

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

## **1. INTRODUÇÃO**

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 parecer 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.

Este Protocolo visa estabelecer os critérios diagnósticos e terapêuticos da Síndrome Inflamatória Multissistêmica em Adultos (SIM-A) associada à COVID-19 para atendimento a casos suspeitos e confirmados no estado de Santa Catarina. As metodologias de busca e avaliação das evidências estão detalhadas no **Apêndice 1**.

## **2. CLASSIFICAÇÃO ESTATÍSTICA INTERNACIONAL DE DOENÇAS E PROBLEMAS RELACIONADOS À SAÚDE (CID-10)**

<b>CID-10</b>	<b>Doença</b>
B 34.2	Infecção por Coronavírus de localização não especificada

*Fonte: CID-10, Organização Mundial da Saúde.*

*Tabela elaborada pelo Grupo de Trabalho Permanente Para Produção de Informações Técnicas - GT-PIT, 2022.*

## **3. DIAGNÓSTICO**

### **3.1. Diagnóstico clínico de SIM-A**

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. AÇÕES INICIAIS EM CASO DE SUSPEITA DE SIM-A**

Na suspeita de caso de SIM-A:

- NOTIFICAR o caso em até 24 h 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.

## **5. CRITÉRIOS DE INVESTIGAÇÃO DIANTE DE SUSPEITA OU CONFIRMAÇÃO DE CASO DE SIM-A**

### **5.1. 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.

### **5.2. 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 ( $<150.000/\text{mm}^3$ );
- 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.

### **5.3. 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”.

#### **5.4. 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).

### **6. PROTOCOLO DE SOLICITAÇÃO DE VAGA DE INTERNAÇÃO HOSPITALAR REFERENCIADA**

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

### **7. 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 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).

### **8. CRITÉRIOS DE INCLUSÃO**

#### **8.1. 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.

## 8.2. Critérios específicos

- 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/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**: indivíduo que preenche 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. CRITÉRIO DE EXCLUSÃO

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).

## 10. TRATAMENTO MEDICAMENTOSO

O tratamento medicamentoso para a modulação do fenômeno autoimune é variável na literatura e seus dados são escassos. 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 corticosteróide (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. 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 esteróides 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, corticosteróides (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, esteróides em 56% dos pacientes, antibióticos em 39% dos casos, 13% dos pacientes receberam imunomoduladores (tocilizumabe, anakinra, ciclofosfamida, 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.

O tratamento medicamentoso preconizado pela Nota Técnica do Ministério da Saúde nº 7/2021-COCAM/CGCIVI/DAPES/SAPS/MS<sup>10</sup> é a Imunoglobulina Humana intravenosa, com dose recomendada de 1 a 2 g/kg em infusão endovenosa única, contínua de 12 horas.<sup>1</sup>

### **10.1. Fármaco**

- Imunoglobulina Humana Intravenosa: 5 g (frasco).

### **10.2. Esquema de Administração**

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. O uso é contraindicado para pacientes com hipersensibilidade a imunoglobulinas humanas, principalmente se apresentar anticorpos anti-IgA.

### **10.3. Efeitos adversos**

Os efeitos adversos mais comuns são: dor de cabeça (incluindo dor de cabeça sinusal, enxaqueca, desconforto na cabeça, dor de cabeça por tensão); dor (incluindo dor nas costas, dor nas extremidades; dor nas articulações e artralgia); dor no pescoço; dor facial; febre (incluindo calafrios) e doença semelhante à gripe (incluindo coriza, dor de garganta, aftas na boca e na garganta e aperto na garganta).

## **11. MONITORAMENTO**

Controle de sinais clínicos para anafilaxia, efeitos adversos e controle da função renal.

## **12. ACESSO AO TRATAMENTO MEDICAMENTOSO**

Seguindo o fluxo de solicitação de medicamentos em regime de Urgência e Sobreaviso do Componente Especializado da Assistência Farmacêutica (CEAF) em Santa Catarina, 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, formado por documentos e exames do paciente.

Após cadastro da solicitação em sistema informatizado da SES/SC, o processo será encaminhado para a DIAF/SES/SC, onde será avaliado pelo corpo de Analistas Técnicos e/ou Comissão Médica. Caso apresente critério de exclusão, ou ausência de critério de inclusão, a solicitação será indeferida. Se faltarem documentos, exames ou informações nos preenchimentos, o processo será devolvido para adequação. Se o processo estiver em conformidade com os critérios descritos no protocolo, será deferido e autorizado.

### **12.1. Fluxo de solicitação:**

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

1. O hospital onde o paciente está internado solicita medicamentos à Unidade Descentralizada de Assistência Farmacêutica (UDAF) da Regional de Saúde por e-mail;
2. UDAF confere os documentos e cadastra a solicitação no Sistema Informatizado de Gerenciamento e Acompanhamento dos Medicamentos Excepcionais (SISMEDEX). Encaminha o processo para área 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 Sistema de Gestão de Processos Eletrônicos (SGPe) para a DIAF, informa ao Hospital solicitante o resultado da avaliação e, se deferido, dispensa o medicamento;
5. Após a dispensação no SISMEDEX a UDAF encerra a solicitação;
6. 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 da Regional de Saúde por e-mail;
2. UDAF confere os documentos e cadastra a solicitação no SISMEDEX. Aciona a área 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, informa ao Hospital solicitante o resultado da avaliação e se deferido dispensa o medicamento;
5. Após a dispensação no SISMEDEX a UDAF encerra a solicitação;
6. Hospital entrega os documentos físicos na UDAF, retira o medicamento e leva ao hospital para atendimento ao paciente.

### **12.2. Especialidades médicas para solicitações 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.

### **12.3. Documentos necessários para a 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.

Todos os documentos necessários para a solicitação de medicamento estão disponíveis no sítio eletrônico da DIAF/SES/SC.

### **12.3.1. 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.

### **13. REGULAÇÃO/CONTROLE/AVALIAÇÃO PELO GESTOR**

Devem ser observados os critérios de inclusão e exclusão de pacientes neste Protocolo Estadual, a duração e o monitoramento do tratamento, o medicamento prescrito e dispensado e o acompanhamento pós-tratamento. O paciente ou seu responsável legal deverá ser cientificado sobre os potenciais riscos e efeitos colaterais relacionados ao uso do medicamento preconizado para o tratamento de Síndrome Inflamatória Multissistêmica em Adultos (SIM-A) associada à Covid-19.

### **14. REFERÊNCIAS**

1. BRASIL, Ministério da Saúde, Departamento de Imunização e Doenças Transmissíveis. NOTA TÉCNICA No 38/2022-DEIDT/SVS/MS. Brasília, DF, 2022.
2. Vogel TP, Top KA, Karatzios C, Hilmers DC, Tapia LI, Mocerri P, et al. Multisystem inflammatory syndrome in children and adults (MIS-C/A): Case definition & guidelines for data collection, analysis, and presentation of immunization safety data. 2021;(January). Disponível em: <https://brightoncollaboration.us/wp-content/uploads/2021/07/MIS-CA-vaccine-publication.pdf>.
3. Centers of Disease Control and Prevention-CDC. Multisystem Inflammatory Syndrome in Adults (MIS-A). Disponível em <https://www.cdc.gov/mis-c/mis-a.html>.
4. Morris SB, Schwartz NG, Patel P, et al. 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.* 2020;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. Clinical Characteristics of Multisystem Inflammatory Syndrome in Adult A Systematic Review. *JAMA Network Open.* 2021, 4 (9): 1-15. doi:10.1001/jamanetworkopen.2021.26456
6. Amato M-K, Hennessy C, Shah K e Mayer J. Multisystem Inflammatory Syndrome In An Adult. *The Journal of Emergency Medicine*, Vol. 61, No. 1, pp. e1–e3, 2021.
7. Serin I, Sari ND, Gunaltili M, Karakilic A, Gulesir B, Kal Kolik B, Cevik G, Sungurlu H, Keskin M, Baltik M, Cakmak O, Cinli TA. Enigma of COVID-19: is "multisystem inflammatory syndrome in adults" (MIS-A) predictable? *BMC Infect Dis.* 2022 Mar 28;22(1):300.
8. Behzadi F, Ulloa NA, Danckers M. Multisystem inflammatory syndrome in adults: a case report and review of the literature. *J Med Case Rep.* 2022 Mar 3;16(1):102.
9. Hookham L, Fisher C, Manson JJ, Morgan M, O'Hara G, Riley P, Tattersall RS, Goodman AL. 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). 2022 May;22(3):266-270.

10. BRASIL, Ministério da Saúde, Coordenação de Saúde da Criança e Aleitamento Materno. NOTA TÉCNICA N° 7/2021-COCAM/CGCIVI/DAPES/SAPS/MS. Brasília, DF, 2021.

## APÊNDICE 1

### METODOLOGIA DE BUSCA E AVALIAÇÃO DA LITERATURA

#### **1. Apresentação e finalidade do Protocolo**

Este Protocolo Estadual se destina a profissionais da saúde, pacientes com Síndrome Inflamatória Multissistêmica em Adultos (SIM-A) associada à Covid-19 e gestores do Estado de Santa Catarina. O documento foi elaborado visando a disponibilização de terapia com Imunoglobulina Humana intravenosa para o tratamento hospitalar de SIM-A.

Este documento foi elaborado a partir do Relatório de Recomendação que apresentou uma avaliação crítica realizada pelo Grupo de Trabalho Permanente para Produção de Informações Técnicas (GT-PIT/DIAF/SES/SC) a respeito da demanda advinda da Diretoria de Vigilância Epidemiológica (DIVE/SES/SC), em função da Nota Técnica CGPNI/DEIDT/SVS/MS nº 38/2022 emitida pelo Ministério da Saúde. O 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.

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

O Relatório de Recomendação foi submetido diretamente à apreciação e avaliação pelo Secretário de Estado da Saúde. Posteriormente, o GT-PIT redigiu este Protocolo Estadual que foi submetido à avaliação pelo Secretário de Estado de Saúde para a homologação e publicação por meio de Portaria no Diário Oficial do Estado de Santa Catarina (DOE).

Este Protocolo Estadual passa a ter sua vigência a partir da sua publicação por meio de Portaria no DOE.

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

#### **2. Busca de evidências e recomendações**

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.

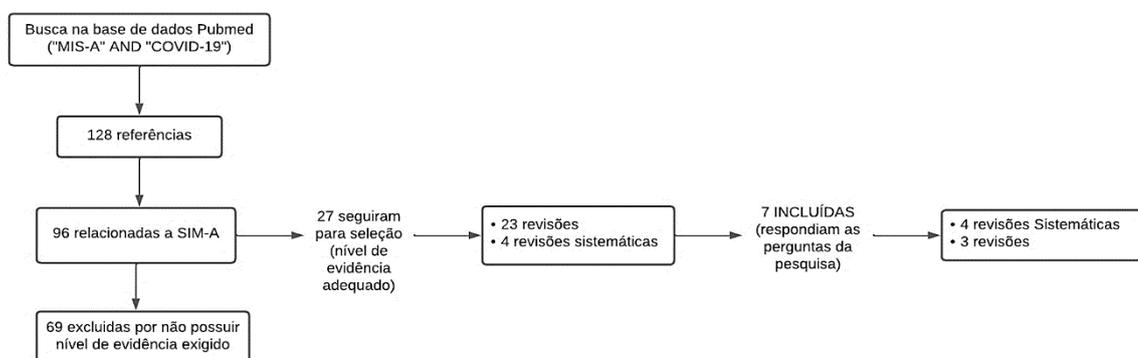
Perguntas da Pesquisa:

- Quais os dados mundiais sobre a epidemiologia de SIM-A?
- Qual é a histórico 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 recorremos à base de dados MEDLINE via PubMed. Foi utilizada a seguinte estratégia de busca: “MIS-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 a 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, 3 outros tipos de revisões (Figura 1).

Figura 1 - Fluxograma da seleção de evidências



Fonte: elaborado pelo GT-PIT, 2022.

### **3. Equipe de elaboração**

#### **Grupo de Trabalho Permanente para Produção de Informações Técnicas DIAF - GT-PIT/DIAF/SES/SC - Portaria Estadual SES/SC n° 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)

### **4. Declaração de conflito de interesse**

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