

FIOCRUZ

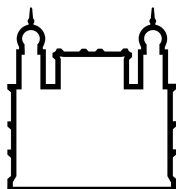
Fundação Oswaldo Cruz

**Instituto Nacional de Saúde da Mulher,
da Criança e do Adolescente Fernandes Figueira**

**ANÁLISE DE VARIANTES GENÉTICAS PATOGÊNICAS
NA SÍNDROME INFLAMATÓRIA MULTISSISTÊMICA
PEDIÁTRICA**

Rio de Janeiro

Junho de 2022



FIOCRUZ

Fundação Oswaldo Cruz

**Instituto Nacional de Saúde da Mulher,
da Criança e do Adolescente Fernandes Figueira**

**ANÁLISE DE VARIANTES GENÉTICAS PATOGÊNICAS
NA SÍNDROME INFLAMATÓRIA MULTISSISTÊMICA
PEDIÁTRICA**

Bárbara Carvalho Santos dos Reis

Dissertação apresentada à Pós-Graduação
em Pesquisa Aplicada à Saúde da Criança e
da Mulher do Instituto Nacional de Saúde da
Mulher, da Criança e do Adolescente
Fernandes Figueira, como parte dos
requisitos para a obtenção do título de Mestre
em Ciências.

Orientador: Zilton Faria Meira de Vasconcelos
Coorientador: Arnaldo Prata-Barbosa

Rio de Janeiro

Julho de 2022

CIP - Catalogação na Publicação

Reis, Bárbara.

Análise de Variantes Genéticas Patogênicas na Síndrome Inflamatória Multissistêmica Pediátrica / Bárbara Reis. - Rio de Janeiro, 2022.
87 f.

Dissertação (Mestrado Acadêmico em Pesquisa Aplicada à Saúde da Criança e da Mulher) - Instituto Nacional de Saúde da Mulher, da Criança e do Adolescente Fernandes Figueira, Rio de Janeiro - RJ, 2022.

Orientador: Zilton Vasconcelos.

Co-orientador: Arnaldo Prata-Barbosa.

Bibliografia: f. 54-61

1. Síndrome Inflamatória Multissistêmica na Criança. 2. Infecções por Coronavirus. 3. Síndrome de Linfonodos Mucocutâneos. 4. Doença de Kawasaki. 5. Sequenciamento Completo do Exoma. I. Título.

Dedicatória

Dedico esta dissertação de mestrado aos meus pais, Jussara e Orlando, ao meu irmão, Lucas e à minha esposa, Camila, por compreenderem a minha ausência, entenderem meus momentos de ansiedade e inquietude, além de serem porto seguro e colo nos momentos em que eu precisei.

Agradecimentos

Ao meu orientador, Dr. Zilton Vasconcelos, pela oportunidade de realizar este estudo e por acreditar no meu potencial quando por vezes eu mesma duvidei. Agradeço também pelo apoio e ensinamentos desde o momento que nos conhecemos.

Ao meu co-orientador, Dr. Arnaldo Prata-Barbosa, obrigada pela disponibilidade em me orientar com toda sua experiência acadêmica e por me confiar um dos braços deste projeto tão importante.

Aos membros da banca, pela participação e sugestões que engrandeceram este trabalho.

A querida amiga, Flavia Carvalho, agradeço por todo o suporte ao longo desses vários meses, você me deu força e se dispôs a me ajudar sempre que foi preciso, sendo imprescindível para que eu tivesse a tranquilidade necessária para concluir esse projeto.

Aos colegas dos centros participantes por se disponibilizarem a coletar amostras de sangue e dados dos pacientes deste projeto.

A equipe do laboratório por todo o suporte e paciência oferecido ao longo dos 2 anos deste projeto, me auxiliando em tudo o que foi necessário.

Aos excelentíssimos membros da banca, muito obrigada pela disponibilidade, dedicação e orientações que engrandeceram este projeto.

Aos professores da Pós-Graduação, colegas de curso e membros da secretaria acadêmica, agradeço a participação de cada um de vocês na minha formação, possibilitando este trabalho.

Lista de Siglas e Abreviaturas

BNP: do inglês, Brain Natriuretic Peptide

COVID-19: do inglês, *Coronavirus Disease 2019*

DK: Doença de Kawasaki

EII: Erros Inatos da Imunidade

ELISA: do inglês, *Enzyme-linked Immunosorbent Assay*

EUA: Estados Unidos da América

GO: do inglês, *Gene Ontology*

HLA: do inglês, Human Leukocyte Antigen

IFN: Interferon

LES: Lúpus Eritematoso Sistêmico

LHH: Linfocitose Hemofagocítica

MIS-C: do inglês, *Multisystem Inflammatory Syndrome in Children*

OMS: Organização Mundial de Saúde

PIMS-TS: do inglês, *Paediatric Inflammatory Multisystem Syndrome Temporally Associated with Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2*

RT-PCR: do inglês, *Reverse Transcription Polymerase Chain Reaction*

SARS-CoV-2: do inglês, *Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus-2*

SCT: do inglês, *Stem Cell Transplantation*

SIM-P: Síndrome Inflamatória Multissistêmica Pediátrica

SNP: do inglês, *Single Nucleotide Polymorphism*

VHS: Velocidade de Hemossedimentação

VUS: do inglês, *Variante of Uncertain Significance*

Resumo

Introdução. Alguns meses após o início da pandemia de COVID-19, houve o surgimento de uma nova síndrome que acomete crianças e adolescentes. Suas manifestações clínicas são potencialmente graves e se assemelham à doença de Kawasaki, sendo caracterizadas por resposta inflamatória exacerbada e acometimento de múltiplos órgãos. Esse fenótipo recebeu o nome de síndrome inflamatória multissistêmica pediátrica (SIM-P). Apesar do grande número de publicações sobre a resposta imune de pacientes com SIM-P nos meses que se seguiram, permanecem obscuros os fatores determinantes na evolução destes pacientes. Estas respostas podem residir, pelo menos em parte, na genética. Especula-se que pelo menos uma parte dos pacientes com SIM-P possa ter um algum Erro Inato da Imunidade (EII) subjacente, seja de origem monogênica, digênica ou mesmo oligogênica. **Objetivo.** Identificar pacientes que apresentem o fenótipo da SIM-P, descrever suas manifestações clínicas, exames laboratoriais e evolução, além de buscar variantes genéticas patogênicas e provavelmente patogênicas que possam estar relacionadas ao fenótipo através do sequenciamento de exoma completo. **Metodologia.** Estudo observacional, descritivo, do tipo série de casos, longitudinal (retrospectivo e prospectivo) e multicêntrico. Foi realizada revisão de prontuário médico, além de exames laboratoriais e de imagem. Foram coletadas amostras de sangue dos pacientes participantes para realização de sequenciamento de exoma. Durante a análise das variantes genéticas encontradas, foram consideradas a frequência alélica, preditores para avaliação da patogenicidade das variantes e a relevância clínica das mesmas. **Resultados.** Um total de 29 pacientes foram incluídos, a mediana de idade foi de 6 anos, a maioria dos pacientes eram do sexo feminino (62%) e apenas 10% apresentavam comorbidades, sendo a asma a mais comum (7%). Os pacientes apresentaram uma mediana de 6 dias de febre e o fenótipo clínico mais frequente foi disfunção cardíaca aguda (48,1%) seguido de pacientes com manifestações Kawasaki-like (33,3%). Foram identificados 16 pacientes com variantes patogênicas ou provavelmente patogênicas. Nesses casos, um total de 22 variantes foram identificadas em 11 genes diferentes: *BLK*, *CFB*, *ERAP1*, *FCN3*, *INFA21*, *IFIH1*, *MASP2*, *MPO*, *PRF1*, *TNFRSF13B* e *ZFHX3*. **Conclusão.** Dentre os genes identificados, há uma predominância de genes relacionados ao sistema complemento, a resposta à infecção viral e a função das células B, todas vias importantes na infecção pelo SARS-CoV-2. Para melhor compreender quais são os fatores determinantes desta doença, são necessárias outras estratégias de busca de variantes, coortes maiores, estudos com controles saudáveis e outras formas de investigação como análise de HLA, proteômica e RNAseq.

Palavras-chave: Síndrome Inflamatória Multissistêmica na Criança; Síndrome Inflamatória Multissistêmica Pediátrica; Infecções por Coronavírus; Síndrome de Linfonodos Mucocutâneos; Doença de Kawasaki; Sequenciamento Completo do Exoma.

Abstract

Introduction. A few months after the beginning of the COVID-19 pandemic, there was the emergence of a new syndrome that affects children and adolescents. Its clinical manifestations are potentially severe and resemble Kawasaki's disease, being characterized by an exacerbated inflammatory response and involvement of multiple organs. This phenotype was named multisystem inflammatory syndrome in children (MIS-C). Despite the large number of publications on MIS-C patients' immune response in the months that followed, the determining factors in the evolution of these patients remain elusive. Answers may lie, at least in part, in genetics. It is speculated that at least a part of MIS-C patients may have some underlying innate error of immunity (IEI), whether of monogenic, digenic or even oligogenic origin. **Goal.** Identify patients who present the clinical phenotype of SIM-P, describe their clinical manifestations, laboratory tests and evolution, in addition to search for pathogenic and likely pathogenic genetic variants that may be related to the phenotype through whole exome sequencing. **Methodology.** Observational, descriptive, case series, longitudinal (retrospective and prospective) and multicenter study. A review of medical records was performed, in addition to laboratory and imaging tests. Blood samples were collected from participating patients for exome sequencing. During the analysis of the genetic variants found, the allele frequency, predictors for evaluating the pathogenicity of the variants and their clinical relevance were considered. **Results.** A total of 29 patients were included, the median age was 6 years, most patients were female (62%) and only 10% had comorbidities, with asthma being the most common (7%). Patients had a median of 6 days of fever and the most frequent clinical phenotype was acute cardiac dysfunction (48%) followed by patients with Kawasaki-like manifestations (33%). Sixteen patients with pathogenic or likely pathogenic variants were identified. In these cases, a total of 22 variants were identified in 11 different genes: *BLK*, *CFB*, *ERAP1*, *FCN3*, *INFA21*, *IFIH1*, *MASP2*, *MPO*, *PRF1*, *TNFRSF13B* e *ZFX3*. **Conclusion.** Among the genes identified, there is a predominance of genes related to the complement system, response to viral infection and the B cell function, all important pathways in SARS-CoV-2 infection. To better understand what are the determining factors of this disease, other strategies are needed to search for variants, larger cohorts, studies with healthy controls and other forms of investigation such as analysis of HLA, proteomics and RNAseq.

Keywords: Multisystem Inflammatory Syndrome in Children; Pediatric Inflammatory Multisystem Syndrome; Coronavirus Infection; Mucocutaneous Lymph Node Syndrome; Kawasaki Disease; Whole Exome Sequencing.

Sumário

1. Introdução	10
2. Justificativa.....	12
3. Objetivos	13
3.1. Objetivo Geral	13
3.2. Objetivos Específicos.....	13
4. Referencial Teórico	14
4.1. COVID-19	14
4.2. Crianças e COVID-19	15
4.3. Doença de Kawasaki relacionada ao SARS-CoV-2	15
4.4. Síndrome Inflamatória Multissistêmica Pediátrica	16
4.5. Imunologia da SIM-P	21
4.6. Fatores Genéticos.....	22
5. Hipótese	25
6. Metodologia.....	26
6.1. Desenho do Estudo	26
6.2. Local do Estudo	26
6.3. População do Estudo.....	27
6.4. Critérios de Inclusão	27
6.5. Critérios de Exclusão	27
6.6. Descrição do Estudo.....	28
6.7. Coleta de Dados	28
6.7.1. Dados Retrospectivos	28
6.7.2. Dados Prospectivos	28
6.8. Análise dos Dados	29
6.9. Sequenciamento de Exoma Total e Análise de Variantes Genéticas.....	29
6.9.1. Preparação do DNA Genômico.....	29
6.9.2. Preparação da Biblioteca	30
6.9.3. Análise das Variantes.....	30
6.9.4. Análise de Enriquecimento Funcional	31
6.10. Aspectos Éticos	32

7.	Resultados	33
7.1.	Dados Demográficos, Clínicos e Laboratoriais.....	33
7.2.	Genes associados a erros inatos da imunidade	37
7.2.1.	Complement Factor B (CFB).....	37
7.2.2.	Ficolin 3 (FCN3)	37
7.2.3.	Interferon Induced With Helicase C Domain 1 (IFIH1).....	38
7.2.4.	MBL Associated Serine Protease 2 (MASP2).....	38
7.2.5.	Perforin 1 (PRF1)	38
7.2.6.	TNF Receptor Superfamily Member 13B (TNFRSF13B).....	39
7.3.	Genes associados a doença de Kawasaki	39
7.3.1.	B Lymphocyte Kinase (BLK)	39
7.3.2.	Endoplasmic Reticulum Aminopeptidase 1 (ERAP1).....	39
7.3.3.	Myeloperoxidase (MPO).....	39
7.3.4.	Zinc Finger Homeobox 3 (ZFHX3)	40
7.4.1.	Interferon Alpha-21 (IFNA21).....	40
8.	Discussão.....	42
8.1.	Sequenciamento Genético e SIM-P.....	43
8.2.	Sequenciamento Genético e SIM-A.....	44
8.3.	HLA e SIM-P	45
8.4.	Análise de Enriquecimento Funcional.....	45
8.4.1.	Sistema Complemento	46
8.4.2.	Resposta à Infecção Viral	47
8.4.3.	Resposta Imune Humoral.....	50
8.5.	Envolvimento de Fatores Genéticos na SIM-P	51
9.	Conclusões	52
10.	Referências Bibliográficas	54
11.	Anexos.....	62
	Anexo 1: Definição de caso Center of Disease Control and Prevention (CDC) adaptado para o português.....	62
	Anexo 2: TCLE 1	64
	Anexo 3: TCLE 2 (seguimento)	68
	Anexo 4: TALE.....	72
	Anexo 5: Painéis de genes avaliados.....	75
	Anexo 6: Parecer Consubstanciado do CEP	77

1. Introdução

Ao final do ano de 2019, o mundo assistiu o início da pandemia da COVID-19 (*“coronavirus disease 2019”*), que teve seu início em Wuhan, na China. Inicialmente se observou um impacto muito maior em adultos com mais de 60 anos e pacientes com comorbidades, sendo descrito que as crianças apresentariam em sua maioria quadros leves ou assintomáticos (1). Em maio de 2020, o Royal College of Paediatrics and Child Health Care (Reino Unido) emitiu um alerta sobre um novo fenótipo clínico apresentado por crianças e adolescentes, possivelmente associado ao SARS-CoV-2 (*“severe acute respiratory syndrome coronavirus-2”*), agente etiológico da COVID-19 (2). As manifestações clínicas eram potencialmente graves e se assemelhavam a doença de Kawasaki (DK), linfocitose hemofagocítica (LHH) e síndrome do choque tóxico (SCT), sendo caracterizadas por resposta inflamatória exacerbada e acometimento de múltiplos órgãos. Esse fenótipo recebeu, dentre várias designações, o nome de síndrome inflamatória multissistêmica pediátrica (SIM-P) (3). Nos meses que se seguiram, publicações de vários países passaram a melhor definir esta apresentação clínica, no entanto ainda não se sabe a real prevalência desta doença ou sua fisiopatologia (4–7). Aos poucos, vem sendo investigada a resposta imune de pacientes com COVID-19 grave e com SIM-P, resultando em novas informações sobre o quadro hiperinflamatório que marca as duas doenças. Estudos comparando crianças diagnosticadas com DK antes do início da pandemia, crianças com COVID-19 leve, crianças com SIM-P e adultos com COVID-19 grave, têm sido especialmente úteis no sentido de buscar elementos implicados na fisiopatologia destas doenças. Estes estudos têm

auxiliado o entendimento não apenas do que estas doenças têm em comum, mas também quais são suas diferenças mais marcantes, contribuindo com o manejo terapêutico no futuro (8,9). De qualquer forma, permanecem obscuros os fatores determinantes na evolução destes pacientes e as respostas podem residir, pelo menos em parte, na genética, o que já foi demonstrado principalmente em adultos com COVID-19 grave (10–12).

2. Justificativa

Dados de centros de controle de doenças dos países afetados pela pandemia do COVID-19 apontam para uma menor incidência de casos graves entre pacientes pediátricos (13). No entanto, estudos mais recentes demonstraram um fenótipo clínico potencialmente grave em associação ao vírus SARS-CoV-2 nesta faixa etária, denominado síndrome inflamatória multissistêmica pediátrica (SIM-P), que pode se apresentar como sintomas *Kawasaki-like* e até choque cardiogênico, com necessidade de tratamento intensivo (4,5,14).

É sabida a existência de variantes genéticas diretamente relacionadas a quadros graves da COVID-19. Zhang e colaboradores (10), van der Made e colaboradores (12) e Solanich e colaboradores (15) identificaram adultos jovens portadores de variantes relacionadas à via de sinalização dos interferons do tipo I, importantes no controle das doenças virais.

No entanto, dados genéticos em pacientes com SIM-P ainda são escassos na literatura. Considerando o desconhecimento de evidências suficientes para revelar toda a natureza da infecção pelo SARS-CoV-2 e suas consequências, visamos buscar variantes genéticas que possam estar relacionadas ao desenvolvimento da SIM-P, com potencial impacto na predição de doença grave. Isso pode resultar em tratamento precoce e direcionado, levando a menor morbimortalidade e otimização dos recursos de saúde.

3. Objetivos

3.1. Objetivo Geral

Descrever as características clínicas e laboratoriais de pacientes com síndrome inflamatória multissistêmica pediátrica no Brasil, além de pesquisar variantes genéticas que possam estar relacionadas ao desenvolvimento da doença.

3.2. Objetivos Específicos

- Descrever as características demográficas dos pacientes acometidos pela síndrome inflamatória multissistêmica pediátrica;
- Descrever os achados clínico-laboratoriais que levaram a suspeita diagnóstica de SIM-P;
- Descrever aspectos clínicos e laboratoriais desses pacientes e seus desfechos;
- Pesquisar variantes genéticas que possam estar envolvidas na evolução do fenótipo, descrevendo os achados;
- Analisar as vias genéticas e processos biológicos possivelmente envolvidos na patogênese da síndrome a partir das variantes encontradas.

4. Referencial Teórico

4.1. COVID-19

Em 8 de dezembro de 2019 se iniciaram os sintomas do primeiro paciente com a doença que hoje é conhecida como COVID-19 (*coronavirus disease 2019*). Inicialmente descrita como uma pneumonia de etiologia desconhecida acometendo moradores da cidade de Wuhan (Província de Hubei, China), menos de 8 semanas após o primeiro caso já havia relatos da doença em pelo menos 19 países (16). A Organização Mundial de Saúde (OMS) foi notificada sobre a doença em 31 de dezembro de 2019 e em 05 de janeiro de 2020, foi feito o primeiro alerta sobre a COVID-19 (17). Seu agente etiológico, um RNA vírus do gênero Beta Coronavírus foi identificado em 07 de janeiro de 2020 e recebeu a denominação de *severe acute respiratory syndrome coronavirus-2*, ou SARS-CoV-2. Os primeiros relatos eram de uma doença altamente contagiosa com evolução mais grave em idosos e pessoas com comorbidades, sendo citados pacientes com doença cardiovascular, diabetes, doença pulmonar crônica e câncer como grupos de risco (18).

Em adultos, a pneumonia parece ser a manifestação grave mais frequente, sendo caracterizada inicialmente por febre, tosse, dispneia e infiltrado pulmonar bilateral. As manifestações clínicas mais comuns são sintomas catarrais leves e inespecíficos, como tosse e coriza, além de diarreia, mialgia e alterações de paladar e olfato (19,20). Pacientes que inicialmente não apresentaram sintomas graves evoluem com piora dos sintomas após cerca de uma semana do início do quadro, sendo descritas complicações como insuficiência respiratória,

complicações cardíacas, como arritmias, choque e lesão miocárdica, eventos tromboembólicos, estado hiperinflamatório e infecções secundárias (19–21).

4.2. Crianças e COVID-19

A faixa etária pediátrica parecia poupada, sendo a grande minoria dos casos identificados, além de ser infrequente a necessidade de hospitalização (1,13,22). As manifestações clínicas iniciais são semelhantes às relatadas nos adultos, variando em frequência entre as faixas etárias. Os sintomas gastrointestinais são mais frequentes em crianças e podem estar presentes mesmo na ausência de sintomas catarrais (14,23–25). Questões como a capacidade das crianças de transmitir o vírus também foram levantadas e as escolas foram fechadas em todo o mundo, trazendo consequências negativas para a saúde mental e física das crianças (26,27). Algumas hipóteses foram levantadas sobre o motivo pelo qual a COVID-19 parece acometer de forma mais leve as crianças, sendo a principal as diferenças qualitativas entre a resposta imune de crianças e adultos, sendo a primeira mais rápida e robusta, especialmente no epitélio nasal, auxiliando no controle mais da infecção de forma mais efetiva (28).

4.3. Doença de Kawasaki relacionada ao SARS-CoV-2

No início de abril de 2020, houveram relatos de crianças infectadas pelo novo coronavírus que evoluíram com DK (7,29–31), uma das vasculites mais comuns em crianças (32). A doença é caracterizada por sintomas como febre, exantema, conjuntivite não purulenta e mucosite, e tem como principal sequela o aneurisma de artérias coronárias. Além de susceptibilidade genética (33–37), gatilhos infecciosos são sugeridos na literatura como causa da doença (38,39).

No entanto, nenhum agente infeccioso específico havia sido associado de forma tão consistente à doença anteriormente. Ao longo do mês de abril de 2020, surgiram relatos nos Estados Unidos da América (EUA) e na Europa, especialmente no Reino Unido, sobre crianças com quadros clínicos graves e hiperinflamatórios, além de acometimento de múltiplos órgãos e características comuns a DK, LHH e SCT, que pareciam estar temporalmente associadas a infecção pelo SARS-CoV-2 (14,40–42).

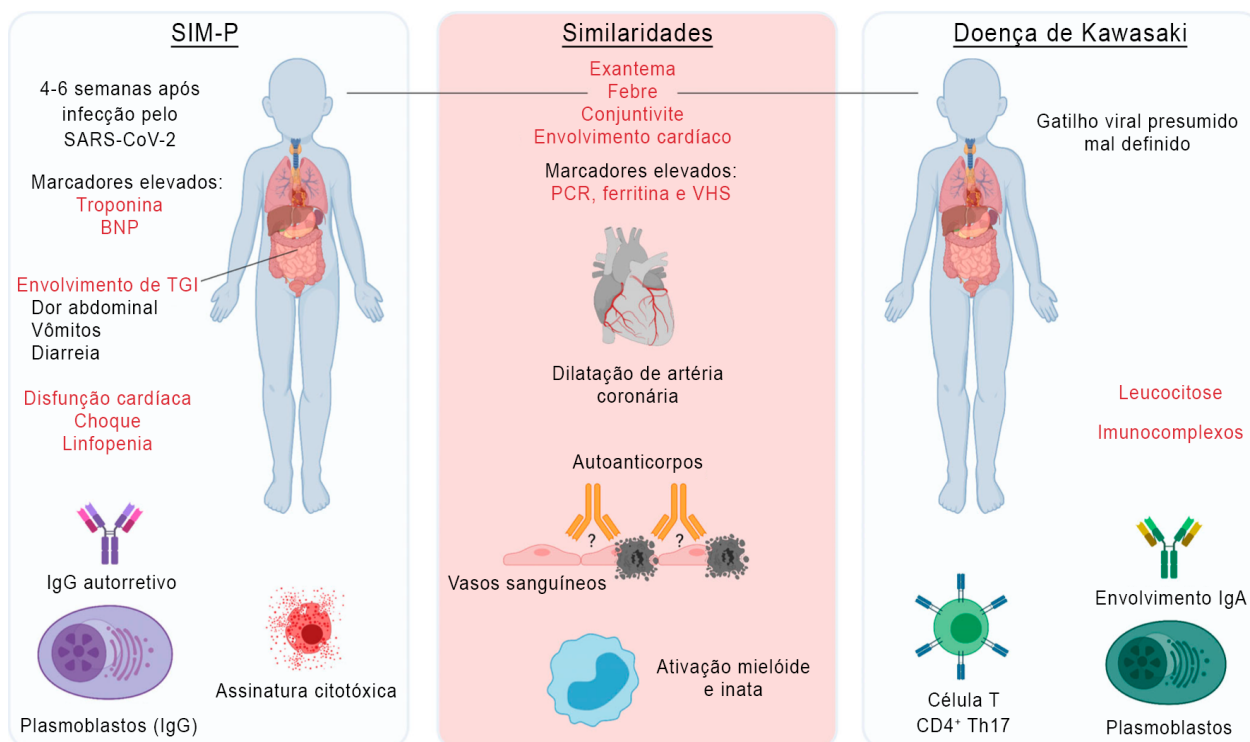
4.4. Síndrome Inflamatória Multissistêmica Pediátrica

Em 1º de maio de 2020, o Royal College of Paediatrics and Child Health Care (Reino Unido), publicou uma nota (43) informando que especialistas afiliados alertavam sobre uma síndrome inflamatória que acometeu um pequeno número de crianças no Reino Unido e em outros países. A doença foi nomeada como síndrome inflamatória multissistêmica pediátrica temporalmente associada a infecção pelo SARS-CoV-2 (PIMS-TS), sendo publicado na mesma data uma diretriz sobre a doença com critérios para definição de caso pela instituição referida (2). No mesmo mês, a Assessoria de Saúde do Centro de Controle e Prevenção de Doenças (EUA) publicou um alerta sobre o que parecia ser a mesma patologia, identificando-a como síndrome inflamatória multissistêmica em crianças (MIS-C), com sua própria definição de caso suspeito (44).

No Brasil, após alerta da Sociedade Brasileira de Pediatria (45) e do Ministério da Saúde (3), a doença passou a ser conhecida como síndrome inflamatória multissistêmica pediátrica (SIM-P).

Nas semanas e meses que se seguiram, uma grande quantidade de artigos foi publicada relatando casos da doença na tentativa de trazer luz à sua fisiopatologia, manifestações clínicas e tratamento (4–8,14,29–31,41,46,47).

Logo ficou claro que, apesar dos aspectos clínicos comuns, a SIM-P tratava-se de uma patologia diferente da DK pois havia divergências importantes (**Figura 1**). A DK foi descrita por um pediatra japonês e está ligada a polimorfismos presentes especialmente em indivíduos de ascendência asiática, sendo muito comum no Japão e em outros países do Leste da Ásia. No entanto, inicialmente não foram relatados casos de SIM-P na China e apenas uma minoria dos casos de SIM-P parece ocorrer em pacientes asiáticos (4,8). As diversas coortes de SIM-P mostram um maior número de casos em negros e hispânicos (4,5,40). Além disso, observou-se que os sintomas gastrointestinais estavam presentes em grande parte dos pacientes com SIM-P, porém estes sintomas não são frequentes na DK (8) (**Figura 1**). O acometimento cardíaco, uma marca de ambas as patologias, parece diferir em relação a sua natureza, sendo comum no espectro de manifestações possíveis da SIM-P choque circulatório com necessidade de aminas vasoativas, especialmente em crianças mais velhas e adolescentes (5). Este envolvimento cardíaco agudo ocorre em apenas 5% dos pacientes com DK (48). Em contrapartida, uma parcela dos pacientes com SIM-P pode evoluir com imagem aneurismática em artérias coronárias, uma característica comum na DK (**Figura 1**). Outro dado interessante é em relação à faixa etária dos pacientes, a DK é conhecida como uma patologia que acomete crianças pequenas, cerca de 90% têm menos de 5 anos de idade (49), com média em torno de 2 anos de idade (8). SIM-P acomete crianças e adolescentes de várias idades, apresentando-se de forma mais grave em crianças maiores e adolescentes (8).



Fonte: Sancho-Shimizu e colaboradores, 2021 (adaptado)

Figura 1 - SIM-P x Doença de Kawasaki. Diferenças e similaridades entre SIM-P e Doença de Kawasaki com relação à clínica, alterações laboratoriais e fisiopatologia.

Ainda não há clareza sobre a real incidência da SIM-P, no entanto os dados encontrados através da maior coorte sobre a doença (1.733 pacientes dos EUA), sugerem uma incidência cumulativa de 2,1 pacientes para cada 100.000 pessoas com menos de 21 anos (dados coletados entre março de 2020 e janeiro de 2021). De qualquer forma, houve grande variação entre os diferentes estados americanos (0,2-6,3). Neste mesmo trabalho, a mortalidade foi estimada em 1,4% (50).

A grande maioria das crianças que recebem diagnóstico de SIM-P tem positividade para SARS-CoV-2 em testes sorológicos (ex.: *enzyme-linked immunosorbent assay* - ELISA), com apenas cerca de um terço dos pacientes com RT-PCR (*reverse transcription polymerase chain reaction*) identificando

RNA do vírus, o que sugere que a doença trata-se de uma complicação da infecção pelo SARS-CoV-2 (51). Em diversos países ficou claro um intervalo de tempo que variou de 4 a 6 semanas na maioria dos trabalhos (5,6) entre o pico de casos de COVID-19 e o pico de casos de SIM-P. Estes dados levaram à hipótese de que a doença não é mediada de forma direta pelo vírus, coincidindo com o momento no qual há o desenvolvimento da imunidade adquirida contra o SARS-CoV-2. Dentro deste contexto, foram criadas teorias sobre a fisiopatologia da doença, sendo uma das mais aceitas a formação e depósito de imunocomplexos, que está bem documentada na DK, podendo mediar lesão vascular através de ativação da resposta inflamatória. Esta hipótese é sustentada pelo fato de algumas variantes genéticas relacionadas a DK ocorrerem em genes envolvidos na produção de anticorpos e remoção de imunocomplexos da circulação (52). Há relatos de maior predisposição a DK em crianças que apresentam variantes em genes que regulam as respostas dos linfócitos T e B (37), especulando-se pela semelhança entre as duas doenças, que possa haver a mesma relação nos casos de SIM-P. Outras linhas de raciocínio envolvem a presença de autoanticorpos e ativação celular a partir de sequências virais com características de superantígeno (47,52–54).

Clinicamente, a maior parte dos pacientes se apresenta com febre e sintomas gastrointestinais, tais como dor abdominal, vômitos e diarreia, além de manifestações clínicas da DK em maior ou menor grau, como *rash* cutâneo, conjuntivite bulbar bilateral não-exsudativa, alterações nas extremidades (edema, descamação periungueal), linfadenopatia cervical unilateral e mucosite (língua em morango, lábios vermelhos e rachados) (**Figura 1**). Crianças com menos de 5 anos tendem a apresentar um quadro clínico mais semelhante a DK

completa (8,14), enquanto crianças maiores e adolescentes, usualmente apresentam apenas algumas manifestações da doença, porém com envolvimento cardíaco mais importante, além do potencial envolvimento de múltiplos órgãos, cursando com citopenias, insuficiência renal, crises convulsivas, entre outros (5,55).

As alterações laboratoriais mais frequentes são anemia, leucocitose com neutrofilia e linfopenia, além de plaquetopenia. Hipoalbuminemia, coagulopatia (alterações de coagulograma, fibrinogênio e d-dímero), aumento de transaminases e alteração em ecocardiograma e marcadores miocárdicos, como troponina e BNP (*brain natriuretic peptide*) também estão bem descritos na literatura. O quadro é marcado por elevação acentuada de provas inflamatórias como proteína c reativa (PCR), velocidade de hemossedimentação (VHS), ferritina e procalcitonina (5,14,55).

Nos meses seguintes foram descritos casos semelhantes a SIM-P acometendo adultos. A doença recebeu o nome de síndrome inflamatória multissistêmica no adulto (SIM-A). Os casos começaram a ser identificados em junho de 2020 e parecem ser ainda mais raros do que aqueles envolvendo crianças (56).

O tratamento das duas doenças tem sido amplamente baseado no que é preconizado hoje para a DK e outras doenças inflamatórias, sendo utilizado uma gama de agentes imunomoduladores, como imunoglobulina humana venosa, glicocorticoides, anti-fator de necrose tumoral e inibidores das interleucinas 1 e 6 (52).

4.5. Imunologia da SIM-P

Diversas pesquisas investigando as assinaturas imunológicas de SIM-P e comparando-as com condições semelhantes, principalmente a DK, foram publicadas com o objetivo tanto de aprimorar o diagnóstico e o tratamento quanto de compreender melhor a fisiopatologia de ambas as doenças (8,9,57–60).

Gruber e colaboradores (59) observaram elevação importante de mediadores inflamatórios, presença de monócitos e células dendríticas, assim como linfócitos T e células NK, além de autoanticorpos das classes IgA e IgG contra antígenos endoteliais, de mucosa e do sistema imune. A presença de autoanticorpos neste grupo de pacientes inclusive já havia sido descrita por Consiglio (9) e colaboradores, que identificou autoanticorpos contra antígenos relacionados à sinalização de células da imunidade, tecido cardíaco e vasos sanguíneos. Ademais, foi demonstrado em neutrófilos e monócitos grande *upregulation* de CD54⁺ e CD64⁺, este último conhecidamente capaz de desencadear importante inflamação e dano tecidual ao interagir com autoanticorpos e imunocomplexos (59).

Ramaswamy (58) e colaboradores complementam estes achados descrevendo redução da expressão de moléculas relacionadas à apresentação de antígenos aos linfócitos T (MHC II e CD86⁺), podendo significar desde uma desregulação da resposta imune inata à inflamação até um defeito genético subjacente envolvendo este processo. Em crianças com SIM-P, foi identificado que as células NK e linfócitos T CD8⁺ apresentam maior expressão de perforinas e granzima A, conhecida inclusive por clivar pro-IL-1, ativando-a e assim contribuindo para a inflamação além de sua função citotóxica. Foi descrito ainda grande proliferação de plasmoblastos, levando à hipótese de serem células

autorreativas secretoras de anticorpos (58). Estas observações vão de encontro aos achados de Gruber e colaboradores, podendo sugerir que uma resposta inflamatória a partir da imunidade inata e uma auto reatividade secundária à infecção pelo SARS-CoV-2 são importantes na fisiopatologia da SIM-P (58,59).

Posteriormente, Syrimi (60) e colaboradores descreveram seus achados comparando pacientes com SIM-P e pacientes com DK com sorologia negativa para SARS-CoV-2 que foram recrutadas no mesmo período. Foram descritos dados dos pacientes com SIM-P antes e após o tratamento imunomodulador. Seus estudos confirmaram os achados anteriores e identificaram sinais de ativação do sistema complemento nos pacientes com SIM-P (níveis elevados de C9 e do complexo C5b-9). O complexo C5b-9 é a via comum do complemento, culminando na formação do complexo de ataque à membrana (MAC), mecanismo que age formando poros nas células sob ataque e levando à lise osmótica das mesmas. Esse processo é um potente gatilho inflamatório, estimulando produção de citocinas a partir de neutrófilos e monócitos. A ativação do sistema complemento já foi relacionado a dano endotelial, podendo pelo menos em parte justificar a frequência de sinais de sintomas de choque em pacientes com SIM-P (60).

Nesse sentido, mecanismos envolvidos na imunidade inata, incluindo o sistema complemento, e desregulação imune relacionada especialmente à apresentação de antígenos e à função de células B são focos de pesquisa para melhor compreensão da fisiopatologia da doença.

4.6. Fatores Genéticos

As manifestações clínicas da COVID-19 variam enormemente, desde infecção silenciosa até doença letal. Em adultos, alguns fatores epidemiológicos

podem aumentar a gravidade da doença, como o sexo masculino e a idade, com quadros mais graves em idosos (61). No entanto, mesmo com a definição de grupos de risco, há grandes diferenças interindividuais no que tange a evolução da doença, o que levou à busca de teorias alternativas. Neste contexto, rapidamente surgiram trabalhos identificando autoanticorpos contra interferon (IFN) do tipo I (11), *locus* gênicos com variantes genéticas raras relacionadas à via dos IFN (10) e polimorfismos de um único nucleotídeo (SNPs) possivelmente em genes como o TLR7 (12,15,62) que podem estar envolvidos em pelo menos uma parcela dos casos graves de COVID-19. Assim como no caso dos adultos que apresentavam a forma mais grave da doença, conhecida como tempestade de citocinas (63), acredita-se que existam fatores subjacentes determinantes na evolução da SIM-P, já que se trata de uma doença rara e heterogênea. Além disso, já se estabeleceu associação genética em doenças com fenótipo semelhante a SIM-P, como a DK e a LHH, o que reforça a necessidade desta linha de investigação na SIM-P.

A forte relação da DK com ascendência asiática, sendo especialmente frequente no Japão (330:100.000) (64), o aumento da incidência da doença em crianças cujos pais tiveram DK e a concordância no risco da doença em gêmeos idênticos são características que fizeram da genética o foco de muitos trabalhos sobre DK (37). Embora não siga um padrão de herança Mendeliano, a susceptibilidade à doença e sua gravidade já foram relacionados a haplótipos de antígeno leucocitário humano (HLA) (65), além de SNPs em diversos genes, como *ERAP1*, *ZFHX3*, *MPO*, *BLK*, *ITPKC*, *CASP3*, *CD40*, *ORAI1* e *FCGR2A* (37,64,66).

Por outro lado, a LHH em sua forma primária ou familiar se apresenta classicamente como doença monogênica de herança autossômica recessiva que se apresenta nos primeiros meses de vida (1 em 50.000 nascidos vivos) e envolve diferentes genes relacionados principalmente à resposta citotóxica de células NK e linfócitos T CD8⁺ (67). No entanto, variantes em heterozigose foram identificadas em diversos adultos na LHH secundária. Os principais gatilhos relacionados neste caso são infecções, incluindo vírus, doenças reumatológicas, como artrite idiopática juvenil e lúpus eritematoso sistêmico (LES), hipersensibilidade a drogas e alguns erros inatos da imunidade, como a síndrome de Chediak-Higashi e a doença granulomatosa crônica (67,68).

Dessa forma, postula-se que pelo menos em parte destes casos, mutações menos penetrantes ou hipomórficas sejam um fator subjacente importante embora não suficiente para desencadear o fenótipo, sendo necessário um segundo insulto pró-inflamatório para tal (68).

Embora ainda seja tema de poucos trabalhos, já existem publicações buscando fatores genéticos em pacientes com SIM-P e SIM-A (69–73). Neste contexto, foram consideradas diferentes linhas de investigação, porém até o momento não há clareza sobre a real participação da genética na SIM-P.

5. Hipótese

Variantes genéticas ainda não identificadas fazem parte da fisiopatologia da síndrome inflamatória multissistêmica pediátrica.

6. Metodologia

6.1. Desenho do Estudo

Trata-se de estudo observacional, descritivo, do tipo série de casos, longitudinal (retrospectivo e prospectivo) e multicêntrico. Este estudo faz parte de um projeto guarda-chuva que avalia crianças com síndrome respiratória aguda grave no contexto da pandemia da COVID-19, coordenado pelo Dr. Arnaldo Prata do Instituto D'Or de Pesquisa com o Instituto Fernandes Figueira como centro co-participante. O projeto se chama "Estudo Multicêntrico de Infecção Respiratória Aguda Grave Durante a Pandemia de COVID-19 em Pacientes Internados em Unidades de Terapia Intensiva Pediátrica Brasileiras".

6.2. Local do Estudo

Participaram deste estudo unidades de terapia intensiva de 10 hospitais, sendo a maior parte deles hospitais da rede privada no estado do Rio de Janeiro. Os centros participantes foram o Instituto Fernandes Figueira (Rio de Janeiro - RJ), Hospital Universitário Pedro Ernesto (Rio de Janeiro - RJ), Hospital Quinta D'or (Rio de Janeiro - RJ), Hospital Real D'or (Rio de Janeiro - RJ), Complexo Hospitalar de Niterói (Niterói - RJ), Hospital Unimed Leste Fluminense (São Gonçalo - RJ), Hospital Alvorada (São Paulo - SP) e Hospital Martagão Gesteira (Salvador - BA).

As análises de sequenciamento genético foram realizadas no Laboratório de Alta Complexidade do Instituto Fernandes Figueira (IFF/Fiocruz).

6.3. População do Estudo

Pacientes entre 0 e 21 anos com diagnóstico de Síndrome Inflamatória Multissistêmica Pediátrica (SIM-P) que estiveram internados nos centros participantes.

6.4. Critérios de Inclusão

Crianças e adolescentes que preencheram a definição de caso do Centro de Controle e Prevenção de Doenças (*Center for Disease Control and Prevention* - CDC): 1) febre > 38,0 °C por \geq 24 h (objetivo ou subjetivo); 2) envolvimento multissistêmico (>2) de órgãos (cardíaco, renal, respiratório, hematológico, gastrointestinal, dermatológico ou neurológico); 3) evidência laboratorial de inflamação, incluindo, mas não se limitando a, um ou mais dos seguintes: valores elevados de proteína C reativa (PCR), velocidade de hemossedimentação (VHS), fibrinogênio, procalcitonina, d-dímero, ferritina, LDH, interleucina 6 (IL-6); neutrófilos elevados, linfócitos reduzidos e albumina baixa; 4) nenhum diagnóstico alternativo plausível; 5) infecção atual ou recente por SARS-CoV-2 diagnosticada por RT-PCR (*reverse transcription polymerase chain reaction*), ou testes sorológicos positivos (IgM, IgG ou IgA), ou exposição a um caso suspeito ou confirmado de COVID-19 dentro de quatro semanas antes do início dos sintomas (**Anexo 1**).

6.5. Critérios de Exclusão

Pacientes que foram submetidos a transfusão sanguínea antes que fosse possível coleta de sangue para o estudo.

6.6. Descrição do Estudo

Os centros participantes cadastraram os dados de seus pacientes que preencheram os critérios de inclusão em formulário eletrônico específico (REDCap - Vanderbilt University, USA). Estes dados foram utilizados como base para as análises clínicas. Além disso, foi coletada amostra de sangue para análises laboratoriais.

6.7. Coleta de Dados

6.7.1. Dados Retrospectivos

Em casos nos quais o paciente já havia recebido alta hospitalar, o paciente e seu responsável foram contactados e convidados a participar da pesquisa. Foi agendada reunião na qual foi apresentado Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE) e Termo de Assentimento Livre e Esclarecido (TALE), quando adequado. Foi realizada coleta de sangue que foi encaminhado ao LACIFF e armazenado em biorrepositório para extração de DNA e sequenciamento de exoma total. Realizada ainda revisão de prontuário médico para preenchimento de formulário eletrônico específico.

6.7.2. Dados Prospectivos

Em casos nos quais o paciente ainda se encontrava internado, o paciente e seu responsável foram abordados durante a internação e convidados a participar da pesquisa. Foi apresentado Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE) e Termo de Assentimento Livre e Esclarecido (TALE), quando adequado. Dados disponíveis em prontuário foram cadastrados em

formulário eletrônico específico. Na alta hospitalar, foi realizada coleta de sangue que foi, da mesma forma, encaminhado ao LACIFF e armazenado em biorrepositório para posterior extração de DNA e sequenciamento de exoma completo, sendo cadastrados dados adicionais específicos de prontuário.

6.8. Análise dos Dados

Os dados foram digitalizados em um banco de dados e os resultados apresentados em forma de gráficos e tabelas. Variáveis categóricas foram descritas como proporções e as variáveis numéricas como média e desvio-padrão, ou como mediana e intervalo interquartilico, dependendo da característica de distribuição.

6.9. Sequenciamento de Exoma Total e Análise de Variantes Genéticas

6.9.1. Preparação do DNA Genômico

Foi coletado sangue periférico de todos os pacientes em tubos de heparina, sendo extraído DNA genômico dos pacientes através dos leucócitos do sangue periférico, utilizando o mini kit *PureLink® Genomic DNA* (Thermo Fisher Scientific), conforme protocolo do fabricante. A concentração de DNA nas amostras foi avaliada por fluorimetria usando o fluorímetro *Invitrogen Qubit® 4* (Thermo Fisher Scientific). As amostras foram armazenadas em biorrepositório a -80 °C até serem utilizadas para o sequenciamento total do exoma.

6.9.2. Preparação da Biblioteca

As bibliotecas de DNA foram preparadas com 50 ng de DNA, sendo inicialmente realizada fragmentação enzimática do material em porções com uma média de 150 pb que foram analisadas através do software *Bioanalyzer* (Agilent). Para a construção das bibliotecas e enriquecimento dos exomas, foi utilizado o kit *Nextera Rapid Capture Exome* (Illumina) de acordo com as recomendações do fabricante. Este kit permite identificar de forma rápida regiões de interesse do genoma humano através de um painel estabelecido. O sequenciamento dos pacientes foi realizado em sistema multiplex, utilizando 16 pacientes por sequenciamento, com o kit de sequenciamento *NextSeq 500/550 high output v.2 300 ciclos* (Illumina), um sistema robusto, rápido e de alto rendimento, conforme as especificações do fabricante.

6.9.3. Análise das Variantes

Foram consideradas variantes preditas como patogênicas (previamente relacionadas de forma consistente à doenças) e provavelmente patogênicas (variantes que resultam em alterações na codificação da proteína, como alterações no quadro de leitura dos códons, *frameshifts*, ou variantes sem sentido, *nonsense*, que apresentam forte predição *in silico* de serem deletérias).

As variantes foram filtradas usando painéis com genes relacionados a diferentes doenças construídos a partir de dados da literatura. Como a fisiopatologia da SIM-P ainda não está clara, foram utilizados painéis com genes relacionados à COVID-19 grave (10,12,15,62), à SIM-P (70–74), à SIM-A (69) e à DK (36,66,75,76), além de genes já relacionados a erros inatos da imunidade.

Para isso, utilizamos a lista de genes da última atualização (dezembro de 2019) da *International Union of Immunological Societies Expert Committee (IUIS) december 2019 Human Inborn Errors of Immunity (77,78) (Anexo 5)*.

Durante a análise das variantes encontradas, foram consideradas a frequência alélica, já que a SIM-P é uma doença rara, utilizando *Exome Aggregation Consortium database (ExAC)*, *1000 Genomes Project database*, *gnomAD* e o *ABraOM*, um arquivo online brasileiro de mutações (<http://abraom.ib.usp.br/>).

Foram considerados ainda, treze preditores para avaliação da patogenicidade das variantes: *CADD*, *BayesDel_addAF*, *DANN*, *DEOGEN2*, *EIGEN*, *FATHMM-MKL*, *LIST-S2*, *M-CAP*, *MVP*, *MutationAssessor*, *MutationTaster*, *SIFT* e *PrimateAI*. A relevância clínica das variantes foi avaliada através do *ClinVar*, *Polymorphism database (dbSNP)* e *Human Gene Mutation Database (HGMD)*. Os resultados encontrados estão representados em forma de tabela.

6.9.4. Análise de Enriquecimento Funcional

Através da análise de enriquecimento do *gene ontology (GO)*, um modelo computacional de sistemas biológicos, foram analisadas as relações funcionais entre os achados genéticos e os processos biológicos (BP) que os enriquecem. Com estas informações e a anotação supervisionada de vias relevantes, foi gerado um gráfico de *Circos* (ferramenta online *Circos Table Viewer v0.63-9*).

6.10. Aspectos Éticos

O projeto guarda-chuva foi submetido ao Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) do Instituto D'Or de Pesquisa e Ensino - IDOR (Instituição Proponente) sob o CAAE nº **30272920.0.1001.5249**, sendo aprovado. O projeto também foi apreciado e aprovado pela Comissão Nacional de Ética em Pesquisa (CONEP), com parecer nº **4.250.094 (anexo 6)**. Cada centro participante avaliou e aprovou o projeto, seja através do seu próprio CEP (quando dispunham do mesmo), através do CEP de outra instituição (centros participantes) ou da própria CONEP (centros co-participantes). Como instituição participante, este projeto foi avaliado e aprovado pelo CEP do Instituto Fernandes Figueira sob o nº **2441/VDP/2020**. Foram resguardados o sigilo e a confidencialidade das informações individuais coletadas, de acordo com os preceitos da Resolução 466/2012 do Conselho Nacional de Saúde (MS), que estabelecem diretrizes e normas regulamentadoras de pesquisa envolvendo seres humanos.

Foi utilizado Termo de Consentimento Livre e Esclarecido devidamente exposto ao responsável pelo paciente e Termo de Assentimento Livre e Esclarecido quando adequado, conforme anexos 2, 3 e 4.

7. Resultados

7.1. Dados Demográficos, Clínicos e Laboratoriais

Vinte e nove pacientes foram incluídos na pesquisa. A mediana da idade dos pacientes foi de 6 (Q1-Q3 = 3-9) anos; 62% dos pacientes eram do sexo feminino; 56% eram brancos e apenas 10% apresentavam comorbidades, sendo a asma a mais comum (7%) (Tabela 1).

Tabela 1 - Dados demográficos e vínculo com SARS-CoV-2

Característica	No.	%
<i>Idade (anos), mediana, IIQ</i>	6	3-9
<i>Raça</i>		
Branca	13	56
Parda	6	26
Preta	4	17
<i>Sexo</i>		
Masculino	11	38
Feminino	18	62
<i>Comorbidades</i>	3	10
Asma	2	7
Desnutrição	1	3
Obesidade	1	3
Doença onco-hematológica	1	3
<i>Fenótipo</i>		
Doença de Kawasaki Incompleta	4	15
Síndrome do Choque Tóxico	1	4

Disfunção Cardíaca Aguda	13	48
Doença Kawasaki-like	9	33
IIQ: intervalo interquartil		
Característica	No.	%
<i>Elo epidemiológico com SARS-CoV-2</i>	15	57
<i>Teste rápido sorológico</i>		
IgM positiva	6/7	85
IgG positiva	5/7	71
<i>RT-PCR para SARS-CoV-2</i>		
SARS-CoV-2 detectado	7/17	41
<i>Sorologia (ELISA)</i>		
IgM positiva	0/4	0
IgA positiva	17/19	89
IgG positiva	16/19	84

A mediana de duração da febre foi de 6 (Q1-Q3 = 6-8) dias e os sintomas mais frequentes foram dor abdominal e *rash* cutâneo (59%), seguidos de conjuntivite (45%) e vômitos (41%). Sinais de choque foram descritos em 83% dos pacientes, sintomas gastrointestinais em 72% e sintomas Kawasaki-like em quase 69% (**Tabela 2**). A maioria dos pacientes apresentou o fenótipo de disfunção cardíaca aguda (48%), seguido pelo fenótipo Kawasaki-like (33%) (**Tabela 1**).

Tabela 2 - Achados clínico-laboratoriais

Achados clínico-laboratoriais	No.	%
<i>Sintomas gastrointestinais</i>	21	72
Dor abdominal	17	59
Diarreia	9	31
Vômitos	12	41
<i>Sintomas respiratórios</i>	5	17
<i>Manifestações Kawasaki-like</i>	20	69
<i>Rash</i> cutâneo	17	59
Conjuntivite	13	45
Mucosite	6	21
Linfadenopatia	6	21
<i>Sinais de choque</i>	24	83
Hipotensão	14	48
Taquicardia	16	55
Enchimento capilar lento	11	38
Palidez cutânea	7	24
Extremidades frias	5	17
Baixo débito urinário	10	34
Acidose metabólica	6	21
Lactato aumentado	4	14
Insuficiência renal aguda	7	24
Lesão hepática	6	21
<i>Oxigenioterapia</i>	10	34

Ventilação mecânica invasiva	8	28
Análise laboratorial		
Marcadores de disfunção cardíaca aumentados	24*	92
Anemia	15	52
Leucocitose ($> 15 \times 10^9/L$)	17	59
Linfopenia ($< 1.5 \times 10^9/L$)	22	76
Trombocitose ($> 450 \times 10^9/L$)	5	17
Trombocitopenia ($< 150 \times 10^9/L$)	17	59
Hipoalbuminemia ($< 3 \text{ g/dL}$)	19	66
Alanina aminotransferase aumentada	15	52

* Apenas 26 pacientes foram testados

Outros achados clínicos	Mediana	IIQ
Febre (dias)	6	6-8
Ventilação mecânica invasiva (dias)	6	4,75-8

IIQ: intervalo interquartil

Nenhum dos pacientes incluídos nesta pesquisa relatava história prévia que pudesse sugerir um erro inato da imunidade, doença autoimune ou autoinflamatória.

Foi identificada história de contato com caso suspeito de COVID-19 em apenas 57% dos casos. A grande maioria dos indivíduos que realizaram testes sorológicos apresentou títulos de IgA positivos para SARS-CoV-2 (89%), havendo IgG positivo em 84% dos pacientes. Um RT-PCR detectável para SARS-CoV-2 foi identificado em 41% (**Tabela 1**).

Em 16 pacientes (55%) foram observadas variantes de interesse, sendo um total de 22 variantes suspeitas em 11 genes diferentes, incluindo *BLK*, *CFB*, *ERAP1*, *FCN3*, *INFA21*, *IFIH1*, *MASP2*, *MPO*, *PRF1*, *TNFRSF13B* e *ZFH3* (Tabela 3).

7.2. Genes associados a erros inatos da imunidade

7.2.1. Complement Factor B (CFB)

Foram identificadas 2 variantes *missense* (a mudança de nucleotídeo gera uma mudança no aminoácido correspondente) localizadas no gene *CFB* em 3 pacientes (pacientes 5, 11 e 12). Os pacientes 5 e 11 compartilham a mesma variante patogênica, uma troca de timina por adenina na posição 26 do c.DNA, o que modifica o aminoácido localizado na posição 9 de uma leucina para uma histidina. O paciente 12 apresenta a deleção de citosina e guanina nas posições 94 e 95 do c.DNA (respectivamente) e inserção dos nucleotídeos timina e adenina nestas posições, sendo predita como provavelmente patogênica por levar a um *stop gain* (geração de um códon de parada de forma prematura).

7.2.2. Ficolin 3 (FCN3)

Nos pacientes 6, 16 e 18 foi identificada a mesma variante patogênica em *FCN3*, na qual ocorre a deleção de uma citosina na posição 349 do c.DNA, ocasionando um *frameshift* (mudança do quadro de leitura), fazendo com que todo o restante da sequência de aminoácidos se altere.

7.2.3. Interferon Induced With Helicase C Domain 1 (IFIH1)

O paciente 4 apresenta uma variante provavelmente patogênica no gene *IFIH1*. A variante está localizada em um sítio de *splicing*. No paciente em questão, houve a troca de uma guanina por uma citosina na primeira posição do íntron 8-9, logo após o fim éxon 8.

7.2.4. MBL Associated Serine Protease 2 (MASP2)

Os pacientes 4 e 17 compartilham uma mesma variante provavelmente patogênica localizada na posição 359 do c.DNA no gene *MASP2*, ocorrendo a troca de uma adenina por uma guanina. Na cadeia de aminoácidos, essa variante faz com que o aminoácido localizado na posição 120 deixe de ser um ácido aspártico e passe a ser uma glicina.

7.2.5. Perforin 1 (PRF1)

No gene *PRF1*, 2 variantes *missense* patogênicas foram identificadas em 4 pacientes. Os pacientes 11 e 19 apresentam uma troca de citosina por timina na posição 272 do c.DNA, enquanto os pacientes 12 e 13 apresentam uma troca de guanina por adenina na posição 11 do c.DNA. A primeira variante gera uma mudança do aminoácido alanina por valina na posição 91 da cadeia de aminoácidos. Já a variante presente nos pacientes 12 e 13 acarreta a troca de uma arginina por uma histidina na posição 4.

7.2.6. TNF Receptor Superfamily Member 13B (TNFRSF13B)

Dois pacientes (15 e 29) apresentam a mesma variante patogênica na posição 204 do c.DNA no gene *TNFRSF13B*, uma duplicação da adenina localizada nesta posição. A mudança gera um *frameshift*.

7.3. Genes associados a doença de Kawasaki

7.3.1. B Lymphocyte Kinase (BLK)

O paciente 2 apresenta duas variantes diferentes no gene *BLK*: um *SNP* na posição 338 do c.DNA, onde se localiza 3-prime UTR, levando a troca de uma timina por uma guanina e outro, uma variante *missense*, na qual ocorre a troca de guanina por uma adenina na posição 211. Esta variante *missense* também foi encontrada no paciente 21.

7.3.2. Endoplasmic Reticulum Aminopeptidase 1 (ERAP1)

O paciente 24 tem uma variante predita como provavelmente patogênica, um *frameshift* no qual há uma deleção de 4 nucleotídeos no gene *ERAP1* (posições 170-173 do c.DNA).

7.3.3. Myeloperoxidase (MPO)

Foi identificada uma variante *missense* patogênica em *MPO* no paciente 21. Neste caso, há troca de uma timina por uma citosina na posição 752 do c.DNA.

7.3.4. Zinc Finger Homeobox 3 (ZFHX3)

O paciente 20 apresenta um *frameshift* predito como provavelmente patogênico em *ZFHX3*. Nesta variante ocorre a deleção dos nucleotídeos 10536 e 10537 do c.DNA.

7.4. Genes associados a SIM-P

7.4.1. Interferon Alpha-21 (IFNA21)

Foi identificado que o paciente 29 apresenta uma variante provavelmente patogênica (*stop gained*) a partir da troca de uma guanina por uma timina na posição 376 do c.DNA.

Tabela 3 - Variantes genéticas identificadas

Paciente	Fenótipo	Gene	Predição	Consequência	Zigosidade	Grupo	Herança	FA
Paciente 2	Disfunção Cardíaca Aguda	BLK BLK	P P	<i>Missense</i> <i>3-prime UTR</i>	Heterozigose Heterozigose	Kawasaki Kawasaki	I I	0.04 0.02
Paciente 4	Disfunção Cardíaca Aguda	IFIH1 MASP2	PP PP	<i>Splice donor</i> <i>Missense</i>	Heterozigose Heterozigose	EII/SIM-P EII	AD AR	0.01 0,04
Paciente 5	Disfunção Cardíaca Aguda	CFB	P	<i>Missense</i>	Heterozigose	EII	AR, AD	0.05
Paciente 6	Kawasaki-like	FCN3	P	<i>Frameshift</i>	Heterozigose	EII	AR	0.02
Paciente 11	Disfunção Cardíaca Aguda	CFB PRF1	P P	<i>Missense</i> <i>Missense</i>	Heterozigose Heterozigose	EII EII/SIM-P	AR, AD AR	0.05 0.04
Paciente 12	Disfunção Cardíaca Aguda	CFB PRF1	PP P	<i>Stop gained</i> <i>Missense</i>	Heterozigose Heterozigose	EII EII/SIM-P	AR, AD AR	I 0,08
Paciente 13	Kawasaki-like	PRF1	P	<i>Missense</i>	Heterozigose	EII/SIM-P	AR	0.08
Paciente 15	Disfunção Cardíaca Aguda	TNFRSF13B	P	<i>Frameshift</i>	Heterozigose	EII	AR, AD	0.005
Paciente 16	Kawasaki-like	FCN3	P	<i>Frameshift</i>	Heterozigose	EII	AR	0.02
Paciente 17	Kawasaki-like	MASP2	PP	<i>Missense</i>	Heterozigose	EII	AR	0.04
Paciente 18	Kawasaki-like	FCN3	P	<i>Frameshift</i>	Heterozigose	EII	AR	0.02
Paciente 19	Disfunção Cardíaca Aguda	PRF1	P	<i>Missense</i>	Heterozigose	EII/SIM-P	AR	0.04
Paciente 20	Kawasaki-like	ZFH3	PP	<i>Frameshift</i>	Heterozigose	Kawasaki	I	I
Paciente 21	Disfunção Cardíaca Aguda	BLK MPO	P P	<i>Missense</i> <i>Missense</i>	Heterozigose Heterozigose	Kawasaki Kawasaki	I I	0.04 0,03
Paciente 24	Kawasaki-like	ERAP1	PP	<i>Frameshift</i>	Heterozigose	Kawasaki/SIM-A	I	0.003
Paciente 29	Kawasaki Incompleto	TNFRSF13B IFNA21	P PP	<i>Frameshift</i> <i>Stop gained</i>	Heterozigose Heterozigose	EII SIM-P	AR, AD I	0.005 0.005

P: variante patogênica; PP: variante provavelmente patogênica; Kawasaki: painel de genes associados a Doença de Kawasaki; EII: painel de genes associados a erros inatos da imunidade; SIM-P: painel de genes associados a SIM-P; SIM-A: painel de genes associados a SIM-A; I: indisponível; AD: herança autossômica dominante; AR: herança autossômica recessiva; FA: frequência alélica.

8. Discussão

Neste estudo foram identificadas variantes patogênicas ou provavelmente patogênicas em 16 pacientes (55%), sendo um total de 22 variantes em 11 genes diferentes, incluindo *BLK*, *CFB*, *ERAP1*, *FCN3*, *INFA21*, *IFIH1*, *MASP2*, *MPO*, *PRF1*, *TNFRSF13B* e *ZFHX3* (**Tabela 3**). Tais achados corroboram a hipótese de que possa haver envolvimento de variantes genéticas na fisiopatologia da SIM-P.

Em agosto de 2021, foi publicada a maior coorte de casos de SIM-P, com 1733 pacientes (50). Os dados de Belay e colaboradores são semelhantes aos encontrados neste estudo no que diz respeito ao sexo dos pacientes, número de dias de febre, prevalência de sinais, sintomas e achados laboratoriais, além da frequência de positividade do teste sorológico e do RT-PCR para SARS-CoV-2, mostrando que trata-se de uma amostra representativa.

Um dado interessante em nossa coorte, é que em apenas 57% dos casos foi identificada história de contato com caso suspeito ou confirmado de COVID-19. É possível que os sinais e sintomas da COVID-19 não tenham sido valorizados pelos contactantes destas crianças ou mesmo que os indivíduos que transmitiram o vírus aos pacientes não tenham informado a estas famílias sobre o diagnóstico da doença.

Embora a fisiopatologia do SIM-P permaneça obscura, várias hipóteses surgiram, incluindo desregulação imunológica, envolvimento de autoanticorpos, potencialização dependente de anticorpos (*antibody-dependent enhancement - ADE*) e ativação imune mediada por superantígenos (9,53,54,58,79).

Existem diversos indícios de que fatores genéticos podem estar envolvidos na patogênese da SIM-P, como o relato de irmãos com manifestações clínicas da SIM-P quase que simultaneamente (80), as semelhanças com a DK e a LHH, nas quais já está estabelecida a participação de fatores genéticos e o fato de ser uma complicação rara da infecção pelo SARS-CoV-2 (33,81,82).

8.1. Sequenciamento Genético e SIM-P

No contexto de busca de fatores genéticos em pacientes com SIM-P, um dos focos tem sido o sequenciamento de exoma ou uso de painéis de genes buscando identificar variantes deletérias em genes relacionados a processos imunes.

Nesse sentido, Chou e colaboradores (71) foram pioneiros, descrevendo a presença de variantes raras nos genes *XIAP*, *CYBB* e *SOCS1* (74) em 3 pacientes com quadro compatível com SIM-P.

Seguindo a mesma linha, Abolhassani e colaboradores (70) identificaram uma variante em homozigose no gene *IFNAR1* em um paciente com diagnóstico de SIM-P que era filho de pais consanguíneos.

De forma semelhante, Vagrecha e colaboradores (72) descreveram variantes em genes relacionados a EII e LHH em 74% dos pacientes com SIM-P que foram avaliados. Um dos genes no qual se identificou variantes de interesse neste estudo, o *PRF1*, também aparece entre os genes de interesse em nossa coorte.

Por fim, Abuhammour e colaboradores, que contavam com 45 crianças com SIM-P e 25 controles, identificaram variantes raras e provavelmente deletérias

em 42% dos pacientes, sendo um total de 16 genes relacionados ao sistema imunológico.

Curiosamente, o artigo em questão descreve duas variantes que também foram identificadas em nossa coorte, uma no gene *IFIH1* (rs35337543), identificada no paciente 4 e uma no gene *IFNA21* (rs1554898129), identificada no paciente 29 (73).

Em conjunto, estes achados estão em concordância com a hipótese de que genes previamente relacionados a processos imunes e, mais especificamente, a EI podem estar por trás das manifestações clínicas da SIM-P.

8.2. Sequenciamento Genético e SIM-A

A investigação de possíveis fatores genéticos na fisiopatologia da SIM-A através do exoma também já foi descrita na literatura. Ronit e colaboradores (69) avaliaram pacientes com a doença e controles saudáveis. Os autores descrevem 12 variantes raras e de significado incerto (VUS), mas potencialmente causadoras de doenças, que foram encontradas em 5 pacientes com diagnóstico de SIM-A. Os achados foram divididos nos seguintes grupos de genes: relacionados à autofagia (*LGALS8*, *TECPR1*), relacionados a doença de Kawasaki (*PEAR1*, *ERAP1*), fatores de restrição viral (*PLIN3*, *EXOSC5*, *RNASE2*) e genes envolvidos na respostas imunes (*ERAP1*, *SIGLEC15*, *GAB2*, *GOLGA4*, *SNX3*). Uma variante no gene *ERAP1* também foi identificada em um dos pacientes de nossa coorte (paciente 24), fazendo parte também do painel de genes relacionados à DK.

8.3. HLA e SIM-P

Outra estratégia utilizada na investigação de crianças e adolescentes com SIM-P, foi a avaliação da associação da doença com alelos HLA específicos em 2 coortes de pacientes italianos, sendo observada que a combinação dos alelos HLA-A*02, B*35 e C*04 é mais frequente em paciente com SIM-P grave, reforçando a existência de susceptibilidade genética relacionada à doença (57,83). Um dado interessante é que em nossa coorte foi identificada uma paciente (paciente 4) com esta combinação de alelos e a mesma tem descendência italiana (dados ainda não divulgados).

8.4. Análise de Enriquecimento Funcional

Através da análise de enriquecimento *gene ontology* (GO), um modelo computacional de sistemas biológicos, foram analisadas as relações funcionais entre achados genéticos e os processos biológicos (BP) que os enriquecem. Com estas informações e a anotação supervisionada de vias relevantes, foi gerado um gráfico de Circos (**Figura 2**). As vias que se destacaram foram Sistema Complemento, Imunidade Humoral, Imunidade Inata, Imunidade Adaptativa e Resposta a Infecção Viral.

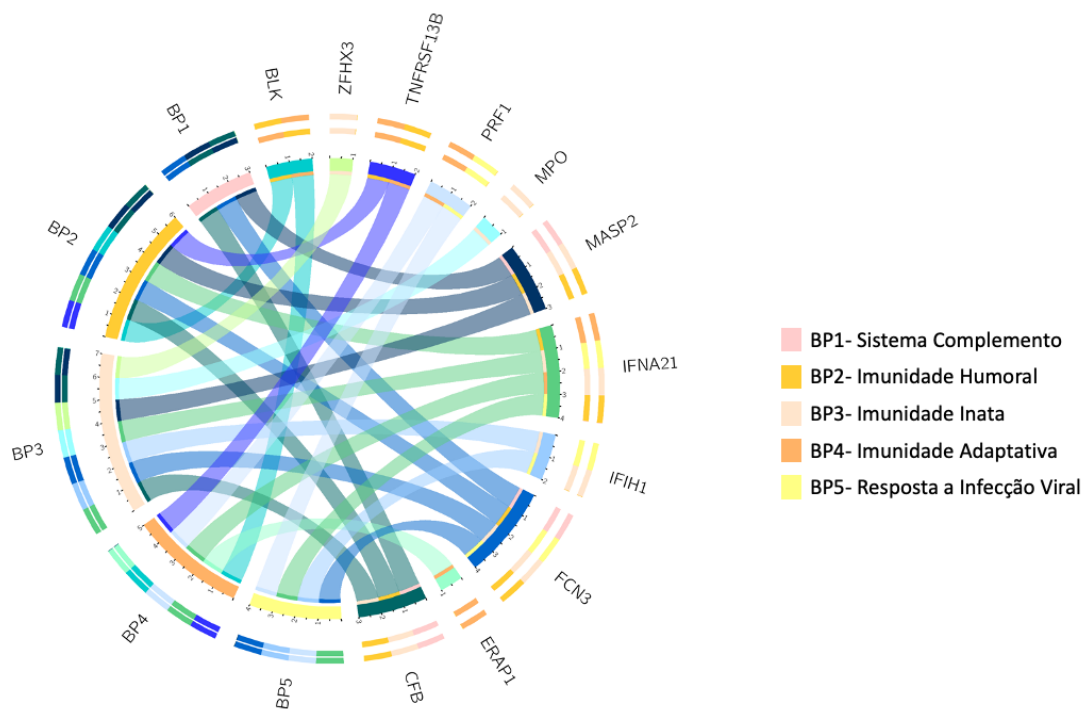


Figura 2 - Análise de Enriquecimento Funcional. Gráfico de Circos ilustrando as relações funcionais entre genes identificados nesta coorte e os processos biológicos (BP) que os enriquecem, além da anotação supervisionada de vias relevantes. O tamanho dos retângulos nos círculos externos é proporcional ao envolvimento dos genes em múltiplas vias. O tamanho dos retângulos que formam o círculo interno representa genes e conjuntos de dados com mais conexões entre si. Cores e números nos círculos externos denotam pleiotropia e associações de gene-BP.

8.4.1. Sistema Complemento

Na COVID-19, o sistema complemento parece ser uma das vias intracelulares mais induzidas na resposta antiviral (84–86). Ademais, Syrimi (60) e colaboradores descreveram níveis significativamente elevados de C9 e do complexo C5b-9 na fase aguda da SIM-P, sugerindo que a ativação do sistema complemento pode ter papel importante nestes pacientes.

Curiosamente, três dos genes de interesse identificados em nossa coorte de paciente estão envolvidos nas vias do complemento: *CFB*, *MASP-2* e *FCN3*. O fator B do complemento, codificado pelo gene *CFB*, parece ser especialmente importante neste contexto, por funcionar como uma C3 convertase da via

alternativa do complemento. Este gene foi inclusive identificado como um dos genes mais induzidos dentro do sistema complemento durante a infecção pelo SARS-CoV-2 (87). Estudos em modelos animais em contexto de infecção pelo SARS-CoV-1 também já descreveram este como um dos genes de uma assinatura patológica que se correlaciona com a letalidade da doença (88).

Por outro lado, a deposição microvascular significativa de *MASP-2* (importante inibidor enzimático da via das lectinas) foi descrita na pele e no pulmão de pacientes com COVID-19 (89). Esta enzima também foi identificada como responsável pela ativação do sistema complemento através da via das lectinas quando em contato direto com a proteína N do SARS-CoV-2, sendo sugerido o inibidor de *MASP-2* como alternativa terapêutica para a COVID-19 grave (86). O *FCN3* codifica um membro da família das ficolinas, um grupo de proteínas que em associação às MASPs estão envolvidas na ativação da via das lectinas. O fenótipo relacionado a deficiência de ficolina 3 parece ser variável, sendo proposto que variantes neste gene possam atuar como modificadoras de doença, podendo aumentar ou reduzir a gravidade de determinadas doenças mas não causá-las diretamente (90).

Apesar de estar claro que o sistema complemento está relacionado com o estado hiperinflamatório que ocorre na COVID-19 e SIM-P, os mecanismos exatos ainda não foram completamente elucidados.

8.4.2. Resposta à Infecção Viral

Outra via relevante a partir dos achados e que está em consonância com a literatura é a via da resposta à infecção viral, tendo como grandes pilares os interferons, as células NK e os linfócitos T citotóxicos. Os primeiros são citocinas

importantes na resposta antiviral, apontadas por vários autores como tendo participação central na imunopatologia da COVID-19 grave (10,11,70,71,91). Os dois últimos atuam de forma similar, através da liberação de grânulos (perforinas e granzimas) capazes de criar poros na superfície de células infectadas pelo vírus, levando à lise osmótica destas, embora as células NK façam parte da imunidade inata e os linfócitos T citotóxicos atuem na imunidade adaptativa.

Tovo e colaboradores (91), investigaram crianças com diversos fenótipos relacionados à infecção pelo SARS-CoV-2, incluindo aqueles com doença leve, os com doença grave e pacientes com SIM-P em comparação com controles saudáveis e sem infecção pelo vírus. Nos pacientes com SIM-P e com doença grave, foi identificada uma redução significativa na expressão de genes estimulados por IFN (*ISGs*) do tipo I, enquanto que nas crianças com COVID-19 leve houve um aumento nesta expressão em comparação com o grupo controle. O mesmo é observado em relação à expressão de IFN do tipo 2 (IFN-gama) e seus *ISGs*. Esses achados vão de encontro aos estudos envolvendo adultos, que ligaram estes achados a uma carga viral persistente e consequente estado hiperinflamatório (92).

Em nossa coorte, foram identificados 2 genes relacionados a ativação dos interferons do tipo 1, *IFIH1* e *IFNA21*.

A proteína codificada por *IFIH1* é conhecida como MDA5, um sensor de RNA viral que ativa o sistema imune inato em direção a uma resposta pró-inflamatória que envolve os interferons. O MDA5 foi identificado como o principal sensor para o SARS-CoV-2, induzindo uma resposta tardia por interferons nas células epiteliais pulmonares (93).

Por tratar-se de uma proteína relacionada a ativação do sistema imunológico, este gene foi implicado em situações de autoimunidade, como manifestações lúpus-like. Há descrição de desenvolvimento de doença inflamatória multissistêmica em modelos animais heterozigotos para variantes em *IFIH1* (94).

Por outro lado, há grande escassez de informações na literatura sobre o gene *IFNA21*. Este gene é um membro do grupo dos genes relacionados ao interferon alfa, um interferon do tipo 1, estando portanto envolvido na defesa antiviral (95).

De forma interessante, as mesmas variantes que identificamos nestes dois genes foram descritas por pesquisadores do Oriente Médio que avaliaram exomas de crianças com SIM-P (73).

No que tange às células NK e linfócitos T citotóxicos, estas parecem ser células relevantes na evolução da SIM-P, havendo ativação das mesmas com um aumento da expressão de perforina e granzima A na SIM-P (58,59). Ademais, variantes em *PRF1*, que codifica a perforina, foram identificadas em 2 dos 22 pacientes jovens internados por COVID-19 grave em estudo conduzido por Cabrera-Marante e colaboradores (96). No grupo de pacientes estudados houveram 3 óbitos, sendo 2 de pacientes portadores da variante em questão. Uma das variantes descritas neste estudo (A91V) também foi identificada em nossa coorte, nos pacientes 11 e 19 (rs35947132). Além disso, outros 2 pacientes (pacientes 12 e 13) apresentam uma outra variante no gene *PRF1* (rs35418374), sendo este o gene no qual identificamos o maior número de variantes dentro da nossa coorte.

Embora a patogenicidade da variante A91V seja controversa por ser relativamente prevalente, foi demonstrado que resulta em proteína de estabilidade reduzida e tráfego anormal, levando a prejuízo significativo na função citotóxica das células NK (96–98). Considerando que os linfócitos T citotóxicos e as células NK são primordiais na defesa contra vírus, é razoável questionar se uma ação efetora subótima destas células não poderia explicar pelo menos em parte a gravidade nos quadros de COVID-19 e SIM-P.

8.4.3. Resposta Imune Humoral

Uma das grandes hipóteses de fisiopatologia da SIM-P envolve a presença de células autorreativas, sendo identificados autoanticorpos contra diferentes tecidos em pacientes com SIM-P (9,58,59). Neste sentido, é possível que haja susceptibilidade genética relacionada à função das células B na patogênese da doença.

Foram identificadas variantes de interesse no gene *BLK*, responsável por mediar a transdução de sinal a partir do receptor das células B, em 2 pacientes de nossa coorte (pacientes 2 e 21), havendo 2 variantes diferentes no exoma do paciente 2 (rs55758736/rs1042695). Variantes em *BLK* foram relacionadas a DK e a outras doenças reumatológicas como LES, nas quais a presença de autoanticorpos contra diversos tecidos é a base da patogênese.

TNFRSF13B, ou TACI, também controla a resposta de células B, estando envolvido na troca de isotipos e homeostase destas células, atuando como um modificador imunológico da diferenciação e sobrevivência de células B (83). A mesma variante patogênica rara (frequência populacional de 0,5%) em *TNFRSF13B* foi identificada nos pacientes 15 e 29 desta coorte (rs72553875),

estando relacionada a imunodeficiência comum variável. Esta doença é um erro inato da imunidade que costuma se apresentar de forma mais tardia, em crianças maiores, adolescentes ou mesmo em adultos, havendo hipogamaglobulinemia e formação de autoanticorpos, com conseqüente quadro de infecção de repetição e manifestações autoimunes.

8.5. Envolvimento de Fatores Genéticos na SIM-P

O fenótipo clínico da SIM-P é variável e foram propostas diversas divisões destes pacientes em subgrupos (46,99,100). Também por isso, especula-se que pelo menos uma parte dos pacientes com SIM-P possa ter um EII subjacente, seja de origem monogênica, digênica ou mesmo oligogênica (82). Dessa forma, estudos genéticos como sequenciamento de todo o genoma ou mesmo do exoma, são importantes para melhor compreensão da SIM-P.

Para melhor compreensão sobre quais são os fatores determinantes no desenvolvimento da SIM-P outras estratégias devem ser empregadas, como investigação genética através da análise de HLA, avaliação da expressão dos genes de interesse utilizando proteômica e busca de vias que possam estar hiper ou hipoativadas, com o uso de RNAseq.

A principal limitação deste estudo é ausência de testes funcionais, necessários para determinar o prejuízo real causado pelas variantes descritas.

9. Conclusões

Esforços estão sendo feitos mundialmente no sentido de compreender a fisiopatologia da doença e qual o real papel da genética na evolução destes pacientes.

Neste estudo, o sequenciamento de exoma e a análise de variantes genéticas identificou mutações em genes que participam de vias importantes na SIM-P, a partir dos conhecimentos já adquiridos pela doença e, de forma interessante, algumas destas variantes se repetem, estando presentes em mais de um paciente, inclusive em estudos diferentes.

Os processos biológicos relacionados aos genes encontrados, embora abrangentes, estão em concordância com alguns dos mais atuais focos de investigação dentro da SIM-P e envolvem diferentes compartimentos do sistema imune.

É interessante notar o gene *IFNA21*, cuja função exata ainda é pouco compreendida, e no qual foi identificada a mesma variante em pacientes do Oriente Médio (80) e em nossa coorte, está envolvido em 4 dos 5 processos biológicos enriquecidos.

Dentre os processos biológicos destacados, é importante ressaltar a Imunidade Inata como aquele envolvido com o maior número dos genes identificados. Sendo uma doença pós-viral, acontecendo com intervalo de semanas após a infecção pelo SARS-CoV-2, seria esperada uma participação maior da imunidade humoral do que da imunidade inata em si. A ativação da imunidade inata como forma de regulação da imunidade humoral pode justificar o destaque desta via.

A SIM-P é uma doença complexa e ainda pouco compreendida. Por se tratar de uma doença rara e acontecer no contexto de um gatilho viral específico, uma grande hipótese é que haja um componente genético envolvido na fisiopatologia da doença. Esta associação ainda não está clara e necessita de mais estudos.

10. Referências Bibliográficas

1. Lu X, Zhang L, Du H, Zhang J, Li YY, Qu J, et al. SARS-CoV-2 Infection in Children. *N Engl J Med*. 2020 Apr 23;382(17):1663–5.
2. Guidance - Paediatric multisystem inflammatory syndrome temporally associated with COVID-19 [Internet]. 2001 [cited 2004 Oct 20]. Available from: <https://www.rcpch.ac.uk/resources/guidance-paediatric-multisystem-inflammatory-syndrome-temporally-associated-covid-19-pims>
3. [No title] [Internet]. [cited 2021 May 17]. Available from: https://www.gov.br/saude/pt-br/media/pdf/2020/outubro/23/boletim_epidemiologico_svs_40.pdf
4. Dufort EM, Koumans EH, Chow EJ, Rosenthal EM, Muse A, Rowlands J, et al. Multisystem Inflammatory Syndrome in Children in New York State. *N Engl J Med*. 2020 Jul 23;383(4):347–58.
5. Feldstein LR, Rose EB, Horwitz SM, Collins JP, Newhams MM, Son MBF, et al. Multisystem Inflammatory Syndrome in U.S. Children and Adolescents. *N Engl J Med*. 2020 Jul 23;383(4):334–46.
6. Belot A, Antona D, Renolleau S, Javouhey E, Hentgen V, Angoulvant F, et al. SARS-CoV-2-related paediatric inflammatory multisystem syndrome, an epidemiological study, France, 1 March to 17 May 2020. *Euro Surveill* [Internet]. 2020 Jun;25(22). Available from: <http://dx.doi.org/10.2807/1560-7917.ES.2020.25.22.2001010>
7. Moraleda C, Serna-Pascual M, Soriano-Arandes A, Simó S, Epalza C, Santos M, et al. Multi-Inflammatory Syndrome in Children related to SARS-CoV-2 in Spain. *Clin Infect Dis* [Internet]. 2020 Jul 25; Available from: <http://dx.doi.org/10.1093/cid/ciaa1042>
8. Pouletty M, Borocco C, Ouldali N, Caseris M, Basmaci R, Lachaume N, et al. Paediatric multisystem inflammatory syndrome temporally associated with SARS-CoV-2 mimicking Kawasaki disease (Kawa-COVID-19): a multicentre cohort. *Ann Rheum Dis*. 2020 Aug;79(8):999–1006.
9. Consiglio CR, Cotugno N, Sardh F, Pou C, Amodio D, Rodriguez L, et al. The Immunology of Multisystem Inflammatory Syndrome in Children with COVID-19. *Cell*. 2020 Nov 12;183(4):968–81.e7.
10. Zhang Q, Bastard P, Liu Z, Le Pen J, Moncada-Velez M, Chen J, et al. Inborn errors of type I IFN immunity in patients with life-threatening COVID-19. *Science* [Internet]. 2020 Oct 23;370(6515). Available from: <http://dx.doi.org/10.1126/science.abd4570>
11. Bastard P, Rosen LB, Zhang Q, Michailidis E, Hoffmann HH, Zhang Y, et al. Autoantibodies against type I IFNs in patients with life-threatening COVID-19. *Science* [Internet]. 2020 Oct 23;370(6515). Available from: <http://dx.doi.org/10.1126/science.abd4585>
12. van der Made CI, Simons A, Schuurs-Hoeijmakers J, van den Heuvel G, Mantere T, Kersten S, et al. Presence of Genetic Variants Among Young Men With Severe COVID-19. *JAMA*. 2020 Aug 18;324(7):663–73.

13. Castagnoli R, Votto M, Licari A, Brambilla I, Bruno R, Perlini S, et al. Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 (SARS-CoV-2) Infection in Children and Adolescents: A Systematic Review. *JAMA Pediatr* [Internet]. 2020 Apr 22; Available from: <http://dx.doi.org/10.1001/jamapediatrics.2020.1467>
14. 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. *J Pediatr* [Internet]. 2020 Nov 9; Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jpeds.2020.10.008>
15. Solanich X, Vargas-Parra G, van der Made CI, Simons A, Schuurs-Hoeijmakers J, Antolí A, et al. Genetic screening for TLR7 variants in young and previously healthy men with severe COVID-19: a case series [Internet]. Available from: <http://dx.doi.org/10.1101/2021.03.14.21252289>
16. WHO. Novel Coronavirus (2019-nCoV) - Situation Report [Internet]. 2020 [cited 2020 Mar 10]. Available from: https://www.who.int/docs/default-source/coronaviruse/situation-reports/20200131-sitrep-11-ncov.pdf?sfvrsn=de7c0f7_4
17. WHO Timeline [Internet]. [cited 2020 Oct 20]. Available from: <https://www.who.int/news-room/detail/27-04-2020-who-timeline---covid-19>
18. Wu Z, McGoogan JM. Characteristics of and Important Lessons From the Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Outbreak in China: Summary of a Report of 72 314 Cases From the Chinese Center for Disease Control and Prevention. *JAMA*. 2020 Apr 7;323(13):1239–42.
19. Wang D, Hu B, Hu C, Zhu F, Liu X, Zhang J, et al. Clinical Characteristics of 138 Hospitalized Patients With 2019 Novel Coronavirus-Infected Pneumonia in Wuhan, China. *JAMA*. 2020 Mar 17;323(11):1061–9.
20. 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. *Lancet*. 2020 Feb 15;395(10223):497–506.
21. Cohen PA, Hall LE, John JN, Rapoport AB. The Early Natural History of SARS-CoV-2 Infection: Clinical Observations From an Urban, Ambulatory COVID-19 Clinic. *Mayo Clin Proc*. 2020 Jun;95(6):1124–6.
22. Stokes EK, Zambrano LD, Anderson KN, Marder EP, Raz KM, El Burai Felix S, et al. Coronavirus Disease 2019 Case Surveillance - United States, January 22-May 30, 2020. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2020 Jun 19;69(24):759–65.
23. Tian Y, Rong L, Nian W, He Y. Review article: gastrointestinal features in COVID-19 and the possibility of faecal transmission. *Aliment Pharmacol Ther*. 2020 May;51(9):843–51.
24. CDC COVID-19 Response Team. Coronavirus Disease 2019 in Children - United States, February 12-April 2, 2020. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2020 Apr 10;69(14):422–6.
25. Zachariah P, Johnson CL, Halabi KC, Ahn D, Sen AI, Fischer A, et al. Epidemiology, Clinical Features, and Disease Severity in Patients With Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) in a Children's Hospital in New York City,

- New York [Internet]. Vol. 174, *JAMA Pediatrics*. 2020. p. e202430. Available from: <http://dx.doi.org/10.1001/jamapediatrics.2020.2430>
26. Wang G, Zhang Y, Zhao J, Zhang J, Jiang F. Mitigate the effects of home confinement on children during the COVID-19 outbreak. *Lancet*. 2020 Mar 21;395(10228):945–7.
 27. Brooks SK, Webster RK, Smith LE, Woodland L, Wessely S, Greenberg N, et al. The psychological impact of quarantine and how to reduce it: rapid review of the evidence. *Lancet*. 2020 Mar 14;395(10227):912–20.
 28. Zimmermann P, Curtis N. Why Does the Severity of COVID-19 Differ With Age?: Understanding the Mechanisms Underlying the Age Gradient in Outcome Following SARS-CoV-2 Infection. *Pediatr Infect Dis J*. 2022 Feb 1;41(2):e36–45.
 29. Jones VG, Mills M, Suarez D, Hogan CA, Yeh D, Segal JB, et al. COVID-19 and Kawasaki Disease: Novel Virus and Novel Case. *Hosp Pediatr*. 2020 Jun;10(6):537–40.
 30. 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. *Lancet*. 2020 Jun 6;395(10239):1771–8.
 31. Cheung EW, Zachariah P, Gorelik M, Boneparth A, Kernie SG, Orange JS, et al. Multisystem Inflammatory Syndrome Related to COVID-19 in Previously Healthy Children and Adolescents in New York City. *JAMA*. 2020 Jul 21;324(3):294–6.
 32. Newburger JW, Burns JC. Kawasaki Syndrome [Internet]. Vol. 7, *Cardiology Clinics*. 1989. p. 453–65. Available from: [http://dx.doi.org/10.1016/s0733-8651\(18\)30448-x](http://dx.doi.org/10.1016/s0733-8651(18)30448-x)
 33. Fujita Y, Nakamura Y, Sakata K, Hara N, Kobayashi M, Nagai M, et al. Kawasaki disease in families. *Pediatrics*. 1989 Oct;84(4):666–9.
 34. Yeung RSM. Kawasaki disease: update on pathogenesis. *Curr Opin Rheumatol*. 2010 Sep;22(5):551–60.
 35. Kuo HC, Yang KD, Juo SHH, Liang CD, Chen WC, Wang YS, et al. ITPKC single nucleotide polymorphism associated with the Kawasaki disease in a Taiwanese population. *PLoS One*. 2011 Apr 14;6(4):e17370.
 36. Burgner D, Davila S, Breunis WB, Ng SB, Li Y, Bonnard C, et al. A genome-wide association study identifies novel and functionally related susceptibility Loci for Kawasaki disease. *PLoS Genet*. 2009 Jan;5(1):e1000319.
 37. Onouchi Y. The genetics of Kawasaki disease. *Int J Rheum Dis*. 2018 Jan;21(1):26–30.
 38. Burns JC, Cayan DR, Tong G, Bainto EV, Turner CL, Shike H, et al. Seasonality and temporal clustering of Kawasaki syndrome. *Epidemiology*. 2005 Mar;16(2):220–5.
 39. Kao AS, Getis A, Brodine S, Burns JC. Spatial and temporal clustering of Kawasaki syndrome cases. *Pediatr Infect Dis J*. 2008 Nov;27(11):981–5.
 40. Riphagen S, Gomez X, Gonzalez-Martinez C, Wilkinson N, Theocharis P.

- Hyperinflammatory shock in children during COVID-19 pandemic. *Lancet*. 2020 May 23;395(10237):1607–8.
41. Licciardi F, Pruccoli G, Denina M, Parodi E, Taglietto M, Rosati S, et al. SARS-CoV-2-Induced Kawasaki-Like Hyperinflammatory Syndrome: A Novel COVID Phenotype in Children. *Pediatrics* [Internet]. 2020 Aug;146(2). Available from: <http://dx.doi.org/10.1542/peds.2020-1711>
 42. Increased number of reported cases of novel presentation of multisystem inflammatory disease [Internet]. 2027 [cited 2003 Oct 20]. Available from: <https://picsociety.uk/wp-content/uploads/2020/04/PICS-statement-re-novel-KD-C19-presentation-v2-27042020.pdf>
 43. Royal College of Paediatrics and Child Health Care Informative Note [Internet]. 2001 [cited 2004 Oct 20]. Available from: <https://www.rcpch.ac.uk/news-events/news/leading-paediatricians-publish-case-definition-illness-affecting-children-during>
 44. CDC: Reporting Multisystem Inflammatory Syndrome in Children (MIS-C) [Internet]. 2014 [cited 2004 Oct 20]. Available from: <https://www.cdc.gov/mis-c/hcp/index.html>
 45. [No title] [Internet]. [cited 2021 May 17]. Available from: https://www.sbp.com.br/fileadmin/user_upload/22532d-NA_Sindr_Inflamat_Multissistemica_associada_COVID19.pdf
 46. Whittaker E, Bamford A, Kenny J, Kaforou M, Jones CE, Shah P, et al. Clinical Characteristics of 58 Children With a Pediatric Inflammatory Multisystem Syndrome Temporally Associated With SARS-CoV-2. *JAMA*. 2020 Jul 21;324(3):259–69.
 47. Levin M. Childhood Multisystem Inflammatory Syndrome - A New Challenge in the Pandemic. *N Engl J Med*. 2020 Jul 23;383(4):393–5.
 48. McCrindle BW, Rowley AH, Newburger JW, Burns JC, Bolger AF, Gewitz M, et al. Diagnosis, Treatment, and Long-Term Management of Kawasaki Disease: A Scientific Statement for Health Professionals From the American Heart Association [Internet]. Vol. 135, *Circulation*. 2017. Available from: <http://dx.doi.org/10.1161/cir.0000000000000484>
 49. Huang WC, Huang LM, Chang IS, Chang LY, Chiang BL, Chen PJ, et al. Epidemiologic features of Kawasaki disease in Taiwan, 2003-2006. *Pediatrics*. 2009 Mar;123(3):e401–5.
 50. Belay ED, Abrams J, Oster ME, Giovanni J, Pierce T, Meng L, et al. Trends in Geographic and Temporal Distribution of US Children With Multisystem Inflammatory Syndrome During the COVID-19 Pandemic. *JAMA Pediatr*. 2021 Aug 1;175(8):837–45.
 51. Hanson KE, Caliendo AM, Arias CA, Englund JA, Hayden MK, Lee MJ, et al. Infectious Diseases Society of America Guidelines on the Diagnosis of Coronavirus Disease 2019 (COVID-19): Serologic Testing [Internet]. *Clinical Infectious Diseases*. 2020. Available from: <http://dx.doi.org/10.1093/cid/ciaa1343>
 52. Jiang L, Tang K, Levin M, Irfan O, Morris SK, Wilson K, et al. COVID-19 and multisystem inflammatory syndrome in children and adolescents. *Lancet Infect Dis*

- [Internet]. 2020 Aug 17; Available from: [http://dx.doi.org/10.1016/S1473-3099\(20\)30651-4](http://dx.doi.org/10.1016/S1473-3099(20)30651-4)
53. Cheng MH, Zhang S, Porritt RA, Arditi M, Bahar I. An insertion unique to SARS-CoV-2 exhibits superantigenic character strengthened by recent mutations. *bioRxiv* [Internet]. 2020 May 21; Available from: <http://dx.doi.org/10.1101/2020.05.21.109272>
 54. Kouo T, Chaisawangwong W. SARS-CoV-2 as a superantigen in multisystem inflammatory syndrome in children (MIS-C). *J Clin Invest* [Internet]. 2021 Apr 12; Available from: <http://dx.doi.org/10.1172/JCI149327>
 55. Abdel-Mannan O, Eyre M, Löbel U, Bamford A, Eltze C, Hameed B, et al. Neurologic and Radiographic Findings Associated With COVID-19 Infection in Children. *JAMA Neurol* [Internet]. 2020 Jul 1; Available from: <http://dx.doi.org/10.1001/jamaneurol.2020.2687>
 56. Morris SB. Case Series of Multisystem Inflammatory Syndrome in Adults Associated with SARS-CoV-2 Infection — United Kingdom and United States, March–August 2020. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* [Internet]. 2020 [cited 2022 Mar 6];69. Available from: <https://www.cdc.gov/mmwr/volumes/69/wr/mm6940e1.htm>
 57. Sacco K, Castagnoli R, Vakkilainen S, Liu C, Delmonte OM, Oguz C, et al. Immunopathological signatures in multisystem inflammatory syndrome in children and pediatric COVID-19. *Nat Med* [Internet]. 2022 Feb 17; Available from: <http://dx.doi.org/10.1038/s41591-022-01724-3>
 58. Ramaswamy A, Brodsky NN, Sumida TS, Comi M, Asashima H, Hoehn KB, et al. Immune dysregulation and autoreactivity correlate with disease severity in SARS-CoV-2-associated multisystem inflammatory syndrome in children. *Immunity*. 2021 May 11;54(5):1083–95.e7.
 59. Gruber CN, Patel RS, Trachtman R, Lepow L, Amanat F, Krammer F, et al. Mapping Systemic Inflammation and Antibody Responses in Multisystem Inflammatory Syndrome in Children (MIS-C). *Cell*. 2020 Nov 12;183(4):982–95.e14.
 60. Syrimi E, Fennell E, Richter A, Vrljicak P, Stark R, Ott S, et al. The immune landscape of SARS-CoV-2-associated Multisystem Inflammatory Syndrome in Children (MIS-C) from acute disease to recovery. *iScience*. 2021 Nov 19;24(11):103215.
 61. Cunningham JW, Vaduganathan M, Claggett BL, Jering KS, Bhatt AS, Rosenthal N, et al. Clinical Outcomes in Young US Adults Hospitalized With COVID-19. *JAMA Intern Med* [Internet]. 2020 Sep 9; Available from: <http://dx.doi.org/10.1001/jamainternmed.2020.5313>
 62. Asano T, Boisson B, Onodi F, Matuozzo D, Moncada-Velez M, Maglorius Renkilaraj MRL, et al. X-linked recessive TLR7 deficiency in ~1% of men under 60 years old with life-threatening COVID-19. *Sci Immunol* [Internet]. 2021 Aug 19;6(62). Available from: <http://dx.doi.org/10.1126/sciimmunol.abl4348>
 63. Mehta P, McAuley DF, Brown M, Sanchez E, Tattersall RS, Manson JJ, et al. COVID-19: consider cytokine storm syndromes and immunosuppression. *Lancet*. 2020 Mar 28;395(10229):1033–4.

64. Rife E, Gedalia A. Kawasaki Disease: an Update. *Curr Rheumatol Rep*. 2020 Sep 13;22(10):75.
65. Kwon YC, Sim BK, Yu JJ, Yun SW, Yoon KL, Lee KY, et al. HLA-B*54:01 Is Associated With Susceptibility to Kawasaki Disease. *Circ Genom Precis Med*. 2019 Jan;12(1):e002365.
66. Onouchi Y, Ozaki K, Burns JC, Shimizu C, Terai M, Hamada H, et al. A genome-wide association study identifies three new risk loci for Kawasaki disease. *Nat Genet*. 2012 Mar 25;44(5):517–21.
67. Morimoto A, Nakazawa Y, Ishii E. Hemophagocytic lymphohistiocytosis: Pathogenesis, diagnosis, and management. *Pediatr Int*. 2016 Sep;58(9):817–25.
68. Schulert GS, Cron RQ. The genetics of macrophage activation syndrome. *Genes Immun*. 2020 May;21(3):169–81.
69. Ronit A, Jørgensen SE, Roed C, Eriksson R, Iepsen UW, Plovsing RR, et al. Host Genetics and Antiviral Immune Responses in Adult Patients With Multisystem Inflammatory Syndrome. *Front Immunol*. 2021 Aug 31;12:718744.
70. Abolhassani H, Landegren N, Bastard P, Materna M, Modaresi M, Du L, et al. Inherited IFNAR1 Deficiency in a Child with Both Critical COVID-19 Pneumonia and Multisystem Inflammatory Syndrome. *J Clin Immunol [Internet]*. 2022 Jan 28; Available from: <http://dx.doi.org/10.1007/s10875-022-01215-7>
71. Chou J, Platt CD, Habiballah S, Nguyen AA, Elkins M, Weeks S, et al. Mechanisms underlying genetic susceptibility to multisystem inflammatory syndrome in children (MIS-C). *J Allergy Clin Immunol*. 2021 Sep;148(3):732–8.e1.
72. Vagreicha A, Zhang M, Acharya S, Lozinsky S, Singer A, Levine C, et al. Hemophagocytic Lymphohistiocytosis Gene Variants in Multisystem Inflammatory Syndrome in Children. *Biology [Internet]*. 2022 Mar 9;11(3). Available from: <http://dx.doi.org/10.3390/biology11030417>
73. Abuhammour W, Yavuz L, Jain R, Hammour KA, Al-Hammouri GF, Naofal ME, et al. Genomic and phenotypic characterization of Multisystem Inflammatory Syndrome in Children (MIS-C): a prospective multicenter study from the Middle East [Internet]. *bioRxiv*. 2021. Available from: <http://medrxiv.org/lookup/doi/10.1101/2021.11.30.21267109>
74. Lee PY, Platt CD, Weeks S, Grace RF, Maher G, Gauthier K, et al. Immune dysregulation and multisystem inflammatory syndrome in children (MIS-C) in individuals with haploinsufficiency of SOCS1. *J Allergy Clin Immunol*. 2020 Nov;146(5):1194–200.e1.
75. Lee YC, Kuo HC, Chang JS, Chang LY, Huang LM, Chen MR, et al. Two new susceptibility loci for Kawasaki disease identified through genome-wide association analysis. *Nat Genet*. 2012 Mar 25;44(5):522–5.
76. Tsai FJ, Lee YC, Chang JS, Huang LM, Huang FY, Chiu NC, et al. Identification of Novel Susceptibility Loci for Kawasaki Disease in a Han Chinese Population by a Genome-Wide Association Study [Internet]. Vol. 6, *PLoS ONE*. 2011. p. e16853. Available from: <http://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0016853>
77. Inborn Errors of Immunity Committee (IEI) » IUIS [Internet]. 2019 [cited 2022 Jan 4]. Available from: <https://iuis.org/committees/iei/>

78. Tangye SG, Al-Herz W, Bousfiha A, Cunningham-Rundles C, Franco JL, Holland SM, et al. The Ever-Increasing Array of Novel Inborn Errors of Immunity: an Interim Update by the IUIS Committee. *J Clin Immunol*. 2021 Apr;41(3):666–79.
79. Morita A, Hosaka S, Imagawa K, Ishiodori T, Nozaki Y, Murakami T, et al. Time course of peripheral immunophenotypes of multisystem inflammatory syndrome in children. *Clin Immunol*. 2022 Feb 10;236:108955.
80. Lim L, Lim SJ, Loy JS, Ng DC. Multisystem inflammatory syndrome in children (MIS-C) occurring in temporal proximity between siblings. *BMJ Case Rep* [Internet]. 2021 Sep 16;14(9). Available from: <http://dx.doi.org/10.1136/bcr-2021-246066>
81. Uehara R, Yashiro M, Nakamura Y, Yanagawa H. Kawasaki disease in parents and children. *Acta Paediatr*. 2003 Jun;92(6):694–7.
82. Sancho-Shimizu V, Brodin P, Cobat A, Biggs CM, Toubiana J, Lucas CL, et al. SARS-CoV-2-related MIS-C: A key to the viral and genetic causes of Kawasaki disease? *J Exp Med* [Internet]. 2021 Jun 7;218(6). Available from: <http://dx.doi.org/10.1084/jem.20210446>
83. Porritt RA, Paschold L, Rivas MN, Cheng MH, Yonker LM, Chandnani H, et al. HLA class I-associated expansion of TRBV11-2 T cells in multisystem inflammatory syndrome in children. *J Clin Invest* [Internet]. 2021 May 17;131(10). Available from: <http://dx.doi.org/10.1172/JCI146614>
84. Defendi F, Leroy C, Epaulard O, Clavarino G, Vilotitch A, Le Marechal M, et al. Complement Alternative and Mannose-Binding Lectin Pathway Activation Is Associated With COVID-19 Mortality. *Front Immunol*. 2021 Sep 10;12:742446.
85. Afzali B, Noris M, Lambrecht BN, Kemper C. The state of complement in COVID-19. *Nat Rev Immunol*. 2022 Feb;22(2):77–84.
86. Ali YM, Ferrari M, Lynch NJ, Yaseen S, Dudler T, Gragerov S, et al. Lectin Pathway Mediates Complement Activation by SARS-CoV-2 Proteins. *Front Immunol*. 2021 Jul 5;12:714511.
87. Yan B, Freiwald T, Chauss D, Wang L, West E, Mirabelli C, et al. SARS-CoV-2 drives JAK1/2-dependent local complement hyperactivation. *Sci Immunol* [Internet]. 2021 Apr 7;6(58). Available from: <http://dx.doi.org/10.1126/sciimmunol.abg0833>
88. Rockx B, Baas T, Zornetzer GA, Haagmans B, Sheahan T, Frieman M, et al. Early upregulation of acute respiratory distress syndrome-associated cytokines promotes lethal disease in an aged-mouse model of severe acute respiratory syndrome coronavirus infection. *J Virol*. 2009 Jul;83(14):7062–74.
89. Gao T, Hu M, Zhang X, Li H, Zhu L, Liu H, et al. Highly pathogenic coronavirus N protein aggravates lung injury by MASP-2-mediated complement over-activation [Internet]. Available from: <http://dx.doi.org/10.1101/2020.03.29.20041962>
90. Michalski M, St. Świerzeko A, Pałowska-Klimek I, Niemir ZI, Mazerant K, Domżalska-Popadiuk I, et al. Primary Ficolin-3 deficiency – Is it associated with increased susceptibility to infections? [Internet]. Vol. 220, *Immunobiology*. 2015. p. 711–3. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.imbio.2015.01.003>
91. Tovo PA, Garazzino S, Daprà V, Pruccoli G, Calvi C, Mignone F, et al. COVID-19

- in Children: Expressions of Type I/II/III Interferons, TRIM28, SETDB1, and Endogenous Retroviruses in Mild and Severe Cases. *Int J Mol Sci* [Internet]. 2021 Jul 13;22(14). Available from: <http://dx.doi.org/10.3390/ijms22147481>
92. Trouillet-Assant S, Viel S, Gaymard A, Pons S, Richard JC, Perret M, et al. Type I IFN immunoprofiling in COVID-19 patients. *J Allergy Clin Immunol*. 2020 Jul;146(1):206–8.e2.
 93. Rebendenne A, Valadão ALC, Tauziet M, Maarifi G, Bonaventure B, McKellar J, et al. SARS-CoV-2 triggers an MDA-5-dependent interferon response which is unable to control replication in lung epithelial cells. *J Virol* [Internet]. 2021 Jan 29; Available from: <http://dx.doi.org/10.1128/JVI.02415-20>
 94. Funabiki M, Kato H, Miyachi Y, Toki H, Motegi H, Inoue M, et al. Autoimmune disorders associated with gain of function of the intracellular sensor MDA5. *Immunity*. 2014 Feb 20;40(2):199–212.
 95. GeneCards Human Gene Database. IFNA21 Gene - GeneCards [Internet]. [cited 2022 Jun 19]. Available from: <https://www.genecards.org/cgi-bin/carddisp.pl?gene=IFNA21>
 96. Cabrera-Marante O, Rodríguez de Frías E, Pleguezuelo DE, Allende LM, Serrano A, Laguna-Goya R, et al. Perforin gene variant A91V in young patients with severe COVID-19. *Haematologica*. 2020 Dec 1;105(12):2844–6.
 97. Voskoboinik I, Sutton VR, Ciccone A, House CM, Chia J, Darcy PK, et al. Perforin activity and immune homeostasis: the common A91V polymorphism in perforin results in both presynaptic and postsynaptic defects in function. *Blood*. 2007 Aug 15;110(4):1184–90.
 98. House IG, Thia K, Brennan AJ, Tothill R, Dobrovic A, Yeh WZ, et al. Heterozygosity for the common perforin mutation, p.A91V, impairs the cytotoxicity of primary natural killer cells from healthy individuals. *Immunol Cell Biol*. 2015 Jul;93(6):575–80.
 99. Harwood R, Allin B, Jones CE, Whittaker E, Ramnarayan P, Ramanan AV, et al. A national consensus management pathway for paediatric inflammatory multisystem syndrome temporally associated with COVID-19 (PIMS-TS): results of a national Delphi process. *Lancet Child Adolesc Health*. 2021 Feb;5(2):133–41.
 100. Godfred-Cato S, Bryant B, Leung J, Oster ME, Conklin L, Abrams J, et al. COVID-19-Associated Multisystem Inflammatory Syndrome in Children - United States, March–July 2020. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2020 Aug 14;69(32):1074–80.

11. Anexos

Anexo 1: Definição de caso *Center of Disease Control and Prevention* (CDC) adaptado para o português.

CDC (adaptado)
Todos os 4 critérios abaixo
1. Idade < 21 anos
2. Apresentação clínica consistente SIMP incluindo todos os seguintes:
<ul style="list-style-type: none"> • Febre (> 38,0°C por ≥ 24 horas ou febre referida por ≥ 24 horas)
<ul style="list-style-type: none"> • Evidência laboratorial de inflamação: Presença de qualquer um dos seguintes: PCR elevada, VHS elevada, fibrinogênio elevado, pro-calcitonina elevada, d-dímero elevado, ferritina elevada, LDH elevada, nível de IL-6 elevado, neutrofilia, linfopenia, hipoalbuminemia
<ul style="list-style-type: none"> • Doença grave com necessidade de internação
<ul style="list-style-type: none"> • Envolvimento multissistêmico: 2 ou mais órgãos e sistemas envolvidos (cardiovascular, respiratório, renal, neurológico, hematológico, gastrointestinal e /ou pele)
3. Ausência de diagnóstico alternativo plausível
4. Infecção/exposição atual/recente ao SARS-CoV-2:

- Presença de **qualquer** um dos seguintes: RT-PCR positivo para SARS-CoV-2, sorologia positiva, teste de antígeno positivo, exposição a COVID-19 até 4 semanas antes do início dos sintomas.

Anexo 2: TCLE 1**Estudo Multicêntrico de Infecção Respiratória Aguda Grave Durante a Pandemia de Covid-19 em Pacientes Internados em Unidades de Terapia Intensiva Pediátricas Brasileiras**

Pesquisador Principal: Arnaldo Prata-Barbosa

Responsável pelo Centro Participante:

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO**INFORMAÇÕES INICIAIS**

Neste hospital está sendo feita uma pesquisa sobre infecções respiratórias graves causadas por vírus em crianças internadas e gostaríamos de convidar seu filho(a) para fazer parte deste estudo. É importante que você leia com cuidado e compreenda as informações a seguir sobre o estudo. Por favor, faça todas as perguntas que quiser. É preciso ler e assinar este formulário de consentimento antes de poder participar.

CONTEXTO E OBJETIVOS DO ESTUDO

A infecção respiratória, muitas vezes atinge os pulmões (pneumonia) e faz com que a criança tenha dificuldade para respirar e quase sempre tenha febre, mal estar e, nos casos mais graves, dificuldade de se alimentar, beber líquidos, abatimento, e necessite de oxigênio e auxílio para respirar, através do uso de aparelhos. Existem pneumonias por vírus e por bactérias, mas devido a dificuldade de se confirmar o diagnóstico existem poucas pesquisas sobre os tipos de vírus que causam estas doenças hoje em dia, no Brasil. Esta pesquisa destina-se a avaliar se os sintomas respiratórios do seu filho(a) foram causados por um vírus e que vírus seria esse. Este estudo é muito importante e está sendo realizado em vários hospitais no Brasil e já foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa responsável por este hospital.

COMO SERÁ A PARTICIPAÇÃO DE MEU FILHO(A)

Para o estudo apenas colhemos dados do prontuário médico, que são habitualmente anotados durante uma internação. Não serão colhidos exames específicos por causa deste estudo. A inclusão de seu filho(a) não mudará em nada o tratamento que ele(ela) irá receber.

PARTICIPAÇÃO VOLUNTÁRIA E RETIRADA ANTECIPADA

A participação neste estudo é inteiramente voluntária. Você pode recusar esta proposta ou aceitá-la e depois abandoná-la a qualquer hora, sem que isso venha a prejudicar o tratamento de seu filho(a). A não participação nessa pesquisa não causará nenhum prejuízo ao seu filho(a), pois ele(a) receberá todo o tratamento que necessita, independentemente de estar participando deste estudo.

RISCOS POTENCIAIS

Este estudo não traz riscos diretos para seu filho(a), uma vez que nenhum exame ou procedimento será feito especificamente para o estudo. Entretanto, como vamos colher dados do prontuário, existe um risco destes dados serem vistos por pessoas que não fazem parte da equipe do estudo ou da equipe de tratamento. No entanto, os pesquisadores tomarão todas as providências para que os dados de seu filho(a) fiquem sob sigilo e apenas do conhecimento da equipe de pesquisa.

BENEFÍCIOS

A pesquisa pode trazer benefícios indiretos para seu filho(a) e para outras crianças no futuro, pois pode contribuir para entender melhor o papel dos vírus como causadores das infecções respiratórias graves nas crianças, além de contribuir para diminuir o tempo de uso de antibióticos. Além disso, pode contribuir para indicar a necessidade de criação de vacinas para impedir ou proteger as crianças de viroses graves.

CONFIDENCIALIDADE

Os dados do seu filho(a) permanecerão confidenciais. Em nenhum momento da pesquisa ele(a) será identificado(a). Ou seja, quando os resultados deste estudo tornarem-se públicos, os médicos não usarão seu nome ou do seu filho(a) e não deixarão ninguém saber sobre seus dados pessoais. Os médicos que chefiam o estudo, os médicos que participam do estudo e o Comitê de Ética em Pesquisa, podem rever seus arquivos. Agências governamentais (federal, estadual e municipal) podem inspecionar qualquer registro de pesquisas médicas, mediante pedido legal, mas todos os esforços para garantir o sigilo ou confidencialidade serão mantidos.

CUSTOS E PAGAMENTO

Você não precisará pagar nada para participar deste estudo e também não receberá pagamento pela participação de seu filho(a).

DÚVIDAS – A QUEM CONTACTAR

Você pode tirar dúvidas a qualquer momento. Para obter respostas a perguntas relacionadas a esta pesquisa, para qualquer problema relacionado à pesquisa ou para obter informações sobre os procedimentos da pesquisa, você pode entrar em contato com:

- Bárbara Carvalho Santos dos Reis, Pesquisador responsável
E-mail: barbaracsreis@gmail.com Tel: (21) 99976-0121.

Perguntas sobre os seus direitos e de seu filho(a) como voluntários podem ser feitas a partir do órgão abaixo, que avaliou os aspectos éticos deste estudo:

- Comitê Nacional de Ética em Pesquisa (CONEP)
Rua SRTV 701, Via W 5 Norte, lote D - Edifício PO 700, 3º andar – Asa Norte CEP: 70719-040, Brasília - DF
E-mail: conep@saude.gov.br Tel: (61) 3315-5877
Horário de funcionamento: segunda a sexta-feira, de 8-18h.

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

Eu declaro que estou recebendo uma via deste documento, assinado por mim e/ou representante legal da criança e pelo pesquisador, que também representa a instituição de pesquisa. Todas as páginas deste documento foram rubricadas por nós. O pesquisador manterá a outra via original em seu arquivo.

Nome Completo da Criança Participante, em letra legível

Registro

Nome Completo da Mãe/Pai /Representante Legal em letra legível
Telefone

PARTICIPANTE / REPRESENTANTE LEGAL

Confirmo que as informações contidas neste Termo de Consentimento Livre e Esclarecido foram precisamente explicadas a mim e compreendidas por mim e que o consentimento foi fornecido voluntariamente por mim.

Assinatura da Mãe/ Pai /Representante Legal

Data (dd/mm/aaaa)

Em caso de assinatura pelo Representante Legal, especificar a relação com o Participante.

PESQUISADOR

Confirmo que expliquei a natureza e objetivos desta pesquisa e os potenciais riscos e benefícios a participante e/ou ao representante legal da criança. Declaro que cumprirei as exigências contidas na resolução 466/12.

Nome Completo do Pesquisador

Assinatura do Pesquisador

Data (dd/mm/aaaa)

TESTEMUNHA IMPARCIAL (A presença de pelo menos uma testemunha imparcial é obrigatória quando o participante ou responsável legal não puder ler ou escrever. Uma testemunha imparcial deve estar presente durante toda a discussão do consentimento livre e esclarecido.)

Confirmo que as informações contidas neste Termo de Consentimento Livre e Esclarecido foram precisamente explicadas e aparentemente compreendidas pelo Participante e/ou seu Representante Legal e que o consentimento foi fornecido voluntariamente pelo Participante e/ou seu Representante Legal.

Nome Completo da Testemunha Imparcial, em letra legível

Assinatura da Testemunha Imparcial

Data (dd/mm/aaaa)

Anexo 3: TCLE 2 (seguimento)

Estudo Multicêntrico de Infecção Respiratória Aguda Grave Durante a Pandemia de Covid-19 em Pacientes Internados em Unidades de Terapia Intensiva Pediátricas Brasileiras

Pesquisador Principal: Arnaldo Prata-Barbosa

Pesquisador Responsável na Instituição:

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO PARA CONSULTA DE SEGUIMENTO

INFORMAÇÕES INICIAIS

O seu(sua) filho(a) já participou desta pesquisa sobre infecções respiratórias graves causadas por vírus em crianças internadas. Agora gostaríamos de convidar seu filho(a) para fazer parte da segunda parte do mesmo estudo, que consiste em uma consulta ambulatorial de seguimento. É importante que você leia com cuidado e compreenda as informações a seguir sobre. Por favor, faça todas as perguntas que quiser. É preciso ler e assinar este formulário de consentimento antes de poder participar.

CONTEXTO E OBJETIVOS DO ESTUDO

Esta pesquisa destina-se a avaliar o impacto que a infecção pelo novo coronavírus e/ou que a Síndrome Inflamatória Multissistêmica causou no sistema inflamatório, de coagulação e imunológico (sistema de defesa do organismo) do seu filho. Este estudo é muito importante e está sendo realizado em vários hospitais no Brasil e já foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa responsável por este hospital.

COMO SERÁ A PARTICIPAÇÃO DE MEU FILHO(A)

Você e o seu(sua) filho(a) foram convidados a comparecer novamente ao hospital ao ambulatório para uma visita de revisão após a alta hospitalar. Nesta visita, você responderá a algumas perguntas da equipe de pesquisa, o seu filho será examinado e será realizada a coleta de amostra de sangue para a realização de exames que avaliarão a resposta do sistema inflamatório, de coagulação e imunológico do seu(sua) filho(a) à infecção ou a inflamação que motivaram a internação hospitalar dele(a).

PARTICIPAÇÃO VOLUNTÁRIA E RETIRADA DO ESTUDO

A participação nesta parte do estudo é inteiramente voluntária. Você pode recusar esta proposta sem que isso venha a prejudicar o tratamento de seu(sua) filho(a). A não participação nessa pesquisa não causará nenhum prejuízo ao seu(sua) filho(a), pois ele(a) receberá todo o tratamento que necessita, independentemente de estar participando deste estudo.

RISCOS POTENCIAIS

Nesta fase do estudo será necessário colher uma amostra de sangue do seu(sua) filho(a). Como qualquer coleta de sangue, existe o desconforto da picada da agulha na pele, bem como a possibilidade de formação de hematoma (extravasamento de sangue para baixo da pele) no local da punção. Entretanto, todas as medidas serão tomadas para minimizar estes riscos e a equipe

responsável pela coleta tem experiência com a coleta de sangue em crianças e adolescentes.

BENEFÍCIOS

A pesquisa pode trazer benefícios indiretos para seu filho(a) e para outras crianças no futuro, pois pode contribuir para entender melhor o papel da reação inflamatória, de coagulação e imunológica em resposta à infecção pelo novo coronavírus.

ARMAZENAMENTO DE AMOSTRA SANGUÍNEA

A amostra sanguínea colhida durante a consulta de seguimento ficará armazenada em biorrepositório (geladeira específica para a guarda de amostras de sangue) enquanto durar o estudo e tão somente para a realização dos exames previstos neste estudo. Após o término deste estudo, estas amostras serão descartadas.

CONFIDENCIALIDADE

Os dados do seu filho(a) permanecerão confidenciais. Em nenhum momento da pesquisa ele(a) será identificado(a). Ou seja, quando os resultados deste estudo tornarem-se públicos, os médicos não usarão seu nome ou do seu filho(a) e não deixarão ninguém saber sobre seus dados pessoais. Os médicos que chefiam o estudo, os médicos que participam do estudo e o Comitê de Ética em Pesquisa, podem rever seus arquivos. Agências governamentais (federal, estadual e municipal) podem inspecionar qualquer registro de pesquisas médicas, mediante pedido legal, mas todos os esforços para garantir o sigilo ou confidencialidade serão mantidos. Quando terminarmos o estudo, vocês têm direito de ver os resultados. Os dados coletados na pesquisa ficarão guardados com o pesquisador responsável por um período de cinco anos, e após esse tempo, serão destruídos.

CUSTOS E PAGAMENTO DE INDENIZAÇÃO

Você não precisará pagar nada para participar deste estudo e também não receberá pagamento pela participação de seu(sua) filho(a). Você terá direito a indenização em caso de algum dano causado pela presente pesquisa.

DÚVIDAS – A QUEM CONTACTAR

Você pode tirar dúvidas a qualquer momento. Para obter respostas a perguntas relacionadas a esta pesquisa, para qualquer problema relacionado à pesquisa ou para obter informações sobre os procedimentos da pesquisa, você pode entrar em contato com:

- Bárbara Carvalho Santos dos Reis, Pesquisador responsável
E-mail: barbaracsreis@gmail.com Tel: (21) 99976-0121.

Perguntas sobre os seus direitos e de seu filho(a) como voluntários podem ser feitas a partir do órgão abaixo, que avaliou os aspectos éticos deste estudo:

- Comitê Nacional de Ética em Pesquisa (CONEP)
Rua SRTV 701, Via W 5 Norte, lote D - Edifício PO 700, 3º andar – Asa Norte CEP: 70719-040, Brasília - DF
E-mail: conep@saude.gov.br Tel: (61) 3315-5877
Horário de funcionamento: segunda a sexta-feira, de 8-18h.

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

Eu declaro que estou recebendo uma via desse documento, assinado por mim e/ou representante legal da criança e pelo pesquisador, que também representa a instituição de pesquisa. Todas as páginas deste documento foram rubricadas por nós. O pesquisador manterá a outra via original em seu arquivo.

Nome Completo da Criança Participante, em letra legível

Registro

Nome Completo da Mãe/Pai/Representante Legal em letra legível
Telefone

PARTICIPANTE / REPRESENTANTE LEGAL

Confirmo que as informações contidas neste Termo de Consentimento Livre e Esclarecido foram precisamente explicadas a mim e compreendidas por mim e que o consentimento foi fornecido voluntariamente por mim.

Assinatura da Mãe/Pai /Representante Legal

Data (dd/mm/aaaa)

Em caso de assinatura pelo Representante Legal, especificar a relação com o Participante.

PESQUISADOR

Confirmo que expliquei a natureza e objetivos desta pesquisa e os potenciais riscos e benefícios a participante e/ou ao representante legal da criança. Declaro que cumprirei as exigências contidas na resolução 466/12.

Nome Completo do Pesquisador

Assinatura do Pesquisador

Data (dd/mm/aaaa)

TESTEMUNHA IMPARCIAL (A presença de pelo menos uma testemunha imparcial é obrigatória quando o participante ou responsável legal não puder ler ou escrever. Uma testemunha imparcial deve estar presente durante toda a discussão do consentimento livre e esclarecido.)

Confirmo que as informações contidas neste Termo de Consentimento Livre e Esclarecido foram precisamente explicadas e aparentemente compreendidas pelo Participante e/ou seu Representante Legal e que o consentimento foi fornecido voluntariamente pelo Participante e/ou seu Representante Legal.

Nome Completo da Testemunha Imparcial, em letra legível

Assinatura da Testemunha Imparcial

Data (dd/mm/aaaa)

Anexo 4: TALE

Estudo Multicêntrico de Infecção Respiratória Aguda Grave Durante a Pandemia de Covid-19 em Pacientes Internados em Unidades de Terapia Intensiva Pediátricas Brasileiras

Pesquisador Principal: Arnaldo Prata-Barbosa

Pesquisador Responsável na Instituição: _____

TERMO DE ASSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

Você está sendo convidado(a) como voluntário(a) para participar deste estudo tem como objetivo geral saber quais são os tipos de vírus que participam de infecções respiratórias agudas, causando internação em uma Unidade de Terapia Intensiva Pediátrica. Esta pesquisa pode ajudar a entender melhor o que acontece nestas infecções e assim ajudar no tratamento destas doenças. O que precisamos é consultar alguns dos exames que você fez na UTIP, assim como alguns dados anotados no seu prontuário médico. Na maioria dos pacientes, não vamos fazer exames ou outros procedimentos só por causa deste estudo. Mas para algumas crianças/adolescentes, poderemos pedir para colher uma amostra de sangue para pesquisar se um padrão genético ou do sistema imunológico (sistema de defesa) pode estar influenciando na apresentação da doença. Sempre que possível, aproveitaremos uma coleta de sangue que já seria realizada. Se for necessário uma coleta específica para isso, poderá haver um pequeno desconforto na hora da coleta de sangue, como dor pela picada da agulha ou um pequeno sangramento no local, mas que a equipe já está treinada para evitar. Para você participar, o seu responsável precisa autorizar e assinar um termo de consentimento. Você não gastará nada e não vai receber nenhum dinheiro por isso. Você será esclarecido(a) em qualquer dúvida que você tiver e estará livre para participar ou não. O responsável por você poderá tirar o consentimento ou interromper a sua participação na hora que você quiser. Você

participa somente se quiser. Se não aceitar participar, não tem nenhum problema, isso não vai mudar a forma que iremos tratar você. Você não vai correr riscos por conta da participação neste estudo. Poderia haver um risco de seus dados serem vistos por pessoas que não são da equipe de pesquisa ou da equipe de tratamento, mas faremos tudo para que o seu nome e os seus dados estejam em segredo. Você não será identificado em nenhuma publicação ou reunião científica que fizermos. Quando terminarmos o estudo, você e sua família têm direito de ver os resultados. Os dados e instrumentos utilizados na pesquisa ficarão guardados com o pesquisador responsável por um período de cinco anos, e após esse tempo, serão destruídos. Este termo de assentimento terá duas vias, uma cópia será arquivada pelo pesquisador responsável e a outra será dada a você ou sua família.

DÚVIDAS – A QUEM CONTACTAR

Você pode tirar dúvidas a qualquer momento. Para obter respostas a perguntas relacionadas a esta pesquisa, para qualquer problema relacionado à pesquisa ou para obter informações sobre os procedimentos da pesquisa, você pode entrar em contato com:

- _____, Pesquisador responsável
E-mail: _____ Tel: (__) _____.
De segunda a sexta-feira, 8-18h.

Perguntas sobre os seus direitos e de seu filho(a) como voluntários podem ser feitas ao Comitê de Ética em Pesquisa do Instituto D'Or de Pesquisa e Ensino, que avaliou os aspectos éticos deste estudo:

- Comitê de Ética em Pesquisa do _____
Rua _____
E-mail: _____ Tel: (__) _____ Horário de
funcionamento: segunda a sexta-feira, de 8-18h.

TERMO DE ASSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

Eu declaro que fui informado(a) dos objetivos do presente estudo e tirei todas as minhas dúvidas. Sei que a qualquer momento posso pedir novas informações, e o meu responsável poderá mudar a decisão se eu pedir. Tendo o consentimento do meu responsável já assinado, concordo em participar deste estudo. Recebi ou minha família recebeu uma cópia deste termo assentimento e me foi dada a oportunidade de ler e tirar todas as minhas dúvidas.

Nome Completo do Participante da Pesquisa, em letra legível

Registro

Assinatura

Data (dd/mm/aaaa)

PESQUISADOR

Confirmo que expliquei a natureza e objetivos desta pesquisa e os potenciais riscos e benefícios ao participante. Declaro que cumprirei as exigências contidas na resolução 466/12.

Nome Completo do Pesquisador

Assinatura do Pesquisador

Data (dd/mm/aaaa)

Anexo 5: Painéis de genes avaliados

Erros Inatos da Imunidade (EII)	<p>ACD, ACP5, ACTB, ADA, ADA2, ADAM17, ADAR, AICDA, AIRE, AK2, ALPI, AP1S3, AP3B1, AP3D1, APOL1, ARHGEF1, ARPC1B, ATG4A, ATM, ATP6AP1, B2M, BACH2, BCL10, BCL11B, BLM, BLNK, BRCA1, BRCA2, BRIP1, BTK, C1QA, C1QB, C1QC, C1R, C1S, C2, C3, C5, C6, C7, C8A, C8B, C8G, C9, CARD11, CARD14, CARD9, CARMIL2, CASP10, CASP8, CCBE1, CD19, CD247, CD27, CD3D, CD3E, CD3G, CD40, CD40LG, CD46, CD55, CD59, CD70, CD79A, CD79B, CD81, CD8A, CDC42, CDCA7, CEBPE, CFB, CFD, CFH, CFHR1, CFHR2, CFHR3, CFHR4, CFHR5, CFI, CFP, CFTR, CHD7, CIB1, CIITA, CLCN7, CLPB, COPA, CORO1A, CR2, CSF2RA, CSF2RB, CSF3R, CTC1, CTLA4, CTNBL1, CTPS1, CTSC, CXCR4, CYBA, CYBB, CYBC1, DBR1, DCLRE1C, DEF6, DKC1, DNAJC21, DNASE1L3, DNASE2, DNMT3B, DOCK2, DOCK8, EFL1, ELANE, EPG5, ERBIN, ERCC4, ERCC6L2, EXTL3, FAAP24, FADD, FANCA, FANCB, FANCC, FANCD2, FANCE, FANCF, FANCG, FANCI, FANCL, FANCM, FAS, FASLG, FAT4, FCGR3A, FCHO1, FCN3, FERMT1, FERMT3, FNIP1, FOXP1, FOXP3, FPR1, G6PC3, G6PD, GATA2, GF11, GINS1, HAVCR2, HAX1, HELLS, HYOU1, ICOS, ICOSLG, IFIH1, IFNAR1, IFNAR2, IFNG, IFNGR1, IFNGR2, IGHM, IGKC, IGLL1, IKBKB, IKBKG, IKZF1, IL10, IL10RA, IL10RB, IL12B, IL12RB1, IL12RB2, IL17F, IL17RA, IL17RC, IL18BP, IL1RN, IL21, IL21R, IL23R, IL2RA, IL2RB, IL2RG, IL36RN, IL6R, IL6ST, IL7R, INO80, IRAK1, IRAK4, IRF2BP2, IRF3, IRF4, IRF7, IRF8, IRF9, ISG15, ITCH, ITGB2, ITK, JAGN1, JAK1, JAK3, KDM6A, KMT2A, KMT2D, KRT20, LAMTOR2, LAT, LCK, LCP2, LIG1, LIG4, LPIN2, LRBA, LSM11, LYST, MAD2L2, MAGT1, MALT1, MAP1LC3B2, MAP3K14, MAPK8, MASP2, MCM10, MCM4, MEFV, MOGS, MRTFA, MSH6, MSN, MTHFD1, MVK, MYD88, MYSM1, NBAS, NBN, NCF1, NCF2, NCF4, NCKAP1L, NCSTN, NFAT5, NFE2L2, NFKB1, NFKB2, NFKBIA, NHEJ1, NHP2, NLRC4, NLRP1, NLRP12, NLRP3, NOD2, NOP10, NOS2, NSMCE3, OAS1, ORAI1, OSTM1, OTULIN, PALB2, PARN, PAX1, PEPD, PGM3, PIK3CD, PIK3CG, PIK3R1, PLCG2, PLEKHM1, PMS2, PNP, POLA1, POLD1, POLD2, POLE, POLE2, POLR3A, POLR3C, POLR3F, PRF1, PRKCD, PRKDC, PSENEN, PSMB8, PSMG2, PSTPIP1, PTEN, PTPRC, RAB27A, RAC2, RAD51, RAD51C, RAG1, RAG2, RANBP2, RASGRP1, RBCK1, REL, RELA, RELB, RFWD3, RFX5, RFXANK, RFXAP, RHOH, RIPK1, RMRP, RNASEH2A, RNASEH2B, RNASEH2C, RNF168, RNF31, RNU4ATAC, RNU7-1, RORC, RPSA, RTEL1, SAMD9, SAMD9L, SAMHD1, SBDS, SEC61A1, SEMA3E, SERPING1, SH2D1A, SH3BP2, SH3KBP1, SKIV2L, SLC29A3, SLC35C1, SLC37A4, SLC39A7, SLC46A1, SLC7A7, SLX4, SMARCAL1, SMARCD2, SNORA31, SNX10, SOCS1, SP110, SPINK5, SPPL2A, SRP54, SRP72, STAT1, STAT2, STAT3, STAT5B, STIM1, STK4, STN1, STX11, STXBP2, TAP1, TAP2, TAPBP, TAZ, TBK1, TBX1, TBX21, TCF3, TCIRG1, TCN2, TERC, TERT, TET2, TFRC, TGFB1, TGFB1, TGFB2, THBD, TICAM1, TINF2, TIRAP, TLR3, TMC6, TMC8, TMEM173, TNFAIP3, TNFRSF11A, TNFRSF13B, TNFRSF13C, TNFRSF1A, TNFRSF4, TNFRSF9, TNFSF11, TNFSF12, TNFSF13, TOP2B, TP53, TPP2, TRAC, TRAF3, TRAF3IP2, TREX1, TRIM22, TRNT1, TTC37, TTC7A, TYK2, UBA1, UBE2T, UNC13D, UNC93B1, UNG, USB1, USP18, VPS13B, VPS45, WAS, WDR1, WIPF1, WRAP53, XIAP, XRCC2, ZAP70, ZBTB24, ZNF341</p>
Associações com Doença de Kawasaki	<p>ABCC4, BLK, CASP3, CD40, COPB2, ERAP1, FCGR2A, IGH, IL4, ITPKC, NAALADL2, ORAI1, SLC8A1, TLR6, ZFH3</p>

COVID-19 Grave	IFNAR1, IFNAR2, IKBKG, IRF3, IRF7, IRF9, STAT1, STAT2, TBK1, TICAM1, TLR3, TLR7, TRAF3, UNC93B1
Síndrome Inflamatória Multissistêmica Pediátrica (SIM-P)	ACP5, ADA, ADA2, ADAR, AP3B1, CARD14, CD163, CD84, CR2, CYBB, DCLRE1C, DOCK8, IFI44, IFI44L, IFIH1, IFNA21, IFNA4, IFNA6, IFNAR1, IFNB1, IL10RA, IL1RN, IL22RA2, IRAK3, LPIN2, LRBA, LY9, LYST, NCF2, NLRC4, NLRP12, NLRP2, NOD2, ORAI1, PIK3CD, PLCG2, PRF1, PSTPIP1, RAB27A, RAG1, RMRP, SH3BP2, SLC29A3, SOCS1, STAT1, STXBP2, TBX1, TLR6, TMEM173, TNFRSF13B, TNFRSF1A, TPP2, UNC13D, XIAP, ZAP70
Síndrome Inflamatória Multissistêmica Pediátrica (SIM-A)	ERAP1, EXOSC5, FMNL1, GAB2, GOLGA4, LGALS8, PEAR1, PLIN3, RNASE2, SIGLEC15, SNX3, TECPR1

Genes em negrito estão presentes em mais de um painel de genes.

Anexo 6: Parecer Consubstanciado do CEP

INSTITUTO FERNANDES
FIGUEIRA - IFF/ FIOCRUZ - RJ/
MS



PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: Estudo Multicêntrico de Infecção Respiratória Aguda Grave Durante a Pandemia de Covid-19 em Pacientes Internados em Unidades de Terapia Intensiva Pediátricas Brasileiras

Pesquisador: Zina Maria Almeida de Azevedo

Área Temática:

Versão: 1

CAAE: 30272920.0.2001.5269

Instituição Proponente: Instituto Fernandes Figueira - IFF/ FIOCRUZ - RJ/ MS

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 4.046.805

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_DO_PROJETO_1530664.pdf" de 26/03/2020.

INTRODUÇÃO

As infecções respiratórias representam uma parcela significativa das admissões em uma Unidade de Terapia Intensiva Pediátrica (UTIP). Entre elas, a bronquiolite, infecção do trato respiratório inferior mais comum em lactentes, é responsável por um grande número de internações hospitalares, sobretudo em menores de 6 meses de idade, muitas vezes levando o paciente a necessitar de cuidados intensivos [1]. Até 20% dos pacientes previamente hígidos, internados em UTIP com bronquiolite por vírus sincicial respiratório (Respiratory Sincicial Virus - RSV) evoluem com insuficiência respiratória aguda e necessitam

Endereço: RUI BARBOSA, 716

Bairro: FLAMENGO

CEP: 22.250-020

UF: RJ

Município: RIO DE JANEIRO

Telefone: (21)2554-1730

Fax: (21)2552-8491

E-mail: cepiff@iff.fiocruz.br

INSTITUTO FERNANDES
FIGUEIRA - IFF/ FIOCRUZ - RJ/
MS



Continuação do Parecer: 4.046.805

ventilação

pulmonar mecânica. Prodhon et al. publicaram estudo retrospectivo e correlacionaram alguns sinais clínicos iniciais, assim como aumento da PaCO₂, com risco aumentado de necessidade de suporte ventilatório invasivo [2]. O RSV é o agente responsável pelos casos mais graves, porém muitos outros vírus respiratórios podem ser os causadores de infecção respiratória baixa. O papel desses outros agentes virais como causadores da bronquiolite, únicos ou associados entre si, ainda não foi bem estudado. No momento, o Brasil está enfrentando os efeitos de uma pandemia de infecção respiratória aguda grave causado por um novo coronavírus, denominado SARS-CoV2 ou Covid-19, cuja apresentação clínica na população pediátrica brasileira ainda é desconhecida e precisa ser urgentemente estudada. Não se sabe se este agente pode determinar quadros de bronquiolite em lactentes ou se associar ao VSR e outros agentes virais, contribuindo para maior morbidade do quadro clínico, embora alguns relatos iniciais descrevam o impacto em crianças [3-7]. O desenvolvimento e aperfeiçoamento de técnicas diagnósticas utilizando métodos moleculares vem demonstrando a participação de outros vírus respiratórios como agentes etiológicos. Diversos estudos têm demonstrado a codeteção de diversos agentes virais simultaneamente, em taxas que vão de 20 a 50%. Rhinovírus, Parainfluenza, Influenza, metapneumovírus, coronavírus e muitos outros podem estar envolvidos e têm sido descritos [8-12]. A presença do Covid19 e outros patógenos podem influenciar na história natural da bronquiolite em lactentes e de quadros respiratórios em crianças maiores e adolescentes. Buscando conhecer melhor a participação do Covid-19 durante a pandemia de 2020 e a participação de outros vírus no perfil etiológico das infecções respiratórias

Endereço: RUI BARBOSA, 716
Bairro: FLAMENGO **CEP:** 22.250-020
UF: RJ **Município:** RIO DE JANEIRO
Telefone: (21)2554-1730 **Fax:** (21)2552-8491 **E-mail:** cepiff@iff.fiocruz.br

INSTITUTO FERNANDES
FIGUEIRA - IFF/ FIOCRUZ - RJ/
MS



Continuação do Parecer: 4.046.805

agudas

graves nas UTIs pediátricas brasileiras, foi idealizado o presente estudo, que visa descrever a prevalência de infecções virais, os agentes envolvidos, especialmente a participação do Covid-19, o perfil epidemiológico e a evolução clínica dos pacientes, possibilitando um melhor conhecimento das formas graves de infecções respiratórias causadas por vírus.

HIPÓTESE

Os quadros respiratórios agudos graves admitidos em UTIs Pediátricas brasileiras tenham etiologia viral em grande parte dos casos, que a codeteção viral ocorre em razoável percentual dos casos e que o novo coronavírus (Covid 19) pode ser um agente causal importante destes quadros durante a pandemia desta infecção respiratória aguda, contribuindo para a sua maior morbimortalidade.

METODOLOGIA

Estudo multicêntrico, observacional, longitudinal, parte retrospectivo e parte prospectivo, com componente descritivo e analítico exploratório. Definições utilizadas neste estudo • Infecção Respiratória Aguda Grave (IRAG/SARI) será definida exclusivamente neste estudo, como qualquer quadro respiratório agudo (até 10 dias de evolução) que tenha indicação clínica de internação em unidade de terapia intensiva pediátrica. Esses pacientes podem ou não preencher os critérios de SRAG/SARS ou SDRA/ARDS. A definição original da OMS prevê história de febre ou febre medida ≥ 38 graus, além de tosse [13]. Porém, há muitos lactentes que não apresentam febre, nem tosse. Então, fizemos uma definição mais ampla para este estudo, considerando a infecção como "grave" simplesmente pelo fato de internar em uma UTIP. • Síndrome Respiratória Aguda Grave (SRAG/SARS) é uma forma de infecção respiratória aguda grave, levando a desconforto respiratório agudo,

Endereço: RUI BARBOSA, 716

Bairro: FLAMENGO

CEP: 22.250-020

UF: RJ

Município: RIO DE JANEIRO

Telefone: (21)2554-1730

Fax: (21)2552-8491

E-mail: cepiff@iff.fiocruz.br

INSTITUTO FERNANDES
FIGUEIRA - IFF/ FIOCRUZ - RJ/
MS



Continuação do Parecer: 4.046.805

caracterizada do seguinte modo: - Febre ou história de febre, de início agudo, com pelo menos um sinal ou sintoma respiratório (como tosse, coriza, obstrução nasal, dor de garganta, dificuldade para respirar, batimento das asas nasais, entre outros), cefaleia, mialgia ou artralgia. A febre pode não estar presente em alguns casos como lactentes jovens ou imunossuprimidos. Nestas situações, a avaliação clínica deve ser levada em consideração. - Dificuldade respiratória, caracterizada por taquipneia, definida por FR > 50 irpm em lactentes ou FR > 40 irpm em outras idades ou piora nas condições clínicas de base em cardiopatias e pneumopatias crônicas E/OU Dispneia (batimento de asa de nariz e/ou tiragens) E/OU SpO₂ < 92% em ar ambiente e/ou: - Alterações radiológicas, caracterizadas por infiltrado intersticial localizado ou difuso ou áreas de condensação. • Síndrome do Desconforto Respiratório Agudo (SDRA/ARDS), de acordo com a definição de SDRA Pediátrica proposta pelo grupo de consenso internacional em 2015: Pediatric Acute Lung Injury Consensus Conference Group. Pediatric Acute Respiratory Distress Syndrome: Consensus Conference. *Pediatr Crit Care Med.* 2015; 16(5):428-439. • Caso CONFIRMADO de etiologia viral será definido como qualquer participante que apresentar resultado positivo para a pesquisa etiológica de agentes virais, realizada através da técnica da Reação em Cadeia da Polimerase (PCR) e/ou método de imunofluorescência em material colhido através de swab ou aspirado de nasofaringe ou ainda aspirado traqueal, de acordo com as técnicas internacionais preconizadas (Apêndice 3) OU ainda que apresentar resultado positivo para IgM em teste rápido. Variáveis a serem medidas • Dados demográficos (iniciais,

Endereço: RUI BARBOSA, 716
Bairro: FLAMENGO **CEP:** 22.250-020
UF: RJ **Município:** RIO DE JANEIRO
Telefone: (21)2554-1730 **Fax:** (21)2552-8491 **E-mail:** cepiff@iff.fiocruz.br

**INSTITUTO FERNANDES
FIGUEIRA - IFF/ FIOCRUZ - RJ/
MS**



Continuação do Parecer: 4.046.805

registro, idade, sexo, raça/etnia, peso, altura, IMC). • Dados epidemiológicos (início do aparecimento dos sintomas respiratórios antes da internação na UTIP, em dias; procedência: externa / interna (emergência, enfermaria); tempo de internação prévio em outro hospital ou em outros setores, em dias; presença de fatores de risco ou comorbidades; vacinação prévia para Influenza; tratamento prévio: antiviral / antibiótico / corticoide. • Escores de gravidade: PIM3, PRISM IV, Escala de Estado Funcional na Admissão (FSS) • Dados da internação: data e hora da internação; diagnóstico sintromico; sinais e sintomas; imagem inicial: RX e/ou TC de tórax; Tratamento antiviral, antibiótico, corticoide; suporte respiratório (apenas oxigenoterapia / Ventilação Não Invasiva (VNI) / Cânula Nasal de Alto Fluxo (CNAF) / ventilação pulmonar mecânica invasiva (VPM) / ECMO – tempo de uso (dias); dias livres de oxigenoterapia, VNI e VPM. • Diagnóstico da etiologia viral: coleta de material para pesquisa de vírus: sítio de coleta do material, dia da coleta, dia de doença, dias de UTI; teste rápido para VSR e Influenza; painel viral respiratório em secreção de nasofaringe ou traqueal; teste rápido para Covid-19 em secreção de nasofaringe ou traqueal.

CRITÉRIOS DE INCLUSÃO

Pacientes de 1 mês até 18 anos de idade, internados em UTIP com quadro de Infecção Respiratória Aguda Grave (IRAG/SARI), definida como um quadro respiratório agudo (até 7 dias de sintomas), de natureza provavelmente infecciosa, com quadro clínico de qualquer gravidade, que tiveram um swab de nasofaringe, ou um aspirado de nasofaringe ou ainda um aspirado traqueal colhidos para investigação da presença do vírus Covid-19 e outros vírus.

Endereço: RUI BARBOSA, 716
Bairro: FLAMENGO **CEP:** 22.250-020
UF: RJ **Município:** RIO DE JANEIRO
Telefone: (21)2554-1730 **Fax:** (21)2552-8491 **E-mail:** cepiff@iff.fiocruz.br

**INSTITUTO FERNANDES
FIGUEIRA - IFF/ FIOCRUZ - RJ/
MS**



Continuação do Parecer: 4.046.805

CRITÉRIOS DE EXCLUSÃO

- Os pacientes cujos responsáveis se recusem a assinar o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE), aqueles com quadros respiratórios agudos graves secundários a doenças de etiologia não respiratória e pacientes com mais de 72 horas de internação na UTIP.
- Serão excluídos do estudo após terem ingressado os pacientes cujos responsáveis retiraram o consentimento de participação e aqueles que não tiverem disponibilizados os resultados dos exames laboratoriais de detecção viral até o período de análise dos dados.

Objetivo da Pesquisa:

OBJETIVO PRIMÁRIO

Descrever o perfil de detecção viral e as características clínicas de pacientes pediátricos que desenvolveram Infecção Respiratória Aguda Grave (SARI) durante a pandemia de 2020 pelo vírus coronavírus Covid-19.

OBJETIVOS SECUNDÁRIOS

- Descrever a frequência de exames positivos (swabs de nasofaringe, aspirados de nasofaringe ou aspirados traqueais) para Influenza Covid-19 e outros vírus.
- Descrever a frequência de codetecção viral.
- Descrever a proporção de pacientes que evoluíram com diagnóstico de Síndrome Respiratória Aguda Grave (SARS) e Síndrome do Desconforto Respiratório Agudo (ARDS).
- Descrever a frequência da uso de oxigenoterapia, ventilação pulmonar mecânica não-invasiva e invasiva, bem como os dias livres de ventilação.
- Descrever o tempo médio de permanência na UTIP.
- Descrever a mortalidade associada.
- Correlacionar, em caráter exploratório, a evolução clínica dos pacientes que tiveram detecção viral positiva, com a presença de comorbidades e com os agentes identificados (detecção única ou codetecção).

Endereço: RUI BARBOSA, 716
Bairro: FLAMENGO **CEP:** 22.250-020
UF: RJ **Município:** RIO DE JANEIRO
Telefone: (21)2554-1730 **Fax:** (21)2552-8491 **E-mail:** cepiff@iff.fiocruz.br

INSTITUTO FERNANDES
FIGUEIRA - IFF/ FIOCRUZ - RJ/
MS



Continuação do Parecer: 4.046.805

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

RISCOS

O estudo não implicará em nenhuma intervenção ou risco clínico adicional para os participantes e suas famílias. Os riscos envolvidos podem ser os relacionados à quebra de confidencialidade dos dados, porém os pesquisadores assumem o compromisso de tomar todas as providências para manter os sigilo no ambiente do estudo.

BENEFÍCIOS

Por outro lado, os resultados do presente estudo poderão trazer benefícios para ampliação do conhecimento da etiologia de infecções respiratórias agudas graves, especialmente às relacionadas ao Covid-19, em pacientes pediátricos.

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

Trata-se de um estudo nacional, multicêntrico, observacional, longitudinal, parte retrospectivo e parte prospectivo, com componente descritivo e analítico exploratório, que prevê descrever o perfil de detecção viral e as características clínicas de pacientes pediátricos que desenvolveram Infecção Respiratória Aguda Grave (SARI) durante a pandemia de 2020 pelo vírus coronavírus Covid-19. Análise de variáveis de prontuário: dados demográficos, dados epidemiológicos, escores de gravidade, dados da internação, diagnóstico da etiologia viral e desfecho. O meio de coleta de dados do estudo são as Fichas de Relato de Casos (FRC) eletrônicas, utilizando-se Sistemas de Gerenciamento de Dados, como o Sistema Epimed Monitor® e o REDCap®, além de planilhas Excel, quando pertinente.

Justificativa de dispensa de TCLE para as coletas de dados retrospectivas: face à dificuldade de acesso às famílias que já receberam alta hospitalar e face a necessidade de produção rápida de novos

Endereço: RUI BARBOSA, 716

Bairro: FLAMENGO

CEP: 22.250-020

UF: RJ

Município: RIO DE JANEIRO

Telefone: (21)2554-1730

Fax: (21)2552-8491

E-mail: cepiff@iff.fiocruz.br

**INSTITUTO FERNANDES
FIGUEIRA - IFF/ FIOCRUZ - RJ/
MS**



Continuação do Parecer: 4.046.805

conhecimentos

durante a pandemia de infecção pelo novo Coronavírus Cov2 (Covid 19) e pelo fato da epidemia ter se iniciado no início de março no Brasil.

Número de participantes incluídos no Brasil: 1000

Lista de centros participantes da pesquisa:

Hospital Moinhos de Vento – HMV - Nome do Responsável: Helena Muller

Instituto Fernandes Figueira - IFF/ FIOCRUZ - RJ/ MS - Nome do Responsável: Zina Maria Almeida de Azevedo

UPNI URGÊNCIA PEDIÁTRICA DE NOVA IGUAÇU LTDA - Nome do Responsável: SERGIO D ABREU GAMA

Hospital Universitário Prof. Edgard Santos - UFBA - Nome do Responsável: Carolina Friedrich Amoretti

SANTA CASA DE MISERICÓRDIA DA BAHIA - Nome do Responsável: ROSANA NOVAIS DE CARVALHO

UNIÃO BRASILEIRA DE EDUCAÇÃO E ASSISTÊNCIA - Nome do Responsável: Cristian Tedesco Tonial

Hospital Guilherme Álvaro - Santos – SP - Nome do Responsável: FABIA BECKER PASQUINI SUGAHARA

Sociedade Beneficente de Senhoras Hospital Sírio-Libanês - Nome do Responsável: FLAVIA ANDREA KREPEL FORONDA

FUNDAÇÃO FACULDADE REGIONAL DE MEDICINA S J RIO PRETO - Nome do Responsável: NATALIA ALMEIDA DE ARNALDO SILVA RODRIGUEZ CASTRO

SOCIEDADE BENEFICENTE SÃO CAMILO - Nome do Responsável: MARCO AURELIO GIL DE OLIVEIRA

Hospital Universitário Pedro Ernesto/UERJ - Nome do Responsável: Raquel de Seixas Zeitel

LIGA ÁLVARO BAHIA CONTRA A MORTALIDADE INFANTIL - Nome do Responsável: Nimara Grace Cardoso Batista Couto

SERV SOCIAL DA IND DO PAPEL PAPELÃO E CORT DO EST DE SP - Nome do Responsável: LUCIO FLAVIO PEIXOTO DE LIMA

Hospital da Criança Santo Antônio - Santa Casa/RS - Nome do Responsável: Claudia Pires Ricachinevsky

CENTRO DE ESTUDOS E PESQUISAS PAULO NIEMEYER - Nome do Responsável: Fernanda Moraes

Endereço: RUI BARBOSA, 716

Bairro: FLAMENGO

CEP: 22.250-020

UF: RJ

Município: RIO DE JANEIRO

Telefone: (21)2554-1730

Fax: (21)2552-8491

E-mail: cepiff@iff.fiocruz.br

**INSTITUTO FERNANDES
FIGUEIRA - IFF/ FIOCRUZ - RJ/
MS**



Continuação do Parecer: 4.046.805

Daniel Fialho Rodrigues

Hospital Alvorada Taguatinga LTDA - Nome do Responsável: Felipe Rezende Caino de Oliveira

Lista de centros coparticipantes ligados à Instituição Proponente (IDOR)

REDE D'OR SÃO LUIZ S.A. - Paula Marins Riveiro Sim

REDE D'OR SÃO LUIZ S.A. IDOR - Alessandra Rivero Pessoa Cosenza

HOSPITAL SÃO RAFAEL S.A - Roberto Sapolnik

REDE D'OR SÃO LUIZ S.A. - Carlos Gustavo de Almeida

HOSPITAL FLUMINENSE S/A IDOR - Igor Bromonschenkel Brandão

REDE D'OR SÃO LUIZ S.A. - Ivan Pollastrini Pistelli

REDE D'OR SÃO LUIZ S.A. - José Carlos Fernandes

SOCIEDADE ANÔNIMA HOSPITAL ALIANÇA - Lara de Araújo Torreão

REDE D'OR SÃO LUIZ S.A. IDOR - Ana Carolina Miranda Carvalho F F Souza

HOSPITAL NORTE D'OR DE CASCADURA S.A - Simone Camara Gregory

REDE D'OR SÃO LUIZ S.A. - Thiago Peres da Silva Sim

MEDISE MEDICINA DIAGNÓSTICO E SERVIÇOS S.A - Lucas Pulcheri

INSTITUTO D'OR DE GESTÃO DE SAÚDE PÚBLICA - Simone Camara Gregory

REDE D'OR SÃO LUIZ S.A. IDOR - João Henrique Corbas de Macedo

Patrocinador: Financiamento Próprio

Número de participantes incluídos no Brasil: 1.000

Previsão de início da pesquisa: 25/03/2020

Previsão para término da pesquisa: 31/12/2021

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

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

Recomendações:

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

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

"Este Comitê de Ética em Pesquisa (CEP-IFF) considera o presente protocolo de pesquisa "Aprovado" de acordo com o parecer consubstanciado número 3.957.675 emitido pela Conep em 7/04/2020".

Considerações Finais a critério do CEP:

"Este Comitê de Ética em Pesquisa (CEP-IFF) considera o presente protocolo de pesquisa

Endereço: RUI BARBOSA, 716

Bairro: FLAMENGO

CEP: 22.250-020

UF: RJ

Município: RIO DE JANEIRO

Telefone: (21)2554-1730

Fax: (21)2552-8491

E-mail: cepiff@iff.fiocruz.br

**INSTITUTO FERNANDES
FIGUEIRA - IFF/ FIOCRUZ - RJ/
MS**



Continuação do Parecer: 4.046.805

"Aprovado" de acordo com o parecer consubstanciado número 3.957.675 emitido pela Conep em 7/04/2020".

Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_DO_PROJETO_1536601.pdf	25/05/2020 14:43:28		Aceito
Outros	termo_sigilo_prontuario.pdf	25/05/2020 14:42:47	Zina Maria Almeida de Azevedo	Aceito
Outros	cartaanuenciadepediatria.pdf	22/05/2020 15:06:43	Zina Maria Almeida de Azevedo	Aceito
Outros	CartaRegistroPesquisaIFF.pdf	22/05/2020 15:06:06	Zina Maria Almeida de Azevedo	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TALESARIFF.docx	22/05/2020 15:05:25	Zina Maria Almeida de Azevedo	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TCLESARIFF.docx	22/05/2020 15:05:09	Zina Maria Almeida de Azevedo	Aceito
Folha de Rosto	folhaderostoassinada.pdf	21/05/2020 17:13:00	Zina Maria Almeida de Azevedo	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	Projeto_SARI_COVID19_BR.doc	26/03/2020 16:00:41	Arnaldo Prata Barbosa	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	Solicitacao_de_dispensa_TCLE_parte_retrospectiva.pdf	25/03/2020 23:03:48	Arnaldo Prata Barbosa	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TA_SARI_BR_IDOR.docx	25/03/2020 23:03:35	Arnaldo Prata Barbosa	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TCLE_SARI_BR_IDOR.docx	25/03/2020 23:03:21	Arnaldo Prata Barbosa	Aceito

Situação do Parecer:

Aprovado

Endereço: RUI BARBOSA, 716
Bairro: FLAMENGO **CEP:** 22.250-020
UF: RJ **Município:** RIO DE JANEIRO
Telefone: (21)2554-1730 **Fax:** (21)2552-8491 **E-mail:** cepiff@iff.fiocruz.br

INSTITUTO FERNANDES
FIGUEIRA - IFF/ FIOCRUZ - RJ/
MS



Continuação do Parecer: 4.046.805

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

RIO DE JANEIRO, 25 de Maio de 2020

Assinado por:

**Ana Maria Aranha Magalhães Costa
(Coordenador(a))**

Endereço: RUI BARBOSA, 716

Bairro: FLAMENGO

CEP: 22.250-020

UF: RJ

Município: RIO DE JANEIRO

Telefone: (21)2554-1730

Fax: (21)2552-8491

E-mail: cepiff@iff.fiocruz.br