casos de morte (BADAL *et al*, 2020). As crianças, em todo o mundo, até agora foram responsáveis por aproximadamente 2-5% dos casos COVID-19 diagnosticados (RODRIGUEZ-GONZALEZ, 2020; BRASIL, 2021).

Em março de 2020, o CDC divulgou que uma parcela muito pequena de pacientes pediátricos com teste SARS-CoV2 positivo necessitara de hospitalização, com taxas de hospitalização para crianças de 0,3 / 100.000 em pacientes de 0 a 4 anos e 0,1 / 100.000 em pacientes de 5 a 17 anos, com um total de 0,03% mortes associadas à infecção por SARS-CoV2 entre pessoas com idade <21 anos (RODRIGUEZ-GONZALEZ, 2020).

MANSOURIAN *et al*. em sua meta-análise publicada em abril de 2021 com uma amostra de 759 crianças, onde 399 eram do sexo masculino, sugeriram que os meninos são mais propensos a essa doença que as meninas (MANSOURIAN *et al*, 2021). Febre, tosse, vômito, diarreia, dor de garganta e dispnéia foram os achados mais frequentes em crianças; sendo febre e tosse os principais sintomas em crianças e adultos (CASTAGNOLI *et al*, 2020). Embora os sintomas gastrointestinais sejam raros em pacientes adultos, aproximadamente 20% das crianças infectadas tiveram diarreia. Não foi encontrado relatos de anosmia e do ageusia em crianças (VINER *et al*, 2021).

Os achados laboratoriais com maior prevalência nas crianças foram de leucopenia com diminuição da contagem de neutrófilos e / ou linfócitos, bem como níveis elevados de dímero

D e Desidrogenase láctica (LDH) (BADAL *et al*, 2020; ZIMMERMANN e CURTIS, 2020). No entanto, os marcadores laboratoriais mais comuns observados foram níveis elevados de procalcitonina e ferritina, condizentes com um estado altamente inflamatório (BADAL *et al*, 2020). Contudo, na MIS-C, os valores de procalcitonina se apresenta muito mais elevada e a ferritina chega ser 18 vezes maior quando comparado com os achados do COVID-19 nas crianças (AHMED *et al*, 2020).

Opacidades em vidro fosco na tomografia computadorizada foram os achados radiológicos mais comuns, presente em mais de um terço dos pacientes pediátricos, com uma proporção igual de lesões unilaterais e bilaterais em tomografias computadorizadas em crianças com COVID-19 (TOBA *et al*, 2021), embora ZIMMERMANN e CURTIS tenham relatado uma maior incidência de consolidações irregulares bilaterais.

Parece ser senso comum a baixa gravidade e mortalidade (0,09%) de COVID-19 em crianças, compreendendo aproximadamente 1% das internações hospitalares (RADIA *et al*, 2021 e AHMED *et al*, 2020). Alguns estudos sugeriram que a baixa expressão do receptor ACE2 nas crianças, principal local de ligação do SARS-CoV2, sejam a explicação para esse achado (ZIMMERMANN e CURTIS, 2020). A infecção aguda grave por COVID-19 em crianças geralmente está associada a crianças menores, história de comorbidade, e disfunção respiratória (RADIA *et al*, 2021). Além disso, a maior prevalência de comorbidades em adultos em comparação com crianças provavelmente contribui para um pior prognóstico nos adultos (BADAL *et al*, 2020).

Embora as crianças geralmente experimentem uma forma mais branda da doença, elas ainda podem ser uma importante fonte de transmissão, possivelmente mais do que os adultos, devido à falta e ao grau variável de sinais e sintomas (BADAL *et al*, 2020).

2.6. MIS-C em Crianças e Adolescentes associada ao COVID-19

SARS-CoV2 se espalhou rapidamente em todo o mundo desde que foi identificada pela primeira vez na China no final de 2019. Relatórios iniciais de infecção por SARS-CoV2 indicaram que crianças pequenas foram desproporcionalmente poupadas da infecção ou possuíam manifestações leves (CASTAGNOLI *et al*, 2020). No entanto, na segunda metade de abril de 2020, uma nova síndrome em crianças e adolescentes denominada “síndrome inflamatória multissistêmica em crianças e adolescentes associada ao covid-19” (MIS-C) foi descrita pela primeira vez na Inglaterra (ROWLEY, 2020). Os relatos preliminares das características desta síndrome se assemelham às daquelas de entidades conhecidas, como a Doença

de Kawasaki (DK), Síndrome do Choque Tóxico (SCT) e linfocitose hemofagocítica secundária / síndrome ativação de macrófagos (NAKRA *et al*, 2020). Apesar das diferentes etiologias, a ativação e a desregulação das vias inflamatórias comuns resultam em doença clínica em todas elas. Apesar de sua raridade, a MIS-C é uma preocupação significativa devido à gravidade da doença (RADIA *et al*, 2021).

Em maio de 2020, tanto o CDC quanto a OMS divulgaram uma definição de caso relatável de MIS-C (NAKRA *et al*, 2020). A definição entre as organizações é baseada em seis elementos principais: Idade pediátrica, persistência de febre, presença de marcadores laboratoriais de inflamação, manifestação de sinais ou sintomas de disfunção orgânica, ausência de um diagnóstico alternativo e uma relação temporal com a infecção por COVID-19 ou exposição (AHMED *et al*, 2020) (Tabelas 1 e 2).

Ainda que um pequeno número de pacientes com MIS-C tenha o exame de reação da transcriptase reversa seguida pela reação em cadeia da polimerase (RT-PCR) para SARSCoV2 positiva, a maioria das crianças com MIS-C tiveram exposições familiares conhecidas ou evidência sorológica de infecção anterior, sugerindo que uma resposta imune pós-infecciosa pode ser responsável por essa condição (MCCRINDLE e MANLHIOT, 2020). A infecção direta com SARS-CoV2 é menos provável de desempenhar um papel na MIS-C (NAKRA *et al*, 2020). Geralmente se manifesta 3-4 semanas após a infecção por SARS-CoV2 (AHMED *et al*, 2020). KAM, ONG, LEE, 2020 relataram trabalhos onde foram encontraram picos semelhante a DK após a pandemia de influenza A H1N1 de 2009, e esse achado fornece mais evidências de que a infecção por SARS-CoV2 tem o potencial de desencadear uma forma mais grave ou diferenciada da DK.

Embora algumas crianças com MIS-C atendam aos critérios para DK completa ou incompleta, a epidemiologia difere daquela da DK clássica (FELDSTEIN *et al*, 2020). A maioria dos casos de MIS-C ocorreu em crianças mais velhas e adolescentes que eram previamente saudáveis, sem comorbidades, crianças afrodescendentes e hispânicas, com uma incidência levemente maior em meninos e mais frequentemente associada a um quadro clínico mais grave e com taxa 30 vezes maior de complicações cardiovasculares (DAVIES *et al*, 2020 e RADIA *et al*, 2021). Diferentemente, a DK é uma vasculite sistêmica aguda, de causas inexplicáveis, afeta bebês e crianças pequenas (< 5 anos) e tem uma incidência maior no Leste Asiático e em crianças de ascendência asiática (ROWLEY, 2020). Embora seja uma condição tipicamente autolimitada, em casos raros, algumas crianças podem ter complicações graves, incluindo aneurismas da artéria coronária, disfunção miocárdica e eventos trombóticos em menor proporção quando comparado a MIS-C (DAVIES *et al*, 2020).

A DK é diferenciada em clássica ou incompleta (atípica), dependendo do número de achados clínicos característicos da doença. Febre por ≥ 5 dias com 4 ou mais dos 5 seguintes critérios principais caracteriza a KD clássica: Injeção conjuntival bulbar indolor bilateral sem exsudato, erupção cutânea que se caracteriza como exantema polimorfo (morbiliforme, maculopapular ou escarlatiniforme) sem prurido, eritema e edema das mãos e pés, linfadenopatia cervical e alterações da mucosa oral (boca e faringe eritematosas, língua em morango ou vermelha e lábio rachado). O diagnóstico de DK incompleta é considerada em crianças com febre de cinco ou mais dias e dois ou três desses principais critérios (MODESTI e PLEWA, 2021). Por outro lado, a SCT é uma doença aguda, potencialmente letal mediada por toxinas bacterianas, mais comumente causado por uma cepa toxigênica de *Staphylococcus aureus* ou *Streptococcus* do Grupo A (*Streptococcus pyogenes*). Bebês e idosos apresentam maior risco de desenvolver infecção invasiva por estreptococos do grupo A (ROSS e SHOFF, 2021). É caracterizada por febre, erupção cutânea macular eritematosa generalizada que pode descamar, choque, vômito, diarreia e envolvimento de órgãos multissistêmicos. É tratada com estabilização hemodinâmica e antibióticos (ROSS e SHOFF, 2021). Enquanto MIS-C tem características de sobreposição com KD e SCT, a tempestade inflamatória observada em MIS-C é muito mais intensa (AHMED *et al*, 2020).

No que diz respeito à patogênese da MIS-C, a infecção precoce (fase I) com SARS-CoV2 é levemente sintomática na maioria das vezes ou até mesmo assintomática em crianças como descrito anteriormente. A fase pulmonar (fase II) é grave em adultos, mas é leve ou ausente em muitas crianças, possivelmente devido à menor expressão gênica do ACE2. A infecção precoce parece desencadear a ativação de macrófagos seguida pela estimulação de células T auxiliares. Isso, por sua vez, leva à liberação de citocinas, à estimulação de macrófagos, neutrófilos e monócitos, juntamente com a ativação de células B e plasmócitos com a produção de anticorpos levando a uma resposta hiperimune (estágio III) (NAKRA *et al*, 2020). Essa desregulação imunológica está associada à síndrome inflamatória em crianças afetadas e embora não se tenha ao certo certeza do que desencadearia essa desregulação em algumas crianças em específico, existem algumas postulações a respeito. Uma delas seria a diversidade genômica de SARS-CoV2 e a variação genética individual nos três genes do complexo principal de histocompatibilidade de classe 1 afetando a gravidade da infecção por SARS-CoV2 (KAM, ONG e LEE, 2020).

A MIS-C é caracterizada por febre persistente na grande maioria dos casos, sendo este um critério chave na definição de MIS-C (HOSTE, VAN PAEMEL e HAERYNCK, 2021; RADIA *et al*, 2020). Sintomas gastrointestinais dos pacientes, principalmente dor abdominal,

diarreia e vômitos são bem frequentes (LIMA-SETTA *et al*, 2020). Contudo, manifestações como ascite, inflamação intestinal e adenopatia mesentérica foram alguns dos achados de imagem também citados, só que em menor proporção (AHMED *et al*, 2020). Linfadenopatia e sintomas mucocutâneas que lembram DK, incluindo conjuntivite e erupção cutânea, achados neurológicos incluindo dor de cabeça, irritabilidade, encefalopatia e meningite asséptica, também foram relatados (NAKRA *et al*, 2020 e KAUSHIK *et al*, 2020). Sintomas respiratórios ocorreram em mais da metade dos pacientes, mas sintomas graves, como baixa saturação de oxigênio e dispneia foram pouco frequentes (HOSTE, VAN PAEMEL e HAERYNCK, 2021).

A grande preocupação na MIS-C são os sintomas de coagulopatia e choque que estão presentes em mais da metade dos casos, principalmente taquicardia, hipotensão e enchimento capilar prolongado. O envolvimento do sistema cardiovascular em MIS-C é comum (80% a 85% dos casos) e é um determinante primário da gravidade da doença (FRIEDMAN, HARRILD e NEWBURGER, 2021). Pacientes com DK geralmente têm vasculite nas regiões mucocutâneas e arterite coronariana, mas poucos pacientes têm miocardite e choque (CHEN *et al*, 2021). Os achados cardíacos na MIS-C podem incluir disfunção sistólica ventricular esquerda com fração de ejeção deprimida ou dilatada; múltiplos aneurismas de artéria coronária; arritmias; disfunção valvares ou derrame pericárdico (AHMED *et al*, 2020). Marcadores como troponina, peptídeo natriurético cerebral (BNP) ou BNP N-terminal se apresentam com níveis muito elevados o que não é característico de DK (FRIEDMAN, HARRILD e NEWBURGER, 2021). Grande parte das crianças que evoluíram com hipotensão na MIS-C necessitaram de admissão em unidade de terapia intensiva pediátrica e suporte inotrópico, terapia antitrombótica e terapias antiinflamatórias adicionais e algumas necessitaram de ventilação mecânica não invasiva ou invasiva devido à dificuldade respiratória por disfunção cardíaca e não por complicações respiratórias como visto habitualmente em adultos (NAKRA *et al*, 2020 e CHEN *et al*, 2021).

Laboratorialmente, a MIS-C se apresenta com neutrofilia e linfopenia, níveis de plaquetas baixos a normais, diferentemente do que é observado na DK, onde não é comum a linfopenia e trombocitose está presente (WHITTAKER *et al*, 2020 e CHEN *et al*, 2021). Marcadores inflamatórios como proteína C reativa, ferritina, dímero D, velocidade de hemossedimentação estão marcadamente mais elevados do que na DK (TANG, 2021). Estranhamente a procalcitonina se encontra muito elevada, o que não é visto em crianças com infecção por COVID-19 ou com DK (AHMED *et al*, 2020). A procalcitonina é uma glicoproteína tipicamente produzida pela glândula tireoide, mas com uma infecção sistêmica grave em curso também pode ser produzida por outros tecidos. No passado, a procalcitonina

era usada para distinguir infecção bacteriana das virais, onde se pensava que níveis mais elevados se correlacionavam mais com infecções bacterianas, enquanto infecções virais mantinham um nível de procalcitonina normal ou levemente elevado. Em detalhes, os pacientes com choque séptico bacteriano classicamente tinham um nível de procalcitonina $> 0,10$ ng/mL. No entanto, na MIS-C se observa uma procalcitonina até 200 vezes o limite superior da normalidade (AHMED *et al*, 2020).

Em pacientes com DK, a IL-1 parece ser o principal mediador da inflamação da artéria coronária, enquanto o processo inflamatório em MIS-C parece ser incitado principalmente por IL-6 e IL-8, que podem desempenhar um papel na lesão ou disfunção miocárdica. A disfunção miocárdica pode ser decorrente da invasão viral direta dos miócitos, resposta inflamatória sistêmica desencadeando lesão miocárdica agravada por isquemia miocárdica secundária à hipotensão ou secundária a mediadores inflamatórios (KAUSHIK *et al*, 2020.)

Crianças com sobrepeso ou obesas representaram uma parte das crianças com comorbidades. Os mecanismos propostos que explicam por que a obesidade pode ser um fator de risco para COVID-19 / MIS-C incluem: Acúmulo de células inflamatórias no tecido adiposo, citocinas associadas ao tecido adiposo são pró-inflamatórias, função respiratória prejudicada e células adiposas têm mais ACE2, receptor de ligação do SARS-CoV2 (AHMED *et al*, 2020).

Apesar da gravidade, a mortalidade é baixa, variando entre 0 e 10% (média, 2%) (CHEN *et al*, 2021). Como a MIS-C é uma síndrome recentemente reconhecida, as implicações de longo prazo para a saúde do miocárdio, incluindo o risco de fibrose miocárdica com disfunção diastólica associada, ainda são desconhecidas. O acompanhamento dos pacientes com MIS-C é fundamental para determinar e evitar possíveis sequelas sistêmicas (FRIEDMAN, HARRILD e NEWBURGER, 2020).

3. PROCEDIMENTO METODOLÓGICO

Tratou-se de um estudo de revisão integrativa que teve como objetivo reunir artigos que abordassem as características epidemiológicas, características clínicas e laboratoriais, bem como complicações e sequelas cardiovasculares relacionados a MIS-C em crianças e adolescentes (0 a 20 anos) e que preencheram os critérios diagnósticos para MIS-C com infecção confirmada por SARS-CoV2 por meio de uma reação em cadeia da polimerase-transcriptase reversa ou testes sorológicos.

A busca bibliográfica deu-se por artigos indexados nas bases de dados PubMed e Scientific Electronic Library Online – SciELO, UpToDate e Google Scholar relativos ao tema

de estudo. Para isso foram utilizados descritores em inglês com auxílio dos Descritores em Ciências da Saúde (DeCS) da Biblioteca Virtual em Saúde e do Medical Subject Headings (MeSH) do PubMed: “*Multi-system inflammatory syndrome in children*” AND “adolescentes” AND “COVID-19” ou “SARS-CoV-2”, “MIS-C” “Kawasaki” e termos relacionados. A busca foi limitada a artigos publicados em inglês e espanhol.

Ao finalizar as pesquisas em cada base de dados, as referências duplicadas foram excluídas, bem como artigos que apresentam informações repetidas ou disponíveis em outros artigos. Foram incluídos no trabalho artigos que englobavam manifestações clínicas e laboratoriais da MIS-C, bem como trabalhos comparativos com outras patologias inflamatórias sistêmicas envolvendo crianças e adolescentes. Foram excluídos artigos que não envolviam a faixa etária estudada.

Os artigos utilizados datavam dos anos de 2020 e 2021.

4. APRESENTAÇÃO E ANÁLISE DOS DADOS

No quadro abaixo foi simplificado os achados referentes as revisões sistemáticas de estudos observacionais utilizadas nesse trabalho. A intenção foi responder à questão da frequência dos achados mórbidos relacionados a MIS-C. Contudo, não foi verificado a repetição de estudos podendo, dessa forma, haver risco de viés.

O envolvimento do sistema cardiovascular em MIS-C é comum e é um determinante primário da gravidade da doença (FRIEDMAN, HARRILD e NEWBURGER, 2021). A disfunção cardiovascular foi uma característica clínica marcante em todos os trabalhos estudados, com aumento de biomarcadores inflamatórios, comumente resultando em choque e anormalidades ecocardiográficas como aneurismas e dilatação das artérias coronárias. Disfunção ventricular, principalmente a fração de ejeção deprimida, foi observado em uma média de 46,09% dos pacientes estudados com elevação de marcadores cardíacos e necessidade de inotrópicos. Choque foi uma condição vista em uma média de 58% das crianças internadas, necessitando de cuidados intensivos, medicamentos vasopressores e ventilação mecânica invasiva. Miocardite/pericardite não foram relatados em todos os estudos, embora em três deles foram observados em mais de 40% das crianças internadas (AHMED et al, 2020, DAVIES et al, 2020, FELDSTEIN et al, 2020, HOSTE, VAN PAEMEL, HAERYNCK, 2020, LIMA-SETTA et al, 2020, NAKRA et al, 2020, TANG et al, 2020, WHITTAKER et al, 2020, ZOU et al, 2021, KAUSHIK et al, 2020).

Os achados clínicos mais comumente relatados foram febre persistente, sendo este um critério chave na definição de MIS-C, alta frequência de sintomas gastrointestinais, incluindo dores abdominais, vômitos e diarreia em mais de 70% das crianças na maioria dos trabalhos e erupções cutâneas (AHMED et al, 2020, DAVIES et al, 2020, FELDSTEIN et al, 2020, HOSTE, VAN PAEMEL, HAERYNCK, 2020, LIMA-SETTA et al, 2020, NAKRA et al, 2020, TANG et al, 2020, WHITTAKER et al, 2020, ZOU et al, 2021, KAUSHIK et al, 2020).

Não existe nenhuma característica clínica ou teste diagnóstico exclusivo para diferenciar MIS-C de outras condições inflamatórias definidas. Reconhece-la precocemente é de grande importância já que a natureza grave desta doença ressalta a necessidade de cuidados e tratamento multiespecializado, mesmo sendo baixa taxa de mortalidade.

Quadro 1 - Frequência das manifestações mórbidas relatadas na MIS-C

Artigos	N	Idade média	Sintomas mais comuns	Morte (%)	Disfunção ventricular (%)	Dilatação/Aneurismas de coronárias (%)	Choque (%)	Miocardite/Pericardite
AHMED, 2020	662	9,3	Febre (100%) Dor abdominal (73%) e vômitos (68%)	1,7	45	8	60	22
DAVIES, 2020	78	11	Febre (100%), Choque (87%) Dor abdominal (62%)	3	NI	23	87	NI
FELDSTEIN, 2020	186	8,3	Febre (100%) e gastrointestinal (92%)	2	33	8	48	26
HOSTE, 2020	953	8,4	Febre (99,4%) e gastrointestinais (85,6%)	1,9	40,4	10,3	59,9	41,4
LIMA-SETTA, 2020	56	6,2	Febre (100%) e gastrointestinais (71%)	1,8	26,5	26,5	59	50
NAKRA, 2020	70	2-16	Febre na maioria e gastrointestinal 84%	0,7	16	4	74	NI
TANG, 2020	270	11	Febre (100%) e gastrointestinais (84%)	2	54	10	43	61
WHITTAKER, 2020	58	9	Febre (100%), dor abdominal (53%) e Erupção cutânea (52%)	2	62	14	47	NI
ZOU, 2021	182	8,99	Febre (80%) e gastrointestinais (90%)	0,54	70	17	74	NI
RADIA, 2020	783	8,6	Febre (100%),	1,5	82	59*	63	NI

Artigos	N	Idade média	Sintomas mais comuns	Morte (%)	Disfunção ventricular (%)	Dilatação/Aneurismas de coronárias (%)	Choque (%)	Miocardite/Pericardite
			Gastrointestinal (71%) e Erupção cutânea (42%)					
KAUSHIK, 2020	655	8	Febre (100%), Gastrointestinal (70%) e Erupção cutânea (58%)	1,7	32	23	28	23

*Esse valor corresponde a anormalidades detectadas na maioria dos ecocardiogramas e incluíram tanto aneurismas coronários quanto derrames pericárdicos.

NI Não Informado

5. CONSIDERAÇÕES FINAIS

Foi observado com esse trabalho que as crianças e adolescentes que evoluíram com síndrome inflamatória multissistêmica pós COVID-19 apresentaram pelo menos três tipos de manifestação clínica: 1) febre persistente e sintomas gastrointestinais, 2) choque com disfunção cardíaca importante e 3) sintomas coincidentes com os critérios diagnósticos para DK e que ao contrário das crianças com COVID-19, os sintomas respiratórios não eram comuns nesses pacientes. Apesar de sua raridade, a MIS-C é uma preocupação significativa devido à gravidade da doença, com a maioria das crianças necessitando de tratamento intensivo. Há uma sobreposição significativa de MIS-C e outras síndromes hiperinflamatórias em crianças, como doença de Kawasaki e choque tóxico. Apesar das diferentes etiologias e epidemiologia, a ativação e a desregulação das vias inflamatórias comuns resultam em doença clínica muito mais intensa. Assim, embora vários marcadores não específicos de inflamação tenham sido relatados em MIS-C, nenhum deles ainda é sensível ou específico para esta síndrome o que se faz necessário reconhecer a síndrome pelas suas manifestações. É crucial estabelecer vigilância para casos de MIS-C para que os hospitais estejam preparados e tenham leitos para essa demanda, já que a ideia de que crianças e adolescentes evoluem sempre de forma assintomática ou com sintomas leves não é verdadeira. As equipes de médicas precisam estar preparadas para poder reconhecer a gravidade da doença, e tratar principalmente as manifestações cardíacas para que essas crianças não evoluam com insuficiência cardíaca crônica ou outras sequelas funcionais. Embora a MIS-C tenha um bom prognóstico geral, baixa taxa de mortalidade e mínimas complicações a curto prazo é difícil estabelecer as complicações e as sequelas que

serão presenciadas nessas crianças a posteriori, por isso se faz necessário um acompanhamento multidisciplinar a longo prazo.

6. REFERÊNCIAS

ABOU-ISMAIL, Mouhamed Yazan et al. The hypercoagulable state in COVID-19: Incidence, pathophysiology, and management. **Thrombosis research**, v. 194, p. 101-115, 2020. Disponível em <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7305763/>. Acesso em: 14 Ago. 2021.

AHMED, Mubbasheer et al. Multisystem inflammatory syndrome in children: A systematic review. **EClinicalMedicine**, v. 26, p. 100527, 2020. Disponível em <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7473262/>. Acesso em: 20 Mar. 2021.

ALEEM, Abdul; SHAH, Hiral. Gastrointestinal And Hepatic Manifestations Of Coronavirus (COVID-19). 2021. Disponível em <https://europepmc.org/article/NBK/nbk570562>. Acesso em: 14 Ago. 2021.

BADAL, Sujan et al. Prevalence, clinical characteristics, and outcomes of pediatric COVID-19: A systematic review and meta-analysis. **Journal of Clinical Virology**, p. 104715, 2020. Disponível em <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7723460/>. Acesso em: 14 Ago. 2021.

BCHETNIA, Mbarka et al. The outbreak of the novel severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2): A review of the current global status. **Journal of infection and public health**, 2020. Disponível em <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7402212/>. Acesso em: 17 Abr. 2021.

BRANDÃO, Simone Cristina Soares et al. The Role of the Endothelium in Severe COVID-19. **Arquivos Brasileiros de Cardiologia**, v. 115, p. 1184-1189, 2021. Disponível em <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8133713/>. Acesso em: 17 Abr. 2021.

BRASIL, Ministério da Saúde, Governo Federal do Brasil, Covid-19 casos e óbitos, 2021 Disponível em <https://www.gov.br/saude/pt-br,2021>. Acesso em: 17 Abr. 2021.

CANO, Edison J. et al. Impact of corticosteroids in COVID-19 outcomes: systematic review and meta-analysis. **Chest**, 2020. Disponível em <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7598533/>. Acesso em: 17 Abr. 2021.

CASCELLA, Marco et al. Features, evaluation, and treatment of coronavirus (COVID-19). **StatPearls**, 2021. Disponível em <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK554776/>. Acesso em: 17 Abr. 2021.

CASTAGNOLI, Riccardo et al. Severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2) infection in children and adolescents: a systematic review. **JAMA pediatrics**, v. 174, n. 9, p. 882-889, 2020. Disponível em <https://jamanetwork.com/journals/jamapediatrics/article-abstract/2765169>. Acesso em: 20 Mar. 2021.

CDC Health Alert Network. Multisystem inflammatory syndrome in children (MIS-C) associated with coronavirus disease (COVID-19). Disponível em <https://emergency.cdc.gov/han/2020/han00432.asp> . Acesso em: 20 Mar. 2021.

CHEN, Men-Ren et al. Phenotype, Susceptibility, Autoimmunity, and Immunotherapy Between Kawasaki Disease and Coronavirus Disease-19 Associated Multisystem Inflammatory Syndrome in Children. **Frontiers in Immunology**, v. 12, p. 276, 2021. Disponível em <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7959769/>. Acesso em: 20 Mar. 2021.

DAVIES, Patrick et al. Intensive care admissions of children with paediatric inflammatory multisystem syndrome temporally associated with SARS-CoV-2 (PIMS-TS) in the UK: a multicentre observational study. **The Lancet Child & Adolescent Health**, v. 4, n. 9, p. 669-677, 2020. Disponível em <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7347350/>. Acesso em: 20 Mar. 2021.

FELDSTEIN, Leora R. et al. Multisystem inflammatory syndrome in US children and adolescents. **New England Journal of Medicine**, v. 383, n. 4, p. 334-346, 2020. Disponível em <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7346765/>. Acesso em: 20 Mar. 2021.

FRIEDMAN, Kevin G.; HARRILD, David M.; NEWBURGER, Jane W. Cardiac Dysfunction in Multisystem Inflammatory Syndrome in Children: A Call to Action. 2020. Disponível em <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7572056/>. Acesso em: 20 Mar. 2021.

GABARRE, Paul et al. Acute kidney injury in critically ill patients with COVID-19. **Intensive care medicine**, v. 46, n. 7, p. 1339-1348, 2020. Disponível em <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7290076/>. Acesso em: 14 Ago. 2021.

GARCÍA-SALIDO, Alberto. Revisión narrativa sobre la respuesta inmunitaria frente a coronavirus: descripción general, aplicabilidad para SARS-COV-2 e implicaciones terapéuticas. In: **Anales de Pediatría**. Elsevier Doyma, 2020. p. 60. e1-60. e7. Disponível em <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1695403320301727>. Acesso em: 17 Abr. 2021.

GUO, Tao et al. Cardiovascular implications of fatal outcomes of patients with coronavirus disease 2019 (COVID-19). **JAMA cardiology**, v. 5, n. 7, p. 811-818, 2020. Disponível em <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7101506/>. Acesso em: 14 Ago. 2021.

HAN, Chaoqun et al. Digestive symptoms in COVID-19 patients with mild disease severity: clinical presentation, stool viral RNA testing, and outcomes. **The American journal of gastroenterology**, 2020. Disponível em <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7172493/>. Acesso em: 14 Ago. 2021.

HOSTE, Levi; VAN PAEMEL, Ruben; HAERYNCK, Filomeen. Multisystem inflammatory syndrome in children related to COVID-19: a systematic review. **European journal of pediatrics**, p. 1-16, 2021. Disponível em <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7890544/>. Acesso em: 20 Mar. 2021.

KAM, Kai-Qian; ONG, Jacqueline SM; LEE, Jan Hau. Kawasaki disease in the COVID-19 era: a distinct clinical phenotype?. **The Lancet Child & Adolescent Health**, v. 4, n. 9, p. 642-643, 2020. Disponível em <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7833489/>. Acesso em: 20 Mar. 2021.

KAUSHIK, Ashlesha et al. A systematic review of multisystem inflammatory syndrome in children associated with SARS-CoV-2 infection. **The Pediatric infectious disease journal**, v. 39, n. 11, p. e340-e346, 2020. Disponível em https://journals.lww.com/pidj/Fulltext/2020/11000/A_Systematic_Review_of_Multisystem_Inflammatory.3.aspx. Acesso em: 14 Ago. 2021.

LIMA-SETTA, Fernanda et al. Multisystem inflammatory syndrome in children (MIS-C) during SARS-CoV-2 pandemic in Brazil: a multicenter, prospective cohort study. **Jornal de pediatria**, 2020. Disponível em <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7649656/>. Acesso em: 20 Mar. 2021.

MANSOURIAN, M. et al. COVID-19 infection in children: A systematic review and meta-analysis of clinical features and laboratory findings, Archives de Pediatrie. 2021. Disponível em <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7794595/>. Acesso em: 14 Ago. 2021.

MCCRINDLE, Brian W.; MANLHIOT, Cedric. SARS-CoV-2–Related Inflammatory Multisystem Syndrome in Children: Different or Shared Etiology and Pathophysiology as Kawasaki Disease?. **Jama**, v. 324, n. 3, p. 246-248, 2020. Disponível em <https://jamanetwork.com/journals/jama/fullarticle/2767205>. Acesso em: 20 Mar. 2021.

MODESTI, Angeline M.; PLEWA, Michael C. Kawasaki disease. 2021. Disponível em <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK537163/>. Acesso em: 14 Ago. 2021.

MULCHANDANI, Rubina; LYNGDOH, Tanica; KAKKAR, Ashish Kumar. Deciphering the COVID-19 cytokine storm: systematic review and meta-analysis. **European journal of clinical investigation**, v. 51, n. 1, p. e13429, 2021. Disponível em <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7646004/>. Acesso em: 17 Abr. 2021.

NAKRA, Natasha A. et al. Multi-system inflammatory syndrome in children (MIS-C) following SARS-CoV-2 infection: review of clinical presentation, hypothetical pathogenesis, and proposed management. **Children**, v. 7, n. 7, p. 69, 2020. Disponível em <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7401880/>. Acesso em: 20 Mar. 2021.

RADIA, Trisha et al. Multi-system inflammatory syndrome in children & adolescents (MIS-C): A systematic review of clinical features and presentation. **Paediatric respiratory reviews**, v. 38, p. 51-57, 2021. Disponível em <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7417920/>. Acesso em: 14 Ago. 2021.

ROSS, Adam; SHOFF, Hugh W. Toxic shock syndrome. 2021. Disponível em <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK459345/>. Acesso em: 14 Ago. 2021.

ROWLEY, Anne H. Understanding SARS-CoV-2-related multisystem inflammatory syndrome in children. **Nature Reviews Immunology**, v. 20, n. 8, p. 453-454, 2020. Disponível em <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7296515/>. Acesso em: 17 Abr. 2021.

SWANN, Olivia V. et al. Clinical characteristics of children and young people admitted to hospital with covid-19 in United Kingdom: prospective multicentre observational cohort study. **bmj**, v. 370, 2020. Disponível em

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7488201/>. Acesso em: 17 Abr. 2021.

TABATABAEIZADEH, Seyed-Amir. Airborne transmission of COVID-19 and the role of face mask to prevent it: a systematic review and meta-analysis. **European Journal of Medical Research**, v. 26, n. 1, p. 1-6, 2021. Disponível em

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7776300/>. Acesso em: 17 Abr. 2021.

TAN, Li et al. Lymphopenia predicts disease severity of COVID-19: a descriptive and predictive study. **Signal transduction and targeted therapy**, v. 5, n. 1, p. 1-3, 2020.

Disponível em <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7100419/>. Acesso em: 14 Ago. 2021.

TANG, Yuyi et al. Multisystem inflammatory syndrome in children during the coronavirus disease 2019 (COVID-19) pandemic: a systematic review of published case studies.

Translational Pediatrics, v. 10, n. 1, p. 121, 2021. Disponível em

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7882293/>. Acesso em: 17 Abr. 2021.

TOBA, Nagham et al. COVID-19 under 19: A meta-analysis. **Pediatric pulmonology**, v. 56, n. 6, p. 1332-1341, 2021. Disponível em

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8013606/>. Acesso em: 14 Ago. 2021.

VELASCO, Irineu Tadeu; BRANDÃO NETO, Rodrigo Antonio; SOUZA, Heraldo Possolo de; et al. Medicina de emergência: abordagem prática. [S.l.: s.n.], 2020. Acesso em: 17 Abr. 2021.

VINER, Russell M. et al. Systematic review of reviews of symptoms and signs of COVID-19 in children and adolescents. **Archives of disease in childhood**, v. 106, n. 8, p. 802-807, 2021.

Disponível em <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7747494/>. Acesso em: 14 Ago. 2021.

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

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7281356/>. Acesso em: 17 Abr. 2021.

YESUDHAS, Dhanusha; SRIVASTAVA, Ambuj; GROMIHA, M. Michael. COVID-19 outbreak: history, mechanism, transmission, structural studies and therapeutics. **Infection**, v. 49, n. 2, p. 199-213, 2021. Disponível em

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7472674/>. Acesso em: 17 Abr. 2021.

ZIMMERMANN, Petra; CURTIS, Nigel. Coronavirus infections in children including COVID-19: an overview of the epidemiology, clinical features, diagnosis, treatment and prevention options in children. **The Pediatric infectious disease journal**, v. 39, n. 5, p. 355, 2020. Disponível em <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7158880/>. Acesso em: 14 Ago. 2021.

ZOU, Hua et al. Characteristics of pediatric multi-system inflammatory syndrome (PMIS) associated with COVID-19: a meta-analysis and insights into pathogenesis. **International Journal of Infectious Diseases**, v. 102, p. 319-326, 2021. Disponível em <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7666570/>. Acesso em: 17 Abr. 2021.

ZUBAIR, Adeel S. et al. Neuropathogenesis and neurologic manifestations of the coronaviruses in the age of coronavirus disease 2019: a review. **JAMA neurology**, v. 77, n. 8, p. 1018-1027, 2020. Disponível em <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7484225/>. Acesso em: 14 Ago. 2021.

RODRIGUEZ-GONZALEZ, Moises et al. Cardiovascular impact of COVID-19 with a focus on children: A systematic review. **World Journal of Clinical Cases**, v. 8, n. 21, p. 5250, 2020. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7674714/>. Acesso em: 14 Ago. 2021

SON, Mary Beth F.; FRIEDMAN, Kevin. COVID-19: Multisystem inflammatory syndrome in children (MIS-C) clinical features, evaluation, and diagnosis. **Up To Date**, 2021. https://www.uptodate.com/contents/covid-19-multisystem-inflammatory-syndrome-in-children-mis-c-clinical-features-evaluation-and-diagnosis?search=covid&topicRef=128323&source=see_link#H4231939675 Acesso em: 14 Ago. 2021.

KAM, Kai-Qian; ONG, Jacqueline SM; LEE, Jan Hau. Doença de Kawasaki na era COVID-19: um fenótipo clínico distinto?. **The Lancet Child & Adolescent Health**, v. 4, n. 9, pág. 642-643, 2020. [https://www.thelancet.com/journals/lanchi/article/PIIS2352-4642\(20\)30207-8/fulltext](https://www.thelancet.com/journals/lanchi/article/PIIS2352-4642(20)30207-8/fulltext) Acesso em: 14 Ago. 2021.

7. APÊNDICE A – ANEXOS

7.1. TABELA 1

Definição de caso para síndrome inflamatória multissistêmico em crianças associada à Covid-19 pelo CDC.

DEFINIÇÃO DE CASO CDC
Todos os 4 critérios devem ser atendidos:
1- Idade < 21 anos
<p>2- Apresentação Clínica consistente com MIS-C incluindo TODOS os seguintes: *Febre: Documentada >38°C por > ou igual 24horas</p> <p>OU</p> <p>*Relato de febre subjetiva durando > ou igual 24 horas. *Evidência laboratorial de inflamação</p> <ul style="list-style-type: none"> • Incluindo, mas não se limitando a, qualquer um dos seguintes: <ul style="list-style-type: none"> ○ -CRP elevado ○ -ESR elevado ○ -Fibrinogênio elevado ○ -Procalcitonina elevada ○ -Dímero D elevado ○ -Ferritina elevada ○ -LDH elevado ○ -Nível elevado de IL-6 ○ -Neutrofilia ○ -Linfocitopenia ○ -Hipoalbuminemia <p>*Envolvimento de vários sistemas</p> <p>2 ou mais sistemas de órgãos envolvidos:</p> <ul style="list-style-type: none"> ○ -Cardiovascular (por exemplo, choque, troponina elevada, BNP elevado, ecocardiograma anormal, arritmia) ○ -Respiratório (por exemplo, pneumonia, ARDS, embolia pulmonar) ○ -Renal (por exemplo, AKI, insuficiência renal) ○ -Neurológico (por exemplo, convulsão, acidente vascular cerebral, meningite asséptica) ○ -Hematológico (por exemplo, coagulopatia) ○ -Gastrointestinal (por exemplo, dor abdominal, vômito, diarreia, enzimas hepáticas elevadas, íleo, sangramento gastrointestinal) ○ -Dermatológicas (por exemplo, eritrodermia, mucosite, outras erupções cutâneas) <p>*Doença grave que requer hospitalização</p>
3- Sem diagnósticos alternativos plausíveis
<p>4- Infecção ou exposição recente ou atual de SARS-CoV-2</p> <p>* Qualquer um dos seguintes: -SARS-CoV-2 RT-PCR positivo</p>

- | |
|---|
| <ul style="list-style-type: none"> -Sorologia positiva -Teste de antígeno positivo -Exposição a COVID-19 nas 4 semanas anteriores ao início dos sintomas |
|---|

7.2. TABELA 2

Definição de caso para síndrome inflamatória multissistêmica em crianças associada à Covid-19 pela OMS.

DEFINIÇÃO DE CASO OMS
Todos os 6 critérios devem ser atendidos:
1- Idade de 0 a 19 anos
2- Febre por ≥ 3 dias
3- Sinais clínicos de envolvimento multissistêmico (pelo menos 2 dos seguintes): <ul style="list-style-type: none"> * Erupção cutânea, conjuntivite não purulenta bilateral ou sinais de inflamação mucocutânea (oral, mãos ou pés) * Hipotensão ou choque * Disfunção cardíaca, pericardite, valvulite ou anormalidades coronárias (incluindo achados ecocardiográficos ou troponina / BNP elevada) * Evidência de coagulopatia (PT ou PTT prolongado; dímero D elevado) * Sintomas gastrointestinais agudos (diarreia, vômito ou dor abdominal)
4- Marcadores elevados de inflamação (por exemplo, ESR, CRP ou procalcitonina)
5- Nenhuma outra causa microbiana óbvia de inflamação, incluindo sepse bacteriana e síndromes de choque tóxico estafilocócico / estreptocócico
6- Evidência de infecção por SARS-CoV-2 <ul style="list-style-type: none"> * Qualquer um dos seguintes: <ul style="list-style-type: none"> -SARS-CoV-2 RT-PCR positivo -Sorologia positiva Teste de antígeno positivo Contato com um indivíduo com COVID-19

SON e FRIEDMAN,2021, adaptado do UpToDate com tradução livre.