

ESTADO DE SANTA CATARINA  
SECRETARIA DE ESTADO DA SAÚDE  
SUPERINTENDÊNCIA DE PLANEJAMENTO EM SAÚDE  
DIRETORIA DE ASSISTÊNCIA FARMACÊUTICA

**RELATÓRIO DE RECOMENDAÇÃO PARA ADOÇÃO DE UM PROTOCOLO  
ESTADUAL PARA ATENDIMENTO DE CASOS SUSPEITOS OU CONFIRMADOS DE  
SÍNDROME INFLAMATÓRIA MULTISSISTÊMICA EM ADULTOS (SIM-A)  
ASSOCIADA À COVID-19**

Florianópolis - SC  
27 de setembro de 2022

**Governador do Estado de Santa Catarina**

Carlos Moisés da Silva

**Secretário de Estado da Saúde de Santa Catarina**

Aldo Baptista Neto

**Superintendente de Planejamento em Saúde**

Carmem Regina Delziovio

**Diretora de Assistência Farmacêutica**

Adriana Heberle

**Elaboração:**

**Grupo de Trabalho Permanente para Produção de Informações Técnicas DIAF - GT-PIT/DIAF/SES/SC - Portaria Estadual SES/SC nº 28 de 18/01/2022**

**Coordenação:**

Andréia Rosa Borges (DIAF/SES/SC)

**Membros Autores:**

Amanda Faqueti (Farmacêutica - DIAF/SES/SC)

Andréia Rosa Borges (Farmacêutica - DIAF/SES/SC)

Cíntia Lhullier (Farmacêutica - DIAF/SES/SC)

Lívia Maria de Souza Gonçalves (Farmacêutica - DIAF/SES/SC)

Mariana Goveia Melo Ribeiro (Farmacêutica - DIAF/SES/SC)

**Colaboradores**

Aline Vitali Grando (Médica Infectologista - DIVE/SES/SC)

Eduardo Campos de Oliveira (Médico Infectologista - DIVE/SES/SC)

**Revisão Técnica**

Angela Schmidt da Rosa

Paula Sanhudo da Silva

**Declaração de conflito de interesse:**

Todos os profissionais envolvidos no desenvolvimento deste documento declaram não ter conflito de interesse com relação à matéria.

## Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP)

---

S232r Santa Catarina. Secretaria de Estado da Saúde. Superintendência de Planejamento em Saúde. Diretoria de Assistência Farmacêutica  
Relatório de recomendação para adoção de um protocolo estadual para atendimento de casos suspeitos ou confirmados de síndrome inflamatória multissistêmica em adultos (SIM-A) associada à Covid-19 / Diretoria de Assistência Farmacêutica ; [Coordenação de Andréia Rosa Borges]. – 1. ed. – Florianópolis : SES/SC, 2022.  
28 p. ; il. color.

ISBN 978-85-62522-17-8

1. Síndrome inflamatória multissistêmica (SIM-A) - Santa Catarina. 2. Protocolo Estadual - Santa Catarina. 3. SIM-A -Diagnóstico. I. Borges, Andreia Rosa. II. Título.

CDD 23. ed. 616.075

---

Índice para o catálogo sistemático:

1. Protocolo Síndrome inflamatória multissistêmica (SIM-A) - Santa Catarina  
Angela Schmidt da Rosa – Bibliotecária – CRB-14/1171

## LISTA DE SIGLAS

AIO	Avaliação do Impacto Orçamentário
BNP	Peptídeo Natriurético Tipo-B
CEAF	Componente Especializado da Assistência Farmacêutica
CEP	Código de Endereçamento Postal
CFT	Comissão de Farmácia e Terapêutica
CID	Classificação Internacional de Doenças
CNS	Cartão Nacional de Saúde
COVID-19	Doença do Coronavírus - 19
CPF	Cadastro de Pessoas Físicas
DCB	Denominação Comum Brasileira
DCI	Denominação Comum Internacional
DHL	Desidrogenase Láctica
DIAF	Diretoria de Assistência Farmacêutica
DIVE	Diretoria de Vigilância Epidemiológica
GT-PIT	Grupo de Trabalho Permanente para Produção de Informações Técnicas
IBGE	Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística
IGHIV	Imunoglobulina Humana Intravenosa
IL-6	Interleucina 6
LME	Laudo de Solicitação, Avaliação e Autorização de Medicamentos
MEDLINE	Medical Literature Analysis and Retrieval System onLINE
MS	Ministério da Saúde
NT-proBNP	N-terminal Pró-Peptídeo Natriurético Tipo - B
PCR	Reação em cadeia de Polimerase
PE	Protocolo Estadual
SARS-CoV-2	Coronavírus da Síndrome Respiratória Aguda Grave
SES/SC	Secretaria de Estado da Saúde de Santa Catarina SES/SC
SGPe	Sistema de Gerenciamento de Processos
SIM-A	Síndrome Inflamatória Multissistêmica em Adultos
SIM-P	Síndrome Inflamatória Multissistêmica Pediátrica
SISMEDEX	Sistema Informatizado de Gerenciamento e Acompanhamento dos Medicamentos Excepcionais
SRAG	Síndrome Respiratória Aguda Grave

UDAF	Unidade Descentralizada de Assistência Farmacêutica
UTI	Unidade de Terapia Intensiva
VHS	Velocidade de Hemossedimentação

## SUMÁRIO

<b>1 CONTEXTO .....</b>	<b>7</b>
<b>2 APRESENTAÇÃO .....</b>	<b>8</b>
<b>3 CONDIÇÃO CLÍNICA.....</b>	<b>9</b>
3.1 ASPECTOS CLÍNICOS E EPIDEMIOLÓGICOS.....	9
3.2 DIAGNÓSTICO CLÍNICO E EXAMES COMPLEMENTARES.....	10
<b>4 A TECNOLOGIA.....</b>	<b>12</b>
4.1 IMUNOGLOBULINA HUMANA INTRAVENOSA.....	12
<b>5 ANÁLISE DE EVIDÊNCIA.....</b>	<b>13</b>
<b>6 AÇÕES INICIAIS EM CASO DE SUSPEITA DE SIM-A .....</b>	<b>14</b>
<b>7 CRITÉRIOS DO MINISTÉRIO DA SAÚDE PARA INVESTIGAÇÃO DIANTE DE SUSPEITA OU CONFIRMAÇÃO DE CASO DE SIM-A .....</b>	<b>15</b>
7.1 DEFINIÇÃO PRELIMINAR DE CASO DO MS.....	15
7.2 DEFINIÇÃO DE CASO CONFIRMADO DE SIM-A .....	15
7.3 DEFINIÇÃO DE CASO PROVÁVEL DE SIM-A.....	16
7.4 CASO DESCARTADO DE SIM-A.....	16
<b>8 PROTOCOLO DE SOLICITAÇÃO DE VAGA DE INTERNAÇÃO HOSPITALAR REFERENCIADA .....</b>	<b>17</b>
8.1 APÓS CHEGADA DO PACIENTE AO HOSPITAL .....	17
<b>9 ACESSO AO MEDICAMENTO .....</b>	<b>18</b>
9.1 CRITÉRIOS DE INCLUSÃO PARA ACESSO A IGHIV NOS CASOS DE SIM-A .....	18
<b>9.1.1 Critérios gerais.....</b>	<b>18</b>
<b>9.1.2 Critérios específicos.....</b>	<b>18</b>
9.2 CRITÉRIOS DE EXCLUSÃO PARA SIM-A.....	19
9.3 CID-10 CONTEMPLADO PARA SIM-A.....	19
9.4 ESPECIALIDADES MÉDICAS PARA SOLICITAÇÃO DO MEDICAMENTO.....	19
9.5 DOCUMENTOS NECESSÁRIOS PARA SOLICITAÇÃO .....	20
<b>9.5.1 Anexos obrigatórios de acordo com nível de certeza diagnóstica .....</b>	<b>20</b>
9.6 FLUXO DE ACESSO POR MEIO DA ASSISTÊNCIA FARMACÊUTICA .....	21
<b>9.6.1 Imunoglobulina Humana Intravenosa .....</b>	<b>21</b>
<b>10 AVALIAÇÃO DO IMPACTO ORÇAMENTÁRIO.....</b>	<b>22</b>
<b>11 REVISÃO DE LITERATURA.....</b>	<b>24</b>

<b>12 RECOMENDAÇÃO FINAL DO GT-PIT E CONSIDERAÇÕES FINAIS .....</b>	<b>26</b>
<b>REFERÊNCIAS .....</b>	<b>27</b>

## 1 CONTEXTO

Devido à ocorrência de casos suspeitos no Brasil, em 19 de julho de 2021 o Ministério da Saúde (MS) lançou a Nota Técnica nº 38/2022-DEIDT/SVS/MS<sup>1</sup> abordando a atualização das orientações para a investigação e notificação da Síndrome Inflamatória Multissistêmica em Adultos (SIM-A) associada à COVID-19. Em agosto de 2022, por meio da Diretoria de Vigilância Epidemiológica de Santa Catarina (DIVE/SES/SC), a Diretoria de Assistência Farmacêutica da Secretaria de Estado da Saúde de Santa Catarina (DIAF/SES/SC) recebeu a solicitação de elaboração de um Protocolo Estadual (PE) de Atendimento para Casos Suspeitos ou Confirmados de Síndrome Inflamatória Multissistêmica em Adultos Associada à Covid-19, sendo o demandante a própria DIVE/SES/SC.

Inicialmente, o Grupo de Trabalho Permanente para Produção de Informações Técnicas (GT-PIT) da DIAF, avaliou a Nota Técnica emitida pelo Ministério da Saúde. Para compor este Relatório, foi realizada revisão sistematizada de literatura, com o objetivo de identificar todas as evidências disponíveis que respaldassem o diagnóstico clínico, exames confirmatórios e tratamento medicamentoso de SIM-A. Após a análise dos documentos, elaborou-se o fluxo de acesso aos medicamentos de acordo com as normas do Componente Especializado de Assistência Farmacêutica (CEAF), a Avaliação do Impacto Orçamentário (AIO) e este Relatório de Recomendação.

## **2 APRESENTAÇÃO**

Este relatório refere-se à análise crítica da Nota Técnica do Ministério da Saúde nº 38/2022-DEIDT/SVS/MS<sup>1</sup> apresentada pela DIVE/SES/SC para a elaboração de um Protocolo Estadual de Atendimento para Casos Suspeitos ou Confirmados de Síndrome Inflamatória Multissistêmica em Adultos (SIM-A) associada à Covid-19.

Na Nota Técnica emitida pelo Ministério da Saúde consta uma breve contextualização, objetivos da notificação, quadro clínico de SIM-A, definições de casos, exames complementares, exames específicos para COVID-19, manejo clínico, notificação e registro.

Este relatório visa avaliar e emitir um parecer técnico embasado em evidências científicas sobre a disponibilização do medicamento Imunoglobulina Humana intravenosa (IGHIV) para o tratamento de SIM-A, fluxo de acesso ao medicamento e avaliação do impacto orçamentário, para posterior elaboração de um Protocolo Estadual para esta síndrome, destinado aos profissionais da saúde, pacientes e gestores do estado de Santa Catarina.

### 3 CONDIÇÃO CLÍNICA

#### 3.1 ASPECTOS CLÍNICOS E EPIDEMIOLÓGICOS

Desde abril de 2020, em vários países da Europa, América do Norte e inclusive no Brasil, foram identificados casos de crianças e adolescentes com uma nova apresentação clínica associada à Covid-19 e caracterizada por um quadro inflamatório tardio e exacerbado, denominada em português como Síndrome Inflamatória Multissistêmica Pediátrica (SIM-P). Evidências posteriores mostram que, em casos raros, indivíduos adultos (acima dos 20 anos) também podem desenvolver uma síndrome semelhante, associada à infecção atual ou anterior pelo SARS-CoV-2.<sup>1-3</sup>

Relatos desses pacientes destacam o reconhecimento de uma síndrome hiperinflamatória multissistêmica em adultos, com heterogeneidade de sinais e sintomas clínicos.<sup>4</sup> A maioria dos pacientes apresenta febre e hipotensão e uma pequena parcela pode apresentar sintomas similares à síndrome de Kawasaki, síndrome de ativação macrofágica e síndrome do choque tóxico.<sup>5</sup> No Brasil, a síndrome foi nomeada de Síndrome Inflamatória Multissistêmica em Adultos (SIM-A). Alguns casos suspeitos dessa condição já foram identificados no país e notificados voluntariamente pelos profissionais de saúde da assistência.<sup>1</sup>

Em contraste com a Covid-19 grave (Síndrome Respiratória Aguda Grave - SRAG), nas séries de casos internacionais reportadas, uma característica evidente desta síndrome hiperinflamatória é o acometimento sistêmico extra-pulmonar e a ausência de problemas respiratórios severos. Os pacientes com SIM-A já reportados na literatura apresentam sintomas pulmonares leves ou moderados e os sintomas respiratórios podem, inclusive, não estar presentes.<sup>1-4,6</sup> Embora os dados sobre SIM-A sejam escassos, indivíduos adultos com a síndrome parecem apresentar mais comumente envolvimento cardíaco e fenômenos tromboembólicos, enquanto as alterações dermatológicas parecem ser mais frequentes na SIM-P. Os sintomas gastrointestinais são frequentes em todas as faixas etárias. Além disso, a letalidade dos casos em adultos parece ser mais elevada.<sup>2</sup>

O intervalo entre a infecção e o desenvolvimento de SIM-A não é claro, aumentando a incerteza sobre a síndrome ser uma manifestação de infecção aguda ou um fenômeno inteiramente pós-agudo.<sup>4</sup> É importante destacar que esses pacientes podem não ter resultados positivos de PCR ou de teste de antígeno para SARS-CoV-2 e o teste de anticorpos pode ser necessário para confirmar a infecção anterior por SARS-CoV-2, levando em consideração o

estado vacinal do paciente.<sup>1,2,4</sup> Desta forma, médicos e estabelecimentos de saúde devem considerar a possibilidade de SIM-A em adultos com sinais e sintomas compatíveis, requerendo maiores investigações.

Assim como muitos aspectos da pandemia de COVID-19, a literatura em relação à epidemiologia de SIM-A está em constante evolução, sendo um desafio entender a real incidência desta síndrome. Em revisão sistemática proposta por Vogel et al.<sup>2</sup> (2021) é relatada uma prevalência de SIM-P de 2 casos por 100.000 crianças e, apesar dos casos de SIM-A parecerem ter uma sobreposição clínica com SIM-P, possuem uma prevalência ainda menos clara, pois muitas vezes a síndrome não é diagnosticada.

Em revisão sistemática conduzida por Patel et al.<sup>5</sup> (2021), a qual identificou 221 casos globais de SIM-A, a maioria ocorreu em pacientes jovens (19-34 anos), homens, negros, hispânicos e não-hispânicos. Em estudo realizado por Serin et al.<sup>7</sup> (2022) no Hospital Escola de Istambul com 2.333 pacientes com diagnóstico de COVID-19, entre março e dezembro de 2020, houve uma prevalência de 9,9% de casos de SIM-A.

### 3.2 DIAGNÓSTICO CLÍNICO E EXAMES COMPLEMENTARES

Estima-se que a SIM-A seja causada por uma resposta imune excepcional à infecção pelo SARS-CoV-2, sendo comumente associada a sintomas sistêmicos. Pode ser caracterizada pela presença de febre, elevação de provas inflamatórias, envolvimento de múltiplos órgãos e sistemas com acometimento frequente muco-cutâneo e do trato gastrointestinal.<sup>8</sup> Choque e falência cardíaca são comuns e tipicamente cursam com elevação de biomarcadores cardíacos, disfunção ventricular esquerda, dilatação coronária e necessidade de uso de drogas vasopressoras e inotrópicas.

Embora manifestações extrapulmonares e elevação de marcadores laboratoriais de coagulopatias e provas inflamatórias também sejam descritas em casos graves de COVID-19, a SIM-A distingue-se por se apresentar como uma condição pós-aguda e pós-infecciosa, normalmente precedida por um período de recuperação e seguindo com o surgimento de novos sintomas.<sup>9</sup> Pacientes descritos com a síndrome apresentam pouca frequência de sintomas respiratórios, hipoxemia ou alterações radiográficas.<sup>2, 4</sup>

Desta forma, a suspeita diagnóstica de SIM-A deve ser feita em pessoas com doença inflamatória e disfunção sistêmica extrapulmonar severa, particularmente cardiovascular, que

ocorre dentro de 2 a 5 semanas após o diagnóstico de COVID-19 ou contato com um caso confirmado de COVID-19.<sup>5</sup>

Os achados laboratoriais incluem neutrofilia, linfopenia e trombocitopenia e são medidas de atividade da doença, associados à elevação de troponina e de peptídeo natriurético tipo-B (BNP). Além disso, a inflamação sistêmica pode ser medida através de marcadores como VHS, PCR, ferritina e procalcitonina. Isto não significa que outros marcadores como D-dímero, IL-6 ou DHL não estejam elevados na SIM-A, mas sim que estes últimos não costumam ser achados isolados, sem elevação concomitante de VSH e/ou PCR e/ou ferritina e/ou procalcitonina.<sup>2</sup>

## 4 A TECNOLOGIA

### 4.1 IMUNOGLOBULINA HUMANA INTRAVENOSA

- Apresentação: 5 g (frasco).
- Posologia: 1 a 2 g/kg em infusão endovenosa única, contínua de 12 horas. Após 36 horas, se persistir a febre, proceder avaliação criteriosa, sobre a necessidade de repetição da infusão de IGHIV.
- Quantidade máxima: 100 ampolas.
- Contraindicações: hipersensibilidade à imunoglobulina humana, principalmente se apresentar anticorpos anti-IgA.
- Efeitos adversos: dor de cabeça (incluindo dor de cabeça sinusal, enxaqueca, desconforto na cabeça e dor de cabeça por tensão), dor (incluindo dor nas costas, dor nas extremidades, dor nas juntas e ossos, dor no pescoço e dor facial), febre (incluindo calafrios) e doença semelhante à gripe (incluindo coriza, dor de garganta, aftas orofaríngeas e aperto na garganta).
- Monitoramento: controle de sinais clínicos para anafilaxia, efeitos adversos e controle da função renal.

## 5 ANÁLISE DE EVIDÊNCIA

Em artigo conduzido por Hookham et al.<sup>9</sup> (2022) em que foi elaborado um painel Delphi para um maior entendimento do diagnóstico e manejo de SIM-A, observou-se que o manejo terapêutico inicial deve ser realizado com corticosteroide (Metilprednisolona) intravenoso e proteção gástrica (inibidor de bomba de próton). A aplicação de imunoglobulina humana intravenosa (IGHIV) deve ser realizada quando há evidência de anormalidade na artéria coronariana ou síndrome do choque tóxico. A dose preconizada neste estudo foi de 2 g/Kg (calculada usando índice de massa corporal). Além deste tratamento inicial, antibióticos de amplo espectro devem ser administrados até o resultado de cultura bacteriana estar disponível, caso o resultado seja negativo ou não apresentar evidências clínicas de sepse, a antibioticoterapia deve ser interrompida.<sup>9</sup>

Os membros do painel Delphi preconizam que a injeção intravenosa de metilprednisolona, quando ainda não inicializada, deve ser considerado o próximo tratamento em adultos que não apresentam uma melhora após 24 horas de infusão de IGHIV.<sup>9</sup>

Em pacientes que não possuem critérios de doença severa, considerar tratamento com imunoglobulina humana intravenosa ou esteroides parenterais se houver evidência sintomática de progressão da doença, febre prolongada ou evidência de doença arterial coronariana. Em adultos que não apresentarem melhora clínica em até 24 horas após o uso de IGHIV e injeção intravenosa de Metilprednisolona, deve ser considerado um medicamento biológico.<sup>9</sup>

De acordo com a revisão sistemática conduzida Patel et al.<sup>5</sup> (2021) que englobou 221 pacientes, o tratamento medicamentoso de SIM-A utilizado nos casos investigados inclui anticoagulantes (Heparina e Enoxaparina) em 57% dos casos, corticosteroides (Dexametasona) em 74% dos pacientes, imunoglobulina humana intravenosa em 55% dos casos e moduladores imunobiológicos (Tocilizumabe) em 21% dos casos.

Em revisão de 36 casos documentados de SIM-A conduzido por Behzadi et al.<sup>8</sup> (2022), observou-se o uso de imunoglobulina humana intravenosa em 44% dos casos, esteroides em 56% dos pacientes, antibióticos em 39% dos casos, 13% dos pacientes receberam imunomoduladores (Tocilizumabe, Anakinra, Ciclofosfamida e Rituximabe), Ácido Acetilsalicílico em 11%, anticoagulantes em 22% e em 36% dos casos houve a necessidade de medicamentos vasopressores, caracterizando assim manejo terapêutico medicamentoso variável.

## 6 AÇÕES INICIAIS EM CASO DE SUSPEITA DE SIM-A

Na suspeita de caso de SIM-A:

- NOTIFICAR o caso em até 24h por meio do formulário online: [https://redcap.link/sima\\_covid](https://redcap.link/sima_covid).
- Os casos suspeitos identificados em um período anterior devem ser notificados de forma retroativa.
- Iniciar INVESTIGAÇÃO/MANEJO conforme Notas Técnicas nº 7/2021-COCAM/CGCIVI/DAPES/SAPS/MS<sup>10</sup> e nº 38/2022-DEIDT/SVS/MS<sup>1</sup>;
- Conforme CRITÉRIOS estabelecidos em Nota técnica nº 38/2022-DEIDT/SVS/MS<sup>1</sup>, dar início ao Protocolo de solicitação de vaga de internação para o Hospital de Referência - via Regulação Hospitalar.

## 7 CRITÉRIOS DO MINISTÉRIO DA SAÚDE PARA INVESTIGAÇÃO DIANTE DE SUSPEITA OU CONFIRMAÇÃO DE CASO DE SIM-A

### 7.1 DEFINIÇÃO PRELIMINAR DE CASO DO MS

Indivíduo com idade igual ou superior a 20 anos, com critérios para internação hospitalar, que teve diagnóstico de Covid-19 ou contato próximo com um caso de Covid-19 nas últimas 12 semanas e que atenda os seguintes critérios:<sup>1</sup>

- Febre por 03 dias ou mais.

#### E

- Alterações de **2 ou mais** dos sistemas:

1. Dermatológico/mucocutâneo: rash cutâneo, erupção cutânea, eritema ou descamação dos lábios/ boca/ faringe, conjuntivite não exsudativa bilateral, eritema/ edema das mãos e pés;
2. Gastrointestinal: dor abdominal, vômitos, diarreia;
3. Hemodinâmico: Choque/ hipotensão;
4. Neurológico: estado mental alterado, dor de cabeça, fraqueza, parestesias, letargia;
5. Cardiovascular: sinais clínicos de miocardite, pericardite e/ou insuficiência cardíaca (taquicardia, precórdio hiperdinâmico, ritmo de galope, estertores pulmonares, edema de membros inferiores, turgência jugular e/ou hepatoesplenomegalia).

#### E

- Evidência laboratorial de inflamação: aumento de PCR, VHS ou ferritina.

### 7.2 DEFINIÇÃO DE CASO CONFIRMADO DE SIM-A

Caso suspeito que apresentou hospitalização por mais de 24h e PELO MENOS DOIS dos seguintes sinais de doença ativa:

- BNP ou NT-proBNP ou troponina elevados;
- Hemograma evidenciando neutrofilia, linfopenia e/ou plaquetopenia (<150.000/mm<sup>3</sup>);
- Evidência de envolvimento cardíaco pelo ecocardiograma ou ressonância magnética cardíaca;
- Eletrocardiograma evidenciando alterações sugestivas de miocardite e/ou

- pericardite;
- Rash cutâneo e/ou conjuntivite não purulenta.

### 7.3 DEFINIÇÃO DE CASO PROVÁVEL DE SIM-A

Indivíduos que preenchem apenas parcialmente os critérios de SIM-A, por não terem sido realizados todos os exames recomendados ou por ausência de informações relevantes após investigação, e em quem não foi identificado outro diagnóstico que melhor justifique o quadro clínico devem ser considerados como caso “provável”.

### 7.4 CASO DESCARTADO DE SIM-A

Caso suspeito com identificação de outro diagnóstico diferencial que melhor justifique o quadro clínico (ex: sepse bacteriana, síndrome do choque tóxico estafilocócico ou estreptocócico, doenças autoimunes, outras doenças virais, entre outros).

## **8 PROTOCOLO DE SOLICITAÇÃO DE VAGA DE INTERNAÇÃO HOSPITALAR REFERENCIADA**

Avaliar o caso e, se pertinente, transferir em até 24 h para hospital de referência.

### **8.1 APÓS CHEGADA DO PACIENTE AO HOSPITAL**

Devido às possíveis complicações relacionadas à síndrome, como acometimento cardíaco e risco de choque, é importante que os indivíduos acometidos sejam acompanhados por equipe multidisciplinar e, preferencialmente, em unidade de terapia intensiva (UTI).

Complementar investigação e manejo de acordo com as Notas Técnicas nº 7/2021-COCAM/CGCIVI/DAPES/SAPS/MS<sup>10</sup> e nº 38/2022-DEIDT/SVS/MS<sup>1</sup>.

#### **Atenção especial para:**

- Solicitação de imunoglobulina humana intravenosa (IGHIV).

## 9 ACESSO AO MEDICAMENTO

O acesso ao medicamento seguirá o fluxo de solicitação de medicamentos em regime de Urgência e Sobreaviso do CEAF. Os pacientes que atenderem aos critérios de inclusão do Protocolo Estadual para o atendimento de casos suspeitos ou confirmados de SIM-A terão acesso ao medicamento por meio de processo administrativo, composto por documentos e exames do paciente.

### 9.1 CRITÉRIOS DE INCLUSÃO PARA ACESSO A IGHIV NOS CASOS DE SIM-A

#### 9.1.1 Critérios gerais

- Paciente de 20 anos ou mais que apresente febre elevada (mínimo de 38°C) e persistente ( $\geq 3$  dias); **E**
- Diagnóstico de Covid-19 ou contato próximo com um caso de Covid-19 nas últimas 12 semanas; **E**
- Critérios para internação hospitalar; **E**
- Alterações de **2 ou mais** dos sistemas: dermatológico/mucocutâneo; gastrointestinal; hemodinâmico; neurológico e cardiovascular; **E**
- Evidência laboratorial de inflamação: aumento de PCR, VHS ou ferritina.

#### 9.1.2 Critérios específicos

##### 9.1.2.1. Definidos pelo Nível de Certeza Diagnóstico

- Caso **CONFIRMADO**: Caso suspeito que apresentou hospitalização por mais de 24h e PELO MENOS DOIS dos seguintes sinais de doença ativa:
  - BNP ou NT-proBNP ou troponina elevados; **OU**
  - Hemograma evidenciando neutrofilia, linfopenia e/ou plaquetopenia ( $<150.000/\text{mm}^3$ ); **OU**
  - Evidência de envolvimento cardíaco pelo ecocardiograma ou ressonância magnética cardíaca; **OU**
  - Rash cutâneo e/ou conjuntivite não purulenta; **OU**

- Eletrocardiograma evidenciando alterações sugestivas de miocardite e/ou pericardite.
  
- Caso **PROVÁVEL**: indivíduo que preencha apenas parcialmente os critérios de SIM-A, por não terem sido realizados todos os exames recomendados ou por ausência de informações relevantes após investigação, e em quem não foi identificado outro diagnóstico que melhor justifique o quadro clínico.

## 9.2 CRITÉRIOS DE EXCLUSÃO PARA SIM-A

- Caso suspeito com identificação de outro diagnóstico diferencial que melhor justifique o quadro clínico (ex: sepse bacteriana, síndrome do choque tóxico estafilocócica ou estreptocócica, doenças autoimunes, outras doenças virais, entre outros).

## 9.3 CID-10 CONTEMPLADO PARA SIM-A

- B34.2 - Infecção por Coronavírus de localização não especificada.

## 9.4 ESPECIALIDADES MÉDICAS PARA SOLICITAÇÃO DO MEDICAMENTO

Para a solicitação de Imunoglobulina Humana não há especialidade médica definida. Porém, sugere-se que os casos sejam investigados e discutidos em conjunto com a equipe de saúde multiprofissional, preferencialmente incluindo emergencistas, intensivistas, cardiologistas, infectologistas, reumatologistas, imunologistas, nefrologistas, neurologistas, gastroenterologistas e hematologistas.

## 9.5 DOCUMENTOS NECESSÁRIOS PARA SOLICITAÇÃO

- Laudo de Solicitação, Avaliação e Autorização de Medicamentos do Componente Especializado da Assistência Farmacêutica (LME), com todos os campos preenchidos de forma legível e devidamente assinado e carimbado pelo médico assistente;
- Prescrição do medicamento pela Denominação Comum Brasileira (DCB)/ Denominação Comum Internacional (DCI), de forma legível e devidamente assinada e carimbada pelo médico assistente;
- Formulário Médico Obrigatório para SIM-A completamente preenchido e assinado pelo médico prescritor;
- Termo de Esclarecimento e Responsabilidade completamente preenchido e assinado;
- Cópia de documentos pessoais do paciente\*:
  - Documento de identidade;
  - Cadastro de pessoa física (CPF);
  - Comprovante de residência com CEP;
  - Cartão Nacional de Saúde (CNS).

\*Poderá ser encaminhada a Ficha de Admissão Hospitalar do paciente, desde que conste todas as informações necessárias.

### 9.5.1 Anexos obrigatórios de acordo com nível de certeza diagnóstica

- **Caso CONFIRMADO**

- BNP ou NT-proBNP ou troponina elevados; **OU**
- Hemograma evidenciando neutrofilia, linfopenia e/ou plaquetopenia (<150.000/mm<sup>3</sup>);  
**OU**
- Evidência de envolvimento cardíaco pelo ecocardiograma ou ressonância magnética cardíaca; **OU**
- Rash cutâneo e/ou conjuntivite não purulenta; **OU**
- Eletrocardiograma evidenciando alterações sugestivas de miocardite e/ou pericardite.

- **Caso PROVÁVEL**

- Relato médico de preenchimento apenas parcial dos critérios de SIM-A, por não terem sido realizados todos os exames recomendados ou por ausência de informações

relevantes após investigação, e de que não foi identificado outro diagnóstico que melhor justifique o quadro clínico; E

- Exames médicos que tenham sido realizados na investigação do caso.

## 9.6 FLUXO DE ACESSO POR MEIO DA ASSISTÊNCIA FARMACÊUTICA

### 9.6.1 Imunoglobulina Humana Intravenosa

**- Urgência: segunda a sexta-feira das 13 às 19h:**

1. O hospital onde o paciente está internado solicita medicamentos à UDAF (Unidade Descentralizada de Assistência Farmacêutica - Regional de Saúde) por e-mail;
2. A UDAF confere os documentos e cadastra a solicitação no SISMEDEX. O processo é encaminhado para URGÊNCIA DIAF por e-mail para avaliação;
3. URGÊNCIA DIAF avalia o processo (deferir/devolve ou indefere) e autoriza. Responde ao e-mail da UDAF;
4. UDAF tramita o processo pelo SGPe e informa ao Hospital solicitante o resultado da avaliação e, se deferido, dispensa o medicamento;
5. O hospital entrega os documentos físicos na UDAF, retira o medicamento e leva ao hospital para atendimento ao paciente.

**- Sobreaviso: segunda a sexta-feira das 19 às 7h e sábados, domingos e feriados por 24h:**

1. O hospital onde o paciente está internado solicita medicamentos à UDAF por e-mail;
2. A UDAF confere os documentos e cadastra a solicitação no SISMEDEX. Aciona o SOBREAVISO DIAF por telefone e encaminha por e-mail para avaliação;
3. SOBREAVISO DIAF avalia o processo (deferir/devolve ou indefere) e autoriza. Responde ao e-mail da UDAF;
4. UDAF tramita o processo pelo SGPe e informa ao Hospital solicitante o resultado da avaliação e, se deferido, dispensa o medicamento;
5. O hospital entrega os documentos físicos na UDAF, retira o medicamento e leva ao hospital para atendimento ao paciente.

## 10 AVALIAÇÃO DO IMPACTO ORÇAMENTÁRIO

Tendo em vista que o estado não possui custos com usuários de SIM-A até o momento, devido à síndrome ter origem e protocolo de manejo recentes, presume-se que o cenário de referência representa o custo zero. Assim, foi construído o cenário alternativo, correspondente às recomendações deste Relatório. Ressalta-se que o financiamento da Imunoglobulina Humana para SIM-A é de responsabilidade do Ministério da Saúde, sob o procedimento: 06.04.31.005-6 - Imunoglobulina Humana 5,0 g injetável (por frasco).

Conforme o IBGE, a estimativa da população de Santa Catarina para em 2021 é de 7.338.443 habitantes.<sup>10</sup> Foi aplicado o crescimento populacional estimado para os anos de 2022 a 2026, que corresponde a 1,14%, 1,10%, 1,06%, 1,02% e 0,96% respectivamente. Os dados da pirâmide etária do IBGE, foram utilizados para subtrair o percentual correspondente à população inferior a 20 anos da população total estimada para cada ano (Tabela 1).

Conforme o Boletim epidemiológico de 13 de setembro de 2022 emitido pela DIVE/SC, a incidência de COVID-19 em Santa Catarina é de 8.165 casos por 100 mil habitantes.<sup>11</sup>

Não foi possível encontrar dados sobre a incidência de SIM-A através da revisão bibliográfica realizada, provavelmente esta ausência deve-se à síndrome ser rara e ter origem recente. Assim, foram extrapolados os dados de incidência de Síndrome Inflamatória Multissistêmica Pediátrica (SIM-P) para o cálculo da AIO de SIM-A, sendo essa de 316 casos por milhões de infecções por SARS-CoV2.<sup>9</sup>

Sabendo-se que a posologia orientada pela Nota Técnica nº 7/2021-COCAM/CGCIVI/DAPES/SAPS/MS é 1 a 2 g/kg em infusão endovenosa única, contínua de 12 horas, podendo ser repetida nos casos refratários à primeira dose, partirmos de um peso médio de 70 kg por indivíduo. Assim, seriam utilizadas 280 g de IGHIV por pessoa para 2 infusões, a partir da hipótese que os casos sejam refratários e as infusões tenham que ser repetidas, ou seja, 56 ampolas de 5 g para o tratamento total (28 ampolas/dia).

Ao consultar a base de dados de preços do Estado, verificou-se que atualmente o Ministério da Saúde gasta R\$ 1.032,1 reais por ampola de Imunoglobulina Humana de 5 g.

O cálculo do Impacto Orçamentário da incorporação da IGHIV de 5 g para SIM-A em SC foi:

nº de casos de SIM-A em SC em cada ano x 56 ampolas x R\$ 1.032,1 (valor unitário).

Os resultados da Avaliação do Impacto Orçamentário de SIM-A para SC estão dispostos abaixo na tabela 1.

Tabela 1 - Avaliação do Impacto Orçamentário para SIM-A em Santa Catarina.

	2022	2023	2024	2025	2026
<b>Crescimento Populacional</b>	1,14%	1,10%	1,06%	1,02%	0,96%
<b>População &gt; ou = 20 anos</b>	5.537.629,74	5.613.551,16	5.685.188,05	5.756.966,11	5.794.444,38
<b>População COVID-19 ≥ 20 anos em SC</b>	452.147,47	458.346,45	464.195,60	470.056,28	473.116,38
<b>População SIM-A SC ≥ 20 anos</b>	142,88	144,84	146,69	148,54	149,50
<b>Cenário - Imunoglobulina Humana para SIM-A em SC</b>	8258040,17	8371258,66	8478087,83	8585127,51	8641017,31

Fonte: Elaborado pelo GT-PIT, 2022

## 11 REVISÃO DE LITERATURA

A revisão foi realizada para investigar as evidências descritas na literatura sobre o uso do medicamento Imunoglobulina Humana intravenosa no tratamento da Síndrome Inflamatória Multissistêmica em Adultos após COVID-19.

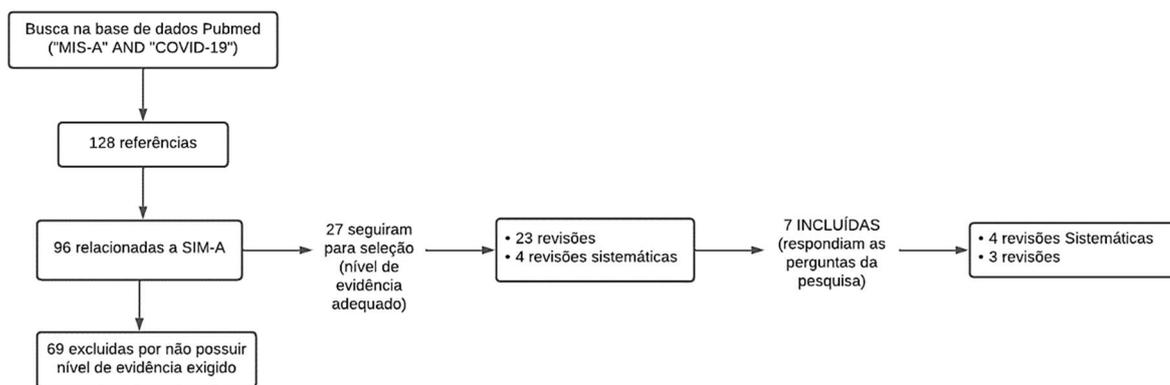
Perguntas da Pesquisa:

- Quais os dados mundiais sobre a epidemiologia de SIM-A?
- Qual é a história da doença?
- Como é o diagnóstico clínico e laboratorial de SIM-A?
- Quais os medicamentos utilizados para o tratamento de SIM-A?
- Como é feito o manejo terapêutico de SIM-A?

A busca na literatura iniciou-se com a seleção das referências citadas na Nota Técnica emitida pelo Ministério da Saúde 38/2022-DEIDT/SVS/MS.<sup>1</sup> Após a análise destas referências recorreu-se à base de dados MEDLINE via PubMed. Foi utilizada a seguinte estratégia de busca: “SIM-A” AND “COVID-19”. Foram localizadas 128 referências, sendo que 96 eram relacionadas a SIM-A, das quais 69 eram relatos de casos, 23 revisões e 4 revisões sistemáticas. Os artigos resgatados na base foram publicados entre os anos de 2021 e 2022. As buscas nesta base de dados ocorreram nos dias 20 de agosto de 2022 e 02 de setembro de 2022. Foram incluídos apenas estudos que respondessem uma ou mais perguntas de pesquisa, sendo eles necessariamente revisões de literatura ou revisões sistemáticas devido à falta de estudos mais robustos como ensaios clínicos randomizados e controlados.

Por fim, foram selecionados 27 artigos para análise. Apenas 7 dos 27 artigos contemplavam o critério de responder uma ou mais perguntas de pesquisa, sendo 4 deles revisões sistemáticas e 3 outros tipos de revisões (Figura 1).

Figura 1 - Fluxograma da seleção de evidências



Fonte: Elaborado pelo GT-PIT, 2022.

## 12 RECOMENDAÇÃO FINAL DO GT-PIT E CONSIDERAÇÕES FINAIS

Esse documento apresenta uma avaliação crítica realizada pelo GT-PIT a respeito da demanda apresentada pela DIVE/SES/SC, em função da Nota Técnica nº38/2022-DEIDT/SVS/MS<sup>1</sup> emitida pelo Ministério da Saúde. Este relatório foi construído a partir de evidências científicas, levantamento de dados junto aos sistemas informatizados da SES/SC, troca de experiências e informações com os especialistas colaboradores.

Essas recomendações foram elaboradas a partir da análise dos documentos enviados pelo demandante para a solicitação de elaboração de um Protocolo Estadual para atendimento de SIM-A.

A avaliação foi fundamentada com base na revisão de literatura sobre a temática e apresentamos a seguinte recomendação:

1. Recomendamos a incorporação de IGHIV para tratamento de casos suspeitos e confirmados de SIM-A, conforme a posologia sugerida pela Nota Técnica nº 7/2021-COCAM/CGCIVI/DAPES/SAPS/MS,<sup>10</sup> de 1 a 2 g/kg em infusão endovenosa única, contínua de 12 horas.

O Protocolo visará a disponibilização de terapia medicamentosa para tratamento de casos suspeitos ou confirmados de SIM-A com o medicamento Imunoglobulina Humana Intravenosa (IGHIV).

Por se tratar de um Protocolo Estadual desenvolvido por força de Nota Técnica do Ministério da Saúde, o mesmo, não seguirá os ritos habituais das solicitações de Protocolo Estadual encaminhados ao GT-PIT/DIAF/SES/SC, quais sejam: apresentação em Consulta Pública e submissão à Comissão de Farmácia e Terapêutica (CFT) do Relatório de Recomendação Preliminar.

O Relatório de Recomendação será submetido diretamente à apreciação e avaliação pelo Secretário de Estado da Saúde. Posteriormente, o GT-PIT encaminhará o Protocolo Estadual de SIM-A, para que o Secretário de Estado da Saúde homologue e publique por meio de Portaria no Diário Oficial do Estado de Santa Catarina.

As revisões do Protocolo Estadual serão realizadas no tempo máximo de 2 anos e sempre que se fizer necessário.

Todos os documentos estarão disponíveis no sítio eletrônico da DIAF/SES/SC.

## REFERÊNCIAS

1. Brasil. Ministério da Saúde. Departamento de Imunização e Doenças Transmissíveis. (2022). *Nota Técnica nº 38/2022-DEIDT/SVS/MS*. Brasília: Ministério da Saúde.
2. Vogel T.P., Top K.A., Karatzios C., Hilmers D.C., Tapia L.I. & Mocerri P., et al. (2021 jan.). Multisystem inflammatory syndrome in children and adults (MIS-C/A): case definition & guidelines for data collection, analysis, and presentation of immunization safety data. *Vaccine* 39. Recuperado em 7 set. 2022. de <https://brightoncollaboration.us/wp-content/uploads/2021/07/MIS-CA-vaccine-publication.pdf>.
3. Centers of Disease Control and Prevention-CDC. (2020 Nov 13). *Multisystem inflammatory syndrome in adults (MIS-A)*. Recuperado em 5 set. 2022 de <https://www.cdc.gov/mis-c/mis-a.html>.
4. Morris S.B., Schwartz N.G., Patel P., et al. (2020). 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.* 69(40), 1450-1456. Published 2020 Oct 9. doi:10.15585/mmwr.mm6940e1.
5. Patel P, DeCuir J, Abrams J, Campbell AP, Godfred-Cato S, Belay E. (2021). Clinical Characteristics of Multisystem Inflammatory Syndrome in Adult A Systematic Review. *JAMA Network Open.* 4(9), 1-15. doi:10.1001/jamanetworkopen.2021.26456
6. Amato M-K., Hennessy C., Shah K. & Mayer J. Multisystem Inflammatory Syndrome In An Adult. *The Journal of Emergency Medicine*, 61(1), e1–e3.
7. Serin I., Sari N.D., Gunaltili M., Karakilic A., Gulesir B., Kal Kolik B., Cevik G., Sungurlu H., Keskin M., Baltik M., Cakmak O. & Cinli T.A. (2021). Enigma of COVID-19: is “multisystem inflammatory syndrome in adults” (MIS-A) predictable? (2022 Mar) *BMC Infect Dis.* 28;22(1), 300.
8. Behzadi F., Ulloa N.A., Danckers M. (2022 Mar). Multisystem inflammatory syndrome in adults: a case report and review of the literature. *J Med Case Rep.* 3;16(1), 102.
9. Hookham L., Fisher C., Manson J.J., Morgan M., O'Hara G., Riley P., Tattersall R.S., Goodman A.L. (2022 Mayo). Understanding the diagnosis and management of multisystem inflammatory syndrome in adults (MIS-A) in the UK: results of a national Delphi process. *Clin Med (Lond).* 22(3), 266-270.
10. BRASIL. Ministério da Saúde. Coordenação de Saúde da Criança e Aleitamento Materno. (2021). *Nota Técnica nº 7/2021-COCAM/CGCIVI/DAPES/SAPS/MS*. Brasília: MS.
11. Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE). (2017). *População*. Recuperado em 6 set. 2022 de <https://cidades.ibge.gov.br/brasil/sc/panorama>
12. Santa Catarina. (2022 Set 13). *Boletim epidemiológico Covid-19: 2020-2022*. Recuperado em 5 out. 2022 de <https://www.dive.sc.gov.br/phocadownload/doencas->

agravos/COVID%2019/Boletim%20Epidemiol%C3%B3gico/105-boletim-epidemiologico-13-09.pdf