



ISSN: 2230-9926

Available online at <http://www.journalijdr.com>

# IJDR

International Journal of Development Research

Vol. 11, Issue, 07, pp. 48704-48707, July, 2021

<https://doi.org/10.37118/ijdr.22434.07.2021>



REVIEW ARTICLE

OPEN ACCESS

## SÍNDROME INFLAMATÓRIA MULTISSISTÊMICA POR SARS-COV-2 NA PEDIATRIA: REVISÃO NARRATIVA

Wellington Manoel da Silva\*<sup>1</sup>, Alcineide da Silva Pimenta<sup>2</sup>, Barbarah Barros de Amorim Barbosa<sup>3</sup>, Camila Francielly de Santana Santos<sup>4</sup>, Dayana Cecília de Brito Marinho<sup>5</sup>, Gabriel Souto Guimarães Guenes<sup>6</sup>, Ingrid Severo da Silva<sup>7</sup>, Jaine Matias Santos<sup>8</sup>, Joyce Neire Vidal Alexandre Souza<sup>9</sup>, Juliana Andrade dos Santos<sup>1</sup>, Jessica Aline da Silva Castro<sup>4</sup>, Laís Bezerra da Silva<sup>10</sup>, Lucas Lopes Cavalcanti<sup>11</sup>, Lucas dos Santos Maciel<sup>6</sup>, Matheus Lopes Cavalcanti<sup>6</sup>, Mariana de Arruda Soares<sup>12</sup>, Mirely Marluce Soares da Silva<sup>4</sup>, Priscilla de Araújo Pereira Monteiro<sup>13</sup>, Robson Cruz Ramos da Silva<sup>4</sup>, Rosivan Sebastião da Silva<sup>6</sup>, Ruth Cristina Albuquerque Santos<sup>4</sup>, Vanessa Carla da Silva<sup>14</sup>, Cassandra Alves de Oliveira Silva<sup>15</sup>, Ivânia Pereira de Medeiros Gomes<sup>16</sup> and Wagner Ramedlav de Santana Silva<sup>17</sup>

<sup>1</sup>Residente em Saúde da Família, Instituto de Medicina Integral Prof. Fernando Figueira, Recife – PE. <sup>2</sup>Mestre em Saúde da Comunicação Humana, Universidade Federal de Pernambuco, Recife – PE. <sup>3</sup>Bacharel em Enfermagem, Faculdade de Ciências em Saúde de Belo Jardim, Belo Jardim – PE. <sup>4</sup>Acadêmica de Enfermagem, Universidade Federal de Pernambuco, Vitória de Santo Antão – PE. <sup>5</sup>Residente em Obstetrícia, Instituto de Medicina Integral Prof. Fernando Figueira, Recife – PE. <sup>6</sup>Acadêmico de Medicina, Universidade de Pernambuco, Recife – PE. <sup>7</sup>Acadêmica de Enfermagem, Faculdade Roraimense de Ensino Superior, Boa Vista – RR. <sup>8</sup>Bacharel em Enfermagem, Centro Universitário Tiradentes, Maceió – AL. <sup>9</sup>Mestranda em Hebiatria, Universidade de Pernambuco, Recife – PE. <sup>10</sup>Especialista em Ortopedia e Traumatologia, Hospital Getúlio Vargas, Recife – PE. <sup>11</sup>Acadêmico de Medicina, Faculdade Pernambucana de Saúde, Recife – PE. <sup>12</sup>Especialista em Saúde da Família, Universidade Federal de Pernambuco, Vitória de Santo Antão – PE. <sup>13</sup>Residente em Saúde da Família, Fiocruz, Campo Grande – MS. <sup>14</sup>Pós-graduanda em Obstetrícia, CEFFAP, Caruaru – PE. <sup>15</sup>Mestranda em Gerontologia, Universidade Federal da Paraíba, João Pessoa – PB. <sup>16</sup>Acadêmica de Enfermagem, União de Ensino Superior de Campina Grande, Campina Grande – PB. <sup>17</sup>Sanitarista, Universidade Federal de Pernambuco, Vitória de Santo Antão – PE.

### ARTICLE INFO

#### Article History:

Received 20<sup>th</sup> April, 2021  
Received in revised form  
18<sup>th</sup> May, 2021  
Accepted 29<sup>th</sup> June, 2021  
Published online 28<sup>th</sup> July, 2021

#### Key Words:

Infecções por Coronavírus.  
Pandemias. Síndrome Multissistêmica  
Inflamatória Pediátrica.

#### \*Corresponding author:

Wellington Manoel da Silva,

### ABSTRACT

Muitos fatores contribuíram para a acelerada evolução da doença do novo coronavírus (COVID-19), de uma doença considerada endêmica para uma grave pandemia. Entre os principais sintomas apresentados pelos acometidos de COVID-19, estão: tosse seca, febre, corrimento nasal, dispnéia, anorexia, náusea, diarreia e também foram observados anosmia e disgeusia em grande quantidade de indivíduos infectados. Além destes, o indivíduo doente geralmente apresenta ainda, leucopenia, trombocitopenia e aumento dos níveis do dímero D, aumentando o risco de tromboembolismo venoso. Novas evidências sugerem que a liberação exacerbada de citocinas pró-inflamatórias resultam na síndrome da tempestade de citocinas, que atua facilitando o progresso de adoecimento e desenvolvimento de complicações graves. O presente estudo trata-se de uma revisão narrativa que objetivou analisar os dados disponíveis na literatura científica acerca da definição, evolução epidemiológica mundial e imunologia da Síndrome Multissistêmica Inflamatória pediátrica associada à COVID-19.

Copyright © 2021, Wellington Manoel da Silva et al. This is an open access article distributed under the Creative Commons Attribution License, which permits unrestricted use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited.

Citation: Wellington Manoel da Silva, Alcineide da Silva Pimenta, Barbarah Barros de Amorim Barbosa et al. 2021. "Síndrome inflamatória multissistêmica por sars-cov-2 na pediatria: revisão narrativa", *International Journal of Development Research*, 11, (07), 48704-48707.

## INTRODUÇÃO

A Covid-19 é uma doença causada por um agente viral o SARS-CoV-2, um novo tipo de coronavírus conhecido por originar quadros de síndrome respiratória aguda grave (SRAG). Os vírus pertencentes a família Coronavírus (CoVs), classificam-se como agentes virais de RNA de fita simples, capazes de infectar animais e seres humanos, e são responsáveis por causar doenças nos tratorespiratório e gastrointestinal, assim como, causar doenças hepáticas e neurológicas (WEISSER, 2011). Subdividem-se os CoVs em quatro gêneros: Alfa-coronavírus, Beta-coronavírus, Gama-coronavírus e Delta-coronavírus (YANG; LEIBOWITZ, 2015). Até então, haviam seis tipos de coronavírus capazes de infectar o humano (HCoV) relatados na literatura, são estes, os Alfa-CoVs: HCoV-NL63, HCoV-229E; os Beta-CoVs: HCoV-OC43, HCoV-HKU1; o SARS-CoV, que causa a síndrome respiratória aguda grave, e o MERS-CoV agente responsável pela síndrome respiratória do Oriente Médio (ZAKI et al., 2012). Muitos fatores contribuíram para a acelerada evolução da doença do novo coronavírus (COVID-19), de uma doença considerada endêmica para uma grave pandemia (HANAEI; REZAEI, 2020). Alguns destes relacionam-se com as características do vírus da síndrome respiratória aguda grave (SARS-CoV-2), como alto número de reprodução básica (R0) de cerca de 2 a 6 e transmissibilidade, apesar, de algumas vezes apresentar ausência de manifestações clínicas (RANDOLPH; BARRIERO, 2020). Entretanto, muitas suposições sobre a pandemia, em sua maioria, as quais, foram falsificadas ou questionadas, neste ponto, também desempenharam um papel fundamental (LOFTI; REZAEI, 2020). A principal via de transmissão acontece por meio da liberação de gotículas respiratórias de um indivíduo contaminado com gotículas contendo o vírus, podendo ocorrer também contaminação por meio de superfícies contaminadas com o vírus (TAMARO, 2020). Entre os principais sintomas apresentados pelos acometidos de COVID-19, estão: tosse seca, febre, corrimento nasal, dispnéia, anorexia, náusea, diarreia e também foram observados anosmia e disgeusia em grande quantidade de indivíduos infectados (HUI, 2020). Além destes, o indivíduo doente geralmente apresenta ainda, leucopenia, trombocitopenia e aumento dos níveis do dímero D, aumentando o risco de tromboembolismo venoso. Novas evidências sugerem que a liberação exacerbada de citocinas pró-inflamatórias resultam na síndrome da tempestade de citocinas, que atua facilitando o progresso de adoecimento e desenvolvimento de complicações graves (LUDVIGSSON, 2020).

A Síndrome Inflamatória Multissistêmica Pediátrica (SIM-P) caracteriza-se por uma resposta inflamatória do organismo que acomete diversos sistemas, com características semelhantes a outras síndromes que atingem crianças e adolescentes tais como a Doença de Kawasaki (DK) e o choque séptico (SBP, 2020). Todavia, apresenta pouco acometimento pulmonar, uma das principais características da COVID-19 em adultos (JIANG et al., 2020). Os fatores de risco para desenvolvimento da SIM-P incluem a idade, a carga viral e as comorbidades crônicas. Devido ao fato de o tratamento para a SIM-P ainda não ter sido completamente estabelecido, há muitas dificuldades no seu manejo clínico (WEISBERG et al 2020; LEVIN, 2020). Dentre as diversas manifestações, as mais incidentes nas crianças foram febre, sintomas gastrointestinais, acometimento de pele e mucosas, presença de miocardite e elevação significativa de proteína C-reativa, um importante marcador inflamatório (LEE et al., 2020; CAPONE et al., 2020; DUFORT et al., 2020). A SIM-P apresenta acometimento neurológico, renal e hematológico (LI et al., 2020). Os fatores que propiciam sua ocorrência ainda não estão totalmente esclarecidos, havendo necessidade de uma definição clínica e fisiopatológica mais clara (LI et al., 2020). Todavia, foram relatados vários casos de SIM-P associados à infecção por SARS-CoV-2 em crianças e adolescentes ao redor do mundo, sendo observado um aumento da incidência em crianças que já passaram pela fase aguda da infecção pelo novo coronavírus (LEE et al., 2020). O problema mais crítico associado a essa síndrome é a lesão de órgãos nobres, com alta probabilidade de evolução para um estado de choque e consequentemente, morte. Seu manejo visa reduzir a resposta inflamatória, além de prevenir e tratar as possíveis complicações.

Todas as crianças com SIM-P devem receber tratamento em serviços de Unidade de Terapia Intensiva para melhor monitorização e garantia de suporte clínico adequado para hidratação, oxigenioterapia, manejo de medicamentos como drogas vasoativas anti-inflamatórias e imunomoduladores (corticoesteróides e imunoglobulinas), conforme a necessidade clínica de cada paciente (DUFORT et al., 2020). Tendo em vista a relevância do tema, o presente estudo objetivou analisar os dados disponíveis na literatura científica acerca da definição, evolução epidemiológica mundial e imunologia da Síndrome Multissistêmica Inflamatória pediátrica associada à COVID-19.

## METODOLOGIA

Trata-se de um estudo de revisão de literatura, do tipo narrativa. Entende-se este tipo de revisão como uma análise bibliográfica mais ampla, não sendo necessário determinar-se uma metodologia rigorosa que possibilite a reprodução da pesquisa (VOSGERAU; ROMANOWSK, 2014). Entretanto, é um método importante para a obtenção de um panorama geral do conhecimento acerca de um determinado tema, capaz de contribuir com a apresentação de novas evidências (ELIAS et al., 2012).

A construção do trabalho seguiu as etapas: I) Definição do tema; II) Definição da questão norteadora; III) Realização da busca na literatura; IV) Delimitação dos critérios de inclusão/exclusão dos estudos; V) Leitura dos estudos; VI) Organização dos estudos delimitando as informações a serem usadas; VII) Interpretação dos resultados e VIII) Apresentação da revisão (MARCONI; LAKATOS, 2018).

A busca da literatura aconteceu de janeiro a maio de 2021, sendo encontrados inicialmente 53 artigos, somando-se as buscas na Biblioteca Virtual em Saúde (BVS) e National Library of Medicine (PUBMED), com os descritores: “Infecções por Coronavírus”, “Síndrome de Resposta Inflamatória Sistêmica” e “Pediatria” do Descritores em Saúde (DECS) e “Coronavirus Infections”, “Systemic Inflammatory Response Syndrome” e “Pediatrics” do Medical Subject Headings (MeSH) utilizando o operador booleano “AND” para a associação entre estes. O levantamento foi realizado considerando as bases de dados: Literatura Latino Americana e do Caribe em Ciências da Saúde (LILACS) e Medical Literature Analysis and Retrieval System Online (MEDLINE). Para a seleção dos estudos, utilizou-se os seguintes critérios de inclusão: artigos originais, publicados no período de março a dezembro 2020, no idioma inglês ou português. Os critérios de exclusão foram: artigos duplicados, indisponíveis na íntegra e que não abordassem a temática. Assim, ao final, foram selecionados 16 artigos para análise e discussão.

## RESULTADOS E DISCUSSÃO

**Definição da SIM-P e sua associação com o SARS-CoV-2:** Embora os pacientes pediátricos representem a minoria dos casos de COVID-19, cerca de 5% dos casos, possuem a tendência a apresentar reações graves pós-infecção pelo SARS-CoV-2, entre as quais está a SIM-P, que aumenta criticamente a morbimortalidade da doença (LUDVIGSSON, 2020). Segundo a Organização Mundial de Saúde (OMS) define-se caso de SIM-P associada à COVID-19 como um quadro febril, com aumento dos marcadores inflamatórios por três ou mais dias, associado com diagnóstico prévio de COVID-19 ou contato com casos confirmados, acompanhados de duas das seguintes manifestações, excluídas outras causas infecciosas para o quadro inflamatório (RADIA et al., 2020):

- i) Erupção cutânea ou conjuntivite não purulenta bilateral ou sinais de inflamação mucocutânea (oral, mãos ou pés);
- ii) Hipotensão ou choque;
- iii) Características de disfunção miocárdica, pericardite, valvulite ou anormalidades coronárias (incluindo achados

deecardiograma ou troponina elevada ou peptídeo natriurético N-terminal pro tipo B);

- iv) Evidência de coagulopatia (tempo de protrombina elevado, tempo de tromboplastina parcial e dímeros D elevados), e;
- v) Problemas gastrointestinais agudos (diarria, vômito ou dor abdominal).

Além das manifestações clínicas clássicas, a SIM-P pode ocasionar complicações graves no paciente pediátrico, tais como disfunção cardíaca, choque, miocardite, aneurisma arterial ou insuficiência renal aguda. A maioria dos pacientes necessitam de suporte clínico em Unidade de Terapia Intensiva (UTI) para cuidados complexos e contínuos (GODFRED-CATO S, et al, 2020). Evidencia-se o aspecto prospectivo dessa relação por meio dos relatórios de pacientes com SIM-P após 4 a 6 semanas do pico de infecções por COVID-19 e não durante o estágio agudo da doença, representando atraso na apresentação desta condição em relação à curva pandêmica inicial. Outrossim, entre os pacientes com sintomas de SIM-P do estudo de Li (2020), apenas um terço apresentou o teste RT-PCR positivo para o SARS-CoV-2, o que reforça a teoria de infecção prévia, sugerindo-se assim que esta síndrome inflamatória não é mediada por uma ação direta do vírus, mas com o desenvolvimento de respostas imunológicas em resposta à infecção (LI, et al, 2020).

**Evidências sobre a SIM-P no mundo:** De acordo com os dados do Centro de Controle e Prevenção de Doenças (CDC) registrados de março a maio de 2020 e publicado no *New England Journal of Medicine*, a idade mais acometida por SIM-P associada à COVID-19 foi a partir de 5 anos, com maior prevalência na faixa etária de 5 a 9 anos. Quanto ao gênero dos pacientes, a maioria, isto é 62% dos casos são do sexo masculino, enquanto que 38%, feminino (CDC, 2020). O CDC também reportou aumento de casos de SIM-P na Europa, totalizando 224 em Maio de 2020, o que foi evidenciado em análises de países específicos: o Reino Unido reportou que 8 crianças desenvolveram choque hiperinflamatório, todas com sorologia positiva para o vírus; a França documentou 125 casos de doença inflamatória multissistêmica atípica, dentre os quais, 65 obtiveram testes imunológicos positivos (GALEOTTI et al., 2020). No Brasil, registrou-se 2.346 óbitos por COVID-19, destes, 521 (22%) foram em crianças e 1.825 (78%) em adolescentes. O estudo realizado por Santos et al. (2021) mostrou que a curva epidêmica dos óbitos causados por COVID-19 em adolescentes apresentou duas ondas, a primeira tendo pico em maio de 2020, edecclinando até novembro e retornando com maior intensidade a partir de dezembro de 2020.

#### Relação imunológica acerca do desenvolvimento da SIM-P

A relação de causa entre a infecção pelo vírus SARS-CoV-2 e o surgimento da SIM-P necessita estudos mais aprofundados, contudo há uma hipótese de desregulação na resposta imunológica decorrente da agressão viral (POULETTY et al., 2020). Na ocasião dessa resposta, o organismo apresentaria uma liberação excessiva de citocinas, o que resultaria em danos endoteliais e consequente acometimento de órgãos (DIORO et al, 2020; TANNER, WAHEZI, 2020; KIM et al, 2020). Nesse contexto, um estudo de coorte realizado por Consiglio et al. (2020) que analisou as diferenças imunológicas entre pacientes com SARS-CoV-2 positivo e sinais de SIM-P, pacientes com Doença de Kawasaki (DK) sem relação com a COVID-19 e pacientes hígidos, verificou que as diferenças encontradas sugerem que a SIM-P acomete crianças mais velhas, que apresentem quadros com menor contagem de leucócitos, plaquetopenia e níveis mais elevados de proteína C reativa e ferritina quando comparada à DK clássica. Além disso, a interleucina 7 foi encontrada em níveis mais altos em pacientes com diagnóstico de COVID-19 confirmado por exame positivo, visto que essa citocina é responsável pela manutenção das células T e está relacionada com a contagem linfocitária, dessa forma, nas manifestações hiperinflamatórias de SIM-P a frequência de linfócitos T foi registrada menor quando comparando-se com pacientes saudáveis. Outrossim, a interleucina 17A é um fator diferencial da DK, assim como biomarcadores relacionados às doenças arteriais e coronarianas (CONSIGLIO C, et al. 2020).

## CONCLUSÕES FINAIS

As metas de tratamento para a SIM-P consistem na redução da inflamação sistêmica e a restauração funcional dos órgãos afetados, visando assim, a redução da mortalidade e sequelas a longo prazo. Devido à grande quantidade de relatos de SIM-P que apresentaram respostas imunológicas com autoanticorpos, o tratamento atual consiste na administração de agentes imunomodulatórios por meio de altas doses de esteroides combinados com imunoglobulinas intravenosas (IVIG), agonista do receptor de IL-1 (anakinra) e IL-6 (tocilizumabe) para ativar os receptores inibitórios e prevenir os complexos de ataque a membrana. A patogenia da SIM-P relacionada a infecção prévia por SARS-CoV-2, devido ao seu surgimento recente, ainda não é completamente compreendida. Algumas teorias são mais aceitas em relação ao estado hiperinflamatório pós-infeccioso, porém nenhuma foi comprovada até o momento. Sabe-se que há acometimento de múltiplos órgãos, manifestações clínicas variadas e índice considerável de mortalidade e sequelas em crianças. Ensaio clínico são necessários para definição de qual seria o tratamento ideal para a reverter a resposta inflamatória, prevenir aneurismas de artérias coronárias e a reduzir a mortalidade na população afetada. Dessa forma, faz-se imperativo a realização de mais estudos para a melhor elucidação dos mecanismos patogênicos da SIM-P relacionada ao SARS-CoV-2.

## REFERÊNCIAS

- CAPONE, C.A. et al. Characteristics, Cardiac Involvement, and Outcomes of Multisystem Inflammatory Syndrome of Childhood Associated with severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 Infection. *The Journal of Pediatrics*. v. 224, p.141-145, 2020.
- CONSIGLIO, C. R. et al. The immunology of multisystem inflammatory syndrome in children with COVID-19. *Cell*, v. 183, p. 1-14, 2020.
- DIORO, C. et al. Multisystem inflammatory syndrome in children and COVID-19 are distinct presentations of SARS-CoV-2. *The Journal of Clinical Investigation*. v. 130, n. 11, p. 5967-5975, 2020.
- DUFORT, E.M., et al. Multisystem Inflammatory Syndrome in Children in New York State. *The New England Journal of Medicine*. v. 383, n. 4, p. 347-358, 2020.
- ELIAS, C. S. et al. Quando chega o fim? Uma revisão narrativa sobre terminalidade do período escolar para alunos deficientes mentais. *Revista Electrónica en Salud Mental, Alcohol y Drogas*, v. 8, n. 1, p. 48-53, 2012.
- GALEOTTI, C.; BAYRY, J. Autoimmune and inflammatory diseases following COVID-19. *Nature Reviews Rheumatology*, v. 16, n. 8, p. 413-414, 2020.
- GODFRED-CATO, S. et al. COVID-19-associated multisystem inflammatory syndrome in children — United States, March–July 2020. *Morbidity and Mortality Weekly Report*, v. 69, n. 32, p. 1074-1080, 2020.
- HANAIEI, S.; REZAEI, N. COVID-19: developing from an outbreak to a pandemic. *Archives of Medical Research*, v. 51, n. 6, p. 582-584, 2020.
- HUI, D.S.I. et al. The continuing 2019-nCoV epidemic threat of novel coronaviruses to global health –The latest 2019 novel coronavirus outbreak in Wuhan, China. *International Journal Infectious Diseases*, 2020.
- JIANG, L. et al. COVID-19 and multisystem inflammatory syndrome in children and adolescents. *The Lancet Infectious Diseases*, v. 20, n. 11, p. e276-e288, 2020.
- KIM, Y. J. et al. Defining Association between COVID-19 and the Multisystem Inflammatory Syndrome in Children through the Pandemic. *Journal of Korean Medical Science*, v. 35, n. 22, 2020.
- LEE, P. Y. et al. Distinct clinical and immunological features of SARS-COV-2-induced multisystem inflammatory syndrome in children. *The Journal of Clinical Investigation*, v. 130, n. 11, p. 5942-5950, 2020.

- LEVIN, M. Childhood multisystem inflammatory syndrome—a new challenge in the pandemic. *New England Journal of Medicine*, v. 383, n. 4, p. 393-5, 2020.
- LI, J. et al. COVID-19 and multisystem inflammatory syndrome in children and adolescents. *The Lancet Infectious Diseases*, v. 20, n. 11, p. 276-288, 2020.
- LOTFI, M.; REZAEI, N. SARS-CoV-2: a comprehensive review from pathogenicity of the virus to clinical consequences. *Journal of Medical Virology*, v. 92, p. 1864–1874, 2020.
- LUDVIGSSON, J.F. Systematic review of COVID-19 in children shows milder cases and a better prognosis than adults. *Acta Paediatrica*, v.109, p.1088-1095, 2020.
- MARCONI, M.A.; LAKATOS, E.M. Técnicas de pesquisa. (6ªed.). São Paulo: Editora Atlas, 2018.
- POULETTY, M. et al. Pediatric Multisystem inflammatory syndrome temporally associated with SARS-CoV-2 mimicking Kawasaki disease (Kawa-COVID-19): a multicentre cohort. *Annals of the Rheumatic Diseases*. v. 79, n. 8, p. 999-1006, 2020.
- RADIA, T. et al. Multi-system inflammatory syndrome in children & adolescents (MIS-C): A systematic review of clinical features and presentation. *Paediatric Respiratory Reviews*, v. 11, p. 30117-2, 2020.
- RANDOLPH, H. E.; BARRIERO, L. B. (2020). Herd immunity: understanding COVID-19. *Immunity*, v. 52, n. 5, p. 737-741.
- Rede de Alerta de Saúde dos Centros para Controle e Prevenção de Doenças (CDC). Síndrome Inflamatória Multissistêmica em Crianças (MIS-C) Associada à Doença por Coronavírus 2019 (COVID-19). CDC <https://emergency.cdc.gov/han/2020/han00432.asp> (2020).
- SANTOS, L.M.P. et al. Mortalidade e morbidade em crianças e adolescentes por COVID-19 no Brasil. *SciELOpreprints*, 2021.
- Sociedade Brasileira de Pediatria (SBC). Síndrome inflamatória multissistêmica em crianças e adolescentes provavelmente associada à COVID-19: uma apresentação aguda, grave e potencialmente fatal. Nota de Alerta 2020. [internet]. Accessed Apr. 7, 2021.
- TAMMARO A. et al. Cutaneous manifestations in COVID-19: the experiences of Barcelona and Rome [published online ahead of print, 2020 Apr 24]. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology*, 2020.
- TANNER, T.; WAHEZI, D. M. Hyperinflammation and the utility of immunomodulatory medications in children with COVID-19. *Paediatric Respiratory Reviews*, v. 35, p. 81–87, 2020.
- VOSGERAU, D. S. R.; ROMANOWSKI, J. P. Estudos de revisão: implicações conceituais e metodológicas. *Revista Diálogo Educacional*, v. 14, n. 41, p. 165-189, 2014).
- WEISBERG, S., P. et al. Antibody responses to SARS-CoV2 are distinct in children with MIS-C compared to adults with COVID-19. *Med Rxiv*, 2020.
- WEISS, S.R.; LEIBOWITZ, J.L. Coronavirus pathogenesis. *Advances in Virus Research*, 2020.
- WHO. World Health Organization. Multisystem inflammatory syndrome in children and adolescents with COVID19. Accessed Apr. 7, 2021 <https://www.who.int/news-room/commentaries/detail/multisystem-inflammatory-syndrome-in-children-and-adolescents-with-covid-19>.
- YANG, D.; LEIBOWITZ, J.L. The structure and functions of coronavirus genomic 3' and 5' ends. *Virus Research*, 2015.
- ZAKI, A.M. et al. Isolation of a novel coronavirus from a man with pneumonia in Saudi Arabia. *New England Journal of Medicine*, 2012.

\*\*\*\*\*