

**UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL  
FACULDADE DE FARMÁCIA  
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM ASSISTÊNCIA  
FARMACÊUTICAS**

**ANÁLISE DA UTILIZAÇÃO DE IMUNOGLOBULINA HUMANA EM HOSPITAL  
UNIVERSITÁRIO DE ALTA COMPLEXIDADE DO SUL DO BRASIL**

Christiane Rodrigues Spacil

PORTO ALEGRE, 2017



**UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL**  
**FACULDADE DE FARMÁCIA**  
**PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM ASSISTÊNCIA**  
**FARMACÊUTICAS**

**ANÁLISE DA UTILIZAÇÃO DE IMUNOGLOBULINA HUMANA EM HOSPITAL**  
**UNIVERSITÁRIO DE ALTA COMPLEXIDADE DO SUL DO BRASIL**

Dissertação apresentada por  
**Christiane Rodrigues Spacil** para  
obtenção do GRAU DE MESTRE em  
Assistência Farmacêutica

Orientadora: Prof. Dra. Denise Bueno

Porto Alegre, 2017



Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Assistência Farmacêutica, em nível de Mestrado Acadêmico da Faculdade de Farmácia da Universidade Federal do Rio Grande do Sul e aprovada em 22/06/2017, pela Banca Examinadora constituída por:

Prof. Dr. Marcello Mascarenhas - Universidade Centro Universitário Metodista.

Prof. Dr. Clecio Homrich da Silva - Universidade Federal do Rio Grande do Sul.

Profa. Dra. Maria Henriqueta Luce Kruse - Universidade Federal do Rio Grande do Sul.

#### CIP - Catalogação na Publicação

Spacil, Christiane Rodrigues  
ANÁLISE DA UTILIZAÇÃO DE IMUNOGLOBULINA HUMANA EM  
HOSPITAL UNIVERSITÁRIO DE ALTA COMPLEXIDADE DO SUL  
DO BRASIL / Christiane Rodrigues Spacil. -- 2017.  
54 f.

Orientadora: Denise Bueno.

Dissertação (Mestrado) -- Universidade Federal do  
Rio Grande do Sul, Faculdade de Farmácia, Programa  
de Pós-Graduação em Assistência Farmacêutica, Porto  
Alegre, BR-RS, 2017.

1. Assistência Farmacêutica. 2. Imunoglobulina  
humana endovenosa. I. Bueno, Denise, orient. II.  
Título.

Elaborada pelo Sistema de Geração Automática de Ficha Catalográfica da UFRGS com os dados fornecidos pelo(a) autor(a).



*“Não somos uma gota d’água no oceano, o amor nos faz ser o próprio oceano.”*



## **AGRADECIMENTOS**

À minha família que ensinou a seguir em frente e nunca desistir dos meus sonhos, obrigada pelo amor incondicional.

À Deus, por ser a minha fonte de fé, força e serenidade para enfrentar todos os caminhos a serem seguidos.

Ao poder da meditação diária que possibilitou acalmar a minha mente e melhorar o poder de concentração e aos ensinamentos de Sri Prem Baba, que através da expansão da consciência, revelou os infinitos desdobramentos do amor, esse poder que nos habita, nos move e nos liberta, muito obrigada.

À Professora Dra. Denise Bueno, obrigada por ter sido minha orientadora, mas principalmente, por ser minha amiga e confidente nos momentos mais difíceis, muito obrigada pelo incentivo.

Ao Programa de Pós Graduação em Assistência Farmacêutica da Universidade Federal do Rio Grande do Sul, representado pela coordenadora Professora Dra. Isabela Heineck, pela oportunidade.

Ao Hospital de Clínicas de Porto Alegre, em especial ao Serviço de Farmácia, que souberam compartilhar de todo conhecimento para que fosse possível realizar este trabalho.

Aos colegas do grupo de pesquisa pelas colaborações e pelas críticas construtivas sempre muito bem vindas que enriqueceram o trabalho.

Muito Obrigada.



## RESUMO

**Introdução:** O aumento no consumo mundial de imunoglobulina humana tem desafiado os sistemas de saúde no estabelecimento de padrões de utilização adequados a esta terapia. O conhecimento das políticas públicas pelos profissionais de saúde, aderidos a uma conscientização ao uso racional e estudos baseados em evidências científicas é fundamental para assegurar o acesso adequado e uma maior segurança e efetividade de tratamento. **Objetivo:** Avaliar a utilização de imunoglobulina humana em hospital universitário de alta complexidade do sul do país e suas indicações relacionando as mesmas aos protocolos clínicos estabelecidos. **Métodos:** Trata-se de um estudo transversal, retrospectivo, baseado na busca de informações através do prontuário eletrônico dos pacientes do Hospital de Clínicas de Porto Alegre no período de janeiro à dezembro de 2015. **Resultados:** Foram identificadas 191 prescrições de imunoglobulina humana endovenosa, totalizando 116 pacientes. Desses pacientes, 23% apresentaram síndrome de Guillain Barré, púrpura trombocitopênica idiopática, miastenia gravis, transplante renal, imunodeficiência com aumento de IgM e outras anemias hemolíticas autoimunes. Todas essas situações clínicas tem indicação de uso de acordo com os protocolos estabelecidos pelo Ministério da Saúde. Os demais casos identificados (77%) não constam nas indicações previstas nos protocolos do Ministério da Saúde. **Conclusão:** Foi possível identificar a utilização de imunoglobulina humana endovenosa em hospital de alta complexidade e quantificar os casos clínicos que fazem uso desse medicamento e que apresentam protocolos nacionais orientando os profissionais de saúde quanto a correta administração desse medicamento. Observou-se que a maioria dos casos identificados no estudo não apresentam regulamentos oficiais que autorizem a sua administração.

**Palavras-chave:** *Imunoglobulina, Doenças autoimunes, Segurança.*



## ***ABSTRACT***

**Introduction:** The increase in the world consumption of human immunoglobulin has challenged the health systems in establishing appropriate standards of use for this therapy. Knowledge of public policies by health professionals adhering to rational use awareness and evidence-based studies is critical to ensure adequate access and greater safety and effectiveness of treatment. **Objective:** To evaluate the use of human immunoglobulin in a university hospital of high complexity in the South of the country and its indications relating them to the established clinical protocols. **Methods:** This is a cross-sectional, retrospective study based on the search of information through the electronic medical records of patients from the Hospital de Clínicas of Porto Alegre from January to December 2015. **Results:** 191 prescriptions of intravenous human immunoglobulin were identified, totaling 116 patients. Of these patients, 23% had Guillain Barré syndrome, idiopathic thrombocytopenic purpura, myasthenia gravis, renal transplantation, immunodeficiency with increased IgM and other autoimmune hemolytic anemias. All of these clinical situations are indicated for use according to protocols established by the Ministry of Health. The other cases identified (77%) are not included in the indications provided for in the protocols of the Ministry of Health. **Conclusion:** It was possible to identify the use of intravenous human immunoglobulin in hospital of high complexity and to quantify the clinical cases that use this medicine and that present national protocols guiding healthcare professionals about the correct administration of this medicine. It was observed that the majority of the cases identified in the study do not present official regulations that authorize its administration.

**Key words:** Immunoglobulin, Autoimmune diseases, Safety.



## SUMÁRIO

<b>INTRODUÇÃO GERAL</b> .....	<b>16</b>
<b>OBJETIVOS</b>	
1.1 Objetivo Geral .....	<b>20</b>
1.2 Objetivos Específicos .....	<b>20</b>
<b>ARTIGO 1</b> – Estudo de utilização de imunoglobulina humana em hospital de alta complexidade no sul do país.....	<b>21</b>
<b>ARTIGO 2</b> – Análise de prescrições de imunoglobulina humana endovenosa para situações clínicas não referendadas nos Protocolos Clínicos Nacionais em um hospital universitário do sul do país.....	<b>34</b>
<b>DISCUSSÃO GERAL</b> .....	<b>50</b>
<b>CONSIDERAÇÕES FINAIS</b> .....	<b>52</b>
<b>REFERÊNCIAS</b> .....	<b>53</b>
<b>APÊNDICES.</b>	
Apêndice A – Instrumentos de coleta de dados .....	<b>54</b>
Apêndice B – Submissão do Artigo 1 .....	<b>55</b>
Apêndice C – Submissão do Artigo 2 .....	<b>56</b>
<b>ANEXOS</b>	
Anexo 1 – Parecer consubstanciado do Comitê de Ética em Pesquisa.....	<b>57</b>
Anexo 2 – Normas para submissão da Revista Brasileira de Farmácia.....	<b>61</b>
Anexo 3 – Normas para submissão da Revista Brasileira de Alergia e Imunopatologia.....	<b>62</b>



## INTRODUÇÃO GERAL

A imunoglobulina humana intravenosa foi utilizada pela primeira vez na década de 1950 como terapia de substituição em deficiências imunológicas, mas agora é amplamente utilizada para o tratamento de doenças inflamatórias e autoimunes como imunodeficiência primária, perda de proteínas severas, anemia hemolítica autoimune, síndrome de Guillain Barré, doença de Kawasaki, alguns vírus da imunodeficiência humana, púrpura pós-transfusão e rejeição de órgãos transplantados mediados por anticorpos (SILVERGLEID; BALLOW, 2016).

As preparações dessa imunoglobulina para uso terapêutico são obtidas a partir do fracionamento industrial do plasma que pode ser colhido por aférese de um grande número de doadores saudáveis, no qual ocorre o processamento, teste viral, separação e purificação, seguido por inativação e/ou remoção viral, ou ser proveniente de uma doação de sangue total. A maioria das preparações consistem predominantemente de imunoglobulina IgG, podendo conter traços de imunoglobulina IgA e IgM (ROITT; BROSTOFF; MALE, 2003).

As indicações devem ser cuidadosamente avaliadas devido ao seu alto custo, desconforto na infusão e potenciais efeitos colaterais. Muitos centros médicos possuem uma comissão de farmácia que deve aprovar a utilização de imunoglobulina para cada paciente e, antes da primeira infusão, o laboratório recomenda as análises de hemograma completo, bioquímica sanguínea, testes de carga viral crônica (hepatite B e hepatite C), níveis de imunoglobulina, e teste de coombs direto. As amostras de soro, antes e depois da primeira infusão, são analisadas para avaliar se ocorreu alguma reação adversa, além de registrar o fabricante, número de lote e detalhes da infusão, incluindo as pré-medicações administradas (YOUNGER; STIEHM, 2013).

O departamento de saúde do Hospital *NHS Foundation Trust* no Reino Unido elaborou uma diretriz no qual faz algumas recomendações como o ajuste de dose com base no peso corporal, principalmente para obesos, considerando que a imunoglobulina humana distribui-se mal no tecido adiposo, além de adotar a política da mesma marca de fabricação para curto ou longo prazo, considerando as diferenças do processo de fabricação, como o uso de tampões, estabilizadores, diluentes, que podem ocasionar efeitos adversos ao pacientes (PROVAN *et. al.*, 2007).

As reações adversas podem ocorrer no local da infusão e, embora raras, incluem dor, sangramento ou nódulos no local da aplicação ou sistêmicas que são mais comuns como calafrios, febre, dor de cabeça e dor muscular. Esses efeitos colaterais podem ser minimizados ou evitados pela administração de medicamentos via oral como anti-histamínico (difenidramina) e antiinflamatórios não esteroidais. Corticosteróides intravenosos podem ser administrados se o paciente apresentar alguma reação prévia ou ser considerado de alto risco (STIEHM, 2013).

Os dois continentes com maior consumo de hemoderivados são a América do Norte e Europa, somam quase 73% do consumo e contam com 5,0% e 10,8% da população mundial, respectivamente, registrando alto consumo per capita. No Canadá, o consumo cresceu cerca de 115 % entre 1998 a 2006, tornando esse país, um dos maiores consumidores de imunoglobulina humana no mundo; acredita-se que a maior parte desse crescimento esteja vinculado ao uso *off-label* (ANDERSON *et. al.*, 2007; STIEHM, 2008).

Embora algumas indicações baseiam-se em forte evidências clínicas, as informações referentes a quantidade de administração de imunoglobulina humana endovenosa é muito baixo, o que pode estar relacionado a falta de dados experimentais ou a baixa prevalência de uma doença específica que impeça os ensaios clínicos randomizados. Há uma necessidade de fornecer orientações sobre a utilização, a fim de assegurar uma assistência adequada ao paciente, como a revisão anual da terapia de longo prazo, efetividade e melhor opção terapêutica, considerando as diversas indicações da imunoglobulina humana, duração indefinida de tratamento, utilização *off-label*, principalmente para as doenças neurológicas e deficiências imunológicas (PROVAN *et. al.*, 2007)

Considerando o crescimento na utilização e para garantir o uso correto, o Comitê Consultivo Nacional de Sangue e os Serviços de Sangue canadense reuniram peritos nacionais para desenvolverem uma diretriz da prática baseada em evidências para o uso de imunoglobulina humana. Organizações internacionais como *Food and Drug Administration*, o *National Institutes of Health* e o *University Health System Consortium* também estabeleceram critérios para as indicações devido ao alto consumo desse medicamento (ANDERSON *et. al.*, 2007).

O *Food and Drug Administration* licenciou a utilização de imunoglobulina humana para oito indicações clínicas: tratamento de imunodeficiências primárias, prevenção de infecções bacterianas em paciente com hipogamaglobulinemia e recorrente infecção bacteriana causada por célula B linfocítica crônica, prevenção de aneurisma da artéria coronária na doença de Kawasaki, diminuição do risco de septicemia e outras infecções em pacientes com transplante de medula óssea, redução da infecção bacteriana em crianças com *human immunodeficiency virus* (HIV), prevenção ou controle da hemorragia em pacientes com púrpura trombocitopênica idiopática, como terapia de manutenção para melhorar a força muscular em pacientes com neuropatia motora multifocal e na terapia de manutenção do comprometimento muscular em polineuropatia inflamatória desmielinizante crônica.

No Canadá, as recomendações específicas foram feitas para sete condições clínicas, incluindo a aplasia pura adquirida, hipogamaglobulinemia adquirida (secundária a neoplasia maligna), trombocitopenia feto-neonatal, doença hemolítica do recém-nascido, trombocitopenia associada ao HIV, púrpura trombocitopênica idiopática e púrpura pós-transfusional (ANDERSON *et.al.*, 2007).

No Brasil, o Ministério da Saúde autoriza a dispensação para oito situações clínicas comprovadas: anemia hemolítica autoimune, aplasia pura adquirida crônica da série vermelha, dermatomiosite e poliomiosite, imunodeficiência primária com predominância de defeitos de anticorpos, imunossupressão no transplante renal, miastenia gravis, púrpura trombocitopênica idiopática e síndrome de Guillain Barré.

A Imunoglobulina humana faz parte da lista de medicamentos do Componente Especializado da Assistência Farmacêutica, regido no Brasil, pela portaria do Ministério da Saúde Nº 1.554, de 30 de julho de 2013. Esse componente atende a estratégia de acesso a medicamentos no âmbito do SUS, caracterizado pela busca da garantia da integralidade do tratamento medicamentoso, em nível ambulatorial, cujas linhas de cuidado estão definidas em protocolos clínicos e diretrizes terapêuticas (PCDT), publicados pelo Ministério da Saúde (BRASIL, 2013).

Quando o diagnóstico é definido e recomendado o uso da imunoglobulina humana com base no PCDT, o paciente deve ser encaminhado ao setor de dispensação de medicamentos do Componente Especializado da Assistência Farmacêutica com o laudo para solicitação, avaliação e autorização de medicamento, a receita em duas vias e os demais documentos exigidos pela

legislação vigente. O paciente é o responsável por retirar o medicamento e levá-lo ao local de aplicação, que pode ser a unidade hospitalar, internação em leito/dia ou hospital/dia ou consultórios médicos. Todas essas unidades devem ser regulamentadas pela Agência Nacional de Vigilância Sanitária para a infusão de medicações e, em todos os casos é necessária supervisão médica (CARVALO *et. al.*,2010).

A imunoglobulina humana incluída no PCDT está presente nas concentrações de 0,5 g, 1,0 g, 2,5 g, 3,0 g e 6,0 g, sendo que apenas a concentração de 5,0 g tem a aquisição centralizada pelo Ministério da Saúde e fornecida posteriormente às Secretarias de Saúde dos Estados e Distrito Federal. As demais concentrações são financiadas pelo Ministério da Saúde mediante transferência de recursos financeiros para aquisição pelas Secretarias de Saúde dos Estados e Distrito Federal, sendo delas a responsabilidade pela programação, armazenamento, distribuição e dispensação para tratamento das doenças contempladas no âmbito do Componente Especializado da Assistência Farmacêutica (BRASIL, 2009).

Analisar a utilização de medicamentos possibilita reconhecer aspectos importantes relacionados aos hábitos da prescrição médica e identificar significativas informações da terapêutica adotada e aprofundamento das doenças acometidas pela população de estudo. Considerando que o uso *off-label* de imunoglobulina humana endovenosa ainda é preocupante, esse estudo pretende subsidiar maiores informações sobre a escolha da terapêutica adotada para os casos identificados, auxiliando futuros estudos baseados em evidências científicas quanto a necessidade real de administração desse hemoderivado, o seu uso racional e segurança para o paciente e profissional da saúde.

## **OBJETIVOS**

### **1.1 Objetivo Geral**

Avaliar a utilização de imunoglobulina humana em hospital universitário de alta complexidade do sul do país.

### **1.2 Objetivos Específicos**

- Caracterizar o perfil dos pacientes que utilizaram a imunoglobulina humana;
- Avaliar se as indicações estão de acordo com os protocolos clínicos e diretrizes terapêuticas estabelecidas pelo Ministério de Saúde do Brasil;
- Identificar as indicações clínicas de utilização da imunoglobulina humana.

**ARTIGO 1****Estudo de utilização de imunoglobulina humana em hospital de alta complexidade no sul do país**

Christiane Rodrigues Spacil <sup>1\*</sup> & Denise Bueno <sup>1,2,3</sup>

1 Programa de Pós-graduação em Assistência Farmacêutica. Faculdade de Farmácia, Universidade Federal do Rio Grande do Sul (UFRGS). Porto Alegre, RS, Brasil.

2 Programa de Pós-graduação em Ensino em Saúde. Faculdade de Medicina, Universidade Federal do Rio Grande do Sul.

3 Departamento de Produção e Controle de Medicamentos. Faculdade de Farmácia, Universidade Federal do Rio Grande do Sul (UFRGS). Porto Alegre, RS, Brasil.

\*cspacil@icloud.com, Avenida Ipiranga, 2752 - Azenha, 90610-000, (051) 981318582

## Resumo

**Objetivo da pesquisa:** Avaliar a utilização de imunoglobulina humana endovenosa em hospital de alta complexidade e avaliar se as indicações estão de acordo com os protocolos clínicos estabelecidos pelo Ministério de Saúde do Brasil. **Metodologia:** Trata-se de um estudo transversal, retrospectivo, baseado na busca de informações através do prontuário eletrônico dos pacientes do Hospital de Clínicas de Porto Alegre no período de janeiro à dezembro de 2015. **Resultados/discussão:** Foram identificados 116 pacientes, sendo 27 casos (23%) relacionados a 6 tipos de doenças autoimunes e que apresentam protocolos definidos. Esses protocolos auxiliam os profissionais da saúde quanto aos cuidados necessários de manejo medicamentoso, como os casos de piora aguda para miastenia gravis em que recomenda o uso desse hemoderivado. Os demais casos identificados não foram incluídos no estudo por não constarem protocolos clínicos. **Conclusão:** Foi possível identificar o perfil dos pacientes que administraram imunoglobulina humana endovenosa e identificar os protocolos clínicos referendados pelo Ministério da Saúde quando atendidos os preceitos necessários aos casos clínicos identificados no estudo. Evidencia-se a necessidade de dados referentes a dosagem de administração desse hemoderivado segundo o estabelecido nos protocolos para a efetividade do tratamento e segurança do paciente.

**Palavras-chave:** Imunoglobulina, Doenças autoimunes, Segurança.

### **Abstract**

**Objective:** *To evaluate the use of intravenous human immunoglobulin in high complexity hospital and to evaluate if the indications are in agreement with the clinical protocols established by the Ministry of Health of Brazil.* **Methodology:** *This is a cross-sectional, retrospective study based on the search of information through the electronic medical records of patients from the Hospital de Clínicas of Porto Alegre from January to December 2015.* **Results/discussion:** *A total of 116 patients were identified, of which 27 Cases (23%) related to 6 types of autoimmune diseases and that have defined protocols. These protocols assist health professionals in the care required for drug management, such as cases of acute worsening of myasthenia gravis, in which they recommend the use of this product. The other identified cases were not included in the study because they did not include clinical protocols.* **Conclusion:** *It was possible to identify the profile of the patients who administered intravenous human immunoglobulin and to identify the clinical protocols endorsed by the Ministry of Health when the necessary precepts for the clinical cases identified in the study were met. There is evidence of the need for data regarding the dosage of administration of this hemoderivative as established in the protocols for the effectiveness of treatment and patient safety.*

**Key words:** *Immunoglobulin, Autoimmune diseases, Safety.*

## INTRODUÇÃO

No Brasil, a imunoglobulina humana faz parte da lista de medicamentos do Componente Especializado da Assistência Farmacêutica, regido pela portaria do Ministério da Saúde Nº 1.554, de 30 de julho de 2013. Esse componente atende a estratégia de acesso a medicamentos no âmbito do SUS, caracterizado pela busca da garantia da integralidade do tratamento medicamentoso, em nível ambulatorial, cujas linhas de cuidado estão definidas em protocolos clínicos e diretrizes terapêuticas publicadas pelo Ministério da Saúde (Brasil, 2013).

Considerando que a imunoglobulina humana é um produto de alto custo com uma produção limitada devido a pouca oferta de doadores de sangue, o estabelecimento de diretrizes oficiais tende a ser um caminho viável para a otimização e racionalização do uso desse medicamento. Nessa perspectiva, vários países têm desenvolvido pesquisas no sentido de elaborar diretrizes que orientem os critérios para a indicação, pois o uso *off-label* ainda é um problema a ser solucionado (Silva, 2012).

A prescrição médica da terapia com imunoglobulina até o início efetivo da infusão intravenosa tem um longo processo com diversos fatores envolvidos, entre eles: cadastramento de pacientes nas secretarias de saúde para beneficiar-se do acesso ao medicamento, acondicionamento e transporte adequado, acesso dos pacientes aos centros de infusão, monitoramento e controle das reações adversas às infusões, controle e manejo da dor, além da orientação adequada aos profissionais relacionados ao processo (Brasil, 2015; Silva, 2012).

Este estudo pretende investigar a utilização de imunoglobulina humana endovenosa em hospital de alta complexidade do sul do país e analisar a forma como a Instituição segue os protocolos clínicos do Ministério da Saúde.

## **METODOLOGIA**

Trata-se de um estudo com delineamento observacional, transversal, através da análise retrospectiva dos prontuários eletrônicos dos pacientes que foram internados no Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA) durante o ano de 2015.

Para a avaliação da utilização de imunoglobulina humana endovenosa, a amostra estudada foi constituída de 116 pacientes, um total de 191 internações. Deese total foram considerados apenas os pacientes que receberam imunoglobulina humana endovenosa e que atendiam aos protocolos referendados do Ministério da Saúde, abrangendo toda a área hospitalar, sem restrições de idade, sexo ou naturalidade. Para a variável motivo da internação foi utilizada a Classificação Internacional de Doenças (CID 10) para padronização dos resultados devido a necessidade de avaliar quanto a terapêutica adotada nos protocolos clínicos. Foram excluídos do estudo, pacientes que não informavam a justificativa de internação através do CID 10, pois não seria possível verificar se a terapêutica adotada estava de acordo com o preconizado nos protocolos clínicos e, pacientes que reinternaram pelo mesmo motivo no período do estudo.

Para a caracterização dos pacientes que atendiam aos protocolos definidos, foram coletados os dados de etnia, naturalidade, sexo, idade, dosagem e tempo de administração de IGIV.

A tabulação dos dados foi realizada em planilha no software Excel®. Foi realizada a análise dos resultados, bem como a comparação de prevalências entre grupos, de acordo com as suas características.

O Comitê de Ética e Pesquisa do HCPA, realizou a aprovação desse estudo de acordo com a Resolução nº 466 do Conselho Nacional de Saúde, com projeto sob número 15-0621.

## RESULTADOS E DISCUSSÃO

Foram identificadas 116 prescrições de pacientes que administraram imunoglobulina humana endovenosa no período de janeiro à dezembro de 2015. Dessas 116 prescrições, 32% apresentaram casos clínicos que estavam contempladas nas diretrizes terapêuticas do Ministério da Saúde e que teriam o direito de acesso ao medicamento fornecido pela Secretaria de Saúde do Rio Grande do Sul.

A etnia predominante desses pacientes foi a raça branca com 96,29%, seguida da parda com 3,70% e a distribuição conforme suas cidades de residência foram: 33,33% residentes em Porto Alegre, 25,93% da região metropolitana de Porto Alegre, 33,33% do interior do estado do Rio Grande do Sul, 3,7% do interior do estado de Santa Catarina e 3,7% do interior do estado de Curitiba.

Os diagnósticos identificados foram: púrpura trombocitopênica idiopática (9 casos), imunossupressão no transplante renal (6 casos), miastenia gravis (5 casos), síndrome de Guillain-Barré (5 casos), anemia hemolítica autoimune (1 caso) e imunodeficiência primária com predominância de defeitos de anticorpos (1 caso).

O transplante renal é a terapia de substituição renal que apresenta melhor custo-efetividade, como evidencia em estudo realizado no Brasil e apesar da imunoglobulina humana não estar relacionada em ensaios clínicos randomizados e duplos cegos, a sua recomendação baseia-se em vários estudos que demonstraram sua eficácia tanto isolada quanto em associação a plasmaférese, aumentando a sobrevida dos enxertos (Lefaucheur *et al.*, 2009; Shah *et al.*, 2004).

Para os seis casos identificados no estudo diagnosticados com o CID Z 94.0 (rim transplantado), 67% são do sexo feminino da faixa etária dos 11 – 32 anos e 33% do sexo masculino da faixa etária dos 19 – 24 anos. Inexistem evidências suficientes para recomendar um esquema de administração de IGIV, por isso segundo a Portaria nº 712 de 2014 aconselha o regime mais estudado de 2g/Kg (dose total), entre 2 – 5 dias, iniciado após as sessões de plasmaférese, porém não foi observada a dosagem administrada, por não constar dados de peso e alturas dos pacientes, mas o tempo de tratamento atendeu ao recomendado para todos os pacientes, entre 2 a 5 dias (Brasil, 2014).

Sempre que a rejeição aguda é confirmada, o inadequado uso de imunossupressores quer devido a inadequada dosagem ou não cumprimento, deve ser abordada. A incapacidade de reconhecer este fator contribui com o aumento do

risco de episódios de rejeição aguda contínua, podendo eventualmente conduzir a falha do enxerto (Monaco *et al.*, 1999).

A síndrome de Guillain-Barré (CID G 61.0) é uma doença autoimune que acomete de forma aguda/subaguda a mielina dos nervos periféricos, sendo a maior causa de paralisia flácida generalizada no mundo, com incidência anual de 1 – 4 por 100.000 habitantes entre 20 – 40 anos de idade e não existem dados epidemiológicos específicos para o Brasil (Kieseier & Hartung, 2003).

Sendo o diagnóstico primariamente clínico, pacientes com essa síndrome apresentam uma taxa de mortalidade de aproximadamente 5% – 7%, resultante de insuficiência respiratória, arritmias cardíaca e sepse hospitalar, sendo os fatores de risco do mau prognóstico a idade acima de 50 anos e início abrupto de fraqueza grave (menos de 7 dias). Assim, se faz necessário exames complementares como análise do líquido cefalorraquidiano (LCR) e eletrofisiológico para confirmação do diagnóstico (Visser *et al.*, 1999; Hahn, 1998).

A portaria da Secretaria de Atenção a Saúde nº 497 de 2009, exige para a confirmação dessa síndrome a presença de dois critérios essenciais, presença de três critérios clínicos sugestivos, não apresentar mais de uma situação que reduza a possibilidade dessa síndrome e que exclua o diagnóstico. Caso apresente um achado que reduza a possibilidade deve ter o LCR e estudo neurofisiológico compatível com a doença, devendo ser avaliado por médico especialista em doenças neuromusculares para essa situação (Brasil, 2009).

No estudo foi prevalente o sexo masculino com 80% dos casos de faixa etária entre 12 – 30 anos e, apenas um paciente do sexo feminino de 8 anos de idade. O tempo de tratamento para todos os pacientes foi menor de 5 dias, o que difere do recomendado no protocolo que estabelece 5 dias de tratamento, porém em estudo envolvendo 50 crianças, não foi observada diferença no desfecho clínico quando aplicado imunoglobulina humana endovenosa por 2 dias. Não foram observados relatos nos prontuários analisados de qualquer evidência de perda da função renal e anafilaxia para que o tratamento fosse interrompido e, por isso justificasse um período menor de tratamento.

Em estudo controlado realizado por Brill e colaboradores, quando comparado a imunoglobulina e a plasmáfêrese, mostrou uma eficácia semelhante, para ambas terapias adotadas, e que comprova com outro estudo de metanálise realizada pela Cochrane (Hughes *et al.*, 2010; Brill *et al.*, 1996).

A imunoglobulina tem sido o tratamento de escolha na maioria dos países, apesar do mecanismo de ação ser pouco compreendido. Sua eficácia a curto e longo prazo é similar a da plasmaférese, evitando complicações inerentes como hipotensão, necessidade de cateter venoso e trombofilia. A imunoglobulina humana endovenosa está incluída na categoria das indicações formais como uma boa opção terapêutica para a síndrome de Guillain- Barré e que comprova com a terapêutica adotada no estudo realizado (Brasil, 2004).

A púrpura trombocitopênica idiopática – PTI (CID D 69.3), geralmente benigna, de causa desconhecida, se caracteriza por trombocitopenia, podendo ser classificada segundo a faixa etária e quanto ao tempo de evolução. A incidência em crianças é entre 3 – 8 casos para cada 100.000 habitantes, com maior número entre 2 – 5 anos de idade e com leve predomínio no sexo masculino. No estudo foram identificados 78% do sexo feminino e faixa etária 3 – 31 anos e, 22% do sexo masculino e faixa etária 8 – 11 anos (Kurtzberg & Stockman 1994).

Dados internacionais epidemiológicos em adultos refletem uma incidência de 1,6 – 2,7 casos por 100.000 habitantes ao ano e prevalência de 9,5 – 23,6 casos por 100.000 habitantes, com predominância do sexo feminino (Abrahamson *et al.*, 2009).

A portaria de Secretaria de Atenção à Saúde nº 1.316 de 2013, estabelece um padrão de dosagem de 1g/Kg/dia por 1 a 2 dias de tratamento e manteve-se o período de tratamento conforme recomendado, porém não foi observada a dosagem administrada por não constar os dados de peso e altura dos pacientes (Brasil, 2012).

Um recente estudo multicêntrico francês, em 232 adultos, randomizado e controlado comparou as imunoglobulinas com a metilprednisolona em altas doses e os resultados mostraram que as imunoglobulinas foram mais eficazes que a metilprednisolona na produção de uma resposta a curto prazo. Persiste muito debate na literatura médica, que foi bem resumido em recente recomendação da Sociedade Americana de Hematologia para o manuseio da PTI, acerca da utilização das imunoglobulinas como terapia de primeira ou de segunda escolha. Os dados atualmente disponíveis indicam a eficácia de ambos, embora as imunoglobulinas induzam respostas mais rápidas. O custo das imunoglobulinas é muito maior do que o dos corticóides, mas a frequência de efeitos colaterais é bem menor. A maioria dos pacientes inicialmente tratados necessitam de complementação do tratamento, com corticóides ou com doses repetidas de imunoglobulinas. No prontuário dos pacientes

não foram relatados efeitos adversos referentes ao uso de imunoglobulina humana endovenosa (Godeau *et al.*, 2002).

A miastenia gravis (CID G 70.0) é uma doença autoimune da porção pós-sináptica da junção neuromuscular que melhora com o repouso e piora com o exercício, infecções, menstruação, ansiedade, estresse emocional e gravidez. A prevalência varia de 25 – 142 por 1.000.000 de habitantes, com discreto predomínio entre as mulheres, sendo os picos entre 20 - 34 anos e 70 - 75 anos para homens (Meriglioli & Sanders, 2009; Chiou *et al.*, 2001; Drachman, 1994).

No estudo foram identificados 40% do sexo feminino, sendo um caso de 15 anos e outro de 55 anos de idade e, 60% do sexo masculino na faixa etária de 26 – 36 anos.

A portaria da Secretaria de Atenção à Saúde nº 1.169 de 2015 recomenda para as crises miastênicas a dose de 1 g/Kg ao longo de 3 dias consecutivos, sendo que no estudo realizado foram identificados que o período de tratamento manteve-se entre 2 – 4 dias e não foram identificados no prontuário a piora do quadro clínico de miastenia gravis que apresentasse risco de complicações respiratórias, conforme recomenda o protocolo que indica a imunoglobulina humana endovenosa apenas para quadros de piora aguda. Não foi observada a dosagem administrada devido a falta de dados de peso e altura dos pacientes (Brasil, 2015).

Segundo Gajdos e colaboradores, após analisar 173 pacientes, não foram encontrados diferenças significativas entre as doses de 1,0 g/Kg versus 2,0 g/Kg administrados ao longo de 3 dias. Dalakas e colaboradores consideram que o uso de imunoglobulina humana endovenosa é justificada na falta de plasmaférese, em casos refratários à terapia imunossupressora e na preparação de um paciente com fraqueza importante para timectomia (Gajdos *et al.*, 1997; Dalakas *et al.*, 1993),

A ausência de estudos controlados, com amostragem suficiente, que comparem imunoglobulinas com placebo, ou imunoglobulina com corticóide, tanto na fase de latência quanto nas crises miastênicas, não permite que se inclua a miastenia entre as indicações formais de imunoglobulinas. Evidências disponíveis indicam que as imunoglobulinas podem ser utilizadas nas exacerbações da doença, com resultados satisfatórios, o que nos leva a incluir a miastenia gravis como indicação aceitável para o uso das imunoglobulinas (Brasil, 2004).

Não foram encontrados registros nos prontuários referentes ao peso e altura dos pacientes e, por isso não foi possível observar se a dosagem estabelecida no tratamento estava adequada conforme o padronizado nos protocolos. Efeitos colaterais sistêmicos ou periféricos não foram relatados para nenhum caso do estudo.

## **CONCLUSÃO**

Os medicamentos de alta complexidade representam um grande impacto financeiro na saúde pública brasileira e, por isso devem estar alicerçados aos protocolos clínicos do Ministério da Saúde, de forma a orientar os profissionais quanto a metodologia adotada nas instituições de saúde. A informação é o caminho para o uso racional desses medicamentos e a eficácia do tratamento depende da utilização adequada dos protocolos clínicos preestabelecidos garantindo a segurança do paciente.

Por meio dessa pesquisa, foi possível caracterizar o uso de imunoglobulina humana endovenosa entre os pacientes de um hospital terciário e que contam com protocolos clínicos referendados pelo Ministério da Saúde orientando quanto aos preceitos necessários. Evidencia-se a necessidade de dados referentes a dosagem de administração de IGIV nos registros dos prontuários clínicos segundo o estabelecido nos protocolos para a efetividade do tratamento e segurança do paciente. Nesse sentido, é importante refletir que, mesmo sem ter um protocolo clínico do Ministério da Saúde, a utilização de imunoglobulina humana endovenosa pode trazer benefício ao paciente. Obviamente, quando se faz uma avaliação da gestão de recursos em saúde pública o uso de forma não racional e crescente é preocupante, porém do ponto de vista individual, o uso desse medicamento pode ser importante.

## REFERÊNCIAS

Abrahamson, P. E., Hall, S. A., Feudjo-Tepie, M., Mitrani-Gold, F. S., & Logie, J. (2009). The incidence of idiopathic thrombocytopenic purpura among adults: a population-based study and literature review. *Eur.J.Haematol.*, 83(1600–0609 (Electronic)), 83–89;

Hughes Richard AC, Swan Anthony V, van Doorn Pieter A. *Intravenous Immunoglobulin for Guillain-Barre Syndrome. Cochrane Database of Systematic Reviews: Reviews 2010 Issue 6 John Wiley & Sons, Ltd Chichester, UK DOI: 10.1002/14651858.CD002063.Pub4*;

Antônio Eduardo Vieira dos Santos. *Infusão de imunoglobulina intravenosa em crianças com imunodeficiência primária*. 2012. Rio de Janeiro. 277. Tese (Doutorado em Saúde da Mulher e da Criança), Instituto Fernandes Figueira, Rio de Janeiro, RJ, 2012;

Brasil. Ministério da Saúde. Portaria nº 1.169, de 19 de novembro de 2015;

\_\_\_\_\_. Coordenação da Política de Assistência Farmacêutica do Estado do Rio Grande do Sul.

\_\_\_\_\_. Documentos e exames necessários para solicitação administrativa de medicamentos do componente especializado da assistência farmacêutica. V.: jun. 2015;

\_\_\_\_\_. Ministério da Saúde. Portaria nº 712, de 13 de agosto de 2014;

\_\_\_\_\_. Ministério da Saúde. Portaria nº. 1.554, de 30 de julho de 2013;

\_\_\_\_\_. Ministério da Saúde. Portaria nº 1.316, de 22 de novembro de 2012;

\_\_\_\_\_. Ministério da Saúde. Portaria nº 497, de 22 de dezembro de 2009;

\_\_\_\_\_. Ministério da Saúde. Consulta Pública nº 36, de 20 de maio de 2004;

Bril, V., Ilse, W. K., Pearce, R., Dhanani, a, Sutton, D., & Kong, K. (1996). Pilot trial of immunoglobulin versus plasma exchange in patients with Guillain-Barré syndrome. *Neurology*, 46(1), 100–3;

Chiou-Tan, F. Y., Tim, R. W., Gilchrist, J. M., Weber, C. F., Wilson, J. R., Benstead, T. J., ... Ryan, K. S. (2001). Literature review of the usefulness of repetitive nerve stimulation and single fiber EMG in the electrodiagnostic evaluation of patients with suspected myasthenia gravis or Lambert-Eaton myasthenic syndrome. *Muscle and Nerve*. <https://doi.org/10.1002/mus.1140>;

Dalakas, M. C., Illa, I., Dambrosia, J. M., Soueidan, S. A., Stein, D. P., Otero, C., ... McCrosky, S. (1993). A controlled trial of high-dose intravenous immune globulin infusions as treatment for dermatomyositis. *N.Engl.J.Med.*, 329(0028–4793 (Print)),

1993–2000. Retrieved from file://o/Referenzmanager/Immunglobulin.PDFs/Dalakas 1993.pdf;

Drachman DB. Myasthenia gravis. *N Engl J Med*. 1994;330(25):1797-810;

Gajdos, P., Chevret, S., Clair, B., Tranchant, C., & Chastang, C. (1997). Clinical trial of plasma exchange and high-dose intravenous immunoglobulin in myasthenia gravis. Myasthenia Gravis Clinical Study Group. *Annals of Neurology*, 41(6), 789–796. <https://doi.org/10.1002/ana.410410615>;

Godeau, B., Chevret, S., Varet, B., Lefrère, F., Zini, J. M., Bassompierre, F., ... Bierling, P. (2002). Intravenous immunoglobulin or high-dose methylprednisolone, with or without oral prednisone, for adults with untreated severe autoimmune thrombocytopenic purpura: A randomised, multicentre trial. *Lancet*, 359(9300), 23–29. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(02\)07275-6](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(02)07275-6);

Hahn AF. Guillain-Barré syndrome. *Lancet*. 1998;352(9128):635-41;

Kieseier, B. C., & Hartung, H. P. (2003). Therapeutic strategies in the Guillain-Barre syndrome. *Semin Neurol*, 23(2), 159–168. <https://doi.org/10.1055/s-2003-41132>;

Kurtzberg, J., & Stockman, J. A. (1994). Idiopathic autoimmune thrombocytopenic purpura. *Advances in Pediatrics*, 41, 111–34. Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7992681>;

Lefaucheur, C., Nochy, D., Andrade, J., Verine, J., Gautreau, C., Charron, D., ... Suberbielle-Boissel, C. (2009). Comparison of combination plasmapheresis/IVIg/Anti-CD20 versus high-dose ivig in the treatment of antibody-mediated rejection. *American Journal of Transplantation*, 9(5), 1099–1107. <https://doi.org/10.1111/j.1600-6143.2009.02591>;

Meriggioli, M., & Sanders, D. (2009). Autoimmune myasthenia gravis: emerging clinical and biological heterogeneity. *Lancet Neurology*, 8(5), 475–490. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(09\)70063-8](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(09)70063-8);

Monaco, A. P., Burke Jr., J. F., Ferguson, R. M., Halloran, P. F., Kahan, B. D., Light, J. A., ... Solez, K. (1999). Current thinking on chronic renal allograft rejection: issues, concerns, and recommendations from a 1997 roundtable discussion. *Am J Kidney Dis*, 33(1), 150–160;

Shah, A., Nadasdy, T., Arend, L., Brennan, J., Leong, N., Coppage, M., ... Zand, M. S. (2004). Treatment of C4d-positive acute humoral rejection with plasmapheresis and rabbit polyclonal antithymocyte globulin. *Transplantation*, 77(9), 1399–405. <https://doi.org/10.1097/01.TP.0000122187.76518.BC>;

Visser, L. H. MD, PhD; Schmitz, P. I.M. PhD; Meulstee, J. MD, PhD; van Doorn, P. A. MD, PhD; van der Meche, F. G.A. MD, P. F. the D. G.-B. S. G. (1999). Prognostic factors of Guillain-Barre syndrome after intravenous immunoglobulin or plasma exchange. *Neurology*, 53(3), 598–604.

## **ARTIGO 2**

Análise de prescrições de imunoglobulina humana endovenosa para situações clínicas não referendadas nos Protocolos Clínicos Nacionais em um hospital universitário do sul do país.

*Analysis of intravenous human immunoglobulin prescriptions for clinical situations not referenced in the National Clinical Protocols at a university hospital in the south of the country.*

Christiane Rodrigues Spacil <sup>1</sup>, Denise Bueno <sup>1,2,3</sup>

1 Programa de Pós-graduação em Assistência Farmacêutica. Faculdade de Farmácia, Universidade Federal do Rio Grande do Sul (UFRGS). Porto Alegre, RS, Brasil.

2 Programa de Pós-graduação em Ensino em Saúde. Faculdade de Medicina, Universidade Federal do Rio Grande do Sul.

3 Departamento de Produção e Controle de Medicamentos. Faculdade de Farmácia, Universidade Federal do Rio Grande do Sul (UFRGS). Porto Alegre, RS, Brasil.

## Resumo

**Objetivo:** Avaliar para quais as indicações clínicas a imunoglobulina humana está sendo utilizada, considerando ser esse um medicamento de alto custo e, autorizado pelos protocolos nacionais para diagnósticos específicos. **Métodos:** Trata-se de um estudo transversal, retrospectivo, baseado na busca de informações através do prontuário eletrônico dos pacientes do Hospital de Clínicas de Porto Alegre no período de janeiro à dezembro de 2015. **Resultados:** Foram identificadas 191 prescrições, totalizando 116 pacientes que tiveram prescrito a imunoglobulina humana endovenosa. Desses pacientes, 27 casos foram relacionados a 6 tipos de doenças autoimunes e que apresentam protocolos definidos. Esses protocolos auxiliam os profissionais da saúde quanto aos cuidados necessários de manejo medicamentoso, como os casos de piora aguda para miastenia gravis em que recomenda o uso desse hemoderivado para os pacientes que apresentem risco de complicações respiratórias, mas que inexistem estudos para o tratamento crônico. Os demais casos identificados não constam nas indicações previstas nos protocolos do Ministério da Saúde e representam mais de 75% dos pacientes atendidos. Não foram identificados efeitos colaterais sistêmicos ou periféricos em nenhum caso. **Conclusão:** Foi possível identificar para quais as indicações clínicas está sendo realizada a administração de imunoglobulina humana endovenosa, evidenciando-se a ampliação desse estudo para outras instituições como forma de sinalizar a necessidade de administração desse hemoderivado devido a segurança e efetividade no tratamento.

**Palavras-chave:** Imunoglobulina, Doenças Autoimunes, Segurança.

**Abstract**

**Objective:** To evaluate for which clinical indications human immunoglobulin is being used, considering it to be a high-cost drug and authorized by the national protocols for specific diagnoses. **Methods:** This is a cross-sectional, retrospective study based on the search of information through the electronic medical records of patients from the Hospital de Clínicas of Porto Alegre from January to December, 2015. **Results:** A total of 191 prescriptions were identified, totaling 116 patients Had prescribed intravenous human immunoglobulin (IVIG). Of these patients, 27 cases were related to 6 types of autoimmune diseases and that have defined protocols. These protocols assist health professionals with the necessary care of medication management, such as cases of acute worsening for myasthenia gravis, in which it recommends the use of this hemoderivative for patients presenting a risk of respiratory complications, but there are no studies for the chronic treatment of myasthenia gravis. Maintenance with IGIV. The other cases identified are not included in the indications established in the protocols of the Ministry of Health and represent more than 75% of the patients attended. No systemic or peripheral side effects have been identified in any case. **Conclusion:** It was possible to identify the clinical indications for the administration of IVIG, evidencing the extension of this study to other institutions as a way of indicating the need for administration of this blood product due to the safety and effectiveness in the treatment.

**Key words:** Immunoglobulin, Autoimmune Diseases, Safety.

## INTRODUÇÃO

No Brasil, o Ministério da Saúde autoriza a dispensação de imunoglobulina humana endovenosa para oito situações clínicas comprovadas: anemia hemolítica autoimune, aplasia pura adquirida crônica da série vermelha, dermatomiosite e poliomyosite, imunodeficiência primária com predominância de defeitos de anticorpos, imunossupressão no transplante renal, miastenia gravis, púrpura trombocitopênica idiopática e síndrome de Guillain-Barré <sup>(1)</sup>.

Os efeitos adversos podem ser imediatos como anafilaxia, ou retardados como hemólise, meningite asséptica, cerebral, insuficiência renal ou infarto do miocárdio. As características do produto, como osmolaridade, pH, velocidade de infusão, concentração de açúcar e sódio, devem ser consideradas em relação ao quadro clínico do paciente, pois nenhuma imunoglobulina humana tem aprovação para todas as situações clínicas. Existem relatos de trombose e nefropatia associada ao açúcar utilizado como estabilizante na formulação, por exemplo <sup>(2,3)</sup>.

As particularidades relatadas, o crescente uso *off-label* e a produção limitada desse hemoderivado, ocasionou a necessidade da criação de diretrizes que orientassem os profissionais e delimitassem a indicação de imunoglobulina humana endovenosa <sup>(4)</sup>.

Este estudo objetiva analisar as prescrições de imunoglobulina humana endovenosa dos pacientes do Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA) que não estão preconizados nos protocolos clínicos do Ministério da Saúde com o intuito de quantificar para quais as indicações clínicas estão sendo utilizadas e, identificar se o crescente consumo desse hemoderivado está relacionado ao uso *off-label*.

## MÉTODO

Trata-se de um estudo com delineamento transversal, observacional por intermédio da análise retrospectiva dos prontuários eletrônicos dos pacientes que foram internados no Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA) durante o ano de 2015.

Para a avaliação da utilização de imunoglobulina humana endovenosa, a amostra foi constituída de 116 pacientes, de um total de 191 internações, que receberam imunoglobulina humana endovenosa, abrangendo toda a área hospitalar, sem restrições de idade, sexo ou naturalidade. Para a variável motivo da internação foi utilizada a Classificação Internacional de Doenças (CID 10). Foram excluídos do estudo, os prontuários que não informavam a justificativa de internação através do CID 10 e, atendiam aos protocolos nacionais publicados pelo Ministério da Saúde quanto as exigências clínicas e, por isso autorizavam a dispensação pela Secretaria de Saúde do estado do Rio Grande do Sul. Também foram excluídos pacientes que reinternaram pelo mesmo motivo no período do estudo.

A tabulação dos dados foi realizada em planilha no software Excel®. Foi realizada a análise dos resultados, bem como a comparação de prevalências entre grupos, de acordo com as suas características.

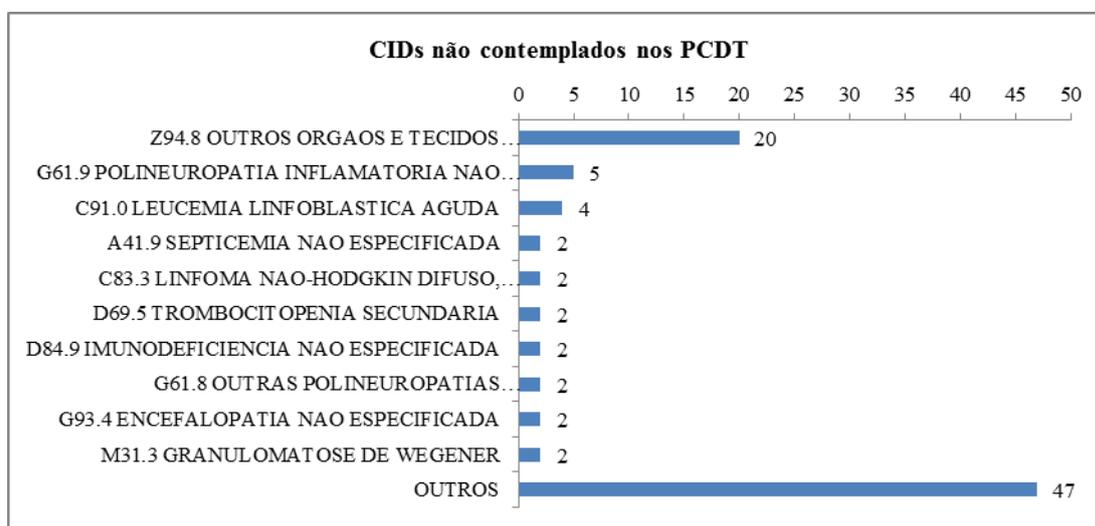
O Comitê de Ética e Pesquisa do HCPA, realizou a aprovação desse estudo de acordo com a Resolução nº 466 do Conselho Nacional de Saúde, com projeto sob número 15-0621.

## RESULTADOS

Foram analisadas as prescrições de 116 pacientes no período de janeiro à dezembro de 2015, totalizando 191 internações, porém 27 pacientes apresentaram o CID 10 que estava contemplado nos protocolos de saúde e que teriam o direito de acesso ao medicamento fornecido pela Secretaria de Saúde do Rio Grande do Sul. Esses 27 pacientes foram diagnosticados com os casos clínicos de síndrome de Guillain-Barré, púrpura trombocitopênica idiopática, miastenia gravis, transplante renal, imunodeficiência com aumento de IgM e outras anemias hemolíticas autoimunes.

Para os diagnósticos não contemplados nos protocolos foram totalizados 90 pacientes, representando mais de 75% dos casos e, que constavam na sua prescrição a administração de imunoglobulina humana endovenosa. Na figura 1 é possível identificar e quantificar para quais indicações clínicas foram prescritas imunoglobulina humana endovenosa, que está representada pela distribuição dos motivos de internação dos pacientes, agrupados de acordo com o sistema afetado para CID-10 que apresentaram mais de 2 casos repetidos.

Figura 1 – Prevalência dos casos clínicos que não apresentam protocolos clínicos do Ministério da Saúde



Considerando o número representativo de dados, para os achados com incidência menor de 2 casos, esses foram agrupados e denominados como outros e, estão vinculados a casos clínicos de alergia não especificada, artrite reumatoide juvenil, lúpus eritematoso, cistite e displasia de vulva não especificada, choque

cardiogênico, micoses oportunistas, desnutrição proteico-calórica grave não especificada.

Não foram observados efeitos colaterais sistêmicos ou periféricos relacionados a administração para nenhum paciente do estudo.

## DISCUSSÃO

A imunoglobulina humana endovenosa foi a primeira e mais bem estabelecida das indicações para a terapia de reposição em pacientes portadores de síndromes de imunodeficiência primária, tais como a hipo ou a agamaglobulinemia congênitas, a imunodeficiência congênita severa e combinada, a imunodeficiência variável comum e a síndrome de Wiskott Aldrich. Estes pacientes apresentam uma ausência ou grande diminuição nos níveis séricos de imunoglobulinas, ficando assim muito susceptíveis a infecções. A terapia de reposição com imunoglobulina corrige o problema e previne a suscetibilidade às infecções. Diversos estudos comprovaram a eficácia e a inocuidade desta abordagem, que se tornou o tratamento *gold standard* para essas situações clínicas <sup>(5,6,7)</sup>.

Foram descritas mais de 250 imunodeficiências primárias distintas e com o advento de sequenciamento genético, novas imunodeficiências serão descobertas a um ritmo muito rápido e, portanto as indicações de imunoglobulina humana precisam acompanhar esse processo para terapêutica desses pacientes, como os relatos identificados na pesquisa, considerando que a maioria das doenças de imunodeficiência primária envolve a deficiência de anticorpos <sup>(8)</sup>.

O protocolo do Ministério da Saúde preconiza a dispensação de imunoglobulina humana para pacientes com imunodeficiência primária com predominância de defeitos de anticorpos, mas não inclui nessa lista os pacientes com imunodeficiência com predominância de defeitos de anticorpos não especificada, imunodeficiência não especificada e imunodeficiência comum variável não especificada, porém foi a terapia de escolha para tratar alguns casos encontrados neste estudo. O Canadá reconhece e licencia a imunoglobulina humana endovenosa para o tratamento de imunodeficiência primária e doenças de imunodeficiência secundárias <sup>(9)</sup>.

Há diversos estudos que demonstram que o uso de imunoglobulinas em pacientes submetidos a transplante de medula óssea reduz a frequência e a gravidade das septicemias, além de diminuir a intensidade da doença do enxerto contra hospedeiro. Esta indicação é hoje considerada uma das indicações formais para o uso das imunoglobulinas, tanto na Europa quanto nos Estados Unidos, porém não consta nos protocolos essa terapia para pacientes com rejeição a transplante de medula óssea, mas foi a terapia de escolha para dois casos encontrados no estudo <sup>(10)</sup>.

A portaria Nº 712/2014 que aprova o protocolo para imunossupressão no transplante renal autoriza a dispensação de imunoglobulina para esses pacientes, porém não atesta para outros casos submetidos a transplante de fígado ou outros órgãos. Um estudo não controlado, com pequeno número de pacientes, sugeriu que as imunoglobulinas contribuem para a reversão da rejeição ao transplante renal resistente às outras formas de imunossupressão. Outros dois relatos de pequenas séries de pacientes indicam que as imunoglobulinas podem contribuir para dessensibilizar os pacientes com alto grau de imunização aos anticorpos anti-HLA pré-transplante <sup>(11,12,13)</sup>.

A evolução da imunoglobulina humana para transplante de órgãos sólidos como fonte de imunidade passiva em pacientes imunodeficientes a atividade imunomoduladora e anti-inflamatória foi notável e, o uso de imunoglobulina humana endovenosa em receptores de transplante de órgãos tem crescido significativamente nas últimas décadas. Os protocolos atuais incluem o uso em baixa dose com plasmaférese ou em dose elevada com ou sem depleção de células B usando rituximab. Apesar desta considerável experiência, ainda não há aprovação do FDA, embora os dados clínicos sejam favoráveis. <sup>(13,14)</sup>.

A Doença de Kawasaki é uma vasculite que acomete crianças e adolescentes e possuem como grande complicação, o surgimento de aneurismas coronarianos. O uso de imunoglobulinas, sempre associadas ao ácido acetilsalicílico, produz uma resposta clínica, desaparecendo a febre e prevenindo a formação dos aneurismas em uma grande proporção de casos. Esta conclusão foi obtida em 1986, a partir do estudo de Newburger e colaboradores que testaram em 154 crianças com a doença, a eficácia da imunoglobulina associada ao ácido acetilsalicílico, comparando de forma isolada ao ácido acetilsalicílico. Os resultados deste estudo randomizado e controlado foram extraordinariamente superiores no grupo que recebia o tratamento de forma associada (frequência de 18% de aneurismas no grupo que recebia apenas ácido acetilsalicílico versus 4% no grupo que recebia imunoglobulina) <sup>(15)</sup>.

Desde então, as imunoglobulinas passaram a ser consideradas a forma mais adequada de tratamento da Doença de Kawasaki, o que tem sido confirmado em diversos outros estudos, e em uma grande meta-análise feita pelo grupo Cochrane, que concluiu que o uso precoce das imunoglobulinas até 10 dias depois do início dos sintomas diminuiu drasticamente a frequência de aparecimento de aneurismas, mesmo naqueles pacientes que já apresentavam algum aneurisma ao iniciar o

tratamento. No Brasil ainda não constam protocolos que autorizam a dispensação de imunoglobulina humana para esses casos clínicos, porém foi a terapia de escolha para dois casos isolados encontrados no estudo realizado <sup>(16)</sup>.

A trombocitopenia neonatal alo-imune é uma doença pouco frequente, que acomete 1 em cada 2.000 recém-nascidos. A criança afetada apresenta graus variáveis de trombocitopenia, devido à passagem transplacentária de anticorpos produzidos pela mãe e dirigidos contra antígenos específicos das plaquetas. Nas formas graves pode haver hemorragias espontâneas, inclusive cerebrais, que colocam em risco o prognóstico vital da criança. A administração materna de imunoglobulinas, nos casos em que a doença é diagnosticada no período pré-natal, é hoje considerado o tratamento *gold standard*. <sup>(17,18)</sup>.

O resultado do uso das imunoglobulinas nas sepsis tem sido controverso. Uma meta-análise, feita pelo grupo Cochrane, de 27 estudos controlados e randomizados, mostrou que o uso das imunoglobulinas reduzia significativamente a mortalidade e era um adjuvante muito promissor no tratamento da sepsis. No entanto, todos os ensaios incluídos na meta-análise tinham um pequeno número de pacientes <sup>(19)</sup>.

O segundo estudo recrutou 39 pacientes internados por traumas em unidades de terapia intensiva, e randomizados para receber imunoglobulina ou albumina (além de antibioticoterapia), e demonstrou que o grupo tratado com imunoglobulinas apresentava uma redução na frequência das complicações sépticas, embora não houvesse diferença na mortalidade. Todas estas evidências indicaram que o uso das imunoglobulinas nas septicemias pode ser classificado como aceitável o que confere a terapêutica adotada para cinco casos de septicemia encontrados no estudo, mas que não constam em protocolos do Ministério da Saúde <sup>(20)</sup>.

As agências oficiais como a *European Agency for the Evaluation of Medicinal Products* (EMA) e o *Food and Drug Administration* (FDA) reconhecem, apenas, algumas poucas situações como indicações absolutas para a utilização das imunoglobulinas. Estas restrições, porém, não têm impedido o chamado uso *off-label* das imunoglobulinas, em crescimento constante. Para além das diretrizes, muitas associações médicas, sociedades de especialistas e grupos de experts têm emitido suas próprias recomendações para a utilização das imunoglobulinas <sup>(23,24)</sup>.

Considerando o exposto e mesmo diante de diretrizes e protocolos nacionais que orientem quanto as indicações previstas para o uso adequado desse hemoderivado, o que observamos é o que uso *off-label* permanece vigente, por isso mais estudos precisam ser fundamentados de forma a auxiliar as agências reguladoras quanto a regulamentação desse medicamento garantindo a segurança dos pacientes que usufruem desse tratamento.

## CONCLUSÃO

Os protocolos clínicos do Ministério da Saúde são fundamentais na saúde pública no Brasil, pois possibilitam o acesso a medicamentos para tratamento de doenças de alta complexidade e ao mesmo tempo representam grande impacto financeiro no orçamento das esferas de gestão, por isso precisam estar em constante transformação, buscando aprimorar as pesquisas baseadas em evidências e estratégias que assegurem e ampliem o acesso da população aos serviços de saúde.

As instituições de saúde precisam dialogar constantemente com as Agências Reguladoras que regulamentam a administração de imunoglobulina humana endovenosa, a fim de formalizar e adequar a administração segura e eficaz, orientando os profissionais da saúde na escolha da terapêutica adotada, considerando a ampliação de acesso ao medicamento quanto a necessidade e melhora do quadro clínico do paciente.

Por meio dessa pesquisa, foi possível identificar a utilização de IGIV para casos clínicos que não apresentam protocolos que regulamentam a dispensação e representam mais de 75% dos casos atendidos no período do estudo, o que vai ao encontro dos mais de 90 casos considerados *off-label* e, por isso deve ser ampliado esse estudo para outras instituições a fim de argumentar e comprovar uma atenção maior quanto ao acesso a esse medicamento considerando a segurança e eficácia no tratamento.

## REFERÊNCIAS

- 1 - Brasil. Ministério da Saúde. Documentos e exames necessários para solicitação administrativa de medicamentos do componente especializado da assistência farmacêutica. V.: jun. 2015;
- 2 - Siegel, J. (2005). The product: All intravenous immunoglobulins are not equivalent. *Pharmacotherapy*, 25(11 Pt 2), 78S–84S. <https://doi.org/10.1592/phco.2005.25.11part2.78S>;
- 3- Nydegger, U. (1994). Old and new views on intravenous immunoglobulin therapy. *Schweizerische Medizinische Wochenschrift*, 124(1–2), 5–25. Retrieved from <http://www.embase.com/search/results?subaction=viewrecord&from=export&id=L24030109>;
- 4 Antônio Eduardo Vieira dos Santos. *Infusão de imunoglobulina intravenosa em crianças com imunodeficiência primária*. 2012. Rio de Janeiro. 277. Tese (Doutorado em Saúde da Mulher e da Criança), Instituto Fernandes Figueira, Rio de Janeiro, RJ, 2012;
- 5 Buckley RH, Schiff RI. The use of intravenous immune globulin in immunodeficiency diseases. *N Engl J Med* 1991; 325: 110-7.
- 6 Nydegger, U. E., Mohacsi, P. J., Escher, R., & Morell, A. (2000). Clinical use of intravenous immunoglobulins. *Vox Sang*, 78(Suppl 2), 191–195. Retrieved from [file:///o/Referenzmanager/Immunglobulin.PDFs/Nydegger 2000.pdf](file:///o/Referenzmanager/Immunglobulin.PDFs/Nydegger%2000.pdf);
- 7 Ratko, T. A., Burnett, D. A., Foulke, G. E., Matuszewski, K. A., & Sacher, R. A. (1995). Recommendations for off-label use of intravenously administered immunoglobulin preparations. University Hospital Consortium Expert Panel for Off-

Label Use of Polyvalent Intravenously Administered Immunoglobulin Preparations.[comment]. *Jama.*, 273(23), 1865–1870.

<https://doi.org/10.1001/jama.1995.03520470073035> ;

8 Silvergleid A., Ballow M.UptoDate. (2016). Overview of intravenous immune globulin (IVIg) therapy. Disponível em: <<http://uptodate.com/online>>. Acesso em 15/07/2016;

9 Anderson, D., Ali, K., Blanchette, V., Brouwers, M., Couban, S., Radmoor, P., ... Rock, G. (2007). Guidelines on the Use of Intravenous Immune Globulin for Hematologic Conditions. *Transfusion Medicine Reviews*, 21(SUPPL. 1). <https://doi.org/10.1016/j.tmr.2007.01.001>;

10 - Tellier, Z., & Mouthon, L. (2003). Les indications thérapeutiques des immunoglobulines intraveineuses. In *Transfusion Clinique et Biologique* (Vol. 10, pp. 179–184). [https://doi.org/10.1016/S1246-7820\(03\)00043-0](https://doi.org/10.1016/S1246-7820(03)00043-0);

11 – Brasil. Ministério da Saúde. Portaria nº 712, de 13 de agosto de 2014;

12 Glotz, D., Haymann, J. P., Sansonetti, N., Francois, A., Menoyo-Calonge, V., Bariety, J., & Druet, P. (1993). Suppression of HLA-specific alloantibodies by high-dose intravenous immunoglobulins (IVIg). A potential tool for transplantation of immunized patients. *Transplantation*, 56(0041-1337), 335–337. Retrieved from [file:///o/Referenzmanager/Immunglobulin.PDFs/Glotz 1993.pdf](file:///o/Referenzmanager/Immunglobulin.PDFs/Glotz%201993.pdf);

13 Glotz, D., Antoine, C., Julia, P., Suberbielle-Boissel, C., Boudjeltia, S., Fraoui, R., ... Bariety, J. (2002). Desensitization and subsequent kidney transplantation of patients using intravenous immunoglobulins (IVIg). *American Journal of Transplantation : Official Journal of the American Society of Transplantation and the American Society of Transplant Surgeons*, 2(8), 758–760. <https://doi.org/10.1034/j.1600-6143.2002.20809.x>;

- 14 Vo, A. a, Lukovsky, M., Toyoda, M., Wang, J., Reinsmoen, N. L., Lai, C.-H., ... Jordan, S. C. (2008). Rituximab and intravenous immune globulin for desensitization during renal transplantation. *The New England Journal of Medicine*, 359(3), 242–251. <https://doi.org/10.1097/SA.0b013e318192824f>;
- 15 Newburger, J., Takahashi, M., Burns, J. C., Beiser, A. S., Chung, K. J., Duffy, C. E., ... Sanders, S. P. (1986). The treatment of Kawasaki syndrome with intravenous gamma globulin. *The New England Journal of Medicine*, 315(6), 341–347. <https://doi.org/10.1056/NEJM198608073150601>;
- 16 Oates-Whitehead, R., Baumer, J., Haines, L., Love, S., Maconochie, I., Gupta, A., ... Flynn, I. (2003). Intravenous immunoglobulin for the treatment of Kawasaki disease in children. *Cochrane Database of Systematic Reviews (Online)*, (4). <https://doi.org/10.1002/14651858.CD004000>;
- 17 Sainio, S., Teramo, K., & Kekomäki, R. (1999). Prenatal treatment of severe fetomaternal alloimmune thrombocytopenia. *Transfusion Medicine*, 9(4), 321–330. <https://doi.org/10.1046/j.1365-3148.1999.00216.x>;
- 18 Birchall, J. E., Murphy, M. F., Kaplan, C., & Kroll, H. (2003). European collaborative study of the antenatal management of fetomaternal alloimmune thrombocytopenia. *British Journal of Haematology*, 122(2), 275–288. <https://doi.org/10.1046/j.1365-2141.2003.04408.x>;
- 19 Alejandria, M. M., Lansang, M. A., Dans, L. F., & Mantaring, J. B. (2000). Intravenous immunoglobulin for treating sepsis and septic shock. *Cochrane Database of Systematic Reviews (Online : Update Software)*, (2), CD001090;
- 20 Douzinas, E. E., Pitaridis, M. T., Louris, G., Andrianakis, I., Katsouyanni, K., Karpaliotis, D., ... Roussos, C. (2000). Prevention of infection in multiple trauma

patients by high-dose intravenous immunoglobulins. *Critical Care Medicine*, 28(1), 8–15. <https://doi.org/10.1097/00003246-200001000-00002>;

21 Matteson, E. L. (1997). Recent clinical trials in the rheumatic diseases. *Current Opinion in Rheumatology*, 9(2), 95–101. Retrieved from <http://www.embase.com/search/results?subaction=viewrecord&from=export&id=L27223226>;

22 Pyne, Ehrenstein M, Morris V. the therapeutic uses of intravenous immunoglobulins in autoimmune rheumatic diseases. *Rheumatology* 2002; 41: 367-374.

23 - European Agency for the Evaluation of Medicinal Products (EMA). Core SPC for Human Normal Immunoglobulin for intravenous Administration (IVIg) [Internet]. EMA; Core SPC for Human Normal Immunoglobulin for Intravenous Administration (IVIg) [citado 2016 fev 20]. Available de: [http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/includes/document/document\\_detail.jsp?webContentId=WC500067337&murl=menus/document-library/document\\_library.jsp&mid=WC0b01ac058009a3dc&jsenabled=true](http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/includes/document/document_detail.jsp?webContentId=WC500067337&murl=menus/document-library/document_library.jsp&mid=WC0b01ac058009a3dc&jsenabled=true)

24 – Knezevic-Maramica I, Kruskall MS. Intravenous immune globulins: an update for clinicians. *Transfusion* [Internet]. 2003 out [citado 2016 fev 20];43(10):1460-80. Available de: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14507280>

## DISCUSSÃO GERAL

Em 28 de abril de 2011, foi publicada a Lei nº 12.401, que altera diretamente a Lei nº 8.080 de 1990 dispondo sobre a assistência terapêutica e a incorporação de tecnologias em saúde no âmbito do SUS. Essa lei define que o Ministério da Saúde, assessorado pela Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS – CONITEC, tem como atribuições a incorporação, exclusão ou alteração de novos medicamentos, produtos e procedimentos, bem como a constituição ou alteração de Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas.

O Componente Especializado da Assistência Farmacêutica é peça de grande importância na saúde pública no Brasil, pois possibilita o acesso a medicamentos para tratamento de doenças de alta complexidade e ao mesmo tempo representa grande impacto financeiro no orçamento das esferas de gestão. Por esse motivo, deve estar em constante transformação, buscando aprimorar os instrumentos e estratégias que assegurem e ampliem o acesso da população aos serviços de saúde.

Os dois artigos descrevem para quais indicações clínicas são prescritos a imunoglobulina humana, sendo o primeiro com foco nos CIDs contemplados nos protocolos clínicos do Ministério da Saúde. Para o primeiro artigo: “Estudo do perfil de utilização de imunoglobulina humana em hospital de alta complexidade no sul do país”, foi possível identificar os casos clínicos que compreendem a utilização de IGIV e que apresentam protocolos no qual orientam os profissionais de saúde para adotarem a melhor terapêutica.

Considerando a produção limitada devido a pouca oferta de doadores de sangue e por ser um medicamento de alto custo, faz-se necessária a adoção pelos profissionais de saúde, das diretrizes oficiais disponibilizadas para a adequação da terapêutica adotada, considerando as evidências científicas legais já registradas para um bom sucesso na terapêutica adotada, aumentando a segurança e eficácia para o paciente e o profissional de saúde que está diretamente vinculado.

No artigo intitulado “Análise de prescrições de imunoglobulina humana endovenosa para situações clínicas não referendadas nos Protocolos Clínicos Nacionais”, é possível comprovar o uso *off-label* desse hemoderivado é preocupante, considerando que mais de 75% dos pacientes atendidos não constam protocolos que orientem os profissionais de saúde.

Medicamentos de alto custo representam um grande investimento em farmácia hospitalar. A aquisição destes dependem de recursos financeiros da instituição, nem sempre disponíveis. Além da questão financeira, é preciso considerar se as indicações estão de acordo com PCDT. Uma opção para aquisição de medicamentos de alto custo é viabilizar a aquisição através de programas governamentais. Desta forma, é possível garantir a integralidade do tratamento e evita-se que recursos financeiros sejam duplamente investidos para um mesmo medicamento, o recurso investido na aquisição do medicamento pelo programa e o recurso investido pelo hospital.

Medicamentos do componente especializado da assistência farmacêutica são medicamentos de elevado valor unitário ou que, pela cronicidade do tratamento, se tornam excessivamente caros para serem suportados pela população. A maioria é de uso crônico e uma parte integra tratamentos que duram por toda vida. A dificuldade desta forma de aquisição é que os programas são descentralizados, as informações não são claras e o processo burocratizado. Conseguir estas informações para solicitar os medicamentos demanda tempo e persistência

Considerando o exposto, a realização dessa pesquisa teve como propósito conhecer as bases legais que regulamentam o uso de IGIV com vista nos protocolos nacionais que norteiam o sistema de saúde brasileiro e no segundo artigo mediante a análise de outras agências reguladoras, conhecer as necessidades de infusão de IGIV para outras situações clínicas que são utilizadas como *off-label* e, que ainda não contamos com dispositivos legais para sua dispensação pelo Ministério da Saúde.

## CONSIDERAÇÕES FINAIS

O estudo possibilitou conhecer os casos clínicos prevalentes que fazem uso de imunoglobulina humana endovenosa em hospital de alta complexidade do sul do país, um medicamento considerado de alto custo e, que consta na lista de medicamentos autorizados para dispensação pelo sistema de saúde brasileiro, quando atendido as normas dos protocolos clínicos do Ministério da Saúde. Para os casos que não apresentam protocolos, foi possível quantificar e realizar uma busca bibliográfica referente à eficácia reconhecida por outras agências reguladoras como EMEA e FDA.

Os protocolos são documentos nacionais fundamentais que norteiam os profissionais de saúde para adotarem a melhor terapêutica, baseados em evidências científicas. Diante do contexto brasileiro e dos recursos disponíveis no sistema de saúde, pesquisas com foco neste tema são fundamentais para contribuir com as boas práticas assistenciais e, se necessário, ampliação ao acesso desse medicamento de forma segura e efetiva.

## REFERÊNCIAS

Silvergleid A., Ballow M. UptoDate. (2016). Overview of intravenous immune globulin (IVIG) therapy

Roitt, I.; Brostoff, J.; Male, D. *Imunologia*. 6º ed. São Paulo: Manole 2003. 481p.;

Younger, M. E. M., Aro, L., Blouin, W., Duff, C. M., Epland, K. B., Murphy, E., & Sedlak, D. (2013). Nursing Guidelines for Administration of Immunoglobulin Replacement Therapy. *Journal of Infusion Nursing*, 36(1), 58–68. <https://doi.org/10.1097/NAN.0b013e3182798af8>;

Stiehm, E. R. (2013). Adverse effects of human immunoglobulin therapy. *Transfusion Medicine Reviews*, 27(3), 171–178. <https://doi.org/10.1016/j.tmr.2013.05.004>;

Stiehm, E. R., Keller, M. A., & Vyas, G. N. (2008). Preparation and use of therapeutic antibodies primarily of human origin. *Biologicals: Journal of the International Association of Biological Standardization*, 36(6), 363–74. <https://doi.org/10.1016/j.biologicals.2008.07.002>;

Anderson, D., Ali, K., Blanchette, V., Brouwers, M., Couban, S., Radmoor, P., ... Rock, G. (2007). Guidelines on the Use of Intravenous Immune Globulin for Hematologic Conditions. *Transfusion Medicine Reviews*, 21(SUPPL. 1). <https://doi.org/10.1016/j.tmr.2007.01.001>

Brasil. Ministério da Saúde. Portaria nº 2.981 de 26 de novembro de 2009;

Brasil. Ministério da Saúde. Portaria Nº 1.554, de 30 de julho de 2013;

Costa-Carvalho, B., & Condino-Neto, a. (2010). Consenso Brasileiro sobre o Uso de Imunoglobulina Humana em Pacientes com Imunodeficiências Primárias. *Rev Bras Alerg Immunopatol*, 104–116. Retrieved from <http://scholar.google.com/scholar?hl=en&btnG=Search&q=intitle:Consenso+Brasileiro+sobre+o+Uso+de+Imunoglobulina+Humana+em+Pacientes+com+Imunodeficiências+Primárias#0>;

**APÊNDICES****APENDICE A – Instrumentos de coleta de dados****INSTRUMENTO DE COLETA 1**

Número do prontuário:

1. Data de nascimento: |\_\_|\_\_|/|\_\_|\_\_|/|\_\_|\_\_|\_\_|

2. Sexo: (1) Masculino (2) Feminino

3. Cidade de residência:

(1) Porto Alegre

(2) Região Metropolitana de Porto Alegre

(3) Interior

4. Causa da internação hospitalar:

CID:

5. Principal doença associada à internação hospitalar:

CID:

6. Período de internação: \_\_/\_\_/\_\_ à \_\_/\_\_/\_\_

7. Quantidade de imunoglobulina humana endovenosa administrada: \_\_\_ g

## APENDICE B – Submissão do artigo 1



Revista Brasileira de Farmácia x  
www.rbfarma.org.br

**R** 100 Anos  
**B**  
**F**

# Revista Brasileira de Farmácia

Brazilian Journal of Pharmacy

**R** 100 Anos  
**B**  
**F**

A *Revista Brasileira de Farmácia (Brazilian Journal of Pharmacy)* é um periódico científico, de publicação quadrimestral a partir de 2014, veiculado por meio eletrônico (ISSN 2175-0667), cuja missão é divulgar resultados de pesquisas relevantes em Farmácia e áreas afins. Esse periódico é mantido e editado pela *Associação Brasileira de Farmacêuticos (ABF)*, instituição sem fins lucrativos, de caráter científico e educacional.

Tem por objetivo publicar artigos originais e de revisão que contribuam para divulgar resultados de pesquisas relevantes na área de Farmácia e Bioquímica: Atenção Farmacêutica, Farmácia Clínica, Farmacoepidemiologia, Política de Saúde, Farmacologia; Tecnologia Farmacêutica; Produtos Biotecnológicos, Controle de Qualidade; Química Medicinal, Fitoterapia; Fitomedicina, Farmacognosia, Análises Clínicas, Toxicologia e Homeopatia.

Abreviações: **Rev. Bras. Farm. (RBF)** / **Braz. J. Pharm. (BJP)**

Artigo: Estudo do perfil de utilização de imunoglobulina humana em hospital de alta complexidade no sul do país.  
Submissão: 01/05/2017

## APENDICE C – Submissão do artigo 2

The screenshot shows a web browser window with the URL [www.sgponline.com.br/bjai/sgp/Autor/submit\\_14.asp](http://www.sgponline.com.br/bjai/sgp/Autor/submit_14.asp). The user is logged in as **Christiane Rodrigues Spacil**. The page features a navigation menu with options: [Como Enviar](#), [Normas de submissão](#), [Copyright](#), [Downloads](#), [DeCS](#), [MeSH](#), [Dados Cadastrais](#), and [Encerrar](#). A sidebar on the left contains a checklist of submission steps, all marked as completed with green checkmarks:

- Informar classificação
- Informar título e palavras-chave
- Cadastrar autores
- Informar resumo e comentários
- Montar manuscrito
- Envio de imagens para o seu artigo
- Copyright
- Aprovação do autor
- Submissão concluída

The main content area displays the following message:

**Submissão de Artigos**

**Concluído:** Parabéns seu manuscrito foi submetido com sucesso. Você receberá uma mensagem de confirmação no seu e-mail e poderá acompanhar a análise do seu trabalho pelo sistema

**Submissão concluída**

[Voltar à Home](#)

**ANEXOS****ANEXO 1 – Parecer Consubstanciado do Comitê de Ética em Pesquisa**

HOSPITAL DE CLÍNICAS DE  
PORTO ALEGRE - HCPA /  
UFRGS

**PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP****DADOS DO PROJETO DE PESQUISA**

**Título da Pesquisa:** Utilização de Imunoglobulina Humana em Hospital Universitário

**Pesquisador:** Denise Bueno

**Área Temática:**

**Versão:** 2

**CAAE:** 52135115.2.0000.5327

**Instituição Proponente:** Hospital de Clínicas de Porto Alegre

**Patrocinador Principal:** Financiamento Próprio

**DADOS DO PARECER**

**Número do Parecer:** 1.539.002

**Apresentação do Projeto:**

Trata-se de um projeto de Mestrado vinculado ao Programa de Pós-Graduação em Assistência Farmacêutica da UFRGS. Este projeto de pesquisa de recorte retrospectivo tem por objetivo avaliar a utilização da imunoglobulina humana por pacientes que buscam o serviço de um Hospital Universitário de Porto Alegre, cujas linhas de cuidado são definidas em Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas – PCDT, publicadas pelo Ministério da Saúde. A proposta é conhecer os programas governamentais e as necessidades envolvidas para o fornecimento da imunoglobulina humana, que faz parte do componente especializado da Assistência Farmacêutica, visando garantir o acesso ao tratamento medicamentoso. A imunoglobulina humana de responsabilidade do Ministério da Saúde e Secretaria Estadual de Saúde quanto ao financiamento e aquisição e de responsabilidade de dispensação pela Secretaria Municipal de Saúde é considerada um medicamento de alto custo, representa um grande investimento para o Sistema Único de Saúde e para a farmácia hospitalar que muitas vezes utiliza dos recursos da própria Instituição para manter o tratamento adequado aos seus pacientes. Além da questão financeira envolvida em todo o processo de utilização desse medicamento, a burocracia muitas vezes dificulta a continuidade na terapia medicamentosa e por vezes o hospital precisa manter esse serviço para que o usuário receba o tratamento adequado. A Portaria nº 4.279, de 30 de dezembro de 2010, que estabelece as diretrizes para a organização das Redes de Atenção à Saúde no âmbito do SUS, destaca que a

Endereço: Rua Ramiro Barcelos 2.350 sala 2227 F  
Bairro: Bom Fim CEP: 90.035-903  
UF: RS Município: PORTO ALEGRE  
Telefone: (51)3359-7840 Fax: (51)3359-7840 E-mail: cephcpa@hcpa.edu.br

HOSPITAL DE CLÍNICAS DE  
PORTO ALEGRE - HCPA /  
UFRGS



Continuação do Parecer: 1.539.002

Rede de Atenção à Saúde se organiza a partir de um "processo de gestão da clínica associado ao uso de critérios de eficiência microeconômica na aplicação de recursos, mediante planejamento, gestão e financiamento Intergovernamentais cooperativos, voltados para o desenvolvimento de soluções integradas de política de saúde". O desafio da assistência farmacêutica é oferecer serviços de qualidade com otimização dos recursos financeiros, uma vez que a grande maioria dos investimentos na área hospitalar está envolvida com os medicamentos do componente especializado, considerados de alto custo. Diante disso, o presente estudo tem por objetivo garantir a integralidade do tratamento, minimizando os custos envolvidos no ambiente hospitalar através da aquisição de Imunoglobulina humana por programas governamentais.

**Objetivo da Pesquisa:**

**Objetivo Primário:**

Avaliar o acesso a terapia medicamentosa da Imunoglobulina humana em hospital universitário de alta complexidade de Porto Alegre.

**Objetivo Secundário:**

Conhecer os fluxos para aquisição dos medicamentos do componente especializado;

Avaliar se as indicações estão de acordo com os Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas para Imunoglobulina humana;

Identificar o perfil de utilização de Imunoglobulina humana.

**Avaliação dos Riscos e Benefícios:**

Riscos Individuais definidos pelo estudo não existem. Apresenta risco mínimo de quebra de confidencialidade.

O possível benefício é conhecer o perfil de utilização de Imunoglobulina humana e os fluxos para aquisição desse medicamento.

**Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:**

**Coleta de dados**

A coleta de dados será realizada retrospectivamente através da consolidação dos dados já existentes no período de janeiro de 2015 até dezembro de 2015.

**Análise dos dados** Para a realização do estudo será utilizado um banco de dados pré-existente no serviço, utilizando-se o programa Access 2000 (Microsoft Office). Este banco de dados possui informações de pacientes que utilizaram a Imunoglobulina humana fornecida pelo Hospital de Clínicas e Secretaria Municipal de Saúde.

Endereço: Rua Ramiro Barcelos 2.350 sala 2227 F  
Bairro: Bom Fim CEP: 91.035-903  
UF: RS Município: PORTO ALEGRE  
Telefone: (51)3359-7640 Fax: (51)3359-7640 E-mail: cephcpa@hcpa.edu.br

HOSPITAL DE CLÍNICAS DE  
PORTO ALEGRE - HCPA /  
UFRGS



Continuação do Parecer: 1.539.002

**Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:**

Apresenta termo de compromisso para utilização de dados.

**Recomendações:**

Nada a recomendar.

**Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:**

As pendências emitidas para o projeto no parecer 1.389.143 foram adequadamente respondidas pelos pesquisadores de acordo com a carta de respostas adicionada em 29/03/2016. Não apresenta novas pendências.

**Considerações Finais a critério do CEP:**

Lembramos que a presente aprovação (versão do projeto de 29/03/2016 e demais documentos submetidos até a presente data, que atendem às solicitações do CEP) refere-se apenas aos aspectos éticos e metodológicos do projeto. Para que possa ser realizado o mesmo deverá estar cadastrado no sistema WebGPPG em razão das questões logísticas e financeiras.

O projeto somente poderá ser iniciado após aprovação final da Comissão Científica, através do Sistema WebGPPG.

Qualquer alteração nestes documentos deverá ser encaminhada para avaliação do CEP. A comunicação de eventos adversos classificados como sérios e inesperados, ocorridos com pacientes incluídos no centro HCPA, assim como os desvios de protocolo quando envolver diretamente estes pacientes, deverá ser realizada através do Sistema GEO (Gestão Estratégica Operacional) disponível na Intranet do HCPA.

Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_DO_PROJETO_621753.pdf	28/04/2016 13:04:10		Acelto
Outros	Projeto de Pesquisa corrigido.docx	29/03/2016 18:43:14	Christiane Rodrigues Spacil	Acelto
Outros	cartaresposta.docx	29/03/2016 18:10:42	Christiane Rodrigues Spacil	Acelto
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	Projeto de Pesquisa.docx	18/12/2015 01:09:21	Christiane Rodrigues Spacil	Acelto
Declaração de	Formulário de delegação de funções.pdf	16/12/2015	Christiane	Acelto

Endereço: Rua Ramiro Barcelos 2.350 sala 2227 F  
Bairro: Bom Fim CEP: 90.035-003  
UF: RS Município: PORTO ALEGRE  
Telefone: (51)3359-7840 Fax: (51)3359-7840 E-mail: cephcpa@hcpa.edu.br

HOSPITAL DE CLÍNICAS DE  
PORTO ALEGRE - HCPA /  
UFRGS



Continuação do Parecer: 1.539.002

Pesquisadores	Formulariodelegacaofuncoes.pdf	19:25:56	Rodrigues Spacil	Acetto
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	Termodecompromisso.pdf	16/12/2015 19:24:27	Christiane Rodrigues Spacil	Acetto
Folha de Rosto	Folhaderosto.pdf	16/12/2015 13:55:39	Christiane Rodrigues Spacil	Acetto

**Situação do Parecer:**

Aprovado

**Necessita Apreciação da CONEP:**

Não

PORTO ALEGRE, 04 de Maio de 2016

---

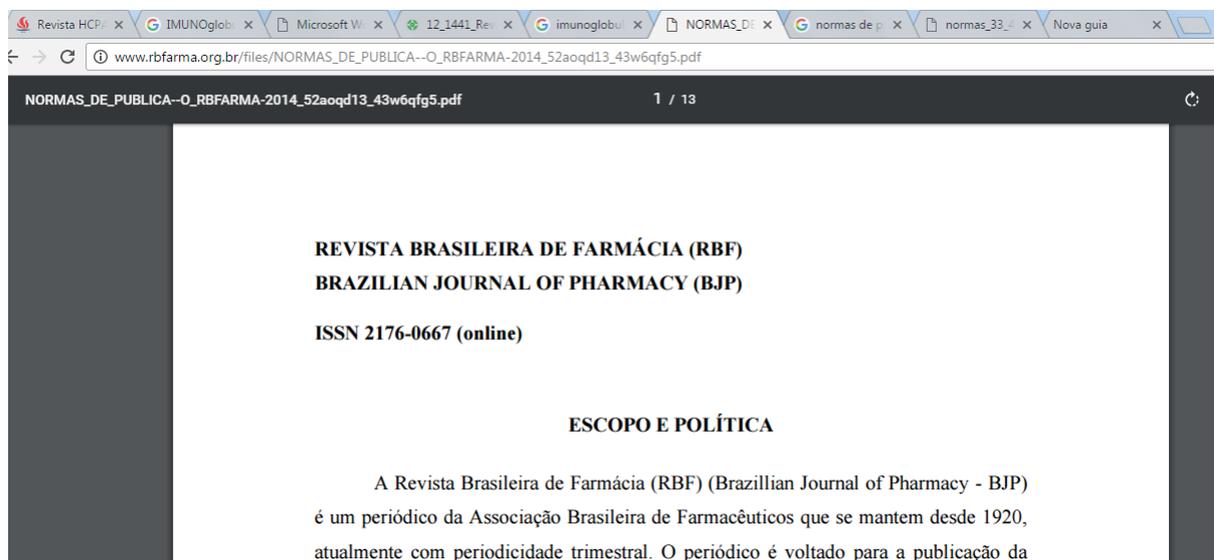
Assinado por:  
José Roberto Goldim  
(Coordenador)

Endereço: Rua Ramiro Barcelos 2.350 sala 2227 F  
Bairro: Bom Fim CEP: 90.035-003  
UF: RS Município: PORTO ALEGRE  
Telefone: (51)3359-7840 Fax: (51)3359-7840 E-mail: cephcpa@hcpa.edu.br

## ANEXO 2 – Normas para submissão da Revista Brasileira de Farmácia

As informações para submissão estão disponíveis no link:

[NORMAS DE PUBLICA-O RBFARMA-2014\\_52aoqd13\\_43w6qfg5.pdf](http://www.rbfarma.org.br/files/NORMAS_DE_PUBLICA--O_RBFARMA-2014_52aoqd13_43w6qfg5.pdf)



## ANEXO 3 – Normas para submissão da Revista Brasileira de Alergia e Imunopatologia

As informações para submissão estão disponíveis no link:

[normas\\_sbai.org.br.pdf](http://normas_sbai.org.br.pdf)

normas\_33\_4.pdf 1 / 3

 **Rev. bras. alerg. imunopatol.**  
Copyright © 2010 by ASBAI

### Normas de Publicação

**Informações gerais**  
A Revista Brasileira de Alergia e Imunopatologia (RBAI) é a publicação científica da Associação Brasileira de Alergia e Imunopatologia (ASBAI), com circulação regular desde 1979. Atualmente atinge mais de 2 000 leitores e instituições no Brasil e em toda a América Latina. A RBAI aceita a submissão de artigos originais, relatos de casos, artigos especiais e cartas ao editor em português, espanhol e inglês.

**Editoriais e comentários**, que geralmente se referem a artigos selecionados, são encaminhados a autoridades em áreas específicas. O Conselho Editorial poderá considerar a publicação de comentários submetidos espontaneamente.

Da mesma forma, profissionais de reconhecida experiência em assuntos de interesse especial para os leitores são em geral convidados a escrever **artigos de revisão**, que são avaliações críticas e ordenadas da literatura em relação a temas de importância clínica, com ênfase em fatores como causas e prevenção de doenças, seu diagnóstico, tratamento e prognóstico. Meta-análises se incluem nesta categoria. Autores não convidados podem também submeter previamente ao Conselho Editorial uma proposta de artigo de revisão, com um roteiro. Se aprovado, o autor

- não foi enviado a outra revista e não o será enquanto sua publicação estiver sendo considerada pela RBAI;
- todos os autores participaram da concepção do trabalho, da análise e interpretação dos dados, de sua redação ou revisão crítica e que leram e aprovaram a versão final;
- não foram omitidas informações sobre quaisquer ligações ou acordos de financiamento entre os autores e companhias ou pessoas que possam ter interesse no material abordado no artigo;
- todas as pessoas que fizeram contribuições substanciais para o artigo, mas não preencheram os critérios de autoria, são citados nos agradecimentos, para o que forneceram autorização por escrito, e reconhecem que a ASBAI passa a ter os direitos autorais, caso o artigo venha a ser publicado. (Obs.: Caso o artigo seja aceito para publicação, será solicitado o envio desta declaração assinada por todos os autores.)
- Arquivos anexados:** Anexar dois arquivos separados, contendo respectivamente: (a) resumo, palavras-chave, abstract, keywords, texto e referências bibliográficas, (b) tabelas e gráficos. Esses arquivos devem permitir a leitura pelos programas do Microsoft Office™ (Word e Access).