

COVID-19

QUANDO AS CRIANÇAS ADOECEM GRAVEMENTE



Em síndrome rara, ação direta do novo coronavírus contribui para lesões em múltiplos órgãos

Ricardo Zorzetto

Mais de um ano após o início da pandemia, as crianças e os adolescentes parecem continuar menos suscetíveis do que os adultos à infecção pelo novo coronavírus. Nos Estados Unidos, o país mais acometido até o momento pelo Sars-CoV-2 e sobre o qual há mais informações, menos de 14% dos casos diagnosticados de Covid-19 – e uma proporção bem inferior a 1% das mortes – ocorreram em menores de 19 anos, segundo dados de maio deste ano da Academia Americana de Pediatria. Os indivíduos nessa faixa etária costumam apresentar quadros mais leves da doença, mas não estão livres de complicações graves. Um número muito restrito deles – da ordem de um em cada 50 mil – desenvolve uma inflamação disseminada pelo corpo que, se não for tratada a tempo, muitas vezes em unidades de terapia intensiva, pode ser fatal. Identificada no início da pandemia por médicos do Reino Unido, da Itália e dos Estados Unidos, essa enfermidade tornou-se conhecida como síndrome inflamatória multissistêmica pediátrica (SIM-P) e vem sendo caracterizada por estudos que buscam diferenciá-la de problemas de saúde com sintomas semelhantes, como a doença de Kawasaki ou a síndrome do choque tóxico causada por infecção bacteriana.

Uma contribuição brasileira recente sugere que os danos em múltiplos órgãos observados na SIM-P não decorrem apenas da resposta exacerbada do sistema de defesa que, ao tentar eliminar o vírus, acaba lesando o próprio corpo, algo comum na Covid-19. Nos casos mais graves, que levam à morte, o Sars-CoV-2 parece danificar diretamente estruturas tão distintas quanto o coração, os intestinos ou até mesmo o cérebro. Apresentadas em um artigo publicado em 29 de abril na revista *EClinicalMedicine*, essas conclusões resultam da análise de autopsias feitas em cinco crianças e adolescentes que morreram por causa da Covid-19 na cidade de São Paulo. Esse trabalho tem como primeiros autores o patolo-

gista Amaro Nunes Duarte Neto e a bióloga Elia Caldini, da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (FM-USP), e seu resultado ajuda a compreender por que os sinais clínicos da SIM-P, que até 13 de março tinha acometido ao menos 813 crianças no Brasil (139 no estado de São Paulo), podem variar de um indivíduo para outro e talvez permita encontrar formas mais eficazes de controlar a síndrome.

“Essa foi a primeira vez em que se identificou o vírus infectando diretamente células do coração, dos intestinos e do cérebro de crianças. Confirmamos essas observações por meio de diferentes técnicas”, conta a patologista Marisa Dolhnikoff, professora da FM-USP e coordenadora do estudo. “Nossos resultados indicam que a lesão causada pelo Sars-CoV-2 nos diversos órgãos está diretamente associada à resposta inflamatória e ao comprometimento multissistêmico da SIM-P”, completa.

Ao longo do ano passado, ao menos 10 crianças e adolescentes com Covid-19 atendidos nas Unidades de Terapia Intensiva (UTIs) do Hospital das Clínicas da FM-USP morreram em consequência da doença. Cinco deles, com idade variando de uns poucos meses a 15 anos, foram encaminhados para autópsia. Embora o número seja pequeno, essa é até o momento a maior série de autopsias em crianças com Covid-19.

Nas instalações do projeto Plataforma de Imagem na Sala de Autopsia (Pisa), a equipe coordenada por Dolhnikoff e pelo também patologista Paulo Saldiva adota uma estratégia minimamente invasiva para realizar o procedimento. Em um projeto desenvolvido com apoio da FAPESP, do Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico (CNPq) e da Fundação Bill e Melinda Gates, os médicos usam um aparelho de ultrassom portátil para analisar os diferentes órgãos e guiar a coleta de pequenas amostras de tecido por meio da punção com uma agulha, o que costuma facilitar a autorização dos familiares.

Nessas autopsias, os pesquisadores identificaram dois padrões de apresentação clínica da Co-

Um em cada 50 mil crianças e adolescentes infectados pelo Sars-CoV-2 desenvolve uma inflamação disseminada no organismo

vid-19: uma pulmonar e outra fora dos pulmões, em órgãos variados. No primeiro caso, os dois pacientes tinham um problema de saúde grave preexistente. Um deles era um bebê com menos de 1 ano, que nasceu prematuro e com uma síndrome genética, e o outro, uma adolescente que apresentava uma forma avançada de câncer. Em ambos, o vírus afetou principalmente os pulmões, como ocorre com a maioria dos adultos que contraem o coronavírus.

A segunda forma de manifestação foi a SIM-P e se caracterizou principalmente por lesões nos intestinos, no coração ou no cérebro. As três crianças tinham entre 8 e 12 anos, eram previamente saudáveis e, dias após a infecção por Sars-CoV-2, desenvolveram o quadro clínico compatível com essa síndrome, definido em maio de 2020 pela Organização Mundial da Saúde (OMS) e pelos Centros de Controle e Prevenção de Doenças (CDC) dos Estados Unidos (*ver quadro*). Os pacientes com SIM-P apresentaram comprometimento pulmonar leve. A morte ocorreu em consequência de lesões graves em outros órgãos, causadas pela ação do vírus combinada com resposta exacerbada do sistema de defesa.

Uma das crianças desenvolveu uma inflamação intensa nos intestinos (colite), enquanto a outra teve inflamação tanto da musculatura cardíaca (miocardite) quanto das membranas que revestem o coração – o caso havia sido descrito em detalhe pela equipe da USP em um artigo publicado em outubro na revista *Lancet Child & Adolescent Health*. O órgão mais afetado na terceira criança foi o cérebro. Ela apresentou um quadro de encefalopatia aguda, com confusão mental e crises convulsivas. “A presença do vírus nesses órgãos reforça a participação direta do Sars-CoV-2 no acometimento multissistêmico”, afirma o pediatra Werther Brunow de Carvalho, coordenador

das UTIs pediátricas e neonatais do Instituto da Criança da USP e coautor do trabalho. “A causa da SIM-P não se restringe a uma reação inflamatória disseminada”, afirma.

No cérebro, o vírus foi observado no interior de astrócitos, células que nutrem e sustentam os neurônios, enquanto nos intestinos, ele estava em células da musculatura lisa, responsável pelas contrações que transportam o alimento. Já no coração o vírus infectou os cardiomiócitos, células que compõem o músculo cardíaco e o fazem pulsar. Nos três casos, os pesquisadores também encontraram cópias do coronavírus infectando o endotélio, a camada de células que reveste internamente os vasos sanguíneos. Por essa razão, os patologistas do grupo levantaram a hipótese de que o vírus, depois de penetrar pelo sistema respiratório, dissemina-se por meio do sangue das crianças e pode se instalar em distintos órgãos-alvo. Por razões ainda desconhecidas, os tecidos infectados podem variar de uma pessoa para outra. “Além de levar à disseminação do vírus, a infecção do endotélio pelo Sars-CoV-2 é a principal causa de trombozes pulmonares observadas nessas crianças, similares às documentadas em pacientes adultos com Covid-19”, explica Dolhnikoff.

“Com base nos dados dessas autopsias, indicamos que talvez o tratamento das crianças precise ser diferente daquele dos adultos”, relatou Saldiva em um depoimento dado no início de maio na seção Pesquisa na Quarentena, do site da *Pesquisa FAPESP*. “Talvez a resposta seja usar anti-inflamatórios em alta dose e um anticoagulante, porque há um componente trombótico muito grande.”

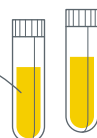
OS SINAIS DA SÍNDROME

Algumas características que ajudam a reconhecer a enfermidade

Diagnóstico de infecção por **Sars-CoV-2** ou confirmação de contato com alguém infectado



Evidência de **inflamação** nos exames laboratoriais

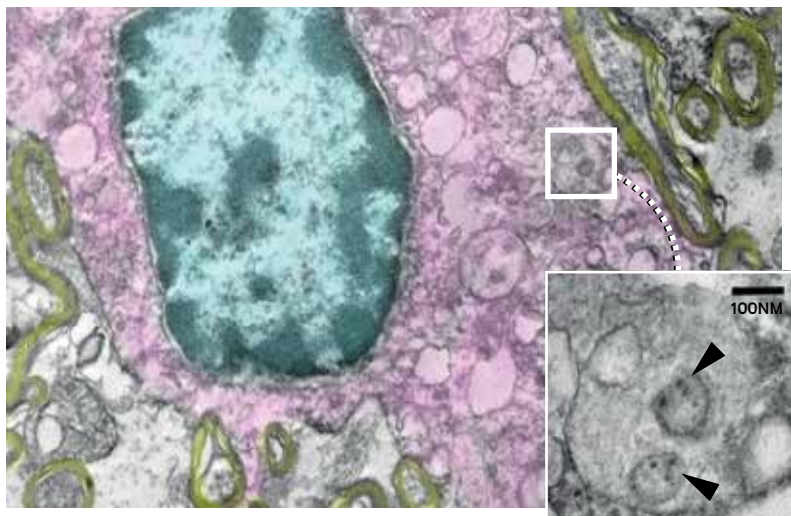


Febre sem causa conhecida superior a 38 graus e duração de mais de um dia (ou três dias, segundo os critérios da OMS)

Presença de ao menos dois sintomas: manchas vermelhas na pele, conjuntivite não purulenta, inflamação na mucosa oral, sinais de queda na pressão arterial ou de fluxo sanguíneo insuficiente, palpitação ou problemas gastrointestinais



Não ter **infecção bacteriana** nem outro diagnóstico plausível



Microscopia eletrônica colorida artificialmente de uma célula cerebral (oligodendrócito) infectada com cópias do novo coronavírus (setas no destaque)

Quem primeiro soou um alerta chamando a atenção para essa síndrome associada à Covid-19 foi o sistema público de saúde do Reino Unido, o NHS. Em abril de 2020, pouco mais de um mês depois de a OMS decretar a pandemia, a entidade divulgou uma mensagem informando aos pediatras um pequeno aumento no número de casos de um problema muito raro e grave em crianças associado ao coronavírus (ver Pesquisa FAPESP nº 292). Sua apresentação clínica era incomum. Exibia sintomas semelhantes aos da doença de Kawasaki, uma enfermidade rara que provoca a inflamação dos vasos sanguíneos (vasculite) e pode se manifestar depois de infecções virais, e aos da síndrome do choque tóxico, quadro associado à infecção por bactérias que pode levar à queda importante da pressão arterial (choque).

À medida que o vírus se espalhou pelo Ocidente, as diferenças se tornaram mais marcantes. Estudos populacionais começaram a mostrar que a SIM-P se manifestava em adolescentes e crianças um pouco mais velhas que as habitualmente afetadas pela doença de Kawasaki (até 5 anos), com sinais de miocardite, choque, sintomas gastrointestinais (dor abdominal, diarreia ou vômito) e neurológicos (dor de cabeça, tontura). A SIM-P também parece ser um pouco mais frequente em meninos e de etnia não caucasiana.

Em uma análise de 56 casos de SIM-P atendidos em 17 UTIs infantis brasileiras, apresentada em novembro no *Jornal de Pediatria*, a médica Fernanda Lima Setta, responsável pela Divisão de Terapia Intensiva Pediátrica da Rede D'Or São Luiz no Rio de Janeiro, constatou que 70% eram meninos e 59% não brancos. Nos Estados Unidos, esses números são, respectivamente, 50% e 63%. Por razões desconhecidas, a mortalidade aqui parece ser mais elevada do que lá. Os CDC registravam 3.185 casos de SIM-P até 29 de março nos Estados Unidos, com 36 mortes (1,1% do total), enquanto no Brasil, segundo

dados do Ministério da Saúde, houve 813 casos, com 51 óbitos (6,3%). “É provável que essa proporção aparentemente mais alta de mortes seja consequência do subdiagnóstico da síndrome no Brasil”, comenta Lima Setta. Por causa do baixo índice de testagem, aqui possivelmente só se detectam os casos mais graves e os óbitos, o que poderia inflar artificialmente o número (os casos menos severos deixariam de ser contabilizados). Outros fatores que podem contribuir, segundo a pediatra, é a falta de treinamento dos médicos para reconhecer a síndrome e o desconhecimento dos pais, que tardariam a buscar ajuda médica – embora não se possa descartar o efeito da carência de recursos em algumas regiões do Brasil sobre esses casos.

Também em novembro, imunologistas da Itália e da Suécia, sob a coordenação de Petter Brodin, do Instituto Karolinska, compararam a resposta imune de crianças com SIM-P com a de pacientes com Kawasaki e encontraram diferenças que ajudam no diagnóstico e no tratamento: essas doenças ativam populações um pouco distintas de células de defesa chamadas linfócitos T. Além disso, o quadro de inflamação exacerbada é controlado por compostos inflamatórios diferentes: a interleucina 6 (IL-6) é mais importante na SIM-P, enquanto na doença de Kawasaki é a interleucina 17A (IL-17A), normalmente liberada em doenças autoimunes.

Na opinião de Lima Setta, é importante deixar claro que os casos de SIM-P são muito raros e, com o tratamento adequado, as crianças evoluem bem. Dependendo da gravidade, a terapêutica pode incluir o uso de anticorpos e anti-inflamatórios potentes, além de compostos para reduzir a coagulação do sangue. “Com os picos da pandemia, esperávamos um grande aumento no número de casos de crianças nas UTIs”, conta a pediatra. “Felizmente não aconteceu.”

No Brasil, além de aparentemente haver mais mortes por SIM-P, a taxa geral de óbitos de criança por Covid-19 é anormalmente elevada. Até 15 de março deste ano houve ao menos 852 mortes de indivíduos com até 9 anos de idade. Algumas projeções indicam que esse número seja quase 10 vezes superior ao registrado nos Estados Unidos, o país em que mais morreu gente por causa da doença. ■

Projeto

Uso de modernas técnicas de autópsia na investigação de doenças humanas (Modau) (nº 13/21.728-2); Modalidade Projeto Temático; Pesquisador responsável Paulo Hilário Nascimento Saldiva (USP); Investimento R\$ 5.818.510,25.

Os artigos científicos consultados para esta reportagem estão listados na versão on-line.