

**Tratamento de 1^a linha da Síndrome
Inflamatória Multissistémica em
Crianças Associada a COVID-19
- Uma Revisão Sistemática**

Inês Rocha Ferreira Alves

Dissertação para obtenção do Grau de Mestre em
Medicina
(mestrado integrado)

Orientadora: Dr^a Ana Rita Brás Martins Faisca
Coorientadora: Prof. Doutora Arminda Maria Miguel Jorge

abril de 2023

Declaração de Integridade

Eu, Inês Rocha Ferreira Alves, que abaixo assino, estudante com o número de inscrição 39340 do Mestrado Integrado em Medicina da Faculdade de Ciências da Saúde, declaro ter desenvolvido o presente trabalho e elaborado o presente texto em total consonância com o **Código de Integridades da Universidade da Beira Interior**.

Mais concretamente afirmo não ter incorrido em qualquer das variedades de Fraude Académica, e que aqui declaro conhecer, que em particular atendi à exigida referenciação de frases, extratos, imagens e outras formas de trabalho intelectual, e assumindo assim na íntegra as responsabilidades da autoria.

Universidade da Beira Interior, Covilhã 13 /04 /2023

Inês Rocha Ferreira Alves

Agradecimentos

Deixo o meu agradecimento sincero a todos aqueles, que de alguma forma, me ajudaram a concretizar esta etapa.

À Covilhã, a cidade que tão bem me acolheu e que se tornou a minha segunda casa.

Agradeço em especial à minha orientadora, Dra. Rita Faísca por ter embarcado comigo nesta aventura, pela sua dedicação, assim como por todas as palavras de força e encorajamento, que foram fundamentais na elaboração da presente dissertação.

À minha coorientadora, Dra. Arminda Jorge, por todo o apoio prestado ao longo da realização deste trabalho e pela oportunidade de beneficiar dos seus conhecimentos.

À minha família, em especial aos meus pais, pela motivação e ajuda incondicionais, por se terem mostrado incansáveis e me apoiarem em todos os passos deste percurso. Sem vocês nada disto seria possível.

Ao Ricardo, por todo o carinho e compreensão demonstrados, por ser o melhor amigo que poderia pedir, por alegrar os meus dias e me dar força para concretizar tudo aquilo a que me proponho.

Agradeço aos meus amigos por percorrerem esta jornada ao meu lado, tornando todo o percurso mais leve e sem dúvida inesquecível.

Resumo

Introdução: O curso clínico da infecção por SARS-CoV-2 na população pediátrica é geralmente benigno, com infecção assintomática ou doença ligeira na esmagadora maioria das crianças. Porém, em abril 2020 surgiram relatos de casos de um estado hiperinflamatório sistêmico tardio em crianças previamente infetadas com SARS-CoV-2. Esta entidade veio a ser denominada pela Organização Mundial de Saúde como Síndrome Inflamatória Multissistêmica em Crianças associada a COVID-19 (MIS-C). A MIS-C constitui uma rara, mas grave complicação, que geralmente ocorre até 6 semanas após a infecção por SARS-CoV-2, contudo, não existe ainda uma abordagem diagnóstica e terapêutica consensual entre as autoridades internacionais de saúde.

Objetivos: A presente revisão pretende investigar e comparar, em função dos seus principais resultados, as opções terapêuticas de primeira linha atualmente mais usadas: imunoglobulina, glucocorticoides, ou a sua combinação.

Materiais e Métodos: Esta revisão sistemática seguiu as recomendações PRISMA 2020. Foi realizada uma pesquisa inicial de bases de dados até 1 de dezembro de 2022, que incluiu EBSCOhost, Cochrane e PubMed. Os algoritmos utilizados foram construídos estrategicamente com recurso a termos MeSH. Consideraram-se elegíveis ensaios clínicos randomizados, estudos de caso-controle e de coorte, cuja amostra incluísse pacientes diagnosticados com MIS-C de acordo com os critérios da Organização Mundial de Saúde, Centro de Controle e Prevenção de Doenças e Royal College of Pediatrics and Child Health e tratados com os fármacos em questão. Após uma primeira fase de seleção com base em título e resumo de cada um dos resultados da pesquisa, foram lidos os restantes artigos na íntegra e excluídos ou incluídos consoante a sua correspondência aos critérios de elegibilidade. A qualidade de evidência e risco de viés dos estudos incluídos foram avaliadas através da escala Newcastle Ottawa e a ferramenta ROBINS-I, respetivamente. Por fim, os resultados de cada artigo foram sintetizados em tabelas, de forma a comparar as diferenças significativas que se revelaram entre cada grupo de tratamento.

Resultados: De 445 artigos científicos encontrados, foram incluídos dez estudos de coorte, com uma amostra total de 1316 pacientes. A maioria dos estudos foram classificados como sendo de “boa qualidade” na escala de Newcastle Ottawa. As medidas de *outcome* analisadas foram a normalização da temperatura e outros parâmetros inflamatórios, a taxa de falência de tratamento com necessidade de recurso a uma

segunda linha terapêutica, a evolução da função cardiovascular e respiratória, assim como a duração de internamento. A terapêutica de primeira linha com imunoglobulina isolada foi comparada em sete dos dez estudos com um grupo tratado com a associação de imunoglobulina e glucocorticoides e noutros três estudos com glucocorticoides isolados. Apenas um estudo fez a comparação entre o tratamento com apenas glucocorticoides e o tratamento com a associação de imunoglobulina e glucocorticoides. Nenhum estudo reportou resultados significativamente melhores nos pacientes tratados com imunoglobulina intravenosa isoladamente. Pelo contrário, cinco artigos concluíram que o tratamento combinado, quando comparado com imunoglobulina isolada resultou numa mais célere recuperação da função cardiovascular e/ou normalização significativamente mais rápida da febre e outros parâmetros inflamatórios. Também os três estudos que compararam a opção por imunoglobulina isolada com a opção por glucocorticoides isolados demonstraram vantagens significativas na opção por glucocorticoides.

Conclusão: A maioria dos artigos analisados sugere que o tratamento em primeira linha da MIS-C com imunoglobulina isolada tem resultados significativamente inferiores que o tratamento com glucocorticoides tanto associados a imunoglobulina, como em monoterapia. No entanto, importa sublinhar o facto de todos os estudos incluídos serem de carácter observacional não randomizados, pelo que, urge a realização de ensaios clínicos randomizados que permitiam tirar conclusões mais definitivas.

Palavras-chave

MIS-C;SARS-CoV-2;tratamento;imunoglobulina;glucocorticoides;

Abstract

Introduction: The clinical course of SARS-CoV-2 infection in the pediatric population was initially thought to be benign, with asymptomatic infection or mild disease in the overwhelming majority of children. However, in April 2020 case reports emerged, describing a late systemic hyperinflammatory state in children previously infected with SARS-CoV-2. This entity came to be named by the World Health Organization as Multisystemic Inflammatory Syndrome in Children associated with COVID-19 (MIS-C). MIS-C is a rare but serious complication, which usually occurs up to 6 weeks after SARS-CoV-2 infection, however, there is still no consensus on the best diagnostic and therapeutic approach among international health authorities.

Objectives: This review intends to investigate and compare the results of the first line treatment options that are currently most used: immunoglobulin, glucocorticoids, or their combination.

Materials and Methods: This systematic review followed the PRISMA 2020 guidelines. An initial search was performed up to December 1st, 2022, on databases including EBSCOhost, Cochrane, and PubMed. The algorithms used were strategically constructed using MeSH terms. Randomized clinical trials, case-control and cohort studies, whose sample included patients diagnosed with MIS-C according to the World Health Organization, Centers for Disease Control and Prevention or Royal College of Pediatrics and Child Health criteria and treated with the drugs in question, were considered eligible. After a first phase of selection based on the title and abstract of each record, the remaining articles were read in full and excluded or included according to their correspondence to the eligibility criteria. The quality of evidence and risk of bias of the included studies were assessed using the Newcastle Ottawa scale and the ROBINS-I tool, respectively. Finally, the results of each article were summarized in tables allowing for a better comparison of significant differences that were found between each treatment group.

Results: Of 445 search results, ten cohort studies were included, with a total sample of 1316 patients. Most studies were rated as being of “good quality” on the Newcastle Ottawa scale. The outcome measures analysed were time to resolution of fever and other inflammatory parameters, rate of treatment failure requiring a second line of therapy, evolution of cardiovascular and respiratory function, as well as the length of hospital stay. First-line therapy with immunoglobulin alone was compared in seven of the ten

studies against treatment with a combination of immunoglobulin and glucocorticoids and in another three studies against treatment with glucocorticoids alone. Only one study compared treatment with only glucocorticoids to treatment with an association of immunoglobulin and glucocorticoids. No studies reported significantly better outcomes in patients treated with intravenous immunoglobulin alone. On the contrary, five articles concluded that the combined treatment, when compared with isolated immunoglobulin, resulted in a faster recovery of cardiovascular function and/or a significantly faster normalization of fever and other inflammatory parameters. Similarly, the three studies that compared the option of isolated immunoglobulin against isolated glucocorticoids showed significant advantages in choosing the latter one.

Conclusion: Most of the analysed articles suggest that first-line treatment of MIS-C with isolated immunoglobulin has significantly inferior outcomes when compared to the treatment with glucocorticoids both associated with immunoglobulin and in monotherapy. However, it is important to note that all the studies included were observational and non-randomized, making it urgent for randomized clinical trials to be conducted and published, which will allow more definitive conclusions to be drawn.

Keywords

MIS-C;SARS-CoV-2;treatment;immunoglobulin;glucocorticoids;

Índice

Agradecimentos	v
Resumo	vii
Palavras-chave	viii
Abstract.....	ix
Keywords	x
Lista de Figuras.....	xiii
Lista de Tabelas	xv
Lista de Acrónimos	xvii
Introdução	1
1.1. Epidemiologia e Prognóstico	2
1.2. Fisiopatologia.....	2
1.3. Manifestações Clínicas	3
1.4. Critérios de Diagnóstico.....	5
1.5. Diagnóstico Diferencial.....	6
1.6. Tratamento.....	9
1.7. Objetivos	11
Metodologia	13
2.1. Critérios de Elegibilidade	13
2.2. Fontes de Informação e Estratégia de Pesquisa	13
2.3. Processo de Seleção.....	14
2.4. Processo de Recolha de Dados	14
2.5. Avaliação da Qualidade e Risco de Viés dos Estudos.....	15
Resultados.....	16
3.1 Seleção de Estudos	16
3.2. Características dos Estudos.....	17
3.3. Avaliação da Qualidade e Risco de Viés dos Estudos.....	22
3.4. Resultados de Cada Estudo.....	25
3.5. Síntese dos Principais Resultados.....	28

Discussão.....	31
Conclusão	35
Bibliografia.....	37
Apêndices	45
Apêndice 1 – Equações de Pesquisa	45
Apêndice 2 – Posologias de Imunoglobulina e Glucocorticoides Utilizadas em Cada Estudo.....	46
Anexos	47
Anexo 1 – Escala de Severidade Usada no Estudo de McArdle <i>et al.</i>	47
Anexo 2 – “Gaslini severity assessment tool” elaborada por investigadores do Instituto Giannina Gaslini, Génova, Itália	47

Lista de Figuras

Figura 1 – Processo de seleção dos estudos baseado no fluxograma PRISMA 2020.....18

Lista de Tabelas

Tabela 1 – Critérios de diagnóstico de MIS-C de acordo com diferentes autoridades de saúde (OMS, CDC e RCPCH).....	5
Tabela 2 – Principais manifestações clínicas de MIS-C comparado com doença de Kawasaki e síndrome de choque tóxico	8
Tabela 3 – Principais características dos estudos incluídos.....	21
Tabela 4 – Avaliação de qualidade de cada estudo consoante a escala de Newcastle-Ottawa.....	23
Tabela 5 – Diferenças entre grupos de tratamento e comparabilidade em cada estudo	24
Tabela 6 – Resultados de cada estudo nas várias medidas de outcome.....	25

Lista de Acrónimos

BNP	Peptídeo natriurético cerebral
CDC	Centro de Controlo e Prevenção de Doenças
D	Dia
ECMO	Oxigenação por membrana extracorporal
EUA	Estados Unidos da América
FEVE	Fração de ejeção do ventrículo esquerdo
FT	Falência de tratamento
G	Grupo
GC	Glucocorticoide
G-CSF	Fator estimulador de colónias granulocitárias
IC	Intervalo de confiança
IIQ	Intervalo interquartil
IFN	Interferão
IgHN	Imunoglobulina humana normal
IL	Interleucina
IMC	Índice de massa corporal
IVIG	Imunoglobulina intravenosa
IVMP	Metilprednisolona intravenosa
JAMA	Journal of the American Medical Association
JMC	Journal of Clinical Medicine
LDH	Lactato desidrogenase
LSM	Least square means
LSN	Limite superior do normal
MeSH	Medical Subject Headings
MIS-C	Multisystemic Inflammatory Syndrome in Children
MP	Metilprednisolona
NEJM	New England Journal of Medicine
OMS	Organização Mundial de Saúde
OR	Odds ratio
PCR	Proteína C-reativa
PIDJ	Pediatric Infectious Disease Journal
PRISMA	Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses
RCPCH	Royal College of Pediatrics and Child Health

RCT	Randomized controlled trial
ROBINS-I	Risk Of Bias In Non-randomized Studies - of Interventions
RR	Linfócitos T-helper
Th	Risco relativo
TNF	Fator de necrose tumoral
TP	Tempo de protrombina
TRIV	Tempo de relaxamento isovolumétrico
TTPA	Tempo de tromboplastina parcial ativada
UCIP	Unidade de cuidados intensivos pediátricos

Capítulo 1

Introdução

Das já mais de 600 milhões de pessoas infetadas pelo novo vírus SARS-CoV-2, 6.5 milhões morreram, de entre as quais mais de 20 mil eram crianças. (1)

No início da pandemia, pensava-se que as crianças seriam relativamente resistentes a complicações, tendo geralmente um curso de doença benigno. (2,3)

Contudo, no final de abril de 2020 começaram a surgir publicações de casos graves em crianças com falência multiorgânica e de curso diferente daquele já conhecido como doença severa nos adultos. (4)

Desde aí que têm sido reportados, por todo o mundo, vários casos desta doença, que hoje a Organização Mundial da Saúde (OMS) designa de Síndrome Inflamatória Multissistêmica Pediátrica Associada à COVID-19 (ou MIS-C do inglês Multisystemic Inflammatory Syndrome in Children). (5)

Apesar de existirem ainda algumas divergências entre os critérios de diagnóstico publicados por parte da OMS (5) e pelo Centro de Controlo e Prevenção de Doenças (CDC) dos Estados Unidos da América (6), a definição clássica desta síndrome inclui crianças e adolescentes com infeção recente por SARS-CoV-2, que apresentem febre, sinais de envolvimento multissistémico, bem como elevação dos parâmetros analíticos que denotam inflamação (sem outras causas conhecidas).

Ao contrário dos critérios de diagnóstico de MIS-C, a abordagem e passos concretos que devem preconizar o tratamento destes pacientes é ainda controversa.

Destacam-se atualmente como opções de primeira linha os glucocorticoides (GC), a imunoglobulina intravenosa (IVIG), bem como a combinação de ambos. (7)

A presente dissertação tem, precisamente, esse desígnio, procurando comparar diversas intervenções terapêuticas da síndrome inflamatória multissistémica pediátrica, com enfoque principalmente nos fármacos previamente mencionados.

1.1. Epidemiologia e Prognóstico

Apesar da incidência desta síndrome permanecer desconhecida, sabe-se que é uma complicação relativamente rara que acontece em menos de 1% das crianças com infecção por SARS-CoV-2 confirmada. Apesar disso, até 30 de janeiro de 2023 só nos Estados Unidos da América foram reportados 9344 casos. (8) Estima-se que a incidência ronde os 2 por 100,000 pessoas menores de 21 anos, (9) ou aproximadamente 1 em cada 3 mil crianças e adolescentes com infecção por SARS-CoV-2, (10) tendencialmente iniciando sintomas de MIS-C nas duas a cinco semanas seguintes à infecção. (9)

Um estudo de junho de 2022 publicado na revista *The Lancet* realizado na Suécia com uma amostra de 2 117 443 crianças, das quais 253 desenvolveram MIS-C, identificou um pico de incidência na faixa etária dos 5 aos 11 anos, com ligeiro predomínio de crianças do sexo masculino. Neste mesmo estudo, são apontados como fatores de risco a asma e obesidade, embora aquele que se associou a maior aumento do risco absoluto (mais do dobro) tenha sido o facto de ter pais nascidos no estrangeiro. (11)

Similarmente um estudo multicêntrico com a participação de 66 centros hospitalares estadunidenses publicado no *Journal of American Medical Association (JAMA)*, que visou comparar epidemiológica e clinicamente 577 crianças internadas com COVID-19 com outras 539 diagnosticadas com MIS-C, concluiu que o risco de MIS-C foi maior para pacientes de 6 a 12 anos e pacientes não hispânicos negros. (12)

Também a nível nacional foi realizado um estudo descritivo com uma amostra de 45 crianças com MIS-C, que reportou uma mediana de idades de sete anos, bem como uma ligeira predominância de sexo masculino, dos quais mais de dois terços seriam crianças previamente saudáveis. (13)

De acordo com uma revisão sistemática de agosto de 2022 com uma amostra de 1294 pacientes, a mortalidade geral por MIS-C será baixa, rondando o 1%, contudo, trata-se de uma doença grave com uma taxa de internamento em cuidados intensivos superior a 70%, devido à rápida e progressiva instabilidade cardiovascular causada pelo processo inflamatório, sendo que metade dos pacientes necessitou de suporte inotrópico. (14)

1.2. Fisiopatologia

A patogénese da síndrome inflamatória multissistêmica em crianças está ainda sob intensa investigação, permanecendo até agora por esclarecer. Uma das hipóteses que se coloca atualmente prende-se com uma resposta hiperimune ao vírus em crianças geneticamente suscetíveis. (15) Pensa-se que, durante a fase aguda da infecção por SARS-CoV-2 em

crianças, são ativados macrófagos e estimulados linfócitos T auxiliares (Th) que promovem uma libertação excessiva de citocinas pró inflamatórias (interleucina-1 β (IL-1 β), IL-6, IL-8, IL-10, IL-17, fator de necrose tumoral (TNF)- α , interferão (IFN)- γ). (16)

Sabe-se assim que a resposta inflamatória na MIS-C difere na normal resposta à infecção aguda por SARS-CoV-2, sendo que alguns estudos sugerem que compartilhe várias características com a doença de Kawasaki. Consiglio *et al* (17) demonstraram que crianças com MIS-C têm significativamente menos linfócitos T CD8+ do que crianças com infecção ligeira por SARS-CoV-2.

No entanto, apesar da linfopenia significativa comum na apresentação inicial de MIS-C, Vella *et al* (18) sugerem num estudo publicado em 2021, que, em relação à infecção aguda por SARS-CoV-2, existe também uma mais forte ativação e proliferação de células T remanescentes, especialmente de células T CD8+ que expressam CX3CR1 (recetor que permite a interação com o endotélio) e linfócitos T que expressam o recetor V β 21.3. (19) Adicionalmente, são ativados linfócitos B e plasmócitos responsáveis por uma produção excessiva de anticorpos. Esta desregulação imune, dependente de variabilidade interindividual, culmina num estado de “hiperativação imune”. (16)

Existe também evidência de que autoanticorpos que se ligam a autoantígenos, incluindo antígenos endoteliais, cardiovasculares e gastrointestinais estavam aumentados em doentes com MIS-C em comparação com controlos saudáveis. (20)

As principais características distintivas da fisiopatologia de MIS-C são então a diminuição quantitativa de linfócitos T com ativação reforçada dos restantes, maior expressão do gene que traduz o recetor V β 21.3 nos linfócitos T e maior frequência de células ativadas que interagem com o endotélio dos vasos sanguíneos.

1.3. Manifestações Clínicas

Inicialmente descreveu-se a clínica desta síndrome como um “choque hiperinflamatório, com características semelhantes a doença de Kawasaki atípica ou síndrome de choque tóxico”, (4) havendo, portanto, algumas dificuldades no estabelecimento de critérios de diagnóstico claros.

Pacientes com MIS-C geralmente apresentam febre, sintomas gastrointestinais, erupção cutânea (polimórfica, maculopapular ou petequial, mas não vesicular), alterações das mucosas, sintomas cardíacos e neurológicos e, em casos graves, hipotensão e choque. (21) Até 50% das crianças com MIS-C têm envolvimento do miocárdio, incluindo diminuição da função ventricular esquerda, dilatação das artérias coronárias ou aneurismas em 12% e

miocardite em 18%. Arritmias, bloqueio cardíaco e outras alterações eletrocardiográficas são achados menos comuns. (15,22,23)

A inflamação gastrointestinal pode manifestar-se como vômitos e diarreia ou dor abdominal, frequentemente confundida com apendicite aguda. (24) O estudo português de Vieira de Melo *et al* (13) descrevem inclusivamente três casos de pacientes com MIS-C, que foram submetidos a apendicectomias por terem sido inicialmente diagnosticados com apendicite devido aos sintomas gastrointestinais sobreponíveis.

O envolvimento neurológico é geralmente transitório e apresenta-se como cefaleia ou alteração do estado mental, raramente complicando com encefalopatia, acidente vascular cerebral, desmielinização e edema cerebral fulminante. (25)

Quanto às manifestações mucocutâneas, estas podem abranger várias formas de exantema, petéquias, hiperemia conjuntival bilateral, mucosite, queilite e descamação dos dedos das mãos e dos pés. (21)

Aproximadamente 80% dos pacientes apresenta alterações hematológicas, sendo as mais comuns linfopenia, neutrofilia e trombocitopenia. (22) Analiticamente, destaca-se ainda a elevação dos parâmetros que denotam inflamação (incluindo proteína C-reativa, D-dímeros, ferritina e fibrinogénio), anemia, linfopenia, prolongamento de tempos de coagulação (TP ou TTPa), elevação da desidrogenase láctica (LDH) e hipoalbuminemia, assim como alteração dos valores de marcadores cardíacos como a elevação da troponina ou péptidos natriuréticos. (26)

Em casos graves, foi relatado choque cardiogénico com necessidade de suporte inotrópico ou até oxigenação por membrana extracorporal (ECMO). (27)

Contudo, a clínica varia significativamente consoante os órgãos afetados em cada criança, algo que dificulta o estabelecimento de um diagnóstico definitivo.

Em termos de relação temporal com a infeção por SARS-CoV-2 é relevante mencionar que as crianças podem desenvolver MIS-C até seis semanas após a infeção inicial e em muitos casos, como a infeção por SARS-CoV-2 é maioritariamente assintomática nas crianças, pode não existir um teste positivo, pois a criança não foi sequer testada, motivo pelo qual a OMS inclui nos seus critérios de diagnóstico a opção de existir apenas um contacto conhecido com um indivíduo infetado em vez de infeção recente comprovada.

1.4. Critérios de Diagnóstico

A seguinte tabela apresenta os critérios de diagnóstico de MIS-C de três autoridades de saúde, OMS, CDC e Royal College of Paediatrics and Child Health (RCPCH), destacando-se as principais diferenças.

Tabela 1 – Critérios de diagnóstico de MIS-C de acordo com diferentes autoridades de saúde (OMS, CDC e RCPCH)

OMS (5):	CDC (6):	RCPCH (28):
<ol style="list-style-type: none"> Idade 0 a 19 anos; Febre ≥ 3 dias Marcadores de inflamação elevados (PCR, VS ou procalcitonina) Sinais clínicos de envolvimento multissistêmico (no mínimo 2 dos seguintes): <ul style="list-style-type: none"> <i>Rash</i>, conjuntivite bilateral não purulenta, ou sinais de inflamação mucocutânea (oral, nas mãos ou pés); Hipotensão ou choque Disfunção cardíaca, pericardite, alterações coronárias (incluindo achados ecocardiográficos ou elevação de troponina ou BNP); Achados compatíveis com coagulopatia (prolongamento do TP ou TTPa, ou elevação de D-Dímeros); Sintomas gastrointestinais agudos (diarreia, vômitos ou dor abdominal) Ausência de outras causas microbianas da inflamação, como sepsis bacteriana e síndrome de choque tóxico por infecção estafilocócica ou estreptocócica História de infecção por SARS-CoV-2 comprovada por RT-PCR, serologia ou teste antigénico <u>OU</u> contacto com indivíduo com COVID-19. 	<ol style="list-style-type: none"> Idade < 21 anos Febre ≥ 38°C ou sensação subjetiva de febre por mais de 24h Marcadores laboratoriais de inflamação aumentados (incluindo mas não limitado a um ou mais dos seguintes: elevação de PCR, VS, fibrinogénio, procalcitonina, D-dímeros, ferritina, LDH, ou IL-6; elevação de neutrófilos, linfopenia, hipoalbuminemia) Clínica grave que implique hospitalização, com envolvimento multissistêmico de 2 ou mais órgãos (cardíaco, renal, respiratório, hematológico, gastrointestinal, dermatológico ou neurológico) Sem outros possíveis diagnósticos plausíveis Infeção por SARS-CoV-2 atualmente com RT-PCR, serologia ou teste antigénico positivo <u>OU</u> contacto com um caso suspeito ou confirmado de COVID-19 nas últimas 4 semanas anteriores ao início dos sintomas 	<ol style="list-style-type: none"> Criança Febre persistente Sinais de inflamação em análises laboratoriais (neutrofilia com elevação da PCR) e linfopenia Evidência de disfunção de um ou mais órgãos (choque, disfunção cardíaca, respiratória, renal, gastrointestinal, ou neurológica) com características adicionais como necessidade de oxigénio suplementar, hipotensão, dor abdominal, confusão, conjuntivite, tosse, diarreia, cefaleia, linfadenopatia, alterações das membranas mucosas, rash sintomas respiratórios, odinofagia, ou vômitos) Exclusão de qualquer outra causa microbiana incluindo sepsis bacteriana, síndrome de choque tóxico por infecção estafilocócica ou estreptocócica, infeções associadas a miocardite como por enterovírus PCR para SARS-CoV-2 pode estar positivo ou negativo.

1.5. Diagnóstico Diferencial

O amplo espectro de apresentação clínica da MIS-C resulta numa sobreposição dos seus principais sinais e sintomas com várias outras síndromes já conhecidas, particularmente em condições com recursos diagnósticos limitadas como a doença de Kawasaki e o síndrome de choque tóxico, motivo pelo qual o diagnóstico de MIS-C permanece difícil de estabelecer. (29)

A doença de Kawasaki é uma doença aguda, febril e multissistêmica das crianças, todavia, ao contrário da MIS-C, 80% dos casos ocorrem em menores de 5 anos e a incidência máxima desta patologia ocorre aos 2 anos. As principais manifestações são adenite cervical não supurativa e alterações mucocutâneas incluindo edema, congestão conjuntival, eritema da cavidade oral, lábios e palmas, assim como descamação da pele nas pontas dos dedos. (30) Apesar de ser uma doença geralmente benigna e autolimitada, está também associada a aneurisma de artérias coronárias em 25% dos casos e tem uma letalidade de 0.5-2.85%. Estas complicações ocorrem principalmente entre a terceira e quarta semanas de doença, durante a fase de convalescença. Outras manifestações incluem pericardite, miocardite, isquemia e enfarte do miocárdio e cardiomegalia. Exceptuando os até 2.8% de letalidade, o prognóstico desta doença é de uma recuperação excelente na maioria dos casos. (30)

A síndrome de choque tóxico deve-se ao efeito de enterotoxinas produzidas geralmente por *Staphylococcus aureus*, mas também *Streptococcus pyogenes*, e apresenta-se inicialmente como uma síndrome gripal, sendo os principais sintomas febre, hipotensão e eritrodermia de intensidade variável, assim como hiperemia conjuntival. Esta síndrome progride rapidamente para uma síndrome multissistêmica com vômitos, diarreia, dor abdominal, confusão e mialgias, afetando fígado, rins, trato gastrointestinal e/ou sistema nervoso central. Durante a fase de convalescença também a descamação é uma manifestação típica, geralmente cerca de uma a duas semanas após início da restante clínica. Laboratorialmente os achados mais frequentes incluem leucocitose, hipoalbuminemia, azotemia, trombocitopenia, e função hepática alterada. (30)

Existem claras semelhanças também com a MIS-C, uma vez que todas estas doenças podem ocorrer em crianças, apresentando-se com clínica de febre e envolvimento multissistêmico, algo que pode dificultar os respetivos diagnósticos, aliás sabe-se que a maioria das crianças diagnosticadas com MIS-C (até 70%) cumprem também os critérios de diagnóstico de doença de Kawasaki. (31) Consequentemente, é imperativo que se conheça bem as diferenças que separam estas três síndromes, tanto no âmbito epidemiológico, como clínico sabendo quais os sintomas e alterações analíticas mais comuns em cada uma.

Primeiramente destaca-se que a idade de maior incidência é tendencialmente maior na MIS-C que na doença de Kawasaki. (31) Por outro lado, a síndrome de choque tóxico pode ocorrer em qualquer idade, incluindo crianças, adultos e idosos. (30)

Um critério óbvio de distinção é a história de COVID-19 recente ou exposição a SARS-CoV-2, característica que constitui critério de diagnóstico apenas na MIS-C. É verdade que esta infecção é frequentemente assintomática em crianças, o que pode dificultar o seu diagnóstico, contudo, caso esteja presente, é um forte indicador. A dilatação de artérias coronárias e as linfadenopatias cervicais de grandes dimensões podem estar presentes tanto na MIS-C como na doença de Kawasaki, embora sejam marcadamente mais prevalentes na segunda, (32) enquanto as complicações cardíacas com elevação de enzimas cardíacas, disfunção ventricular e instabilidade hemodinâmica, assim como a sintomatologia gastrointestinal e hipercoagulabilidade são mais frequentes na MIS-C. (33)

Hematologicamente, as crianças com doença de Kawasaki apresentam tipicamente leucocitose com eosinofilia e trombocitose, enquanto as crianças com MIS-C tendem a desenvolver trombocitopenia, achado bastante incomum em pacientes com doença de Kawasaki ou síndrome de choque tóxico. A elevação de D-Dímeros e ferritina são ambas mais comuns na MIS-C. (30,33)

Conclui-se, portanto, que a clínica da MIS-C tem várias semelhanças com a doença de Kawasaki, bem como com a síndrome de choque tóxico. As principais manifestações destas três patologias encontram-se resumidas de forma comparativa na tabela 2.

Porém, os tratamentos da síndrome de choque tóxico e da doença de Kawasaki estão já bem estabelecidos, enquanto a abordagem a pacientes com MIS-C é ainda pouco consensual e está constantemente em atualização. Deste modo é imperativo que os respetivos diagnósticos sejam feitos corretamente.

Tabela 2 – Principais manifestações clínicas de MIS-C comparado com doença de Kawasaki e síndrome de choque tóxico

MIS-C (5,6):	Doença de Kawasaki (34):	Síndrome de choque tóxico (30):
<p>Idade <21 (CDC) ou <20 (OMS)</p> <p>Febre com duração superior a 24h (CDC) ou 3dias (OMS)</p> <p>Marcadores inflamatórios elevados</p> <p>Envolvimento de 2 ou mais órgãos (OMS especifica clínica que deve envolver pelo menos 2 entre mucosas, coagulopatia, hipotensão/choque ou sintomas gastrointestinais agudos)</p> <p>Ausência de outra causa óbvia (OMS) ou plausível (CDC)</p> <p>Evidência de infecção atual ou recente por SARS-CoV-2 ou exposição ao mesmo</p>	<p>Idade principalmente <5 anos</p> <p>Febre persistente por ≥5 dias, sem outra possível explicação, associada a pelo menos 4 dos seguintes:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Conjuntivite bilateral não exsudativa - Alterações dos lábios, língua e mucosa oral (inflamação, fissura, secura e língua vermelho morango) - Alterações das extremidades periféricas incluindo eritema das plantas ou palmas, edema das mãos ou pés (na fase aguda) e descamação perilingual (na fase convalescente) - Exantema polimorfo (mais frequentemente morbiliforme e escarlatiniforme) - Linfadenopatia cervical (no mínimo um nódulo de ≥1,5cm) 	<p>Idade variável</p> <p>Febre ≥38.9°C</p> <p>Hipotensão</p> <p>Rash: eritrodermia macular difusa</p> <p>Descamação da pele 1 a 2 semanas após início do rash</p> <p>Envolvimento multissistêmico afetando ≥3 órgãos:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Gastrointestinal: vômitos ou diarreia - Muscular: mialgia grave ou creatina fosfoquinase elevada - Mucosas: hiperemia vaginal, orofaríngea ou conjuntival - Renal: elevação do BUN ou da creatinina ou sedimento urinário com piúria na ausência de infecção do trato urinário - Hepático: aumento da bilirrubina total ou aminotransferases ≥2x LSN - Hematológico: Plaquetas <10⁵/μL

1.6. Tratamento

Uma vez que a fisiopatologia da MIS-C permanece por esclarecer, diferentes abordagens terapêuticas têm sido usadas, mas nenhum tratamento específico está disponível, nem universalmente aceite como primeira linha.

Através da colaboração internacional de especialistas de várias áreas, chegou-se ao consenso de que o tratamento da MIS-C se deveria basear na indução de imunomodulação rápida para limitar a evolução da resposta hiperinflamatória que caracteriza esta doença. Tendo em conta a sobreposição clínica acima descrita entre MIS-C e doença de Kawasaki, em particular a febre de duração prolongada associada a sintomas multissistêmicos, facilmente se compreende que o tratamento inicialmente proposto para MIS-C tenha sido extrapolado do tratamento já bem estabelecido da doença de Kawasaki, nomeadamente a imunoglobulina intravenosa.

No entanto, na ausência de ensaios clínicos randomizados e controlados (RCT), as terapêuticas elegidas como primeira linha em diferentes hospitais e países divergem, sendo que os fármacos mais usados têm sido imunoglobulina intravenosa, glucocorticoides e agentes biológicos em várias combinações. (33,35,36)

Imunoglobulina intravenosa:

Dadas as semelhanças identificadas entre a doença de Kawasaki e a MIS-C, prontamente surgiram recomendações de autoridades de saúde e especialistas para o uso de imunoglobulina intravenosa como tratamento de primeira linha desta nova síndrome. (33,37)

A imunoglobulina intravenosa, ou imunoglobulina normal humana (IgHN), é um hemoderivado preparado a partir do soro de 1.000 a 15.000 doadores por lote, que contém imunoglobulina G (IgG) com pureza mínima de 95% e um amplo espectro de anticorpos presentes na população normal. (38,39)

Importa destacar que, fisiologicamente, as nossas imunoglobulinas endógenas, em pequenas doses, são pró-inflamatórias, uma vez que ativam as vias clássica e alternativa do complemento. Nesta mesma dose, a IVIG é usada como terapêutica de substituição em adultos e crianças com síndromes de imunodeficiência primária tais como agamaglobulinemia e hipogamaglobulinemia congénitas. No entanto, em altas doses, a imunoglobulina intravenosa adquire um papel imunomodulador, sendo também usada, por exemplo, em crianças com púrpura trombocitopénica imune grave. (38,40)

Esta função imunomoduladora da IVIG prende-se com vários mecanismos de ação, incluindo o bloqueio competitivo do recetor Fc (inativando complexos imunes e atenuando seletivamente a amplificação do complemento interferindo assim com a citotoxicidade celular dependente de anticorpos), redução da produção de citocinas pró-inflamatórias, inibição da deposição de complemento e depuração acelerada de autoanticorpos. Mais ainda, a IVIG inibe a produção de citocinas, nomeadamente IL-1, TNF- α , TNF- β e IFN- γ , pelas células mononucleares, que está elevada na MIS-C, além de aumentar a produção do antagonista do recetor de IL-1. (41)

Várias diretrizes de consensos internacionais, incluindo o Colégio Americano de Reumatologia, apoiam o uso de IVIG em altas doses para todos os pacientes com MIS-C hospitalizados, administrada em dose única de 2 g/kg (até um máximo de 100 g). (37)

Embora não tenham ainda sido realizados estudos randomizados sobre a eficácia da IVIG nesta síndrome, revisões e estudos observacionais relataram resultados eficazes com uma frequência crescente de uso de IVIG ao longo do tempo, muitos com mortalidade de 0%. (42,43)

Glucocorticoides:

À semelhança da imunoglobulina intravenosa em alta dose, os glucocorticoides diminuem a produção de várias citocinas, incluindo IL-1, IL-2, IL-3, IL-4, IL-5, IL-6, IL-8, TNF- α e fatores de adesão celular, em grande parte devido à inibição da transcrição génica. Adicionalmente, suprimem também a produção de IgG pelos linfócitos B, assim como a ativação de células T auxiliares, monócitos e macrófagos. (44,45)

O glucocorticoide mais usado no tratamento de MIS-C tem sido a metilprednisolona intravenosa em pulso. Deste modo, há que ter em conta os efeitos adversos que podem advir da administração de corticoides em doses elevadas, particularmente a hiperglicemia, além de ser importante instituir um regime de desmame progressivo em caso de terapia prolongada, pois existe risco de insuficiência aguda da suprarrenal associada à interrupção abrupta da corticoterapia. (44)

Outros fármacos usados no tratamento de MIS-C:

Tendo em vista o papel aparentemente importante da IL-1 β na fisiopatologia da MIS-C, a anacina (um antagonista do recetor de IL-1), entre outros agentes biológicos, tem sido utilizada na MIS-C refratária à terapia com IVIG ou esteroides, extrapolando do seu sucesso em pequenos grupos de pacientes com doença de Kawasaki resistente a IVIG. (46) O uso deste fármaco é descrito também num dos casos reportados por Vieira *et al*, devido à falência da terapêutica de primeira linha instituída. (13)

Tendo também sido já demonstrado que o TNF- α estará excessivamente elevado em pacientes com MIS-C, (16,19) alguns artigos colocam como opção o tratamento com infliximab, um bloqueador de TNF- α , mas principalmente como segunda linha.

Mais ainda importa referir que além da terapêutica imunomoduladora, na abordagem ao paciente com MIS-C é fulcral uma terapêutica de suporte adequada, assim como profilaxia antitrombótica. (47)

1.7. Objetivos

A abordagem e passos concretos que devem preconizar o tratamento destes pacientes é ainda controversa, sendo que não existe ainda um consenso universal sobre qual a terapêutica de primeira linha para crianças e adolescentes diagnosticados com MIS-C.

Como referido, as estratégias de tratamento até agora sugeridas baseiam-se na extrapolação de outras condições inflamatórias com apresentações clínicas semelhantes, sendo que os fármacos mais usados têm sido a imunoglobulina, inicialmente isolada, os glucocorticoides, e mais recentemente a sua combinação (7).

Dada a gravidade desta síndrome e as complicações que dela advêm, é imperativo que se formulem orientações clínicas no que concerne ao seu tratamento.

A presente dissertação tem precisamente esse objetivo, procurando comparar diversas intervenções terapêuticas da síndrome inflamatória multissistêmica pediátrica, com enfoque principalmente nos fármacos previamente mencionados.

Ou seja, sabendo que não existem ainda resultados publicados de ensaios clínicos controlados randomizados, pretende-se realizar uma revisão sistemática da literatura que responda à seguinte questão: Em pacientes menores de 21 anos diagnosticados com MIS-C (de acordo com os critérios da OMS, CDC ou RCPCH) o uso de imunoglobulina intravenosa como primeira linha de tratamento, quando comparada com corticosteroides ou com a combinação de ambos, resultará em melhores *outcomes*, nomeadamente em termos de duração da febre, tempo de internamento, resolução da disfunção cardiovascular e recurso a terapêutica de segunda linha?

Capítulo 2

Metodologia

No presente capítulo irá ser descrita a metodologia seguida na elaboração da presente dissertação. De forma a reportar os efeitos das intervenções de um modo objetivo e criterioso, foram seguidos os critérios Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta Analyses (PRISMA). (48)

2.1. Critérios de Elegibilidade

Foram incluídos estudos realizados em crianças, adolescentes e adultos com menos de 21 anos de idade, diagnosticados com MIS-C de acordo com os critérios da OMS, CDC ou RCPCH, que analisaram de forma comparativa as opções terapêuticas em causa (glucocorticoides, imunoglobulina intravenosa ou a sua combinação). (5,6,28)

Quanto ao desenho, consideraram-se ensaios clínicos controlados randomizados, estudos de caso-controlo e coorte, tanto prospetivos como retrospectivos.

Por outro lado, excluíram-se revisões da literatura, *guidelines*, recomendações e relatórios (hospitalares e governamentais), assim como estudos observacionais sem grupos de controlo nem análise estatística comparativa dos tratamentos em função dos seus resultados, como sejam estudos de caso e séries de casos, além de artigos não *peer-reviewed* e investigações não concluídas.

Foram ainda excluídos estudos cujos critérios para o diagnóstico de MIS-C não estivessem claros ou não correspondessem aos critérios acima referidos, estudos que não detalhassem a idade dos participantes ou tratamento escolhido, estudos *in-vitro*, estudos que não reportassem e comparassem *outcomes* em função do tratamento, assim como estudos em que não tivessem sido opções de primeira linha pelo menos dois dos tratamentos estudados nesta dissertação (IG, GC ou a sua combinação).

Não foram excluídos artigos pela língua nem data de publicação.

2.2. Fontes de Informação e Estratégia de Pesquisa

Foi realizada uma extensa pesquisa nas bases de dados da plataforma EBSCOhost, incluindo MEDLINE Complete, Cochrane e EBSCOhost eBook Collection e ebook University Press Collection, além de, separadamente, ter sido realizada uma pesquisa

adicional na PubMed, considerando que estas são as bases de dados do âmbito das ciências médicas com maior possibilidade para refinar a pesquisa.

Como estratégia para perceber quais as equações indicadas para obter resultados mais significativos, foram efetuadas diversas pesquisas, utilizando diferentes termos, sempre com recurso aos Medical Subject Headings (MeSH) mais adequados. A última pesquisa foi realizada a 1 de dezembro de 2022 com as equações disponíveis no anexo 1.

Não foram usados filtros restritivos de data de publicação.

2.3. Processo de Seleção

A seleção final dos estudos a incluir foi realizada de acordo com os seguintes passos e pela seguinte ordem:

1. Exclusão de artigos duplicados
2. Dos restantes artigos foram lidos o título e resumo e excluíram-se estudos por não cumprirem os seguintes critérios de elegibilidade:
 - a. Desenho de estudo inadequado (estudos de caso, séries de caso, revisões, relatórios e *guidelines*)
 - b. Investigações ainda a decorrer
 - c. Artigos não *peer-reviewed*
 - d. Participantes com idade superior a 21 anos
 - e. Tratamentos que não incluíam imunoglobulina nem corticoides
3. Leitura dos restantes artigos na íntegra e avaliação da sua correspondência dos critérios de elegibilidade.

2.4. Processo de Recolha de Dados

Foram elaboradas tabelas com os dados considerados mais relevantes para a comparação dos artigos selecionados. A primeira tabela (tabela 3) lista dados relativos ao tipo de investigação e amostra de cada artigo, incluindo:

- Autor, ano, mês e revista de publicação
- País onde o estudo foi realizado
- Tamanho da amostra total, idade e sexo dos participantes
- Critérios usados para estabelecer o diagnóstico de MIS-C
- Fármacos investigados

A segunda tabela (tabela 6) sumariza os principais resultados dos estudos, discriminando os seguintes pontos:

- Número de pacientes total e em cada grupo de tratamento
- Resultados: tempo até apirexia e recorrência de febre, necessidade de terapêutica de segunda linha (e se sim, qual), evolução da clínica cardiovascular, tempo de internamento total e em unidade de cuidados intensivos pediátricos (UCIP).

Os autores correspondentes foram contactados para esclarecer eventuais dúvidas.

2.5. Avaliação da Qualidade e Risco de Viés dos Estudos

Para a avaliação da qualidade de evidência dos estudos de coorte foi preenchido o formulário de Newcastle-Ottawa, que se divide em três domínios (seleção, comparabilidade e resultado), totalizando um máximo de 9 pontos/estrelas. (49)

O risco de viés dos estudos controlados não randomizados incluídos foi avaliado através da ferramenta elaborada pela Cochrane Bias Methods Group - ROBINS-I (Risk Of Bias In Non-randomized Studies - of Interventions), que se baseia em sete itens (confundimento, seleção de participantes, classificação das intervenções, desvios das intervenções pretendidas, dados em falta, medidas de resultados e seleção do resultado reportado), cada um dos quais foi avaliado como “baixo risco”, “risco moderado”, “risco grave”, “risco crítico” e “sem informações”. (50)

Capítulo 3

Resultados

Ao longo deste capítulo, irão ser apresentados os resultados obtidos, nomeadamente, o processo de seleção dos estudos a incluir, as características gerais dos estudos incluídos, bem como, a avaliação da sua qualidade e risco de viés. Serão ainda descritas as medidas de *outcome* e os resultados associados a cada intervenção terapêutica, sendo esta análise feita estudo a estudo.

3.1 Seleção de Estudos

Inicialmente, a pesquisa nas bases de dados obteve 445 resultados. Através de um *software* de gestão de referências (Mendeley), foram identificados 163 estudos duplicados. Assim, dos 282 restantes, foram excluídos 133 após leitura do título e resumo do artigo. Além de estudos com desenho inadequado como outras revisões, estudos de caso e relatórios, foram excluídos nesta fase artigos que não se focassem claramente na comparação entre tratamentos de primeira linha da síndrome inflamatória multissistêmica em pacientes menores de 21 anos com glucocorticoides ou imunoglobulina. Das restantes 149 publicações, foram identificadas mais 39 que não correspondiam aos desenhos de estudo constantes nos critérios de inclusão (RCTs, estudos de caso-controlo e coorte), dez que não indicavam quais os critérios usados para o diagnóstico de MIS-C e dois artigos cujas investigações estavam ainda a decorrer. Uma vez excluídos 47 que se focaram em outros tratamentos ou apenas um dos analisados na presente dissertação e 38 artigos sem uma comparação direta dos diferentes fármacos em função dos seus resultados, restaram dez artigos que foram incluídos na presente revisão. (45,51–59) (Fig. 1)

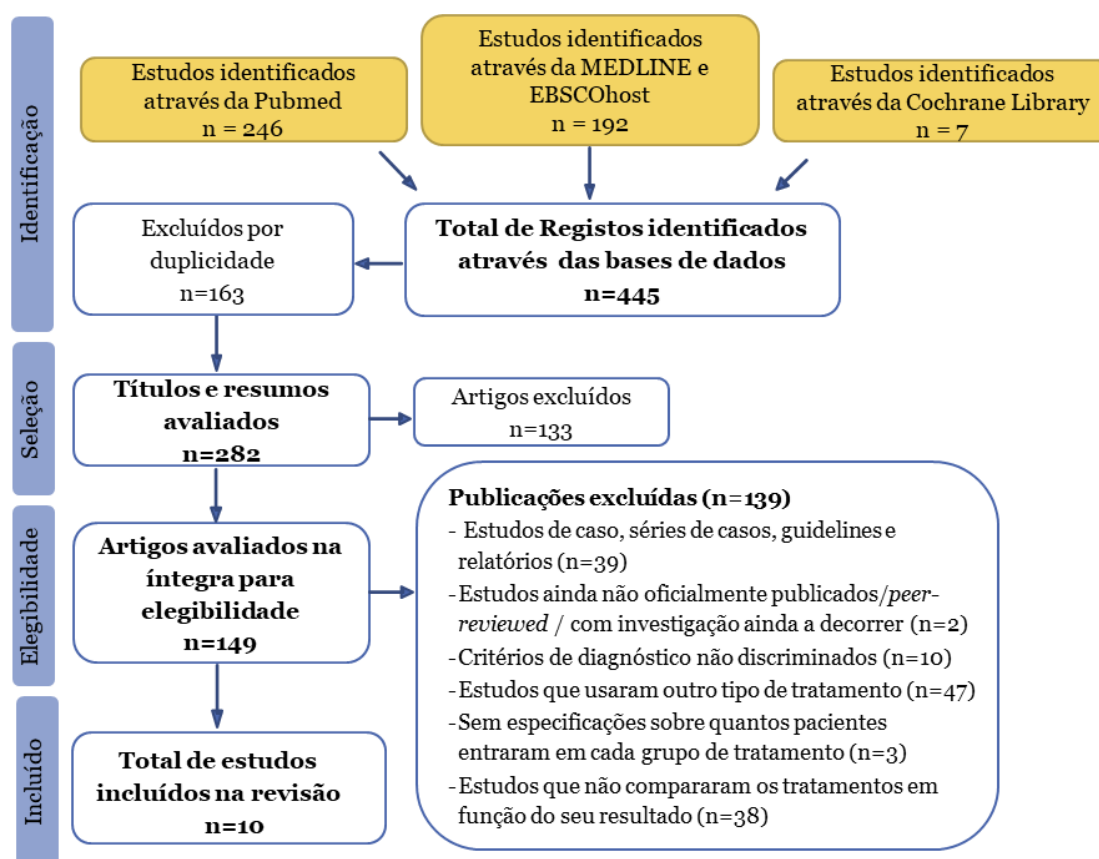


Figura 1 - Processo de seleção dos estudos baseado no Fluxograma PRISMA 2020

3.2. Características dos Estudos

Todos os estudos incluídos são estudos de coorte, ou seja, dividiram os seus participantes em subgrupos, de acordo com a exposição a um determinado tratamento inicial, e posteriormente compararam o seu desfecho consoante as variáveis de resultado definidas. Uma vez que não foram impostas restrições quanto ao tamanho da amostra, este varia substancialmente entre os dez estudos, nomeadamente desde 22 a 614, sendo que cinco estudos (51–53,58,59) têm uma amostra menor de 100 e outros cinco (45,54–57) uma amostra superior a 100 pacientes. Os dez estudos totalizam uma amostra de 1934 pacientes. Contudo, após aplicação de alguns critérios mais estritos e métodos estatísticos que obrigaram a excluir pacientes com características biológicas e clínicas prévias ao início do tratamento demasiado díspares, foram incluídos nas análises comparativas dos dez estudos um total de 1316 pacientes. (Tabela 3)

Para o diagnóstico de MIS-C, cinco dos autores consideraram os critérios de diagnóstico da CDC (45,52,57–59), três basearam-se nos critérios da OMS (51,55,56) e um nos da RCPCH (53), enquanto Gowin *et al* (54) aceitaram pacientes diagnosticados de acordo com os critérios de qualquer uma das três organizações mencionadas.

No que diz respeito ao país onde os pacientes foram tratados, incluíram-se dois estudos realizados em França (51,56) e dois nos Estados Unidos da América (45,57), além de uma investigação (55) que incluiu dados de 70 hospitais de 32 países diferentes. Os restantes artigos descrevem tratamentos realizados na Turquia (52), Reino Unido (53), Polónia (54), Índia (58), e Sérvia (59).

Relativamente às intervenções estudadas, todos os dez artigos incluíram como primeira linha um grupo tratado com imunoglobulina isolada. (45,51–59)

Oito dos dez estudos (45,51–57) usaram como controlo um grupo tratado com a associação imunoglobulina e glucocorticoide e outros dois (58,59) um grupo tratado somente com glucocorticoides.

Os estudos de McArdle *et al* (55) e Villacis-Nunez *et al* (45) investigaram também o tratamento de primeira linha com glucocorticoide isolado numa terceira coorte.

Quanto a outras classes farmacológicas, apenas os artigos de Felsenstein *et al* (53) e McArdle *et al* (55) referiram ter incluído pacientes tratados em primeira linha com outros imunomoduladores, contudo estes totalizaram um número muito reduzido de pacientes - 23. Destaca-se o antagonista do recetor de IL-1, anacinra, usado em ambos os estudos.

McArdle *et al* (55) incluíram nesse mesmo grupo antagonistas da interleucina-6, antagonistas do fator de necrose tumoral, fator estimulador de colónias de granulócitos (G-CSF), colchicina, técnicas de remoção extracorporeal de citocinas (CytoSorb®) e plasma convalescente, além de estudar um quinto grupo de pacientes não submetidos a qualquer tipo de tratamento imunomodulador.

No que concerne a posologia, os autores reportaram, quase uniformemente, ter usado doses de imunoglobulina intravenosa de 2g/kg (45,51–53,56,58) ressaltando apenas que três (54,57,59) deles usaram doses entre 1 a 2g/kg. Gowin *et al* (54) especificaram ainda um máximo de 100mg ao longo de 2 dias e Sugunan *et al* (58) referiram preferência por uma infusão contínua ao longo de 8 a 12 horas.

Quanto aos glucocorticoides, o fármaco escolhido em todos os estudos foi a metilprednisolona intravenosa (IVMP), embora a posologia aplicada tenha variado bastante.

No apêndice 2 encontra-se uma tabela com as posologias detalhadas em cada estudo. Sumariamente, destacou-se como mais frequente a administração de IVMP em pulsos de 10 a 30 mg/kg/dia durante 3 dias (45,53,54,56–58). Belhadjer *et al* (51) referiram ter usado IVMP numa dose de 0.8 a 1 mg/kg/dia, sendo que Gowin *et al* (54) e Ouldali *et al* (56) reportaram doses semelhantes, mas de administração bidiária.

Todos os pacientes do estudo de Devrim *et al* (52) e a 80% dos pacientes de Son *et al* (57) receberam IVMP numa dose de 2mg/kg/dia.

Outros glucocorticoides menos usados foram a dexametasona e prednisolona. (54,57)

Importa mencionar que McArdle *et al* (55) não especificaram qual o glucocorticoide escolhido nem a posologia de nenhum dos fármacos usados em cada grupo.

A fim de comparar os resultados das intervenções estudadas, Belhadjer *et al* (51) focaram-se no seu efeito sobre a função cardíaca, tendo como medida o tempo decorrido desde a administração do tratamento inicial até à normalização da fração de ejeção do ventrículo esquerdo (FEVE > 55%) e do tempo de relaxamento isovolumétrico (TRIV > 90 ms).

Son *et al* (57) analisaram também a disfunção cardiovascular como resultado primário composto disfunção ventricular esquerda (com FEVE < 55%) ou choque que resulte no uso de vasopressores.

Nos estudos de Devrim *et al* (52), Felsenstein *et al* (53) e Gowin *et al* (54) os tratamentos foram comparados com base no seu efeito sobre a febre dos pacientes, avaliando a taxa de recorrência de febre após tratamento inicial (52) e o tempo decorrido desde o início do tratamento até atingir a apirexia (53,54). Também Son *et al* (57) e Villacis-Nunez *et al* (45) avaliaram, secundariamente, a persistência e recorrência da febre. Similarmente, Ouldali *et al* (56) avaliaram a falência de tratamento, que definiu como a persistência de febre 48 horas após início de tratamento ou a sua recorrência nos primeiros sete dias.

A falência de tratamento foi também um resultado usado para comparar a eficácia dos tratamentos nos estudos de Villacis-Nunez *et al* (45) e Vukomanovic *et al* (59), mas com definições diferentes. Neste resultado Villacis-Nunez *et al* incluíram diversas medidas, nomeadamente a administração de um tratamento adicional para controlo da febre, agravamento ou ausência de melhoria dos marcadores laboratoriais de inflamação, agravamento ou ausência de melhoria clínica cardíaca e não cardíaca. Já Vukomanovic *et al* (59) consideraram como partes constituintes deste resultado a persistência de febre por mais de 48h após início do tratamento, a disfunção sistólica com FEVE < 55% e a necessidade de fármacos vasoativos.

Como resultados secundários, os investigadores do estudo de Ouldali *et al* observaram a taxa de recurso a terapêutica de segunda linha (seja esta através de imunomoduladores biológicos ou a simples adição de corticoides no caso de pacientes inicialmente medicados com imunoglobulina isolada), assim como a necessidade de iniciar suporte hemodinâmico com aminas e disfunção ventricular aguda (FEVE < 55%) após a instituição do tratamento de primeira linha. (56)

Adicionalmente, quatro estudos compararam também os tempos de estadia em unidade de cuidados intensivos entre os diversos grupos de tratamento. (51,56,57,59)

Villacis-Nunez *et al* usaram como resultados secundários a necessidade de internamento UCIP, bem como a readmissão hospitalar num espaço de seis meses após o diagnóstico de MIS-C. (45)

A duração total de internamento foi avaliada neste estudo estadunidense e ainda no estudo de Devrim *et al*. (45,52)

No estudo de coorte de McArdle *et al* analisaram-se dois resultados primários. O primeiro foi composto por uma combinação de suporte inotrópico ou respiratório (com ventilação mecânica invasiva ou não invasiva) ou morte a partir do segundo dia de tratamento. O segundo resultado primário foi a redução de gravidade da doença, avaliada através de uma escala, em anexo (anexo 1), elaborada pelos autores, que inclui os seguintes sete níveis, por ordem decrescente de gravidade: suporte ventilatório mecânico e inotrópico, suporte ventilatório mecânico apenas, suporte inotrópico apenas, oxigenoterapia apenas, sem terapêutica de suporte mas proteína C reativa (PCR) superior a 50 mg/L, sem terapêutica de suporte mas PCR inferior a 50 mg/L e, finalmente, alta hospitalar. (55)

Sugunan *et al* compararam os tratamentos estudados com base nos níveis de PCR (<60 mg/L) no terceiro dia de tratamento. (58)

Tabela 3 – Principais características dos estudos incluídos

Autores	Ano e mês	Revista	País	Amostra	Idades (anos)	Sexo	Critérios de diagnóstico	Tratamentos de 1ª linha estudados
Belhadjer <i>et al</i> (51)	Dezembro 2020	Circulation	França	40	Mediana 8.6 IIQ 6.7–11.2	--	OMS	<ul style="list-style-type: none"> • IG • IG + MP
Devrim <i>et al</i> (52)	Agosto 2022	Pediatric Rheumatology	Turquia	91	Média 6.5 Intervalo: 0.4 – 17	30 F (33%) 61 M (67%)	CDC	<ul style="list-style-type: none"> • IG • IG + MP
Felsenstein <i>et al</i> (53)	Outubro 2020	JCM	Reino Unido	29	Mediana 6 IIQ 3.8–9.9	9 F (31%) 20 M (69%)	RCPCH	<ul style="list-style-type: none"> • IG • IG + MP • Anacinra
Gowin <i>et al</i> (54)	Fevereiro 2022	Children	Polónia	167	Média 8.57 Intervalo: 0.3 – 17	56 F (34%) 111 M (66%)	RCPCH, OMS e CDC	<ul style="list-style-type: none"> • IG • IG+GC
McArdle <i>et al</i> (55)	julho 2021	NEJM	32 países (70 hospitais)	614 (490 com todos os critérios da OMS)	Mediana 8.3 IIQ 4.2 – 12	238 F (39%) 376 M (61%)	OMS	<ul style="list-style-type: none"> • IG • IG + GC • GC • outro imunomodulador • nenhum imunomodulador
Ouldali <i>et al</i> (56)	Fevereiro 2021	JAMA	França	106	Mediana 8.6 IIQ 4.7 – 12.1	56 F (53%) 50 M (47%)	OMS	<ul style="list-style-type: none"> • IG • IG + MP
Son <i>et al</i> (57)	julho 2021	NEJM	EUA	518	Mediana 8.7 IIQ 4.9 – 12.8 Intervalo: 0 – 20.9	217 F (42%) 301 M (58%)	CDC	<ul style="list-style-type: none"> • IG • IG + MP
Sugunan <i>et al</i> (58)	Abril 2021	Indian Pediatrics	Índia	32	Mediana 7.5 IIQ 5 – 9.5	11 F (34%) 21 M (66%)	CDC	<ul style="list-style-type: none"> • IG • MP
Villacis-Nunez <i>et al</i> (45)	Junho 2022	JAMA	EUA	215	Mediana 8	80 F (37%) 135 M (63%)	CDC	<ul style="list-style-type: none"> • IG • IG + MP • GC
Vukomanovic <i>et al</i> (59)	Novembro 2021	PIDJ	Sérvia	22	Média 13.2 ± 3.8	7 F (32%) 15 M (68%)	CDC	<ul style="list-style-type: none"> • IG • GC

3.3. Avaliação da Qualidade e Risco de Viés dos Estudos

A qualidade dos estudos não randomizados foi avaliada através da escala de Newcastle-Ottawa que consiste três categorias, subdivididas em diversos fatores: a seleção (que avalia a representatividade das coortes, a aferição de exposição e a demonstração de que o resultado investigado não estava presente antes da administração do tratamento escolhido), a comparabilidade (que se refere à realização ou não de análises estatísticas adequadas que controlem as principais variáveis de confundimento) e resultado (que inclui o modo como o resultado foi aferido, um seguimento de duração suficiente para observar os resultados em estudo, e a existência de perdas de seguimento). (49)

A maioria dos estudos (45,53–57) obtiveram uma pontuação compatível com “boa qualidade”, um estudo (51) correspondeu aos critérios de “qualidade razoável” e os restantes três estudos (52,58,59) foram classificados como “baixa qualidade”, uma vez que não pontuaram na categoria de comparabilidade devido a não terem realizado uma análise que controle possíveis variáveis de confundimento.

A tabela 4 apresenta em maior detalhe os resultados da avaliação da qualidade dos estudos não randomizados incluídos nesta revisão e na tabela 5 encontram-se detalhadas algumas diferenças relevantes entre grupos que afetam a comparabilidade dos mesmos.

De forma a analisar adequadamente o risco de viés, foi preenchido o formulário ROBINS-I, recomendado e elaborado por uma equipa da rede Cochrane. Para cada um dos dez estudos, foram respondidas todas questões que guiaram a classificação do risco de viés relativo a confundimento, seleção de participantes, classificação das intervenções, desvios das intervenções pretendidas, dados em falta, medidas de resultados e seleção do resultado reportado. (50)

Os estudos de McArdle *et al*, Ouldali *et al*, Son *et al* e Villacis-Nunez *et al* foram avaliados como tendo um baixo risco de viés, considerando-se que os métodos estatísticos empregados os tornaram comparáveis a um RCT. (45,55–57)

Outros cinco estudos (51,53,54,58,59), foram considerados como estudos de risco de viés moderado, característico de um estudo não randomizado bem realizado mas não comparável com um RCT.

Apenas o estudo de Devrim *et al* se classificou como risco sério de viés, uma vez que os próprios autores assumem uma forte possibilidade de ter ocorrido viés de seleção aquando da atribuição dos pacientes mais graves ao grupo de tratamento combinado, parâmetro que não foi depois controlado nem ajustado por nenhum método estatístico. (52)

Tabela 4 – Avaliação de qualidade de cada estudo consoante a escala de Newcastle-Ottawa

Estudo	SELEÇÃO				COMPARABILIDADE	RESULTADO			Qualidade
	Representatividade da coorte exposta	Seleção da coorte de comparação	Aferição da exposição	Demonstração de que o resultado não estava presente no início do estudo	Comparabilidade das coortes baseada no desenho do estudo	Avaliação do resultado	Seguimento suficientemente longo	Perdas de seguimento	
Belhadjer <i>et al</i> (51)	-	★	★	-	★	★	★	★	Razoável
Devrim <i>et al</i> (52)	-	★	★	★	-	★	★	★	Baixa
Felsenstein <i>et al</i> (53)	★	★	★	★	★	★	★	★	Boa
Gowin <i>et al</i> (54)	★	★	★	★	★	★	★	★	Boa
McArdle <i>et al</i> (55)	★	★	★	★	★★	★	★	★	Boa
Ouldali <i>et al</i> (56)	★	★	★	★	★★	★	★	★	Boa
Son <i>et al</i> (57)	★	★	★	★	★★	★	★	★	Boa
Sugunan <i>et al</i> (58)	-	★	★	★	-	★	★	★	Baixa
Villacis-Nunez <i>et al</i> (45)	★	★	★	★	★★	★	★	★	Boa
Vukomanovic <i>et al</i> (59)	-	★	★	★	-	★	★	★	Baixa
	Boa qualidade: 3 ou 4 estrelas nos parâmetros de seleção E 1 ou 2 estrelas nos parâmetros de comparabilidade E 2 ou 3 estrelas nos parâmetros de resultado Qualidade razoável: 2 estrelas nos parâmetros de seleção E 1 ou 2 estrelas nos parâmetros de comparabilidade E 2 ou 3 estrelas nos parâmetros de resultado Qualidade baixa: 0 ou 1 estrela nos parâmetros da seleção OU 0 estrelas nos parâmetros de comparabilidade OU 0 ou 1 estrelas nos parâmetros de resultado								

Tabela 5 – Diferenças entre grupos de tratamento e comparabilidade em cada estudo

Estudo	Diferenças de base entre grupos e Comparabilidade
Belhadjer <i>et al</i> (51)	Características clínicas, cardíacas e biológicas inicialmente semelhantes entre grupos
Devrim <i>et al</i> (52)	Idade mediana significativamente superior em G2 (p<0.001). Percentagem de casos graves de MIS-C significativamente superior em G2 (p = 0.01). Percentagem de pacientes em UCIP significativamente superior em G2 (p = 0.026). FEVE pré-tratamento semelhante entre grupos (p>0.05).
Felsenstein <i>et al</i> (53)	IG foi tratamento inicial em todos os pacientes sem manifestações cardíacas, mas em apenas 40% dos pacientes com manifestações cardíacas (n=25). Foi realizada correção estatística para múltiplas variáveis.
Gowin <i>et al</i> (54)	Não existiram diferenças estatisticamente significativas entre os grupos em idade, género e IMC, nem marcadores inflamatórios. Alterações laboratoriais e imagiológicas significativamente mais frequentes em G2: <ul style="list-style-type: none"> • ALT ≥ 25IU/L • Hiponatremia (Na+ <133 mmol/L) • Trombocitopenia (<150 000/μL) • Alterações ecocardiográficas
McArdle <i>et al</i> (55)	Clínica e achados laboratoriais semelhantes entre grupos, exceto os níveis de troponina e percentagem pacientes sob suporte inotrópico (superiores em G2), mas foi realizado <i>propensity score weighting</i> .
Ouldali <i>et al</i> (56)	Emparelhamento por <i>Propensity Score</i>
Son <i>et al</i> (57)	Emparelhamento por <i>Propensity Score</i>
Sugunan <i>et al</i> (58)	A idade mediana foi significativamente superior em G2 (p=0.01). A percentagem de pacientes com envolvimento de ≥5 órgãos foi significativamente superior em G2 (p<0.05). A percentagem de pacientes com choque ^a foi significativamente superior em G2 (p<0.05). Foi demonstrado por regressão logística que idade, choque e envolvimento de ≥5 órgãos não tiveram efeito sobre a probabilidade de falência de tratamento.
Villacis-Nunez <i>et al</i> (45)	Análise ajustada por <i>propensity score weighting</i>
Vukomanovic <i>et al</i> (59)	Foi demonstrado que as diferenças entre grupos (na idade e duração da febre prévia ao tratamento) não foram estatisticamente significativas.

3.4. Resultados de Cada Estudo

A tabela 6 apresentam de forma comparativa os resultados de cada estudo no que concerne as medidas mais relevantes para determinar a eficácia das diferentes opções de tratamento usadas.

Tabela 6 – Resultados de cada estudo nas várias medidas de *outcome*

Estudo e amostra analisada	Grupos de tratamento inicial	Evolução da febre ($\geq 38^{\circ}\text{C}$) e marcadores laboratoriais relevantes	Recurso a 2ª linha	Evolução cardiovascular e respiratória	Duração de internamento e UCIP (mediana em dias)
Belhadjer <i>et al</i> (51) n=40	G 1 – IG (45%) G 2 – IG + MP (55%)	--	--	Mediana de dias até FEVE >55%: G1 – 5.4 G2 – 2.9 p<0.05 Mediana de dias até recuperação do TRIV (>90 ms): G1 – 20.6d G2 – 6.4d p<0.05	Internamento em UCIP: G 1 – 5.3d G 2 – 3.4d P<0.05
Devrim <i>et al</i> (52) n=91	G 1 – IG (46.2%) G 2 – IG + MP (53.8%)	Recorrência de febre: G1 – 33.3% G2 – 26.5% p > 0.05	--	Suporte respiratório: G1 – 9.5% G2 – 14.3% p>0.05	Internamento total: G1 – 9.9±1.2 G2 – 10.4±0.6 p>0.05
Felsenstein <i>et al</i> (53) n=29	G 1 – IG (65.5%) G 2 – IG+MP (31%) G 3 – Anacinra (3.45%)	Mediana de dias até apirexia após tratamento inicial: G1 – 2 d G2 e 3 – 1 d p = 0.015	G1: 15/19 (79%) G2: 3/9 (33%) G3 – 0/1 (0%)	--	--
Gowin <i>et al</i> (54) n=167	G 1 – IG (45.5%) G 2 – IG + GC (54.5%)	Tempo médio para atingir apirexia: G1 – 1.1d G2 – 1.5 d p = 0.08	--	--	--

Tabela 6 – Resultados de cada estudo nas várias medidas de *outcome* (Continuação)

Estudo e amostra analisada	Grupos de tratamento inicial	Evolução da febre ($\geq 38^{\circ}\text{C}$) e marcadores laboratoriais relevantes	Recurso a 2ª linha	Evolução cardiovascular e respiratória	Duração de internamento e UCIP (mediana em dias)
McArdle <i>et al</i> (55) n=490	G 1 – IG (39%) G 2 – IG + GC (38%) G 3 – GC (16%)	Redução da pontuação na escala da gravidade (anexo 1): G1: 43/152 (26.8%) G2: 54/162 (28.6%) G3: 16/60 (40.8%) OR G1 vs G2: 1.09 (IC 95% 0.53 to 2.23) OR G1 vs G3: 1.95 (IC 95% 0.83 to 4.60)	OR G1 vs G2: 0.18 (IC 95%, 0.10 - 0.33) OR G1 vs G3: 1.31 (IC 95%, 0.64-2.68)	Pacientes sob suporte inotrópico ou ventilação mecânica a D2 + mortes: G1: 40/169 (30.2%) G2: 54/162 (28.6%) G3: 12/68 (19%) OR G1 vs G2: 0.95 (IC 95% 0.37 - 2.45) OR G1 vs G3: 0.3 (IC95% 0.10 - 0.85)	--
Ouldali <i>et al</i> (56) n=96	Após emparelhamento por <i>Propensity Score</i> : G 1 – IG (66,7%) G 2 – IG + MP (33,3%)	Persistência de febre após 48h ou recorrência nos primeiros 7 dias: G1: 24/64 (38%) G2: 3/32 (9%) DR -0.28 (IC 95% -0.48 a -0.08) OR 0.25 (IC 95% 0.09 to 0.70) p = 0.008	G1: 20/64 (31%) G2: 3/32 (9%) OR 0.19 (IC 95% 0.06 a 0.61) p = 0.004	FEVE <55% após tratamento: OR 0.20 (IC 95%, 0.06 a 0.66) p=0.007 Suporte inotrópico $\geq 24\text{h}$ após tratamento de 1ª linha: OR 0.21 (IC 95% 0.06 to 0.76) p=0.01	Internamento em UCIP (IIQ): G1: 6 (2 – 5) G2: 4 (4 – 8.5) Redução de dias: -2.4 (IC 95% -4.0 a -0.7) p=0.005
Son <i>et al</i> (57) n=206	G 1 – IG (50%) G 2 – IG+MP (50%)	Febre a D \geq 2: G1: 40% G2: 31% RR 0.78 (IC 95% 0.53 – 1.13)	G1: 70% G2: 34% RR 0.49 (IC 95% 0.36 to 0.65)	FEVE >55% ou uso de vasopressores a D\geq2: G1: 32/103 (31%) G2: 18/103 (17%) RR 0.56 (IC 95% 0.34 – 0.94)	Internamento em UCIP: G1: 3 G2: 2 Diferença estatisticamente não significativa ^e

Tabela 6 – Resultados de cada estudo nas várias medidas de *outcome* (Continuação)

Estudo e amostra analisada	Grupos de tratamento inicial	Evolução da Febre ($\geq 38^{\circ}\text{C}$) e marcadores laboratoriais relevantes	Recurso a 2ª linha	Evolução cardiovascular e respiratória	Duração de internamento e UCIP (mediana em dias)
Sugunan <i>et al</i> (58) n=32	G 1 – IG (18,75%) G 2 –MP (81,25%)	Persistência de febre ou agravamento clínico >36h depois: G1: 2/6 (33%) G2: 2/26 (7.7%) PCR <60 mg/L a D3 ^e : G1: 2 (33%) G2: 17 (68%)	G1: 2/6 (33%) G2: 2/26 (7.7%)	Dilatação persistente de artéria coronária/aneurisma às 2 semanas: G1: 1/4 (25%) G2: 3/25 (12%) FEVE<55% às 2 semanas ^e : G1: 4/4 (100%) G2: 23/25 (92%)	--
Villacis-Nunez <i>et al</i> (45) n=179	G 1 – IG+GC (62%) G 2 – CG (38%) (O grupo IG não incluído após propensity score weighting)	Persistência de febre ^f : G1: (80%) G2: 80.7%) OR 0.98 (IC 95% 0.47 – 2.02) p=0.95 Alterações persistentes de parâmetros laboratoriais consideradas como FT^b: G1: 66.6% G2: 34.2% OR 1.96 (IC 95% 1.07 - 3.6) p=0.03	FT que motivou recurso a 2ª linha ^c : G1: 32 (27.5%) G2: 18.17 (29.7%) OR 0.95 (IC 95% 0.67 – 1.33) p=0.95	Tempo até FEVE>55% (mediana): G1: 3 d G2: 2 d p=0.14 Alterações cardíacas persistentes consideradas FT^d: G1: 11.3 (35.2%) G2: 14.1 (77.8%) OR 0.39 (IC 95% 0.2 – 0.76) p=0.006	Internamento total: G1: 6 (4 – 8) d G2: 5 (4 – 7) d LSM 1.53 (0.68 – 2.39) p=0.01 Internamento em UCIP (IIQ): G1: 5 (3 – 5) G2: 3.5 (3 – 4) p=0.29 Transferência para UCIP: G1: 7 (14%) G2: 0.93 (3.4%) OR 1.82 (IC 95% 0.71–4.66) p=0.21
Vukomanovic <i>et al</i> (59) n=19	G 1 –IG (53%) n=10 G 2 – MP (47%)	Média de dias após tratamento inicial até apirexia (IIQ): G1: 4 (2-4.25) G2: 1.5 (1-2) p = 0.007 PCR a D4: significativamente mais baixa em G2 p=0.001	FT que motivou recurso a segunda linha: G1: 7/10 (70%) G2: 2/9 (22%) p=0.03	FEVE média a D3: G1: 54.1 ± 6.5% G2: 61.1 ± 5.1% p=0.015 5 de 22 pacientes apresentaram hipertensão durante o internamento mas não se verificaram diferenças significativas entre grupos (p=0.63)	Internamento em UCIP: G1: 7 (6-8.5) G2: 4 (2-5.2) p<0.001

a – Choque definido como necessidade de >20 mL/kg de fluido intravenoso ou suporte inotrópico para manter a pressão arterial acima do percentil 5; b – inclui valores fora dos intervalos normais de ferritina, fibrinogénio, PCR, D-dímeros e/ou albumina; c - FT definida como recurso a um tratamento de segunda linha, devido a febre persistente, ausência de melhoria ou deterioração dos marcadores laboratoriais e clínica; d – inclui FEVE <55%, alterações coronárias, BNP ou troponina elevados necessidade de recorrer a de fármacos vasoativos; e – *p-values* não especificados; f – 24h após início do tratamento para internados em UCIP e 48h para os restantes.

3.5. Síntese dos Principais Resultados

No que concerne o tratamento de primeira linha da MIS-C com IVIG em monoterapia, não se verificaram vantagens estatisticamente significativas em nenhum dos parâmetros analisados nos artigos incluídos na presente revisão, nem em relação ao tratamento combinado nem em relação aos glucocorticoides isolados.

Belhadjer *et al* demonstrou que a adição de corticosteroides ao tratamento de primeira linha de MIS-C resulta em melhoria significativamente mais rápida da função cardíaca, além de um tempo de internamento em unidade de cuidados intensivos significativamente menor, quando comparado com pacientes sob tratamento apenas com IVIG. (51)

No estudo retrospectivo de Devrim *et al* não foram encontradas diferenças estatisticamente significativas no que concerne a recorrência de febre, a necessidade de recorrer a suporte respiratório ou ventilação mecânica, assim como o tempo de internamento. Sublinha-se que os autores deste estudo apontam vários fatores que podem ter enviesado os resultados, uma vez que, não sendo um estudo randomizado, existiu uma tendência a introduzir logo em primeira linha a terapêutica combinada em pacientes com clínica mais grave à apresentação. (52)

Apesar da tendência a usar IG associada a MP em pacientes com pior estado geral e já com manifestações cardíacas, no estudo de Felsenstein *et al*, os pacientes tratados em primeira linha com esta opção terapêutica atingiram a apirexia num tempo significativamente menor. Não ignorando o facto de o tamanho da amostra estudada ser reduzido, o estudo de Felsenstein *et al* sugere que o tratamento com IVIG isolada possa ser menos eficaz em comparação com a sua combinação com corticosteróides e/ou agentes biológicos. (53)

Gowin *et al* concluiu que, apesar de não terem existido diferenças significativas entre os grupos de tratamento inicial em termos de idade, género, índice de massa corporal (IMC) e marcadores inflamatórios, o tratamento de combinação foi tendencialmente mais usado em pacientes com alterações iónicas, de enzimas hepáticas e alterações ecocardiográficas. Porém, não se verificaram diferenças significativas entre ambos os grupos de tratamento no que diz respeito ao tempo médio para atingir a apirexia. (54)

Ao restringir a análise ao subgrupo de pacientes com todos os critérios de diagnóstico de MIS-C cumpridos, McArdle *et al* concluiu que o tratamento de primeira linha com glucocorticoides associados a IVIG, quando comparando com IVIG isolada, tem menor risco de vir a precisar de recorrer a uma segunda linha. Também a opção por glucocorticoides como primeira linha mostrou vantagem sobre IVIG isoladamente, sendo que se comprovou um risco significativamente menor de necessitar de suporte inotrópico ou ventilatório. Por

outro lado, nenhum dos tratamentos estudados mostrou ser significativamente mais rápido a atingir uma redução na escala de gravidade da doença. (55)

Ouldali *et al* constatou que o tratamento de primeira linha com IVIG associada a metilprednisolona obteve resultados significativamente mais favoráveis em todos os parâmetros estudados. Uma mais rápida normalização da FEVE, menor probabilidade de recurso a suporte inotrópico, bem como a uma segunda linha terapêutica, menor risco de persistência da febre às 48h após tratamento e menor tempo de internamento são os resultados que Ouldali *et al* aponta para fundamentar a sua conclusão de que a associação de corticoides à primeira linha de tratamento de MIS-C será provavelmente vantajosa. (56)

Na sua análise baseada no emparelhamento dos participantes por *propensity score*, Son *et al* conclui que o tratamento inicial com IVIG em combinação com glucocorticoides em pacientes com MIS-C, quando comparado com IVIG isolada, estará associado a um risco menor de desfechos graves a curto prazo, incluindo menor risco de disfunção cardiovascular nova ou persistente dois ou mais dias após início do tratamento, além de uma menor probabilidade de falência terapêutica que motive recurso a segunda linha terapêutica. (57)

Ao contrário dos estudos anteriormente mencionados, Sugunan *et al* comparou o tratamento em primeira linha de MIS-C com imunoglobulina, não com a sua combinação com corticoides, mas sim com metilprednisolona isoladamente. De notar que neste estudo não foram especificados quais os *p-values* relativos ao agravamento clínico, persistência de febre e normalização da função cardíaca, além de a amostra ser consideravelmente reduzida, em especial no grupo tratado com IVIG isolada, constituído por apenas seis participantes. O achado mais relevante nesta investigação prende-se com a persistência de febre por mais de 36 horas após administração do tratamento inicial que ocorreu em dois participantes de cada grupo, ou seja em um terço do grupo de IVIG mas apenas 7.7% do grupo de metilprednisolona. (58)

Villacis-Nunez *et al* excluiu da sua análise estatística o grupo de pacientes tratados apenas com IVIG, tendo comparado somente os resultados do tratamento de combinação (IVIG e IVMP) com o tratamento apenas com glucocorticoides. Embora tenham sido encontradas diferenças estatisticamente significativas na duração total do internamento, sendo que esta foi menor no grupo tratado com apenas glucocorticoides, a taxa de pacientes transferidos para UCI, assim como a duração do internamento em UCI não divergiram significativamente. Também as taxas de falência de tratamento foram semelhantes entre ambos os grupos. De acordo com estes resultados, Villacis-Nunez *et al* sugere que casos de MIS-C menos graves possam ser tratados com corticosteroides isoladamente, sem precisar de recorrer a imunoglobulina. (45)

Vukomanovic *et al* demonstrou que, em crianças com MIS-C com atingimento cardíaco, o tratamento apenas com metilprednisolona, quando comparado com IVIG isolada, resultou num tempo significativamente menor desde o tratamento inicial até atingir a apirexia, além de um risco significativamente menor de precisar de tratamento de segunda linha. Também no que diz respeito à função cardíaca se verificou uma normalização significativamente mais rápida da FEVE no grupo tratado apenas com glucocorticoides. 70% dos pacientes tratados com IVIG acabou por recorrer a um tratamento de segunda linha, nomeadamente corticosteroides, mais ainda este grupo de pacientes demonstrou ter precisado de um tempo de internamento em cuidados intensivos significativamente superior. (59)

Capítulo 4

Discussão

A MIS-C consiste num estado hiperinflamatório observado em crianças recentemente infetadas com o novo coronavírus, SARS-CoV-2, cujo espectro clínico varia desde formas leves, com sintomas como dor abdominal, erupções cutâneas e febre, a formas mais graves que requerem internamento em cuidados intensivos por falência multiorgânica. Devido ao aparecimento repentino desta complicação grave da COVID-19, a sua gestão terapêutica tem sido baseada na abordagem de patologias com as quais se identificaram algumas semelhanças, como a doença de Kawasaki. As principais estratégias têm-se baseado na administração de IVIG, glucocorticoides, assim como a combinação dos mesmos, não existindo ainda orientações concretas e concordantes por parte das principais autoridades de saúde sobre qual a melhor opção a seguir.

Com base numa seleção metódica de artigos que comparassem os resultados de cada uma destas opções terapêuticas, foram analisados um total de dez artigos nesta revisão sistemática. Contudo, examinando os resultados obtidos, é difícil indicar uma única terapêutica inicial para usar como primeira linha na abordagem da MIS-C, uma vez que existiram diversas limitações. Os poucos estudos existentes têm diferenças significativas entre eles, nomeadamente no que concerne ao tamanho de amostra, fármacos usados como controlo e as posologias dos mesmos, além de nem todos usarem as mesmas medidas de *outcome*.

Apesar disso, cinco dos sete estudos que compararam os resultados de IVIG com IVIG associada a glucocorticoide constataram que o tratamento combinado obteve significativamente melhores resultados em vários dos parâmetros analisados. (51,53,55–57) É de notar que, no caso de Gowin *et al*, (54) apenas foi avaliado o tempo médio para atingir apirexia, além de que os autores assumem que existiu uma tendência significativa para administrar o tratamento combinado a pacientes com alterações ecocardiográficas e analíticas mais graves. Já Devrim *et al*, que também não relatou nenhuma diferença significativa entre estas duas opções terapêuticas, (52) foi o único artigo classificado como tendo “risco sério de viés” na aplicação do formulário ROBINS-I.

Entre os três artigos que analisaram a terapêutica com IVIG isolada comparando-a com a monoterapia com glucocorticoides, (55,58,59) todos reportaram superioridade significativa da terapêutica com esteroides. A investigação de Vukomanovic *et al* refere que os glucocorticoides foram mais eficazes em quase todos os parâmetros analisados (e.g. menor

taxa de falência terapêutica, menor taxa de internamento em UCIP e menos dias para atingir apirexia), (59) e também Sugunan *et al* constatou uma mais célere normalização da temperatura e PCR no grupo tratado com metilprednisolona. (58) Já McArdle *et al* não refere diferenças estatisticamente significativas no que concerne o recurso a segunda linha nem redução da gravidade clínica, mas demonstra que os pacientes sob glucocorticoides tiveram uma melhor evolução cardiovascular e respiratória. (55)

Todavia, uma vez que apenas um artigo comparou os resultados do tratamento com glucocorticoides em monoterapia com a sua associação a IVIG, (45) não é possível tirar relações significativas, mais ainda tendo em conta que os seus resultados foram díspares entre as várias medidas de *outcome*. Villacis-Nunez *et al* reporta uma taxa significativamente maior de pacientes tratados apenas com glucocorticoides com alterações cardíacas persistentes ao segundo dia, embora a duração total de internamento destes pacientes tenha sido significativamente menor. Na maioria dos parâmetros avaliados, não se encontraram diferenças relevantes.

É de notar que, mesmo os dois maiores estudos analisados, (55,57) discordam em algumas das suas conclusões. Son *et al* determinou que o tratamento inicial com IVIG associada a glucocorticoides foi associado a um menor risco de disfunção cardiovascular e início de vasopressores do que o tratamento apenas com IVIG. (57) Em contrapartida, a investigação multinacional de McArdle *et al* não encontrou diferenças estatisticamente significativas no recurso a suporte inotrópico e ventilatório ou morte entre pacientes tratados apenas com IVIG e pacientes tratados com IVIG associado a glucocorticoides, embora o risco de escalada do tratamento imunomodulador em pacientes que receberam IVIG associada a glucocorticoides tenha sido significativamente menor que em pacientes que tratados apenas com IVIG, um achado que está de acordo com os resultados do estudo estadunidense. (55)

Importa frisar a maior limitação da presente revisão, que se prende com o facto de todos os dez estudos incluídos serem estudos de coorte, cinco dos quais foram avaliados como tendo risco moderado de viés devido as restrições que este desenho de estudo implica. Apesar de os critérios de elegibilidade terem incluído vários desenhos de estudo diferentes, não foi possível incluir nenhum ensaio clínico randomizado, uma vez que não foram ainda publicados resultados de nenhum RCT que vise avaliar a eficácia de diferentes terapêuticas de primeira linha para a MIS-C. O recrutamento para RCT pediátricos é conhecidamente desafiante, devido a todas as questões éticas que implica, em particular na obtenção de consentimento informado de uma criança. (60) Quando se trata de estudos numa população vulnerável como são as crianças, torna-se ainda mais difícil justificar eticamente a constituição de um grupo de controlo que não seja tratado, ou a quem seja administrado um tratamento que já se suspeita que tenha resultados inferiores. (61) Não obstante, estão

atualmente a decorrer dois RCTs, na Universidade da Califórnia e Hospital Pediátrico Universitário da Basileia, que poderão ajudar a esclarecer melhor esta questão. (62,63)

Por outro lado, apesar do seu desenho não randomizado nem controlado, os estudos de McArdle *et al*, Ouldali *et al* e Son *et al* foram avaliados como tendo um baixo risco de viés, (55–57) considerando-se que os métodos estatísticos empregados os tornaram comparáveis a um RCT além de terem sido classificados como sendo de boa qualidade de acordo com a escala de Newcastle-Ottawa. Apesar de existir disparidade em alguns dos parâmetros avaliados, é de notar que as três investigações demonstraram que os grupos tratados com IVIG isoladamente tiveram uma taxa falência de tratamento e consequente recurso a tratamento de segunda linha significativamente mais elevada que os pacientes tratados com IVIG associada a glucocorticoide.

Tendo em conta que o tratamento com IVIG isolada não obteve resultados superiores, nem em relação ao tratamento combinado nem em relação aos glucocorticoides, em nenhum dos estudos, a presente revisão sugere que o uso de IVIG isolada não será, numa grande parte dos casos, suficiente para atingir uma rápida remissão da febre e evitar a progressão do compromisso cardiovascular.

Acresce o facto de a imunoglobulina não ser desprovida de efeitos adversos. Embora estejam implementadas medidas para a prevenção de infeções resultantes do uso de hemoderivados, quando se administram estes medicamentos, a possibilidade de transmissão de agentes infecciosos não pode ser completamente excluída, em particular relativamente a vírus desconhecidos ou emergentes, e a outros agentes patogénicos. (38)

Mais ainda, importa recordar que, em Portugal, “o aumento da prescrição de IgHN constitui um problema nacional, por se tratar de um produto escasso, de risco e com custo elevado”, motivo pelo qual o Infarmed recomenda que a opção por IgHN deverá ser “reservada para quando não esteja disponível outra alternativa terapêutica”. (38) Devido aos seus diversos efeitos imunomoduladores, têm surgido novas indicações para uso de IVIG, além de esta ser cada vez mais prescrita em regime *off-label*. Consequentemente, a prescrição de IgHN em Portugal tem aumentado, constituindo este o primeiro medicamento com maior valor nos consumos do SNS. (64) Todos estes fatores devem também ser tidos em conta.

Este aspeto financeiro é também relevante no que diz respeito aos países de baixo rendimento, que veem as suas opções terapêuticas limitadas devido ao elevado custo dos fármacos imunomoduladores. (65) Os corticosteroides são a terapêutica de primeira linha mais barata e acessível nestes países, porém, nestes mesmos países existe uma maior prevalência e subdiagnóstico de infeções por Vírus da Imunodeficiência Humana e

Mycobacterium tuberculosis, conseqüentemente o uso de corticosteroides, que induzem uma ampla imunossupressão, pode acarretar algum risco.

Além disso, efeitos adversos como a hiperglicemia, o risco de insuficiência suprarrenal aguda, entre outros, limitam também o uso generalizado dos glucocorticoides. (44) Como tal, a monoterapia com IVIG pode ser uma opção de tratamento razoável para um pequeno subgrupo de pacientes com MIS-C que estejam clinicamente estáveis (ou seja, sem choque ou falência multiorgânica) e tenham contraindicações à terapia com glucocorticoides.

Concluindo, propõe-se que as escolhas terapêuticas para MIS-C possam ser adaptadas à gravidade da doença à apresentação, por exemplo através de um algoritmo terapêutico que estratifique os pacientes objetivamente com base em marcadores e sinais de falência multiorgânica, atribuindo diferentes abordagens de primeira linha consoante a severidade da clínica. Sugere-se também que o mesmo inclua orientações para a escalada terapêutica a que os médicos devem recorrer em pacientes refratários ao tratamento inicial.

Ao optar por um fármaco ou combinação dos mesmos, é necessário ter em conta fatores comprovadamente associados a um risco aumentado de complicações, como sejam a idade mais avançada e os valores séricos de ferritina, BNP e troponina à apresentação. (66,67)

Um exemplo seria a utilização da ferramenta de avaliação desenvolvida por investigadores do Instituto Giannina Gaslini (anexo 2) que divide os pacientes em quatro classes de gravidade com base em sinais ecocardiográficos de disfunção cardíaca, alterações de parâmetros laboratoriais como a elevação de enzimas cardíacas e da ferritina, assim como consoante a gravidade do envolvimento abdominal. (68)

Alternativamente, foram já elaboradas recomendações de boas práticas para a abordagem a crianças com MIS-C na Suíça, (69) que propõem um algoritmo de tratamento consoante o fenótipo de apresentação, categorizado em MIS-C com choque, MIS-C semelhante a doença de Kawasaki e MIS-C com apresentação inflamatória indiferenciada.

É preciso lembrar que a presente revisão não aborda o tratamento de suporte e profilaxia antitrombótica, no entanto, destaca-se a importância das mesmas, sendo que deverão ser incluídas em futuras orientações terapêuticas e tidas em conta também em ensaios clínicos, pois é importante que sejam também estas uniformizadas para que se obtenham melhores resultados.

Finalmente, sublinha-se ainda o valor de um seguimento multidisciplinar a longo prazo com a colaboração de várias especialidades incluindo cardiologia para ecocardiogramas adicionais, reumatologia com um desmame otimizado dos corticosteróides ou hematologia para gestão da anticoagulação quando necessário.

Capítulo 5

Conclusão

Apesar da presente revisão se focar no tratamento da MIS-C, deverá priorizar-se também a uniformização dos critérios de diagnóstico, de forma a facilitar o seu reconhecimento e consequentemente acelerar o início de uma terapêutica otimizada.

A presente revisão, conduzida com base nos artigos publicados até dezembro de 2022, apoia o uso de terapia combinada ou apenas glucocorticoides em vez de IVIG isoladamente para uma mais rápida recuperação da função cardiovascular e respiratória, assim como menor taxa de falência terapêutica.

Tendo em conta a escassez e elevado custo da IVIG, este fármaco deverá ser alocado apenas para situações em que não esteja disponível outra alternativa terapêutica, não sendo este o caso uma vez que as opções aqui comparadas obtiveram sempre resultados igualmente positivos ou melhores.

Ressalva-se, no entanto, que a evidência publicada até à data não é ainda da mais elevada qualidade, motivo pelo qual urge a realização de ensaios clínicos randomizados que visem melhor estabelecer quais os fármacos mais eficazes para crianças diagnosticadas com MIS-C, em particular a eficácia da monoterapia com glucocorticoides, de forma a reservar a IVIG para casos sem outras opções, ou refratários à terapêutica inicial.

Sugere-se que, enquanto não tenham sido publicados resultados desses mesmos ensaios, se procure desenvolver diretrizes mais uniformes entre as várias autoridades de saúde com base na evidência atual sumarizada nesta revisão. Recomenda-se que estas orientações incluam algoritmos que classifiquem os pacientes objetivamente quanto à gravidade da sua doença à apresentação, podendo assim atribuir-lhes diferentes abordagens terapêuticas de primeira linha.

Sendo este um tema em constante atualização, serão necessárias mais revisões ao longo do tempo que orientem os profissionais clínicos na sua abordagem à MIS-C.

Bibliografia

1. World Health Organization. WHO Coronavirus (COVID-19) Dashboard. 2023.
2. Ludvigsson JF. Systematic review of COVID-19 in children shows milder cases and a better prognosis than adults. *Acta Paediatr* [Internet]. 1 de junho de 2020 [citado 2 de março de 2023];109(6):1088–95. Disponível em: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1111/apa.15270>
3. Wang Z, Zhou Q, Wang C, Shi Q, Lu S, Ma Y, et al. Clinical characteristics of children with COVID-19: a rapid review and meta-analysis. *Ann Transl Med* [Internet]. Maio de 2020 [citado 2 de março de 2023];8(10):620–620. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7290619>
4. Riphagen S, Gomez X, Gonzalez-Martinez C, Wilkinson N, Theocharis P. Hyperinflammatory shock in children during COVID-19 pandemic. *The Lancet*. 23 de Maio de 2020;395(10237):1607–8.
5. Multisystem inflammatory syndrome in children and adolescents temporally related to COVID-19 [Internet]. *Scientific Brief*. 2020 [citado 27 de janeiro de 2023]. Disponível em: <https://www.who.int/news-room/commentaries/detail/multisystem-inflammatory-syndrome-in-children-and-adolescents-with-covid-19>
6. Centers for Disease Control and Prevention. Information for Healthcare Providers about Multisystem Inflammatory Syndrome in Children (MIS-C) | CDC [Internet]. [citado 27 de janeiro de 2023]. Disponível em: https://www.cdc.gov/mis/mis-c/hcp_cstecdc/index.html
7. Abrams JY, Belay ED, Godfred-Cato S, Campbell AP, Zambrano LD, Kunkel A, et al. Trends in Treatments for Multisystem Inflammatory Syndrome in Children (MIS-C), United States, February 2020 – July 2021. *Clinical Infectious Diseases*. 30 de Setembro de 2022;75(7):1201–9.
8. Centers for Disease Control and Prevention. CDC COVID Data Tracker: Multisystem Inflammatory Syndrome in Children (MIS-C) [Internet]. [citado 2 de março de 2023]. Disponível em: <https://covid.cdc.gov/covid-data-tracker/#mis-national-surveillance>
9. Belay ED, Abrams J, Oster ME, Giovanni J, Pierce T, Meng L, et al. Trends in Geographic and Temporal Distribution of US Children With Multisystem Inflammatory Syndrome During the COVID-19 Pandemic. *JAMA Pediatr* [Internet]. 1 de agosto de 2021 [citado 27 de janeiro de 2023];175(8):837–45. Disponível em: <https://jamanetwork.com/journals/jamapediatrics/fullarticle/2778429>
10. Payne AB, Gilani Z, Godfred-Cato S, Belay ED, Feldstein LR, Patel MM, et al. Incidence of Multisystem Inflammatory Syndrome in Children Among US Persons Infected With SARS-CoV-2. *JAMA Netw Open* [Internet]. 1 de junho de 2021 [citado 27 de janeiro de 2023];4(6):e2116420–e2116420. Disponível em: <https://jamanetwork.com/journals/jamanetworkopen/fullarticle/2780861>
11. Rhedin S, Lundholm C, Horne A, Smew AI, Osvald EC, Haddadi A, et al. Risk factors for multisystem inflammatory syndrome in children – A population-based cohort

- study of over 2 million children. *The Lancet Regional Health - Europe*. Agosto de 2022;19:100443.
12. 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* [Internet]. 16 de março de 2021 [citado 3 de março de 2023];325(11):1074–87. Disponível em: <https://jamanetwork.com/journals/jama/fullarticle/2777026>
 13. Vieira de Melo J, Valsassina R, Garcia AM, Silva T, Gouveia C, Brito MJ. Multisystem Inflammatory Syndrome in Children Associated with COVID-19 in a Tertiary Level Hospital in Portugal. *Acta Med Port*. 31 de Maio de 2022;35(12):881–90.
 14. Santos MO, Gonçalves LC, Silva PAN, Moreira ALE, Ito CRM, Peixoto FAO, et al. Multisystem inflammatory syndrome (MIS-C): a systematic review and meta-analysis of clinical characteristics, treatment, and outcomes. *Jornal de Pediatria (English Edition)* [Internet]. 1 de julho de 2022 [citado 3 de março de 2023];98(4):338–49. Disponível em: <http://jped.elsevier.es/en-multisystem-inflammatory-syndrome-mis-c-systematic-articulo-S0021755721001480>
 15. Alsaied T, Tremoulet AH, Burns JC, Saidi A, Dionne A, Lang SM, et al. Review of Cardiac Involvement in Multisystem Inflammatory Syndrome in Children. *Circulation*. 5 de janeiro de 2021;143(1):78–88.
 16. Carter MJ, Fish M, Jennings A, Doores KJ, Wellman P, Seow J, et al. Peripheral immunophenotypes in children with multisystem inflammatory syndrome associated with SARS-CoV-2 infection. *Nat Med* [Internet]. 1 de novembro de 2020 [citado 5 de março de 2023];26(11):1701–7. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32812012/>
 17. Consiglio CR, Cotugno N, Sardh F, Pou C, Amodio D, Rodriguez L, et al. The Immunology of Multisystem Inflammatory Syndrome in Children with COVID-19. *Cell*. 12 de Novembro de 2020;183(4):968–981.e7.
 18. Vella LA, Giles JR, Baxter AE, Oldridge DA, Diorio C, Kuri-Cervantes L, et al. Deep immune profiling of MIS-C demonstrates marked but transient immune activation compared to adult and pediatric COVID-19. *Sci Immunol* [Internet]. 25 de março de 2021 [citado 5 de março de 2023];6(57). Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33653907/>
 19. Vella LA, Giles JR, Baxter AE, Oldridge DA, Diorio C, Kuri-Cervantes L, et al. Deep immune profiling of MIS-C demonstrates marked but transient immune activation compared to adult and pediatric COVID-19. *Sci Immunol*. 25 de março de 2021;6(57).
 20. Vella LA, Rowley AH. Current Insights Into the Pathophysiology of Multisystem Inflammatory Syndrome in Children. *Curr Pediatr Rep*. 19 de Dezembro de 2021;9(4):83–92.
 21. Centers for Disease Control and Prevention. Information for Healthcare Providers about Multisystem Inflammatory Syndrome in Children (MIS-C) | CDC [Internet]. 2023 [citado 2 de março de 2023]. Disponível em: https://www.cdc.gov/mis/mis-c/hcp_cstecdc/index.html
 22. Feldstein LR, Rose EB, Horwitz SM, Collins JP, Newhams MM, Son MBF, et al. Multisystem Inflammatory Syndrome in U.S. Children and Adolescents. *N Engl J*

- Med [Internet]. 23 de julho de 2020 [citado 4 de março de 2023];383(4):334–46. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32598831/>
23. Wu EY, Campbell MJ. Cardiac Manifestations of Multisystem Inflammatory Syndrome in Children (MIS-C) Following COVID-19. *Curr Cardiol Rep* [Internet]. 1 de novembro de 2021 [citado 4 de março de 2023];23(11):3. Disponível em: </pmc/articles/PMC8486157/>
 24. Valitutti F, Verde A, Pepe A, Sorrentino E, Veneruso D, Ranucci G, et al. Multisystem inflammatory syndrome in children. An emerging clinical challenge for pediatric surgeons in the COVID 19 era. *J Pediatr Surg Case Rep*. 1 de Junho de 2021;69:101838.
 25. LaRovere KL, Riggs BJ, Poussaint TY, Young CC, Newhams MM, Maamari M, et al. Neurologic Involvement in Children and Adolescents Hospitalized in the United States for COVID-19 or Multisystem Inflammatory Syndrome. *JAMA Neurol* [Internet]. 1 de maio de 2021 [citado 4 de março de 2023];78(5):536–47. Disponível em: <https://jamanetwork.com/journals/jamaneurology/fullarticle/2777392>
 26. Belhadjer Z, Méot M, Bajolle F, Khraiche D, Legendre A, Abakka S, et al. Acute Heart Failure in Multisystem Inflammatory Syndrome in Children in the Context of Global SARS-CoV-2 Pandemic. *Circulation* [Internet]. 4 de agosto de 2020 [citado 4 de março de 2023];142(5):429–36. Disponível em: <https://www.ahajournals.org/doi/abs/10.1161/CIRCULATIONAHA.120.048360>
 27. Alsaied T, Tremoulet AH, Burns JC, Saidi A, Dionne A, Lang SM, et al. Review of Cardiac Involvement in Multisystem Inflammatory Syndrome in Children. *Circulation* [Internet]. 5 de janeiro de 2021 [citado 6 de março de 2023];143(1):78–88. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33166178/>
 28. Royal College of Paediatrics and Child Health. Guidance: Paediatric multisystem inflammatory syndrome temporally associated with COVID-19 [Internet]. 2020 Mai [citado 6 de março de 2023]. Disponível em: <https://www.rcpch.ac.uk/resources/paediatric-multisystem-inflammatory-syndrome-temporally-associated-covid-19-pims-guidance>
 29. Sapna Bamrah Morris, Ermias Belay, Michael Levin, James Schneider, Vincent C. Marconi. Clinician Outreach and Communication Activity - Multisystem Inflammatory Syndrome in Children (MIS-C) Associated with Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) [Internet]. [citado 3 de março de 2023]. Disponível em: https://emergency.cdc.gov/coca/calls/2020/callinfo_051920.asp
 30. Loscalzo J, Fauci A, Kasper D, Hauser S, Longo D, Jameson J. *Harrison's Principles of Internal Medicine*. 21.ª ed. McGraw Hill; 2022.
 31. Alkan G, Sert A, Oz SKT, Emiroglu M, Yilmaz R. Clinical features and outcome of MIS-C patients: an experience from Central Anatolia. *Clin Rheumatol* [Internet]. 1 de outubro de 2021 [citado 7 de março de 2023];40(10):4179–89. Disponível em: <https://link.springer.com/article/10.1007/s10067-021-05754-z>
 32. Nakra NA, Blumberg DA, Herrera-Guerra A, Lakshminrusimha S. Multi-System Inflammatory Syndrome in Children (MIS-C) Following SARS-CoV-2 Infection: Review of Clinical Presentation, Hypothetical Pathogenesis, and Proposed Management. *Children* 2020, Vol 7, Page 69 [Internet]. 1 de julho de 2020 [citado 7 de março de 2023];7(7):69. Disponível em: <https://www.mdpi.com/2227-9067/7/7/69/htm>

33. Sharma C, Ganigara M, Galeotti C, Burns J, Berganza FM, Hayes DA, et al. Multisystem inflammatory syndrome in children and Kawasaki disease: a critical comparison. *Nat Rev Rheumatol* [Internet]. 1 de dezembro de 2021 [citado 5 de março de 2023];17(12):731. Disponível em: [/pmc/articles/PMC8554518/](#)
34. Centers for Disease Control and Prevention. Case Definition | Kawasaki Disease | CDC [Internet]. [citado 5 de dezembro de 2022]. Disponível em: <https://www.cdc.gov/kawasaki/case-definition.html>
35. DeBiasi RL. Immunotherapy for MIS-C — IVIG, Glucocorticoids, and Biologics. *New England Journal of Medicine* [Internet]. 1 de julho de 2021 [citado 5 de março de 2023];385(1):74–5. Disponível em: <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMe2108276>
36. Dove ML, Jaggi P, Kelleman M, Abuali M, Ang JY, Ballan W, et al. Multisystem Inflammatory Syndrome in Children: Survey of Protocols for Early Hospital Evaluation and Management. *Journal of Pediatrics*. 1 de Fevereiro de 2021;229:33–40.
37. 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 and Rheumatology* [Internet]. 1 de Abril de 2021 [citado 4 de março de 2023];73(4):e13–29. Disponível em: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1002/art.41616>
38. Infarmed, CNFT. Recomendação sobre utilização de Imunoglobulina Humana Normal [Internet]. 2020 Mai [citado 6 de março de 2023]. Disponível em: <https://www.infarmed.pt/documents/15786/1816213/Recomenda%C3%A7%C3%A3o+sobre+utiliza%C3%A7%C3%A3o+de+Imunoglobulina+Humana+Normal/27563b3a-71d3-6698-63a3-4074bobocob9>
39. Jolles S, Sewell WAC, Misbah SA. Clinical uses of intravenous immunoglobulin. *Clin Exp Immunol* [Internet]. Outubro de 2005 [citado 6 de março de 2023];142(1):1. Disponível em: [/pmc/articles/PMC1809480/](#)
40. Kim TO, Despotovic JM. Pediatric immune thrombocytopenia (ITP) treatment. *Ann Blood* [Internet]. 31 de março de 2021 [citado 6 de março de 2023];6(0). Disponível em: <https://aob.amegroups.com/article/view/6316/html>
41. Ballou M. The IgG molecule as a biological immune response modifier: Mechanisms of action of intravenous immune serum globulin in autoimmune and inflammatory disorders. *Journal of Allergy and Clinical Immunology* [Internet]. 1 de Fevereiro de 2011 [citado 6 de março de 2023];127(2):315–23. Disponível em: <http://www.jacionline.org/article/S0091674910016453/fulltext>
42. Merckx J, Cooke S, Tal T el, Bitnun A, Morris SK, Yeh EA, et al. Predictors of severe illness in children with multisystem inflammatory syndrome after SARS-CoV-2 infection: a multicentre cohort study. *CMAJ Canadian Medical Association Journal* [Internet]. 11 de Abril de 2022 [citado 6 de março de 2023];194(14):E513–23. Disponível em: <https://www.cmaj.ca/content/194/14/E513>
43. Harahsheh AS, Krishnan A, DeBiasi RL, Olivieri LJ, Spurney C, Donofrio MT, et al. Cardiac echocardiogram findings of severe acute respiratory syndrome coronavirus-2-associated multi-system inflammatory syndrome in children. *Cardiol Young* [Internet]. 2022 [citado 6 de março de 2023];32(5):718–26. Disponível em:

- <https://www.cambridge.org/core/journals/cardiology-in-the-young/article/abs/cardiac-echocardiogram-findings-of-severe-acute-respiratory-syndrome-coronavirus2associated-multisystem-inflammatory-syndrome-in-children/F3A63CD9768A334E306B525EDCD23462>
44. Ritter J, Flower R, Henderson G, Loke YK, MacEwan D, Rang H. Rang & Dale's Pharmacology. 9.^a ed. Elsevier; 2019.
 45. Villacis-Nunez DS, Jones K, Jabbar A, Fan L, Moore W, Peter AS, et al. Short-term Outcomes of Corticosteroid Monotherapy in Multisystem Inflammatory Syndrome in Children. *JAMA Pediatr.* 1 de Junho de 2022;176(6):576–84.
 46. Cron RQ. Biologic disease-modifying antirheumatic drugs to treat multisystem inflammatory syndrome in children. *Curr Opin Rheumatol.* 1 de Setembro de 2022;34(5):274–9.
 47. Mahmoud S, El-Kalliny M, Kotby A, El-Ganzoury M, Fouda E, Ibrahim H. Treatment of MIS-C in Children and Adolescents. *Curr Pediatr Rep [Internet].* 1 de março de 2022 [citado 6 de março de 2023];10(1):1. Disponível em: [/pmc/articles/PMC8741532/](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/348741532/)
 48. Page MJ, McKenzie JE, Bossuyt PM, Boutron I, Hoffmann TC, Mulrow CD, et al. The PRISMA 2020 statement: an updated guideline for reporting systematic reviews. *BMJ [Internet].* 29 de março de 2021 [citado 18 de janeiro de 2023];372. Disponível em: <https://www.bmj.com/content/372/bmj.n71>
 49. Wells G, Shea B, O'Connell D. The Newcastle-Ottawa scale (NOS) for assessing the quality of nonrandomized studies in meta-analyses. 2009;
 50. Sterne JA, Hernán MA, Reeves BC, Savović J, Berkman ND, Viswanathan M, et al. ROBINS-I: A tool for assessing risk of bias in non-randomised studies of interventions. *BMJ (Online) [Internet].* 2016 [citado 29 de janeiro de 2023];355. Disponível em: <https://www.riskofbias.info/welcome/home>
 51. Belhadjer Z, Auriou J, Méot M, Oualha M, Renolleau S, Houyel L, et al. Addition of Corticosteroids to Immunoglobulins Is Associated With Recovery of Cardiac Function in Multi-Inflammatory Syndrome in Children. *Circulation.* 8 de Dezembro de 2020;142(23):2282–4.
 52. Devrim İ, Böncüoğlu E, Kıymet E, Şahinkaya Ş, Çelebi MY, Cem E, et al. A retrospective comparative analysis of factors affecting the decision and outcome of initial intravenous immunoglobulin alone or intravenous immunoglobulin plus methylprednisolone use in children with the multisystem inflammatory syndrome. *Pediatric Rheumatology.* 1 de Dezembro de 2022;20(1).
 53. 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 [Internet].* 14 de outubro de 2020;9(10). Disponível em: <https://search.ebscohost.com/login.aspx?direct=true&db=mdb&AN=33066459&lang=pt-pt&site=ehost-live>
 54. Gowin E, Toczyłowski K, Sulik A, Wysocki J, Januskiewicz-Lewandowska D. The Role of Glucocorticoids in the Treatment of Multisystem Inflammatory Syndrome (MIS-C)—Data from POLISH MIS-C Registry. *Children.* 1 de Fevereiro de 2022;9(2).

55. McArdle AJ, Vito O, Patel H, Seaby EG, Shah P, Wilson C, et al. Treatment of Multisystem Inflammatory Syndrome in Children. *N Engl J Med* [Internet]. 1 de julho de 2021 [citado 25 de Novembro de 2022];385(1):11–22. Disponível em: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/34133854>
56. Ouldali N, Toubiana J, Antona D, Javouhey E, Madhi F, Lorrot M, et al. Association of Intravenous Immunoglobulins plus Methylprednisolone vs Immunoglobulins Alone with Course of Fever in Multisystem Inflammatory Syndrome in Children. *JAMA - Journal of the American Medical Association*. 2 de março de 2021;325(9):855–64.
57. Son MBF, Murray N, Friedman K, Young CC, Newhams MM, Feldstein LR, et al. Multisystem Inflammatory Syndrome in Children — Initial Therapy and Outcomes. *New England Journal of Medicine*. 1 de julho de 2021;385(1):23–34.
58. Sugunan S, Bindusha S, Geetha S, Niyas HR, Kumar AS. Clinical Profile and Short-Term Outcome of Children With SARS-CoV-2 Related Multisystem Inflammatory Syndrome (MIS-C) Treated With Pulse Methylprednisolone. *Indian Pediatr*. 1 de agosto de 2021;58(8):718–22.
59. Vukomanovic V, Krasic S, Prijic S, Ninic S, Popovic S, Petrovic G, et al. Recent Experience: Corticosteroids as a First-line Therapy in Children with Multisystem Inflammatory Syndrome and COVID-19-related Myocardial Damage. *Pediatric Infectious Disease Journal*. 1 de novembro de 2021;40(11):E390–4.
60. Beasant L, Brigden A, Parslow RM, Apperley H, Keep T, Northam A, et al. Treatment preference and recruitment to pediatric RCTs: A systematic review. *Contemp Clin Trials Commun* [Internet]. 1 de Junho de 2019 [citado 7 de Abril de 2023];14. Disponível em: </pmc/articles/PMC6430075/>
61. Larcher V, Caplan A, Brierley J. COVID-19, children, clinical trials and compassion: The ethical case for using innovative or compassionate treatments. *Acta Paediatrica, International Journal of Paediatrics*. 1 de Fevereiro de 2022;111(2):363–7.
62. Bielicki J, Schlapbach L. Randomised Evaluation of COVID-19 Therapy (RECOVERY) in Children With PIMS-TS in Switzerland (SWISSPED-RECOVERY) [Internet]. 2023 [citado 7 de Abril de 2023]. Disponível em: <https://beta.clinicaltrials.gov/study/NCT04826588>
63. Tremoulet A. MIS-C Comparative Effectiveness Study (MISTIC) [Internet]. 2023 [citado 7 de Abril de 2023]. Disponível em: <https://beta.clinicaltrials.gov/study/NCT04898231>
64. DIPE. Monitorização do Consumo de Medicamentos - Meio Hospitalar [Internet]. 2022 Nov [citado 7 de Abril de 2023]. Disponível em: <https://www.infarmed.pt/documents/15786/6747749/novembro/97068afb-4ca9-88d2-77c7-51c97895cabe?version=1.0>
65. 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*. janeiro de 2021;3(1):38–47.
66. Merckx J, Cooke S, Tal T El, Bitnun A, Morris SK, Yeh EA, et al. Predictors of severe illness in children with multisystem inflammatory syndrome after SARS-CoV-2 infection: a multicentre cohort study. *CMAJ Canadian Medical Association Journal*

[Internet]. 11 de Abril de 2022 [citado 8 de Abril de 2023];194(14):E513–23. Disponível em: /pmc/articles/PMC9001008/

67. 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* [Internet]. 1 de Maio de 2021 [citado 8 de Abril de 2023];5(5):323–31. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33711293/>
68. Brisca G, Consolaro A, Caorsi R, Pirlo D, Tuo G, Campanello C, et al. Timely Recognition and Early Multi-Step Antinflammatory Therapy May Prevent ICU Admission of Patients With MIS-C: Proposal for a Severity Score. *Front Pediatr*. 20 de Dezembro de 2021;9:1518.
69. Schlapbach LJ, Andre MC, Grazioli S, Schöbi N, Ritz N, Aebi C, et al. Best Practice Recommendations for the Diagnosis and Management of Children With Pediatric Inflammatory Multisystem Syndrome Temporally Associated With SARS-CoV-2 (PIMS-TS; Multisystem Inflammatory Syndrome in Children, MIS-C) in Switzerland. *Front Pediatr*. 26 de Maio de 2021;9:396.

Apêndices

Apêndice 1 – Equações de Pesquisa

Base de Dados	Equação
Bases de dados selecionadas na plataforma <i>EBSCOhost</i> ^a	TI pediatric multisystem inflammatory disease OR TI PIMS-TS OR TI mis-c AND (treatment or intervention or therapy or management or rehabilitation) AND (child or adult children or adolescents)
<i>PubMed</i>	((MIS-C[Title/Abstract] OR PIMS-TS[Title/Abstract] OR Multisystem inflammatory syndrome in children[Title/Abstract] OR PIMS-TS[Title/Abstract]) AND (treatment[Title/Abstract] OR therapy[Title/Abstract])) AND (children[Title/Abstract] OR adolescents[Title/Abstract] OR child[Title/Abstract])

a - *MEDLINE Complete, Cochrane Central Register of Controlled Trials, Cochrane Methodology Register, Cochrane Clinical Answers, eBook University Press Collection (EBSCOhost), eBook Collection (EBSCOhost)*

Apêndice 2 – Posologias de Imunoglobulina e Glucocorticoides Utilizadas em Cada Estudo

Estudo	Posologia IG	Posologia GC
Belhadjer et al (51)	2g/kg, dose única	IVMP 0.8 mg/kg/d durante 5 dias
Devrim et al (52)	2 g/kg	IVMP 2 mg/kg/dia
Felsenstein et al (53)	2 g/kg por dose	Pulsos de IVMP 10-30 mg/kg em 3 dias consecutivos, máximo 1g/d
Gowin et al (54)	1-2 g/kg, máximo de 100 g em 2 dias	54 – Pulsos de IVMP 30 mg/kg, seguidos de desmame com prednisolona oral 19 – IVMP 0.8-1 mg/kg bid 17 – Dexametasona 0.15mg/kg/dose, máximo 6mg/d 1 – Prednisolona oral 1mg/kg, máximo 60mg
McArdle et al (55)	Doses não especificadas	Doses não especificadas
Ouldali et al (56)	2 g/kg	30 – 0.8-1 mg/kg bid (12 em 12h), máximo 30mg em 12h 4 – Pulsos de IVMP 15-30mg/kg/dia durante 3 dias
Son et al (57)	Dose mediana 2g/kg IIQ: 1.7 – 2 g/kg	80% - MP 2mg/kg/dia 12% - MP 10-30mg/kg/dia 5% - MP >30mg/kg/dia 12% - Dexametasona iv 0.3mg/kg/dia 5% - Prednisolona oral 2mg/kg/dia
Sugunan et al (58)	2 g/kg em infusão continua ao longo de 8-12 horas	Pulsos de IVMP 30 mg/kg por 3 dias, seguido de prednisolona oral 2mg/kg por 1 semana ou até normalização da PCR, o que for mais tardio. Desmame de esteroides ao longo das seguintes 2-3 semanas
Villacis-Nunez et al (45,59)	2g/kg	Pulsos de IVMP 10-30 mg/kg (ou 1000 mg se peso >35 kg) cada 24h
Vukomanovic et al (59)	1-2mg/kg	Pulsos de IVMP 500mg/m ² por 3 dias

Anexos

Anexo 1 – Escala de Severidade Usada no Estudo de McArdle *et al* (55)

For each day of admission, clinical severity was assessed on an ordinal scale:

1. Ventilated (invasive or non-invasive) and on inotropic support
2. Ventilated (invasive or non-invasive)
3. Inotropic support
4. Receiving oxygen
5. No supportive therapy last CRP ≥ 50
6. No supportive therapy last CRP < 50
7. Discharged

Anexo 2 – “Gaslini severity assessment tool” elaborada por investigadores do Instituto Giannina Gaslini, Génova, Itália

Severity classes	MIS-C case definition	Complete-incomplete KD criteria	Severe abdominal involvement*	Signs of cardiac dysfunction at echocardiography	Increased cardiac enzymes	Laboratory features of MAS
Class I	Yes	Yes	No	No	No	No
Class II	Yes	Yes/No	No	Cardiac dyskinesia with normal ejection fraction	No	No
Class III	Yes	Yes/No	Yes	Cardiac dysfunction with ejection fraction $< 50\%$ and $> 35\%$	Increased troponin and/or NT-pro BNP $> 1,000$ pg/ml	Increased ferritin ($< 1,000$ ng/ml)
Class IV	Yes	Yes/No	Yes/No	Cardiac dysfunction with ejection fraction $< 35\%$ and/or hypotension/shock		Increased ferritin ($> 1,000$ ng/ml and/or cytopenia)

MIS-C, multisystem inflammatory syndrome in children; KD, Kawasaki disease; MAS, macrophage activation syndrome; NT- pro BNP, N-terminal B-type natriuretic peptide level. *Severe abdominal involvement was defined based on the presence of persisting severe abdominal pain, persisting vomiting and/or diarrhea, acute abdomen signs, ascites, pseudo-appendicitis.

(68)