



UNIVERSIDADE ESTADUAL PAULISTA
“JÚLIO DE MESQUITA FILHO”
FACULDADE DE MEDICINA DE BOTUCATU

Douglas Squizatto Leite

**SÍNDROME INFLAMATÓRIA MULTISSISTÊMICA
PEDIÁTRICA (SIMP) ASSOCIADA AO VÍRUS SARS-
COV2 DURANTE A PANDEMIA DE COVID 19 EM
BOTUCATU**

Dissertação apresentada à Faculdade de Medicina, Universidade Estadual Paulista “Júlio de Mesquita Filho”, Campus de Botucatu, para obtenção do título de Mestre em Fisiopatologia Médica.

Orientadora: Profa. Dra. Claudia Saad Magalhães

Coorientadora: Profa. Dra. Taciana De Albuquerque Pedrosa Fernandes

Botucatu - SP

2023

Douglas Squizatto Leite

**SÍNDROME INFLAMATÓRIA MULTISSISTÊMICA
PEDIÁTRICA(SIMP) ASSOCIADA AO VÍRUS SARS-
COV2 DURANTE A PANDEMIA DE COVID 19 EM
BOTUCATU**

Dissertação apresentada à Faculdade de Medicina, Universidade Estadual Paulista “Júlio de Mesquita Filho”, Campus de Botucatu, para obtenção do título de Mestre em Fisiopatologia Médica.

Orientadora: Profa. Dra. Claudia Saad Magalhães

Co-orientadora: Profa. Dra. Taciana De Albuquerque Pedrosa Fernandes

Banca Examinadora : Dra Gleice Clemente / Dra Andrea de Almeida Peduti/ Prof. Claudia Saad Magalhães

Botucatu - SP

2023

FICHA CATALOGRÁFICA ELABORADA PELA SEÇÃO TÉC. AQUIS. TRATAMENTO DA INFORM.
DIVISÃO TÉCNICA DE BIBLIOTECA E DOCUMENTAÇÃO - CÂMPUS DE BOTUCATU - UNESP
BIBLIOTECÁRIA RESPONSÁVEL: MARIA CAROLINA A. CRUZ E SANTOS-CRB 8/10188

Leite, Douglas Squizatto.

Síndrome Inflamatória Multissistêmica Pediátrica (SIMP) associada ao vírus SARS-Cov2 durante a pandemia de Covid 19 em Botucatu / Douglas Squizatto Leite. - Botucatu, 2023

Dissertação (mestrado) - Universidade Estadual Paulista "Júlio de Mesquita Filho", Faculdade de Medicina de Botucatu

Orientador: Claudia Saad Magalhães

Coorientador: Taciana de Albuquerque Pedrosa Fernandes

Capes: 40101002

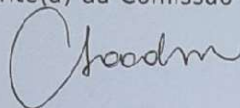
1. Crianças. 2. Adolescentes. 3. COVID-19 (Doença). 4. SARS-CoV-2. 5. Vasculite. 6. Reumatismo nas crianças.

Palavras-chave: Crianças e adolescentes; Pandemia, Covid 19; SARS-Cov2; Síndrome Inflamatória Multissistêmica Pediátrica; Vasculite.

ATA DA DEFESA PÚBLICA DA DISSERTAÇÃO DE MESTRADO DE DOUGLAS SQUIZATTO LEITE, DISCENTE DO PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM FISIOPATOLOGIA EM CLÍNICA MÉDICA, DA FACULDADE DE MEDICINA - CÂMPUS DE BOTUCATU.

Aos 18 dias do mês de dezembro do ano de 2023, às 10:00 horas, no(a) Sala de Videoconferência 05 do Prédio da Administração da FMB/Unesp, realizou-se a defesa de DISSERTAÇÃO DE MESTRADO de DOUGLAS SQUIZATTO LEITE, intitulada **Síndrome Inflamatória Multissistêmica Pediátrica (SIMP) Associada ao Vírus SARS-COV2 durante a Pandemia de Covid 19 em Botucatu**. A Comissão Examinadora foi constituída pelos seguintes membros: Profa. Dra. CLAUDIA SAAD MAGALHÃES (Orientador(a) - Participação Presencial) do(a) Depto. de Patologia / FM/Botucatu - Unesp, Profa. Dra. ANDREA DE ALMEIDA PEDUTI BATISTA (Participação Presencial) do(a) Depto. de Clínica Médica / FM/Botucatu - Unesp, Profa. Dra. GLEICE CLEMENTE SOUZA RUSSO (Participação Virtual) do(a) Depto. de Pediatria / Universidade Federal de São Paulo. Após a exposição pelo mestrando e arguição pelos membros da Comissão Examinadora que participaram do ato, de forma presencial e/ou virtual, o discente recebeu o conceito final: A P R O V A D O . Nada mais havendo, foi lavrada a presente ata, que após lida e aprovada, foi assinada pelo(a) Presidente(a) da Comissão Examinadora.

Profa. Dra. CLAUDIA SAAD MAGALHÃES



AGRADECIMENTOS

Gostaria de agradecer, primeiramente, a Deus por ter me permitido alcançar os meus objetivos superando todos os obstáculos.

À minha família, que sempre esteve ao meu lado me apoiando nas minhas escolhas.

À minha orientadora, Profa. Dra. Claudia Saad Magalhães, e à coorientadora, Profa. Dra. Taciana de Albuquerque Pedrosa Fernandes, pelas orientações, correções e ensinamentos que me permitiram concluir essa etapa.

Ao apoio com os dados estatísticos da Dra Erika Cristina Ferreira e à Dra Gleice Clemente e Dra Andrea de Almeida que enriqueceram o trabalho compondo a banca examinadora.

Enfim, gostaria de agradecer a todas as pessoas que convivi durante esse período e que contribuíram com o processo de aprendizado, assim como a todos que de alguma forma contribuíram com o desenvolvimento e a conclusão desse trabalho.

IMPACTO ESPERADO NA SOCIEDADE

A importância deste trabalho está no estudo de uma doença emergente e grave relacionada a pandemia de COVID-19: a síndrome inflamatória multissistêmica pediátrica (SIMP). Determinar as características clínicas e complicações potencialmente fatais como as vasculites e vasculopatias associadas, bem como observar características regionais de uma população, quanto ao diagnóstico e tratamento. O conhecimento sobre assunto aumentará a suspeita diagnóstica e tratamento oportuno, possibilitando assim, um melhor atendimento ao paciente, reduzindo tempo até diagnóstico, instituindo o tratamento precoce com redução de complicações e morbi-mortalidade.

EXPECTED IMPACT ON SOCIETY

The work relevance is exploring a new disease related to the COVID-19 during the pandemic: the Multisystem inflammatory syndrome of childhood (MIS-C). Establishing the clinical characteristics and complications, risk of death and associated systemic vasculitis/vasculopathies and also observe regional population characteristics, both for diagnosis and treatment. The knowledge about MIS-C will increase diagnostic suspicious and prompt treatment. Thus, determining better models of care, reducing diagnoses time, starting early treatment and reducing complications, death and morbidity.

RESUMO

Introdução: Em 2020 após os primeiros casos de inflamação exacerbada associada ao vírus SARS-Cov-2 iniciaram-se os relatos de casos e séries de casos, com semelhança à Doença de Kawasaki. Com o objetivo de explorar as características sociodemográficas, clínicas, biomarcadores e desfecho, descrevemos uma série de casos incidentes da Síndrome Inflamatória Multissistêmica Pediátrica (SIMP). **Método:** Um estudo observacional, prospectivo de pacientes consecutivos com SIMP, por critérios da OMS durante a rotina de atendimento em Reumatologia Pediátrica. Um protocolo abrangente com todas as manifestações multissistêmicas foi compilado. Os dados foram analisados com auxílio de um estatístico. **Resultados:** Foram avaliados 23 pacientes, sendo 21 com os critérios do CDC para SIMP e a média de idade 6,5 anos, predomínio em meninas. Os achados mais frequentes foram a febre em 21 (100%); manifestações cutâneas (exantema), em 19 (90,5%) pacientes; sintomas gastrointestinais em 15 (71,4%), sendo observado três casos em abdome agudo cirúrgico; e destes, 1 teve biopsia de linfonodo compatível com vasculopatia necrosante. Entre os casos com comorbidades (6) registraram-se 3 casos com Síndrome de Ativação Macrofágica (SAM) ou tempestade de citocinas, uma portadora de Artrite Idiopática Juvenil, relacionada à entesite evoluindo com Arterite de Takayasu do tipo V e hipertensão maligna. O tratamento da SIMP foi instituído, de acordo com as primeiras evidências, com Imunoglobulina intravenosa (IGIV) 2g/Kg/dose, e/ou pulso de metilprednisolona seguido por prednisona oral em doses altas. Não houve óbito, sequelas ou insuficiência respiratória, e o desfecho foi favorável na maioria dos casos. **Conclusão:** O protocolo padronizado de investigação e tratamento permitiu a condução de uma doença emergente e rara, com associações ainda mais raras com linfadenopatia e vasculopatia secundárias e sobreposição de vasculite sistêmica e doença autoimune pré-existente. Tendo em vista a gravidade potencial da SIMP, a pronta identificação, imunomodulação da tempestade de citocinas nesta série, propiciou evidências para tratamento e modelos de atendimento da SIMP.

Palavras-chave: Pandemia, COVID 19, crianças e adolescentes, SARS-COV-2, Síndrome Inflamatória Multissistêmica Pediátrica (SIMP), Vasculite.

ABSTRACT

Background: After first cases description of hyperinflammation related to the SARS-Cov2 virus during Covid 19 pandemic, Kawasaki Disease mimics were reported early in 2020. We explored the clinical and demographic features, biomarkers, and outcome of an inception cohort of Multisystemic Inflammatory Syndrome of Childhood (MIS-C).

Methods: A prospective observational study was carried out in a Pediatric Rheumatology clinic, enrolling consecutive cases by CDC diagnostic criteria for MIS-C, by a comprehensive protocol filled out during routine Pediatric Rheumatology care. The results were analyzed by a statistic professional. **Results:** We evaluated 23 newly diagnosed cases, 21 fitting CDC criteria for MIS-C, mean age 6.5 years and female predominance. The most frequent features were fever in 21 (100%), skin rash in 19 (90,5%); gastrointestinal symptoms in 14 (71,4%); of those three had acute abdomen intervention and one had mesenteric lymphonode biopsy performed that resulted in necrotizing lymphadenopathy. Among the cases with co-morbidities (6), 3 had Macrophage Activation Syndrome (MAS)/cytokine storm; a patient with Juvenile Idiopathic Arthritis/Enthesitis related arthritis had MIS-C, evolving into type V Takayasu Arteritis and malignant hypertension. The treatment was established according to the evidence of the first series reports, with intravenous immunoglobulin infusions of 2g/Kg associated or with alternative methylprednisolone pulses and high dose oral prednisone short course. We have not observed death, damage, or respiratory failure. The follow up confirmed the favorable outcome in the majority of cases.

Conclusion: Given the potential severity of MIS-C, the prompt identification, reference and immunomodulatory treatment of cytokine storm, reflected in the quality of care for an emergent rare disease providing evidence for treatment and models of care, and for the even more rare manifestations as abdominal lymphadenopathy; secondary vasculopathy and overlapping vasculitis to previous autoimmune disease,.

Key Words: Pandemic, COVID 19, children and adolescents, SARS-COV-2, Multisystemic Inflammamatory Syndrome od Childhood (MIS-C)/Vasculitis.

LISTA DE FIGURAS

FIGURA 1 - Distribuição por gênero dos casos de SIMP.....	15
FIGURA 2 - Presença de Comorbidades entre os casos de SIMP	16
FIGURA 3 - Linfonodo – Biopsia	17
FIGURA 4 - Valores de Ferritina (microL) nos casos de SIMP	22

LISTA DE TABELAS

TABELA 1 - Perfil de sinais e sintomas de apresentação da SIMP.....	18
TABELA 2 – Manifestações clínicas conforme sintomas	18
TABELA 3 - Distribuição das variáveis avaliadas de acordo com diagnóstico de Síndrome de Ativação Macrofágica (SAM).....	19
TABELA 4 - Distribuição das variáveis avaliadas na SIMP segundo a presença ou não de comorbidades	21
TABELA 5 - Exames laboratoriais realizados em duas ocasiões durante a hospitalização nos casos de SIMP	23
TABELA 6 - Tratamento instituído nos casos de SIMP.....	24

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

SIMP: Síndrome Inflamatória Multissistêmica Pediátrica

COVID 19: *Coronavirus Disease*

OMS: Organização Mundial de Saúde

IGIV: Imunoglobulina intravenosa

PIMS: *Pediatric Inflammatory Multisystemic Syndrome*

MIS-C: *Multisystemic Inflammatory Syndrome of Childhood*

CDC: *Center of Disease Control*

PRINTO: Pediatric Rheumatology International Trials Organization

CEP: Comitê de ética em pesquisa

CONEP: Comitssão nacional de ética em pesquisa

TCLE: Termo de consentimento livre e esclarecido

SAM: Síndrome de Ativação Macrofágica

AIJ: Artrite Idiopática Juvenil

TA: Arterite de Takayasu

VHS: Velocidade de Hemossedimentação

PCR: Proteína C Reativa

CPK: Creatinofosfoquinase

US: Ultrassonografia

TC: Tomografia Computadorizada

AAS: Acido acetil-salicílico

DHL: Desidrogenase láctica

TGO= AST: Transaminase oxalacética

TGP = ALT: transaminase pirúvica

IV: intravenosa

BNP: Peptídeo natriurético tipo B

Rx: Radiografia

Ig: Imunoglobulina

ECG: Eletrocardiograma

Ckmb: creatinaquinase-MB

Rt-PCR: Transcrição reversa seguida de reação em cadeia de polimerase
(c-LES) Lupus Eritematoso Sistêmico de início pediátrico

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO	11
2 MÉTODOS	14
3 RESULTADOS.....	15
4 DISCUSSÃO	25
5 CONCLUSÃO	29
6 REFERÊNCIAS.....	30
7 ANEXOS	34

1 INTRODUÇÃO

A pandemia de SARS-Cov-2 teve início em 2019 na província chinesa de Hubei, manifestando-se com quadros graves de pneumonia viral¹ e insuficiência respiratória. Acreditava-se então, que as crianças seriam relativamente poupadas^{2,3}, até que foram descritos casos isolados⁴ e séries de uma síndrome “kawasaki-like” pela apresentação febril, disfunção de múltiplos órgãos e sistemas, biomarcadores inflamatórios aumentados de forma semelhante a sepse ou choque tóxico⁵. Esse quadro, em nosso país foi denominado de síndrome inflamatória sistêmica pediátrica (SIMP) sendo atribuído como uma complicação inflamatória e pós infecciosa decorrente da COVID19, e potencialmente fatal, cursando com choque cardiogênico e miocardite.

Denominada “*Pediatric Inflammatory Multisystemic Syndrome*” (PIMS) no Reino Unido^{6,7} e *Multisystemic Inflammatory Syndrome of Childhood* (MIS-C) nos Estados Unidos. Em maio de 2020 o *Center of Disease Control* (CDC) elaborou e propôs critérios diagnósticos, baseados nos primeiros relatos da doença descritos em série norte-americana, chamando de MIS-C. Tais critérios foram: idade <21 anos, febre >38° persistente por mais de 24h, evidência de acometimento de 2 ou mais órgãos ou sistemas: cardíaco, renal, respiratório, hematológico, gastrointestinal, dermatológico ou neurológico; e diagnóstico precedente de infecção por SARs-Cov-2 por meio de detecção viral, sorologia positiva ou contacto recente com pessoas sabidamente infectadas. Tais critérios foram remodelados em 2022, alicerçados em novos estudos, e visando facilitar sua utilização, restringindo-se apenas aos sintomas mais comuns, como critérios clínicos.⁸

As diferenças epidemiológicas e clínicas revelaram que, embora SIMP tenha semelhanças fenotípicas com a Doença de Kawasaki, são diferentes, tendo em comum vários graus de hiper-inflamação e desregulação imunológica, com potencial tempestade de citocinas. As crianças com SIMP são, em geral, mais gravemente doentes na fase aguda, com sintomas gastrointestinais proeminentes, envolvimento cardíaco, choque, anormalidades hematológicas e reagentes de fase aguda muito elevados e com biomarcadores de miocardite positivos, em graus variáveis de expressão laboratorial. Os portadores de SIMP podem têm sorologia positiva para SARS-CoV-2, sugerindo uma ligação com infecção ou exposição clínica ou subclínica precedente.

Há evidências que os casos de SIMP tendem a ser vistos com 3–6 semanas após o pico de transmissão do SARS-CoV-2 numa comunidade. Assim, estaria associada à uma resposta IgG intensa da proteína anti-spike, mas uma resposta menos intensa da IgM.

É provável que uma combinação de fatores patogênicos e inerentes ao hospedeiro esteja envolvida na gênese de uma intensa ativação aberrante dos processos da imunidade inata e adaptativa, resultando em tempestade de citocinas subsequentemente. Alguns dos fatores relacionados ao patógeno incluem mimetismo de antígenos do hospedeiro e propriedades de superantígenos das proteínas virais.

Fatores potenciais do hospedeiro incluem a idade precoce e imaturidade do sistema imunológico, microbiota intestinal alterada, deficiências nutricionais e genética (incluindo erros inatos de imunidade) e epigenéticos. Portanto a SIMP é um distúrbio complexo e heterogêneo.

Há uma série de hipóteses sobre a patogênese. A propriedade de super-antígeno, onde o vírus evita a sua destruição pelos fagócitos, tornando-se resistente à fagocitose. A proliferação em massa do vírus posteriormente desencadearia a ativação desregulada de macrófagos iniciando uma resposta hiperimune, mediada por células T auxiliares. Isto leva posteriormente liberação intensa de citocinas pró-inflamatórias. A resposta humoral leva à superprodução de anticorpos. Os complexos antígeno-anticorpo assim formados, mediarão reação de hipersensibilidade do tipo III, resultando em ativação adicional de mastócitos, neutrófilos, macrófagos, secreção de CD54 (ICAM-1), CD64 (FcγR1), monócitos CD16+ e ativação das vias do complemento. O meio inflamatório resultante causa também inflamação endotelial mediada por proteases, inflamação mesotelial e epitelial com subsequente dano tecidual levando aos sintomas sistêmicos.

Os sintomas gastrointestinais são atribuídos principalmente à quimiotaxia nas mucosas, e mediados por CCL20 e CCL28, levando à elevação de vários biomarcadores inflamatórios no sangue, como MUC4, MUC15 e FOLH1. Os sintomas cardíacos são atribuídos aos mediadores inflamatórios da disfunção endotelial, como P2RX4, ECE2, CLEC14A e VEGFA.^{9,10,11}

Durante período de pandemia, evidenciaram-se além de quadros de inflamação multissistêmica e síndrome *Kawasaki-like*, vasculites secundárias e eventos tromboembólicos. Entre as vasculites relatadas estão as vasculites cutâneas,

vasculites associadas ao ANCA e até mesmo as vasculites de grandes vasos como a Arterite de Takayasu.^{12,13}

Além dos casos de vasculite, uma outra complicação vista nos pacientes com SIMP foi a síndrome de ativação macrofágica (SAM), uma forma secundária de linfohistiocitose hemafoagocítica associada com doenças reumáticas pediátricas como AIJ, Doença de Kawasaki e Lupus Eritematoso Sistêmico de início pediátrico (c-LES). Disfunção de células *Natural Killers* (NK) e linfócitos T citotóxicos seriam os principais eventos desencadeantes que culminariam em uma tempestade de citocinas, com mortalidade estimada de 32%.¹⁴

Tendo em vista as similaridades com doença de Kawasaki, utilizou-se imunoglobulina intravenosa (IVIG) como forma de tratamento imunomodulador, preservando a resposta anti-infecciosa no período crítico de exposição ao vírus ou próximo,¹⁵ e tendo em vista tempestade de citocinas também se utilizaram glicocorticóides em doses variadas, bem como agentes biológicos disponíveis como anti-IL1 e IL-6^{16,17}.

Uma vez que, a SIMP teve descrição recente, as evidências se acumularam neste período, consideramos a observação protocolada, quando se apresentaram os primeiros casos, por meio de um protocolo internacional proposto pela *Pediatric Rheumatology International Trials Organisation* (PRINTO). Estudos visando melhor entendimento sobre a síndrome, sua epidemiologia, clínica, as complicações, o tratamento e o prognóstico ainda são necessários. Neste estudo, descreveremos a série de casos e experiência de um serviço Reumatologia Pediátrica, e o atendimento de casos referenciados.

2 MÉTODO

Foi realizado um estudo observacional prospectivo, no Serviço de Reumatologia Pediátrica do Hospital das Clínicas de Botucatu (HCFMB). Foram incluídos pacientes internados no HCFMB que se apresentaram com os critérios diagnósticos do Centro de Controle e Prevenção de Doenças americano (CDC) para síndrome inflamatória multissistêmica pediátrica: idade até 21 anos; febre >38 por mais de 24h, envolvimento múltiplos órgãos (dois ou mais); infecção comprovada por sorologia de SARS-Cov-2 ou contactante positivo; alterações laboratoriais como anormalidades em PCR/VHS/fibrinogênio/d-dímero/linfócitos; indicando inflamação multissistêmica e sem suspeita de outra infecção; sem outra condição suspeita como causa tais como doença inflamatória preexistente isoladamente ou quadro infeccioso atual. Os casos foram selecionados entre agosto de 2020 a julho de 2022.

A pesquisa foi aprovada pelo Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) e Comissão Nacional de Ética em Pesquisa (CONEP), como parte de um protocolo multicêntrico internacional, *International registry on COVID-19 related Hyperinflammation in children and young adults (HyperPED-COVID)*. Portanto, a série aqui apresentada descreve dados secundários de um registro internacional. O termo de consentimento livre e esclarecido (TCLE) aplicado por meio dos pais aos pacientes < 18 anos, assim como os termos de assentimento para menores ou TCLE para maiores de 18 anos se aplicável (documentos em anexo – Aprovação do CEP, TCLE pais e adultos, Termo de Assentimento (TA) para 7-11 e para 12-17 anos) foram devidamente assinados pelos pais e pacientes. Parecer 5.540.781 de 10 de agosto de 2022 (Anexos).

A coleta de dados padronizada incluiu dados demográficos, clínicos, epidemiológicos, exames complementares, laboratoriais e de imagem. Os dados obtidos foram anonimizados e transferidos para planilha de trabalho Microsoft Excel e a análise estatística realizada com auxílio software *Statistica 12.1* e orientadas por um Bioestatístico. Os resultados foram apresentados em tabelas com as respectivas frequências e a estatística descritiva. Os casos foram comparados verificando-se possíveis associações de SAM, como expressão da tempestade de citocinas e as manifestações clínicas, realizadas por meio do teste exato de Fisher.. A significância estatística foi estabelecida em 5 % ou p-correspondente <0,05.

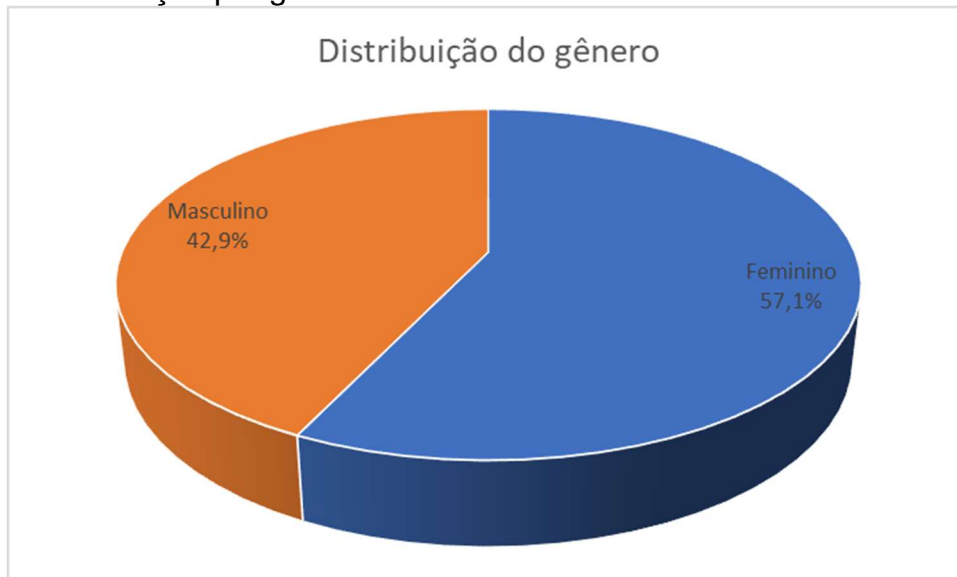
3 RESULTADOS

Vinte e três pacientes foram convidados a participar, dos quais 21 preencheram os critérios de inclusão/exclusão do CDC para SIMP e foram incluídos. Dois não preencheram estes critérios e foram excluídos, sendo 1 excluído por não apresentar envolvimento multissistêmico e o outro excluído por possuir comorbidade de base que justificava quadro e também ausência de febre >24 horas. Não houve recusa para participar da pesquisa pelos pais ou responsáveis. Todos foram concordantes por meio da assinatura do TCLE.

A idade média dos pacientes foi de 6,5 anos. Sendo 9 (42,9%) sexo masculino e 12 (57,1%) feminino (Figura 1). A febre persistente foi observada em todos e a média de duração da febre foi de $8,9 \pm 6,0$ dias.

O tempo médio de internamento foi de 8,8 dias. Do total de 21 pacientes, 5 (23,8%) tiveram admissão em unidade de terapia intensiva pediátrica (UTIP) com um tempo médio de permanência de 6,8 dias.

Figura 1 - Distribuição por gênero dos casos de SIMP



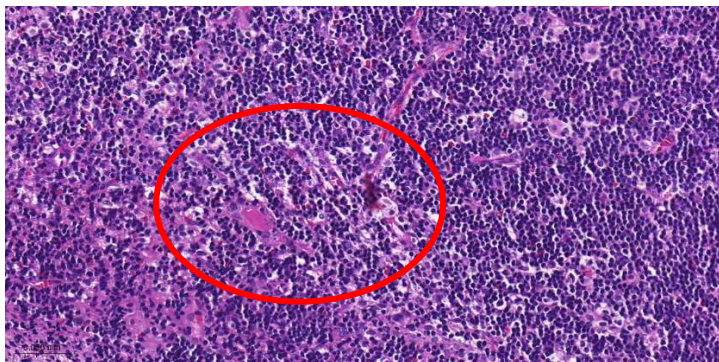
Dos 21 casos incluídos, apenas 18 (85,7%) realizaram o teste RT-PCR para SARS-Cov-2, sendo 12 negativos e 6 positivos. Houve indisponibilidade/limitação de exames complementares e do teste de detecção durante a pandemia, tanto no Hospital das Clínicas quanto na comunidade. Apenas 10 dos 21 pacientes realizaram sorologia (IgG e IgM), sendo que 5 tiveram resultado positivo e 5 negativos. Tendo em vista indisponibilidade de kits considerou-se o critério de exposição prévia por

contactuantes comprovadamente positivos, dos que não realizaram os testes. Seis pacientes (29%) apresentavam doença pré-existente, dos quais 3 (14,5%) eram acompanhados por Artrite Idiopática Juvenil (AIJ) (Figura 2). Dos outros 3 pacientes com comorbidades prévias, 2 apresentavam história de convulsão e 1 cardiopatia.

Figura 2 - Presença de Comorbidades entre os casos de SIMP



Entre as manifestações clínicas, os achados mais frequentes foram manifestações cutâneas (exantema maculopapular), que estava presente em 19 (90,5%) pacientes. Sintomas gastrointestinais foram relatados em 15 (71,4%) pacientes, manifestando-se principalmente por vômitos (52,4%). Três pacientes tiveram manifestação de abdome agudo, sendo submetidos a laparotomia, sendo que apenas um teve o exame histopatológico de linfonodo abdominal realizado por biópsia durante a laparotomia. Neste caso, evidenciaram-se nos linfonodos biopsiados vênulas pós capilares espessadas e a presença de necrose fibrinóide com micro-trombos, semelhantes às encontradas na doença de Kikuchi-Fujimoto (Figura 3).

Figura 3 – Linfonodo – Biópsia

Proliferação de vênulas pós capilares com endotélio alto e núcleos atípicos com a presença de trombo luminal. (HE- 29X)

Houve um caso de uma adolescente de 13 anos, com diagnóstico prévio de Artrite Idiopática Juvenil, do tipo Artrite relacionada à entesite, de evolução muito arrastada, a despeito do tratamento com Metotrexate combinado com Adalimumabe; que 2 meses após a SIMP, foi diagnosticada como Arterite de Takayasu do tipo V, tendo tido de forma intermitente a febre prolongada, adinamia, perda de peso, dor abdominal e artrite, além de anemia, plaquetose, leucocitose, proteínas de fase aguda elevadas e D-dímero muito elevado. Apresentava-se hipertensa evoluindo com crises hipertensivas incontroláveis do tipo hipertensão maligna, dor torácica e abdominal importantes, e carotidínea. Para proceder a hospitalização foi coletado novamente RT-PCR para SARS-Cov-2 que resultou positivo. Evoluiu em emergência hipertensiva com necessidade de manejo de UTI para controles pressóricos. A sua angiotomografia evidenciou acometimento de todo o arco aórtico desde a base do coração até a bifurcação das artérias ilíacas, e estenose de artérias renais bilateral (75% direita e 76% esquerda), sendo classificada como Arterite de Takayasu tipo V.

As manifestações musculoesqueléticas ocorreram em 9 pacientes e hematológicas ocorreram em 11 pacientes, sendo a apresentação mais comum respectivamente artralgia (6) e linfopenia (8). Sintomas respiratórios ocorreram em 9 pacientes e cardiovasculares em 7. Apenas 2 pacientes apresentaram quadro neurológico (1 síndrome convulsiva e 1 meningite asséptica) como se verifica na Tabela 1 e 2.

Tabela 1 – Frequência das manifestações clínicas na apresentação dos casos de SIMP

Manifestações Clínicas/Laboratoriais	Sim		Manifestações Clínicas/Laboratoriais	Sim	
	n	%		n	%
Exantema maculopapular	14	66,7	Linfonodo Cervical	4	19
Dor Abdominal	14	66,7	Linfadenopatia	4	19
Vômitos	11	52,4	Hepatomegalia	4	19
Conjuntivite	8	38,1	Dispneia	4	19
Linfopenia	8	38,1	Tosse	4	19
Diarreia	7	33,3	Trombocitopenia	4	19
Taquicardia	6	28,6	Oximetria<95%	3	14
Astenia	6	28,6	Choque	3	14
Urticária	6	28,6	Esplenomegalia	3	14
Artralgia	6	28,6	Disfunção Miocárdica	3	14
Irritabilidade	5	23,8	Bradicardia	2	9,5
Dispnéia	5	23,8	Edema de Extremidades	2	9,5
Hipotensão	4	19	Peritonite Asséptica	2	9,5
Queilite	4	19	Hipergamaglobulinemia	2	9,5
Faringite	4	19	Hepatite	1	4,8
Mialgia	4	19	Miocardite	1	4,8
Artrite	4	19	Neutropenia	1	4,8
Meningite Asséptica	1	4,8	Perda de peso	1	4,8
Convulsão	1	4,8			

Tabela 2 – Manifestações clínicas classificadas de acordo com sistemas e aparelhos

	N (total 21)	%
Mucocutâneo	19	90,5
Musculoesquelético	9	42,8
Trato gastrointestinal	15	71,4
Linfonodopatia	13	61,9
Cardiovascular	7	33,3
Respiratório	9	42,8
Neurológico	2	9,5
Hematológico	11	52,3

Três pacientes evoluíram com a tempestade de citocinas e critérios de síndrome de ativação macrofágica (SAM) (Ravelli et al., 2016)¹⁸: presença de febre, ferritina>684 nanog/L associada com outros 2 fatores, plaquetas <181 000/mm³, TGO>48 U/L, triglicérides >156 (mg/dl) ou fibrinogênio <365 (mg/dl); sendo observado associação com significância estatística entre os quadros de SAM e a presença de hipotensão na apresentação destes pacientes (Tabela 3).

Tabela 3 - Distribuição das variáveis avaliadas de acordo com diagnóstico de Síndrome de Ativação Macrofágica (SAM)

Variáveis		SAM				p
		Não		Sim		
		N	%	n	%	
Hipotensão						
Não		17	81,0	0	0,0	0,0030*
Sim		1	4,8	3	14,3	
Taquicardia						
Não		14	66,7	1	4,8	0,1842
Sim		4	19,0	2	9,5	
Bradicardia						
Não		17	81,0	2	9,5	0,2714
Sim		1	4,8	1	4,8	
Oximetria<95						
Não		17	81,0	1	4,8	0,0414*
Sim		1	4,8	2	9,5	
Choque						
Não		15	71,4	2	9,5	0,4035
Sim		2	9,5	1	4,8	
Astenia						
Não		13	61,9	2	9,5	0,6579
Sim		5	23,8	1	4,8	
Irritabilidade						
Não		15	71,4	1	4,8	0,1278
Sim		3	14,3	2	9,5	
Perda de peso						
Não		18	85,7	2	9,5	0,1429
Sim		0	0,0	1	4,8	
RX tórax						
Normal		14	66,7	2	9,5	NC
Infiltrado intersticial		2	9,5	0	0,0	
Derrame Pleural		1	4,8	0	0,0	
Consolidação		0	0,0	1	4,8	
Não realizado		1	4,8	0	0,0	
ECG						
Normal		13	61,9	3	14,3	NC
ST Anormal		1	4,8	0	0,0	
Alteração Difusa de repolarização		1	4,8	0	0,0	
Não realizado		2	9,5	0	0,0	
Taquicardia		1	4,8	0	0,0	

*p valor significativo pelo teste Exato de Fisher considerando nível de significância 5% (p<0,05).

ST segmento ST eletrocardiograma

ECG eletrocardiograma

ADRV alterações difusas da repolarização ventricular

NC: Não é possível calcular.

Em relação a presença de comorbidades e as demais manifestações clínicas da SIMP, não houve diferença estatística quando comparadas as variáveis avaliadas (Tabela 4).

Entre os exames complementares, 3 (14,3%) pacientes apresentaram alterações inespecíficas em eletrocardiograma (ECG), alteração de repolarização ventricular (ARV) e taquicardia; 5 (23,8%) apresentaram alterações em ecocardiograma leves, sendo 2 (9,5%) com derrame pericárdico leve. Foi realizado ultrassonografia (US) de abdome em 8 (38,1%) pacientes e os achados relevantes foram: 2 (9,5%) casos de linfonodomegalia abdominal e 4 (19,0%) com hepatoesplenomegalia. Na radiografia tórax, 1 (4,8%) paciente apresentou imagem pulmonar com padrão de opacificação em vidro fosco, 1 (4,8%) teve derrame pleural e 1 (4,8%) teve nodulações pulmonares. A tomografia (TC) de tórax foi realizada em 6 (28,6%) pacientes.

Tabela 4 - Distribuição das variáveis avaliadas na SIMP segundo a presença ou não de comorbidades

Variáveis		Comorbidades				p*
		Não		Sim		
		n	%	n	%	
Hipotensão						
Não		11	52,4	6	28,6	0,1598
Sim		4	19,0	0	0,0	
Taquicardia						
Não		11	52,4	4	19,0	0,7600
Sim		4	19,0	2	9,5	
Bradicardia						
Não		13	61,9	6	28,6	0,3471
Sim		2	9,5	0	0,0	
Oximetria<95						
Não		12	57,1	6	28,6	0,2367
Sim		3	14,3	0	0,0	
Choque						
Não		13	61,9	4	19,0	0,7177
Sim		2	9,5	1	4,8	
Astenia						
Não		12	57,1	3	14,3	0,1692
Sim		3	14,3	3	14,3	
Irritabilidade						
Não		11	52,4	5	23,8	0,6269
Sim		4	19,0	1	4,8	
Perda de peso						
Não		14	66,7	6	28,6	0,5169
Sim		1	4,8	0	0,0	
RX tórax						
Normal		11	52,4	5	23,8	0,7896
Infiltrado intersticial		1	4,8	1	4,8	
Derrame Pleural		1	4,8	0	0,0	
Consolidação		1	4,8	0	0,0	
Não realizado		1	4,8	0	0,0	
ECG						
Normal		13	61,9	3	14,3	0,0697
ST Anormal		0	0,0	1	4,8	
Alteração Difusa de repolarização		0	0,0	1	4,8	
Não realizado		2	9,5	0	0,0	
Taquicardia		0	0,0	1	4,8	

*p valor não significativo pelo teste qui-quadrado considerando nível de significância de 5%.

ST:Segmento ST eletrocardiograma

Entre os achados laboratoriais, observaram-se biomarcadores séricos de inflamação elevados, como a VHS (mm/h) determinada em duas ocasiões durante a hospitalização, $55,1 \pm 2$ foi a dosagem mínima e $81,1 \pm 11$ máxima, já o PCR mínimo foi de $4,0 \pm 0,5$ e máximo de $19,4 \pm 0,5$. O teste de D-dímero apresentou valores médios de $6510,5 \pm 5915,7$ (ng/ml). Os valores da Ferritina (ng/ml) foram elevados em 6 pacientes (>1650) e média de $724,9 \pm 677,7$ (Figura 4). Entre os biomarcadores de inflamação do miocárdio, realizados em 15 pacientes, a troponina (microL) média foi de $10,4 \pm 17,1$. nos pacientes que realizaram o exame, enquanto CKMB (U/L) média de $20,7 \pm 13,3$. Dois pacientes apresentaram elevação importante das enzimas hepáticas (TGO e TGP U/L), valor máximo de TGP 424 (Tabela 5).

Figura 4 –Valores de Ferritina (microL) nos casos de SIMP

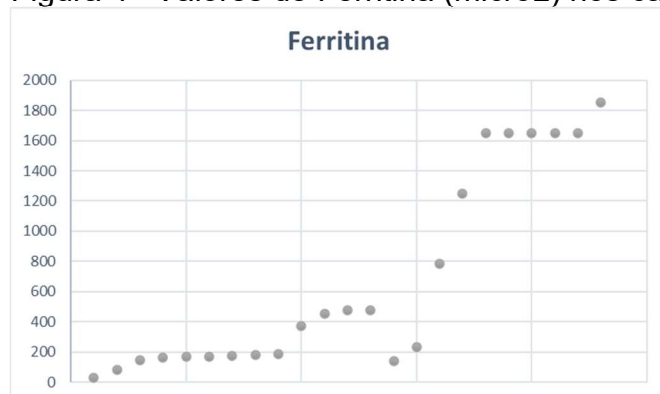


Tabela 5 – Exames laboratoriais realizados em duas ocasiões durante a hospitalização nos casos de SIMP.

Exames (Unidade/Valor de Referência)	N	Média	±	Desvio Padrão
VHS menor valor (mm/h/ 20)	21	55,1	±	2,0
VHS maior valor	18	81,1	±	11,0
PCR menor valor (mg%/ <1)	21	4,0	±	0,5
PCR maior valor	21	19,4	±	0,5
TTPA	21	27,7	±	7,0
TAP	21	13,4	±	3,6
Fibrinogênio (mg/dL)	21	435,2	±	200,5
D-dímero (ng/mL <500)	21	6510,5	±	5915,7
TGO (U/L 17-59)	20	136,6	±	230,2
TGP (U/L <50)	21	88,3	±	124,6
DHL (U/L 120-246)	21	373,2	±	203,0
CPK (U/L 30-170)	21	136,2	±	197,8
Ferritina (microg/L)	21	724,9	±	677,7
Triglicerídeos (mg/dL<150)	15	202,9	±	146,3
C3 (mg% 88-165)	5	125,2	±	21,5
C4 (mg% 14-44)	6	49,7	±	20,4
Creatinina(mg% 0,66-1,25)	19	1,2	±	3,6
Ureia (mg% 15-36)	19	36,5	±	35,2
Proteínas totais (g/dL valor de referencia)	16	7,2	±	3,4
Albumina (g/dL 3,5-5)	16	3,6	±	1,0
Sódio (mEq/L 137-145)	18	122,1	±	44,3
Potássio (mEq/L 3-5,1)	18	11,6	±	31,3
Troponina (ng/L/ >11)	21	10,4	±	17,1
CKMB (U/L)	15	20,7	±	13,3

Em relação ao tratamento, cinco pacientes (23,8%) necessitaram de suporte ventilatório, dos quais 2 (9,5%) receberam ventilação mecânica; 2 (9,5%) pacientes utilizaram drogas vasoativas e 5 (23,8%) pacientes receberam fluidoterapia, para expansão volêmica mediante a presença ou eminência de choque. O ácido acetil salicílico (AAS) com doses de até 100 mg/dia foi prescrito para 14 pacientes (66,7%); 11 receberam imunoglobulina intravenosa, tão logo que tiveram o diagnóstico. Seis pacientes (28,6%) receberam pulso de metilprednisolona (30 mg/Kg/ dose IV 3 dias e 10 (47,6%) utilizaram prednisona oral. Quatorze pacientes (66,7%) tiveram antimicrobiano prescrito, em algum momento da evolução, durante o internamento e um deles recebeu antifúngico IV, sendo todas as culturas negativas (Tabela 6).

Tabela 6 - Tratamento instituído nos casos de SIMP.

Tratamento	Sim		Não	
	n	%	n	%
AAS (100 mg /dia)	14	66,7	7	33,3
Antimicrobianos	14	66,7	7	33,3
Infusão IGIV	12	57,1	9	42,9
Glicocorticoide oral	10	47,6	11	52,4
Pulso de Metilprednisolona	6	28,6	15	71,4
Fluidoterapia IV	5	23,8	16	76,2
Suporte respiratório	5	23,8	16	76,2
Oxigenioterapia	5	23,8	16	76,2

A paciente diagnosticada posteriormente com Arterite de Takayasu foi tratada inicialmente com pulso de metilprednisolona para tratamento da SIMP. Após o diagnóstico de Arterite de Takayasu recebeu pulsos de metilprednisolona combinados com Prednisona oral em altas doses e fracionada, metotrexate, adalimumabe e mais recentemente realizou dilatação da artéria renal direita e angioplastia com balão farmacológico em procedimentos sequenciais 2 em uma das artérias renais e 1 em outra; com transição do adalimumabe para tocilizumabe.

Os pacientes acompanhados durante o internamento com diagnóstico de SIMP na alta hospitalar seguiram acompanhando ambulatorialmente com o serviço de Reumatologia Pediátrica.

4 DISCUSSÃO

O presente estudo relata o diagnóstico e o manejo da SIMP em um hospital de referência. Nesta série houve predomínio de meninas, em oposição ao observado em outros estudos multicêntricos nos Estados Unidos da América (EUA) e Reino Unido, bem como de outra série brasileira publicada.^{19,20,21}, sendo possível que tal diferença tenha ocorrido por características de seleção, pois atendemos casos consecutivos em área de abrangência tanto de referência terciária como casos mais leves provenientes da comunidade, uma vez que durante a pandemia o fluxo de pacientes foi redirecionado para equacionar plano sanitário emergencial, acolhimento de mais grave e morbidade respiratória e de faixa etária. Possivelmente a nossa casuística represente o atendimento primário e secundário direcionado ao Hospital das Clínicas.

Tal como em outros estudos realizados, a maioria dos pacientes não apresentou comorbidade prévia, sendo hígidos até a primeira manifestação da SIMP.²²

Entre os pacientes que fizeram teste com RT-PCR, 5 resultaram positivo para SARS-Cov2, refletindo a fase aguda da infecção viral, sendo possível que esses casos correspondam aos que persistiram com teste positivo por mais tempo, uma vez que na maioria, o quadro inflamatório multissistêmico ocorreu após a fase aguda e sintomática respiratória e podem não ter ocorrido pela ação direta do vírus.²³

Dos casos de abdome agudo relatados, dois tiveram a hipótese diagnóstica de apendicite aguda discordante pelos achados macroscópicos, sem anormalidades no apêndice e um deles apresentou linfadenomegalia e a biópsia foi indicativa de linfadenite mesentérica. As anomalias encontradas no mesentério, incluindo linfadenite necrosante e vasculopatia, foram mais consistentes com a doença sistêmica hiperinflamatória, cuja caracterização é importante para uma melhor abordagem destes pacientes.

Correlacionar os achados clínicos e epidemiológicos foi fundamental para diagnóstico, uma vez que os achados histológicos são inespecíficos. A doença de Kikuchi- Fujimoto, por exemplo, apresenta-se com febre prolongada e linfadenopatia e os achados de linfadenite necrosante com vasculite são típicas. Estes achados podem ser encontrados em doenças autoimunes como o Lúpus Eritematoso Sistêmico²⁴.

Houve maior frequência de sintomas gastrointestinais, menor de sintomas respiratórios graves e a ausência de acometimento de mucosas, o que ajuda no diagnóstico diferencial entre SIMP e Doença de Kawasaki.

Como esperado, mediante o estado hiperinflamatório com profusão de citocinas proinflamatórias, a VHS, PCR e Ferritina foram positivas e tiveram expressão exuberante na população estudada, o que está de acordo com estudos de coorte prévios, brasileiros e internacionais^{19,20,21}. Marcadores de disfunção miocárdica têm sido relatados entre os preditores de gravidade para SIMP e sua elevação está associada à tempestade de citocinas neste processo.²⁵

Diferente de outros estudos, embora tenha ocorrido importante elevação de marcadores de disfunção miocárdica, o número de casos com anormalidade ecocardiográfica foi menor²⁶, o que pode estar relacionado ao: pronto diagnóstico e intervenção terapêutica precoce e com a infusão de imunoglobulina e pronta resposta. Também não observamos evolução com aneurismas coronarianos, acometimento vascular secundário ou lesões vasculares periféricas, lembrando que a intervenção foi realizada oportunamente e a média de duração de febre foi de 9 dias.

Embora os tipos mais frequentes de vasculites na infância sejam Vasculite por IgA e Doença de Kawasaki²⁷, o possível mecanismo de infecções virais como gatilhos para vasculites parece ter sido relevante em nossos pacientes tal qual relatado na literatura.

Sobre a associação da COVID 19 com vasculites sistêmicas, excluindo-se Doença de Kawasaki, é ainda mais rara. Um artigo de revisão sistemática publicado em 2022 encontrou apenas 36 casos na literatura¹⁰. Vasculites secundárias ao Covid são mais frequentes em mulheres jovens com sintomas brandos de infecção viral aguda²⁸.

A síndrome de tempestade de citocinas ou síndrome de ativação macrofágica (SAM), é um quadro grave, com alto risco de óbito decorrente do estado hiperinflamatório não controlado, falência de múltiplos órgãos tornando-a irreversível²⁹. Com base na definição, a SAM é descrita como ativação contínua e expansão de linfócitos T e macrófagos, que resulta em hipersecreção maciça de citocinas pró-inflamatórias levando a uma inflamação em cascata e descontrolada.

A pronta identificação do quadro e o tratamento oportuno são, portanto, fundamentais. Na tempestade de citocinas, ocorre elevação importante das provas

inflamatórias, com queda paradoxal apenas da VHS, além de sintomas sistêmicos tais como febre, fadiga, adinamia e irritabilidade sobretudo em crianças menores.³⁰ Em nosso estudo a presença de hipotensão, embora um achado inespecífico, apresentou correlação estatística com ocorrência de SAM.

Não existe tratamento padronizado para a SIMP, definido como padrão ouro por meio de ensaios controlados³¹ e os protocolos terapêuticos foram desenvolvidos, baseando-se em semelhanças com a Doença de Kawasaki, Síndrome do choque tóxico e na própria SAM, quando associada com a AIJ sistêmica. Estes quadros todos se mimetizam dificultando o diagnóstico diferencial. Mas, mediante a pandemia, a frequência elevada de exposição e contacto com familiares e cuidadores, tendo a maioria dos casos ocorrido antes da disponibilidade de vacinas para a faixa etária pediátrica e a vacinação em massa. A disponibilidade de IGIV, foi equacionada favoravelmente em nosso hospital, ainda que limitada pela demanda, ao contrário de outros países onde a única alternativa possível eram os glicocorticóides (oral ou IV). Entretanto, estudos comparando uso de imunoglobulina (IGIV), associação de IGIV e glicocorticóide ou uso de glicocorticóides isoladamente foram divergentes, controversos e limitados por casuística pequena, intervenções não comparadas em ensaios. O estudo de McArdle (2021) não identificou diferença no desfecho clínico mediante diferentes terapia, o que pode estar associado ao pleomorfismo do quadro ou com tamanho de amostra, limitado pela raridade da doença.³² Outros estudos sugerem benefício do uso de imunoglobulina associado à metilprednisolona nos casos de SIMP com menor risco complicações em curto prazo e redução tempo febril.^{33,34,35} Em nosso estudo, a pronta identificação dos pacientes com maior risco evolução desfavorável, seja por manifestações clínicas de alarme ou alterações laboratoriais (biomarcadores inflamatórios/ cardíacos/ laboratoriais) permitiu pronta instituição tratamento, individualizando conforme experiência local e literatura quanto uso ou não da associação de IgIV com metilprednisolona (para os casos graves), o que resultou em boa resposta clínica, permitindo que todos os pacientes recebessem alta hospitalar dentro de 1 semana, diferente da literatura nacional, em que se observou uma taxa mortalidade de 6,4% pela SIMP.³⁶ Após 2022 houve um declínio de casos incidentes globalmente e no serviço não se registraram novas internações hospitalares, estando os casos aqui relatados em acompanhamento ambulatorial prolongado.

Embora o surgimento de vacinação em massa tenha reduzido o número de casos, novos estudos sugerem que o quadro de SIMP não seja exclusivo do SARS-CoV2, mas sim que já existia previamente, confundindo-se com a Doença de Kawasaki atípica ou síndrome choque tóxico. Entretanto, tais casos já apresentavam mesmo comportamento imunogênico e clínico da SIMP após outros *triggers*, dentre os quais o coronavírus sazonal.³⁷

O tamanho de nossa amostra pode ser considerado um fator limitante para outros achados, mas é esperado tendo em vista o estudo de “vida real” de uma doença rara e recente.

5 CONCLUSÃO

Doenças emergentes e raras como a SIMP são desafios importantes, com peculiaridades tanto para a população quanto para os parâmetros de qualidade do serviço. Os achados clínicos corroboraram os estudos prévios sobre a SIMP, com acometimento multissistêmico potencialmente grave. Os achados sobre SAM e vasculite abdominal reforçaram o espectro do status hiperinflamatório e a necessidade de diagnóstico e tratamento adequados, garantindo a boa evolução dos pacientes à despeito de quadros clínicos graves, taxas de hospitalização e admissão em UTIP e evolução com SAM. Além do alerta que a COVID também poderia ser também um desencadeante de autoimunidade secundária, como as vasculites. A disseminação do conhecimento sobre a SIMP, com suas complicações e comorbidades aumenta o poder da suspeita clínica, investigação, diagnóstico precoce e tratamento oportuno.

6 REFERÊNCIAS

1. Huang C, Wang Y, Li X, Ren L, Zhao J, Hu Y, et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *The Lancet* [Internet]. 2020 Jan 24;395(10223):497–506. Available from: [https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736\(20\)30183-5/fulltext](https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736(20)30183-5/fulltext)
2. Zimmermann P, Curtis N. COVID-19 in Children, Pregnancy and Neonates. *The Pediatric Infectious Disease Journal*. 2020 Jun;39(6):469–77.
3. Davies NG, Klepac P, Liu Y, Prem K, Jit M, Eggo RM. Age-dependent effects in the transmission and control of COVID-19 epidemics. *Nature Medicine* [Internet]. 2020 Jun 16;26(8):1–7. Available from: <https://www.nature.com/articles/s41591-020-0962-9>
4. Riphagen S, Gomez X, Gonzalez-Martinez C, Wilkinson N, Theocharis P. Hyperinflammatory shock in children during COVID-19 pandemic. *The Lancet* [Internet]. 2020 May 7;0(0). Available from: [https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736\(20\)31094-1/fulltext](https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736(20)31094-1/fulltext)
5. Mahapatra B. Multisystem Inflammatory Syndrome in Children and Adolescents Associated with COVID-19: Review. *Journal of Advanced Research in Medical Science & Technology*. 2020 Dec 29;07(04):13–5.
6. Feldstein LR, Rose EB, Horwitz SM, Collins JP, Newhams MM, Son MBF, et al. Multisystem Inflammatory Syndrome in U.S. Children and Adolescents. *New England Journal of Medicine*. 2020 Jun 29;
7. Verdoni L, Mazza A, Gervasoni A, Martelli L, Ruggeri M, Ciuffreda M, et al. An outbreak of severe Kawasaki-like disease at the Italian epicentre of the SARS-CoV-2 epidemic: an observational cohort study. *The Lancet* [Internet]. 2020 May; Available from: <https://www.thelancet.com/action/showPdf?pii=S0140-6736%2820%2931103-X>
8. Melgar M. Council of State and Territorial Epidemiologists/CDC Surveillance Case Definition for Multisystem Inflammatory Syndrome in Children Associated with SARS-CoV-2 Infection — United States. *MMWR Recommendations and Reports* [Internet]. 2022 [cited 2022 Dec 20];71. Available from: https://www.cdc.gov/mmwr/volumes/71/rr/rr7104a1.htm?s_cid=rr7104a1_w
9. Lin J, Harahsheh AS, Geetha Raghuvier, Jain S, Chouietier NF, Luis Martín Garrido-García, et al. Emerging Insights Into the Pathophysiology of Multisystem Inflammatory Syndrome Associated With COVID-19 in Children. *Canadian Journal of Cardiology* [Internet]. 2023 Jun 1 [cited 2023 Nov 6];39(6):793–802. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC9824951/>
10. Batu ED, Sener S, Ozen S. COVID-19 associated pediatric vasculitis: A systematic review and detailed analysis of the pathogenesis. *Seminars in Arthritis and Rheumatism*. 2022 Aug;55:152047.
11. 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. *Nature Reviews Rheumatology* [Internet]. 2021 Oct 29;1–18. Available

from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8554518/>

12. Caglayan S. A pediatric case of Takayasu's arteritis with ANCA-associated vasculitis triggered by COVID -19 infection. *Northern Clinics of Istanbul*. 2022;
13. McGonagle D, Bridgewood C, Ramanan AV, Meaney JFM, Watad A. COVID-19 vasculitis and novel vasculitis mimics. *The Lancet Rheumatology*. 2021 Mar;3(3):e224–33.
14. Narendra Kumar Bagri, Gupta L, Sen ES, Ramanan AV. Macrophage Activation Syndrome in Children: Diagnosis and Management. 2021 Mar 26;58(12):1155–61.
15. 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]. 2021 Feb 24; Available from: <https://jamanetwork.com/journals/jama/fullarticle/2777026>
16. 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. *The Journal of Pediatrics*. 2021 Feb;229:33–40.
17. 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 1. *Arthritis & Rheumatology*. 2020 Oct 3;72(11):1791–805.
18. Ravelli A, Minoia F, Davì S, Horne A, Bovis F, Pistorio A, et al. 2016 Classification Criteria for Macrophage Activation Syndrome Complicating Systemic Juvenile Idiopathic Arthritis: A European League Against Rheumatism/American College of Rheumatology/Paediatric Rheumatology International Trials Organisation Collaborat. *Arthritis & Rheumatology*. 2016 Feb 9;68(3):566–76.
19. Intensive care admissions of children with paediatric inflammatory multisystem syndrome temporally associated with SARS-CoV-2 (PIMS-TS) in the UK: a multicentre observational study. *The Lancet Child & Adolescent Health* [Internet]. 2020 Sep 1;4(9):669–77. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S2352464220302157>
20. Lima-Setta F, Magalhães-Barbosa MC de, Rodrigues-Santos G, Figueiredo EA das N, Jacques M de L, Zeitel R de S, et al. Multisystem inflammatory syndrome in children (MIS-C) during SARS-CoV-2 pandemic in Brazil: a multicenter, prospective cohort study. *Jornal de Pediatria* [Internet]. 2021 May 1;97(3):354–61. Available from: <https://eds.s.ebscohost.com/eds/detail/detail?vid=5&sid=50be5f10-1502-4212-9727-78a781b1b588%40redis&bdata=JkF1dGhUeXBIPXNzbyZzaXRIPWVkcY1saXZI#AN=S0021755720302254&db=edselp>
21. Cavalcanti A, Islabão A, Magalhães C, Veloso S, Lopes M, do Prado R, et al. Paediatric inflammatory multisystem syndrome temporally associated with SARS-CoV-2 (PIMS-TS): a Brazilian cohort. *Advances in Rheumatology*. 2022 Feb 21;62(1).

22. Hoste L, Van Paemel R, Haerynck F. Multisystem inflammatory syndrome in children related to COVID-19: a systematic review. *European Journal of Pediatrics*. 2021 Feb 18;180(7):2019–34.
23. Jackson RJ, Chavarria HD, Hacking SM. A Case of Multisystem Inflammatory Syndrome in Children Mimicking Acute Appendicitis in a COVID-19 Pandemic Area. *Cureus*. 2020 Sep 29;
24. Zou H, Lu J, Liu J, Wong JHY, Cheng S, Li Q, et al. Characteristics of pediatric multi-system inflammatory syndrome (PMIS) associated with COVID-19: a meta-analysis and insights into pathogenesis. *International journal of infectious diseases: IJID: official publication of the International Society for Infectious Diseases* [Internet]. 2021 Jan 1;102:319–26. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33202218/>
25. Nogueira-de-Almeida CA, Ciampo LAD, Ferraz IS, Ciampo IRLD, Contini AA, Ued F da V. Pediatric multisystem inflammatory syndrome associated with COVID-19: urgent attention required. *Revista Da Associacao Medica Brasileira (1992)* [Internet]. 2021;67Suppl 1(Suppl 1):115–20. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34406301/>
26. Toubiana J, Poirault C, Corsia A, Bajolle F, Fourgeaud J, Angoulvant F, et al. Kawasaki-like multisystem inflammatory syndrome in children during the Covid-19 pandemic in Paris, France: prospective observational study. *BMJ*. 2020 Jun 3;m2094.
27. Batu ED, Ozen S. Pediatric Vasculitis. *Current Rheumatology Reports*. 2012 Jan 10;14(2):121–9.
28. Lázaro Mendes J, Venade G, Manuel P, Costa Matos L, Nascimento E. Virus and Autoimmunity: Can SARS-CoV-2 Trigger Large Vessel Vasculitis? *European Journal of Case Reports in Internal Medicine*. 2022 Aug 9;
29. 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. *The Lancet Child & Adolescent Health*. 2021 May;5(5):323–31.
30. Belhadjer Z, Méot M, Bajolle F, Khraiche D, Legendre A, Abakka S, et al. Acute heart failure in multisystem inflammatory syndrome in children (MIS-C) in the context of global SARS-CoV-2 pandemic. *Circulation*. 2020 May 17;
31. Junior HS, Sakano TMS, Rodrigues RM, Eisencraft AP, Carvalho VEL de, Schvartsman C, et al. Multisystem inflammatory syndrome associated with COVID-19 from the pediatric emergency physician's point of view. *Jornal de Pediatria*. 2020 Sep;
32. Satoshi Takasago, Sakai A, Sugiyama M, Mizokami M, Hamada H, Yukihiro Ishizaka, et al. Case Report: Changes in Cytokine Kinetics During the Course of Disease in a Japanese Patient With Multisystem Inflammatory Syndrome in Children. *Frontiers in Pediatrics*. 2021 Jul 21;9.
33. Algarni AS, Alamri NM, Khayat NZ, Alabdali RA, Alsubhi RS, Alghamdi SH. Clinical practice guidelines in multisystem inflammatory syndrome (MIS-C) related to COVID-19: a critical review and recommendations. *World Journal of Pediatrics*. 2022 Jan

4;18(2):83–90.

34. McArdle AJ, Vito O, Patel H, Seaby EG, Shah P, Wilson C, et al. Treatment of Multisystem Inflammatory Syndrome in Children. *New England Journal of Medicine*. 2021 Jun 16;

35. 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*. 2021 Jun 16;

36. Relvas-Brandt L de A, Gava C, Camelo FS, Porto VBG, Alves RFS, Costa MSCD, et al. Síndrome inflamatória multissistêmica pediátrica: estudo seccional dos casos e fatores associados aos óbitos durante a pandemia de COVID-19 no Brasil, 2020. *Epidemiologia e Serviços de Saúde* [Internet]. 2021 Nov 8;30:e2021267. Available from: <https://www.scielosp.org/article/ress/2021.v30n4/e2021267/pt/>

37. Benezech S, Liliane Khoryati, Cognard J, Netea SA, Khan T, Moreews M, et al. Pre–Covid-19, SARS-CoV-2–Negative Multisystem Inflammatory Syndrome in Children. *The New England Journal of Medicine*. 2023 Nov 30;389(22):2105–7.

7 ANEXOS

Anexo I – Aceite Comitê Ética

COMISSÃO NACIONAL DE ÉTICA EM PESQUISA

PARECER CONSUBSTANCIADO DA CONEP

DADOS DA EMENDA

Título da Pesquisa:

Registro internacional de síndrome inflamatória multissistêmica pediátrica (SIMP) relacionada à COVID-19 em crianças e jovens

Pesquisador:

Claudia Saad Magalhães

Área Temática:

Pesquisas com coordenação e/ou patrocínio originados fora do Brasil, excetuadas aquelas com copatrocínio do Governo Brasileiro;

Versão:

3

CAAE:

49403821.1.1001.5411

Instituição Proponente:

Departamento de Pediatria

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 5.540.781

Apresentação do Projeto:

As informações elencadas nos campos "Apresentação do Projeto", "Objetivo da Pesquisa" e "Avaliação dos Riscos e Benefícios" foram retiradas do arquivo Informações Básicas da Pesquisa (PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_1979300_E1.pdf, de 06/07/2022).

INTRODUÇÃO

Em dezembro de 2019, a nova síndrome respiratória aguda grave (SARS) associada ao Coronavírus 2 (SARS-CoV-2) foi identificada pela primeira vez na província de Hubei na China. Desde então, declarada pandemia pela OMS, a doença por Coronavírus 19 (COVID-19) rapidamente se tornou uma emergência global de saúde em todo o mundo. Até o momento da elaboração do protocolo, a infecção por COVID-19 levando ao comprometimento respiratório grave em crianças, de forma diversa dos adultos permanece muito rara. A maioria das crianças é assintomática ou exibe apenas sintomas respiratórios leves. No entanto, recentemente o novo Coronavírus foi relatado em associação com uma síndrome hiperinflamatória pediátrica, envolvendo quadros inflamatórios mais sérios em associação temporal com COVID-19 na comunidade, muitas vezes levando à hospitalização e, ocasionalmente, necessitando de cuidados intensivos (1-5). A síndrome hiperinflamatória pediátrica relacionada à SARS-CoV2 é caracterizada por febre persistente, inflamação sistêmica com desfecho para disfunção de múltiplos órgãos e sistemas. Em coortes

SRTVN 701, Via W 5 Norte, lote D - Edifício PO 700, 3º andar
Endereço:
 Asa Norte
Bairro: CEP:
 70.719-040
UF: DF Município: BRASILIA
Telefone:
 (61)3315-5877 **E-mail:** conep@saude.gov.br

Página 01 de 06

COMISSÃO NACIONAL DE ÉTICA EM PESQUISA

Continuação do Parecer: 5.540.781

recentes, a detecção viral positiva em swab de PCR para SARS-CoV-2 foi descrita em menos de um terço dos pacientes testados, enquanto a sorologia (resposta imune humoral) para SARS-CoV-2 foi positiva em até 68-88% dos casos. Infelizmente, em quase 30-40% dos pacientes relatados, esses dados estavam indisponíveis. Todas as crianças apresentaram estado hiperinflamatório, com níveis elevados de reagentes de fase aguda (PCR, VHS, PCT), d-dímero, desidrogenase láctica (DHL), ferritina sérica elevados com linfocitopenia. A maioria dos pacientes apresentava níveis elevados de fibrinogênio, embora em alguns casos tenha sido observada uma hipofibrinogenemia relativa, esta indicativa da síndrome de tempestade de citocinas. Um subgrupo dessas crianças, particularmente as de menor idade, preencheram os critérios para a Doença de Kawasaki (DK) completa ou incompleta. A forma incompleta é definida quando há suspeita devido a síndrome febril, mas sem apresentar as manifestações típicas requeridas, contudo a diferenciação clínica é muito difícil. Os pacientes pediátricos mais velhos apresentaram sinais clínicos e laboratoriais sugestivos de síndrome de tempestade de citocinas, com algumas características semelhantes à Síndrome de Ativação Macrofágica (SAM) frequentemente associada com outras doenças reumáticas, entre estas principalmente a AIJ, mesmo que com peculiaridades, como o envolvimento pulmonar ou gastrointestinal e estado de hipercoagulabilidade e maior risco de trombose microvascular. A atuação do médico mediante estas crianças que desenvolvem esta resposta hiperinflamatória requer reconhecimento oportuno e início imediato de um tratamento imunossupressor/modulador, como altas doses de metilprednisolona IV e/ou inibição de IL-1 em casos refratários, enquanto imunoglobulina intravenosa (IVIG) foi utilizada mediante semelhanças com a doença de Kawasaki, não sendo relatada como completamente eficaz em vários pacientes. O atendimento desta condição rara requer uma equipe multidisciplinar de especialistas, incluindo aqueles com experiência em terapia intensiva, cardiologia, reumatologia, imunologia e doenças infecciosas. Como algumas crianças podem deteriorar a condição clínica rapidamente, o diagnóstico e o tratamento imediatos são cruciais para melhorar o desfecho e prognóstico (1-20). Embora diversos estudos unicêntricos ou nacionais tenham sido instalados, para melhor caracterizar este novo fenótipo clínico, um esforço

colaborativo multinacional envolvendo as principais redes pediátricas comprometidas no cuidado de pacientes com síndrome inflamatória multissistêmica pediátrica, é necessário. Por esse motivo, como uma primeira etapa destinada a delinear a perspectiva global do espectro de dos estados inflamatórios relacionados com a COVID na população pediátrica, um inquérito eletrônico foi recentemente encaminhado aos centros que colaboram com as redes de .pesquisa envolvidas. Para cada centro foi solicitado estimar o número total de pacientes atendidos com associação temporal com a exposição ao COVID19, de acordo

SRTVN 701, Via W 5 Norte, lote D - Edifício PO 700, 3º andar
Endereço:
 Asa Norte
Bairro: CEP:
 70.719-040
UF: DF Município: BRASILIA
Telefone:
 (61)3315-5877 **E-mail:** conep@saude.gov.br

Página 02 de 06

COMISSÃO NACIONAL DE ÉTICA EM PESQUISA

Continuação do Parecer: 5.540.781

com a primeira definição desenvolvida pelo Royal College of Pediatrics and Child Health (13). Aos participantes foi solicitados categorizar o número de pacientes identificados em seus serviços com base na idade, envolvimento de órgãos/sistemas específicos, positividade para o swab SARS-CoV-2, sorologia e desfecho principal. Este inquérito resultou até o presente na identificação de 359 pacientes notificados por 100 centros pediátricos internacionais, incluindo o nosso centro.

HIPÓTESE

Há diferenças de apresentação da SIMP em diferentes regiões demográficas, faixa etária e susceptibilidade individual.

METODOLOGIA

Construção do Registro: A definição das variáveis clínicas e laboratoriais de interesse a serem incluídas nos formulários de pesquisa clínica (CRFs) do Registro será baseada tanto na revisão da literatura específica quanto nos resultados do questionário preliminar das organizações PReS/ISSAID/PRINTO, por meio da web entre os centros pediátricos internacionais. Em 29 de junho de 2020, um total de 359 pacientes de 100 centros foram incluídos na pesquisa. Isso permitirá a coleta de informações homogêneas e padronizadas úteis para os objetivos primários e secundários do registro. Um núcleo de especialistas será designado para preparar os diferentes CRFs que irão compor o Registro, e todos os membros do Comitê Diretivo irão analisá-los e aprová-los. A coleta e armazenamento de dados será em plataformas eletrônicas gerenciadas.

CRITÉRIOS DE INCLUSÃO

- Participantes com idade 2 órgãos e sistemas, cardíaco, renal, respiratório, hematológico, gastrointestinal, dermatológico ou neurológico)
- Febre > 38,0 ° C por 24 h ou relato de febre subjetiva com duração 24 h
- Evidências laboratoriais incluindo, mas não se limitando a, 1 dos seguintes: um nível elevado de PCR, VHS, fibrinogênio, procalcitonina, d-dímero, ferritina, desidrogenase láctica (DHL) ou IL-6; neutrófilos elevados; linfócitos reduzidos; e albumina baixa

d. Sem diagnósticos alternativos plausíveis. Positivo para infecção atual ou recente por SARS-CoV-2 por RT-PCR, sorologia ou teste de antígeno; ou exposição por contacto ao COVID-19 nas 4 semanas precedentes ao início dos sintomas. Comentários adicionais • Algumas crianças podem preencher os critérios para a doença de Kawasaki, completa ou incompleta, mas devem ser incluídas se atenderem à definição de caso para SIMP • Considerar SIM-P em qualquer morte

SRTVN 701, Via W 5 Norte, lote D - Edifício PO 700, 3º andar
Endereço:
 Asa Norte
Bairro: CEP:
 70.719-040
UF: DF Município: BRASILIA
Telefone:
 (61)3315-5877 **E-mail:** conep@saude.gov.br

Página 03 de 06

COMISSÃO NACIONAL DE ÉTICA EM PESQUISA

Continuação do Parecer: 5.540.781

pediátrica com evidência de infecção por SARS-CoV-2

CRITÉRIOS DE EXCLUSÃO

- Diagnóstico de qualquer outra doença de causa infecciosa, como a principal responsável pelo quadro clínico
- Diagnóstico de qualquer outra condição não infecciosa possível ou surto de uma doença inflamatória crônica pré-existente (ex. doença autoimune)

Objetivo da Pesquisa:

OBJETIVOS PRIMÁRIOS

O principal objetivo deste projeto observacional é o de avaliar o impacto destas manifestações hiperinflamatórias relacionadas com a COVID-19 na criança e adolescente. Por este motivo, um esforço conjunto das redes consorciadas PReS, ISSAID, ESID, ERN-RITA e PRINTO, foi iniciado com o objetivo de coletar dados clínicos padronizados desses pacientes em um registro comum.- Objetivo primário do projeto: coletar informações sobre apresentação clínica, parâmetros laboratoriais, resultado clínico e resposta ao tratamento de pacientes pediátricos com síndrome inflamatória multissistêmica relacionada com o SARS CoV2, dentro do padrão de rotina de atendimento para cada serviço.

OBJETIVOS SECUNDÁRIOS

- Analisar diferentes agrupamentos de fenótipos clínicos em relação à idade e localização geográfica
- Identificar variáveis clínicas e laboratoriais de valor preditivo para a gravidade da doença e resultado

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

RISCOS

Como registro observacional e sem intervenção os riscos caracterizam-se como mínimos. O tratamento será feito conforme a rotina estabelecida em cada centro ou serviço seguindo normas internacionais e dentro da melhor evidência disponível.

BENEFÍCIOS

Caracterizar os efeitos de uma doença até então desconhecida poderá prover evidências e melhores indicadores de tratamento, riscos e prognóstico, com benefícios potenciais globais e de

SRTVN 701, Via W 5 Norte, lote D - Edifício PO 700, 3º andar Endereço: Asa Norte Bairro: CEP: 70.719-040 UF: DF Município: BRASILIA Telefone: (61)3315-5877 E-mail: conep@saude.gov.br
--

Página 04 de 06

COMISSÃO NACIONAL DE ÉTICA EM PESQUISA

Continuação do Parecer: 5.540.781

aplicação imediata.

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

Emenda 01.

Justificativa: Troca de instituição vinculada a pesquisador. O pesquisador "Leonardo Rodrigues Campos" estava cadastrado na instituição "Universidade Federal Fluminense", a troca foi realizada apenas na instituição, com o mesmo CNPJ denominado do "Hospital Universitário Antonio Pedro". A troca foi solicitada pelo próprio pesquisador para seguir as normas da sua instituição e conseguir gerar a folha de rosto para assinatura no nome de instituição correto.

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

Vide campo "Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações".

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

Não foram identificados óbices éticos nesta emenda.

Considerações Finais a critério da CONEP:

Diante do exposto, a Comissão Nacional de Ética em Pesquisa - Conep, de acordo com as atribuições definidas na Resolução CNS nº 466 de 2012 e na Norma Operacional nº 001 de 2013 do CNS, manifesta-se pela aprovação da emenda proposta ao projeto de pesquisa.

Situação: Emenda aprovada.

Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
----------------	---------	----------	-------	----------

Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_1979300_E1.pdf	06/07/2022 15:03:31		Aceito
Outros	Carta_ao_CEP_Solicitacao_troca_vinculo_centro_participante.pdf	06/07/2022 15:02:08	Fernanda Cristina Winckler	Aceito
Outros	Carta_ao_CEP_Solicitacao_troca_vinculo_centro_participante.docx	06/07/2022 15:01:50	Fernanda Cristina Winckler	Aceito
Outros	Trad_parecer_IT.docx	28/07/2021 16:59:42	Claudia Saad Magalhães	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento /	AssentT_7_11.docx	28/07/2021 16:55:38	Claudia Saad Magalhães	Aceito

SRTVN 701, Via W 5 Norte, lote D - Edifício PO 700, 3º andar
Endereço:
 Asa Norte
Bairro: CEP:
 70.719-040
UF: DF **Município:** BRASILIA
Telefone:
 (61)3315-5877 **E-mail:** conep@saude.gov.br

Página 05 de 06

COMISSÃO NACIONAL DE ÉTICA EM PESQUISA

Continuação do Parecer: 5.540.781

Justificativa de Ausência	AssentT_7_11.docx	28/07/2021 16:55:38	Claudia Saad Magalhães	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	Assent_12_17.docx	28/07/2021 16:55:24	Claudia Saad Magalhães	Aceito

TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TCLE_Adult.docx	28/07/2021 16:54:57	Claudia Saad Magalhães	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TCLE_pais.docx	28/07/2021 16:54:39	Claudia Saad Magalhães	Aceito
Recurso Anexado pelo Pesquisador	Carta_pendencias.docx	28/07/2021 16:51:21	Claudia Saad Magalhães	Aceito
Outros	Centri_partecipanti.pdf	08/07/2021 21:18:47	Claudia Saad Magalhães	Aceito
Outros	IGG_Parere_favorevole.pdf	08/07/2021 21:18:09	Claudia Saad Magalhães	Aceito
Folha de Rosto	HyperCovid_FRostro.pdf	08/07/2021 21:11:13	Claudia Saad Magalhães	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	PROTOCOLO_Hyperped.docx	08/07/2021 21:06:24	Claudia Saad Magalhães	Aceito
Declaração de Instituição e Infraestrutura	HyperCovid_docanuenciaFMB.pdf	08/07/2021 21:04:58	Claudia Saad Magalhães	Aceito
Declaração de Instituição e Infraestrutura	HyperCovid_doc_anuenciaHC.pdf	08/07/2021 21:04:35	Claudia Saad Magalhães	Aceito

Situação do Parecer:

Aprovado

BRASILIA, 10 de Agosto de 2022

Assinado por:**Laís Alves de Souza Bonilha
(Coordenador(a))**

SRTVN 701, Via W 5 Norte, lote D - Edifício PO 700, 3º andar

Endereço:
Asa Norte

Bairro: CEP:
70.719-040

UF: DF Município: BRASILIA

Telefone:
(61)3315-5877 **E-mail:** conep@saude.gov.br

Anexo II – Termo Consentimento

FOLHA DE INFORMAÇÕES E TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO PARA OS PAIS OU REPRESENTANTES LEGAIS

Título do estudo: Registro internacional de síndrome inflamatória multissistêmica relacionada à COVID-19 em crianças e jovens

Pesquisador responsável: Prof. Claudia Saad Magalhães

Este documento pode conter palavras que talvez vocês não entendam. Para obter mais informações, entre em contato com o médico do estudo de seu filho (Dr. _____) ou sua equipe para obter esclarecimentos sobre qualquer palavra ou informação que vocês não entenderem.

Vocês podem levar para casa uma cópia não assinada deste documento, a fim de pensar sobre a participação do seu filho ou discutir com sua família e seu filho antes de decidir.

Como participar deste estudo?

Pedimos que seu filho participe de um estudo observacional realizado neste hospital, uma vez que foi diagnosticado com uma condição hiperinflamatória provavelmente ligada ao Covid 19.

O médico do seu filho e outros pesquisadores estão estudando a possível correlação entre a Síndrome Inflamatória Multissistema em Crianças e a infecção pelo Covid 19.

Vamos prover as informações e esclarecimentos sobre a pesquisa e a participação de seu filho, para que vocês possam decidir se devem ou não incluir seu filho no estudo. Seu médico lhe dará mais esclarecimentos e responderá a todas as suas perguntas. Vocês serão convidados a fazer qualquer pergunta ou dúvidas que possam ter, antes de manifestar sobre o consentimento para a participação. Vocês receberão uma via original deste documento, assinada, datada e, se concordantes em participar, seu médico de estudo adicionará a outra via assinada e datada aos arquivos do pesquisador.

Participação no estudo

Algumas crianças e jovens como seu filho em diferentes países ao redor do mundo, participarão deste estudo que visa investigar a possível correlação entre a Síndrome Inflamatória Multissistema em Crianças e a infecção pelo Covid 19.

Se, depois de concordar com a participação do seu filho neste estudo, você ou seu filho mudarem de ideia, o estudo poderá ser interrompido a qualquer momento, sem fornecer uma razão. Neste caso, seu filho continuará a ser tratado pelo seu médico como antes do início do estudo. A participação no estudo também pode ser interrompida a qualquer momento, se o médico concluir que essa é a melhor escolha para o seu filho.

Hiperinflamação e COVID-19

Até o momento atual, a infecção pelo COVID-19 levando à doença respiratória crítica em crianças, permanece muito pouco frequente. A maioria das crianças são assintomáticas ou apresentam apenas sintomas leves.

No entanto, recentemente o novo Coronavírus foi relatado como possivelmente ligado a uma síndrome hiper-inflamatória pediátrica. Um pequeno número de crianças desenvolveu uma condição inflamatória mais grave, ligada à infecção Covid-19 que requer internação e, às vezes, internação na UTI.

Estes pacientes com síndrome hiperinflamatória pediátrica relacionada ao Covid 19 são caracterizados por febre persistente, inflamação sistêmica eventualmente levando a comprometimento de diversos órgãos e sistemas como o coração, o intestino, causando anormalidades de coagulação ou trombozes.

Essas crianças devem ser atendidas por uma equipe multidisciplinar de especialistas, incluindo aquelas com especialização em terapia intensiva, cardiologia, reumatologia, imunologia e doenças infecciosas.

Como em algumas crianças as condições clínicas podem piorar rapidamente, o diagnóstico e o tratamento imediatos são cruciais para melhorar seu resultado. Um esforço colaborativo multinacional envolvendo as principais redes pediátricas comprometidas no cuidado de pacientes com condições hiperinflamatórias é altamente justificado, para melhor caracterizar esta nova apresentação clínica.

Objetivo do estudo

O principal objetivo deste estudo é coletar informações sobre apresentação clínica, parâmetros laboratoriais, desfecho e resposta ao tratamento de pacientes com COVID-19 relacionados a hiperinflamação.

O que acontecerá durante o estudo?

Durante o estudo, o médico só coletará os dados clínicos do seu filho e amostras de sangue, que são, em qualquer caso, exigidos da prática clínica rotineira.

Quais são os riscos da participação ao estudo?

Trata-se de um estudo observacional, sem intervenção ou tratamentos novos portanto a previsão de riscos para o paciente é **mínimo** em todas as dimensões consideradas, a física, psíquica, moral, intelectual, social, cultural e espiritual. porque não haverá exames adicionais aos recomendados pela rotina do hospital e para esta doença, e o tratamento a ser recomendado é o de rotina. Os dados serão coletados durante as visitas ou hospitalização como na rotina de atendimento deste mesmo problema, não haverá visitas adicionais para a pesquisa.

Quais são os benefícios da participação ao estudo?

Não haverá benefícios diretos ou compensação financeira. As informações coletadas neste estudo ajudarão os pesquisadores a entender a correlação entre a Síndrome Inflamatória Multissistema em Crianças e a infecção pelo Covid 19 e poderá beneficiar outros pacientes com a mesma doença no futuro. Se algum dano relacionado à sua participação na pesquisa porventura ocorrer, haverá o direito de recorrer à indenização e atendimento no Hospital das Clínicas será assegurado.

Quem conhecerá as informações coletadas no estudo?

Estas informações sobre seu estado de saúde, que você receberá do médico de estudo e sua equipe, serão estritamente confidenciais. Seu nome não aparecerá em

nenhuma das informações que o médico compartilha com outros participantes do estudo. Essas informações, anônimas, poderão ser compartilhadas com autoridades reguladoras. Um código alfanumérico será usado em vez do nome para identificar os pacientes do estudo, somente a equipe encarregada dos cuidados saberá sobre os dados dos participantes, outros pesquisadores reconhecerão apenas por meio de um código de letras e números.

A coleta de dados será por meio da internet numa plataforma para coleta de dados remota que foi desenvolvida e será administrada pela PRINTO junto aos pesquisadores participantes. A PRINTO é uma organização internacional de pesquisa em crianças e adolescentes com doenças reumáticas

Quem já examinou e aprovou o estudo para que possa ser realizado?

Este estudo observacional foi examinado pelo *Comitê Ético Regional da Liguria*, no centro coordenador internacional, que realizou uma avaliação independente e deu sua aprovação para a realização do estudo, e deverá ter a mesma aprovação em outros Comitês de Ética (CEP) dos centros participantes no Brasil.

Os Comitês de Ética em Pesquisa (CEPs) são formados por um grupo de pessoas que advogam e protegem os direitos dos participantes da pesquisa em hospitais e serviços médicos que conduzem pesquisas em seres humanos. Os CEPs são interligados com a CONEP que é o Comitê nacional de ética em pesquisa, com sede em Brasília. Estes comitês examinam se a pesquisa está de acordo com os direitos dos participantes em pesquisa e também sobre a pesquisa em si, seus riscos, potenciais benefícios. Caso você precise se comunicar para informações ou reclamações os respectivos contactos do CEP e da CONEP estão listados abaixo.

Contatos para mais informações

Caso precise de mais informações sobre o estudo e sobre os direitos e deveres durante a participação da pesquisa, você pode entrar em contato a qualquer momento com o médico pesquisador e o comitê de ética em pesquisa (CEP) no hospital onde você é acompanhado ou também à CONEP.

Pesquisadora: Prof^a Claudia Saad Magalhães - Faculdade de Medicina de Botucatu – UNESP (Centro de Pesquisa Upeclin) Endereço: Professor Armando Alves, s/n, Campus da UNESP de Botucatu, CEP: 18618-686 - Botucatu - São Paulo e no telefone (14) 3880-1476 e telefone 24 horas (14) 99860-0414.

CEP: Comitê de Ética em Pesquisa da Faculdade de Medicina de Botucatu (14) 3880-1609/1608 ou no endereço Chacára Butignoli s/n, Rubião Júnior - Botucatu - São Paulo CEP: 18618-970 (Localizado na FAMESP) no horário de Segunda a Sexta das 8h às 17h ou com a

CONEP – _Comissão Nacional de Ética em Pesquisa: SRTV 701, Via W 5 Norte, lote D - Edifício PO 700, 3º andar – _Asa Norte - CEP: 70719-040, Brasília-DF. Telefones: (061) 3315-5878.

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO PARA PAIS OU REPRESENTANTES LEGAIS

Registro internacional de síndrome inflamatória multissistêmica relacionada à COVID-19 em crianças e jovens

Eu, o abaixo-assinado, como pai ou representante legal do menor _____, após a leitura da folha de informações, concordo em ter o menor participante deste estudo organizado e conduzido pelo Dr. _____ /e sua equipe

- Tive tempo para pensar sobre o que está envolvido na participação do meu filho no estudo
- Recebi uma via original do termo de consentimento informado.
- Entendo que a qualquer momento, se eu quiser ou meu filho quiser, poderemos decidir sair do estudo sem dar nenhuma explicação.
- A qualquer momento, poderemos pedir esclarecimentos ao médico de estudo ou à sua equipe.

Concordo que o médico insira os dados anônimos do meu filho coletados durante este estudo no portal da rede de pesquisa chamado "Organização Pesquisa Internacional de Reumatologia Pediátrica" (PRINTO www.printo.it e www.pediatric-rheumatology.printo.it)

☐ Sim

☐ Não

Concordo com o processamento dos dados pessoais e/ou dos dados do meu filho de acordo com o Regulamento (UE) 2016/679 (Regulamento Geral de Proteção de Dados) e as Diretrizes para o Processamento de Dados no âmbito dos Ensaios Clínicos de Medicamentos - 2008 24 de Julho de 2008.

☐ Sim

☐ Não

Endereço		Cidade
Telefone		Celular
Endereço de e-mail pessoal		Outro e-mail (por favor, especifique qual)

Nome dos pais (por extenso)

.....

Assinatura:.....

Data.....

Assinatura:.....

Data.....

Nome do representante legal (se aplicável)-(por extenso)

.....

Assinatura:.....

Data.....

Nome do médico de estudo (por extenso):

Assinatura do médico de estudo:

Data.....

Médico designado (nome e número de telefone):

Assinatura do médico designado

Data.....

Subject id	Date of visit (Date of data entry)	HyperPED-COVID

1

International registry on COVID-19 related Hyperinflammation in children and young adults (HyperPED-COVID)

Networks involved in the project: PReS, ISSAID, ESID, ERN-RITA and PRINTO

Project Coordinator: Marco Gattorno

CASE REPORT FORM

INCLUSION/EXCLUSION CRITERIA CHECKLIST

Is the patient's age between 0 and 21 years?	☐ NO	☐ YES
Did the patient present fever >38.0 °C for at least 24 h or report subjective fever lasting ≥24 h?	☐ NO	☐ YES
Did the patient present a multisystem (>2) organ involvement (cardiac, kidney, respiratory, hematologic, gastrointestinal, dermatologic, or neurological)?	☐ NO	☐ YES
Did the patient have evidence of a recent infection by SARS-CoV-2 (positive RT-PCR, serology, or antigen test) or COVID-19 exposure within the 4 wk prior to the onset of symptoms?	☐ NO	☐ YES
Did the patient present at least one of the following laboratory abnormalities: elevated CRP level, ESR, fibrinogen, procalcitonin, D-dimer, ferritin, lactic acid dehydrogenase, or IL-6; elevated neutrophils; reduced lymphocytes; and low albumin	☐ NO	☐ YES
Did the patient present any other documented or suspected infection that can explain the clinical picture?	☐ NO	☐ YES
Can the clinical picture be explained by another non-infectious condition (e.g. flare of a pre-existing chronic inflammatory disease)?	☐ NO	☐ YES

Subject id	Date of visit (Date of data entry)	HyperPED-COVID

2

INFORMED CONSENT FORMS

☐ Parents/legal guardian consent or minor assent or adult subject consent NOT REQUIRED for retrospective visit ☐ Parents/legal guardian consent or minor assent or adult subject consent OBTAINED for retrospective visit (if yes please specify below)		
☐ Parent/legal guardian consent	☐ Minor assent	☐ Adult subject consent
Date (dd-mmm-yyyy)	Date (dd-mmm-yyyy)	Date (dd-mmm-yyyy)

PATIENT CENSUS

Subject First Name or initials		Subject Last Name or initials	
If for confidentiality reasons you cannot put subject's name or initials, please write an incremental number			
Sex		☐ Male ☐ Female	
Country of Birth		Birth date (dd-mmm-yyyy) Full birth date as allowed by your country	
NATIONAL SUBJECT UNIQUE IDENTIFIER This number should identify the subject within the border of your country in a unique way. Examples of such number are the Social Security Number in the USA (nine digit number), fiscal code in Italy (16 alphanumeric code)			
IMPORTANT: the personal information (first and last name, date of birth and the national subject unique identifier) will be seen ONLY on the local computer screen. The PRINTO web system will automatically ENCRYPT the personal data and ONLY the encrypted data will be saved on the PRINTO central database on an https platform. The PRINTO website will automatically assign a subject number (PRINTO subject id) to be used for communication with the centre. The PRINTO encrypting algorithm is designed in a way by which it is impossible for PRINTO to decrypt the personal information and disclose to anyone the subject first/last name, the date of birth and the national subject unique identifier.			
SUBJECT ID country code, centre code, progressive pt number e.g. IT 01 0001		Country code	Centre code
Disease onset date (dd-mmm-yyyy) (date of occurrence of the first clinical manifestation consistent with the disease)		Diagnosis date (dd-mmm-yyyy)	
Date of FIRST visit at your centre (dd-mmm-yyyy)			

Subject id	Date of visit (Date of data entry)	HyperPED-COVID

3

GENERAL INFORMATION

Date of fever onset			
Date of first hospital admission			
Date of fever resolution			
Date of discharge/death			
Medical history of a chronic disease	☐ negative	☐ positive → specify	
ICU admission	☐ NO	☐ YES	→ start date _____
			→ end date _____ or ☐ ongoing
Outcome	☐ Fully recovered ☐ Recovered with sequelae → specify ☐ Death		

STORAGE OF BIOLOGIC SAMPLES

Did you collect any sample of the patient?	☐ NO	☐ YES
☐ Frozen sera		
☐ Frozen peripheral blood mononuclear cells		
☐ DNA		
☐ RNA		
☐ Frozen tissue sample, specify _____		

MICROBIOLOGICAL INFORMATION

Real time PCR for SARS-COV2 (nasal swab) In case of multiple swab, please report the first positive	☐ positive → date	☐ negative	☐ not done
Serology for SARS-COV2	☐ IgM positive → date (first positivity)	☐ IgG positive → date (first positivity)	☐ negative ☐ not done
Contact with confirmed/suspected patient with SARS-COV2 infection	☐ YES		☐ NO
Other virological test	☐ positive → specify → date	☐ negative	☐ not done

Subject id	Date of visit (Date of data entry)	HyperPED-COVID
------------	------------------------------------	----------------

4

Bacterial culture	☐ positive → specify → date	☐ negative	☐ not done
-------------------	--	-----------------------------------	-----------------------------------

VITAL SIGNS/CONSTITUTIONAL SYMPTOMS

	At admission	During disease course
HYPOTENSIONS	☐	☐
HYPERTENSION	☐	☐
TACHYCARDIA	☐	☐
BRADICARDIA	☐	☐
PULSE OXIMETRY < 95%	☐	☐
PERIPHERAL HYPOPERFUSION/SHOCK	☐	☐
ASTHENIA	☐	☐
IRRITABILITY	☐	☐
WEIGHT LOSS	☐	☐
☐ No findings		

CLINICAL MANIFESTATIONS

Muco-cutaneous manifestations	YES ☐	NO ☐	UNKNOWN ☐
	YES	NO	Unknown
1. Cheilitis	☐	☐	☐
2. Conjunctivitis	☐	☐	☐
3. Exudative pharyngitis	☐	☐	☐
4. Erythematous pharyngitis	☐	☐	☐
5. Maculo-papular rash	☐	☐	☐
6. Urticarial rash	☐	☐	☐
7. Migratory rash	☐	☐	☐
8. Palpable purpura	☐	☐	☐
9. Erysipelas-like erythema	☐	☐	☐

Subject id	Date of visit (Date of data entry)	HyperPED-COVID

5

10. Cutaneous ulcers	☐	☐	☐
11. Extremities edema	☐	☐	☐
12. Extremities desquamation	☐	☐	☐
13. Erythema nodosum (EN)	☐	☐	☐
14. Other panniculitis (non-EN)	☐	☐	☐
15. Erythematous/violaceous plaques	☐	☐	☐
16. Lipodystrophy	☐	☐	☐
17. Chilblains	☐	☐	☐
18. Photosensitivity	☐	☐	☐
19. Raynaud's phenomenon	☐	☐	☐
20. Discoid skin lesion	☐	☐	☐
21. Other, <i>specify</i> :	☐	☐	☐

Subject id	Date of visit (Date of data entry)	HyperPED-COVID

6

Musculoskeletal system	YES ☐	NO ☐	UNKNOWN ☐
	YES	NO	Unknown
1. Arthralgia	☐	☐	☐
2. Myalgia	☐	☐	☐
3. Muscle weakness	☐	☐	☐
4. Myositis	☐	☐	☐
5. Fasciitis	☐	☐	☐
6. Bone pain	☐	☐	☐
7. Osteitis	☐	☐	☐
8. Arthritis	☐	☐	☐
9. Other, specify:	☐	☐	☐

Gastrointestinal system	YES ☐	NO ☐	UNKNOWN ☐
	YES	NO	Unknown
1. Abdominal pain	☐	☐	☐
2. Vomiting	☐	☐	☐
3. Diarrhea	☐	☐	☐
4. GI bleeding	☐	☐	☐
5. Intestinal vasculitis	☐	☐	☐
6. Mesenteric infarct	☐	☐	☐
7. Mesenteric aneurysm	☐	☐	☐
8. Gut perforation	☐	☐	☐
9. Intestinal occlusion/subocclusion	☐	☐	☐
10. Aseptic peritonitis	☐	☐	☐
11. Hepatitis	☐	☐	☐
12. Other, specify:	☐	☐	☐

Subject id	Date of visit (Date of data entry)	HyperPED-COVID

7

Lymphoid organs	YES ☐	NO ☐	UNKNOWN ☐
	YES	NO	Unknown
1. Generalized lymph nodes enlargement	☐	☐	☐
2. Enlarged cervical lymph nodes	☐	☐	☐
3. Painful lymph nodes	☐	☐	☐
4. Other lymphadenopathies	☐ → specify	☐	☐
5. Hepatomegaly	☐	☐	☐
6. Splenomegaly	☐	☐	☐
7. Other, specify:	☐	☐	☐

Cardiovascular system	YES ☐	NO ☐	UNKNOWN ☐
	YES	NO	Unknown
1. Chest pain	☐	☐	☐
2. Dyspnoea	☐	☐	☐
3. Syncope	☐	☐	☐
4. Pericarditis	☐	☐	☐
5. Myocarditis	☐	☐	☐
6. Myocardial dysfunction	☐	☐	☐
7. Coronary arteritis	☐	☐	☐
8. Coronary aneurysm	☐ → site → Z-score	☐	☐
9. Large vessel vasculitis	☐	☐	☐
10. Middle/small vessel vasculitis	☐	☐	☐
11. Peripheral capillaritis	☐	☐	☐
12. Venous thrombosis	☐	☐	☐

Subject id	Date of visit (Date of data entry)	HyperPED-COVID

8

13. Arterial thrombosis	☐	☐	☐
14. Other, specify:	☐	☐	☐

Respiratory manifestations	YES ☐	NO ☐	UNKNOWN ☐
	YES	NO	Unknown
1. Chest pain	☐	☐	☐
2. Dyspnoea	☐	☐	☐
3. Cough	☐	☐	☐
4. Pleurisy	☐	☐	☐
5. Pneumonia (infectious)	☐	☐	☐
6. Interstitial lung disease	☐	☐	☐
7. Necrotising pneumonia	☐	☐	☐
8. Persistent cough(> 2 weeks)	☐	☐	☐
9. Pulmonary vasculitis	☐	☐	☐
10. Hemoptysis	☐	☐	☐
11. Other, specify:	☐	☐	☐

Neurological manifestations	YES ☐	NO ☐	UNKNOWN ☐
	YES	NO	Unknown
1. Aseptic meningitis	☐	☐	☐
2. Seizures	☐	☐	☐
3. Cranial nerve palsy	☐	☐	☐
4. Vertigo	☐	☐	☐
5. Ataxia	☐	☐	☐
6. Peripheral neuritis	☐	☐	☐

Subject id	Date of visit (Date of data entry)	HyperPED-COVID

9

7. Intracranial hemorrhage	☐	☐	☐
8. Stroke	☐	☐	☐
9. Other, specify:	☐	☐	☐

Subject id	Date of visit (Date of data entry)	HyperPED-COVID

10

Genito-urinary manifestations	YES ☐	NO ☐	UNKNOWN ☐
	YES	NO	Unknown
1. Urethritis / cystitis	☐	☐	☐
2. Sterile pyuria	☐	☐	☐
3. Gonadal pain without documented ischaemia	☐	☐	☐
4. Gonadal infarction	☐	☐	☐
5. Epididymitis	☐	☐	☐
6. Essential hypertension	☐	☐	☐
7. Renovascular hypertension	☐	☐	☐
8. Renal infarction	☐	☐	☐
9. Renal aneurysm	☐	☐	☐
10. Glomerulonephritis	☐	☐	☐
11. Other, Specify:	☐	☐	☐

Subject id	Date of visit (Date of data entry)	HyperPED-COVID

11

Hematological alteration	YES ☐	NO ☐	UNKNOWN ☐
	YES	NO	Unknown
1. Pancytopenia	☐	☐	☐
2. Leukopenia	☐	☐	☐
3. Thrombocytopenia	☐	☐	☐
4. Aplastic anemia	☐	☐	☐
5. Neutropenia	☐	☐	☐
6. Lymphopenia	☐	☐	☐
7. Hypogammaglobulinemia <i>If yes, specify:</i>	☐	☐	☐
8. Hypercoagulability	☐	☐	☐
9. Bleeding	☐ → site	☐	☐
10. Macrophage activation syndrome	☐	☐	☐
Diagnostic criteria used: ☐ HLH-2004 (Pediatr Blood Cancer, 2007) ☐ EULAR/ACR/PRINTO (Ann Rheum Dis, 2016) ☐ Not available			
11. Other, specify:	☐	☐	☐

Subject id	Date of visit (Date of data entry)	HyperPED-COVID

12

	LABORATORY TESTS
--	-------------------------

	Unit	Normal range		At admission (Date)	Minimum value (Date)	Maximum value (Date)	Not done
		Low	High				
1. ESR							☐
2. CRP							☐
3. Pro-calcitonin							☐
4. WBC							☐
5. Neutrophils							☐
6. Lymphocyte							☐
7. Hb							☐
8. PLT							☐
9. Partial thromboplastin time							☐
10. Prothrombin time							☐
11. Fibrinogen							☐
12. D-dimer							☐
13. Haptoglobin							☐
14. AST							☐
15. ALT							☐
16. LDH							☐
17. CPK							☐
18. Ferritin							☐

Subject id	Date of visit (Date of data entry)	HyperPED-COVID

13

19. Triglycerides							☐
20. Bilirubin							☐
21. C3							☐
22. C4							☐
23. Creatinine							☐
24. Urea nitrogen							☐
25. Blood total protein							☐
26. Blood albumin							☐
27. Plasma sodium							☐
28. Plasma potassium							☐
29. Troponin							☐
30. CK-MB							☐
31. Pro-BNP							☐

Subject id	Date of visit (Date of data entry)	HyperPED-COVID

14

DIAGNOSTIC PROCEDURES

	NO	YES	Description
1. Bone marrow aspirate	☐	☐	☐ Normal ☐ Hemophagocytosis ☐ Other_____
2. Chest X-ray	☐	☐	☐ Normal ☐ Consolidation ☐ Interstitial thickening ☐ Mediastinum enlargement ☐ Pleural effusion ☐ Pneumothorax ☐ Other_____
3. Abdominal ultrasound	☐	☐	☐ Normal ☐ Colitis ☐ Ileitis ☐ Ascites ☐ Lymphadenopathy ☐ Hepatomegaly ☐ Splenomegaly ☐ Other_____

Subject id	Date of visit (Date of data entry)	HyperPED-COVID

15

4. Chest CT scan	☐	☐	☐ Normal ☐ Consolidation ☐ Ground glass opacities ☐ Intralobular septal thickening ☐ Bronchiectasis ☐ Atelectasis ☐ Parenchymal cysts ☐ Subpleural cysts ☐ Pulmonary nodules ☐ Vascular calcifications ☐ hemorrhages (specify____) ☐ Pneumothorax ☐ Pleural effusion ☐ Other_____
5. Electrocardiogram	☐	☐	☐ Normal ☐ Prolonged PR interval ☐ Prolonged QT interval ☐ Bundle branch block ☐ AV block ☐ Tachyarrhythmia ☐ Abnormal ST or T wave segment ☐ Abnormal Q waves ☐ other_____
6. Echocardiography	☐	☐	☐ Normal ☐ reduced ventricular ejection fraction ☐ Atrial dilatation ☐ Ventricular dilatation ☐ Pericardial effusion ☐ Mitral regurgitation ☐ Tricuspid regurgitation ☐ Coronary's ectasia (Z score > 2 and < 2.5) ☐ Coronary's aneurism (Z-score ≥ 2.5) ☐ Other_____

Subject id	Date of visit (Date of data entry)	HyperPED-COVID

16

7. Cardiac-MRI	☐	☐	☐ Normal ☐ T2 hyperintensity ☐ pericardial effusion ☐ LV dysfunction ☐ Coronary artery dilatation ☐ Positive enhancement ☐ Other_____
8. Angio-CT	☐	☐ → site	☐ Normal ☐ Aneurysm (site_____) ☐ Thrombosis ☐ Other_____
9. Angio-MRI	☐	☐ → site	☐ Normal ☐ Vessel enhancement ☐ Aneurysm (site_____) ☐ Thrombosis ☐ Other_____
10. Conventional angiography	☐	☐ → site	☐ Normal ☐ Aneurysm (site_____) ☐ Thrombosis ☐ Other_____
11. Intestinal biopsy	☐	☐	☐ Normal ☐ Vasculitis (Specify_____) ☐ Other_____
12. Other	☐	☐	
13. Other	☐	☐	

Subject id	Date of visit (Date of data entry)	HyperPED-COVID

17

DRUG THERAPY

	NO	YES		Start date	End date	Ongoing
1. Respiratory support	☐	☐ →	☐ Oxygen supplementation			
			☐ Non-invasive ventilation			
			☐ Continuous positive airway pressure			
			☐ Mechanical ventilation			
2. Inotropic support	☐	☐				
3. Shock fluid support	☐	☐				
4. ECMO	☐	☐				
5. Anti-hypertensive	☐	☐				
6. Aspirin	☐	☐				
7. Heparin prophylactic	☐	☐	☐			
8. Heparin Therapeutic	☐	☐				
9. Anti-coagulant	☐	☐	Drug_____			
10. Fibrinolytic agents	☐	☐	Drug_____			

Subject id	Date of visit (Date of data entry)	HyperPED-COVID

18

11. Immunoglobulins infusion	☐	☐	☐ Substitutive (400 mg/kg)		N° of infusions	
			☐ Anti-inflammatory (2 gr/kg)		N° of infusions	
12. Other plasma products	☐	☐ →				
13. NSAIDS	☐	☐	→ Drug			
14. Glucocorticoid pulses (>=10 mg/kg/day in a single administration)	☐	☐	→ Drug____ Dosage (mg/kg)		N° of infusions	
15. Parenteral glucocorticoids	☐	☐	→ Drug____ Initial dosage (mg/kg/day)			
16. Oral corticosteroids	☐	☐	→ Drug____ → Initial dosage (mg/kg/day)			
17. Cyclosporine	☐	☐	→ ☐ i.v. ☐ oral → Initial dosage mg/kg/day			
18. Hydroxychloroquine or Chloroquine	☐	☐	→			

Subject id	Date of visit (Date of data entry)	HyperPED-COVID

19

19. Other immunosuppressant drugs	☐	☐	Drug			
20. Anakinra	☐	☐	→ Route (i.v. o S.c.) → Dose (mg/kg/day)			
21. Tocilizumab	☐	☐	→ Dose (mg/kg)		N° infusions	
22. Emapalumab	☐	☐	→		N° infusions	
23. Other biological treatment	☐	☐	Drug			
24. Antibiotic therapy	☐	☐				
25. Antiviral therapy	☐	☐				