



Universidade Federal da Paraíba
Centro de Ciências da Saúde
Departamento de Ciências Farmacêuticas
Programa de Educação Tutorial (PET-farmácia)
Tutora: Prof^a Dra. Leônia Maria Batista



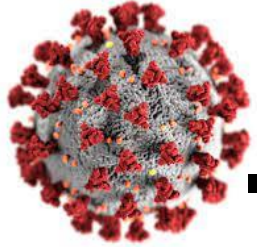
Síndrome Inflamatória Multissistêmica Pediátrica Temporariamente Associado à COVID-19



Larissa Ribeiro da Silva
João Pessoa
2021

Introdução

- OMS decretou estado de pandemia em 11 de março de 2020



- Covid-19: aprendizado com a evolução da pandemia

- Crianças/adolescentes os menos acometidos de forma grave
- Relato de casos graves com pouco tempo após a exposição à Covid-19 ou a pessoas com Covid-19
- Nova condição clínica: Semelhança a outras doenças inflamatórias



Introdução

- **Vários termos**

- Multisystem inflammatory syndrome in children (MIS-C)
- Kawasaki disease (KD)-like multisystem inflammatory syndrome in children (MIS-C)
- Síndrome Inflamatória Multissistêmica Pediátrica (SIM-P)
- Síndrome Inflamatória Multissistêmica Pediátrica Temporalmente Associado à COVID-19

Introdução



- Nova condição clínica: Síndrome inflamatória multissistêmica pediátrica (SIM-P)
- Crianças com teste positivo para infecção recente pelo covid-19 (3-4 semanas) ou que apresentam o vírus

Manifestações clínicas são semelhantes:

- ✓ **Síndrome de Kawasaki (hipótese: compartilha vias inflamatórias)**
- ✓ Síndrome de choque associada à síndrome de Kawasaki
- ✓ Síndrome de ativação macrofágica (SAM)
- ✓ Síndrome de choque tóxico

Introdução

- Condição hiperinflamatória
- Citocinas inflamatórias como IL-1 e IL-6
- Exige diagnóstico diferencial
- Muitos exames laboratoriais

Hoje: evitar complicações como choque e alterações cardiovasculares, de modo que o diagnóstico possa ser feito precocemente e o tratamento possa ser iniciado imediatamente.

Histórico

2019

- China → Sars-Cov-2 (*Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus*) → COVID-19
- Casos → mercado de frutos do mar → Wuhan

2020

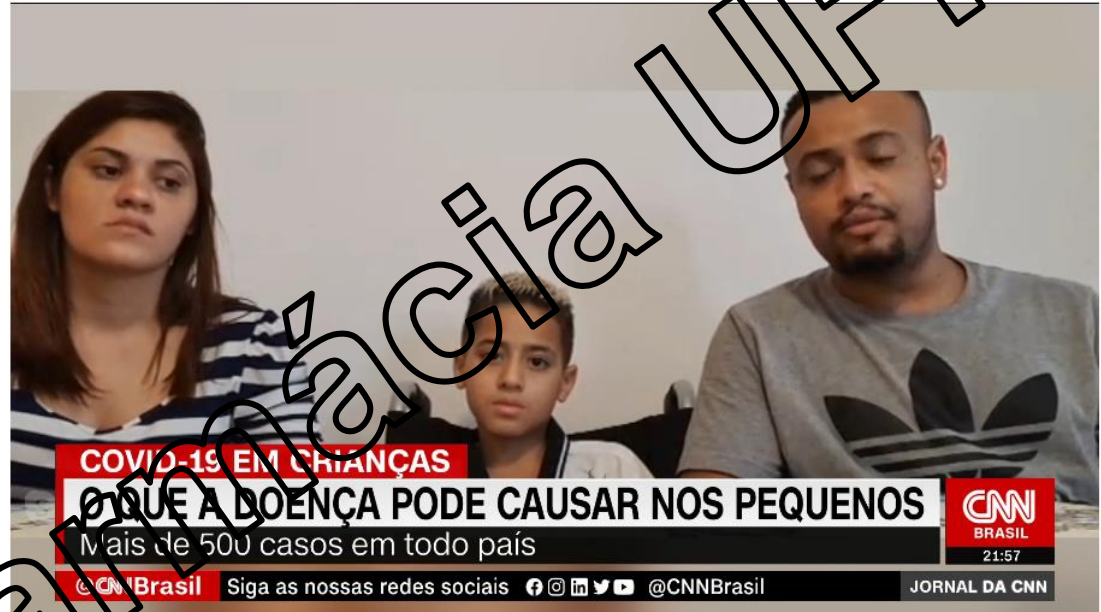
- OMS → pandemia em março de 2020
- Sistema Nacional de Saúde Inglês (NHS) → abril de 2020
- Ministério da Saúde → 24 de julho de 2020 → Secretaria de Vigilância em Saúde (SVS/MS)



Histórico

2021

Fevereiro : caso do menino Arthur → repercussão na mídia.



O menino Arthur, de 9 anos, ficou 30 dias internado em um hospital de São Paulo por causa de sequelas da Covid-19. Ele foi diagnosticado com [Síndrome Inflamatória Multissistêmica Pediátrica](#), uma doença rara que tem relação com a contaminação pelo novo coronavírus.

No Brasil, segundo um levantamento feito pela CNN a partir de dados das secretarias estaduais de saúde de todo o país, já foram 574 casos da síndrome e 43 mortes causadas por ela até o dia 12 de fevereiro.






(CNN, 2021)

Epidemiologia

<https://br.freepik.com/>



Situação por região, país, território e área

Nome	Casos - total cumulativo ↕	Casos - relatados recentemente nas últimas 24 horas	Mortes - total cumulativo	Mortes - relatadas recentemente nas últimas 24 horas	Classificação de transmissão
Global	178.118.597	319.934	3.864.150	7.399	
Américas	70.815.310	152.278	1.861.798	4.275	
Europa	55.323.151	49.872	1.173.433	697	
Sudeste da Ásia	34.089.419	56.452	472.712	1.422	
Mediterrâneo oriental	10.695.150	38.988	212.395	484	
África	3.771.351	21.931	91.599	311	
Pacífico Ocidental	3.403.748	16.415	52.230	210	
 Estados Unidos da América	33.190.405	0	596.003	0	Transmissão da comunidade
 Índia	29.935.221	53.256	388.135	1.422	Clusters de casos
 Brasil	17.883.750	82.288	500.800	2.301	Transmissão da comunidade
 França	5.648.210	2.322	109.826	20	Transmissão da comunidade
 Peru	5.365.208	5.480	49.122	51	Transmissão da comunidade

PET

Epidemiologia



- As crianças têm probabilidade muito menor de desenvolver doença grave pelo SARS-CoV-2.
- Casos graves:
 - ✓ 2% nos Estados Unidos
 - ✓ 2,2% na China
 - ✓ 2% na Itália
 - ✓ 0,8% na Espanha
- crianças mais velhas e adolescentes
- crianças afrodescendentes mais risco
- 8 de janeiro de 2021 → Estados Unidos → 1.659 casos confirmados de SIM-P, com 26 óbitos (1,7%) EUA

(CAMPOS, L. R, 2021; ROWLEY, A.H.,2020)

Epidemiologia



<https://br.depositphotos.com/>

- Covid em crianças: 1,8% no Brasil
- 1º de abril de 2020 a 2 de janeiro de 2021: 646 casos confirmados
- 1º de abril de 2020 a 17 de abril de 2021 : 903 casos confirmados da SIM-P

- ✓ 695: laboratorial
- ✓ 208: clínico – epidemiológico
- ✓ Crianças e adolescentes do sexo masculino 512 (56,7%)
- ✓ 0 a 4 anos (44,1%) e de 5 a 9 anos (32,7%).
- ✓ 30% - comorbidade pré - existente
- ✓ 60% internação em unidade de terapia intensiva (UTI)



pt.wikipedia.org

Paraíba: 11 casos – 3 óbitos – 0/14 anos

(BRASIL, 2021)

Etiologia

Não é definida

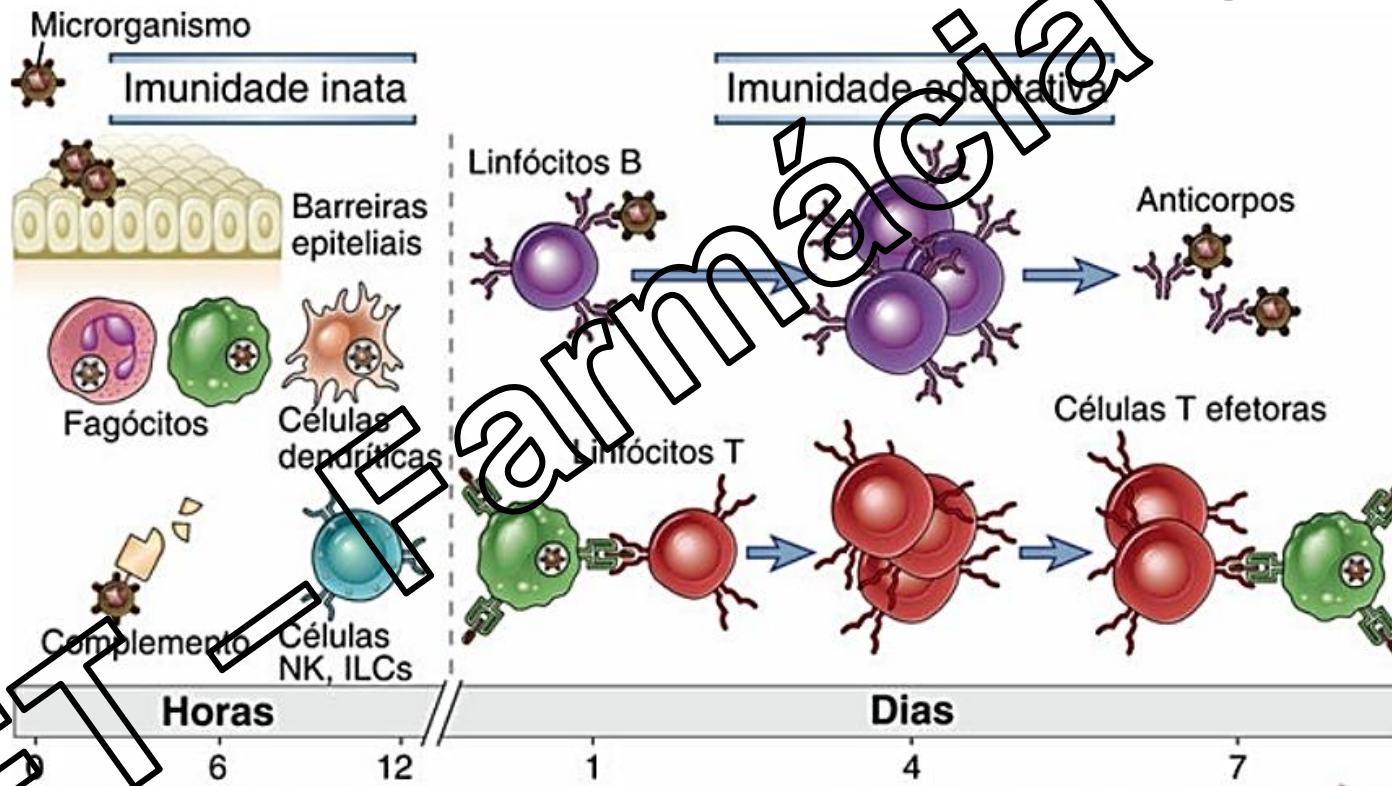
- Está ligada ao SARS-CoV-2, devido um forte quadro pós-infeccioso
- Resposta imune anormal pode induzir o desenvolvimento da doença
- Predisposição genética



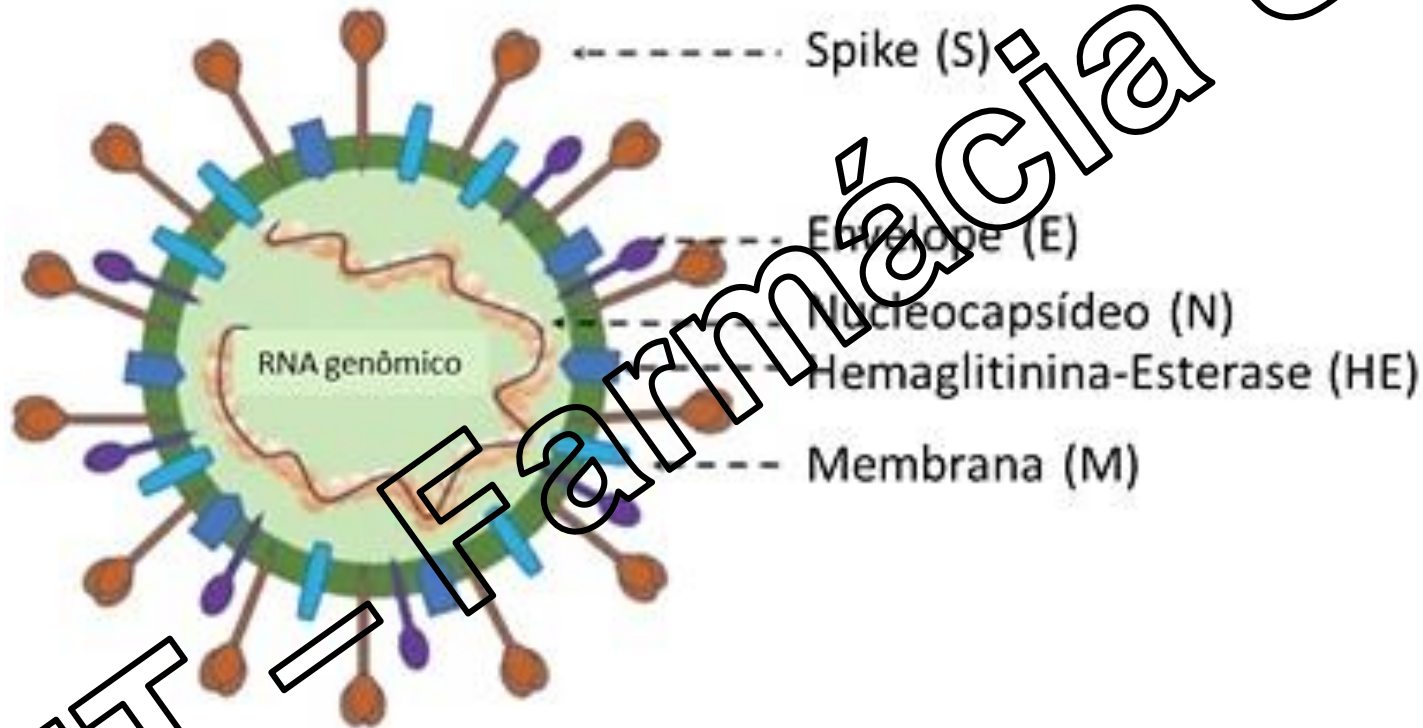
www1.pucminas.br

Fisiologia

Componentes básicos do sistema imunológico



Fisiopatologia



(MENEZES, M.E.; LIMA, L. M.; MARTINELLO, F., 2020)

Fisiopatologia

MECANISMO DE INFECÇÃO



Proteína S presente no vírus

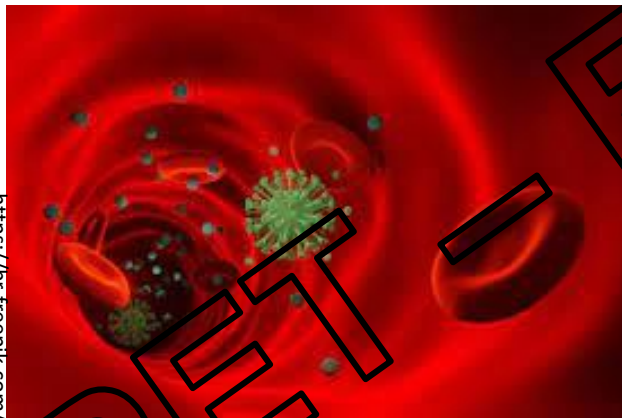
ECA-2

RNA viral

Ribossomo

Proteínas

células Próximas



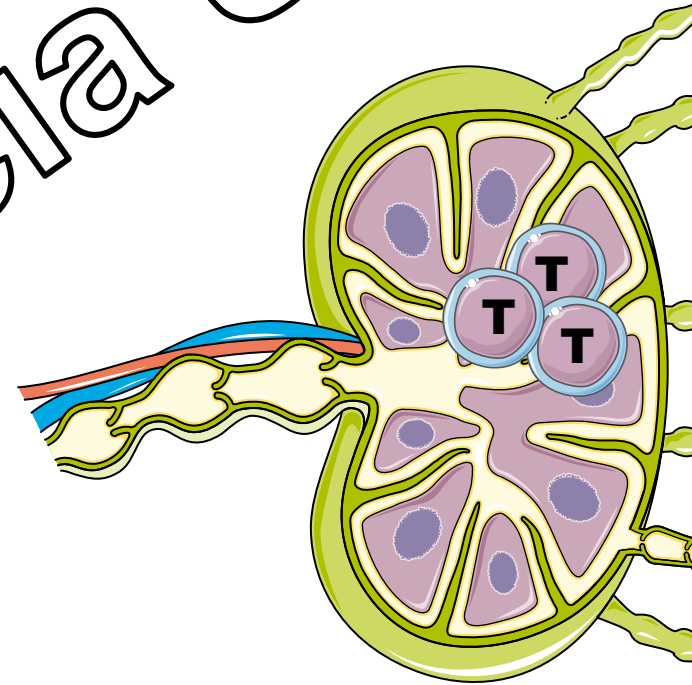
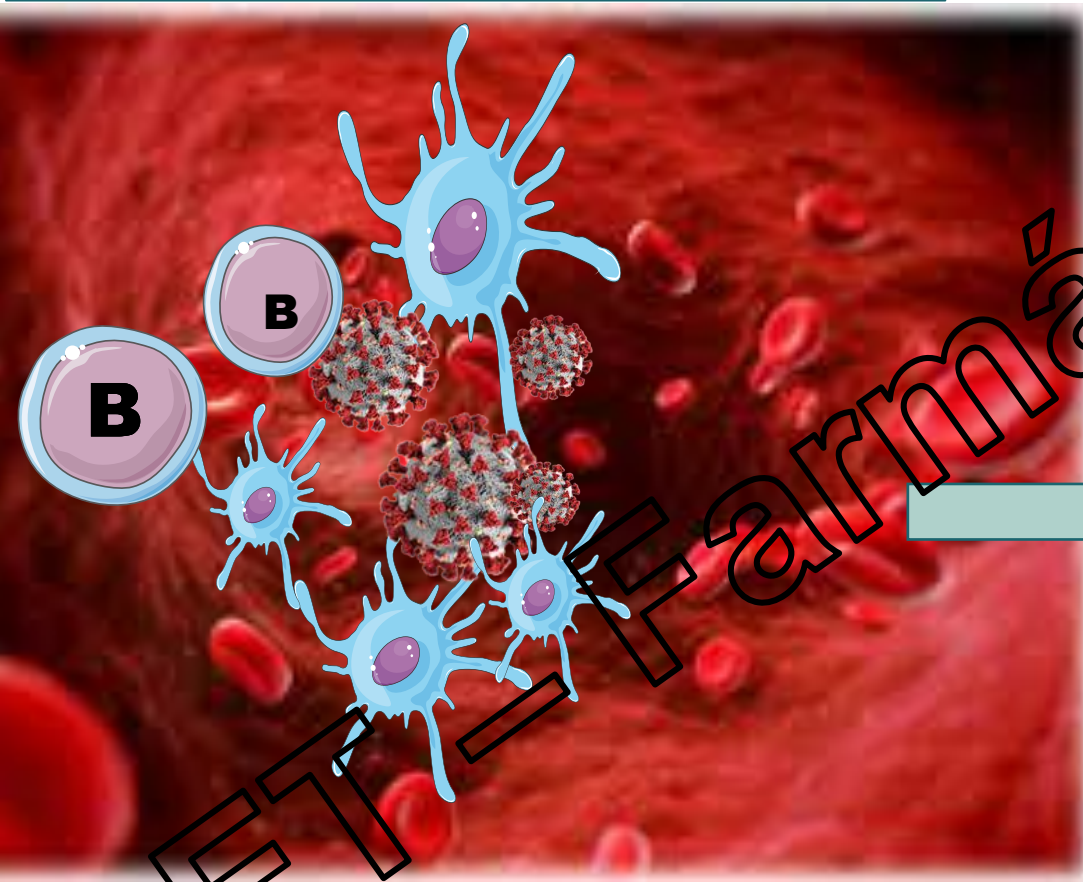
PET

FARMACIA UFPB

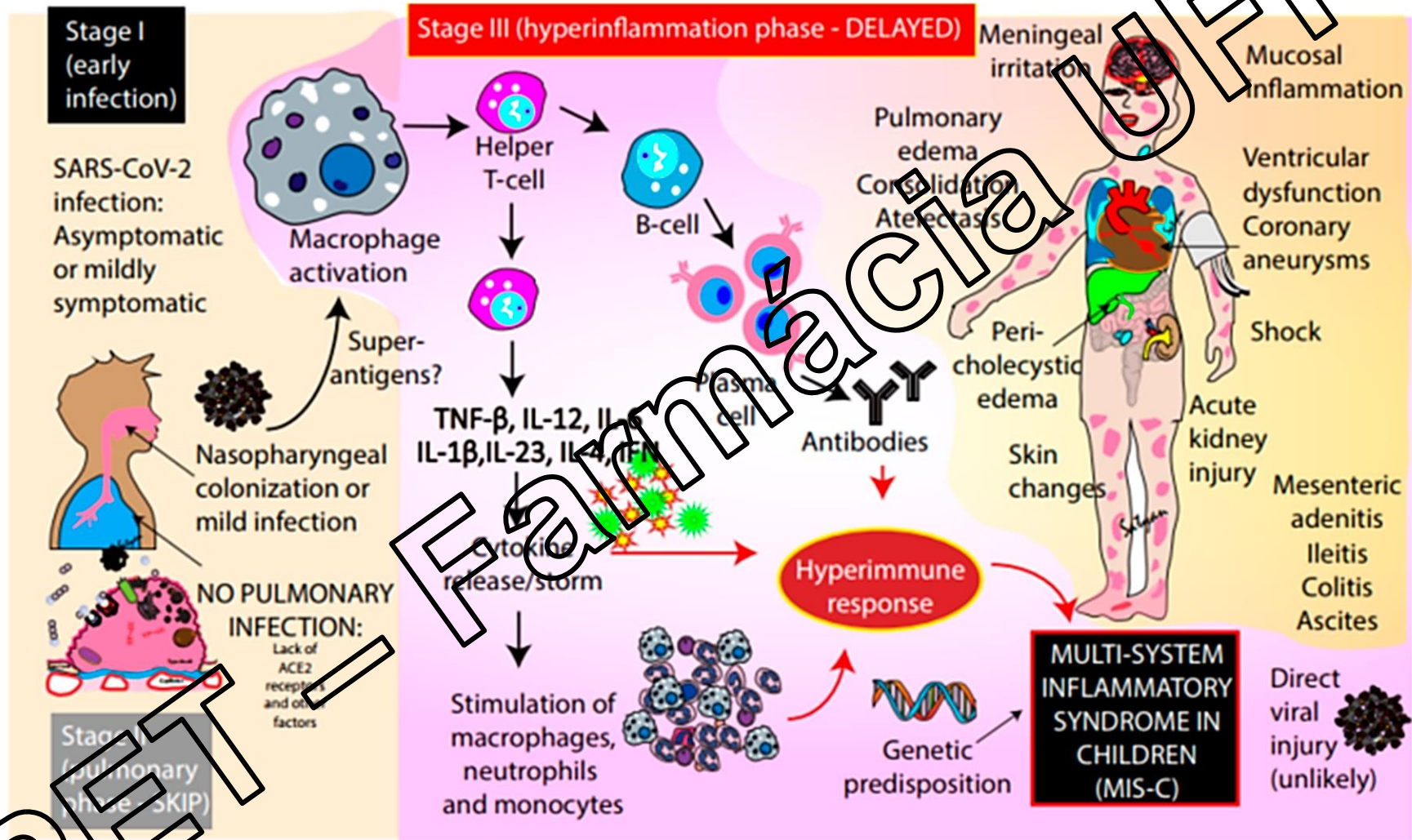
Pharmacologia

Fisiopatologia

MECANISMO DE INFECÇÃO



Fisiopatologia



Manifestações clínicas

✓ Síndrome de Kawasaki

- Vasculite sistêmica aguda primária (inflamação de vasos)
- Vasos de médio calibre
- Não tem etiologia clara
- Crianças menores de cinco anos
- Principal causa de doença cardíaca adquirida na infância nos países desenvolvidos e 5% das síndromes coronárias agudas em adultos com menos de 40 anos
- Aneurismas das artérias coronárias – 25% em casos não tratados

Manifestações clínicas

✓ Síndrome de Kawasaki

Febre, dilatação dos vasos sanguíneos, erupção cutânea e vermelhidão da orofaringe.

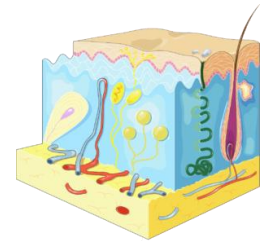
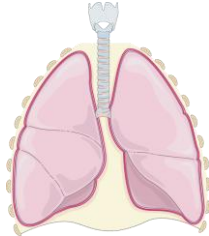
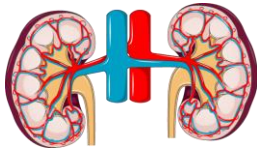
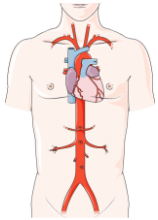
✓ Síndrome Inflamatória Multissistêmica Pediátrica

Diferencial:

- ✓ Crianças mais velhas/adolescentes
- ✓ Marcadores inflamatórios mais exuberantes
- ✓ Elevações dos marcadores de lesão cardíaca

Manifestações clínicas

Dois órgãos e sistemas



acometimento renal 30-70%

Derrame pleural
Derrame pericárdico
ascite

dor abdominal
náuseas vômito
diarreia (90%)
insuficiência hepática 20%

Cefaléia

confusão mental

letargia

sinais de irritação meníngeas (80%)

Febre > 38,5°C (100%)

dificuldade respiratória
taquipneia
insuficiência respiratória

erupções cutâneas



conjuntivite não purulenta

alterações na mucosa oral

Diagnóstico

Exames laboratoriais

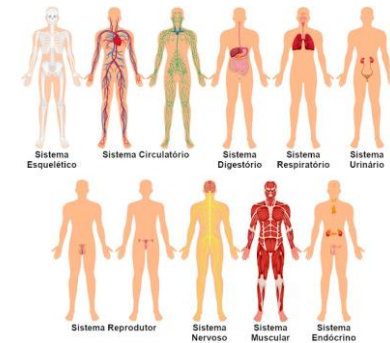


Investigação de coagulopatias

- ✓ Tempo de protrombina (TP)
- ✓ Tempo de tromboplastina parcial ativada (TTPA)
- ✓ Fibrinogênio
- ✓ D-dímero



Hemograma completo



DHL – lactato desidrogenase

(BRASIL, 2021)

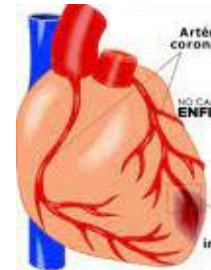
Diagnóstico



Ureia, creatinina



Lactato



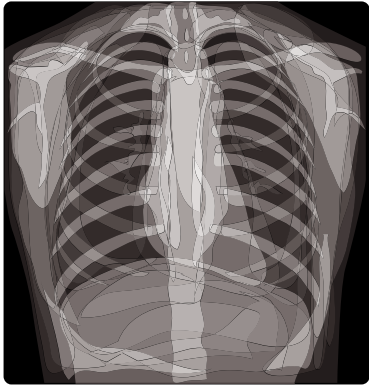
Peptídeo Natriurético
Creatinoquinase MB (isoenzima)
troponina

- Realizar RT-PCR para SARS-CoV-2 e sorologia quantitativa (IgM e IgG)

(BRASIL, 2021)

Diagnóstico

Exames de imagem



Raio X de tórax



Tomografias de tórax e abdome



Ecocardiograma transtorácico



Eletrocardiograma

Diagnóstico

QUADRO 1 Definição de caso para síndrome inflamatória multissistêmica pediátrica temporalmente associada à covid-19

Definição de caso preliminar

Caso que foi hospitalizado ou óbito com:

- E • presença de febre elevada (considerar o mínimo de 38°C) e persistente (≥ 3 dias) em crianças e adolescentes (entre 0 e 19 anos de idade).
- E • pelo menos dois dos seguintes sinais e sintomas:
 - conjuntivite não purulenta ou erupção cutânea bilateral ou sinais de inflamação mucocutânea (oral, mãos e pés);
 - hipotensão arterial ou choque;
 - manifestações de disfunção miocárdica, pericardite, valvulite ou anormalidades coronárias (incluindo achados do ecocardiograma ou elevação de Troponina/NT-proBNP);
 - evidência de coagulopatia (por TP, TTPa, D-dímero elevados);
 - manifestações gastrointestinais agudas (diarreia, vômito ou dor abdominal).
- E • marcadores de inflamação elevados, VHS, PCR ou procalcitonina, entre outros.
- E • afastadas quaisquer outras causas de origem infecciosa óbvia de inflamação, incluindo sepse bacteriana, síndromes de choque estafilocócica, ou estreptocócica.
- E • evidência de covid-19 (biologia molecular, teste antigênico ou sorológico positivos) ou história de contato com caso de covid-19.

Comentários adicionais:

Podem ser incluídos crianças e adolescentes que preencherem critérios totais ou parciais para a síndrome de *Kawasaki* ou choque tóxico, com evidência de infecção pelo SARS-CoV-2.

(BRASIL, 2021)

Tratamento

Farmacológico

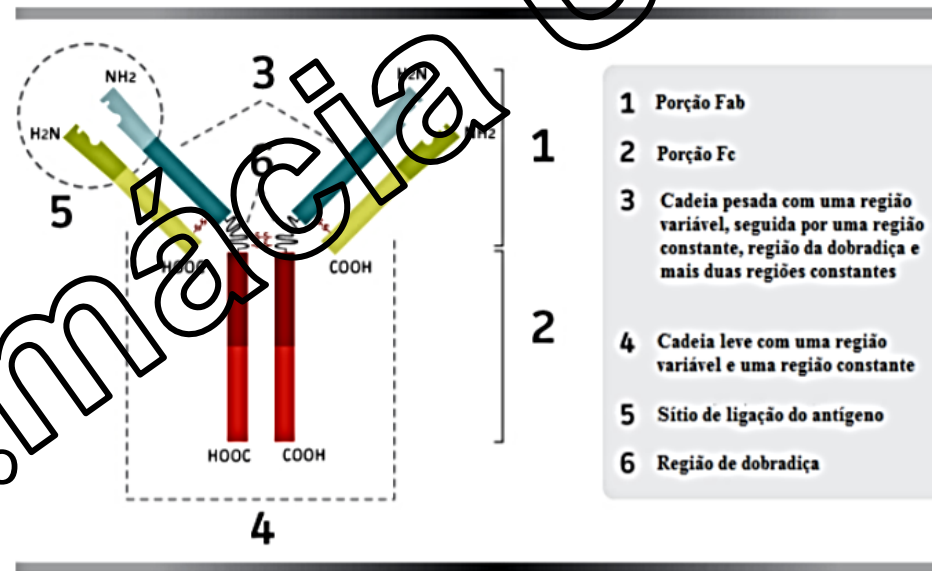
- **Imunoglobulina endovenosa**
- Corticosteroides: pulsoterapia com metilprednisolona
- Anticoagulantes = AAS, enoxaparina
- Suporte inotrópico
- Imunomoduladores: Anakinra (não disponível no Brasil), canakinumabe (anti-IL-1) ou tocilizumabe (anti-IL-6)

Tratamento

Imunoglobulina Humana

- ✓ Grande família de glicoproteínas
- ✓ Se ligar às células ou às proteínas especializadas do sistema imunológico

Figura 1. Estrutura básica da molécula de anticorpo



Tratamento

IMUNOGLOBULINA HUMANA - ACESSO: CEAF

Grupo 1: Medicamentos financiados pelo Ministério da Saúde, sendo dividido em:

Grupo 1A: medicamentos com aquisição centralizada pelo Ministério da Saúde e fornecidos às Secretarias de Saúde dos Estados e Distrito Federal, sendo delas a responsabilidade pela programação, armazenamento, distribuição e dispensação para tratamento das doenças contempladas no âmbito do Componente Especializado da Assistência Farmacêutica;

Tratamento

IMUNOGLOBULINA HUMANA - ACESSO: CEAF

Grupo 1B: medicamentos financiados pelo Ministério da Saúde mediante transferência de recursos financeiros às Secretarias de Saúde dos Estados e Distrito Federal para aquisição, programação, armazenamento, distribuição e dispensação para tratamento das doenças contempladas no âmbito do Componente Especializado da Assistência Farmacêutica;

Tratamento

- **Hemoderivados:** medicamentos biológicos obtidos a partir do fracionamento industrial do plasma humano
- 2 tipos de imunoglobulinas: poliespecíficas (polivalentes ou normais) e as imunoglobulinas específicas

- **Imunoglobulinas específicas** são aquelas que possuem altos títulos de anticorpos específicos – por exemplo, anti-hepatite B, anti-citomegalovírus, anti-raiva e antitétano.
- plasma com altos títulos de anticorpos clinicamente importantes com via endovenosa e intramuscular

Tratamento

- **Poli-específicas** são produzidas a partir do pool de plasma de múltiplos doadores (1.000 a 40.000) e contêm milhões de diferentes moléculas de imunoglobulina G, refletindo a exposição cumulativa da população doadora ao ambiente.
- Utilizadas por via intravenosa
- Componente principal a IgG, apesar de também possuírem IgM e IgA

Tratamento

IMUNOGLOBULINA HUMANA

BLAUIMUNO®

Ação: Imunomoduladora e Antiinflamatória → registrado na ANVISA em 2020

Composição: Imunoglobulina humana (95% de pureza IgG e microgramas de IgA)

Excipientes: glicose monoidratada e água para injetáveis

Apresentação: Solução injetável com frasco ampola de 2,5g/50ml ou 5g/100ml

Uso: adulto e pediátrico

Via: intravenosa

Tratamento

BLAUIMUNO®

IMUNOGLOBULINA HUMANA

Indicação: TERAPIA DE REPOSIÇÃO

Terapia de reposição em adultos e crianças e adolescentes (0-18 anos) em:

- ✓ Síndromes de imunodeficiência primária (IDP) com produção de anticorpos comprometida.
- ✓ Imunodeficiências secundárias (IDS) em pacientes que sofrem de infecções graves ou recorrentes, tratamento antimicrobiano ineficaz e tenham uma deficiência de anticorpos específicos comprovada ou nível sérico de IgG

(BRASIL, 2021)

Tratamento

IMUNOGLOBULINA HUMANA

BLAUIMUNO®

Indicação: **IMUNOMODULAÇÃO**

- ✓ Trombocitopenia imune primária, também conhecida como púrpura trombocitopênica idiopática (PTI), em pacientes com alto risco de hemorragia ou antes da cirurgia para corrigir a contagem de plaquetas.
- ✓ Síndrome de Guillain Barré
- ✓ **Doença de Kawasaki** (em conjunto com ácido acetilsalicílico).
- ✓ Polirradiculoneuropatia desmielinizante inflamatória crônica (PDIC).
- ✓ Neuropatia motora multifocal (NMM).

Tratamento

IMUNOGLOBULINA HUMANA

BLAUIMUNO®

Uso restrito hospitalar

Posologia: A dose e regime da dose pende da indicação

TERAPIA DE IMUNOMODULAÇÃO

Indicação	Dose	Frequência das injeções
Doença de Kawasaki	2 g/kg	Em 1 dose em associação com o ácido acetilsalicílico

- ✓ Infusão endovenosa contínua de 12 horas.
- ✓ Taxa mais lenta de infusão deve ser usada na bomba de infusão a uma velocidade de 0,3 ml/Kg/h por 30min – tolerabilidade – aumenta a taxa até 4,8 ml/Kg/h

(BRASIL, 2021a, 2021)

Tratamento

IMUNOGLOBULINA HUMANA

BLAUIMUNO®

Meia-vida: de cerca de 31 dias com degradação nas células do sistema reticuloendotelial.

Contraindicações:

- ✓ Hipersensibilidade à substância ativa (imunoglobulinas humanas) ou a qualquer um dos excipientes.
- ✓ Se tem deficiência seletiva de imunoglobulina A (IgA) e que desenvolveram anticorpos para IgA (risco de anafilaxia).

Tratamento

IMUNOGLOBULINA HUMANA

BLAUIMUNO®

Reações adversas comuns: Reações de hipersensibilidade, dor de cabeça, mal-estar (fadiga, calafrios, pirexia, doença semelhante à gripe), dor nas costas, dor no pescoço e mialgia, náusea, afecções da pele (erupção cutânea, eritema, urticária, prurido, bolha, esfoliação)

Interações medicamentosas: A administração de imunoglobulina pode diminuir por um período de pelo menos 6 semanas e até 3 meses a eficácia das vacinas de vírus vivos atenuados, como sarampo, rubéola, caxumba e varicela.

(BRASIL, 2021)

Tratamento

IMUNOGLOBULINA HUMANA

BLAUIMUNO®

Custo: Preço máximo **1259,83** por frasco ampola

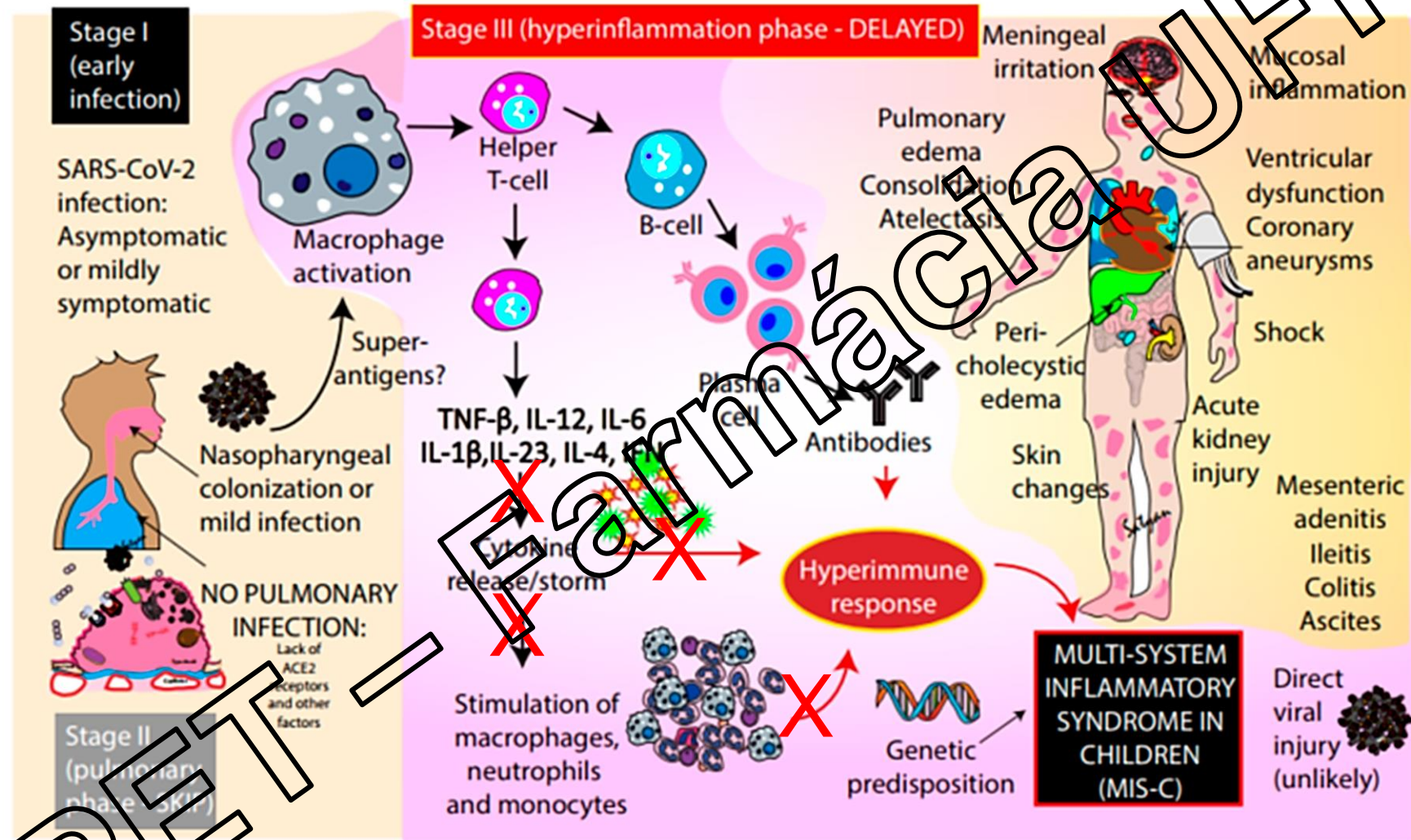
Ação: Doses adequadas deste medicamento podem restabelecer níveis anormalmente baixos de imunoglobulina G na gama normal. O mecanismo de ação em outras indicações além da terapia de reposição não está totalmente elucidado, mas inclui efeitos imunomoduladores.



<http://gofitweb.com/blog/principais-custos-de-uma-academia-e-como-conte-lo/>

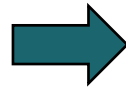
(BRASIL, 2021)

Tratamento



Cuidado farmacêutico

Biomarcadores
inflamatórios



Exames laboratoriais

**Acompanhamento do tratamento
Farmacológico**

Equipe multiprofissional / Farmacovigilância



PET - Farmácia UFPB

Conclusão

- Grave emergente com enriquecimento epidemiológico para homens
- SIM-P é uma complicação aguda e severa, potencialmente associado a COVID-19
- Carece de evidências científicas mais robustas tanto na sua etiologia e fisiopatologia, para esclarecer sua relação com o SARS – CoV - 2
- Melhorar a definição do diagnóstico e tratamento
- Atuação do farmacêutico muito importante no acompanhamento da farmacoterapia para garantia da segurança e eficácia



Universidade Federal da Paraíba
Centro de Ciências da Saúde
Departamento de Ciências Farmacêuticas
Programa de Educação Tutorial (PET-farmácia)
Tutora: Prof^a Dra. Leônia Maria Batista



Síndrome Inflamatória Multissistêmica Pediátrica Temporariamente Associado à COVID-19



larissa.ribeiro@academico.ufpb.br

João Pessoa

2021