

UNIVERSIDADE FEDERAL DE PERNAMBUCO

Programa de Pós-Graduação em Inovação Terapêutica

FLÁVIA PESSOA DE BELMONT FONSÊCA

**Avaliação do uso de imunoglobulinas poliespecíficas em um hospital
geral**

Recife

2014

FLÁVIA PESSOA DE BELMONT FONSÊCA

**Avaliação do uso de imunoglobulinas poliespecíficas em um
hospital geral**

**Dissertação de Mestrado apresentada ao Programa
de Pós-Graduação em Inovação Terapêutica da
Universidade Federal de Pernambuco, para a
obtenção do Título de Mestre em Inovação
Terapêutica**

Orientadora: Profa. Dra. Ana Cristina Lima Leite

**Recife
2014**

Catálogo na fonte
Elaine Barroso
CRB 1728

Fonsêca, Flávia Pessoa de Belmont

Avaliação do uso de imunoglobulina poliespecíficas em um hospital geral/ Flávia Pessoa de Belmont Fonsêca– Recife: O Autor, 2014.

78 folhas : il., fig., tab.

Orientadora: Ana Cristina Lima Leite

Dissertação (mestrado) – Universidade Federal de Pernambuco. Centro de Ciências Biológicas. Inovação Terapêutica, 2014.

Inclui bibliografia, apêndices e anexos

- 1. Imunoglobulina 2. Plasma sanguíneo I. Leite, Ana Cristina Lima (orientadora) II. Título**

615.37

CDD (22.ed.)

UFPE/CCB-2015-264

UNIVERSIDADE FEDERAL DE PERNAMBUCO

Programa de Pós-Graduação em Inovação Terapêutica

REITOR

Prof. Dr. Anísio Brasileiro de Freitas Dourado

VICE-REITOR

Prof. Dr. Silvio Romero de Barros Marques

PRÓ-REITOR PARA ASSUNTOS DE PESQUISA E PÓS-GRADUAÇÃO

Prof. Dr. Francisco de Sousa Ramos

DIRETORA DO CENTRO DE CIÊNCIAS BIOLÓGICAS

Prof^a. Dra. Maria Eduarda Lacerda Larrazabal

VICE- DIRETORA DO CENTRO DE CIÊNCIAS BIOLÓGICAS

Prof^a. Dra. Oliane Maria Correia Magalhães

COORDENADOR DO PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM INOVAÇÃO TERAPÊUTICA

Prof. Dr. César Augusto Souza de Andrade

VICE- COORDENADOR DO PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM INOVAÇÃO TERAPÊUTICA

Prof. Dr. Luiz Alberto Lira Soares

FOLHA DE APROVAÇÃO

Nome: FONSÊCA, Flávia Pessoa Belmont

Título: Avaliação do uso de imunoglobulinas poliespecíficas em um hospital geral

Dissertação apresentada à Universidade Federal de Pernambuco para obtenção do título de Mestre em Inovação Terapêutica

Aprovada em: 27/08/2014

Banca Examinadora

Profa. Dra. Ana Cristina Lima Leite

(Departamento de Ciências Farmacêuticas - Universidade Federal de Pernambuco)

Assinatura:_____

Profa. Dra. Danielle Cristine Almeida Silva de Santana

(Departamento de Ciências Farmacêuticas - Universidade Federal de Pernambuco)

Assinatura:_____

Prof. Dr. Frederico Leite Gouveia

(Hospital da Aeronáutica)

Assinatura:_____

*A Deus... fonte de toda vida, força e
entendimento existente no mundo!*

AGRADECIMENTOS

Primeiramente a Deus, por ter me dado à graça de vivenciar a experiência de ser mestranda PPGIT/UFPE, jornada essa que me trouxe grandes aprendizados;

Aos meus pais, pelo amor incondicional e incentivo constante em todos os projetos da minha vida;

Aos meus irmãos, Filipe e Hellen, e sobrinhas, Rayanne e Esther, por toda torcida, incentivo e por serem fonte de puro amor;

A Profa Ana Cristina, por ter me aceito como orientanda e por todo o apoio, incentivo e ensinamentos que me foram passados;

A todos os meus amigos e amigas PPGITteanos, em especial a Isabella, Aline, Thiago e Bruno, por todo o companheirismo no decorrer desta jornada.

As amigas Marciana e Daniele Dayse, verdadeiros presentes que Recife me deu;

As amigas, Sabrina, Dannielle, Larissa, Helena, Flaviana, Paola e ao amigo Gedson por todo carinho, apoio, palavras e ações, sempre no momento certo;

Aos Professores Danielle Santana, Rosali Silva, Valéria Pereira, Frederico Gouveia e Marcos Cardoso pela disponibilidade e contribuições dadas;

A Profa Suely Galdino (*in memoriam*), pelo orgulho e carinho, visíveis nos seus olhos, ao falar dos alunos PPGITteanos e por ter sido um verdadeiro exemplo de “ousadia” para todos nós;

A todos os professores, preceptores e tutores pelos quais passei na minha vida acadêmica.

Enfim, a todos que fizeram e fazem o PPGIT/UFPE acontecer, meu muito obrigada!

RESUMO

FLÁVIA, P. B. F. Avaliação do uso de imunoglobulinas poliespecíficas em um hospital geral. 2014. 78f. Dissertação (Mestrado). Universidade Federal de Pernambuco, Recife, Pernambuco, Brasil.

Neste estudo, buscamos conhecer as condições de saúde para as quais imunoglobulina intravenosa (IGIV) é utilizada em um hospital de grande porte no Nordeste do Brasil. Foi realizado um estudo descritivo, retrospectivo, onde foram incluídos todos os pacientes que fizeram uso de IGIV no período de janeiro/2011 a dezembro/2012. Comparamos as indicações encontradas com as indicações propostas pela consulta pública nº36/2004 e pelo *Clinical Guidelines for Immunoglobulin Use*. Durante o estudo, foram analisados 49 prontuários, dentre os quais, a Dengue hemorrágica, alcançou o maior número de diagnósticos apresentados 12 (24,5%). Foram utilizados 559 frascos de IGIV, destes 118 (21,1%) foram direcionados para o tratamento da Síndrome de Guillian-Barré. O estudo revelou um alto percentual 18 (36,7%) de utilização de IGIV em casos sem respaldo na literatura científica, estando a dengue hemorrágica incluída nestes. Sendo a IGIV um medicamento hemoderivado e, portanto, de difícil obtenção e alto valor associado a sua fabricação, seu uso deve ser embasado cientificamente.

Palavras-chave: Diretrizes. Medicamentos Hemoderivados. Imunoglobulinas intravenosas.

ABSTRACT

FLÁVIA, P. B. F. Evaluation of the use of polyspecific immunoglobulins in a general hospital. 2014. 78f. Dissertation (Master). Universidade Federal de Pernambuco, Recife, Pernambuco, Brazil.

In this study, we aimed to know the health conditions for which intravenous immunoglobulin (IVIG) is used at a large hospital in the northeast part of Brazil. A descriptive, retrospective, study was performed in which all patients who used the IVIG from January, 2011 until December, 2012 were included. We compared the indications found with the proposed indications for public consultation nº 36/2004 and by the Clinical Guidelines for Immunoglobulin Use. During the study, 49 records were analyzed, among which, the dengue hemorrhagic fever, achieved the highest number of diagnoses presented 12 (24.5%). 559 vials of IVIG were used, among these, 118 (21.1%) were directed to the treatment of Guillain-Barre syndrome. The study revealed a high percentage 18 (36.7%) of use of IVIG in cases without support in the scientific literature, and the dengue hemorrhagic fever is included in these. IVIG being a drug difficult to obtain and with a high value associated with its manufacture, its use should be supported scientifically.

Keywords: Guidelines. Hemoderivative Drugs. Immunoglobulins, Intravenous.

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Figura 1 -	Principais produtos obtidos a partir das doações de sangue	18
Figura 2 -	Projeção do consumo global de IGIV	23
Quadro 1 -	Resumo das indicações de IGIV presentes na consulta pública nº36 de 2004	24
Quadro 2 -	Resumo das indicações do <i>Clinical guidelines for immunoglobulin use</i>	27
Gráfico 1 -	Sexo da população estudada	31
Gráfico 2-	Idade da população estudada	31
Gráfico 3 -	Compatibilidade das indicações encontradas com as indicações propostas na consulta pública nº 36/2004.....	36
Gráfico 4 -	Compatibilidade das indicações encontradas com as indicações propostas no <i>Clinical guidelines for immunoglobulin use</i>	38

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 -	Distribuição de frasco-ampola de IGIV por clínica.....	32
Tabela 2 -	Diagnósticos apresentados e quantidade de frasco ampola de IGIV utilizados.....	33
Tabela 3 -	Compatibilidade das indicações encontradas com as indicações propostas na consulta pública nº 36/2004.....	36
Tabela 4 -	Compatibilidade das indicações encontradas com as indicações propostas no <i>Clinical guidelines for immunoglobulin use</i>	37
Tabela 5 -	Valores de aquisição de IGIV pela unidade hospitalar	41

LISTA DE ABREVIações E SIGLAS

ANVISA	Agência Nacional de Vigilância Sanitária
C – PED	Clínica Pediátrica
C – DIC	Clínica de Doenças Infecto Contagiosas
CEAF	Componente Especializado da Assistência Farmacêutica
CM – A	Clínica Médica - Ala A
CM – B	Clínica Médica - Ala B
CONITEC	Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS
DIAME	Divisão de Arquivo Médico e Estatística
EMEA	do inglês, <i>European Medicines Agency</i>
FDA	do inglês, <i>Food and Drug Administration</i>
HEMOBRÁS	Empresa Brasileira de Hemoderivados e Biotecnologia
HEMOPE	Fundação de Hematologia e Hemoterapia de Pernambuco
IGIV	Imunoglobulina Poliespecífica
LAUDO	Laudos para solicitação/autorização de mudança de procedimento e de procedimentos especiais
LFB	do francês, <i>Laboratoire Français du Fractionnement et des Biotechnologies</i>
LIP	Laboratórios de Produtos Plasmáticos Ltda
MS	Ministério da Saúde
OMS	Organização Mundial da Saúde
PCDT	Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas
PTI	Púrpura Trombocitopênica Idiopática
RDC	Resolução de Diretoria Colegiada
SGB	Síndrome de Guillain Barré
SPSS	do inglês, <i>Statistical Package for Social Sciences</i>
SUS	Sistema Único de Saúde
UTI – G	Unidade de Terapia Intensiva Geral
UTI - NEO	Unidade de Terapia Intensiva Neonatal
UTI - PED	Unidade de Terapia Intensiva Pediátrica

Sumário

1	INTRODUÇÃO	14
2	OBJETIVOS	16
2.1	OBJETIVO GERAL	16
2.2	OBJETIVOS ESPECÍFICOS	16
3	REVISÃO DA LITERATURA	17
3.1	O PLASMA HUMANO E OS HEMODERIVADOS.....	17
3.2	IMUNOGLOBULINA HUMANA	22
3.3	RACIONALIZAÇÃO DO USO DA IGIV	23
4	METODOLOGIA	28
4.1	MÉTODO, POPULAÇÃO E FONTE DE DADOS.....	28
4.2	CRITÉRIOS DE INCLUSÃO E EXCLUSÃO	29
4.3	COLETA DE DADOS	29
4.4	ANÁLISE	30
4.5	ASPECTOS ÉTICOS	30
5	RESULTADOS E DISCUSSÃO	31
6	CONCLUSÃO	42
7	PERSPECTIVAS	43
	REFERÊNCIAS	44
	APÊNDICE A	50
	APÊNDICE B.....	53
	ANEXO 1.....	75
	ANEXO 2.....	77

1 INTRODUÇÃO

O Brasil está passando por um processo de inovação tecnológica na área de produção de medicamentos por meio da instalação de uma empresa estatal que visa suprir a necessidade de medicamentos derivados do sangue da população brasileira, a Empresa Brasileira de Hemoderivados e Biotecnologia – HEMOBRÁS.

A obtenção, de tal tecnologia, permitirá um melhor aporte de medicamentos hemoderivados ao Sistema Único de Saúde (SUS). A HEMOBRÁS está em fase de implantação no estado de Pernambuco, é vinculada ao Ministério da Saúde (MS) e trabalhará para tornar o Brasil autossuficiente no setor de derivados do sangue, com a produção de medicamentos essenciais à vida de pessoas, tais como: albumina humana, imunoglobulina poliespecífica (IGIV), fatores VIII e IX da coagulação, fator de Von Willebrand, complexo protrombínico e cola de fibrina. Atualmente o MS importa estes medicamentos para atender à demanda nacional, o que acarreta grandes gastos ao setor saúde do nosso país, na ordem de R\$ 800 milhões anualmente (HEMOBRÁS, 2013; NOVELLI, 2013).

Diante disso, é necessária a existência de diretrizes, para o uso de tais medicamentos, a serem seguidos pelos profissionais da saúde, pois o uso indevido além de acarretar danos ao paciente, pode trazer grandes prejuízos financeiros.

A IGIV, de todos os hemoderivados, é o que vem tendo maior utilização em todo o mundo, apresentando um crescimento contínuo e quase exponencial. É atualmente o principal produto obtido por fracionamento de plasma humano, sendo utilizada na terapia de reposição padrão nas deficiências humorais primárias e adquiridas, bem como para a terapia imunomodulatória em várias doenças auto-imunes e transplantes (BRASIL, 2004; CGEE, 2006; RADOSEVICH; BURNOUF, 2009).

No Brasil, atualmente, não há diretrizes oficiais que definam as indicações para o uso das IGIV's. Nos Estados Unidos e na Europa, existem poucas indicações consideradas formais para a utilização deste medicamento. Apesar disto, na maioria das vezes, o uso deste hemoderivado é *off label* (uso diferente daquele que foi autorizado pelo órgão regulatório de medicamentos em um país). Diversos países têm desenvolvido *guidelines* baseados em evidências científicas para direcionar as prescrições da IGIV. Em 2004, a Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) submeteu à consulta pública, diretrizes para o uso das IGIV's, no entanto, até o momento, o texto final não foi publicado (CGEE, 2006).

No mercado existem dois tipos de imunoglobulinas, as específicas e as poliespecíficas. As imunoglobulinas específicas são produzidas a partir de plasma humano hiperimune, ou

seja, com altos títulos de determinados anticorpos (imunoglobulina anti-D, anti-CMV, anti-Hepatite B, anti-Pertussis, anti-Tétano, anti-raiva, anti-Varicela Zoster, anti-hepatite A) e como o próprio nome sugere, elas são direcionadas a prevenção e tratamento das condições específicas às quais se destinam (BRASIL, 2004; CGEE, 2006; LUCENA, 2010). A imunoglobulina poliespecífica é produzida a partir de um *pool* de plasma de diversos doadores saudáveis (entre 1.000 e 80.000 doações), dessa forma, o medicamento contém anticorpos para uma grande variedade de antígenos existentes em nosso meio. (KARGER, 2009). Há relatos de utilização da IGIV em mais de 90 diferentes situações clínicas e este número continua a crescer (BRASIL, 2004).

O estabelecimento de diretrizes oficiais são de grande relevância, para ajudar na ordenação da demanda de um produto de alto custo e produção limitada, em todo o mundo, pela escassez de matéria-prima (BRASIL, 2004).

Tendo em vista o amplo campo de aplicações terapêuticas da IGIV, constata-se que o estudo das características do consumo e da prescrição deste medicamento pode fornecer importantes subsídios para o delineamento de ações que visem à racionalização do seu uso e a efetiva implantação do protocolo nacional.

Neste estudo, buscaremos conhecer as condições de saúde para as quais IGIV é utilizada em um hospital de grande porte da rede pública.

2 OBJETIVOS

2.1 OBJETIVO GERAL

Observar a adequação das formas de apropriação das inovações tecnológicas, na área dos medicamentos hemoderivados, por meio da descrição e análise das características do uso de imunoglobulinas poliespecíficas em um hospital geral da rede pública.

2.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Constatar o consumo de imunoglobulina poliespecífica em um hospital geral da rede pública;
- Verificar a compatibilidade das indicações encontradas com as indicações propostas na consulta pública nº 36/2004, e com o *Clinical Guidelines for Immunoglobulin Use*.
- Obter informações epidemiológicas dos pacientes que receberam IGIV na unidade hospitalar.

3 REVISÃO DA LITERATURA

3.1 O PLASMA HUMANO E OS HEMODERIVADOS

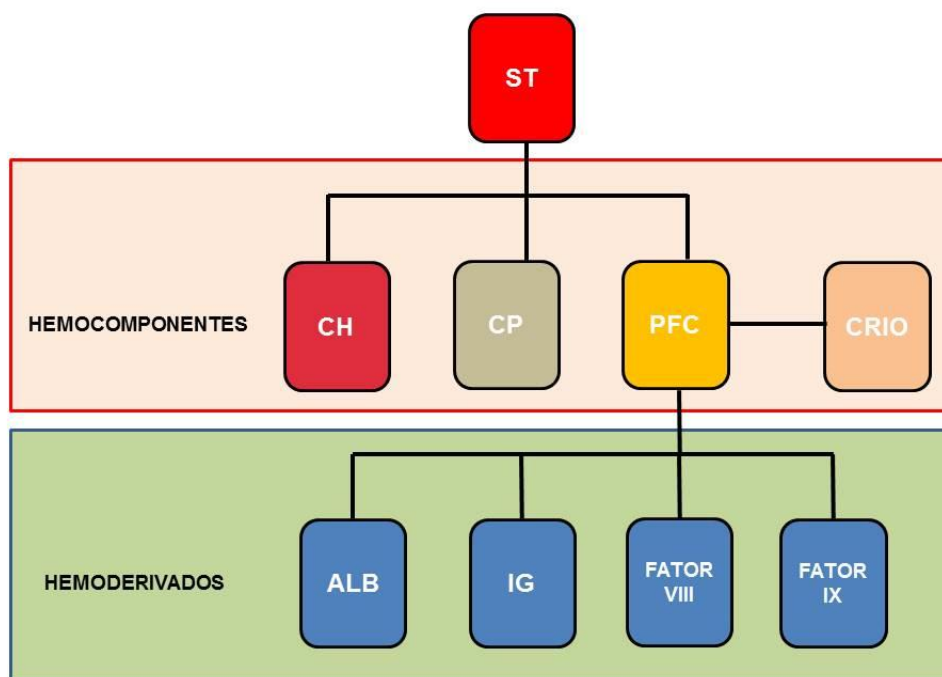
O plasma é o componente líquido do sangue, no qual as células sanguíneas estão suspensas, apresenta cor amarelada e é o maior componente do sangue, constituindo cerca de 55% do volume total. Sua composição é de aproximadamente 90% de água, sendo os 10% restantes composto por proteínas, minerais, fatores da coagulação, hormônios e imunoglobulinas. O mesmo constitui matéria-prima para a extração de várias proteínas, pois contém 60g/L destas, das quais 57 gramas são usadas para produzir diferentes produtos farmacêuticos (CURLING, 2002; GLOBAL, 2013).

No Brasil, o plasma de uso transfusional é proveniente de doações. Sua destinação terapêutica para transfusão encontra-se embasada em protocolos clínicos com indicações bem restritas e particulares (CGEE, 2006). Apenas o que sobra do uso transfusional pode ser destinado para a indústria de fracionamento (SILVA, 2010).

Através do sangue total coletado em agências transfusionais distribuídas por todo o país, obtêm-se produtos sanguíneos lábeis, ou seja, os **hemocomponentes**, que compreendem concentrado de hemácias, concentrado de plaquetas, plasma e crioprecipitado. Pode-se obter também produtos estáveis derivados do plasma, ou seja, os **hemoderivados**, que compreendem albumina, imunoglobulinas poliespecíficas e específicas, concentrados de Fator VIII e de Fator IX da coagulação, dentre outros (conforme a Figura 01) (MATOS; ROZENFELD, 2005; SILVA, 2010; SOARES, 2002; WHO, 2013).

Os hemocomponentes são obtidos de um único doador para transfusão direta, enquanto que os hemoderivados são obtidos a partir de *pools* de plasma de diversos doadores, que são processados em unidades fabris (WHO, 2013). Sendo assim, os hemoderivados são definidos como medicamentos biológicos obtidos a partir do fracionamento do plasma humano, que é submetido aos processos de industrialização e normatização que lhe conferem qualidade, estabilidade, atividade e especificidade (BRASIL, 2000).

Figura 1 – Principais produtos obtidos a partir das doações de sangue.



Legenda: ST – sangue total; CH – concentrado de hemácias; CP – concentrado de plaquetas; PFC – plasma fresco congelado; CRIO – crioprecipitado; ALB – albumina humana; IG – imunoglobulinas poliespecíficas e específicas.

Fonte: Autoria própria (2014).

Segundo Soares (2002), estes medicamentos biológicos são essenciais a um bom atendimento à saúde, apresentam alto custo, e deles dependem os portadores de várias enfermidades. Os quatro hemoderivados de base que fazem parte da lista de medicamentos essenciais da Organização Mundial de Saúde (OMS) são a albumina, as imunoglobulinas poliespecíficas, também chamadas de imunoglobulinas normais, e os concentrados de Fator VIII e de Fator IX da coagulação (AMORIM FILHO, 2013; SOARES, 2002).

Nos últimos 50 anos, a indústria de hemoderivados passou por três diferentes fases: a primeira, que compreende as décadas de 1950 e 1960, onde a demanda por albumina direcionava o mercado; a segunda, no final da década de 60, na qual houve a introdução dos concentrados de fator VIII e fator IX da coagulação que seriam, então, os direcionadores da indústria de hemoderivados e a terceira, nos anos 80 com a inserção da imunoglobulina intravenosa poliespecífica, que se tornou o hemoderivado direcionador da indústria de hemoderivados (AMORIM FILHO, 2013; CGEE, 2006; SILVA, 2010).

No Brasil, a produção de hemoderivados se iniciou na década de 1970, através da instalação de uma fábrica de albumina em Teresópolis/RJ, que pertencia à multinacional

Hoechst. Nesta época as doações de sangue no Brasil eram remuneradas e os bancos de sangue formavam uma verdadeira indústria paralela, cuja principal motivação era a obtenção de plasma para suprir a mencionada ou mesmo, fábricas instaladas fora do Brasil (AMORIM FILHO, 2013; CGEE, 2006).

Por volta de 1980, surgiu o Instituto Santa Catarina, no Rio de Janeiro. Este era uma entidade sem fins lucrativos que produzia albumina, concentrados de Fator VIII e complexo protrombínico, o mesmo foi desativado em 1996 (AMORIM FILHO, 2013; CGEE, 2006).

Em 1985, foi inaugurada a fábrica de hemoderivados do HEMOPE (Fundação de Hematologia e Hemoterapia de Pernambuco), localizada em Recife/PE, a mesma resultou de um convênio de cooperação entre a França e o Brasil, que resultou na transferência de tecnologia para a produção de albumina do Centro Regional de Transfusão Sanguínea de Lille, para o HEMOPE. A usina de fracionamento de plasma do HEMOPE era, na realidade, uma planta piloto que produzia exclusivamente albumina. A mesma possuía uma capacidade de produção de albumina de cerca de 35.000 litros de plasma por ano (AMORIM FILHO, 2013; CGEE, 2006; JOVINO, 2013; SOARES, 2002).

Na década de 90, surgiram outros dois centros produtores de hemoderivados no Brasil: a Fundação Hemocentro de Brasília, e o Laboratório LIP (Laboratórios de Produtos Plasmáticos Ltda). A planta industrial da Fundação Hemocentro de Brasília, situava-se dentro das instalações do Hemocentro de Brasília, e seu único produto era a albumina, como no HEMOPE (CGEE, 2006; JOVINO, 2013; SOARES, 2002).

O laboratório LIP, empresa de natureza privada, localizava-se no município de Cachoeirinha, na Grande Porto Alegre/RS. A mesma, enquanto funcionou, produziu exclusivamente albumina. A empresa deixou de fracionar plasma desde 2003 e, conseqüentemente de produzir albumina (CGEE, 2006).

O Brasil, no decorrer dos anos teve uma reduzida capacidade de produção de hemoderivados, o que o deixou dependente de importações desses produtos, condição esta que representa um expressivo gasto na saúde. Atualmente, os sistemas públicos e privados do nosso país despendem cerca de R\$ 800 milhões com importação de hemoderivados anualmente (NOVELLI, 2013).

Desde 1996, nosso país vem comprando e distribuindo fatores da coagulação VIII e IX, usados no tratamento da hemofilia. O gasto anual com a importação desses dois produtos gira em torno de 150 milhões de dólares. A importação de outros hemoderivados, como albumina e imunoglobulina, efetivada de modo descentralizado, pelas esferas pública e privada, acrescenta cerca de 200 milhões de dólares ao custo anual (HEMOBRÁS, 2013).

De acordo com Oliveira (2010), o Brasil ocupa posição central na esfera de produção de saúde ou de políticas que permitam amplificar esta produção. Em esforços visando à resolução da dependência externa para o suprimento de hemoderivados, em 2004, foi criada a Empresa Brasileira de Hemoderivados e Biotecnologia - HEMOBRÁS.

A HEMOBRÁS é uma empresa vinculada ao MS que tem a função de garantir o fornecimento de medicamentos hemoderivados aos pacientes do SUS. Sua criação foi oficializada com a lei nº 10.972 de 02 de dezembro de 2004 (BRASIL, 2004), e ocorreu com vistas ao cumprimento do que está previsto na Constituição Federal do Brasil que em seu artigo 196, declara:

A saúde é direito de todos e dever do Estado, garantido mediante políticas sociais e econômicas que visem à redução do risco de doenças e de outros agravos e ao acesso universal e igualitário às ações e serviços para sua promoção, proteção e recuperação (BRASIL, 1988).

A mesma prevê ainda, em seu artigo 200, que dentre outras atribuições, ao SUS compete “participar da produção de medicamentos, equipamentos, imunobiológicos, hemoderivados e outros insumos” (BRASIL, 1988).

Corroborando com os pressupostos da Constituição Federal, a Lei nº10.205 de 2001 no artigo 8º, estabelece que a Política Nacional de Sangue, Componentes e Hemoderivados, terá por finalidade garantir a autossuficiência desses produtos no país.

A ausência de um aparato tecnológico adequado em território nacional fazia com que uma grande quantidade do plasma excedente de uso terapêutico fosse descartada. Em 2004, ano da criação da estatal, o Brasil recebia 4 milhões de doações de sangue o que resultava em um volume de plasma da ordem de 450 mil litros não utilizados em transfusões que poderiam ser destinados à produção de hemoderivados. Não havendo fábrica para armazenar e processar o excedente, grande parte desse volume vinha sendo desprezada. Tal situação associada aos exorbitantes gastos com importação de hemoderivados pelo MS foram motivos suficientes para motivar debates em torno do projeto de autossuficiência na perspectiva de construção de uma fábrica (AGRIPINO, 2013; HEMOBRÁS 2013; SOARES, 2002).

Após vários estudos de viabilidade o Estado decidiu pela construção da primeira fábrica de hemoderivados brasileira, a mesma foi orçada inicialmente em US\$ 60 milhões, segundo dados do MS. Atualmente, os custos estão projetados em R\$ 855 milhões, incluindo estrutura física, transferência de tecnologia e equipamentos (NOVELLI, 2013). A fábrica, que está localizada em Goiana, município situado a 63 quilômetros do Recife, capital de Pernambuco, irá produzir albumina humana, imunoglobulina, cola de fibrina, complexo

protrombínico, complexo de Von Willebrand, Fator VIII e Fator IX e tem o objetivo de atingir a autossuficiência do nosso país no que diz respeito a estes medicamentos (HEMOBRAS, 2013; OLIVEIRA, 2010).

Em 2007, foi assinado o contrato de transferência de tecnologia com o *Laboratoire Français du Fractionnement et des Biotechnologies (LFB)*, empresa de referência neste segmento. Tal acontecimento representou a entrada da HEMOBRÁS no seleto grupo de empresas com domínio da tecnologia de produção de hemoderivados (AGRIPINO, 2013; HEMOBRAS, 2013; JOVINO, 2013). Enquanto a empresa se prepara para iniciar plenamente as suas atividades, o plasma excedente do uso terapêutico no Brasil é fracionado no exterior via contrato de fracionamento (SILVA, 2010).

Em setembro de 2012, o primeiro bloco da fábrica, o B01, foi inaugurado e começou a operar. A câmara fria do B01 recebeu o primeiro carregamento de plasma procedente de Natal (RN), João Pessoa e Campina Grande (PB). Anteriormente ao início das operações, o plasma brasileiro era estocado em uma câmara fria alugada em São Paulo (SP), sob a responsabilidade do parceiro tecnológico da HEMOBRÁS, o grupo biofarmacêutico francês *LFB* (HEMOBRÁS, 2013).

Até a obtenção de completa autonomia na produção de hemoderivados, a empresa continuará enviando o plasma brasileiro, estocado em Pernambuco, para a França, precisamente para Les Ulis e Lille, onde se encontram as indústrias do *LFB* (HEMOBRÁS, 2013). Em novembro de 2012, a estatal recebeu pela primeira vez os produtos processados pelo *LFB* produzidos com plasma brasileiro: mais de 60 mil frascos de medicamentos derivados do sangue, entre albumina, fatores VIII e IX da coagulação e imunoglobulina humana 5,0g injetável (HEMOBRÁS, 2013).

Estes medicamentos somados a outros que serão produzidos pela HEMOBRÁS, servirão para tratar um grande número de pacientes com as mais diversas condições de saúde. Alguns aspectos relacionados a estes produtos são descritos abaixo (HEMOBRÁS, 2011):

- Albumina – utilizada no tratamento de queimados, pessoas com cirrose, pacientes de terapia intensiva, entre outros.
- Cola de fibrina – cola biológica usada para reduzir ou sanar hemorragias em diversos tipos de cirurgia e em pessoas com problemas de coagulação.
- Complexo protrombínico – conjunto de proteínas que atua na coagulação, indicado para pacientes com hemofilias A e B, para o tratamento de hemorragias em pessoas que utilizam medicamentos anticoagulantes e também para tratamento da cirrose hepática.

- Fator VIII – coagulante utilizado no tratamento de pessoas com hemofilia A.
- Fator IX – coagulante utilizado no tratamento de pessoas com hemofilia B.
- Fator de Von Willebrand – proteína de coagulação usada no tratamento da doença de Von Willebrand, tipo de enfermidade em que, como na hemofilia, o paciente tem dificuldade para coagular o sangue.
- Imunoglobulina poliespecífica – hemoderivado de maior consumo no mundo, é usado para o tratamento de crianças com AIDS e outras deficiências imunológicas, doenças autoimunes e infecciosas.

3.2 IMUNOGLOBULINA HUMANA

As imunoglobulinas, também conhecida como anticorpos, são proteínas produzidas pelos plasmócitos (linfócitos B diferenciados). Estas proteínas são responsáveis pela imunidade humoral e oferecem proteção ao organismo contra vírus, bactérias, alérgenos, toxinas, dentre outros. Podem ser divididas em cinco classes: IgM, IgD, IgA, IgG, IgE. A IgA é composto por duas subclasses (IgA1, IgA2), enquanto a IgG é composta por quatro (IgG1, IgG2, IgG3, IgG4) (ABBAS, 2011; KARGER, 2009).

Preparações de IgG disponíveis no comércio contêm mais de 90% IgG1-4, baixas quantidades de IgA e IgM, e nenhuma quantidade de IgE e IgD. Devido ao *pool* utilizado (doações entre mais de 1.000 a 80.000 doadores individuais saudáveis), os preparados de IGIV comerciais contêm anticorpos para um grande número de antígenos e toxinas, de uma grande variedade de patógenos relevantes em nosso meio (KARGER, 2009).

Desde o seu surgimento, a utilização da imunoglobulina poliespecífica vem apresentando um crescimento contínuo e quase exponencial. Baseado no padrão de uso deste hemoderivado na maioria dos países industrializados acredita-se que as IGIV's permanecerão como carro-chefe na indústria de hemoderivados (AMORIM FILHO, 2013; SILVA, 2010).

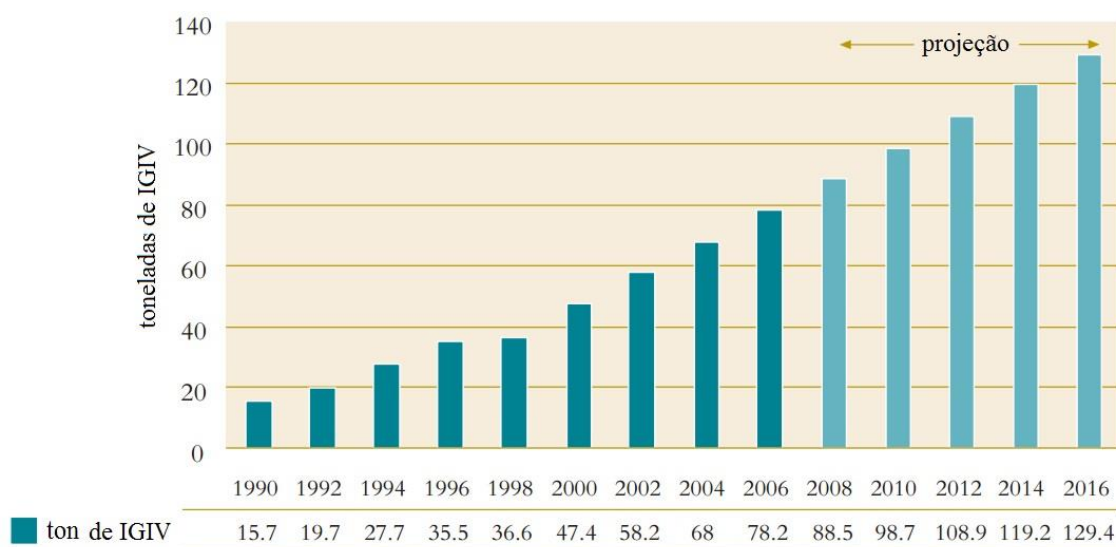
Por volta de 1995, a OMS estabelecia que a necessidade de imunoglobulina em um determinado país era de 20 Kg por milhão de habitantes. Atualmente, o consumo em países como Estados Unidos e Canadá já ultrapassou 120 Kg/milhão de habitantes (BURNOUNF, 2000; FEASBY et al., 2012 apud AMORIM FILHO, 2013).

Projeções para o consumo global de IGIV até 2016, sugerem um aumento de 5,1 toneladas por ano (como mostra a figura 2). No entanto, fatores como o surgimento de novas

indicações, mudanças na prática clínica e expansão do uso para novos mercados podem gerar demanda além dos níveis projetados (BRASIL, 2004).

Em países como o Canadá e os Estados Unidos, este hemoderivado apresenta um consumo per capita de 70 g/ mil habitantes. No Brasil, estima-se que o consumo anual de IGIV se situe em torno de 500 Kg a 1 tonelada, o que equivale a 3 a 6 g/mil habitantes por ano (BRASIL, 2004).

Figura 2 – Projeção do consumo global de IGIV.



Fonte: Robert (2006).

3.3 RACIONALIZAÇÃO DO USO DA IGIV

A IGIV é um produto biológico precioso, por ter o plasma sanguíneo como matéria-prima, este hemoderivado tem sido usado em uma grande variedade de doenças e a sua demanda de uso continua a crescer. Há relatos de utilização da IGIV em mais de 90 diferentes situações clínicas (BRASIL, 2004).

Diante de tal crescimento, países como Inglaterra, Escócia e Austrália desenvolveram ações para garantir que este medicamento seja reservado para uso em pacientes com maior necessidade. O seu uso deve ser baseado em evidências científicas para que seja garantida a prescrição a pacientes que são susceptíveis a se beneficiarem da terapia com IGIV e para casos em que não existem tratamentos alternativos seguros e eficazes (CLARK, 2012).

No Brasil, visando aprovar diretrizes para o uso da IGIV, em 2004, foi lançada a consulta pública nº 36. No entanto, a consulta pública não se tornou um documento oficial, pois não foi publicada na forma de Resolução de Diretoria Colegiada (RDC). A mesma

classifica as indicações de IGIV, de acordo com as evidências disponíveis na literatura em (BRASIL, 2004):

Indicações formais: são aquelas baseadas em evidências científicas decorrentes de estudos controlados, randomizados e com amostragem adequada, que demonstrem a eficácia da IGIV. As imunoglobulinas se constituem, neste caso, no tratamento de escolha da doença ou, pelo menos, no tratamento de segunda intenção, quando a abordagem clássica se mostra ineficaz.

Indicações aceitáveis: são aquelas resultantes de trabalhos controlados e randomizados, porém, com número reduzido de pacientes que demonstram que o tratamento com a IGIV produz resultados positivos. Estas indicações podem também resultar de trabalhos não controlados ou não randomizados ou, ainda, trabalhos observacionais, mas com grande amostragem, ou trabalhos abertos realizados em diversos centros diferentes e que apresentem resultados concordantes. Nestas indicações a IGIV pode ser o tratamento de escolha, quando não houver outras terapias eficazes, ou ser uma terapêutica complementar, em situações clínicas graves.

Indicações experimentais: são as propostas a partir de relatos de casos ou a partir de estudos de pequeno porte, que sugerem um efeito benéfico da IGIV ou, ainda, quando os resultados dos estudos controlados são contraditórios. Algumas doenças graves, para as quais não há outros tratamentos disponíveis e em que a IGIV pode trazer um benefício potencial, ao menos, teoricamente, são também indicações experimentais.

Indicações não fundamentadas: são as situações clínicas para quais os estudos controlados mostram que as imunoglobulinas não têm nenhum efeito positivo.

O referido documento contempla 43 doenças distribuídas nas 4 classificações descritas. Um resumo pode ser visto, a seguir, no quadro 1.

Quadro 1 – Resumo das indicações de IGIV presentes na consulta pública nº36 de 2004.

INDICAÇÕES FORMAIS	
✓	Terapia de reposição em pacientes com hipo ou agamaglobulinemia congênita ou adquirida
✓	Infecções recorrentes em crianças com AIDS
✓	Prevenção da doença do enxerto contra hospedeiro e de infecções em transplantes de medula óssea alogênicos
✓	Doença de Kawasaki
✓	Púrpura Trombocitopênica Idiopática
✓	Síndrome de Guillain Barré
✓	Púrpura neonatal alo-imune
✓	Necrólise epidérmica tóxica (síndrome de Lyell)
INDICAÇÕES ACEITÁVEIS	
✓	Polirradiculoneuropatias desmielinizantes crônicas

- ✓ Miastenia Gravis
- ✓ Dermato/polimiosite
- ✓ Doença do Neurônio Motor
- ✓ Esclerose múltipla
- ✓ Vasculites ANCA-positivas
- ✓ Retinopatia de Birdshot
- ✓ Aplasia de medula óssea por Parvovirus B19
- ✓ Púrpura pós-transfusional
- ✓ Doença Inflamatória intestinal
- ✓ Sepses
- ✓ Síndrome da pessoa rígida
- ✓ Oftalmopatia de Graves
- ✓ Polineuropatia diabética

INDICAÇÕES EXPERIMENTAIS

- ✓ Prevenção de abortos recorrentes
- ✓ Asma brônquica
- ✓ Inibidor adquirido de fator VIII
- ✓ Inibidor adquirido de fator de Von Willebrand
- ✓ Anemia Hemolítica Auto- imune
- ✓ Neutropenia Auto-imune
- ✓ Lupus Eritematoso Sistêmico
- ✓ Rejeição de transplante renal e de órgãos sólidos
- ✓ Epilepsia pediátrica intratável
- ✓ Dengue Hemorrágica
- ✓ Doença de Behçet
- ✓ Artrite reumatóide juvenil grave
- ✓ Doença Hemolítica Peri-Natal
- ✓ Prevenção de infecções em recém-nascidos

INDICAÇÕES NÃO FUNDAMENTADAS

- ✓ Autismo
- ✓ Anemia aplástica
- ✓ Anemia de Diamond-Blackfan
- ✓ AIDS em adultos
- ✓ Infecção por rotavírus e enterocolite necrotizante em neonatos
- ✓ Síndrome da fadiga crônica
- ✓ Fibrose cística

Fonte: Brasil (2004).

Atualmente, a IGIV faz parte do Componente Especializado da Assistência Farmacêutica (CEAF) este componente é uma 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 MS (BRASIL, 2009). A partir do decreto 7.646/11, o MS passou a ter a assessoria da Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS (CONITEC) nas ações relativas a incorporação, exclusão ou alteração de tecnologias em saúde, pelo SUS, assim como para constituição ou alteração de protocolos clínicos (KALIL; MOREIRA; TOLENTINO, 2013).

Os PCDT são definidos como “documentos que estabelecem critérios para o diagnóstico da doença ou do agravo à saúde; o tratamento preconizado, com os medicamentos

e demais produtos apropriados, quando couber; as posologias recomendadas; os mecanismos de controle clínico; e o acompanhamento e a verificação dos resultados terapêuticos, a serem seguidos pelos gestores do SUS” (BRASIL, 2011).

Um marco no que diz respeito à legislação na área de medicamentos, a Lei 12.401 estabelece que a assistência terapêutica integral, preconizada na Lei Orgânica da Saúde, consiste na dispensação de medicamentos, cuja prescrição esteja em conformidade com as diretrizes terapêuticas definidas em protocolo clínico para a doença ou o agravo à saúde a ser tratado (BRASIL, 2011a).

De acordo com o CEAF, a IGIV na concentração de 5g (por frasco) tem seu uso aprovado em uma variedade de cerca de 48 patologias, que estão contempladas pelos PCDT's. (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2009, 2013).

Em outros países, a exemplo da Inglaterra e Escócia, com o intuito de racionalizar o uso da IGIV foi criado o *Clinical Guidelines for Immunoglobulin Use (CGIU)*. Este protocolo possui objetivo distinto dos protocolos clínicos específicos de doenças, que visam proporcionar recomendações sobre a melhor forma de gerenciar uma única doença, ele tem o objetivo de assegurar a melhor prática do uso da IGIV em todas as indicações, com base nas evidências disponíveis e opinião de especialistas (CLARK, 2012).

Considerando que IGIV pode ser uma opção terapêutica cara em estados de doença onde outras intervenções podem ser indicadas, o protocolo citado utiliza um código de cores que classifica as indicações da IGIV, de acordo com a priorização, em indicações vermelhas, azuis, cinzas. Os critérios para classificação estão descritos a seguir:

Indicações vermelhas: doenças para as quais o tratamento é considerado de mais alta prioridade devido ao risco de vida sem tratamento. O suprimento deve ser protegido para estas doenças em caso de escassez de IGIV, particularmente para pacientes com imunodeficiências primárias.

Indicações azuis: doenças para as quais existe uma base de evidências razoáveis, no entanto, outras opções de tratamento estão disponíveis. O uso de IGIV, nestes casos, deve ser modificado em tempos de escassez.

Indicações cinzas: doenças para as quais a evidência é fraca, em muitos casos, devido a doença ser rara. O tratamento deve ser considerado caso-a-caso. As indicações cinzas estão listadas em dois grupos, o das doenças imuno-mediadas com evidência limitada de eficácia da imunoglobulina, e o grupo das presumidas desordens imunomediadas com pouca ou nenhuma evidência da eficácia.

O CGIU classifica 71 patologias, incluindo as indicações para as quais se reconhece o não benefício do uso de IGIV, que estão classificadas como indicações para as quais a IGIV não é recomendada, como mostra o quadro 2.

Quadro 2 – Resumo das indicações do *Clinical guidelines for immunoglobulin use*

INDICAÇÕES VERMELHAS

- ✓ Imunodeficiências primárias
- ✓ Timoma com imunodeficiência
- ✓ Transplante de células tronco hematopoiéticas em imunodeficiências primárias
- ✓ Trombocitopenia Aloimune (feto-maternal/neonatal)
- ✓ Doença hemolítica do recém-nascido
- ✓ Púrpura Trombocitopênica Imune (aguda e persistente, excluindo crônica)
- ✓ Polirradiculoneuropatia desmielinizante crônica
- ✓ Síndrome de Guillain-Barré
- ✓ Neuropatia desmielinizante Paraproteína-associada (IgM, IgG ou IgA)
- ✓ Doença de Kawasaki
- ✓ Necrólise epidérmica tóxica, Síndrome de Stevens Johnson

INDICAÇÕES AZUIS

- ✓ Deficiência Secundária de anticorpos (qualquer causa) e Leucemia linfocítica crônica de células B
- ✓ Aplasia adquirida de células vermelhas
- ✓ Anemia Hemolítica Auto-imune
- ✓ Inibição dos fatores de coagulação (aloanticorpos ou autoanticorpos)
- ✓ Síndrome Hematofagocítica
- ✓ Púrpura Pós-transfusional
- ✓ Miopatias inflamatórias
- ✓ Miastenia gravis (incluindo síndrome miastênica de Lambert-Eaton)
- ✓ Neuropatia motora multifocal
- ✓ Síndrome de Rasmussen
- ✓ Síndrome da pessoa rígida
- ✓ Bloqueio Cardíaco Congênito Auto-imune
- ✓ Uveíte auto-imune
- ✓ Doença imunobolhosa
- ✓ Sepses estafilocócica necrotizante (PVL-associados)
- ✓ Colite Clostridium difficile grave ou recorrente
- ✓ Síndrome do choque tóxico estafilocócico ou estreptocócico
- ✓ Transplantes (órgãos sólidos)

INDICAÇÕES CINZAS

Doenças imuno-mediadas com limitada evidência da eficácia da imunoglobulina

- ✓ Encefalomielite disseminada aguda (se altas doses de esteróides falharem)
- ✓ Encefalite autoimune (incluindo anticorpos NMDA e VGKC, entre outros)
- ✓ Síndrome antifosfolípido catastrófica
- ✓ Infarto cerebral com anticorpos antifosfolípide
- ✓ Púrpura trombocitopênica idiopática crônica
- ✓ Dor regional crônica
- ✓ Vasculites no SNC
- ✓ Epilepsia infantil intratável
- ✓ Neuromiotonia ou síndrome de Isaacs
- ✓ Opsoclonia-Mioclonia
- ✓ Profilaxia pós-exposição para vírus ou infecção patogênica se injeção intramuscular é contra-indicada, ou quando o tratamento com imunoglobulinas hiper-ímunes está indisponível
- ✓ Pioderma gangrenoso
- ✓ Artrite juvenil sistêmica idiopática
- ✓ Vasculites sistêmicas e doenças ANCA

✓ Urticária (severa, intratável)
Presumidas desordens imunomediadas com pouca ou nenhuma evidência da eficácia
✓ Aplasia adquirida de células vermelhas não devida a parvovirose B19
✓ Disautonomia aguda idiopática
✓ Anemia aplástica/ Pancitopenia
✓ Dermatite atópica/eczema
✓ Neutropenia autoimune
✓ Síndrome da dor facial crônica
✓ Neuropatia diabética proximal
✓ Síndrome hemolítica urêmica
✓ Distúrbios neuropsiquiátricos pediátricos auto-imune associado com infecções por <i>Streptococcus</i> (PANDAS)
✓ Distúrbios paraneoplásicos que são conhecidos por não serem mediados por células B ou T
✓ POEMS (polineuropatia, organomegalias, endocrinopatia, gamopatiamonoclonal, alterações da pele)
✓ LES sem imunocitopenia secundária (incluindo juvenil)
INDICAÇÕES PARA AS QUAIS IGIV NÃO É RECOMENDADA
✓ Imunodeficiência secundária a infecção pelo HIV pediátrica
✓ Transplante de medula óssea autólogo
✓ Adrenoleucodistrofia
✓ Doença de Alzheimer
✓ Esclerose lateral amiotrófica
✓ Síndrome da fadiga crônica
✓ Neuropatia da doença crítica
✓ Esclerose múltipla
✓ Artrite reumatóide
✓ Sepses neonatal (prevenção ou tratamento)
✓ Sepses em unidade de terapia intensiva não relacionados a toxinas específicas ou <i>C.Difficile</i>
✓ Asma
✓ Oftalmopatias graves
✓ Falha da fertilização in vitro
✓ Perda espontânea recorrente da gravidez

Fonte: Clarck (2012).

As indicações contidas nele abrangem as indicações formais, aprovadas pelo *Food and Drug Administration* (FDA) e pelo *European Medicines Agency* (EMA), e as indicações consideradas de uso “*off label*”, aquelas diferentes das aprovadas por agências regulatórias (FDA, 2013; EMA, 2013).

4 METODOLOGIA

4.1 MÉTODO, POPULAÇÃO E FONTE DE DADOS

Visando conhecer as condições de saúde para as quais a IGIV é utilizada, foi realizado um estudo descritivo, retrospectivo, em um hospital terciário da rede pública federal de saúde, no nordeste brasileiro. De acordo com o Cadastro Nacional de Estabelecimentos de Saúde (CNES, 2013), o hospital estudado presta atendimento nas mais diversas especialidades médicas e conta atualmente com 238 leitos distribuídos em unidades de internação como

clínica cirúrgica, clínica médica (CM), clínica obstétrica, clínica pediátrica, Unidade de Terapia Intensiva (UTI) adulta, pediátrica e neonatal, além de hospital dia para pacientes que vivem com AIDS e serviço de pronto atendimento. O hospital representa estrutura de saúde de referência na Paraíba, polarizando atendimento para todos os municípios do estado. Para esta escolha, foram analisados critérios como: o perfil assistencial, o quantitativo de consumo de IGIV e a viabilidade de acesso aos dados.

O serviço de farmácia atende aos pedidos de IGIV através dos laudos para solicitação/autorização de mudança de procedimento e de procedimentos especiais (LAUDOS), que é preenchido e enviado no primeiro dia de tratamento, junto com as prescrições diárias de cada paciente. Através dos LAUDOS, foi possível localizar os prontuários que ficam armazenados na Divisão de Arquivo Médico e Estatística (DIAME).

4.2 CRITÉRIOS DE INCLUSÃO E EXCLUSÃO

A população do estudo foi constituída pelos pacientes para os quais foi prescrita e administrada a IGIV no período de janeiro de 2011 a dezembro de 2012. Foram excluídos os pacientes que não puderam ter seus prontuários localizados e os que tinham seus prontuários incompletos, inviabilizando assim, o acesso aos dados.

4.3 COLETA DE DADOS

Os dados foram obtidos dos LAUDOS e dos prontuários dos pacientes que receberam IGIV durante o período estudado. Para a realização da coleta foi desenvolvido um formulário de coleta de dados (Apêndice A).

As informações coletadas a partir dos LAUDOS, arquivados na Farmácia Hospitalar, permitiram o acesso a informações tais como: nome, número do prontuário, data de nascimento dos pacientes e diagnóstico/justificativa da solicitação do medicamento. Estes dados deram origem a uma lista de pacientes que utilizaram IGIV nos anos de 2011 e 2012 e possibilitou a localização dos seus respectivos prontuários. Os livros de registro dos pacientes internados nas clínicas foram consultados complementarmente, quando o LAUDO não continha todas as informações necessárias para a localização do prontuário do paciente. Através dos prontuários obtiveram-se informações como: datas de admissão e alta, clínica de internação, diagnóstico, desfecho da internação e quantidade de frascos de IGIV administrados.

A coleta de dados foi realizada pela pesquisadora principal e feita em duas etapas, sendo a primeira realizada na Farmácia Hospitalar e tendo os LAUDOS como fonte de dados e a segunda fase, sendo realizada no DIAME, onde os prontuários foram solicitados por ordem de data. Para os prontuários que não foram localizados na primeira solicitação, foram realizadas duas solicitações adicionais de localização durante o período de coleta de dados. Posteriormente, os prontuários não localizados foram devidamente registrados.

4.4 ANÁLISE

As informações coletadas foram digitadas no software *Microsoft Excel®* para Windows versão 2010. As análises foram feitas no programa *SPSS (Statistical Package for Social Sciences)* versão 8.0.

As indicações terapêuticas foram comparadas com as indicações contidas na consulta pública nº36, de 20 de maio de 2004 (quadro1) e, de acordo com a mesma, classificadas em formais, aceitáveis, experimentais e não fundamentadas.

As indicações foram também comparadas com as indicações contidas no “*Clinical Guidelines for immunoglobulin use*” (quadro 2), protocolo utilizado na Inglaterra e Escócia, que classifica as situações clínicas em vermelha, azul, cinza e não recomendada.

As indicações para as quais IGIV foi utilizada, mas não constavam nos protocolos selecionados, foram classificadas no grupo “não contemplados”.

4.5 ASPECTOS ÉTICOS

O projeto do estudo foi submetido à avaliação, através da Plataforma Brasil, e aprovado pelo parecer nº 161.005 do Comitê de Ética em Pesquisa.

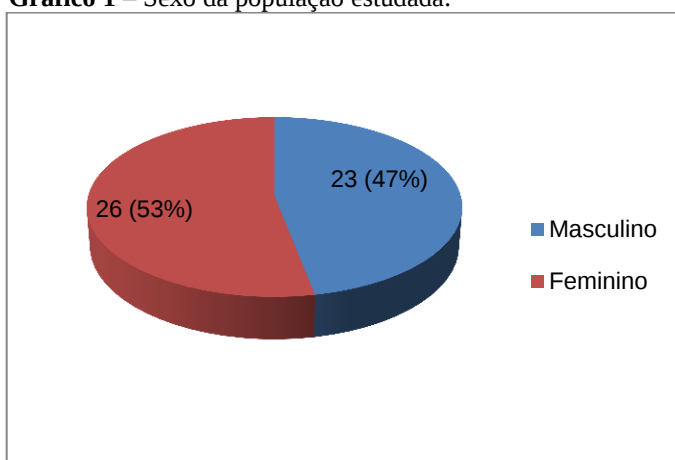
As informações coletadas através do formulário, ficam sob guarda da pesquisadora principal, a qual se compromete a preservar a privacidade dos dados, a somente utilizá-los para a execução do projeto e a divulgar os resultados de forma anônima.

5 RESULTADOS E DISCUSSÃO

Durante o período estudado, 60 pacientes fizeram uso de IGIV, no entanto, 11 foram excluídos, sendo 06 por não terem seus prontuários localizados no DIAME e 05 por terem seus prontuários incompletos, impossibilitando assim a coleta de dados nestes. Dessa forma, o estudo realizado contou com a análise dos prontuários de 49 pacientes.

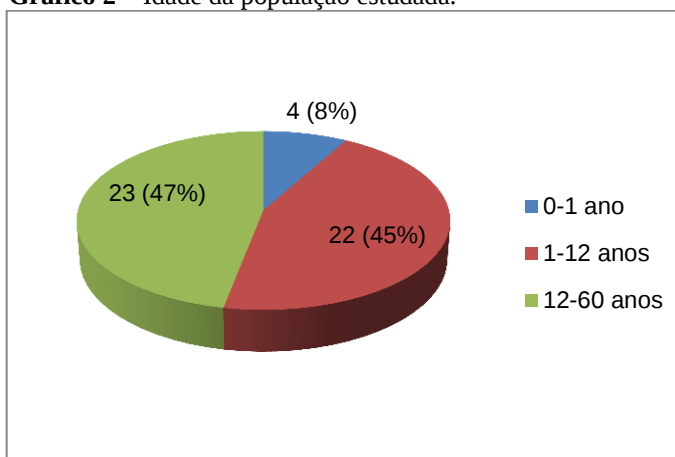
As características relativas a sexo e idade dos pacientes estudados podem ser observadas nos gráficos 1 e 2, a seguir.

Gráfico 1 – Sexo da população estudada.



Fonte: Autoria própria (2014).

Gráfico 2 – Idade da população estudada.



Fonte: Autoria própria (2014).

Como podemos observar, a população do estudo teve uma distribuição equilibrada em relação ao sexo, sendo 53% pertencente ao sexo feminino e 47% ao masculino.

Pode-se observar uma maior prevalência de crianças que utilizaram IGIV, sendo 8% referentes à idade de 0 – 1 ano, e 45% referentes a faixa etária de 1- 12 anos. A faixa etária de 12-60 anos representou 47% da população. A idade média da população foi de 16,5 anos.

Durante o período do estudo foram utilizados 559 frascos-ampola (FA) de IGIV nas diversas clínicas do hospital. As clínicas que mais solicitaram o uso de IGIV foram a de Doenças Infecto Contagiosas (DIC) – 41,7%, seguida pela e Clínica Médica (CM - A e CM - B), que somadas representaram 25,6% e Unidade de Terapia Intensiva Geral (UTI-G) – 17,7% (tabela 1).

Tabela 1 – Distribuição de frasco-ampola de IGIV por clínica.

Clínica	Frascos Utilizados	
	Qt.	%
C – DIC	233	41,7
C – PED	56	10,0
CM – A	105	18,8
CM – B	38	6,8
UTI – G	99	17,7
UTI – NEO	2	0,4
UTI – PED	26	4,6
Total	559	100

Fonte: Autoria própria (2014).

Os dados foram coletados em prontuários de 49 pacientes, estes receberam IGIV para 15 diferentes indicações, conforme a tabela 2.

Após análise estatística dos dados, observamos que Dengue Hemorrágica foi o diagnóstico mais expressivo (24,5%), seguido por Síndrome de Guillian – Barré (SGB) (14,3%), sendo que a SGB apresentou o maior consumo de frasco-ampola (FA) do medicamento (21,1%).

Estudo semelhante realizado em um hospital de Portugal encontrou um percentual de 5,9% de uso do medicamento em SGB, sendo as outras condições encontradas, para as quais o uso de IGIV é bem descrito, esclerose múltipla (29,4%), neuropatia desmielinizante inflamatória crônica (20,4%), leucemia linfocítica crônica/Infecções de repetição (15,8%), púrpura trombocitopênica idiopática (11,8%). No estudo citado, as condições não citadas nas bulas do medicamento foram classificadas como de uso *off label* e representaram 65% das prescrições do medicamento (RODRIGUES; BRAVO; MARQUES, 2012).

Tabela 2 – Diagnósticos apresentados e quantidade de frasco-ampola de IGIV utilizados.

Diagnóstico	Casos Apresentados		Fracos Utilizados	
	Qt.	%	Qt.	%
Anemia Hemolítica	2	4,1	28	5,0
Dengue Hemorrágica	12	24,5	78	14,0
Doença de Kawasaki	3	6,1	17	3,0
Encefalite Pós-Varicela	2	4,1	12	2,1
Deficiência Secundária de Anticorpos	1	2,0	2	0,4
Lupus Eritematoso Sistêmico	1	2,0	18	3,2
Meningoencefalite	3	6,1	48	8,6
Mononucleose Infecciosa grave	1	2,0	5	0,9
Púrpura Trombocitopênica Idiopática	6	12,2	83	14,8
Sepse	1	2,0	2	0,4
Síndrome Guillian-Barré	7	14,3	118	21,1
Síndrome Hematofagocítica	2	4,1	50	8,9
Imunodeficiência Primária	2	4,1	6	1,1
Síndrome de Steven Johnson	5	10,2	82	14,7
Varicela	1	2,0	10	1,8
Total	49	100%	559	100%

Fonte: Autoria própria (2014)

A literatura preconiza doses de 400mg/kg do hemoderivado, durante 5 dias, em pacientes com SGB (MICROMEDEX, 2014). Não foram encontrados registros na literatura de documento que padronize a dose de IGIV em casos de Dengue Hemorrágica, no entanto, no nosso estudo verificou-se que foram prescritas doses de 400 mg/ kg/ dia durante 3 a 5 dias.

A Dengue é causada por um *flavivírus* transmitido por artrópodes que pode ser subdividido em quatro sorotipos principais (DENV-1, DENV-2, DENV-3 e DENV-4). A forma mais grave da infecção por dengue, Febre Hemorrágica do Dengue (FHD), é caracterizada por febre alta, fenômenos hemorrágicos e extravasamento plasmático, e pode ser fatal. Evidências epidemiológicas mostram que a FHD ocorre com mais frequência após a reinfecção com um segundo sorotipo do vírus (MONGKOLSAPAYA, 2003; HALSTEAD, 2007; KURANE, 2007).

O uso da IGIV em pacientes com dengue hemorrágica tem sido baseado na semelhança da patogenia desta doença com a da Púrpura Trombocitopênica Idiopática (PTI) (DIMAANO, 2007; BRASIL, 2011).

Em 1989, um relato de caso realizado por Ascher, demonstrou melhora clínica e laboratorial de um paciente com trombocitopenia após segunda infecção pelo vírus da dengue, que foi tratado com IGIV. Anos depois, em um estudo de série de casos, realizado por Ostronoff et al. (2003), na cidade de Recife, cinco pacientes receberam IGIV de doadores

europeus, que tinham resultados negativos para qualquer anticorpo da dengue, na dose de 500 mg /kg por dia em infusões de 3 horas durante 5 dias. Este estudo, sugeriu um potencial efeito terapêutico benéfico da IGIV no tratamento da dengue hemorrágica, no entanto, pode-se destacar que a falta de um grupo controle é um fator limitante na avaliação dos resultados.

Dimaano et al. (2007), realizou o primeiro ensaio clínico controlado randomizado, nas Filipinas, com 31 pacientes, utilizando IGIV no grupo tratamento, na dose de 0,4 g /kg /dia, durante 4 dias. O estudo demonstrou uma falta de eficácia para uma alta dose de IVIG em acelerar a recuperação da contagem de plaquetas de pacientes com segunda infecção pelo vírus da dengue. O autor concluiu ainda, que os mecanismos imunológicos através dos quais ocorre a trombocitopenia nesses pacientes ainda são desconhecidos e mais estudos são necessários nesta área.

Orientações sobre o manejo clínico da dengue dadas pelo MS, consideram que IGIV não deve ser utilizada em pacientes com dengue hemorrágica, pois não existem evidências científicas que justifiquem o seu uso. Além disso, a IGIV é um medicamento que está relacionado a importantes efeitos adversos, como anafilaxia, infecções, insuficiência renal aguda e morte (BRASIL, 2011b).

O mecanismo patológico da FHD ainda não foi completamente elucidado, uma das teorias sugere que a doença ocorre após a segunda infecção por vírus dengue de sorotipo diferente do primeiro. Nesta teoria, a doença é mediada pela resposta imune do hospedeiro, onde anticorpos, produzidos quando da primeira infecção, adquirem reatividade cruzada, aumentando a infecção. Na segunda infecção, os anticorpos pré-existentes formam complexo anticorpo-antígeno, este complexo liga-se a receptores Fcγ existentes nos macrófagos e este mecanismo resulta em uma amplificação da infecção pelo vírus da dengue. Este fenômeno é chamado de reforço dependente de anticorpos (*antibody dependente enhancement - ADE*). (HALSTEAD, 2007; KURANE, 2007; MONGKOLSAPAYA et al., 2003; ROTHMAN; ENNIS, 1999).

Na busca de uma alternativa para o tratamento da doença, um estudo realizado no Brasil, desenvolveu uma solução de imunoglobulina específica para o vírus da dengue produzida a partir do plasma de doadores brasileiros. Testes pré-clínicos nos quais esta solução foi administrada em murinos infectados pelo sorotipo 3 do vírus da dengue, revelaram exacerbação da resposta a infecção, aumento da letalidade e aumento da carga viral, nos animais tratados. A autora considera que a morte dos animais infectados e tratados com imunoglobulinas específicas pode estar relacionada com a ocorrência do fenômeno ADE, uma

vez que os sorotipos do vírus dengue não estão antigenicamente relacionados. (OLIVEIRA, 2012).

Em 2012, a HEMOBRÁS recebeu o primeiro lote de medicamentos fabricados com plasma brasileiro, dentre eles IGIV. Considerando o estudo supracitado, o uso desse medicamento em pacientes com dengue deve ser observado criteriosamente, pois pode representar risco no desenvolvimento de FHD, uma vez que o plasma utilizado na sua produção pode conter anticorpos para sorotipos diferentes dos quais o paciente possa estar infectado, podendo levar ao desenvolvimento do fenômeno ADE. Desta forma, é preponderante a necessidade de mais pesquisas nessa área, sobretudo o desenvolvimento de ensaios clínicos controlados randomizados que avaliem o uso de IGIV em pacientes com dengue hemorrágica.

A análise de adequação de uso de IGIV à consulta pública de 2004 revelou os resultados que podem ser vistos na tabela 3 e gráfico 3.

Após análise, observou-se que 19 (38,7%) indicações foram consideradas formais, seguidas por 15 (30,6%) consideradas experimentais, 14 (28,5%) não estavam contempladas no protocolo e 1 (2%) estava no grupo das indicações aceitáveis.

A avaliação das indicações de IGIV tendo como parâmetro a consulta pública feita no Brasil em 2004, demonstrou que, durante o período estudado, as indicações fundamentadas em estudos clínicos controlados e, portanto, consideradas formais foram SGB, que representou 14,3% dos pacientes estudados, seguida por PTI (12,2%), Doença de Kawasaki (6,1%), Terapia de reposição em pacientes com hipo ou agamaglobulinemia congênita ou adquirida (6,1%).

O uso de IGIV em terapias de reposição é prioritário. No Brasil, uma iniciativa que objetivou a obtenção de diretrizes, formulou o “I Consenso Brasileiro sobre o Uso de Imunoglobulina Humana”, que inclui casos de Síndrome Hiper IgM, indicação encontrada no nosso estudo. Os portadores dessa síndrome apresentam concentrações séricas reduzidas de IgA e IgG, com produção inadequada de anticorpos após estímulo e níveis normais ou elevados de IgM. Os pacientes podem apresentar quadro clínico de infecções de repetição. O tratamento com IGIV é importante para a redução dos quadros infecciosos (CARVALHO, 2010; CLARK, 2012).

A doença de Kawasaki, PTI e SGB, são condições de uso amparado por agências regulatórias, estando comumente descritas nas bulas dos medicamentos (EMEA, 2012; FDA, 2013).

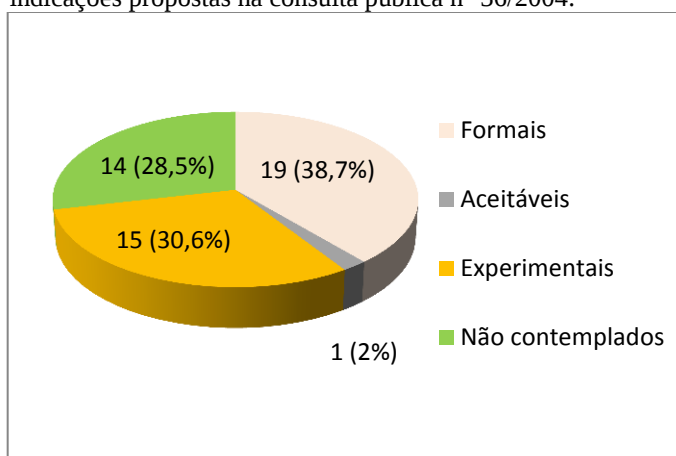
Tabela 3: Compatibilidade das indicações encontradas com as indicações propostas na consulta pública nº 36/2004.

CLASSIFICAÇÃO	n	%
Formais		
Terapia de reposição*	3	6,1
Doença de Kawasaki	3	6,1
Púrpura Trombocitopênica Idiopática	6	12,2
Síndrome de GuillianBarré	7	14,3
Aceitáveis		
Sepse	1	2,0
Experimentais		
Anemia Hemolítica Auto-Imune	2	4,1
Lupus eritematoso sistêmico	1	2,0
Dengue Hemorrágica	12	24,5
Não Fundamentadas		
Não tiveram	0	0,0
Não Contemplados		
Encefalite Pós-Varicela	2	4,1
Meningoencefalite	3	6,1
Mononucleose Infecciosa grave, com quadro neurológico	1	2,0
Síndrome Hematofagocítica	2	4,1
Síndrome Steven Johnson	5	10,2
Varicela	1	2,0
TOTAL	49	100

* Terapia de reposição em pacientes com hipo ou agamaglobulinemia congênita ou adquirida

Fonte: Autoria própria (2014).

Gráfico 3: Compatibilidade das indicações encontradas com as indicações propostas na consulta pública nº 36/2004.



Fonte: Autoria própria (2014).

A análise das indicações baseada em protocolo atual utilizado em outros países mostrou os resultados que podem ser vistos na tabela 4 e gráfico 4.

Durante o período do estudo 21 (42,9%) das indicações foram classificadas no grupo vermelho, 18 (36,7%) não foram contempladas pelo protocolo internacional, 5 (10,2%) foram classificadas no grupo azul, seguido por 4 (8,1%) classificadas no grupo cinza e 1 (2%) no grupo de indicações para as quais IGIV não é recomendada.

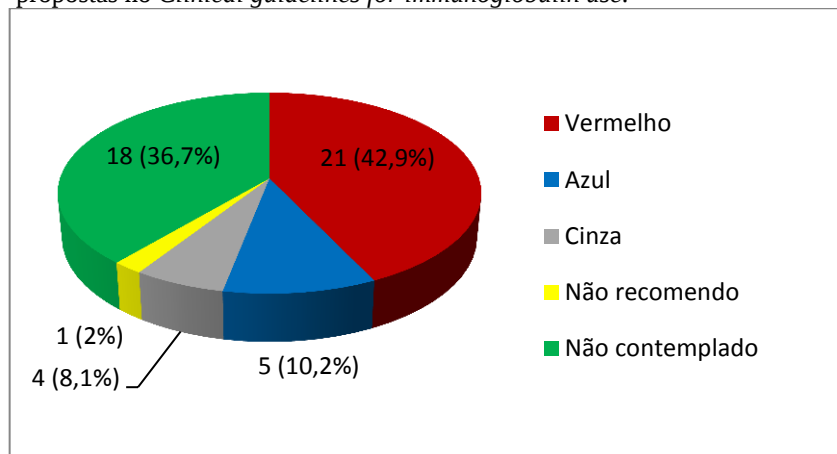
A comparação dos resultados obtidos após classificação dos usos encontrados nos protocolos brasileiro e internacional, revela a inclusão da Síndrome Steven Johnson (SSJ) - indicação não contemplada no documento brasileiro, no protocolo internacional, sendo neste, o uso de IGIV considerado prioritário.

Tabela 4: Compatibilidade das indicações encontradas com as indicações propostas no *Clinical guidelines for immunoglobulin use*.

CLASSIFICAÇÃO	N	%
Vermelha		
Doença de Kawasaki	3	6,1
Purpura Trombocitopênica Idiopática	4	8,2
Síndrome Guillian-Barré	7	14,3
Imunodeficiência Primária	2	4,1
Síndrome Steven Johnson	5	10,2
Azul		
Anemia Hemolítica Auto-Imune	2	4,1
Deficiência Secundária de Anticorpos	1	2,0
Síndrome Hematofagocítica	2	4,1
Cinza		
Lupus Eritematoso Sistêmico	1	2,0
Púrpura Trombocitopênica Idiopática Crônica	2	4,1
Varicela	1	2,0
Não Recomendada		
Sepse em UTI não relacionada a toxinas específicas ou <i>C. difficile</i>	1	2,0
Não Contemplados		
Dengue Hemorrágica	12	24,5
Encefalite Pós-Varicela	2	4,1
Meningoencefalite	3	6,1
Mononucleose Infecciosa grave, com quadro neurológico	1	2,0
TOTAL	49	100

Fonte: Autoria própria (2014).

Gráfico 4: Compatibilidade das indicações encontradas com as indicações propostas no *Clinical guidelines for immunoglobulin use*.



Fonte: A Autora (2014).

A SSJ é uma condição rara, decorrente de reação adversa cutânea grave. Devido à baixa prevalência e a elevada taxa de mortalidade associada, existe uma escassez de ensaios clínicos controlados randomizados na literatura (MOMIN, 2009).

Momin (2009), realizou uma revisão de estudos envolvendo o uso de IGIV em pacientes com SSJ e concluiu que embora haja limitações metodológicas nos estudos publicados, a maioria das séries de casos têm demonstrado a eficácia da IGIV no tratamento da SSJ.

Estudos evidenciam que o uso de IGIV na SSJ, em altas doses (2 g/kg em dose única, ou dividida ao longo de 3 dias consecutivos) proporciona melhoria do paciente e reduz a mortalidade (CLARK, 2012; MOMIN, 2009; PRINS et al., 2003).

Resultados semelhantes foram encontrados para Síndrome Hematofagocítica, condição não contemplada no protocolo brasileiro e classificada pelo protocolo internacional como pertencente ao grupo azul.

Síndrome Hemofagocítica é também, uma condição rara, potencialmente fatal, que tem como características febre aguda, hepatoesplenomegalia, linfadenopatia, pancitopenia, e níveis séricos elevados de ferritina, triglicerídeos e enzimas hepáticas. Pode ser primária (familiar), ou secundária/reactiva, quando relacionada a várias situações, tais como infecções, neoplasias, drogas ou doenças sistêmicas. A causa não está bem estabelecida, podendo ser por produção excessiva de citocinas, ou devido a uma ativação e proliferação descontrolada (não-maligna) de linfócitos T e macrófagos, que levam a fagocitose de células hematopoiéticas em vários órgãos (DHOTE et al., 2003 apud ARLET et al., 2006; KARRAS, 2002; REINER; SPIVAK, 1988).

De acordo com Clark (2012), existem evidências razoáveis que suportam o uso de IGIV nesta condição, no entanto, outras opções de tratamento estão disponíveis. A IGIV é utilizada visando à correção da pancitopenia, na dose de até 2 g/kg em dose única ou dividida.

Observou-se ainda, no que diz respeito à comparação entre os protocolos, que no protocolo internacional a Púrpura Trombocitopênica Idiopática (PTI) aguda é uma condição considerada prioritária (vermelha) para o uso de IGIV e a PTI crônica é classificada no grupo para os quais a evidência é fraca (cinza), enquanto que o documento brasileiro não faz distinção quanto às fases da doença.

PTI é uma desordem imunomediada adquirida, caracterizada por trombocitopenia isolada, na ausência de qualquer outra causa óbvia e/ou subjacente (PROVAN et al, 2010). A PTI é classificada pela duração nos recém-diagnosticados em: persistente (duração de 3-12 meses) e crônica (≥ 12 meses de duração). (RODEGHIERO et al., 2009; PROVAN, et al, 2010).

Nos casos agudos, IGIV deve ser utilizada quando os corticosteróides são contra-indicados ou quando uma resposta mais rápida é necessária. Em crianças (<16 anos), IGIV pode ser utilizada para emergências, ou antes de procedimentos com probabilidade de induzir hemorragia. O tratamento visa o aumento na contagem de plaquetas. O medicamento deve ser utilizado na dose de 1g/kg (0,8-1 para crianças) como uma única infusão, e ser repetido em data posterior se não houver aumento no número de plaquetas (CLARK, 2012).

Nos casos crônicos, quando há necessidade de tratamento prolongado com IGIV abordagens alternativas (esplenectomia) e tratamentos (tais como: rituximab, agonistas do receptor de trombopoietina) devem ser consideradas (CLARK, 2012; PROVAN et al, 2010).

O Lúpus Eritematoso Sistêmico (LES), classificado como de uso experimental no Brasil, é listado no grupo cinza no protocolo internacional. Além deste, a varicela, também foi classificada no grupo das indicações cinzas, na condição de uso de IGIV na profilaxia pós exposição ao vírus ou infecção patogênica se injeção intramuscular é contra-indicada, ou quando o tratamento com imunoglobulinas hiperimunes está indisponível.

A varicela tornou-se uma doença praticamente erradicada após o surgimento da vacinação. No entanto, recém-nascidos e pacientes imunodeprimidos protegidos de forma inadequada, quando expostos ao vírus Varicela-Zoster, constituem grupo de risco para o desenvolvimento de quadros graves da doença. Devido a este risco, o tratamento profilático é recomendado após uma exposição significativa de risco para os pacientes, não imunizados, numa tentativa de prevenir ou atenuar a doença (MARANICH; RAJNIK, 2009; MICROMEDEX, 2014).

No nosso estudo observamos que a Anemia Hemolítica Auto-Imune (AHAI), é considerada um tratamento experimental no documento brasileiro. O protocolo internacional o classifica no grupo azul e considera que embora existam muitos relatos dos benefícios de IGIV em anemia hemolítica auto-imune, o seu uso deve ser considerado apenas quando o tratamento de primeira linha com corticosteróides falharem. A terapia com IGIV busca a correção da anemia e trombocitopenia. Estudos com maior nível de evidência (Ensaio clínico controlado Randomizados) são necessários nesta área (CLARK, 2012; PROVAN et al, 2010).

Observamos ainda, que casos de sepse, listado como aceitável no documento brasileiro, é listado no grupo das condições para as quais IGIV não é recomendada no protocolo internacional. Tal recomendação baseia-se no mais alto nível de evidência: revisão Cochrane atualizada em 2012, que concluiu que não há provas suficientes de que IGIV, como terapia adjuvante, possa reduzir mortalidade em recém-nascidos (ALEJANDRIA et al, 2013).

Durante o nosso estudo, tendo como base o protocolo internacional (2012), observamos um quantitativo de 18 (36,7%) pacientes, com condições não contempladas no protocolo. Estas condições incluem: encefalite pós varicela 2 (4,1%), mononucleose infecciosa grave (com quadro neurológico) 1 (2%), meningoencefalite 3 (6,1%) e dengue hemorrágica 12 (24,5%).

Estudos consistentes tratando sobre mononucleose infecciosa grave, encefalite pós varicela e meningoencefalite não foram encontrados na literatura. O uso de IGIV nestas patologias baseia-se unicamente na experiência clínica dos prescritores. Estas condições, juntamente com todas as outras não reconhecidas por agências regulatórias, como FDA, e não presentes nas bulas dos medicamentos, são consideradas de uso *off label*.

A FHD constituiu a condição para qual IGIV foi mais indicada no período de estudo. Observamos que esta condição é considerada de uso experimental no Brasil e não contemplada no protocolo internacional. Como já discutimos anteriormente, o uso de IGIV nesta condição não está bem amparado pelos estudos científicos.

A avaliação de custos de tratamentos não constitui objetivo do nosso estudo. No entanto, uma avaliação da média do preço de IGIV obtida pela unidade hospitalar estudada nos dois anos que compreendeu o período do estudo, pode ser visto na tabela a seguir (tabela 5).

Tabela 5 – Valores de aquisição de IGIV pela unidade hospitalar.

Ano	1º Valor	2º Valor	Média Anual	Média*	Qt. Frascos**	Média***
2011	R\$367,00	R\$400,37	R\$ 383,69	R\$ 411,41	559	R\$229.976,79
2012	R\$400,37	R\$477,89	R\$ 439,13			

* Média de preço geral das ampolas para os anos de 2011/2012

** Quantidade de Frascos utilizados nos anos 2011/ 2012

*** Média de gastos com as ampolas para os anos de 2011/2012

Fonte: Brasil (2014).

Os dados revelam o alto custo do medicamento e serve de alerta para a importância de uma racionalização do uso de IGIV.

6 CONCLUSÃO

Estudos que descrevam a realidade do uso de IGIV em hospitais brasileiros são importantes para o conhecimento quanto a utilização deste medicamento e para nortear possíveis atitudes quanto a construção de diretrizes nacionais.

Neste estudo observou-se uma maior prevalência de uso do medicamento em Dengue Hemorrágica (24,5%), condição para a qual o uso de IGIV é considerado experimental pelo documento brasileiro e não está contemplada pelo documento internacional. Não existem evidências consistentes que comprove sua eficácia para esta patologia. A possibilidade de ocorrência do fenômeno ADE deve ser levada em consideração e há uma necessidade de mais ensaios clínicos nesta área.

Tendo como base o *Clinical Guidelines for Immunoglobulin Use*, observou-se que a maioria das indicações (42,9%) é de uso prioritário, no entanto um percentual considerável (36,7%) não está contemplado no documento. Estudos consistentes que sirvam de base para o uso de IGIV em tais condições não foram encontrados na literatura.

A IGIV é um medicamento derivado do sangue, e portanto de difícil obtenção e com alto valor associado à sua fabricação. Seu uso deve ser embasado cientificamente e para tanto a existência de diretrizes nacionais é imperativa.

7 PERSPECTIVAS

- Realização de mais estudos descritivos para um maior conhecimento sobre como a IGIV esta sendo utilizada no Brasil;
- Realização de Ensaio Clínico Randomizado utilizando IGIV no tratamento da Dengue Hemorrágica, para avaliar a sua eficácia;
- Construção de Diretrizes Nacionais para o uso de IGIV, importante para racionalizar o uso deste hemoderivado.

REFERÊNCIAS

ABBAS, A. K.; LICHTMAN, A. H.; PILLAI, S. Imunologia celular e molecular, 7º ed. Rio de Janeiro: Elsevier, 2011.

AGRIPINO, D. Contexto de criação e breve história da Hemobrás. **Divulgação em saúde para debate**, Rio de Janeiro, n. 50, p. 10-15, nov. 2013.

ALEJANDRIA, M. M. et al. Intravenous immunoglobulin for treating sepsis, severe sepsis and septic shock. **Cochrane Database Syst Rev**, v. 16, n. 9, 2013.

AMORIM FILHO, L. M. Cenário mundial do fracionamento industrial de plasma e da produção de hemoderivados. **Divulgação em saúde para debate**, Rio de Janeiro, n. 50, p. 93-101, nov. 2013.

AMORIM FILHO, L. M. Uso clínico de Albumina e Imunoglobulina. In: BORDIN J. O.; LANGHI JÚNIOR, D. M.; COVAS D. T. (Orgs.) **Hemoterapia: Fundamentos e Prática**. São Paulo: Atheneu, 2007.

ARLET J.B. et al. Reactive haemophagocytic syndrome in adult-onset Still's disease: a report of six patients and a review of the literature. **Ann Rheum Dis**, v. 65, n.12, p. 1569-1601, 2006.

ASCHER, D. P.; LAWS, H. F.; HAYES, C.G. The use of intravenous gammaglobulin in dengue fever, a case report. **J Trop Med**, Southeast Asian, n. 20, p. 549–554, 1989.

BRASIL, Ministério da Saúde. **Dengue: diagnóstico e manejo clínico: adulto e criança**. Secretaria de Vigilância em Saúde, Departamento de Vigilância Epidemiológica. Brasília: Ministério da Saúde, 2011b.

BRASIL. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. **Consulta Pública nº 36, de 20 de maio de 2004**. Proposta de Resolução que aprova as Diretrizes para o uso de Imunoglobulinas. 2004.

BRASIL. Constituição (1988). Constituição da República Federativa do Brasil. Brasília, DF, Senado, 1998.

BRASIL. Lei nº 10.972, de 2 de dezembro de 2004. Autoriza o Poder Executivo a criar a empresa pública denominada Empresa Brasileira de Hemoderivados e Biotecnologia – Hemobrás e dá outras providências. **Diário Oficial da União**, Poder Executivo, Brasília-DF, 3 dez. 2004.

BRASIL. **Lei nº 8080 de 19 de setembro de 1990.** Dispõe sobre as condições para a formação, proteção e recuperação da saúde, a organização e o funcionamento dos serviços correspondentes e dá outras providências. 1990.

BRASIL. **Lei nº 10.205 de 2001.** Regulamenta o § 4º do art. 199 da Constituição Federal, relativo à coleta, processamento, estocagem, distribuição e aplicação do sangue, seus componentes e derivados, estabelece o ordenamento institucional indispensável à execução adequada dessas atividades, e dá outras providências. 2001.

BRASIL. **Lei nº 12.401, de 28 de abril de 2011.** Altera a Lei no 8.080, de 19 de setembro de 1990, para dispor sobre a assistência terapêutica e a incorporação de tecnologia em saúde no âmbito do Sistema Único de Saúde – SUS, 2011a.

BRASIL. Ministério da Saúde. **Manual dos centros de referência para imunobiológicos especiais.** Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Vigilância Epidemiológica. Brasília : Ministério da Saúde, 2006.

BRASIL. Ministério do planejamento, orçamento e gestão. Portal de compras do governo federal. 2014. Disponível em: < <http://www.comprasgovernamentais.gov.br/> >. Acesso em: 12 fev 2014.

BRASIL. **Portaria nº 2981 de 26 de novembro de 2009.** Aprova o Componente Especializado da Assistência Farmacêutica. 2009.

BRASIL. **Resolução RDC nº 46 de 18 de maio de 2000.** Normatiza os processos de produção e controle de qualidade, a aquisição e distribuição dos medicamentos hemoderivados para uso humano. 2000.

CARVALHO, B. T. C.; CONDINO NETO, A.; SOLÉ, D.; ROSÁRIO FILHO, N. I. Consenso Brasileiro sobre o Uso de Imunoglobulina Humana em Pacientes com Imunodeficiências Primárias. **Rev. bras. alerg. imunopatol.**, v. 33, n. 3, p. 104-116, 2010. CGEE. Centro de Gestão e Estudos Estratégicos. **Termo de referência:** hemoderivados. 2006. Disponível em: <http://www.anbio.org.br/pdf/2/tr07_hemoderivados.pdf>. Acesso em: 16 out. 2011.

CLARK, P. et al. (Ed.). **Clinical guidelines for immunoglobulin use** – second edition update Scotland, Scotland: NHS, mar. 2012.

CNES. Cadastro nacional de estabelecimentos de saúde. **Consulta Estabelecimento** – Módulo Hospitalar – Leitos. Disponível em:

<http://cnes.datasus.gov.br/Mod_Hospitalar.asp?VCo_Unidade=2507502400243>. Acesso em: 28 out. 2013.

CURLIN, J. Integrating new technology into blood plasma fractionation. **Biopharm**, p 16-26, 2002.

DIMAANO, E. M et al. Lack of efficacy of high-dose intravenous immunoglobulin treatment to severe thrombocytopenia in patient with secondary dengue virus infection. **Am J Trop Med Hyg**, v. 77, n. 6, p. 1135-1138, dez. 2007.

EMA. European Medicines Agency. Committee for Medicinal Products for Human Use. **Guideline on core SmPC for human normal immunoglobulin for intravenous administration (IVIg)**. 2012. Disponível em: <http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2012/12/WC500136433.pdf>. Acesso em: 15 out 2013.

FDA. Food and Drug Administration. **Immune globulin intravenous (IGIV) indications**. 2013. Disponível em: <<http://www.fda.gov/BiologicsBloodVaccines/BloodBloodProducts/ApprovedProducts/LicensedProductsBLAs/FractionatedPlasmaProducts/ucm133691.htm>>. Acesso em: 20 out. 2013.

GLOBAL Blood Plasma Market Report: 2013 Edition. Global: Konzept Analytics, mar. 2013, p. 68.

HALSTEAD, S. B. Dengue. **The Lancet**, London, v. 370, p.1644-1642, nov. 2007.

HEMOBRÁS. Relatório de gestão. Empresa Brasileira de Hemoderivados e Biotecnologia. **Hemobrás: Nova Estratégia da Gestão e Decolagem da Fábrica: Gestão outubro de 2009 a outubro 2013**. Brasília, 2013.

JOVINO, C. N. A Hemobrás como ferramenta de incorporação tecnológica para produção nacional de biomedicamentos. **Divulgação em saúde para debate**, n. 50. p. 26-3, nov. 2013.

KALIL J.; MOREIRA M. A. E.; TOLENTINO, R. P. Transferência de tecnologia no Brasil – duas décadas de incorporações tecnológicas e lições aprendidas com os produtos biológicos. **Divulgação em saúde para debate**, Rio de Janeiro, n. 50, p. 84-92, nov. 2013.

KARGER. Human Immunoglobulins. **Transfus Med Hemother**, v. 36, p. 449-459, 2009.

KARRAS A. HERMINE O. Hemophagocytic syndrome. **Rev Med Interne**.v.23, n.9,p.768-78, 2002.

KURANE, I. Dengue hemorrhagic fever with special emphasis on immunopathogenesis. **Comp Immun Microbiol Infect Dis**, v. 30, n. 5-6, p. 329–340, 2007.

LUCENA, A. E. S. **Desenvolvimento de uma nova metodologia para produção de solução de imunoglobulina polivalente para uso endovenoso com dupla etapa de inativação viral**, 2010. 70 f. Dissertação (Mestrado em Ciências Farmacêuticas). Universidade Federal de Pernambuco, Recife. 2010.

MARANICH, A. M.; RAJNIK, M. Varicella-Specific Immunoglobulin G Titers in Commercial Intravenous Immunoglobulin Preparations. **Pediatrics**, v. 124, n. 3, p. 484-488, Sep, 2009.

MICROMEDEX® 2.0. Poisindex ®Managements. **Immune Globulin**. Dosing & Indications. Disponível em:
<http://www.micromedexsolutions.com/micromedex2/librarian/ND_T/evidencexpert/ND_PR/evidencexpert/CS/23A3E7/ND_AppProduct/evidencexpert/DUPLICATIONSHIELDSYNC/1CDC3A/ND_PG/evidencexpert/ND_B/evidencexpert/ND_P/evidencexpert/PFActionId/evidencexpert.DisplayDrugpointDocument?docId=298670&contentSetId=100&title=Immune+Globulin&servicesTitle=Immune+Globulin&topicId=dosingAndIndicationsSection&subtopicId=adultDosingSection>. Acesso em: 12 fev. 2014.

MOMIN, S. B. Review of Intravenous Immunoglobulin in the Treatment of Stevens-Johnson Syndrome and Toxic Epidermal Necrolysis. **J Clin Aesthet Dermatol**, v. 2, n. 2, p. 51–58, Feb. 2009.

MONGKOLSAPAYA, J. et al. Original antigenic sin and apoptosis in the pathogenesis of dengue hemorrhagic fever. **Nature Medicine**, Oxford, v. 9, n. 7, p. 921-927, jun. 2003.

NOVELLI, J. G. N. Hemobrás e a busca da excelência na gestão. **Divulgação em saúde para debate**, Rio de Janeiro, n. 50, p. 66-77, nov. 2013.

OLIVEIRA, A. B. **Limites e oportunidades para a implantação de um arranjo produtivo em farmoquímica e biotecnologia em região retardatária: o caso de Goiana, PE**, 2010. Dissertação de mestrado da Universidade Federal de Pernambuco. Pernambuco, 2010.

OLIVEIRA, R. M. B. **Produção de imunoglobulina humana: nova aplicação terapêutica para o tratamento da dengue**, 2012. 64f. Dissertação (Mestrado em Inovação Terapêutica). Universidade Federal de Pernambuco, Recife, 2012.

OSTRONOFF, M. et al. Serious thrombocytopenia due to dengue hemorrhagic fever with high dosages of immunoglobulin. **Clin Infect Dis**, v. 36, n. 12, p. 1623-1624, 2003.

PRINS, C. et al. Effect of high-dose intravenous immunoglobulin therapy in Stevens-Johnson syndrome: a retrospective, multicenter study. **Dermatology**, v. 207, n.1, p. 96-99, 2003.

PROVAN, D. et al. International consensus report on the investigation and management of primary immune thrombocytopenia. **Blood**, v. 115, n. 2, p. 168-186, Jan. 2010.

RADOSEVICH, M.; BURNOUF, T. Intravenous immunoglobulin G: trends in production methods, quality control and quality assurance. **Vox Sanguinis**, França, v. 98, jul. 2009. Disponível em: <<http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/j.1423-0410.2009.01226.x/pdf>> Acesso em: 16 out. 2011.

RODEGHIERO, R. et al. Standardization of terminology, definitions and outcome in immune thrombocytopenic purpura of adults and children: report from an international working group. **Blood**, v. 133, p. 2386-2393, 2009.

RODRIGUES, A. I. S.; BRAVO, A. F.; MARQUES, R. C. Avaliação da utilização da imunoglobulina humana inespecífica no centro hospitalar Leiria-Pombal, E. P. E. In: 5ª Semana APFH – XV Simpósio Nacional – Associação Portuguesa da Farmacêuticos Hospitalares. **Posters**. Portugal: Centro de Congressos do Estoril, 2012.

ROTHMAN, A. L.; ENNIS, F. A. Immunopathogenesis of dengue hemorrhagic fever, **Virology**, Massachusetts, v. 257, n. 7, p. 1-6, abr. 1999.

SILVA, P. H. S. **A importância da garantia da qualidade e das boas práticas de fabricação na provisão do plasma como insumo para a indústria**: uma contribuição no âmbito da política de sangue e hemoderivados. 2010. 67p. Monografia de conclusão (Curso de especialização em vigilância sanitária) - Fundação Oswaldo cruz, Diretoria regional de Brasília, Brasília.

SOARES, B. M. D. **Política de Hemoderivados no Brasil**: Desafios e Perspectivas, 2002. 90f. Dissertação (Mestrado) - Universidade de Brasília, Centro de Desenvolvimento Sustentável, Brasília: UnB, 2002.

SOARES, B. M. **Política de hemoderivados no Brasil**: desafios e perspectivas. Brasília: UnB, 2002. 90f. Dissertação (Mestrado em Desenvolvimento Sustentável). Universidade de Brasília, Brasília, 2002.

SOARES, B. M. Rota da política nacional de hemoderivados. **Divulgação em saúde para debate**, Rio de Janeiro, n. 50, p. 113-124, nov. 2013.

WHO. World Health Organization. Drug Information. Access to Blood Products. Blood Products and Components, v. 27, n. 1, 2013.

APÊNDICE A - Formulário de coleta de dados

Formulário de coleta de dados

Uso de Imunoglobulina poliespecífica

LAUDO DA FARMÁCIA

Data: ____/____/____ Prontuário: _____ Clínica: _____

Nome: _____

Data de nasc.: ____/____/____ Idade: _____ Sexo: ()M ()F

Justificativa de prescrição:

CID: _____ Quantidade de frascos prescritos: _____

PRONTUÁRIO: observar, na data de solicitação, o diagnóstico do paciente e checar se foi administrado na prescrição ou nas evoluções.

Admissão: ____/____/____ Alta: ____/____/____ Óbito: () sim () não

Peso do paciente: _____ Dose: _____

Posologia: _____

TERAPEUTICA

Data ____/____/____ Clínica: _____ Unidades: _____

Diagnóstico:

Data ____/____/____ Clínica: _____ Unidades: _____

Diagnóstico:

Data ____/____/____ Clínica: _____ Unidades: _____

Diagnóstico:

Data ____/____/____ Clínica: _____ Unidades: _____

Diagnóstico:

Data ____/____/____ Clínica: _____ Unidades: _____

Diagnóstico:

Data ____/____/____ Clínica: _____ Unidades: _____

Diagnóstico:

Data ____/____/____ Clínica: _____ Unidades: _____

Diagnóstico:

OBSERVAÇÕES:

APÊNDICE B - Artigo

Avaliação do uso de imunoglobulina poliespecífica intravenosa em um hospital geral do nordeste brasileiro

Flávia Pessoa de Belmont Fonsêca^{1,3}, Anna Paola Bezerra e Silva²

Ana Cristina Lima Leite³

¹ Hospital Universitário Lauro Wanderley;

² Universidade Federal da Paraíba;

³ Universidade Federal de Pernambuco.

RESUMO

Neste estudo, buscamos conhecer as condições de saúde para as quais imunoglobulina intravenosa (IGIV) é utilizada em um hospital de grande porte no Nordeste do Brasil. Foi realizado um estudo descritivo, retrospectivo, onde foram incluídos todos os pacientes que fizeram uso de IGIV no período de janeiro/2011 a dezembro/2012. Comparamos as indicações encontradas com as indicações propostas pela consulta pública nº36/2004 e pelo *Clinical Guidelines for Immunoglobulin Use*. Durante o estudo, foram analisados 49 prontuários, dentre os quais, a Dengue hemorrágica, alcançou o maior número de diagnósticos apresentados 12 (24,5%). Foram utilizados 559 frascos de IGIV, destes 118 (21,1%) foram direcionados para o tratamento da Síndrome de Guillain-Barré. O estudo revelou um alto percentual 18 (36,7%) de utilização de IGIV em casos sem respaldo na literatura científica, estando a dengue hemorrágica incluída nestes. Sendo a IGIV um medicamento de difícil obtenção e alto valor associado a sua fabricação, seu uso deve ser embasado cientificamente.

Palavras-chave: Diretrizes; Medicamentos Hemoderivados; Imunoglobulina Intravenosa.

ABSTRACT

In this study, we aimed to know the health conditions for which intravenous immunoglobulin (IVIG) is used at a large hospital in the northeast part of Brazil. A descriptive, retrospective, study was performed in which all patients who used the IVIG from January, 2011 until December, 2012 were included. We compared the indications found with the proposed indications for public consultation nº 36/2004 and by the *Clinical Guidelines for Immunoglobulin Use*. During the study, 49 records were analyzed, among which, the dengue hemorrhagic fever, achieved the highest number of diagnoses presented 12 (24.5%). 559 vials of IVIG were used, among these, 118 (21.1%) were directed to the treatment of Guillain-Barre syndrome. The study revealed a high percentage 18 (36.7%) of use of IVIG in cases without support in the scientific literature, and the dengue hemorrhagic fever is included in these. IVIG being a drug difficult to obtain and with a high value associated with its manufacture, its use should be supported scientifically.

Keywords: Guidelines. Hemoderivative Drugs. Intravenous Immunoglobulin.

RESUMEN

En este estudio, buscamos conocer las condiciones de salud para los que se utiliza inmunoglobulina intravenosa (IVIG) en un gran hospital en el noreste de Brasil. Se realizó un estudio retrospectivo y descriptivo en el que se incluyeron todos los pacientes que utilizaron el período de IVIG Enero/2011 – Diciembre /2012. Comparamos las indicaciones que se encuentran con las indicaciones propuestas para la consulta pública n ° 36/2004 y por las

Clinical Guidelines for Immunoglobulin Use. Durante el estudio, se analizaron 49 expedientes, entre los cuales, el dengue hemorrágico, logró el mayor número de diagnósticos presentados 12 (24,5%). 559 frascos de inmunoglobulina intravenosa, de ellos 118 (21,1%) fueron dirigidos al tratamiento del síndrome de Guillain-Barre se utilizaron. El estudio reveló un alto porcentaje de 18 (36,7%) de uso de IVIG en los casos sin apoyo en la literatura científica, y está incluido en estos dengue hemorrágico. IVIG siendo una droga difícil de obtener y de alto valor asociado a su fabricación, su uso debe ser apoyada científicamente.

Palabras-clave: Guías como Asunto; Medicamentos Hemoderivados; Inmunoglobulinas Intravenosas.

INTRODUÇÃO

Desde o seu surgimento, a imunoglobulina poliespecífica (IGIV) vem apresentando um crescimento contínuo e quase exponencial, sendo hoje, considerada o hemoderivado de maior consumo no mundo. Por volta de 1995, a OMS estabelecia que a necessidade de IGIV em um determinado país era de 20 Kg por milhão de habitantes. Atualmente, o consumo em países como Estados Unidos e Canadá já ultrapassou 120 Kg/milhão de habitantes^{1,2}. Projeções para o consumo global de IGIV até 2016, sugerem um aumento de 5,1 toneladas por ano. No entanto, fatores como o surgimento de novas indicações, mudanças na prática clínica e expansão do uso para novos mercados podem gerar demanda além dos níveis projetados³.

A IGIV é um medicamento que compõe o grupo dos medicamentos derivados do sangue - os hemoderivados. Estes produtos são definidos como “medicamentos biológicos obtidos a partir do fracionamento do plasma humano, que são submetidos aos processos de industrialização e normatização que lhe conferem qualidade, estabilidade, atividade e especificidade”⁴.

Nos últimos 50 anos, a indústria de hemoderivados passou por três diferentes fases: a primeira, que compreende as décadas de 1950 e 1960, onde a demanda por albumina direcionava o mercado; a segunda, no final da década de 60, na qual houve a introdução dos concentrados de fator VIII e fator IX da coagulação que seriam, então, os direcionadores da indústria de hemoderivados e a terceira, nos anos 80 com a inserção da IGIV, que se tornou o hemoderivado direcionador da indústria de hemoderivados^{1,2,5}.

No Brasil, a produção de hemoderivados se iniciou na década de 1970 e se concentrou na produção de albumina humana^{2,5}. No entanto, no decorrer dos anos, o país teve sua capacidade de produção reduzida, o que o deixou dependente de importações desses produtos, condição esta que representa um expressivo gasto na saúde. Atualmente, os sistemas públicos

e privados do nosso país despendem cerca de R\$ 800 milhões com importação de hemoderivados anualmente⁶.

Em esforços visando à resolução da dependência externa para o suprimento de hemoderivados e tendo em vista a Constituição Federal do Brasil, que prevê em seu artigo 200, que dentre outras atribuições, ao SUS compete “participar da produção de medicamentos, equipamentos, imunobiológicos, hemoderivados e outros insumos”⁷. Em 2004, foi criada a Empresa Brasileira de Hemoderivados e Biotecnologia (HEMOBRÁS), empresa vinculada ao Ministério da Saúde (MS) que tem a função de garantir o fornecimento de medicamentos hemoderivados aos pacientes do SUS. Sua criação foi oficializada com a lei nº 10.972 de 02 de dezembro de 2004⁸.

Até a obtenção de completa autonomia na produção de hemoderivados, a empresa enviará o plasma brasileiro, estocado em Pernambuco, para a França, precisamente para Les Ulis e Lille, onde se encontram as indústrias do LFB. Em novembro de 2012, a estatal recebeu pela primeira vez os produtos processados pelo LFB produzidos com plasma brasileiro: mais de 60 mil frascos de medicamentos derivados do sangue, entre albumina, fatores VIII e IX da coagulação e IGIV 5g injetável⁹.

Preparações de IGIV disponíveis no comércio contêm mais de 90% IgG1-4, baixas quantidades de IgA e IgM, e nenhuma quantidade de IgE e IgD. Devido ao *pool* utilizado (doações entre mais de 1.000 a 80.000 doadores individuais saudáveis), os preparados de IGIV comerciais contêm anticorpos para um grande número de antígenos e toxinas, de uma grande variedade de patógenos relevantes em nosso meio¹⁰. Este hemoderivado tem sido usado em uma grande variedade de doenças e a sua demanda de uso continua a crescer. Há relatos de utilização da IGIV em mais de 90 diferentes situações clínicas³.

Diante de tal crescimento, países como Inglaterra e Escócia desenvolveram ações para garantir que este medicamento seja reservado para uso em pacientes com maior necessidade. O seu uso deve ser baseado em evidências científicas para que seja garantida a administração em pacientes que são susceptíveis a se beneficiarem da terapia com IGIV e para casos em que não existem tratamentos alternativos seguros e eficazes¹¹.

No Brasil, visando aprovar diretrizes para o uso da IGIV, em 2004 foi lançada a consulta pública nº 36. A mesma classifica as indicações de IGIV, de acordo com as evidências disponíveis na literatura em³: Indicações formais: são aquelas baseadas em evidências científicas decorrentes de estudos controlados, randomizados e com amostragem adequada, que demonstrem a eficácia da IGIV. As imunoglobulinas se constituem, neste caso, no tratamento de escolha da doença ou, pelo menos, no tratamento de segunda intenção,

quando a abordagem clássica se mostra ineficaz. Indicações aceitáveis: são aquelas resultantes de trabalhos controlados e randomizados, porém, com número reduzido de pacientes que demonstram que o tratamento com a IGIV produz resultados positivos. Estas indicações podem também resultar de trabalhos não controlados ou não randomizados ou, ainda, trabalhos observacionais, mas com grande amostragem, ou trabalhos abertos realizados em diversos centros diferentes e que apresentem resultados concordantes. Nestas indicações a IGIV pode ser o tratamento de escolha, quando não houver outras terapias eficazes, ou ser uma terapêutica complementar, em situações clínicas graves. Indicações experimentais: são as propostas a partir de relatos de casos ou a partir de estudos de pequeno porte, que sugerem um efeito benéfico da IGIV ou, ainda, quando os resultados dos estudos controlados são contraditórios. Algumas doenças graves, para as quais não há outros tratamentos disponíveis e em que a IGIV pode trazer um benefício potencial, ao menos, teoricamente, são também indicações experimentais. Indicações não fundamentadas: são as situações clínicas para quais os estudos controlados mostram que as imunoglobulinas não têm nenhum efeito positivo. O referido documento contempla 43 doenças distribuídas nas 4 classificações descritas. Um resumo pode ser visto, a seguir, no quadro 1.

Quadro 1 – Resumo das indicações de IGIV presentes na consulta pública nº36 de 2004

INDICAÇÕES FORMAIS

- ✓ Terapia de reposição em pacientes com hipo ou agamaglobulinemia congênita ou adquirida
- ✓ Infecções recorrentes em crianças com AIDS
- ✓ Prevenção da doença do enxerto contra hospedeiro e de infecções em transplantes de medula óssea alogênicos
- ✓ Doença de Kawasaki
- ✓ Púrpura Trombocitopênica Idiopática
- ✓ Síndrome de GuillainBarré
- ✓ Púrpura neonatal alo-imune
- ✓ Necrólise epidérmica tóxica (síndrome de Lyell)

INDICAÇÕES ACEITÁVEIS

- ✓ Polirradiculoneuropatiasdesmielinizantes crônicas
- ✓ Miastenia Gravis
- ✓ Dermato/polimiosite
- ✓ Doença do Neurônio Motor
- ✓ Esclerose múltipla
- ✓ Vasculites ANCA-positivas
- ✓ Retinopatia de Birdshot
- ✓ Aplasia de medula óssea por Parvovirus B19
- ✓ Púrpura pós-transfusional
- ✓ Doença Inflamatória intestinal
- ✓ Seps
- ✓ Síndrome da pessoa rígida
- ✓ Oftalmopatia de Graves
- ✓ Polineuropatia diabética

INDICAÇÕES EXPERIMENTAIS

- ✓ Prevenção de abortos recorrentes
- ✓ Asma brônquica
- ✓ Inibidor adquirido de fator VIII
- ✓ Inibidor adquirido de fator de Von Willebrand
- ✓ Anemia Hemolítica Auto- imune
- ✓ Neutropenia Auto-imune
- ✓ Lupus Eritematoso Sistêmico
- ✓ Rejeição de transplante renal e de órgãos sólidos
- ✓ Epilepsia pediátrica intratável
- ✓ Dengue Hemorrágica
- ✓ Doença de Behçet
- ✓ Artrite reumatóide juvenil grave
- ✓ Doença Hemolítica Peri-Natal
- ✓ Prevenção de infecções em recém-nascidos

INDICAÇÕES NÃO FUNDAMENTADAS

- ✓ Autismo
- ✓ Anemia aplástica
- ✓ Anemia de Diamond-Blackfan
- ✓ AIDS em adultos
- ✓ Infecção por rotavírus e enterocolite necrotizante em neonatos
- ✓ Síndrome da fadiga crônica
- ✓ Fibrose cística

A consulta pública, no entanto, não se tornou um documento oficial, pois não foi publicada na forma de Resolução de Diretoria Colegiada (RDC).

Atualmente, a IGIV faz parte do Componente Especializado da Assistência Farmacêutica (CEAF). Este componente é uma 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 MS¹².

Em outros países, a exemplo da Inglaterra e Escócia, com o intuito de racionalizar o uso da IGIV foi criado o *Clinical Guidelines for Immunoglobulin Use* (CGIU). Este protocolo internacional possui objetivo distinto dos protocolos clínicos específicos de doenças, que visam proporcionar recomendações sobre a melhor forma de gerenciar uma única doença, ele tem o objetivo de assegurar a melhor prática do uso da IGIV em todas as indicações, com base nas evidências disponíveis e opinião de especialistas¹¹.

Considerando que IGIV pode ser uma opção terapêutica cara em estados de doença onde outras intervenções podem ser indicadas, o protocolo citado utiliza um código de cores que classifica as indicações da IGIV, de acordo com a priorização, em indicações vermelhas, azuis, cinzas. Os critérios para classificação estão descritos a seguir¹¹: Indicações vermelhas: doenças para as quais o tratamento é considerado de mais alta prioridade devido ao risco de vida sem tratamento. O suprimento deve ser protegido para estas doenças em caso escassez de

IGIV, particularmente para pacientes com imunodeficiências primárias. Indicações azuis: doenças para as quais existe uma base de evidências razoáveis, no entanto, outras opções de tratamento estão disponíveis. O uso de IGIV, nestes casos, deve ser modificado em tempos de escassez. Indicações cinzas: doenças para as quais a evidência é fraca, em muitos casos, devido a doença ser rara. O tratamento deve ser considerado caso-a-caso. As indicações cinzas estão listadas em dois grupos, o das doenças imuno-mediadas com evidência limitada de eficácia da imunoglobulina, e o grupo das presumidas desordens imunomediadas com pouca ou nenhuma evidência da eficácia.

O CGIU classifica 71 patologias, incluindo as indicações para as quais se reconhece o não benefício do uso de IGIV, que estão classificadas como indicações para as quais a IGIV não é recomendada, como mostra o quadro 2.

Quadro 2 – Resumo das indicações do *Clinical guidelines for immunoglobulin use*

INDICAÇÕES VERMELHAS

- ✓ Imunodeficiências primárias
- ✓ Timoma com imunodeficiência
- ✓ Transplante de células tronco hematopoiéticas em imunodeficiências primárias
- ✓ Trombocitopenia Aloimune (feto-maternal/neonatal)
- ✓ Doença hemolítica do recém-nascido
- ✓ Púrpura Trombocitopênica Imune (aguda e persistente, excluindo crônica)
- ✓ Polirradiculoneuropatidesmielinizante crônica
- ✓ Síndrome de Guillain-Barré
- ✓ Neuropatia desmielinizanteParaproteína-associada (IgM, IgG ou IgA)
- ✓ Doença de Kawasaki
- ✓ Necrólise epidérmica tóxica, Síndrome de Stevens Johnson

INDICAÇÕES AZUIS

- ✓ Deficiência Secundária de anticorpos (qualquer causa) e Leucemia linfocítica crônica de células B
- ✓ Aplasia adquirida de células vermelhas
- ✓ Anemia Hemolítica Auto-imune
- ✓ Inibição dos fatores de coagulação (aloanticorpos ou autoanticorpos)
- ✓ Síndrome Hematofagocítica
- ✓ Púrpura Pós-transfusional
- ✓ Miopatias inflamatórias
- ✓ Miastenia gravis (incluindo síndrome miastênica de Lambert-Eaton)
- ✓ Neuropatia motora multifocal
- ✓ Síndrome de Rasmussen
- ✓ Síndrome da pessoa rígida
- ✓ Bloqueio Cardíaco Congênito Auto-imune
- ✓ Uveíteauto-imune
- ✓ Doença imunobolhosa
- ✓ Sepses estafilocócica necrotizante (PVL-associados)
- ✓ Colite Clostridium difficile grave ou recorrente
- ✓ Síndrome do choque tóxico estafilocócico ou estreptocócico
- ✓ Transplantes (órgãos sólidos)

INDICAÇÕES CINZAS

Doenças imuno-mediadas com limitada evidência da eficácia da imunoglobulina

- ✓ Encefalomielite disseminada aguda (se altas doses de esteróides falharam)

- ✓ Encefalite autoimune (incluindo anticorpos NMDA e VGKC, entre outros)
- ✓ Síndrome antifosfolípido catastrófica
- ✓ Infarto cerebral com anticorpos antifosfolípide
- ✓ Púrpura trombocitopênica idiopática crônica
- ✓ Dor regional crônica
- ✓ Vasculites no SNC
- ✓ Epilepsia infantil intratável
- ✓ Neuromiotonia ou síndrome de Isaacs
- ✓ Opsoclonia-Mioclonia
- ✓ Profilaxia pós-exposição para vírus ou infecção patogênica se injeção intramuscular é contra-indicada, ou quando o tratamento com imunoglobulinas hiper-imunes está indisponível
- ✓ Pioderma gangrenoso
- ✓ Artrite juvenil sistêmica idiopática
- ✓ Vasculites sistêmicas e doenças ANCA
- ✓ Urticária (severa, intratável)

Presumidas desordens imunomediadas com pouca ou nenhuma evidência da eficácia

- ✓ Aplasia adquirida de células vermelhas não devida a parvovirose B19
- ✓ Disautonomia aguda idiopática
- ✓ Anemia aplástica/ Pancitopenia
- ✓ Dermatite atópica/eczema
- ✓ Neutropenia autoimune
- ✓ Síndrome da dor facial crônica
- ✓ Neuropatia diabética proximal
- ✓ Síndrome hemolítica urêmica
- ✓ Distúrbios neuropsiquiátricos pediátricos auto-imune associado com infecções por Streptococcus (PANDAS)
- ✓ Distúrbios paraneoplásicos que são conhecidos por não serem mediados por células B ou T
- ✓ POEMS (polineuropatia, organomegalias, endocrinopatia, gamopatiamonoclonal, alterações da pele)
- ✓ LES sem imunocitopenia secundária (incluindo juvenil)

INDICAÇÕES PARA AS QUAIS IGIV NÃO É RECOMENDADA

- ✓ Imunodeficiência secundária a infecção pelo HIV pediátrica
- ✓ Transplante de medula óssea autólogo
- ✓ Adrenoleucodistrofia
- ✓ Doença de Alzheimer
- ✓ Esclerose lateral amiotrófica
- ✓ Síndrome da fadiga crônica
- ✓ Neuropatia da doença crítica
- ✓ Esclerose múltipla
- ✓ Artrite reumatóide
- ✓ Sepses neonatal (prevenção ou tratamento)
- ✓ Sepses em unidade de terapia intensiva não relacionados a toxinas específicas ou C.Difficile
- ✓ Asma
- ✓ Oftalmopatias graves
- ✓ Falha da fertilização in vitro
- ✓ Perda espontânea recorrente da gravidez

As indicações contidas nele abrangem as indicações formais, aprovadas pelo *Food and Drug Administration* (FDA)¹³ e pelo *European Medicines Agency* (EMA)¹⁴, e as indicações consideradas de uso “*off label*”, aquelas diferentes das aprovadas por agências regulatórias.

Diversos países têm desenvolvido *guidelines* baseados em evidências científicas para direcionar as prescrições da IGIV. No Brasil, além dos PCDT's, que tem em sua constituição

a previsão do uso de IGIV pra determinada patologia, não há diretrizes específicas que definam as indicações para o uso das IGIV.

O estabelecimento de diretrizes oficiais são de grande relevância, para ajudar na ordenação da demanda de um produto de alto custo e produção limitada, em todo o mundo, pela escassez de matéria-prima³.

JUSTIFICATIVA:

Tendo em vista o amplo campo de aplicações terapêuticas da IGIV, constata-se que o estudo das características do consumo e da prescrição deste medicamento pode fornecer importantes subsídios para o delineamento de ações que visem à racionalização do seu uso e a efetiva implantação do protocolo nacional.

OBJETIVO:

Este estudo pretende descrever e analisar as condições de saúde para as quais IGIV é utilizada em um hospital de grande porte da rede pública e verificar a compatibilidade das indicações encontradas com as indicações propostas na consulta pública nº36 de maio de 2004 e com o *Clinical Guidelines for Immunoglobulin Use*.

MÉTODO:

Método, população e fonte de dados

Trata-se de um estudo descritivo, retrospectivo, realizado em hospital terciário da rede pública federal de saúde, no nordeste brasileiro. De acordo com o Cadastro Nacional de Estabelecimentos de Saúde¹⁵, o hospital estudado presta atendimento nas mais diversas especialidades médicas e conta atualmente com 238 leitos distribuídos em unidades de internação como clínica cirúrgica, clínica médica, clínica obstétrica, clínica pediátrica, Unidade de Terapia Intensiva adulta, pediátrica e neonatal, além de hospital dia para pacientes que vivem com AIDS e serviço de pronto atendimento. O hospital representa estrutura de saúde de referência na Paraíba, polarizando atendimento para todos os municípios do estado.

O serviço de farmácia atende aos pedidos de IGIV através do laudo para solicitação/autorização de mudança de procedimento e de procedimentos especiais (LAUDO), que é preenchido e enviado no primeiro dia de tratamento, junto com as prescrições diárias de

cada paciente. Através dos LAUDOS foi possível localizar os prontuários que ficam armazenados na Divisão de Arquivo Médico e Estatística (DIAME).

A população do estudo foi constituída pelos pacientes para os quais foi prescrita e administrada a IGIV no período de janeiro de 2011 a dezembro de 2012. Foram excluídos os pacientes que não puderam ter seus prontuários localizados e os que tinham seus prontuários incompletos, inviabilizando assim, o acesso aos dados.

Coleta de dados

Os dados foram obtidos dos LAUDOS e dos prontuários dos pacientes que receberam IGIV durante o período estudado. Para a realização da coleta foi desenvolvido um formulário de coleta de dados.

As informações coletadas a partir dos LAUDOS, arquivados na Farmácia Hospitalar, permitiram o acesso a informações tais como: nome, número do prontuário, data de nascimento dos pacientes e justificativa da solicitação do medicamento. Estes dados deram origem a uma lista de pacientes que utilizaram IGIV nos anos de 2011 e 2012 e possibilitou a localização dos seus respectivos prontuários. Os livros de registro dos pacientes internados nas clínicas foram consultados complementarmente, quando o LAUDO não continha todas as informações necessárias para a localização do prontuário do paciente. Através dos prontuários obtivemos informações como: datas de admissão e alta, clínica de internação, diagnóstico e quantidade de frascos de IGIV administrados.

A coleta de dados foi realizada pela pesquisadora principal e feita em duas etapas, sendo a primeira realizada na Farmácia Hospitalar e tendo os LAUDOS como fonte de dados e a segunda fase, sendo realizada no DIAME, onde os prontuários foram solicitados por ordem de data. Para os prontuários que não foram localizados na primeira solicitação, foram realizadas duas solicitações adicionais de localização durante o período de coleta de dados. Posteriormente, os prontuários não localizados foram devidamente registrados.

Análise

As informações coletadas foram digitadas no software *Microsoft Excel® para Windows* versão 2010. As análises foram feitas no programa SPSS (Statistical Package for Social Sciences) versão 8.0.

As indicações terapêuticas foram comparadas com as indicações contidas na consulta pública nº36, de 20 de maio de 2004 (quadro 1) e, de acordo com a mesma, classificadas em formais, aceitáveis, experimentais e não fundamentadas. As indicações foram também comparadas com as indicações contidas no “Clinical Guidelines for immunoglobulin use” (quadro 2) e classificadas em vermelha, azul, cinza e não recomendada. As indicações para as

quais IGIV foi utilizada, mas não constavam nos protocolos selecionados, foram classificadas no grupo “não contemplados”.

Aspectos éticos

O projeto do estudo foi submetido a avaliação, através da Plataforma Brasil, e aprovado pelo parecer nº 161.005 do Comitê de Ética em Pesquisa.

As informações coletadas através do formulário, ficam sob guarda da pesquisadora principal, a qual se compromete a preservar a privacidade dos dados, a somente utilizá-los para a execução do projeto e a divulgar os resultados de forma anônima.

RESULTADOS

Indicações de IGIV encontradas no período estudado

Durante o período estudado, 60 pacientes fizeram uso de IGIV, no entanto, 11 foram excluídos, sendo 06 por não terem seus prontuários localizados no DIAME e 05 por terem seus prontuários incompletos, impossibilitando assim a coleta de dados nestes. Dessa forma, o estudo realizado contou com a análise dos prontuários de 49 pacientes. A população do estudo teve uma distribuição equilibrada em relação ao sexo, sendo 26 (53%) pertencente ao sexo feminino e 23 (47%) ao masculino.

Observamos uma maior prevalência de crianças que utilizaram IGIV, sendo 8% referentes à idade de 0 – 1 ano, e 45% referentes a faixa etária de 1- 12 anos. A faixa etária de 12-60 anos representou 47% da população. A idade média da população foi de 16,5 anos.

Durante o período do estudo foram utilizados 559 frascos-ampola (FA) de IGIV nas diversas clínicas do hospital. As clínicas que mais solicitaram o uso de IGIV foram a de Doenças Infecto Contagiosas 233 (41,7%), seguida pela e Clínica Médica 143 (25,6%) e Unidade de Terapia Intensiva Geral 99 (17,7%). As demais clínicas do hospital (pediatria, UTI neonatal e UTI pediátrica), juntas, utilizaram 84 (15%) frasco-ampola do medicamento.

Os dados foram coletados em prontuários de 49 pacientes, estes receberam IGIV para 15 diferentes indicações, conforme a tabela 1.

Tabela 1 – Diagnósticos apresentados e quantidade de frasco-ampola de IGIV utilizados

Diagnóstico	Casos apresentados		Fracos utilizados	
	n	%	n	%
Anemia Hemolítica	2	4,1	28	5,0
Dengue Hemorrágica	12	24,5	78	14,0
Doença de Kawasaki	3	6,1	17	3,0
Encefalite Pós-Varicela	2	4,1	12	2,1
Deficiência Secundária de Anticorpos	1	2,0	2	0,4
Lupus Eritematoso Sistêmico	1	2,0	18	3,2
Meningoencefalite	3	6,1	48	8,6
Mononucleose Infecciosa grave	1	2,0	5	0,9
Púrpura Trombocitopênica Idiopática	6	12,2	83	14,8
Sepse	1	2,0	2	0,4
Síndrome Guillian-Barré	7	14,3	118	21,1
Síndrome Hematofagocítica	2	4,1	50	8,9
Imunodeficiência Primária	2	4,1	6	1,1
Síndrome de Steven Johnson	5	10,2	82	14,7
Varicela	1	2,0	10	1,8
Total	49	100%	559	100%

Após análise estatística os dados, observamos que Dengue Hemorrágica foi o diagnóstico mais expressivo (24,5%), seguido por Síndrome de Guillian – Barré (SGB) (14,3%), sendo que a SGB apresentou o maior consumo de frasco-ampola do medicamento (21,1%). A análise de adequação de uso de IGIV a consulta pública de 2004 revelou os resultados que podem ser vistos na tabela 2.

Tabela 2: Compatibilidade das indicações encontradas com as indicações propostas na consulta pública nº 36/2004.

CLASSIFICAÇÃO	n	%
Formais		
Terapia de reposição*	3	6,1
Doença de Kawasaki	3	6,1
Púrpura Trombocitopênica Idiopática	6	12,2
Síndrome de GuillianBarré	7	14,3
Aceitáveis		
Sepse	1	2,0
Experimentais		
Anemia Hemolítica Auto-Imune	2	4,1
Lupus eritematoso sistêmico	1	2,0
Dengue Hemorrágica	12	24,5
Não Fundamentadas		
Não tiveram	0	0,0
Não Contemplados		
Encefalite Pós-Varicela	2	4,1
Meningoencefalite	3	6,1

Mononucleose Infecciosa grave, com quadro neurológico	1	2,0
Síndrome Hematofagocítica	2	4,1
Síndrome Steven Johnson	5	10,2
Varicela	1	2,0
TOTAL	49	100

* Terapia de reposição em pacientes com hipo ou agamaglobulinemia congênita ou adquirida

Observa-se que 19 (38,7%) indicações foram consideradas formais, seguidas por 15 (30,6%) consideradas experimentais, 14 (28,5%) não estavam contempladas no protocolo e 1 (2%) estava no grupo das indicações aceitáveis.

A avaliação das indicações de IGIV tendo como parâmetro a consulta pública feita no Brasil em 2004, demonstrou que durante o período estudado, as indicações fundamentadas em estudos clínicos controlados e, portanto, consideradas formais foram SGB, que representou 14,3% dos pacientes estudados, seguida por PTI (12,2%), doença de Kawasaki (6,1%), Terapia de reposição em pacientes com hipo ou agamaglobulinemia congênita ou adquirida (6,1%).

A análise das indicações baseada no *Clinical Guidelines for Immunoglobulin Use* demonstrou os resultados que podem ser vistos na tabela 3.

Tabela 3: Compatibilidade das indicações encontradas com as indicações propostas no *Clinical guidelines for immunoglobulin use*.

CLASSIFICAÇÃO	n	%
Vermelha		
Doença de Kawasaki	3	6,1
Purpura Trombocitopênica Idiopática	4	8,2
Síndrome Guillian-Barré	7	14,3
Imunodeficiência Primária	2	4,1
Síndrome Steven Johnson	5	10,2
Azul		
Anemia Hemolítica Auto-Imune	2	4,1
Deficiência Secundária de Anticorpos	1	2,0
Síndrome Hematofagocítica	2	4,1
Cinza		
Lupus Eritematoso Sistêmico	1	2,0
Púrpura Trombocitopênica Idiopática Crônica	2	4,1
Varicela	1	2,0
Não Recomendada		
Sepse em UTI não relacionada a toxinas específicas ou <i>C. difficile</i>	1	2,0
Não Contemplados		

Dengue Hemorrágica	12	24,5
Encefalite Pós-Varicela	2	4,1
Meningoencefalite	3	6,1
Mononucleose Infecciosa grave, com quadro neurológico	1	2,0
TOTAL	49	100

Durante o período do estudo 21 (42,9%) das indicações foram classificadas no grupo vermelho, 18 (36,7%) não foram contempladas pelo *Guideline*, 5 (10,2%) foram classificadas no grupo azul, seguido por 4 (8,1%) classificadas no grupo cinza e 1 (2%) no grupo de indicações para as quais IGIV não é recomendada.

Estudo comparativo das indicações de uso nos protocolos brasileiro e internacional

A comparação dos resultados obtidos após classificação dos usos encontrados nos protocolos brasileiro e internacional, revelou a inclusão da Síndrome Steven Johnson (SSJ) - indicação não contemplada no documento brasileiro, no protocolo internacional, sendo neste, o uso de IGIV considerado prioritário. Resultados semelhantes foram encontrados para Síndrome Hematofagocítica, condição não contemplada no protocolo brasileiro e classificada pelo protocolo internacional como pertencente ao grupo azul.

Observou-se ainda, no que diz respeito à comparação entre os protocolos, que no protocolo internacional a Púrpura Trombocitopênica Idiopática (PTI) aguda é uma condição considerada prioritária (vermelha) para o uso de IGIV e a PTI crônica é classificada no grupo para os quais a evidência é fraca (cinza), enquanto que o documento brasileiro não faz distinção quanto às fases da doença.

O Lúpus Eritematoso Sistêmico (LES), classificado como de uso experimental no Brasil, é listado no grupo cinza no protocolo internacional. Além deste, a varicela, também foi classificada no grupo das indicações cinzas, na condição de uso de IGIV na profilaxia pós exposição ao vírus ou infecção patogênica se injeção intramuscular é contra-indicada, ou quando o tratamento com imunoglobulinas hiperimunes está indisponível.

Neste estudo observou-se que a Anemia Hemolítica Auto-Imune (AHAI), é considerada um tratamento experimental no documento brasileiro. Enquanto o protocolo internacional a classifica no grupo azul. No que diz respeito à diferença de classificação da AHAI nos protocolos, observamos que o documento internacional considera que embora existam muitos relatos dos benefícios de IGIV em anemia hemolítica auto-imune, o seu uso deve ser considerado apenas quando o tratamento de primeira linha com corticosteróides

falharem. A terapia com IGIV busca a correção da anemia e trombocitopenia. Estudos com maior nível de evidência (ensaios clínicos controlados randomizados) são necessários nesta área^{11, 16}.

Observou-se ainda, que casos de sepse, listado como aceitável no documento brasileiro, é listado no grupo das condições para as quais IGIV não é recomendada no protocolo internacional. Tal recomendação baseia-se no mais alto nível de evidência: revisão Cochrane atualizada, que concluiu que não há provas suficientes de que IVIG, como terapia adjuvante, possa reduzir mortalidade em recém-nascidos¹⁷.

Durante este estudo, tendo como base o protocolo internacional, observamos um quantitativo de 18 (36,7%) pacientes, com condições não contempladas no protocolo. Estas condições incluem: encefalite pós varicela 2 (4,1%), mononucleose infecciosa grave (com quadro neurológico) 1 (2%), meningoencefalite 3 (6,1%) e dengue hemorrágica 12 (24,5%).

DISCUSSÃO

Usos da IGIV em casos de Dengue Hemorrágica

Após análise estatística os dados, observamos que Dengue Hemorrágica foi o diagnóstico mais expressivo (24,5%), seguido por Síndrome de Guillian – Barré (SGB) (14,3%), sendo que a SGB apresentou o maior consumo de frasco-ampola do medicamento (21,1%).

Estudo semelhante realizado em um hospital de Portugal encontrou um percentual de 5,9% de uso do medicamento em SGB, sendo as outras condições encontradas, para as quais o uso de IGIV é bem descrito, esclerose múltipla (29,4%), neuropatia desmielinizante inflamatória crônica (20,4%), leucemia linfocítica crônica/Infecções de repetição (15,8%), púrpura trombocitopênica idiopática (11,8%). No estudo citado, as condições não citadas nas bulas do medicamento foram classificadas como de uso *off label* e representaram 65% das prescrições do medicamento¹⁸.

A literatura preconiza doses de 400mg/kg durante 5 dias do hemoderivado, em pacientes com SGB¹⁹. Não foram encontrados registros na literatura de documento que padronize a dose de IGIV em casos de Dengue Hemorrágica, no entanto, no nosso estudo verificamos que foram prescritas doses de 400 mg/ kg/ por dia durante 3 a 5 dias.

A Dengue é um *flavivírus* transmitido por artrópodes que pode ser subdividido em quatro sorotipos principais (DENV-1, DENV-2, DENV-3 e DENV-4). A forma mais grave da infecção por dengue, Febre Hemorrágica do Dengue (FHD), é caracterizada por febre alta,

fenômenos hemorrágicos e extravasamento plasmático, podendo ser fatal. Evidências epidemiológicas mostram que a FHD ocorre com mais frequência após a reinfecção com um segundo sorotipo do vírus^{20, 21, 22}. O uso da IGIV em pacientes com dengue hemorrágica tem sido baseado na semelhança da patogenia desta doença com a da Púrpura Trombocitopênica Idiopática (PTI)^{23, 24}.

Em 1989, um relato de caso realizado por Ascher²⁵, demonstrou melhora clínica e laboratorial de um paciente com trombocitopenia após segunda infecção pelo vírus da dengue, que foi tratado com IGIV. Anos depois, em um estudo de série de casos realizado por Ostronoff et al.²⁶, na cidade de Recife, cinco pacientes receberam IGIV de doadores europeus, que tinham resultados negativos para qualquer anticorpo da dengue, na dose de 500 mg /kg por dia em infusões de 3 horas durante 5 dias. Este estudo, sugeriu um potencial efeito terapêutico benéfico da IGIV no tratamento da dengue hemorrágica, no entanto, pode-se destacar que a falta de um grupo controle é um fator limitante na avaliação dos resultados.

Dimaano et al.²³, realizou o primeiro ensaio clínico controlado randomizado, nas Filipinas, com 31 pacientes, utilizando IGIV no grupo tratamento, na dose de 0,4 g /kg /dia, durante 4 dias. O estudo demonstrou uma falta de eficácia para uma alta dose de IVIG em acelerar a recuperação da contagem de plaquetas de pacientes com segunda infecção pelo vírus da dengue. O autor concluiu ainda, que os mecanismos imunológicos através dos quais ocorre a trombocitopenia nesses pacientes ainda são desconhecidos e mais estudos são necessários nesta área.

Orientações sobre o manejo clínico da dengue dadas pelo MS, consideram que IGIV não deve ser utilizada em pacientes com dengue hemorrágica, pois não existem evidências científicas que justifiquem o seu uso. Além disso, a IGIV é um medicamento que está relacionado a importantes efeitos adversos, como anafilaxia, infecções, insuficiência renal aguda e morte²⁴.

O mecanismo patológico da FHD ainda não foi completamente elucidado, uma das teorias sugere que a doença ocorre após a segunda infecção por vírus da dengue de sorotipo diferente do primeiro. Nesta teoria a doença é mediada pela resposta imune do hospedeiro, onde anticorpos, produzidos quando da primeira infecção, adquirem reatividade cruzada, aumentando a infecção. Na segunda infecção, os anticorpos pré-existentes formam complexo anticorpo-antígeno, este complexo liga-se a receptores Fcγ existentes nos macrófagos e este mecanismo resulta em uma amplificação da infecção pelo vírus da dengue. Este fenômeno é chamado de reforço dependente de anticorpos (*antibody dependent enhancement - ADE*)^{20, 21, 22, 27}.

Na busca de uma alternativa para o tratamento da doença, um estudo realizado no Brasil, desenvolveu uma solução de imunoglobulina específica para o vírus da dengue produzida a partir do plasma de doadores brasileiros. Testes pré-clínicos nos quais esta solução foi administrada em murinos infectados pelo sorotipo 3 do vírus da dengue, revelaram exacerbação da resposta a infecção, aumento da letalidade e aumento da carga viral, nos animais tratados. A autora considera que a morte dos animais infectados e tratados com imunoglobulinas específicas pode estar relacionada com a ocorrência do fenômeno ADE, uma vez que os sorotipos do vírus da dengue não estão antigenicamente relacionados²⁸.

Em 2012, a HEMOBRÁS recebeu o primeiro lote de medicamentos fabricados com plasma brasileiro, dentre eles IGIV. Considerando o estudo supracitado, o uso desse medicamento em pacientes com dengue deve ser observado criteriosamente, pois pode representar risco no desenvolvimento de FHD, uma vez que o plasma utilizado na sua produção pode conter anticorpos para sorotipos diferentes dos quais o paciente possa estar infectado, podendo levar ao desenvolvimento do fenômeno ADE. Desta forma, é preponderante a necessidade de mais pesquisas nessa área, sobretudo o desenvolvimento de ensaios clínicos controlados randomizados que avaliem o uso de IGIV em pacientes com dengue hemorrágica.

Outras indicações da IGIV observadas no período do estudo

O uso de IGIV em terapias de reposição é prioritário. No Brasil, uma iniciativa que objetivou a obtenção de diretrizes, formulou o “I Consenso Brasileiro sobre o Uso de Imunoglobulina Humana”, que inclui casos de Síndrome Hiper IgM, indicação encontrada no nosso estudo. Os portadores dessa síndrome apresentam concentrações séricas reduzidas de IgA e IgG, com produção inadequada de anticorpos após estímulo e níveis normais ou elevados de IgM. Os pacientes podem apresentar quadro clínico de infecções de repetição. O tratamento com IGIV é importante para a redução dos quadros infecciosos^{11, 29}.

A doença de Kawasaki, PTI e SGB, são condições de uso amparado por agências regulatórias, estando comumente descritas nas bulas dos medicamentos^{13,14}.

A SSJ é uma condição rara, decorrente de reação adversa cutânea grave. Devido à baixa prevalência e a elevada taxa de mortalidade associada, existe uma escassez de ensaios clínicos controlados randomizados na literatura³⁰.

Uma revisão de estudos envolvendo o uso de IGIV em pacientes com SSJ e concluiu que embora haja limitações metodológicas nos estudos publicados, a maioria das séries de casos têm demonstrado a eficácia da IVIG no tratamento da SSJ³⁰.

Estudos evidenciam que o uso de IGIV na SSJ, em altas doses (2 g/kg em dose única, ou dividida ao longo de 3 dias consecutivos) proporciona melhoria do paciente e reduz a mortalidade^{11, 30, 31}.

A síndrome Hemofagocítica é também, uma condição rara, potencialmente fatal, que tem como características febre aguda, hepatoesplenomegalia, linfadenopatia, pancitopenia, e níveis séricos elevados de ferritina, triglicerídeos e enzimas hepáticas. Pode ser primária (familiar), ou secundária/reactiva, quando relacionada a várias situações, tais como infecções, neoplasias, drogas ou doenças sistêmicas. A causa não está bem estabelecida, podendo ser por produção excessiva de citocinas, ou devido a uma ativação e proliferação descontrolada (não-maligna) de linfócitos T e macrófagos, que levam a fagocitose de células hematopoiéticas em vários órgãos^{32,33}.

De acordo com Clark¹¹, existem evidências razoáveis que suportam o uso de IGIV nesta condição, no entanto, outras opções de tratamento estão disponíveis. A IGIV é utilizada visando à correção da pancitopenia, na dose de até 2 g/kg em dose única ou dividida.

A PTI é uma desordem imunomediada adquirida, caracterizada por trombocitopenia isolada, na ausência de qualquer outra causa óbvia e/ou subjacente¹⁶. A PTI é classificada pela duração nos recém-diagnosticados em: persistente (duração de 3-12 meses) e crônica (≥ 12 meses de duração)^{16,34}.

Nos casos agudos, IGIV deve ser utilizada quando os corticosteróides são contraindicados ou quando uma resposta mais rápida é necessária. Em crianças (<16 anos), IGIV pode ser utilizada para emergências, ou antes de procedimentos com probabilidade de induzir hemorragia. O tratamento visa o aumento na contagem de plaquetas. O medicamento deve ser utilizado na dose de 1g/kg (0,8-1 paracrianças) como uma única infusão, e ser repetido em data posterior se não houver aumento no número de plaquetas¹¹.

Nos casos crônicos, quando há necessidade de tratamento prolongado com IGIV abordagens alternativas (esplenectomia) e tratamentos (tais como: rituximab, agonistas do receptor de trombopoietina) devem ser consideradas^{11,16}.

Estudos consistentes tratando sobre mononucleose infecciosa grave, encefalite pós varicela e meningoencefalite não foram encontrados na literatura. O uso de IGIV nestas patologias baseia-se unicamente na experiência clínica dos prescritores. Estas condições, juntamente com todas as outras não reconhecidas por agências regulatórias, como FDA, e não presentes nas bulas dos medicamentos, são consideradas de uso *off label*.

CONCLUSÃO

Neste estudo observou-se uma maior prevalência de uso do medicamento em Dengue Hemorrágica (24,5%), condição para a qual o uso de IGIV é considerado experimental pelo documento brasileiro e não está contemplada pelo documento internacional. Não existem evidências consistentes que comprove sua eficácia para esta patologia. A possibilidade de ocorrência do fenômeno ADE deve ser levada em consideração e há uma necessidade de mais Ensaios Clínicos nesta área.

Baseando-se no *Clinical Guidelines for Immunoglobulin Use*, observou-se que maioria das indicações (42,9%) são de uso prioritário, no entanto um percentual considerável (36,7%) não está contemplado no documento. Estudos consistentes que sirvam de base para o uso de IGIV em tais condições não foram encontrados na literatura.

A IGIV é um medicamento derivado do sangue, e portanto de difícil obtenção e com alto valor associado a sua fabricação. Seu uso deve ser embasado cientificamente e para tanto a existência de diretrizes nacionais é imperativa.

REFERÊNCIAS

- 1 - Silva PHS. A importância da garantia da qualidade e das boas práticas de fabricação na provisão do plasma como insumo para a indústria: uma contribuição no âmbito da política de sangue e hemoderivados [Monografia de conclusão do curso de especialização em vigilância sanitária]. Brasília: Fundação Oswaldo cruz, 2010.
- 2- Amorim Filho LM. Cenário mundial do fracionamento industrial de plasma e da produção de hemoderivados. *Divulgação em saúde para debate* 2013; 50: 93-101.
- 3 - Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Consulta Pública nº 36, de 20 de maio de 2004. Proposta de Resolução que aprova as Diretrizes para o uso de Imunoglobulinas. 2004.
- 4- Brasil. Resolução RDC nº 46 de 18 de maio de 2000. Normatiza os processos de produção e controle de qualidade, a aquisição e distribuição dos medicamentos hemoderivados para uso humano. 2000.
- 5- Centro de Gestão e Estudos Estratégicos. Termo de referência: hemoderivados; 2006.
- 6- Novelli JGN. Hemobrás e a busca da excelência na gestão. *Divulgação em saúde para debate* 2013; 50: 66-77.
- 7- Brasil. Constituição (1988). Constituição da República Federativa do Brasil. Brasília, DF: Senado; 1998.

- 8- Brasil. Lei nº 10.972, de 2 de dezembro de 2004. Autoriza o Poder Executivo a criar a empresa pública denominada Empresa Brasileira de Hemoderivados e Biotecnologia – Hemobrás e dá outras providências. Diário Oficial da União 2004; 03 dez.
- 9- Empresa Brasileira de Hemoderivados e Biotecnologia. Hemobrás: Nova Estratégia da Gestão e Decolagem da Fábrica: Gestão outubro de 2009 a outubro 2013. Brasília, 2013.
- 10- Karger. Human Immunoglobulins. Transfus Med Hemother 2009; 36: 449-59.
- 11- Clark P, et al. (Ed.). Clinical guidelines for immunoglobulin use – second edition update Scotland, Scotland: NHS; 2012.
- 12- Ministério da saúde. Portaria nº 2981 de 26 de novembro de 2009. Aprova o Componente Especializado da Assistência Farmacêutica. 2009.
- 13- Food and drug administration [homepage na internet]. USA [Atualizado em 06 out 2013; acesso em 20 out 2013]. Disponível em:
<http://www.fda.gov/BiologicsBloodVaccines/BloodBloodProducts/ApprovedProducts/LicensedProductsBLAs/FractionatedPlasmaProducts/ucm133691.htm>.
- 14- European medicines agency. Guideline on core SmPC for human normal immunoglobulin for intravenous administration (IVIg). London: European medicines agency; 2012.
- 15- Cadastro nacional de estabelecimentos de saúde [homepage na internet]. Brasil [Acesso em 28 out 2013]. Disponível em:
http://cnes.datasus.gov.br/Mod_Hospitalar.asp?VCo_Unidade=2507502400243.
- 16- Provan D, Stasi R, Newland AC, Blanchette VS, Bolton-Maggs P, Bussel JB, et al. International consensus report on the investigation and management of primary immune thrombocytopenia. Blood 2010; 115:168-186.
- 17- Alejandria MM, Lansang MAD, Dans LF, Mantaring JB. Intravenous immunoglobulin for treating sepsis, severe sepsis and septic shock. Cochrane Database Syst Ver 2013; 16.
- 18- Rodrigues AIS, Bravo AF, Marques RC. Avaliação da utilização da imunoglobulina humana inespecífica no centro hospitalar Leiria-Pombal, E. P. E. In: 5ª Semana APFH – XV Simpósio Nacional – Associação Portuguesa da Farmacêuticos Hospitalares; Portugal: Centro de Congressos do Estoril, 2012.
- 19 - Micromedex® 2.0. Poisindex ®Managements. Immune Globulin. Dosing & Indications [Acesso em: 12 fev. 2014]. Disponível em:
http://www.micromedexsolutions.com/micromedex2/librarian/ND_T/evidencexpert/ND_PR/evidencexpert/CS/23A3E7/ND_AppProduct/evidencexpert/DUPLICATIONSHIELDSYNC/1CDC3A/ND_PG/evidencexpert/ND_B/evidencexpert/ND_P/evidencexpert/PFActionId/evidencexpert.DisplayDrugpointDocument?docId=298670&contentSetId=100&title=Immune+Globulin&servicesTitle=Immune+Globulin&topicId=dosingAndIndicationsSection&subtopicId=adultDosingSection.

- 20- Mongkolsapaya J, Dejnirattisai W, Xu XN, Vasanawathana S, Tangthawornchaikul N, Chairunsri A, et al. Original antigenic sin and apoptosis in the pathogenesis of dengue hemorrhagic fever. *Nat Med* 2003; 9: 921-7.
- 21- Halstead SB. Dengue. *Lancet* 2007; 370: 1644-52.
- 22- Kurane I. Dengue hemorrhagic fever with special emphasis on immunopathogenesis. *Comp Immunol Microbiol Infect Dis* 2007; 30:329–40.
- 23- Dimaano EM, Saito M, Honda S, Miranda EA, Alonzo MT, Valerio MD, et al. Lack of efficacy of high-dose intravenous immunoglobulin treatment of severe thrombocytopenia in patient with secondary dengue virus infection. *Am J Trop Med Hyg* 2007; 77:1135-8.
- 24- Ministério da Saúde. Dengue: diagnóstico e manejo clínico: adulto e criança. Brasília: Ministério da Saúde; 2011.
- 25- Ascher DP, Laws HF, Hayes CG. The use of intravenous gammaglobulin in dengue fever, a case report. *J Trop Med* 1989; 20: 549–54.
- 26- Ostronoff M, Ostronoff F, Florêncio R, Florêncio M, Domingues MC, Calixto R, et al. Serious thrombocytopenia due to dengue hemorrhagic fever with high dosages of immunoglobulin. *Clin Infect Dis* 2003; 36:1623-4.
- 27- Rothman AL, Ennis FA. Immunopathogenesis of dengue hemorrhagic fever, *Virology* 1999; 257:1-6.
- 28- Oliveira RMB. Produção de imunoglobulina humana: nova aplicação terapêutica para o tratamento da dengue [dissertação de mestrado]. Recife: Universidade Federal de Pernambuco; 2012.
- 29- Carvalho BTC, Condino Neto A, Solé D, Rosário Filho NI. Consenso Brasileiro sobre o Uso de Imunoglobulina Humana em Pacientes com Imunodeficiências Primárias. *Rev bras alerg imunopatol* 2010; 33:104-16.
- 30- Momin SB. Review of Intravenous Immunoglobulin in the Treatment of Stevens-Johnson Syndrome and Toxic Epidermal Necrolysis. *J Clin Aesthet Dermatol* 2009; 2:51–58.
- 31- **Prins C, Vittorio C, Padilla RS, Hunziker T, Itin P, Förster J, et al. Effect of high-dose intravenous immunoglobulin therapy in Stevens-Johnson syndrome: a retrospective, multicenter study. *Dermatology* 2003; 207:96-99.**
- 32- Arlet JB, Huong DLT, Marinho A, Amoura Z, Wechsler B, Papo T, et al. Reactive haemophagocytic syndrome in adult-onset Still's disease: a report of six patients and a review of the literature. *Ann Rheum Dis* 2006; 65:1569-601.
- 33- **Karras A, Hermine O. Hemophagocytic syndrome. *Rev Med Interne* 2002; 23:768-78.**
- 34- Rodeghiero F, Stasi R, Gernsheimer T, Michel M, Provan D, Arnold DM, et al. Standardization of terminology, definitions and outcome in immune thrombocytopenic

purpura of adults and children: report from an international working group. *Blood* 2009; 133:2386-93.

ANEXO 1 – Comprovante de submissão do artigo

CSP_1218/14

Arquivos	Versão 1 [Resumo]
Seção	Artigo
Data de submissão	12 de Agosto de 2014
Título	Avaliação do uso de imunoglobulina poliespecífica intravenosa em um hospital geral do nordeste brasileiro
Título corrido	Avaliação do uso de imunoglobulina intravenosa em um hospital geral
Área de Concentração	Epidemiologia
Palavras-chave	Diretrizes, Medicamentos Hemoderivados, Imunoglobulina Intravenosa
Fonte de Financiamento	Nenhum
Conflito de Interesse	Nenhum
Condições éticas e legais	No caso de artigos que envolvem pesquisas com seres humanos, foram cumpridos os princípios contidos na Declaração de Helsinki, além de atendida a legislação específica do país no qual a pesquisa foi realizada. No caso de pesquisa envolvendo animais da fauna silvestre e/ou cobaias foram atendidas as legislações pertinentes.
Registro Ensaio Clínico	Nenhum
Sugestão de consultores	Nenhum
Autores	FLÁVIA PESSOA DE BELMONT FONSECA (UFPE - Universidade Federal de Pernambuco) <flavinhafam@hotmail.com> Anna Paola Bezerra e Silva (Universidade Federal da Paraíba) <apbs.trabalho@gmail.com> Ana Cristina Lima Leite (Universidade Federal de Pernambuco) <acilb2003@yahoo.com.br>
STATUS	Com Secretaria Editorial

ANEXO 2 – Parecer do Comitê de Ética



UNIVERSIDADE FEDERAL DA PARAIBA-UFPB
HOSPITAL UNIVERSITÁRIO LAURO WANDERLEY-HULW
COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA EM SERES HUMANOS-CEP

Nº 45/CEP-HULW

João Pessoa, 04 de dezembro de 2012.

AO(s): Diretores da Farmácia/HULW e DIAME/HULW

CARTA DE APROVAÇÃO/APRESENTAÇÃO PROJETO DE PESQUISA

O Comitê de Ética em Pesquisa em Seres Humanos do HULW/UFPB, de acordo com as Diretrizes estabelecidas na Resolução 196/96 e complementares do Conselho Nacional de Saúde, analisou e **APROVOU** em seus aspectos éticos e metodológicos o projeto de pesquisa:

TÍTULO: Avaliação do uso de imunoglobulinas poliespecíficas em um Hospital Geral

CERTIFICADO DE ACEITE E APRECIÇÃO ÉTICA – CAAE: 09291812.2.0000.5183

PESQUISADORA(responsável): Flávia Pessoa de Belmont.

População (amostra): Prescrições médicas(Farmácia)e prontuários (Diame)

Finalidade: Mestrado/UFPB

PERÍODO DA COLETA DOS DADOS: 2012/2013

Local: FARMÁCIA e DIAME

Data da Aprovação: 27/11/2012.

Comitê de Ética em Pesquisa
Hospital Universitário Lauro Wanderley
Universidade Federal da Paraíba

Solicitamos o apoio da equipe deste Serviço para assegurar o desenvolvimento da pesquisa

Informamos que qualquer alteração do Projeto, dificuldades, assim como os eventos adversos deverão ser comunicados a este Comitê de Ética em Pesquisa através do Pesquisador responsável e/ou chefe do setor.

Lembramos que prontuários/documentos não devem ser retirados do setor e/ou âmbito do hospital para fins de pesquisa.

Atenciosamente


Iaponira Cortez Costa de Oliveira
Coordenadora do Comitê de Ética em Pesquisa

Profª Drª Iaponira Cortez Costa de Oliveira
Coordenadora Comitê de Ética em Pesquisa

Hospital Universitário Lauro Wanderley - HULW - 4º andar, Complexo I - Cidade Universitária
Bairro: Castelo Branco-CEP: 59085-900 João Pessoa-PB - FAX (083) 32161522 CNPJ: 34066477/007-86
Telefone: (083) 3216-7964 - E-mail: comitedeticap@hulw.ufpb.br
Horário: Expediente (ao público): 7:00 às 16 horas.