

## Perfil de uso de Imunoglobulina Humana Intravenosa em um hospital universitário no Rio de Janeiro

Bárbara da Silva FERNANDES<sup>1</sup> , Cesar Augusto TEIXEIRA<sup>2</sup> 

<sup>1</sup>Programa de Residência Integrada Multiprofissional em Saúde com ênfase em Clínica Médica no Hospital Universitário Clementino Fraga Filho, Universidade Federal do Rio de Janeiro, Rio de Janeiro, Brasil; <sup>2</sup>Serviço de Farmácia do Hospital Universitário Clementino Fraga Filho, Universidade Federal do Rio de Janeiro, Rio de Janeiro, Brasil

Autor correspondente: Fernandes BS, barbara.fern16@gmail.com

Submetido em: 14-01-2022 Reapresentado em: 06-04-2022 Aceito em: 11-04-2022

Revisão por pares: revisor cego e Maely Peçanha Favero Retto

### Resumo

**Objetivo:** Traçar o perfil de utilização de Imunoglobulina Humana Intravenosa e avaliar seu uso racional comparando com as indicações contempladas pelo CEAF/MS e dados disponíveis na literatura. **Métodos:** estudo descritivo retrospectivo realizado em um hospital universitário do Rio de Janeiro através de análise de prescrições de pacientes internados em uso de IgIV no período de janeiro de 2014 a junho de 2019. Os dados coletados incluíram idade, sexo, indicação pelo CID-10, número de ciclos, previsibilidade do uso (situação na qual a internação é agendada prevendo o uso de IgIV) e recurso financeiro mobilizado no período. **Resultados:** A amostra consistiu em 199 ciclos de utilização referentes a 138 pacientes, o grupo de CID-10 com maior número de indicações foi G00-G99 (doenças do sistema nervoso) (66 ciclos; 33.2%) e M00-M99 (doenças do sistema osteomuscular e tecido conjuntivo) (57 ciclos; 28,6%), seguido por D50-D89 (doenças do sangue e órgãos hematopoéticos e alguns transtornos imunitários) (43 ciclos; 21.6%). No geral, 36,2% (72 ciclos) das indicações foram para doenças que são contempladas para atendimento pelo CEAF/MS e houve uma ocorrência de 30,2% (60 ciclos) de previsibilidade de uso. Quanto à série histórica, há certa constância na frequência de quase todas as indicações, salvo um crescimento expressivo da frequência de tratamentos para indicações clínicas reumatológicas e dermatológicas a partir de 2016. Neste período, apenas um ciclo foi fornecido pelo CEAF/MS, os demais foram financiados pelo hospital com recursos próprios, o que representou uma média anual de 7,3% em relação aos gastos da instituição com medicamentos. **Conclusão:** o estudo revelou um alto percentual de uso em indicações não contempladas pelos protocolos nacionais, as indicações relativas a doenças de pele e tecido subcutâneo, seguido pelas doenças do sistema osteomuscular e tecido conjuntivo, foram os grupos que apresentaram maior percentual de indicação sem cobertura do CEAF/MS. Estudos mais robustos são necessários para fundamentar o uso de IgIV nessas situações, especialmente devido a seu alto custo e potencial impacto orçamentário. É importante que as instituições se mobilizem para desenvolver estratégias de promoção do uso racional, em especial através da Comissão de Farmácia e Terapêutica e serviços de Farmácia Clínica.

**Palavras-chave:** Imunoglobulinas Intravenosas; Uso de Medicamentos; Assistência Farmacêutica; Serviço de Farmácia Hospitalar; Financiamento da Assistência à Saúde.

### Intravenous Human Immunoglobulin usage profile in a university hospital in Rio de Janeiro

### Abstract

**Objective:** Identify the IVIg indication profile, the rational use according to the indications contemplated by the CEAF/MS and data available in literature. **Methods:** a retrospective descriptive study was carried out at a University Hospital in Rio de Janeiro through the analysis of prescriptions of IVIg. Electronic medical records of inpatients were evaluated between January 2014 and June 2019. Data collected included age, sex, ICD-10 indication, number of cycles, predictability of use (situation in which the hospitalization is scheduled predicting the use of IVIg) and the financial resources mobilized. **Results:** The sample consisted of 199 cycles of use referring to 138 patients, the ICD-10 group with the highest number of indications was G00-G99 (diseases of the nervous system) (66 cycles; 33.2%) and M00-M99 (diseases of the musculoskeletal system and tissue connective tissue) (57 cycles; 28.6%), followed by D50-D89 (diseases of the blood and hematopoietic organs and some immune disorders) (43 cycles; 21.6%). Overall, 36.2% (72 cycles) of the indications were for diseases that are covered by CEAF/MS and there was an occurrence of 30.2% (60 cycles) of predictability of use at the time of hospitalization. About the historical series, there is some consistency in the frequency of almost all indications, except for expressive growth in the frequency of treatments for rheumatological and dermatological conditions. During the evaluated period, only one cycle was provided by CEAF/MS, in the other cases, the hospital paid for the cost of all treatments using its own resources, which represented an annual average of 7.3% of all the institution's expenditure on medicines. **Conclusion:** the study showed a high percentage of use in indications not covered by national protocols. Indications related to skin and subcutaneous tissue diseases, followed by diseases of the musculoskeletal system and connective tissue, were the groups that had the highest percentage of indication without CEAF/MS coverage. More robust studies are needed to support the use of IVIg in these situations, especially given its high cost and potential budgetary impact. It is important that institutions mobilize themselves to develop strategies to promote rational use, especially through the Pharmacy and Therapeutics Commission and Clinical Pharmacy services.

**Key words:** Immunoglobulins; Drug Utilization; Pharmaceutical Services; Pharmacy Service; Healthcare Financing



## Introdução

A Imunoglobulina Humana Intravenosa (IgIV) é um medicamento que vem apresentando uma tendência de uso crescente e preocupante a nível global devido à escassez de matéria-prima, alto valor agregado do produto e aplicações *off-label*<sup>1-3</sup>. Seu uso clínico se iniciou em 1939, quando Cohn e colaboradores desenvolveram, na Universidade de Harvard, um método de fracionamento do plasma com etanol capaz de separar as proteínas plasmáticas em frações estáveis, uma delas rica em anticorpos com efeito protetor contra algumas doenças infecciosas e muito útil no tratamento de imunodeficiências primárias<sup>4</sup>. Em 1981, Imbach e colaboradores observaram que a infusão de IgIV em altas doses aumentava os títulos de plaquetas em pacientes com púrpura trombocitopênica autoimune<sup>5</sup>. A partir dessa descoberta, seu uso se expandiu e desde então vem sendo aplicado a uma variedade de condições inflamatórias e autoimunes em todo o mundo, apesar de possuir indicações terapêuticas formais para um número limitado de doenças<sup>6</sup>.

Atualmente, a IgIV representa, em volume de uso, a principal classe de anticorpos terapêuticos. Trata-se de um *pool* de anticorpos inespecíficos produzidos a partir de milhares de doadores, composto por no mínimo 90% de Imunoglobulina G (IgG)<sup>7-8</sup>. O conteúdo de IgG nestas formulações é formado por anticorpos direcionados aos antígenos exógenos aos quais os doadores foram expostos ao longo da vida, além de anticorpos naturais anti-idiotípicos capazes de neutralizar autoanticorpos<sup>8-9</sup>. Seu modo de ação é complexo podendo ter caráter tanto repositivo, especialmente nas imunodeficiências primárias, quanto imunomodulador. Este último abrange a regulação da expressão e função dos receptores Fc, interferência na ativação do sistema complemento e na rede de citocinas, modulação das funções de ativação, diferenciação e efectora de células T e B, além de outros prováveis mecanismos<sup>3,6</sup>. Dada a heterogeneidade das condições clínicas que respondem à IgIV, como Púrpura trombocitopênica, Miastenia gravis, Síndrome de Guillain-Barré, é provável que diferentes vias específicas de cada doença mediem a eficácia clínica deste agente<sup>8</sup>.

No contexto do Sistema Único de Saúde (SUS) brasileiro, a IgIV faz parte do Componente Especializado da Assistência Farmacêutica (CEAF), desenvolvido para atender o tratamento de doenças crônicas e/ou raras, regulamentado pela Portaria Nº1554 de 30 de julho de 2013, sendo uma estratégia de acesso cujas linhas de cuidado estão definidas em Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas (PCDT) publicados pelo Ministério da Saúde (MS)<sup>10</sup>. Ao todo, é preconizada a cobertura de tratamento com IgIV para 51 códigos da Classificação Internacional de Doenças (CID) de diferentes grupos via CEAF (Anexo 1- Material Suplementar)<sup>11</sup>.

Através da Superintendência de Assistência Farmacêutica e Insumos Estratégicos (SAFIE), que gerencia a distribuição dos medicamentos do CEAF em nível estadual, foi pactuado o fornecimento de IgIV para usuários do SUS internados que atendam aos critérios estabelecidos nos PCDTs, objetivando a garantia do acesso e o equilíbrio orçamentário entre os entes<sup>12</sup>.

Neste sentido, o presente estudo pretende conhecer o perfil de indicação de IgIV em um hospital universitário localizado na cidade do Rio de Janeiro, suscitando discussões sobre a racionalidade do uso de acordo com as indicações contempladas pelo CEAF/MS e dados disponíveis na literatura.

## Métodos

Trata-se de um estudo descritivo retrospectivo realizado em um hospital universitário localizado na cidade do Rio de Janeiro. Trata-se de um hospital geral terciário de grande porte voltado à assistência de média e alta complexidade. Possui cerca de 280 leitos, reconhecido como um centro de excelência em ensino, pesquisa e extensão, com diversas especialidades como neurologia, reumatologia, hematologia, cardiologia, clínica médica, entre outras.

A coleta de dados ocorreu através da análise de prontuários eletrônicos de pacientes que passaram por internação hospitalar no período de 01 de janeiro de 2014 a 30 de junho de 2019 e utilizaram IgIV na apresentação de frasco de 5,0g (100mg/mL) e 2,5g (50mg/mL).

Foram coletados do prontuário eletrônico próprio da instituição os dados referentes à idade, sexo, indicação pelo CID-10, número de ciclos, previsibilidade do uso. Esses dados foram agrupados por ano e também por grupo de CID-10 em planilha Excel para análise. Foi utilizada a média, e desvio padrão para os dados coletados. Não foram realizados outros tratamentos estatísticos em virtude do caráter exploratório do estudo.

A informação antecipada sobre a necessidade de tratamento com IgIV tem impactos operacionais importantes para a agilidade de tramitação das solicitações ao CEAF/MS, que exige uma série de requisitos, desonerando as instituições de mobilizarem seus recursos em situações onde o ônus não se destina a elas. Para um conjunto de condições clínicas, em especial as Imunodeficiências Primárias, cujo tratamento com IgIV tem caráter essencialmente repositivo, é previsto uma periodicidade de uso, enquanto outras se dão apenas em circunstâncias agudas ou em crises de exacerbação como Miastenia gravis e Síndrome de Guillain-Barré e, portanto, a demanda é imprevisível<sup>4,13</sup>. Para avaliar a frequência deste tipo de situação, foi estimada a previsibilidade do tratamento no momento da internação hospitalar através da leitura da primeira evolução de admissão hospitalar do paciente realizada no prontuário eletrônico. Tais evoluções de admissão frequentemente incluem um tópico que descreve o “motivo da internação”, a partir da leitura foi então identificado se havia descrito de forma explícita que a finalidade da internação em questão era especificamente a farmacoterapia com IgIV.

Adicionalmente, foram obtidos pelo sistema eletrônico institucional de gestão de estoques, a cada ano estudado, dados referentes ao valor total gasto com medicamentos, valor total gasto com IgIV e os itens que lideraram a ordenação da curva de consumo ABC com o objetivo de avaliar a representatividade dos gastos com IgIV para a instituição.

Foram excluídos da análise os pacientes cujos prontuários eletrônicos não apresentavam registrados a indicação clara do uso e/ou o CID referente ao diagnóstico.

Como um único paciente poderia ter feito uso mais de uma vez e assim acabar distorcendo a frequência de cada CID, foram trabalhadas 2 unidades de análise diferentes: um grupo composto pelo número de pacientes contados uma única vez, independente se fizeram mais de um ciclo de uso no período avaliado; e outro denominado “ciclos” que poderia incluir repetições de uso pelo mesmo paciente dentro do período estudado. Por “ciclo” considerou-se a utilização do esquema terapêutico completo, cuja administração das doses se distribui entre 2 e 5 dias, a depender da indicação clínica.

O presente estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa (CAAE 16312419.2.0000.5257).



## Resultados

A amostra inicial foi composta por 229 ciclos de utilização de IgIV no período de janeiro de 2014 a junho de 2019. Deste total, 30 (13,1%) foram excluídos por ausência do registro claro da indicação de uso e/ou CID referente ao diagnóstico no prontuário. Dessa forma, restaram 199 ciclos, sendo este número referente a 138 pacientes (**tabela 1**). Dentre o total de pacientes, 30 destes realizaram mais de um ciclo de tratamento com IgIV cada, com a quantidade de repetições variando entre 2 até o máximo de 9. A população total foi caracterizada por 63% usuários do sexo feminino com média de idade de 41 anos ( $\pm 17$  anos) e 37% usuários do sexo masculino com média de idade de 47 anos ( $\pm 18$  anos), revelando uma distribuição heterogênea de usuários.

Observando a tabela 1, percebe-se uma tendência de aumento de consumo ao longo dos anos, com uma discreta queda em 2018, mas

que logo em seguida, em apenas 6 meses de 2019, já corresponde a 95% do ano anterior, com número de ciclos igualado. Estes dados corroboram com dados descritos na literatura que apontam tendência crescente de consumo a nível mundial<sup>1-3</sup>. Curiosamente, o número de ciclos vem sofrendo um aumento mais expressivo em relação ao número de pacientes, indicando um perfil repetitivo de uso pelos mesmos pacientes. Excetuando-se no ano de 2014, em todos os demais anos, a IgIV ocupou a primeira posição da curva ABC da instituição, representando uma média de 7,3% de todo custo hospitalar com medicamentos, cuja lista de medicamentos selecionados em outubro de 2021 era composta de 472 itens. Neste período, apenas um paciente recebeu tratamento via SAFIE para o equivalente a um ciclo cuja indicação foi Síndrome de Guillain-Barré (CID61.0), nos demais casos, o hospital arcou com o custo de todos os tratamentos utilizando recursos próprios.

**Tabela 1.** Características anuais do consumo de IgIV entre 2014 e junho de 2019.

Ano	Nº de pacientes	Nº de ciclos	Quantidade de IgIV (g)	Representatividade em relação aos gastos totais da Instituição com medicamentos (%)	Posição na curva ABC
2014	20	25	3467,5	6	2º
2015	19	28	3387,5	5,7	1º
2016	32	38	4285	6,6	1º
2017	28	38	4765	7,2	1º
2018	16	35	4640	7,4	1º
2019	23	35	4397,5	10,9	1º
Total	138	199	24942,5	7,3	-

É possível observar que as indicações de uso de IgIV por CID-10 se concentram em 3 principais grupos (**tabela 2**): G00-G99 (Doenças do sistema nervoso), M00-M99 (Doenças do sistema osteomuscular e tecido conjuntivo) e D50-D89 (Doenças do sangue e órgãos hematopoiéticos e alguns transtornos imunitários). Juntos, estes três grupos respondem por mais de 90% do consumo no período analisado.

Uma característica observada foi a elevada ocorrência de repetição de pacientes dentro de determinados grupos, isto é, o mesmo paciente reinternado sucessivas vezes para repetidos ciclos de terapia com IgIV, sinalizando um padrão de uso contínuo para tratamento de condições crônicas. No grupo de doenças da pele,

foi onde este fenômeno foi mais observado, apenas 4 pacientes foram responsáveis por 25 ciclos (12,6%), isto significa que a média de usos por pacientes para este grupo de indicações foi de 6,2 ciclos no período, atingindo o máximo de 9 ciclos (4,5%) em um único paciente para a indicação de Epidermólise bolhosa adquirida (L12.3). Esse dado possui o agravante de nenhuma das indicações que fizeram parte do grupo serem passíveis de atendimento pelo CEAF/MS e, conforme reforçado pelo dado descrito no próximo parágrafo, sinaliza para um uso *off-label* planejado nesse cenário. Esta razão ciclo/paciente foi de 1,4 para os grupos de doenças neurológicas e hematológicas, 1,2 para as doenças reumatológicas e se manteve 1 (um) para as demais indicações.

**Tabela 2.** Distribuição geral e programada de indicações para tratamento com IgIV entre janeiro de 2014 a junho de 2019 por grupo de CID-10

Grupo CID-10	Título	Nº de pacientes	Nº de ciclos	Ciclos programados
G00-G99	Doenças do sistema nervoso	48 (34,8%)	66 (33,2%)	27 (40,9%)
M00-M99	Doenças do sistema osteomuscular e tecido conjuntivo	48 (34,8%)	57 (28,6%)	2 (3,5%)
D50-D89	Doenças do sangue e órgãos hematopoiéticos e alguns transtornos imunitários	30 (21,7%)	43 (21,6%)	10 (23,3%)
L00-L99	Doenças da pele e do tecido subcutâneo	4 (2,9%)	25 (12,6%)	20 (80%)
A00-B99	Doenças infecciosas e parasitárias	4 (2,9%)	4 (2%)	0 (0%)
C00-D48	Neoplasias	1 (0,7%)	1 (0,5%)	0 (0%)
J00-J99	Doenças do aparelho respiratório	1 (0,7%)	1 (0,5%)	0 (0%)
O00-O99	Gravidez, parto e puerpério	1 (0,7%)	1 (0,5%)	0 (0%)
Z00-Z99	Fatores que influenciam o estado de saúde e o contato com os serviços de saúde	1 (0,7%)	1 (0,5%)	1 (100%)
Total		138	199	60 (30,2%)

Adicionalmente, foi observado um considerável percentual de programação antecipada de uso (30,2%), ou seja, pacientes clinicamente estáveis, com plano terapêutico definido, internando programadamente como data marcada para a utilização de IgIV. O maior percentual de programação foi para as indicações dermatológicas (80%), reforçando o cenário descrito acima, seguido pelas neurológicas (40,9%) e hematológicas (23,3%).

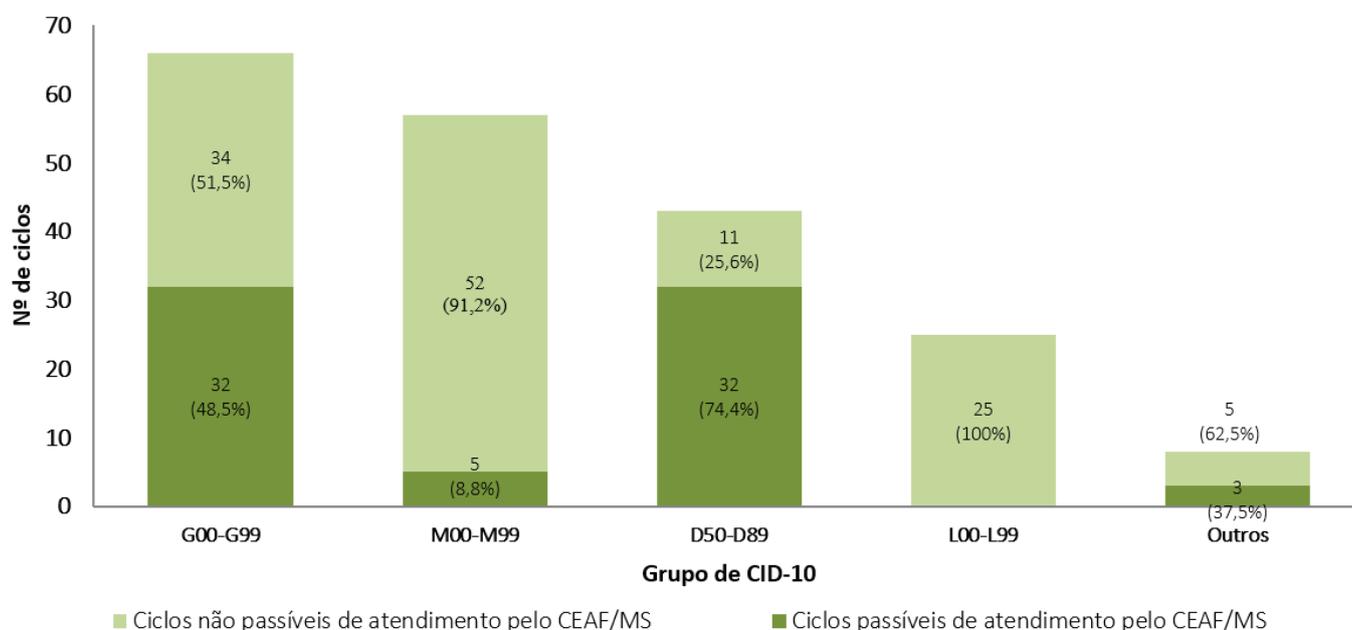
Quando considerada as doenças específicas que são contempladas para atendimento pelo CEAF/MS, foi evidenciado que 74,4% das indicações dentro do grupo de doenças do sangue são atendidas; já no grupo de doenças do sistema nervoso essa proporção cai para próximo da metade (48,5%), enquanto se reduz a 8,8% no grupo de doenças do sistema osteomuscular e tecido conjuntivo, chegando a ser nulo para o grupo de doenças da pele (**figura 1**). De modo geral, 36,2% das indicações no período foram para doenças passíveis de serem atendidas pelo CEAF/MS. Os três CID-10 mais frequentes no período estudado foram Lúpus Eritematoso Sistêmico com comprometimento de outros órgãos e sistemas (CID M32.1; 32 ciclos; 16,1% - *não coberto pelo CEAF/MS*), Púrpura Trombocitopênica Idiopática (CID D69.3; 24 ciclos; 12,1%) e Miastenia Gravis (G70.0; 22 ciclos; 11,1%), os dois últimos previstos em PCDTs e atendidos pelo CEAF/MS. A apresentação completa desses dados por CID-10 específico pode ser visualizada na **tabela 3**.

Para avaliar se o perfil de indicações se alterou ao longo dos anos, foi analisada a distribuição temporal dos principais grupos de CID-10 através de uma série histórica anual (**figura**

**2**). Observou-se que o perfil de indicações neurológicas (G00-G99) não oscilou consideravelmente, tendo uma pequena queda em 2018 e voltando a se aproximar da sua própria média em 2019, mantendo, portanto, um padrão contínuo. As indicações hematológicas (D50-D89) tiveram um aumento em 2016, mas acabaram se mostrando um pico isolado sem grandes repercussões. No entanto, as indicações reumatológicas (M00-M99) tiveram uma curva de ascensão de 2014 até o ano de 2017, apresentando uma queda em 2018 e voltando a crescer em 2019. Grande destaque vai mais uma vez para as indicações dermatológicas (L00-L99) que tinham uma participação bastante discreta até 2018 quando então ganharam expressão, respondendo pela maior parte das prescrições deste ano. Como visto anteriormente, este dado não se justifica por um aumento de demanda relacionado a maior número de pacientes atendidos, mas sim por um uso contínuo por alguns pacientes específicos.

Ressalta-se que os números de 2019 são referentes apenas a 6 meses, de janeiro a junho, corroborando mais uma vez a tendência crescente de consumo, que evidencia uma necessidade iminente de debate em torno do assunto. Este ano, 2019, não pôde ser inteiramente avaliado, pois logo em seguida a instituição passou um forte período de desabastecimento que atingiu a escala global devido a dificuldades na obtenção de matéria-prima e aumento dos preços<sup>14</sup>.

**Figura 1.** Distribuição de ciclos de IgIV por grupo de CID-10 segregados por diagnósticos passíveis de atendimento pelo CEAF/MS entre 01 de janeiro de 2014 a 30 de junho de 2019.



Legendas: G00-G99- Doenças do sistema nervoso; M00-M99- Doenças do sistema osteomuscular e tecido conjuntivo; D50-D89- Doenças do sangue e órgãos hematopoiéticos e alguns transtornos imunitários; L00-L99- Doenças da pele e do tecido subcutâneo.

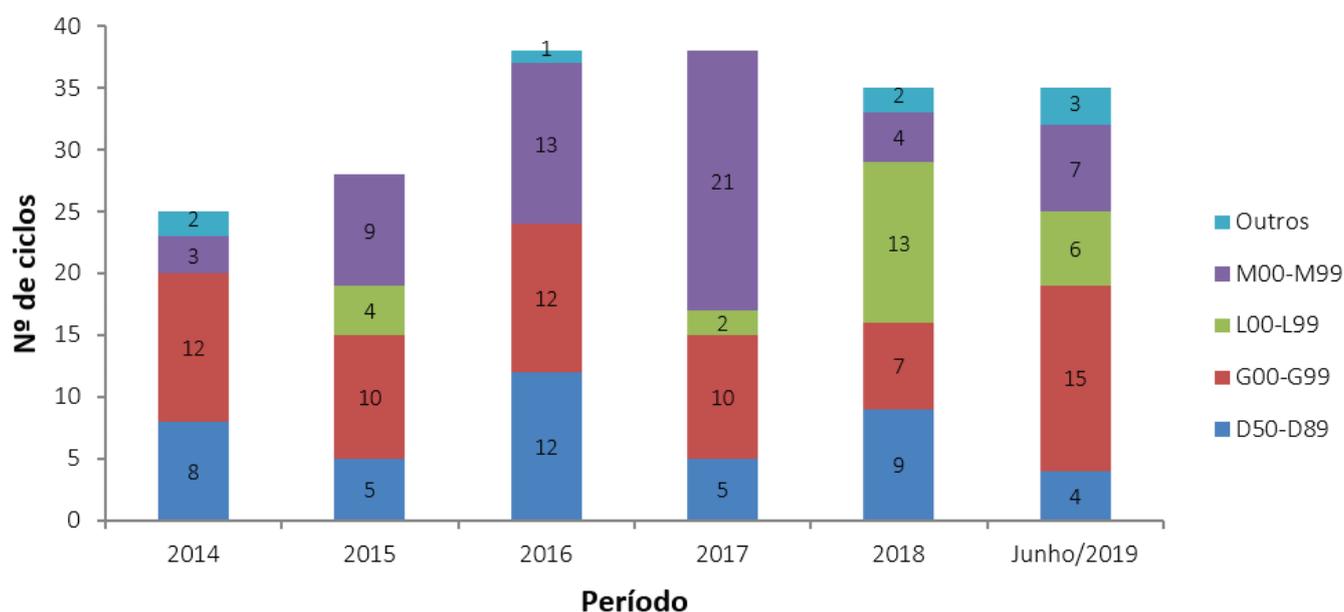
**Tabela 3.** Distribuição das indicações de tratamento com IgIV detalhada por categoria ou subcategoria de CID-10 entre Janeiro de 2014 a Junho de 2019.

Categoria ou Subcategoria (CID-10) <sup>1</sup>	Pacientes	Ciclos	Doença
A83	1 (0,7%)	1 (0,5%)	Encefalite por vírus transmitidos por mosquitos
B00	1 (0,7%)	1 (0,5%)	Infecções pelo vírus do herpes (herpes simples)
B24 <sup>2</sup>	2 (1,4%)	2 (1%)	Doença pelo vírus da imunodeficiência humana [HIV] não especificada
C91.1	1 (0,7%)	1 (0,5%)	Leucemia linfocítica crônica
D57.0	2 (1,4%)	3 (1,5%)	Anemia falciforme com crise
D59.1 <sup>2</sup>	2 (1,4%)	4 (2%)	Outras anemias hemolíticas auto-imunes
D69.0	1 (0,7%)	1 (0,5%)	Púrpura de Henoch-Schönlein
D69.3 <sup>2</sup>	16 (11,6%)	24 (12,1%)	Púrpura trombocitopênica idiopática
D69.5	1 (0,7%)	1 (0,5%)	Trombocitopenia secundária
D69.6	3 (2,2%)	3 (1,5%)	Trombocitopenia não especificada
D76.2	2 (1,4%)	2 (1%)	Síndrome hematofagocítica associada à infecção
D80.8 <sup>2</sup>	2 (1,4%)	4 (2%)	Imunodeficiência não especificada com predominância de defeitos de anticorpos
D89.1	1 (0,7%)	1 (0,5%)	Crioglobulinemia
G04.8	1 (0,7%)	1 (0,5%)	Outras encefalites, mielites e encefalomielites
G04.9	1 (0,7%)	2 (1%)	Encefalite, mielite e encefalomielite não especificada
G05.8	1 (0,7%)	1 (0,5%)	Encefalite, mielite e encefalomielite em outras doenças classificadas em outra parte
G11	1 (0,7%)	1 (0,5%)	Ataxia hereditária
G11.2	3 (2,2%)	4 (2%)	Ataxia cerebelar de início tardio
G13.0	1 (0,7%)	1 (0,5%)	Neuromiopia e neuropatia paraneoplásicas
G25.8	2 (1,4%)	5 (2,5%)	Outras doenças extrapiramidais e transtornos dos movimentos, especificados
G35	1 (0,7%)	1 (0,5%)	Esclerose múltipla
G40.3	1 (0,7%)	1 (0,5%)	Epilepsia e síndromes epiléticas generalizadas idiopáticas
G58.7	1 (0,7%)	1 (0,5%)	Mononeurite múltipla
G61	1 (0,7%)	1 (0,5%)	Polineuropatia inflamatória
G61.0 <sup>2</sup>	9 (6,2%)	10 (5%)	Síndrome de Guillain-Barré
G61.8	5 (3,6%)	7 (3,5%)	Outras polineuropatias inflamatórias
G61.9	3 (2,2%)	3 (1,5%)	Polineuropatia inflamatória não especificada
G62.8	1 (0,7%)	2 (1%)	Outras polineuropatias especificadas
G62.9	2 (1,4%)	2 (1%)	Polineuropatia não especificada
G70.0 <sup>2</sup>	13 (9,4%)	22 (11,1%)	Miastenia gravis
G71.1	1 (0,7%)	1 (0,5%)	Transtornos miotônicos
J99.1	1 (0,7%)	1 (0,5%)	Transtornos respiratórios no lúpus eritematoso sistêmico
L10.0	1 (0,7%)	8 (4%)	Pênfigo vulgar
L10.2	2 (1,4%)	8 (4%)	Pênfigo foliáceo
L12.3	1 (0,7%)	9 (4,5%)	Epidermólise bolhosa adquirida
M06.1	1 (0,7%)	2 (1%)	Doença de Still do adulto
M31	1 (0,7%)	1 (0,5%)	Outras vasculopatias necrosantes
M32	6 (4,3%)	6 (3%)	Lúpus eritematoso disseminado (sistêmico)
M32.0	1 (0,7%)	1 (0,5%)	Lúpus eritematoso sistêmico induzido por drogas
M32.1	25 (18,1)	32 (16,1%)	Lúpus eritematoso sistêmico com comprometimento de outros órgãos e sistemas
M32.9	2 (1,4%)	2 (1%)	Lúpus eritematoso sistêmico não especificado
M33	2 (1,4%)	2 (1%)	Dermatopoliomiosite
M33.0 <sup>2</sup>	2 (1,4%)	2 (1%)	Dermatomiosite juvenil
M33.2 <sup>2</sup>	2 (1,4%)	3 (1,5%)	Polimiosite
M35.0	2 (1,4%)	2 (1%)	Síndrome de Sjögren
M35.1	1 (0,7%)	1 (0,5%)	Outras síndromes superpostas
M35.2	2 (1,4%)	2 (1%)	Doença de Behçet
M79.3	1 (0,7%)	1 (0,5%)	Paniculite não especificada
O99.1	1 (0,7%)	1 (0,5%)	Outras doenças do sangue e dos órgãos hematopoiéticos e alguns transtornos que comprometem o sistema imunológico, complicando a gravidez, o parto e o puerpério
Z94.0 <sup>2</sup>	1 (0,7%)	1 (0,5%)	Rim transplantado
Total	138 (100%)	199 (100%)	

<sup>1</sup>Utilizado o maior grau de detalhamento disponível em prontuário.

<sup>2</sup>CIDs atendidos pelo CEAF/MS.

**Figura 2.** Distribuição anual dos principais grupos de CIDs que receberam tratamento com IgIV.



Legenda: D50-D89- Doenças do sangue e órgãos hematopoiéticos e alguns transtornos imunitários; G00-G99- Doenças do sistema nervoso; L00-L99- Doenças da pele e do tecido subcutâneo; M00-M99- Doenças do sistema osteomuscular e tecido conjuntivo.

## Discussão

Em um cenário aonde o direito à saúde vinha sendo interpretado como a obrigação de atender qualquer demanda existente, sem considerar a racionalidade terapêutica e a sustentabilidade do sistema, foi promulgada a Lei nº 12.401 que altera a Lei nº 8080/1990, base normativa do SUS, e dispõe sobre a assistência terapêutica e a incorporação de tecnologias em saúde no âmbito do SUS<sup>15-16</sup>. Esta lei instituiu a Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS (CONITEC) que passou a assessorar o MS, entre outras competências, na elaboração e alteração de PCDTs<sup>17-19</sup>.

É preciso cautela ao supor que um uso não protocolado é um uso irracional, já que nem para todas as condições há um PCDT correspondente e pode existir uma janela de tempo para atualizações, além da influência dos acordos de financiamento. No presente estudo, esta situação pode ser ilustrada pelas polineuropatias desmielinizantes inflamatórias crônicas, que representaram 3,5% dos ciclos realizados no hospital no período estudado. A IgIV é prevista como tratamento bem estabelecido para este tipo de patologia<sup>20-23</sup> e está inclusa nas indicações aprovadas pelas agências regulatórias americana<sup>24</sup> e europeia<sup>25</sup>. Em 2019, a Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) aprovou a inclusão desta indicação em bula<sup>26</sup>. Esta situação pode representar uma agenda ainda inconclusa da CONITEC em relação à elaboração de PCDTs, dada a gama de evidências disponíveis.

O Lúpus Eritematoso Sistêmico com comprometimento de outros órgãos e sistemas (CID M32.1) foi a indicação mais frequente no período estudado, representando 16,1% dos ciclos realizados. Para esta indicação, ainda não há evidências robustas e consenso

da eficácia do tratamento com IgIV, os dados disponíveis que sinalizam esse uso são de estudos não-controlados, com um número pequeno de participantes<sup>2,9,27-28</sup>.

Pela instituição possuir um caráter de ensino e pesquisa, ser referência para casos raros de inúmeras patologias e contar com um corpo clínico de especialistas na fronteira do conhecimento, algumas situações de uso não abordadas por PCDTs poderiam ser esperadas, no entanto, os resultados revelaram um percentual consideravelmente alto (63,8%) de uso em indicações não contempladas pelos protocolos nacionais.

Um estudo de utilização de IgIV brasileiro apontou que menos de 25% das prescrições da instituição onde o estudo foi realizado, em Porto Alegre, foram direcionadas a diagnósticos contemplados pelos protocolos nacionais. Em estudos de utilização internacionais, foi apurado que, quando utilizadas diretrizes locais como base, as indicações aprovadas representaram de 31 a 75%<sup>29</sup>. No presente trabalho valor de 36,2%, o qual está próximo ao limite inferior das estatísticas descritas, com a particularidade de expressiva demanda para indicações reumatológicas e dermatológicas.

Estudos de outros países relatam que as indicações mais frequentes são as neurológicas, hematológicas e as imunodeficiências primárias, sendo parte considerável para indicações sem suporte científico adequado<sup>30-34</sup>. No presente trabalho, as indicações neurológicas lideraram em primeira e as hematológicas ocuparam a terceira posição. Não houve casos de imunodeficiências primárias, provavelmente pelo fluxo de dispensação a nível ambulatorial estabelecido pela Farmácia Estadual de Medicamentos Especiais (RIOFARMES), que contempla tais condições e exige os pacientes da necessidade de internação hospitalar<sup>18</sup>.

A ocupação do segundo e quarto lugar, respectivamente, pelas indicações relativas a doenças do sistema osteomuscular e tecido conjuntivo e doenças de pele e tecido subcutâneo destoa dos achados na literatura e são justamente os dois grupos com maior percentual de indicação sem cobertura do CEAF/MS (91,2% e 100%).

Analisando a série histórica dos ciclos no período estudado para entender melhor este perfil, observou-se que houve certa constância na frequência de quase todas as indicações de uso. No entanto, a partir de 2016 com um pico em 2017, pode ser observado um crescimento expressivo da frequência de tratamentos com IgIV para essas indicações clínicas reumatológicas e dermatológicas, especialmente para as indicações que pertencem à categoria de Lúpus Eritematoso Disseminado (sistêmico) (M32; 41 ciclos acumulados; 20,6%).

Este perfil poderia ser explicado por diferenças no padrão prescritivo, pela possibilidade de neste período ter sido divulgado algum achado, não identificada em nossa pesquisa, que encorajou o uso, ou, ainda, pode ter ocorrido um aumento atípico de casos de pacientes de lúpus refratário no período que distorceu a média. O escopo exploratório deste trabalho não incluiu a análise exaustiva destas subpopulações de pacientes, portanto, a metodologia empregada não permite estabelecer estas correlações de forma precisa.

O mesmo já não pode ser especulado para as indicações dermatológicas, uma vez que foi observado neste grupo uma característica singular na qual um número pequeno de 4 pacientes (3,5%) realizaram 25 ciclos (12,6%), isto representa uma média de 6,2 ciclos por paciente, chegando um único paciente a usar 9 vezes para Epidermólise bolhosa adquirida (CID L12.3) (máximo de vezes registrado por paciente). Ou seja, há um perfil de uso crônico, o que é ratificado pelo dado de 80% dos ciclos neste grupo terem sido previamente programados, revelando uma necessidade imprescindível de debate e alinhamento com o corpo clínico.

Parte importante dos ciclos se enquadrou nesta situação, onde as admissões hospitalares para uso de IgIV ocorreram de forma programada (60 ciclos; 30,2%). Diferentemente das situações de urgência clínica, estas informações são bastante relevantes para realizar, com a devida cautela necessária, a avaliação da racionalidade da indicação e programar as devidas aquisições cabíveis. Isto é válido especialmente quando considerado que, durante o período avaliado, o hospital só recebeu fornecimento via SAFIE de um paciente para o equivalente a um ciclo cuja indicação foi Síndrome de Guillain-Barré (CID G61.0). Para todas as demais situações, o hospital forneceu todos os tratamentos a partir de recursos próprios, independentemente da indicação ser ou não contemplada pelo CEAF/MS, pois os fluxos de tramitação via SAFIE ainda não se encontravam bem estabelecidos e pactuados entre as equipes.

Tal fornecimento representou uma média anual de 7,3% dos gastos institucionais totais com medicamentos, liderando os gastos de 2015 a 2019. A obtenção de IgIV para indicações contempladas por PCDTs exige a apresentação de um conjunto de documentos pessoais e exames médicos que comprovem o diagnóstico e requisitos para atendimento via CEAF/MS, que realiza uma avaliação técnica e emite um parecer autorizando ou não o fornecimento<sup>12</sup>. Desta forma, uma articulação célere e eficiente entre as equipes assistenciais envolvidas é crucial para a conclusão dos procedimentos em tempo hábil e atendimento tempestivo dos pacientes internados, além de disponibilizar recursos para outros fins relevantes, otimizando os resultados em saúde.

Agravando esse quadro, realça-se que a demanda mundial crescente por IgIV é ainda mais importante porque sua produção é limitada pela própria natureza da matéria-prima, que leva a períodos recorrentes de escassez e oscilações de mercado. Um desses períodos foi evidenciado durante a realização do presente trabalho quando, em 2019, o país sofreu com o desabastecimento oriundo de uma queda de produção global seguida por forte aumento de preços. A saída encontrada foi a ANVISA autorizar a importação do produto de fabricantes sem registro no país para atenuar o desabastecimento e minimizar os impactos<sup>14</sup>. Tais episódios reforçam a necessidade de um controle mais rígido sobre utilização deste medicamento.

Nesse contexto destaca-se a importância da atuação da Comissão de Farmácia e Terapêutica (CFT), instância colegiada, de caráter consultivo e deliberativo, que tem como finalidade, além da seleção de medicamentos, a elaboração de protocolos terapêuticos com critérios de prescrição e uso de medicamentos dentro das instituições da saúde, promovendo continuamente o uso racional<sup>35</sup>. Logo, é crucial que a CFT se envolva nas questões pertinentes ao uso de IgIV, especialmente naquelas cujas evidências científicas de efetividade são nebulosas.

## Conclusão

O presente estudo revelou um alto percentual de uso em indicações não contempladas pelos protocolos nacionais, principalmente no que se refere às indicações relativas a doenças de pele e tecido subcutâneo, seguido pelas doenças do sistema osteomuscular e tecido conjuntivo. Estudos mais robustos são necessários para fundamentar o uso de IgIV nessas situações, em particular devido seu potencial de impacto orçamentário para as instituições que atendem estas demandas.

É importante que as instituições se mobilizem internamente para desenvolver estratégias de promoção do uso racional, em especial através da Comissão de Farmácia e Terapêutica e serviços de Farmácia Clínicas. O conhecimento do perfil de utilização da unidade também é útil para alinhar a pactuação de um fluxo eficiente de aquisição via CEAF/MS através da conscientização e colaboração das equipes na obtenção e disponibilização dos requisitos exigidos.

Estudos mais detalhados das subpopulações tratadas com IgIV podem levantar discussões sobre as bases de evidências para uso racional em cada uma delas ou mesmo produzir estas evidências através de estudos retrospectivos dos desfechos clínicos dos pacientes submetidos a usos *off-label*.

## Fontes de financiamento

A pesquisa não recebeu financiamento para a sua realização.

## Colaboradores

CAT concebeu o projeto e delineou o desenho do estudo. BSF realizou a coleta de dados. BSF e CAT analisaram os dados, elaboraram e revisaram o conteúdo do artigo. Os autores se responsabilizam pelos dados publicados e garantem exatidão e integridade do artigo.



## Agradecimentos

Os autores agradecem à instituição por possibilitar a realização da pesquisa.

## Declaração de conflito de interesses

Os autores declaram inexistência de conflitos de interesses em relação a este artigo.

## Referências

- Lünemann JD, Quast I, Dalakas MC. Efficacy of Intravenous Immunoglobulin in Neurological Diseases. *Neurotherapeutics*. 2016; 13(1):34–46. DOI: 10.1007/s13311-015-0391-5.
- Mulhearn B, Bruce IN. Indications for IVIG in rheumatic diseases. *Rheumatology*. 2014; 54(3):383-391. DOI: 10.1093/rheumatology/keu429.
- Ephrem A, Misra N, Hassan G *et al*. Immunomodulation of autoimmune and inflammatory diseases with intravenous immunoglobulin. *Clin Exp Med*. 2005; 5(4):135-140. DOI: 10.1007/s10238-005-0079-y.
- Ballow MC. Immunoglobulin Therapy: Replacement and Immunomodulation. In: Rich RR, Fleisher TA, Shearer WT *et al*. *Clinical Immunology*, 5ed. Elsevier, 2018: 1143-1153.
- Imbach P, d' Apuzzo V, Hirt A *et al*. High-dose intravenous gammaglobulin for idiopathic thrombocytopenic purpura in childhood. *The Lancet*. 1981;317(8232), 1228–1231. DOI: 10.1016/s0140-6736(81)92400-4.
- Chaigne B, Mouthon L. Mechanisms of action of intravenous immunoglobulin. *Transfus Apher Sci*. 2017; 56(1):45-49. DOI: 10.1016/j.transci.2016.12.017.
- Radosevich M, Burnouf T. Intravenous immunoglobulin G: trends in production methods, quality control and quality assurance. *Vox Sanguinis*. 2010; 98:12–28. DOI: 10.1111/j.1423-0410.2009.01226.x
- Sibérl S, Elluru S, Graff-Dubois S *et al*. Intravenous Immunoglobulins in Autoimmune and Inflammatory Diseases: A Mechanistic Perspective. *Ann. N.Y. Acad. Sci*. 2007; 1110: 497–506. DOI: 10.1196/annals.1423.052
- Martínez T, Garcia-Robledo JE, Plata I *et al*. Mechanisms of action and historical facts on the use of intravenous immunoglobulins in systemic lupus erythematosus. *Autoimmun Rev*. 2019; 18(3):279-286. DOI: 10.1016/j.autrev.2018.10.002
- BRASIL. Ministério da Saúde. Gabinete do Ministro. Portaria nº 1554 de 30 de julho de 2013. *Diário Oficial da União, Brasília (DF)*, nº 146 de 31 de julho de 2013, Seção I, página 69.
- Ministério da Saúde. Tabela de Procedimentos, Medicamentos, Órteses, Próteses e Materiais Especiais do SUS - Medicamentos x CID. Available in: <http://sigtab.datasus.gov.br/tabela-unificada/app/sec/procedimento/exibir/0604310056/02/2020>. Accessed on: 15th Aug. 2021.
- Secretaria de Saúde do Governo do Estado do Rio de Janeiro. Superintendência de Assistência Farmacêutica e Insumos Estratégicos. Available in: <https://www.saude.rj.gov.br/medicamentos/conheca-a-safie>. Accessed on: 15th Aug. 2021.
- Goudouris ES, Silva AMR, Ouricuri AL *et al*. II Brazilian Consensus on the use of human immunoglobulin in patients with primary immunodeficiencies. *Einstein (São Paulo)* [online]. 2017; 15(1):1-16. DOI:10.1590/S1679-45082017AE3844
- O Globo. Anvisa autoriza importação de imunoglobulina, que está com estoques em baixa. Available in: <https://oglobo.globo.com/brasil/anvisa-autoriza-importacao-de-imunoglobulina-que-esta-com-estoques-em-baixa-24283536>. Accessed on: 13th Jul. 2021.
- Ronsoni RM, Pereira CCA, Stein AT *et al*. Avaliação de oito Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas (PCDT) do Ministério da Saúde por meio do instrumento AGREE II: um estudo piloto. *Cad. Saúde Pública*. 2015; 31(6):1157-1162. DOI: 10.1590/0102-311X00118814.
- Mega TP, Lopes ACF, Santos CC *et al*. Protocolos clínicos e diretrizes terapêuticas no SUS: histórico, desafios e perspectivas. *Revista Eletrônica Gestão & Saúde*. 2015; 6(4):3275-85. <https://periodicos.unb.br/index.php/rfgs/article/view/3333>.
- Laranjeira FO, Petramale CA. A avaliação econômica em saúde na tomada de decisão: a experiência da CONITEC. *Avaliação de Tecnologias de Saúde*. 2013; 14(2):165-170.
- Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos. Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias em Saúde. *Diretrizes metodológicas: elaboração de diretrizes clínicas / Ministério da Saúde, Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos, Gestão e Incorporação de Tecnologias em Saúde*. Brasília: Ministério da Saúde, 2016. 96 p.
- Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no Sistema Único de Saúde. *A Comissão*. Available in: <http://conitec.gov.br/entenda-a-conitec-2>. Accessed on: 1st Oct. 2021.
- Elovaara I, Apostolskib S, van Doorn P *et al*. EFNS guidelines for the use of intravenous immunoglobulin in treatment of neurological diseases. *Euro J Neurol*. 2008; 15(9):893–908. DOI: 10.1111/j.1468-1331.2008.02246.x
- Van den Bergh PY, Hadden RD, Bouche P *et al*. European Federation of Neurological Societies/Peripheral Nerve Society guideline on management of chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy: report of a joint task force of the European Federation of Neurological Societies and the Peripheral Nerve Society - first revision. *Eur J Neurol*. 2010; 17(3):356–363. DOI: 10.1111/j.1468-1331.2009.02930.x
- Patwa HS, Chaudhry V, Katzberg H *et al*. Evidence-based guideline: Intravenous immunoglobulin in the treatment of neuromuscular disorders. *Neurology*. 2012; 78(13): 1009-1015. DOI: 10.1212/WNL.0b013e31824de293
- Oaklander AL, Lunn MPT, Hughes RAC *et al*. Treatments for chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy (CIDP): an overview of systematic reviews. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2017; 1(CD010369).
- Food and Drug Administration. Immune Globulin Intravenous (IGIV) Indications. Available in: <https://www.fda.gov/vaccines-blood-biologics/approved-blood-products/immune-globulin-intravenous-igiv-indications>. Accessed on: 1st Oct. 2021.



25. European Medicines Agency. Core summary of product characteristics for human normal immunoglobulin for intravenous administration (IVIg). Available in: <https://www.ema.europa.eu/en/core-summary-product-characteristics-human-normal-immunoglobulin-intravenous-administration-ivi-g>. Accessed on: 1st Oct. 2021.
26. Portal do Governo Brasileiro. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Informações técnicas/Hizentra (imunoglobulina humana): Nova indicação. Available in: [http://antigo.anvisa.gov.br/en\\_US/informacoes-tecnicas13?p\\_p\\_id=101\\_INSTANCE\\_WvKkx2fhjdjM2&p\\_p\\_col\\_id=column-2&p\\_p\\_col\\_pos=1&p\\_p\\_col\\_count=2&\\_101\\_INSTANCE\\_WvKkx2fhjdjM2\\_groupId=219201&\\_101\\_INSTANCE\\_WvKkx2fhjdjM2\\_urlTitle=hizentra-immunoglobulina-humana-nova-indicacao&\\_101\\_INSTANCE\\_WvKkx2fhjdjM2\\_struts\\_action=%2Fasset\\_publisher%2Fview\\_content&\\_101\\_INSTANCE\\_WvKkx2fhjdjM2\\_assetEntryId=5591066&\\_101\\_INSTANCE\\_WvKkx2fhjdjM2\\_type=content](http://antigo.anvisa.gov.br/en_US/informacoes-tecnicas13?p_p_id=101_INSTANCE_WvKkx2fhjdjM2&p_p_col_id=column-2&p_p_col_pos=1&p_p_col_count=2&_101_INSTANCE_WvKkx2fhjdjM2_groupId=219201&_101_INSTANCE_WvKkx2fhjdjM2_urlTitle=hizentra-immunoglobulina-humana-nova-indicacao&_101_INSTANCE_WvKkx2fhjdjM2_struts_action=%2Fasset_publisher%2Fview_content&_101_INSTANCE_WvKkx2fhjdjM2_assetEntryId=5591066&_101_INSTANCE_WvKkx2fhjdjM2_type=content). Accessed on: 1st Oct. 2021.
27. Bayry J, Negi VS, Kaveri SV. Intravenous immunoglobulin therapy in rheumatic diseases. *Nat Rev Rheumatol*. 2011; 7(6):349–359. DOI: 10.1038/nrrheum.2011.61.
28. Watad A, Amital H, Shoenfeld Y. Intravenous immunoglobulin: a biological corticosteroid-sparing agent in some autoimmune conditions. *Lupus*. 2017 Sep;26(10):1015-1022. doi: 10.1177/0961203317696589. Epub 2017 Mar 9. PMID: 28420062. DOI: 10.1177/0961203317696589.
29. Spacil CR, Bueno D. Análise de prescrições de imunoglobulina humana endovenosa para situações clínicas não referendadas nos protocolos clínicos nacionais. *Braz J Allergy Immunol*. 2017;1(3):293-298. DOI: 10.5935/2526-5393.20170041.
30. Lin MW, Kirkpatrick PE, Riminton DS. How intravenous immunoglobulin is used in clinical practice: audits of two Sydney teaching hospitals. *Intern Med J*. 2007; 37(5):308–314. DOI: 10.1111/j.1445-5994.2007.01336.x
31. Constantine MM, Thomas W, Whitman L *et al*. Intravenous immunoglobulin utilization in the Canadian Atlantic provinces: a report of the Atlantic Collaborative Intravenous Immune Globulin Utilization Working Group. *Transfusion*. 2007; 47(11):2072–2080. DOI: 10.1111/j.1537-2995.2007.01400.x.
32. Ruiz-Antorán B, Agustí Escasany A, Vallano Ferraz A *et al*. Use of non-specific intravenous human immunoglobulins in Spanish hospitals: need for a hospital protocol. *Eur J Clin Pharmacol*. 2010; 66(6):633-64. DOI: 10.1007/s00228-010-0800-y.
33. Frauger E, Grassi J, Pradel V *et al*. Use of intravenous immunoglobulins in clinical practice: data from three French university hospitals. *Fundam Clin Pharmacol*. 2011; 25(6):753–76. DOI: 10.1111/j.1472-8206.2010.00908.x.
34. Shemer A, Kivity S, Shoenfeld Y. Clinical indications for intravenous immunoglobulin utilization in a tertiary medical center: a 9-year retrospective study. *Transfusion*. 2017; 58(2): 430–4. DOI: 10.1111/trf.14427.
35. Cipriano SL, Moreira RPP, Da Cunha GWB, *et al*. Comissão de Farmácia e Terapêutica. *Pharmacia brasileira*. 2011; 83:1-20.