

Marta Salomé Rodrigues Baptista

Relatórios de Estágio e Monografia intitulada “Uso *Off-Label* da Imunoglobulina Humana” referentes à Unidade Curricular “Estágio”, sob a orientação, respetivamente, do Dr. Virgílio David, da Dra. Joaquina Sanganha, e do Professor Doutor Bruno Neves e apresentados à Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra, para apreciação na prestação de provas públicas de Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas

Julho 2017



UNIVERSIDADE DE COIMBRA

Marta Salomé Rodrigues Baptista

# **Relatórios de Estágio e Monografia intitulada “Uso *off-label* da Imunoglobulina Humana”**

Relatórios de Estágio e Monografia realizados no âmbito da unidade Estágio Curricular do Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas, orientados pela Doutora Maria Joaquina Marques Sanganha, Doutor Virgílio Pereira David e pelo Professor Doutor Bruno Neves e apresentados à Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra.

Julho, 2017



UNIVERSIDADE DE COIMBRA



UNIVERSIDADE DE COIMBRA

Eu, Marta Salomé Rodrigues Baptista, estudante do Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas, com o nº2011126799 declaro assumir toda a responsabilidade pelo conteúdo do documento Relatórios de Estágio e Monografia intitulada “Uso *off-label* da Imunoglobulina Humana” apresentado à Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra, no âmbito da unidade de Estágio Curricular.

Mais declaro que este é um trabalho original e que toda e qualquer afirmação ou expressão, por mim utilizada, está referenciada na Bibliografia segundo os critérios bibliográficos legalmente estabelecidos, salvaguardando sempre os Direitos de Autor, à exceção das minhas opiniões pessoais.

Coimbra, 14 de julho de 2017.

Marta Salomé Rodrigues Baptista

(Marta Salomé Rodrigues Baptista)

## **Agradecimentos**

*“A adversidade desperta em nós capacidades que, em circunstâncias favoráveis, teriam ficado adormecidas.”*

Horácio

Quando decidi inscrever-me no Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas (MICF), soube há partida que não ia ser tarefa fácil, dado que já é a minha segunda licenciatura e já estou no mercado de trabalho, mas com esforço e dedicação tudo se consegue. Mas ninguém consegue nada sozinho e como tal não posso deixar de agradecer a todos os que contribuíram para que chegasse até aqui.

Em primeiro lugar aos amores da minha vida, por toda a compreensão, carinho paciência, por todas as minhas ausências, mesmo que por vezes tenha sido muito difícil. OBRIGADA, Amo-vos do fundo do meu coração e prometo compensar-vos. Aos meus pais, irmãos e sogra por todo o apoio neste processo e na “logística” familiar. Ao Dr. Virgílio David por ter aceite o meu pedido de estágio, apesar das minhas limitações, pelos conhecimentos transmitidos, oportunidades proporcionadas e apoio disponibilizado. A toda a equipe da Farmácia David por me terem feito sentir parte dela, por tudo o que me ensinaram e por toda a amizade e compreensão que sempre tiveram.

Às minhas colegas de trabalho por todo o apoio e compreensão e durante a realização do MICF.

A todos os colaboradores do serviço farmacêutico do Centro Hospitalar de Leiria, por me terem apoiado e incentivado ao longo de todo este meu percurso e na realização do estágio hospitalar.

Ao Professor Doutor Bruno Neves, por toda a disponibilidade, pela paciência, compressão e apoio demonstrado.

Aos meus amigos pelo, apoio, conselhos, motivação e ânimo que me transmitiram nos momentos mais difíceis.

A todos muito OBRIGADA,

# Índice

Lista de Abreviaturas.....	8
<b>Parte I – Estágio Farmácia Comunitária.....</b>	<b>10</b>
<b>Farmácia Comunitária – Farmácia David.....</b>	<b>11</b>
Introdução.....	11
Análise SWOT .....	12
1. Pontos Fortes ( <i>Strenghts</i> ) .....	12
1.1. Localização da farmácia .....	12
1.2. Instalações e horário de funcionamento .....	12
1.3. Recursos Humanos e Acolhimento.....	13
1.4. Sistema informático Sifarma 2000® e desmaterialização da receita médica ....	13
1.5. Utentes Fidelizados.....	14
1.6. Dispensa de Medicamentos.....	14
2. Pontos Fracos ( <i>Weakness</i> ).....	16
2.1. Insegurança .....	16
2.2. Preparação de Medicamentos Manipulados .....	16
2.3. Erros de <i>stock</i> .....	16
2.4. Falta de confiança nos estagiários.....	17
3. Oportunidades ( <i>Opportunities</i> ) .....	17
3.1. Formação complementar.....	17
3.2. Consultas de nutrição .....	17
3.3. Preparação Individualizada de Medicação .....	18
3.4. Colaboração/parcerias com lares e instituições.....	18
4. Ameaças ( <i>Threats</i> ).....	18
4.1. Crise económica.....	18
4.2. Venda de MNSRM fora das farmácias.....	19
4.3. Medicamentos esgotados .....	19
4.4. Constantes alterações de preços .....	19
<b>Parte II – Estagio Farmácia Hospitalar .....</b>	<b>20</b>
<b>Farmácia Hospitalar no Centro Hospitalar de Leiria.....</b>	<b>21</b>
Introdução.....	21
Análise SWOT .....	22

1. Pontos Fortes ( <i>Strenghts</i> ) .....	22
1.1. Localização e Caracterização do Serviço Farmacêutico.....	22
1.2. Organização do estágio por fases.....	22
1.3. Relação com utentes .....	22
1.4. Acreditação do Serviço Farmacêutico.....	23
1.5. Áreas da Farmácia .....	23
2. Pontos Fracos ( <i>Weakness</i> ).....	25
2.2. Estagio muito observacional .....	25
2.3. Sistema Informático - SIGEHP® .....	25
2.4. Farmácia Clínica.....	25
2.5. Falta de Recursos Humanos .....	26
3. Oportunidades ( <i>Opportunities</i> ).....	26
3.1. Farmácia clinica .....	26
4. Ameaças ( <i>Threats</i> ).....	27
4.1. Orçamento reduzido.....	27
4.2. Realização de tarefas do farmacêutico pelos enfermeiros.....	27
5. Conclusão dos relatórios de estágio .....	27
<b>Parte III – Monografia “Uso off-label da Imunoglobulina Humana” .....</b>	<b>29</b>
Resumo.....	30
Abstract.....	31
1. Introdução .....	32
2. IgEV composição e métodos de produção industrial .....	35
3. Mecanismo de Ação .....	36
4. Indicações terapêuticas da IgEv aprovadas.....	38
5. Uso Off-label da IgEV.....	39
5.1 Hematologia.....	40
5.1.1. Anemia hemolítica autoimune.....	40
5.1.2. Aplasia eritroide.....	40
5.1.3. Doença hemolítica do feto e do recém-nascido.....	40
5.1.4. Hemofilia adquirida.....	40
5.1.5. Púrpura pós-transfusional .....	41
5.1.6. Trombocitopenia alo-imune Neonatal.....	41
5.1.7. Trombocitopenia associada a infeção VIH em adultos.....	41

5.1.8. Síndrome de Evans.....	42
5.2 Neurologia .....	42
5.2.1. Dermatomiosite .....	42
5.2.2. Miastenia Gravis .....	43
5.2.3. Síndrome miasténica de Lambert-Eaton .....	43
5.2.4. Neuropatia Desmielinizante associada a Paraproteínas .....	44
5.2.5. Síndrome de Pessoa Rígida .....	44
5.2.6. Epilepsia infantil resistente a fármacos .....	45
5.2.7. Esclerose Múltipla .....	45
5.3 Dermatologia.....	46
5.3.1. Síndrome de Stevens-Johnson e Necrólise Epidérmica Tóxica:.....	46
5.3.2. Doenças bolhosas auto-imunes: .....	47
5.4 Reumatologia.....	47
5.4.1. Artrite reumatoide: .....	47
5.4.2. Vasculite citoplasmática antineutrófila-positiva:.....	47
5.4.3. Artrite idiopática juvenil:.....	48
5.4.4. Lúpus eritematoso sistémico:.....	48
6. Conclusão .....	49
7. Bibliografia .....	50
8. Anexo .....	53

## Lista de Abreviaturas

- APS** – Síndrome de anticorpos anti-fosfolipídicos
- ALH** – Anticorpo leucocitário humano
- CA** – Concelho de administração
- CHL** – Centro Hospitalar Leiria
- CLL** – Leucemia linfocítica crónica
- DIDDU** – Distribuição individual em dose unitária
- DK** – Doença de Kawasaki
- DM** – Dermatomiosite
- DVW** – Doença de Von Willebrand
- ECR** – Ensaio clínico Randomizado
- EEG** – Eletroencefalograma
- EIRF** – Epilepsia Infantil Resistente a Fármacos
- EM** – Esclerose Múltipla
- EMSR** – Esclerose Múltipla Surto Recidiva
- EPE** – Entidade Pública Empresarial (EPE)
- Fab** – Fragmento de ligação ao antigénio
- Fc** – Fragmento cristalizável
- FD** – Farmácia David
- FDA** – Food and Drug Administration
- FESN** – Federação Europeia de Sociedades Neurológicas
- FFUC** – Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra
- GVHD** – Doença aguda contra enxerto versus hospedeiro (do inglês doença de Graft-versus-host)
- HSA** – Hospital Santo André

**IDCV** – Imunodeficiência comum variável

**Igs** – Imunoglobulinas

**IgEV** – Imunoglobulina humana endovenosa

**IP** – Imunodeficiências primárias

**JCI** – Joint Commission International

**MG** – Miastenia Gravis

**MICF** – Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas

**MNSRM** – Medicamentos não sujeitos a receita medica

**NET** – Necrólise Epidérmica Tóxica

**Nm** – Nanómetros

**NMM** – Neuropatia motora multifocal

**OMS** – Organização Mundial de Saúde

**PCR** – Reação em cadeia da polimerase

**PDIC** – Polineuropatia desmielinizante inflamatória crónica

**PEG** – Polietilenoglicol

**SF** – Serviços Farmacêuticos

**SGB** – Síndrome de Guillain-Barré

**SLK** – Síndrome de Landau-Kleffner

**SMLE** – Síndrome miasténica de Lambert Eaton

**SNS** – Serviço Nacional de Saúde

**SPR** – Síndrome da pessoa rígida

**SSJ** – Síndrome de Stevens Johnson

**TIP** – Trombocitopénica idiopática púrpura

**VIH** – Vírus da Imunodeficiência Humana

# **Parte I – Estágio Farmácia Comunitária**

## Farmácia Comunitária – Farmácia David

### Introdução

No âmbito da unidade curricular Estágio Curricular em Ciências Farmacêuticas, de 8 de outubro a 18 de maio, realizei um estágio em Farmácia Comunitária na Farmácia David (FD).

O Estágio Curricular em contexto de farmácia comunitária é uma unidade curricular de carácter obrigatório e constitui uma vertente fulcral na formação profissional, em que a aprendizagem se desenvolve em contexto real, no seio de uma equipa multidisciplinar e em contacto direto com o utente.

Atualmente, o farmacêutico assume dois papéis fundamentais e complementares, o de agente de saúde pública e especialista do medicamento. Possui competências para promover o uso racional do medicamento, tal como aconselhar e prestar as informações necessárias acerca da sua posologia, precauções, possíveis interações e reações adversas. Para além disso, como convive de perto com o doente pode identificar sinais de alerta para possíveis problemas de saúde e sensibilizar para a adoção de estilos de vida saudáveis. O estágio em Farmácia Comunitária reveste-se assim de extrema importância, na medida em que constitui o primeiro contacto com a vida profissional e pretende favorecer a integração das aprendizagens lecionadas ao longo do percurso académico. O objetivo é permitir a consolidação e aplicação desses conhecimentos, complementando-os com a aquisição de competências relacionadas com a atividade profissional, assim como contactar com os desafios diários da profissão e com as responsabilidades reais que esta acarreta. O meu estágio teve a duração de 628 horas, tendo sido realizado entre os meses de Outubro e Maio, na FD, em Santa-Eufémia, Leiria, sob orientação do Dr. Virgílio David, Diretor Técnico da mesma.

O presente relatório de estágio é apresentado com base numa análise SWOT, ou seja, é uma análise dos Pontos Fortes (*Strengths*), Pontos Fracos (*Weakness*), Oportunidades (*Opportunities*) e Ameaças (*Threats*).

# Análise SWOT

## I. Pontos Fortes (Strengths)

### I.1. Localização da farmácia

A FD está localizada em Santa-Eufémia, uma localidade próxima de Leiria e do Centro Hospitalar Santo André, esta localização, num meio rural mas muito próximo da cidade permite à FD ter um vasto leque de clientes fidelizados, que confiam nos colaboradores da FD e os procuram sempre que surge uma dúvida ou problema, do mesmo modo os colaboradores conseguem manter uma relação de proximidade com os utentes o que facilita a comunicação e a que se conheçam os principais problemas dos utentes, bem como a sua medicação habitual. Toda esta situação ajuda não só a nível de relações interpessoais, bem como na gestão e organização da FD.

### I.2. Instalações e horário de funcionamento

A FD encontra-se em funcionamento das 9h as 21h de segunda a sábado e domingo das 9h as 13h, 365 dias por ano.

A Farmácia FD possui grandes áreas e espaços bem delimitados, com vista a oferecer a maior comodidade possível não só aos seus utentes, mas também aos profissionais que nela trabalham.

Esta é constituída por:

- Um gabinete para atendimento de situações que necessitem de uma maior confidencialidade bem como para a receção de delegados.
- A área de atendimento da FD possui dois balcões, um pequeno espaço com sofá e mesa de apoio onde as pessoas podem descansar enquanto esperam para ser atendidas, neste espaço há também entretenimento para as crianças. Toda esta área possui bastantes zonas quentes onde se colocam produtos sazonais, e estantes abertas com os produtos de dermocosmética e MNSRM. Na zona de atendimento existe um gabinete para atendimento de situações que necessitem de uma maior confidencialidade bem como para a receção de delegados.

- Laboratório onde são realizadas as medições de parâmetros bioquímicos como do colesterol, triglicéridos e a glicémia e onde são preparados os manipulados.
- A área de acesso restrito onde está o armário com gavetas deslizantes onde se encontram os MSRM (medicamentos sujeitos a receita médica, um frigorífico para armazenar medicamentos de frio (2-8°C) e uma secretaria com computador onde se realiza a maioria das tarefas de gestão da farmácia.

### I.3. Recursos Humanos e Acolhimento

A equipe da FD é composta pelo Dr. Virgílio David, Dr.<sup>a</sup> Sara David, Dr.<sup>a</sup> Katia, Técnica Marisa e o auxiliar Nelson.

O acolhimento recebido na FD foi uma mais-valia para o sucesso na realização do meu estágio, este foi sem dúvida um dos pontos fortes do meu estágio, uma vez que o facto de ter sido bem acolhida por toda a equipe e por todos se mostrarem sempre disponíveis em todas as necessidades foi para mim uma grande vantagem para integração nesta nova realidade. O facto desta equipe ser jovem, competente, dinâmica, e estar focada nos mesmos objetivos é um ponto forte e contribui para o bom funcionamento da farmácia e a satisfação dos seus utentes.

A FD tem uma boa organização do trabalho a realizar diariamente, visto que são várias as tarefas que se sobrepõem, como receção de encomendas, formações, tarefas de gestão, atendimento ao público e fornecimento de lares e instituições. A existência de confiança e uma boa comunicação entre os colaboradores é notória na FD e permite que o trabalho seja realizado de forma organizada e rentável e haja um bom ambiente no local de trabalho. A FD tem a sua metodologia de trabalho organizada em procedimentos, o que é vantajoso, pois há uniformidade na forma como a equipa trabalha.

### I.4. Sistema informático Sifarma 2000<sup>®</sup> e desmaterialização da receita médica

O sistema informático utilizado na FD é o Sifarma 2000<sup>®</sup>, gerido pela Associação Nacional de Farmácias (ANF) e de uso exclusivo das farmácias. Este é um ponto forte no funcionamento da FD pois engloba uma componente de gestão e uma componente profissional. É uma ótima ferramenta de apoio ao atendimento prestado pelos funcionários da farmácia, na medida em que apresenta diversas informações de carácter técnico-científico, assim como é dotado de muitas vantagens que auxiliam na gestão e na parte administrativa da farmácia.

A desmaterialização da Receita Médica, através do aparecimento da receita eletrónica é uma vantagem para as farmácias, uma vez que facilita o trabalho do farmacêutico a nível burocrático e minimiza os erros de fornecimento de medicamentos uma vez que é necessária dupla verificação aquando da dispensa da mesma.

### I.5. Utentes Fidelizados

A grande maioria dos utentes da FD são fidelizados, pelo que possuem ficha na farmácia criada através do Sifarma 2000<sup>®</sup> onde consta o histórico da respetiva medicação, esta situação é uma mais-valia, pois dada a grande diversidade de medicamentos de marca existentes, bem como de laboratório de genéricos torna-se muito mais simples a verificação da medicação habitual dos utentes, uma vez que estes gostam de manter os mesmos “produtos”, principalmente no caso dos idosos polimedicados, que têm muitas vezes dificuldade em saber quais as “marcas” e muitas vezes até os medicamentos que tomam.

### I.6. Dispensa de Medicamentos

Um ponto forte do meu estágio foi o facto de ter iniciado imediatamente o atendimento ao balcão, o que me permitiu ter logo contato com os doentes e familiarizar-me com o Sifarma 2000<sup>®</sup>. Para mim foi uma mais-valia pois apesar do receio e da inexperiência obrigou-me a ser mais proactiva e aprendi muito desta forma, pois o facto de estarmos em contato com o doente de sermos questionados e termos dúvidas “obriga-nos” a procurarmos as respostas e a querermos ser sempre melhores.

Na FD tive também oportunidade de realizar medições de pressão arterial e pulso, glicémia, colesterol total, triglicéridos, e reconstituição de preparações extemporâneas. Cada medição foi uma oportunidade para melhorar a capacidade de comunicação com o utente e para fornecer conselhos não farmacológicos adequados a cada situação.

O aconselhamento farmacêutico é imperativo na FD, apesar de na realidade as Farmácias “sobreviverem” das vendas de medicamentos e de MNSRM, os medicamentos não são nem podem ser vendidos como se qualquer produto se tratasse. O utente deve receber em cada situação informação oral adequada e compreensível e esta deve ser complementada com informação escrita. No atendimento ao balcão é imperativo que se coloquem questões aos utentes: “é para si a medicação?”, “é uma medicação habitual?”, “como toma/utiliza?”, “quais são os sintomas?”. Estas questões são básicas e aplicam-se em praticamente todos os atendimentos. Em cada situação têm que ser colocadas questões específicas relativamente ao

tipo sintomas, duração, periodicidade, entre outras. No entanto, não devem ser questões fechadas (sim/não) que direcionem o utente para determinada resposta, mas sim questões abertas para que o utente tenha a oportunidade de expressar aquilo que está a experienciar. Além das perguntas são necessárias as explicações. Sempre que se vende um medicamento ou produto, o utente tem que saber como o tomar/aplicar/utilizar, durante quanto tempo, quais os cuidados que tem que ter e quais os efeitos secundários que pode sentir. Nos casos de medicação crónica é também importante confirmar se os doentes as administram corretamente.

O trabalho em Farmácia Comunitária exige, obviamente, um conhecimento dos medicamentos e dos produtos disponíveis para os utentes, que permita uma informação e aconselhamento corretos para cada situação. Durante o estágio tive várias oportunidades para aplicar conhecimentos consolidados, como demonstrado no caso apresentado de seguida.

Uma senhora dirigiu-se à farmácia referindo sintomas de ardor ao urinar, prurido e vontade constante em urinar desde há 2 dias, solicitando uma embalagem de Minoril® (fosfomicina).

Perante a situação questioneei se havia sangue na urina ao que me foi dito que não e o porque de solicitar o antibiótico ao que me foi dito que só passava com a toma do mesmo e que queria um rápido desaparecimento dos sintomas. Analisando a situação referi que não lhe podia dispensar o medicamento solicitado pois tratava-se de um antibiótico (MSRM) e aconselhei-lhe, o Advancis urotabs® um suplemento alimentares à base de plantas tais como o arando vermelho americano, que contém proantocianidinas, que impedem a adesão das bactérias à parede do trato urinário; e a uva-ursina que, com as suas propriedades diuréticas, anti-inflamatórias e antissépticas, alivia o ardor ao urinar e outros distúrbios urinários. Expliquei como tomar e a respetiva posologia, advertindo que apenas nos casos de infeção urinária em fase inicial é que estes produtos são eficazes na melhoria dos sintomas ou como prevenção dos mesmos em casos de recorrência. Para além disso acrescentei ainda algumas medidas não farmacológicas úteis nestes casos como o aumento da ingestão de água, a ingestão de chá de barbas de milho, que estimula a frequência das micções, o que ajuda na remoção das bactérias da bexiga, e ainda uma “dica caseira” que consiste em colocar algumas gotas de limão na água, antes de beber, o que vai ajudar à acidificação da urina, restringindo o crescimento das bactérias. Por fim, alertei a senhora para o facto de se poder tratar de uma infeção urinária já instalada e caso os sintomas permanecessem, ou se agravassem, para consultar um médico. Expliquei também à utente que os antibióticos são

medicamentos restritos, que não podem ser vendidos sem receita médica e o porque e alertei-a para o mau uso dos mesmos.

## 2. Pontos Fracos (Weakness)

### 2.1. Insegurança

No decorrer do estágio curricular senti várias vezes a mesma dificuldade: insegurança na tomada de decisões. O facto de a nossa formação ser tão teórica faz com que tenhamos medo de arriscar. Ao longo do percurso académico seria importante a realização de estágios curriculares intermédios, para podermos desde cedo ter contato com situações da realidade profissional e estimular a nossa confiança e capacidade de tomar decisões, bem como termos conhecimento da realidade profissional que nos espera e até mesmo ajudar na decisão da área profissional a seguir.

### 2.2. Preparação de Medicamentos Manipulados

Apesar de na FD serem preparados vários medicamentos manipulados, nunca tive oportunidade de presenciar a preparação de nenhum deles. Este é de certo modo, também um ponto forte da FD, pois são bastantes os utentes que procuram esta farmácia para preparação de manipulados para problemas dermatológicos, alguns vindos de longe, ou até aconselhados por outros que viram aqui o seu “problema resolvido”:

### 2.3. Erros de *stock*

Durante o meu estágio, deparei-me algumas vezes com a existência de erros de *stock*, que dificulta o atendimento e pode gerar desconfiança perante o utente. Muitas vezes, o sistema informático indicava que a farmácia tinha determinado produto, quando na realidade este não existia, ou o contrário, em que julgando não ter o produto em *stock* não o podia aconselhar/dispensar, quando na verdade este constava do *stock*.

Na FD quando esta situação se verificava eram registados os produtos para os quais o *stock* estava errado em impresso próprio onde constava: a referência do produto, o *stock* no Sifarma 2000® e o *stock* real, para que posteriormente fosse efetuada a devida retificação no sistema informático, tentando, assim, minimizar o impacto destes erros e facilitar a dispensa de medicamentos ao público.

## 2.4. Falta de confiança nos estagiários

Durante a realização do estágio na FD senti algumas vezes a “rejeição” pelo facto de ser estagiária, algumas pessoas não querem mesmo ser atendidas por nós estagiários, outras aceitam mas mostram-se receosas. Situação esta que no decorrer do mesmo se foi atenuando, no entanto, de certo modo não deixo de entender os utentes, pois somos inexperientes e eles não nos conhecem. Uma coisa que tenho aprendido ao longo do meu percurso é que se aprende imenso na prática, os conhecimentos teóricos são muito uteis é claro, mas é no dia-a-dia quando somos confrontados com as situações que mais aprendemos e somos capazes de crescer profissionalmente e questionarmos diariamente os nossos conhecimentos e capacidades.

## 3. Oportunidades (*Opportunities*)

### 3.1. Formação complementar

Neste estágio tive a oportunidade de verificar a importância das formações e a diferença que fazem no atendimento e na segurança que transmitimos aos utentes relativamente aos produtos que aconselhamos. Constantemente surgem novos produtos no mercado na área da medicina e da cosmética, deste modo, não podemos estar apenas confinados à nossa formação académica ou experiência profissional, havendo necessidade de uma atualização constante.

O utente tem maior confiança se o farmacêutico conhecer os produtos e isso contribui também para a sobrevivência da farmácia. Deste modo, as formações deverão ser uma aposta durante toda a carreira profissional.

### 3.2. Consultas de nutrição

Na FD são realizadas quinzenalmente consultas de nutrição, este é um ponto forte para a farmácia pois para além de promover a saúde dos seus utentes, através da promoção de uma alimentação correta estilos de vida adequados, também permite a venda de suplementos alimentares.

### 3.3. Preparação Individualizada de Medicação

Na FD com o objetivo de auxiliar os doentes a tomarem de forma correta e segura os seus medicamentos, é efetuada a preparação individualizada da medicação. Esta consiste em separar e organizar todos os medicamentos do utente, numa embalagem descartável, totalmente selada, de acordo com os horários das tomas e os dias da semana, para o período de uma semana. As ilustrações e indicações legíveis, assim como a fácil abertura, tornam a sua utilização prática, simples e segura. Durante o meu estágio tive a oportunidade de realizar esta tarefa diversas vezes.

### 3.4. Colaboração/parcerias com lares e instituições

A FD tem a responsabilidade de fornecer a medicação a alguns lares e instituições na região de Leiria, algumas são fornecidas semanalmente, outras quinzenalmente. Para além dos pedidos semanais/quinzenais, Praticamente todos os dias eram enviados pedidos urgentes à farmácia, quer por telefone, quer por correio eletrónico, assim como pedidos de esclarecimento de dúvidas acerca de medicamentos e dispositivos médicos por parte do pessoal de enfermagem dessas instituições. Foi-me permitido durante o meu estágio colaborar nestes processos o que se revelou mais uma oportunidade de conhecimento e de destreza profissional.

## 4. Ameaças (Threats)

### 4.1. Crise económica

A crise económica que se abateu sobre o nosso país prejudicou imenso as farmácias comunitárias, foi necessário um grande reajuste por parte dos seus gestores para sobreviverem perante as mudanças legislativas impostas.

A possibilidade de fazer descontos, assim como o surgimento de cada vez mais genéricos a preços cada vez menores, a diminuição das margens, a imposição de *stocks* cada vez maiores e diversificados para satisfação dos utentes aliados ao aumento das despesas fixas da farmácia fizeram cair os rendimentos das mesmas.

Do mesmo modo, se verifica que os utentes também foram afetados, muitos deles com patologias crónicas, solicitam na farmácia o medicamento sem receita médica, alegando que fica mais cara a consulta do que o medicamento.

#### 4.2. Venda de MNSRM fora das farmácias

A venda de MNSRM em parafarmácias e superfícies comerciais tornou-se uma ameaça direta às farmácias. Os hipermercados ao comprarem em grande quantidade conseguem obter preços bastante competitivos com os quais a farmácia não consegue fazer frente, para além das constantes promoções e descontos que realizam.

Esta realidade é uma ameaça à profissão farmacêutica, assim como, à saúde e bem-estar do utente, pois nestas instituições, na maioria das vezes, não se encontram profissionais devidamente qualificados capazes de aconselhar e dispensar MNSRM e dispositivos médicos.

#### 4.3. Medicamentos esgotados

O facto de haver muitos medicamentos esgotados e rateados leva à perda de confiança no farmacêutico, pois impede-nos de dar resposta à necessidade dos doentes. Mais ainda, complica diariamente o trabalho e implica mais tarefas.

Aquando do meu estágio da FD presenciei muitas vezes estas situações em medicamentos como o Xarelto<sup>®</sup>, o Eliquis<sup>®</sup> entre outros, como eram situações recorrentes, a FD tentava ter uma margem de *stock* que permitisse satisfazer os nossos clientes mesmo quando estes se encontravam rateados/esgotados, o que nem sempre se conseguia mas ajudava bastante. Quando o *stock* esgotava tentávamos obtê-los junto dos diversos fornecedores e assim que chegavam os utentes eram avisados imediatamente.

#### 4.4. Constantes alterações de preços

Esta é uma grande barreira à confiança dos utentes nos farmacêuticos porque estes não estão bem informados e julgam que as alterações de preço dos medicamentos são da responsabilidade da farmácia. Para além disso, esta constante alteração causa alguma confusão, e dificuldades de gestão, pois por vezes temos na farmácia o mesmo medicamento com 2 preços diferentes.

# **Parte II – Estágio Farmácia Hospitalar**

# Farmácia Hospitalar no Centro Hospitalar de Leiria

## Introdução

No âmbito da unidade curricular Estágio Curricular em Ciências Farmacêuticas, de 15 de fevereiro a 24 de março realizei um estágio em Farmácia Hospitalar no Centro Hospitalar de Leiria (CHL), sob orientação da Dr.<sup>a</sup> Joaquina Sanganha.

O CHL trata-se de uma Entidade Pública Empresarial (EPE) constituída pelo Hospital Alcobaça Bernardino Lopes (HABLO) de Oliveira, em Alcobaça; o Hospital Distrital de Pombal (HDP), em Pombal; e em Leiria, o Hospital Santo André (HSA).

O Estágio Curricular em contexto de farmácia hospitalar é de caráter facultativo, no entanto esta constitui uma das saídas profissionais para a qual o MICF habilita os seus estudantes, por isso, e de acordo com os meus interesses pessoais e profissionais, propus-me à sua realização. Os serviços farmacêuticos (SF) representam uma estrutura base essencial no círculo dos cuidados de saúde dispensados em meio hospitalar, cuja missão primordial é a de assegurar a terapêutica medicamentosa aos doentes, de acordo com critérios de qualidade, segurança e eficácia assentes em evidência científica e em estreita colaboração com as restantes equipas de cuidados de saúde, contribuindo, deste modo, para o processo assistencial ao doente.

Em ambiente hospitalar, toda a terapêutica medicamentosa dos doentes que se encontram internados ou em regime de ambulatório é assegurada pelos Serviços Farmacêuticos (SF). O SF do CHL encontra-se acreditado segundo os padrões da Joint Commission International (JCI) encontrando-se devidamente definidos e documentados, todos os procedimentos operativos, os recursos, os indicadores de qualidade e responsabilidades.

O presente relatório de estágio é apresentado com base numa análise SWOT, ou seja, é uma análise dos Pontos Fortes (*Strengths*), Pontos Fracos (*Weakness*), Oportunidades (*Opportunities*) e Ameaças (*Threats*).

# Análise SWOT

## I. Pontos Fortes (Strengths)

### I.1. Localização e Caracterização do Serviço Farmacêutico

O CHL situa-se na localidade de Pousos, é um hospital público, integrado no Serviço Nacional de Saúde (SNS), sendo considerado uma EPE. Resultou da fusão do HSA com o HDP, em 2011, e posteriormente com o HABLO, no ano de 2013. Por conseguinte, também o SF destas unidades hospitalares sofreu uma centralização para Leiria. Este processo de fusão teve como objetivo implementar uma organização integrada e conjunta que tornasse mais eficiente a gestão hospitalar.

Este centro hospitalar tem uma área de influência correspondente aos conselhos de Batalha, Leiria, Marinha Grande, Porto de Mós, Nazaré, Pombal, Pedrogão Grande, Figueiró dos Vinhos, Castanheira de Pêra, Ansião, Alvaiázere e parte dos concelhos de Alcobaça, Ourém e Soure, servindo uma população de cerca de 400 000 habitantes. O SF do CHL encontra-se no piso 00, com uma localização que permite fácil acesso, tanto do interior como do exterior do hospital.

### I.2. Organização do estágio por fases

Ao longo do meu período do estágio tive a oportunidade de contactar com todos os sectores onde há intervenção farmacêutica, o que se revelou uma mais-valia pois pude contactar com todas as realidades da atividade farmacêutica a nível hospitalar. Iniciei o estágio com no setor da Seleção, Aquisição e Gestão de Stocks, posteriormente seguiu-se o setor da Distribuição, o setor da Preparação. Cada setor é possui um farmacêutico responsável com experiência, aptidão e formação necessária para a execução das tarefas que lhe são exigidas.

### I.3. Relação com utentes

Em ambiente hospitalar o contato com os utentes resume-se à dispensa de medicamentos em regime de Ambulatório. No CHL a dispensa a doentes em Regime de Ambulatório realiza-se de segunda-feira a sexta-feira das 11h às 13h e das 16h às 17h.

Neste contexto são cedidos aos utentes medicamentos para patologias crónicas, comparticipados pelo SNS a 100%. A necessidade de um controlo apertado destes medicamentos quer pelas suas características, toxicidade adjacente, custo associado ao

tratamento e pela natureza das patologias associadas exigem que esta dispensa seja feita em ambiente hospitalar, permitindo deste modo uma redução dos riscos e dos custos associados ao internamento, e garantindo que os doentes tenham disponível a terapêutica e tenham a consulta farmacêutica que permite o seu acompanhamento.

A dispensa destes medicamentos é feito numa sala “privada” o que é vantajoso para que os utentes se sintam à vontade para esclarecer todas as dúvidas e colocarem todas as questões que acharem pertinentes.

#### 1.4. Acreditação do Serviço Farmacêutico

O CHL está acreditado pela JCI, este facto é um ponto forte não só para o SF do CHL, como para todo o centro Hospitalar. O SF do CHL está certificado segundo os modelos de acreditação da JCI, organização não-governamental norte-americana que realiza acreditações. Um sistema de garantia da qualidade que tem como base, a existência de procedimentos padronizados, que estão escritos, documentados e são regularmente revistos e atualizados, para todas as atividades desenvolvidas pelos serviços farmacêuticos, para que todas as atividades sejam realizadas por todos da mesma forma. O sistema de gestão da qualidade da JCI, a partir dos critérios e padrões definidos, promove a validação dos procedimentos e impulsiona as diferentes fases do ciclo da qualidade desenvolvendo uma melhoria contínua.

#### 1.5. Áreas da Farmácia

A farmácia do HSA está dividida de acordo com as várias atividades diárias que são realizadas na mesma, sendo constituída por:

- Gabinete da direção;
- Duas salas de Farmacêuticos;
- Gabinete administrativo;
- Biblioteca (centro de informação do medicamento e zona de realização de reuniões);
- Gabinete de atendimento em Ambulatório, (no qual ocorre a consulta farmacêutica);
- Cais de receção de medicamentos produtos farmacêuticos e dispositivos médicos contíguo com uma área de receção de medicamentos;

- Área de armazenamento, que está dividida no armazém central, no qual os medicamentos estão dispostos por ordem alfabética de substância ativa e dentro da ordem alfabética de DCI (Designação Comum Internacional), estão organizados de acordo com a forma farmacêutica (formulações orais, injetáveis, comprimidos vaginais, óvulos, supositórios, cremes, pomadas e géis, aerossóis, colírios e pomadas oftálmicas, gotas nasais e sistemas transdérmicos);
- Armazém de Injetáveis de grande volume;
- Armazém de produtos inflamáveis (local individualizado do restante armazém com acesso pelo interior com porta-fogo, paredes interiores reforçadas e resistentes ao fogo, chão inclinado, rebaixado e drenado para bacia colectora);
- Câmara frigorífica;
- Sala de armazenamento de psicotrópicos e estupefacientes, sendo que estes são armazenados em cofre individualizado, com fechadura de segurança pois são sujeitos a legislação restritiva própria;
- Armazém de gases medicinais;
- Área de Distribuição Individual Diária em Dose Unitária (DIDDU), apetrechada com equipamento auxiliar de distribuição semiautomático (Electroclass);
- Área de reembalagem;
- Laboratório de Farmacotecnia - para preparações não estéreis;
- Área de preparações estéreis (preparações farmacêuticas que exijam manipulação asséptica - preparação em câmara de fluxo laminar vertical-quimioterapia);
- Vestiários para o pessoal do SF;
- Sala de Pessoal do SF.

## 2. Pontos Fracos (Weakness)

### 2.1. Instalações do Serviço Farmacêutico

Após a fusão dos 3 hospitais, houve a centralização dos serviços farmacêuticos, ou seja, tudo o que diz respeito à medicação para as três instituições é atualmente preparado nos SF do HSA, desde compras, receção de encomendas, validação e dispensa de medicamentos, no entanto os SF do HSA não estão dimensionados para esta nova realidade e torna-se difícil a gestão do espaço nos SF.

### 2.2. Estágio muito observacional

No estágio a nível hospitalar foram poucas as tarefas que pude executar, o que considero um ponto fraco, pois considero que aprendemos muito com a prática como referi anteriormente. No entanto compreendo esta situação devido a responsabilidade do trabalho do farmacêutico no SF aliada à falta de recursos humanos que não permitiam uma supervisão do trabalho realizado pelos estagiários, sendo deste modo o estágio mais observacional.

### 2.3. Sistema Informático - SIGEHP®

O sistema informático utilizado no SF é o SIGEHP®, sistema integrado de gestão hospitalar, criado pelo Software Hospitalar Integrado, Lda. (SHI). Este sistema informático é fundamental à execução do trabalho diário dos farmacêuticos e técnicos de farmácia no SF. No entanto são evidentes várias lacunas existentes neste sistema informático. Os farmacêuticos do HSA lamentam o facto de este não ser intuitivo nem flexível. Não possuir um sistema de emissão de alertas de segurança em relação ao erro de prescrição, bem como, avisos de mensagens por ler, quando há necessidade de correções ou troca de pareceres entre médicos e farmacêuticos. Não tem os horários das prescrições médicas sincronizado com o horário da distribuição da dose unitária, sendo que o horário do sistema informático, das 0h às 24h, não contempla as prescrições efetuadas no dia anterior após as 15h. Ao nível da gestão de *stocks*, este sistema não permite ter uma ideia real dos *stocks* existentes, havendo a necessidade de contar os *stocks* de forma manual, quinzenalmente.

### 2.4. Farmácia Clínica

A Farmácia clínica é área da farmácia voltada à ciência e prática do uso racional de medicamentos, na qual os farmacêuticos prestam cuidado ao paciente, de forma a otimizar a

farmacoterapia, promover a saúde e bem-estar, e prevenir doenças. Assim, as atividades nesta área, contribuem para uma melhor qualidade dos cuidados prestados aos doentes, direcionando a intervenção farmacêutica para o doente e aumentando a interação do SF nos internamentos e com outros profissionais de saúde. No CHL a farmácia clínica é realizada apenas em três serviços, a Medicina I, o Ortopedia I e II, o que é um ponto fraco, pois é uma mais-valia, quer para o doente como para a equipe médica, pois o facto de o farmacêutico participar na visita médica e auxiliar nas prescrições permite uma otimização da terapêutica, bem como uma disponibilização da equipe médica e de enfermagem para outras funções.

## 2.5. Falta de Recursos Humanos

Nos SF do HSA é evidente a falta de recursos humanos em todas as categorias profissionais. Dada a conjuntura atual tem sido muito difícil a contratação de pessoal. O que leva a apesar do esforço e da organização, as coisas as vezes não se façam com o rigor e concentração que a exigência do trabalho merece, acabando por haver falhas.

## 3. Oportunidades (*Opportunities*)

### 3.1. Farmácia clínica

Aquando da realização do estágio no HSA foi-me permitido acompanhar a Dr.<sup>a</sup> Ana Isabel na visita médica realizada à Ortopedia I, visita esta que me permitiu contatar com a área da farmácia clínica e verificar o quão importante pode ser o papel do farmacêutico junto do médico e do utente. É uma área que me suscitou imenso interesse e na qual gostaria de aprofundar conhecimentos posteriormente.

Como referi anteriormente esta área ainda não está muito explorada no HSA e acho que era uma boa aposta, assim como as áreas da farmacocinética e reconciliação terapêutica, pois o farmacêutico como especialista do medicamento está habilitado para e tal e desta forma otimizava-se a terapêutica dos doentes, auxiliava-se a equipe médica e o doente beneficiava.

## 4. Ameaças (Threats)

### 4.1. Orçamento reduzido

Mais uma vez e dada a conjuntura económica do país, os nossos governantes têm vindo a diminuir as verbas para a saúde, e isso reflete-se também nos medicamentos.

Tem sido cada vez mais controlado o gasto com os medicamentos no HSA, há muitas vezes há dificuldade em manter os *stocks*, sem que haja rotura de medicamentos, o que é uma clara ameaça ao tratamento dos utentes. A compra de medicamentos no HSA é baseada no consumo médio mensal, e por exemplo; se o consumo de determinado medicamento aumenta, e esse aumento reflete a necessidade de uma encomenda de mais unidades/maior valor, esse aumento tem de ser sempre justificado e esta compra tem de ser autorizada pelo Conselho de Administração (CA) do hospital, o que leva a atrasos no processo de compra e rutura dos mesmos no SF o que é uma ameaça ao tratamento do utente, assim como ao bom funcionamento do SF.

### 4.2. Realização de tarefas do farmacêutico pelos enfermeiros

O farmacêutico como especialista do medicamento deveria ser o responsável pela reconciliação terapêutica na admissão e alta hospitalar, bem como na transferência intra/inter instituições prestadoras de cuidados de saúde. No entanto, no HSA é a equipa de enfermagem que está responsável por esta tarefa, o que representa uma ameaça ao farmacêutico e pode ser prejudicial para o utente, pois o enfermeiro para além de não ter habilitações suficientes para o exercício destas funções, dispensa tempo que deveria ser “utilizado no cuidado ao utente” para a realização das mesmas.

## **5. Conclusão dos relatórios de estágio**

Terminados os estágios, posso dizer com certeza que foram uma experiência muito enriquecedora, quer a nível pessoal como académico, com grande contributo para o meu futuro desempenho farmacêutico.

Durante os estágios pude consolidar os conhecimentos obtidos ao longo do MICEF e proceder à sua aplicação prática e tomei consciência do verdadeiro papel do farmacêutico na comunidade e da importância das suas competências técnicas e científicas. Permitiu-me, também, ter uma visão mais realista do mercado de trabalho, contactar com o quotidiano do farmacêutico comunitário e hospitalar.

A nível da farmácia comunitária a componente mais desafiante do estágio foi o atendimento ao público, em parte devido à insegurança inicial e à imensa responsabilidade inerente a esta função, no entanto, este sentimento foi-se desvanecendo, à medida que ganhava confiança e autonomia, com a ajuda de toda a equipa da FD. A realização do estágio fez-me perceber a enorme responsabilidade do farmacêutico, pois este é muitas vezes a primeira pessoa que os utentes procuram quando surge um problema e há que estar preparado para os saber ouvir, aconselhar e encaminhar. É necessária uma formação e atualização constante dos conhecimentos para podermos realizar esta tarefa com o rigor científico que ela exige. Para além disso não tinha noção da realidade vivenciada pelas farmácias comunitárias para que possam “sobreviver” o que de certo modo me “chocou”, aquando da venda/dispensa de um medicamento um farmacêutico tem de prestar aconselhamento com o maior rigor científico e certificar-se que o utente o entendeu, mas também tem de efetuar a dispensa de modo a ser o mais lucrativa possível para a farmácia.

A nível hospitalar, no meu ponto de vista, há uma necessidade emergente de mudança do paradigma e das funções do farmacêutico. Como especialista do medicamento o farmacêutico está habilitado para fazer farmácia clínica, farmacocinética, reconciliação terapêutica, seguimento farmacoterapêutico, etc... À semelhança do que acontece Espanha ou Inglaterra o farmacêutico hospitalar deveria estar “à cabeceira do doente”, auxiliando na otimização do tratamento, através da sua contribuição no que diz respeito à terapêutica farmacológica que é a sua especialidade.

Quanto à análise SWOT, o balanço é positivo, revelando a supremacia dos pontos fortes e oportunidades em detrimento dos pontos fracos e ameaças. Em suma, considero que o estágio foi uma etapa de aprendizagem fulcral, que me permitiu crescer a nível pessoal e profissional, fazendo sentir-me mais competente e preparada para enfrentar o meu futuro nesta profissão. Porém, todos os conhecimentos até aqui adquiridos têm de ser encarados como parte de um processo de formação contínua, que deve ser constantemente aprimorado de forma a garantir a excelência dos serviços prestados ao utente.

**Parte III – Monografia “Uso off-  
*label* da Imunoglobulina Humana”**

## Resumo

As Imunoglobulinas (Igs), como fármacos derivados do sangue, são usadas primeiramente como terapia de reposição em situações de imunodeficiência que afetam a componente humoral da imunidade adaptativa.

De acordo com os dados da Food and Drug Administration (FDA) as Igs apenas têm indicação terapêutica aprovada para um número muito limitado de patologias, sendo no entanto frequentemente usadas *off-label*. Este uso *off-label* verifica-se em situações para as quais as Igs tenham mostrado eficácia terapêutica, situações em que existam ensaios clínicos a decorrer ou situações clínicas raras para as quais os tratamentos de 1ª linha não resultem ou não existam tratamentos alternativos. Nestas situações, o seu uso deve ser minuciosamente controlado, pois é apenas fundamentado em estudos não controlados, opiniões de peritos e relatórios clínicos. Deste modo o uso *off-label* de Igs deve estar limitado a situações para as quais haja já alguma evidência científica, para segurança dos doentes e para não onerar excessivamente os sistemas nacionais de saúde, uma vez que como hemoderivados são um produto extremamente caro. O registo de todas as situações de uso *off-label* de Igs assim como a evolução do quadro clínico dos doentes que as recebem assume deste modo um papel de grande relevância.

Neste sentido, o objetivo do presente trabalho passou pela recolha de informação na literatura das indicações *off-label* das IgEV assim como das evidências científicas que as suportam.

**Palavras-chave:** Imunoglobulinas, uso *off-label*, imunodeficiência primária, autoimunidade.

## **Abstract**

Immunoglobulins (Igs) are blood-derived drugs primarily used as replacement therapy in conditions that affect humoral immunity.

Data from Food and Drug Administration (FDA) shows that although Igs are approved as a therapeutic approach only in a small number of conditions, these are often used “off-label”. This off-label use occurs in situations where Igs have shown some therapeutic efficacy, situations of ongoing clinic assays or rare clinical cases with no therapeutic alternatives. When in these conditions, the use of Igs has to be tightly controlled given that is only supported on uncontrolled studies, experts advise and clinical reports. The use off-label should be limited to cases with some scientific evidence of success in order to guarantee the security of the patient and avoid the overload of national health care system because these hemoderivatives have a very high cost. Therefore, it is of great importance to register all the uses off-label of Igs and the clinical evolution of the patients that receive this treatment.

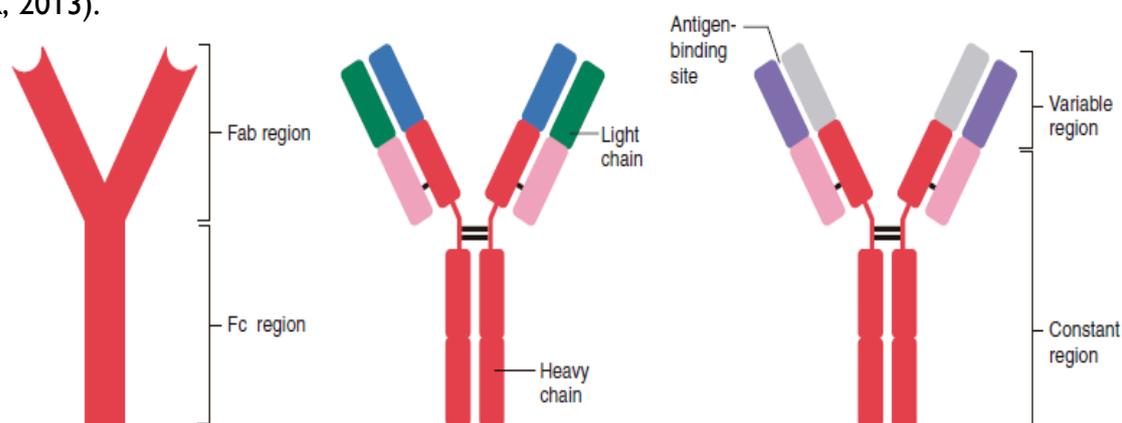
In line with the exposed, the goal of this work was to gather and summarize the information available on the relevance of the use off-label of Igs and the scientific evidence supporting it.

**Keywords:** Immunoglobulins, use off-label, primary immunodeficiency, autoimmunity.

## I. Introdução

As imunoglobulinas (Igs) são proteínas endógenas produzidas por linfócitos B diferenciados aos quais se dá o nome de plasmócitos, em resposta a antígenos. São um componente essencial da imunidade humoral, tendo múltiplas funções efetoras tais como neutralização de toxinas e vírus, opsonização de microrganismos, ativação do complemento, ativação de toxicidade celular dependente de Igs e aglutinação de microrganismos (Koleba e Ensom, 2006). As Igs são glicoproteínas constituídas 82% a 96% por proteína e 4% a 18% por hidratos de carbono. Estas estão presentes no plasma numa concentração média de 7 a 12g/l dependendo da variação inter-individual bem como do nível de exposição ambiental a antígenos. (Afonso e João, 2016; Servizio, 2014).

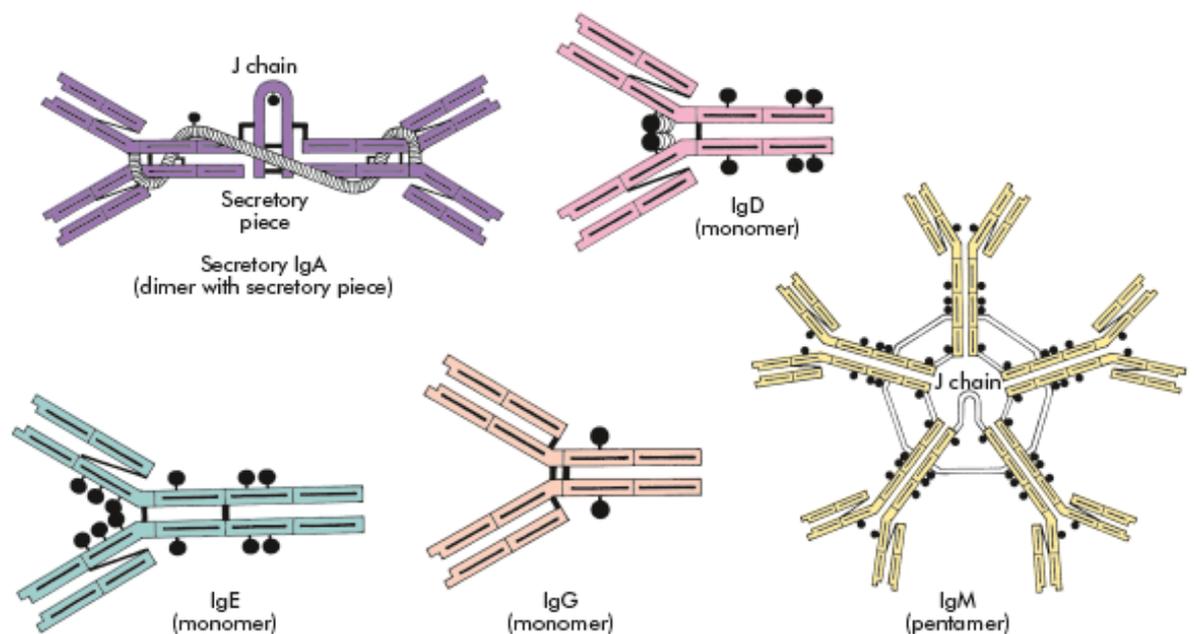
Estruturalmente, a molécula de Ig é constituída por quatro cadeias de polipeptídeos: duas cadeias pesadas (H) e duas cadeias leves (L) idênticas entre si e unidas por pontes dissulfeto. As pontes dissulfeto que se encontram na região média da molécula são responsáveis pela forma da Ig, podendo estas assumir a forma de T ou Y, sendo esta zona denominada região dobradiça uma vez que confere flexibilidade à molécula. (Afonso e João, 2016; Lünemann, Quast e Dalakas, 2016; Pasullés Zamora N, Jódar Masanes R, 2013). A nível bioquímico as Igs apresentam dois fragmentos após digestão enzimática: o fragmento de reconhecimento de antígenos (Fab) e o fragmento cristalizável (Fc). No terminal do Fab encontra-se a região hipervariável, caracterizada por uma variadíssima composição de aminoácidos, sendo esta a zona de reconhecimento antígeno. Por sua vez a região constante compreende toda a região Fc e a parte inicial das cadeias H e L das regiões Fab. (Afonso e João, 2016; Lünemann, Quast e Dalakas, 2016; Pasullés Zamora N, Jódar Masanes R, 2013).



**Figura I:** Estrutura de uma Ig (retirado de The Adaptive Immune Response, Chapter 16)

A região constante é responsável por diversas funções efetoras estando ligada à ativação do complemento, fagocitose, produção de linfocinas e à estimulação e proliferação dos linfócitos B. Por sua vez a região variável confere à molécula a capacidade de reconhecer e reagir especificamente com um antígeno, sendo responsável pelo tipo de reação antígeno-anticorpo e por levar a cabo uma série de funções como a neutralização ou eliminação de antígenos. (Afonso e João, 2016; Lünemann, Quast e Dalakas, 2016; Pasullés Zamora N, Jódar Masanes R, 2013; Radosevich e Burnouf, 2010).

Existem 5 classes de Igs cada uma com uma estrutura, atividade biológica e localização específicas: IgG, IgA, IgM, IgD e IgE (Figura 2). (Afonso e João, 2016; Laursen et al., 2014; Pasullés Zamora N, Jódar Masanes R, 2013).



**Figura 2.** Diferentes classes de Igs (retirado de The Adaptive Immune Response, Chapter 16).

A IgG é a imunoglobulina mais abundante no soro (80%). É a única que atravessa a barreira placentária e como tal tem um importante papel na proteção imunológica do feto e do recém-nascido nos primeiros meses de vida. A nível funcional, participa na opsonização, ativação do sistema de complemento (inflamação e fagocitose) e citotoxicidade mediada por células dependentes de anticorpo. (Panadero Esteban et al., 2003; Pasullés Zamora N, Jódar Masanes R, 2013).

A IgA é a mais abundantemente produzida, no entanto representa apenas 13% do total das Igs do soro pois é secretada para o muco, lágrimas e saliva. É fundamental à

imunidade das mucosas intestinais, do trato respiratório e urogenital, prevenindo a sua colonização por agentes patogênicos. Evita a penetração de micro-organismos e de proteínas estranhas na mucosa, neutraliza toxinas e microrganismos, e tem também atividade anti-inflamatória. É transmitida para o recém-nascido através do leite materno. (Pasullés Zamora N, Jódar Masanes R, 2013).

A IgM representa 6% do total das imunoglobulinas em circulação, sendo a sua presença indicativa de infecção recente pois é a primeira classe de anticorpos a ser gerada (resposta primária aguda). Estruturalmente é um pentâmero, tendo a nível funcional um elevado poder de neutralização de antígenos e sendo um poderoso ativador do complemento. (Pasullés Zamora N, Jódar Masanes R, 2013).

A IgD existe em concentração muito baixa (1%), e está envolvida na maturação dos plasmócitos e manutenção de células B de memória. (Pasullés Zamora N, Jódar Masanes R, 2013).

Por fim a IgE, cujos níveis séricos são extremamente baixos em homeostasia uma vez que grande parte se encontra ligada pela região Fc à membrana de basófilos e mastócitos. A IgE está envolvida nos processos alérgicos e na resposta a infecções por parasitas extracelulares como por exemplo os helmintos. (Pasullés Zamora N, Jódar Masanes R, 2013).

A nível clínico as Igs foram usadas pela primeira vez por Bruton em 1952 no tratamento de uma criança com níveis indetectáveis de gama globulina que sofria de infecções pneumocócicas recorrentes. (Afonso e João, 2016). Na década de 80 o estabelecimento da tecnologia de fracionamento de plasma permitiu o desenvolvimento de suspensões de Ig monomérica adequadas para administração endovenosa e levou a que a sua utilização clínica aumentasse substancialmente. A imunoglobulina humana endovenosa (IgEV) é um derivado do sangue constituído por uma mistura de várias proteínas (albumina, IgG, IgM, IgA e IgE), açúcar, sal, solventes e detergentes. É considerada um produto “major” dos derivados do sangue, devido à sua crescente utilização, bem como pelo seu elevado valor comercial. (Afonso e João, 2016; Dourmishev, Guleva e Miteva, 2016; Laursen *et al.*, 2014; Perez *et al.*, 2017). A IgEV tem como indicações terapêuticas diversas patologias para as quais não há alternativas sendo a 1<sup>ra</sup> linha de tratamento de imunodeficiências primárias que afetem a imunidade humoral. (Dourmishev, Guleva e Miteva, 2016).

Atualmente o seu uso a nível clínico expandiu-se e são usadas em numerosas patologias de várias especialidades médicas, tais como processos autoimunes e anti-

inflamatórios, alguns com indicação terapêutica aprovada, outros não, ou seja o seu uso é *off-label*.

O uso da IgEV *off-label* representa cerca de 50 a 80% do uso total da IgEV, tendo sido descritas mais de 160 indicações *off-label*, valor que terá tendência a aumentar. (Leong H; Stachnik J; Bonk ME; Matuszewski KA, 2008; Servicio, 2014; Tonkovic e Rutishauser, 2014)

Pelo exposto, o objetivo do presente trabalho passou pela análise do uso *off-label* das IgEV tendo em conta as evidências científicas mais recentes, relatórios e opinião de peritos. A pesquisa de artigos científicos foi realizada em bases científicas como a Pubmed (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed>) e as palavras-chave utilizadas foram: uso da IgEV, *off-label*, indicações terapêuticas.

## **2. IgEV composição e métodos de produção industrial**

A IgEV é obtida a partir de um “pool” de plasma de pelo menos 1000 dadores humanos saudáveis, altamente purificado, que consiste principalmente em IgG (85-95%). O método de produção da IgEV segue as guidelines internacionais estabelecidas pela União Internacional da Sociedade de Imunologia e pela Organização Mundial de Saúde (OMS) (Lünemann, Quast e Dalakas, 2016). O facto de ter origem em milhares de dadores contribui para que o “pool” de plasma recolhido tenha uma ampla especificidade de anticorpos contra agentes infecciosos como bactérias, vírus, assim como um grande numero de auto-antígenos que refletem a exposição cumulativa da população dadora ao meio ambiente. (Afonso e João, 2016; Radosevich e Burnouf, 2010).

Todos os dadores realizam os testes ao VIH (Vírus da Imunodeficiência Humana), Hepatite C e Hepatite B e uma quantidade máxima de título de anticorpos dos grupos sanguíneos ABO é definida como aceitável de modo a reduzir o risco de reações hemolíticas. (Afonso e João, 2016; Lünemann, Quast e Dalakas, 2016; Panadero Esteban et al., 2003; Radosevich e Burnouf, 2010). O produto final deve conter pelo menos 90% de IgG intacto e com uma distribuição semelhante à existente no plasma sanguíneo bem como as restantes classes de Ig. Existem 4 subclasses de IgG nos humanos: a IgG1 a mais abundante (60 a 70%) a IgG2 (20%), IgG3 (7%), IgG4 (3%), estas subclasses diferem na sua capacidade de induzir a ativação do complemento (IgG3 > IgG1 > IgG2) e na sua afinidade para os recetores IgG-Fc (IgG1 > IgG3 > IgG4 > IgG2). A distribuição das subclasses pode variar de preparação para preparação, e alguns produtos podem ter um nível inferior ao fisiológico de IgG3 ou IgG4. As preparações de IgEV podem conter pequenas quantidades de outras proteínas e produtos, dependendo do fabricante. O tempo de semi-vida da IgEV após

perfusão endovenosa é aproximadamente 2-3 semanas, fator que pode variar dependendo do estado imunitário do hospedeiro. (Afonso e João, 2016; Lünemann, Quast e Dalakas, 2016)

A IgEV está disponível no mercado nas doses de 50 mg/mL (5%) ou 100 mg/mL (10%). Em termos físico-químicos (apresentação, concentração, osmolaridade e pH) conteúdo de excipientes (conservantes e inibidores da agregação de IgG) podem existir ligeiras variações entre lotes e variações significativas de fabricante para fabricante. (Afonso e João, 2016; Goudouris *et al.*, 2017).

### 3. Mecanismo de Ação

O mecanismo de ação das IgEV é complexo e inclui atividade imunomoduladora e anti-inflamatória. A atividade imunomoduladora baseia-se na modulação de processos biológicos que estão implicados na imunidade inata ou adquirida. Na imunodeficiência primária ou secundária, a administração de IgEV tem como objetivo repor os anticorpos ausentes, e o seu mecanismo de ação está bem definido, ou seja, restaurar os níveis de IgG. No entanto, tendo em conta as propriedades anti-inflamatórias e imunomoduladoras da IgEV, existem vários mecanismos de ação que permitem esclarecer os efeitos deste fármaco na regulação do sistema imunológico. (Leong H; Stachnik J; Bonk ME; Matuszewski KA, 2008; Novaretti e Dinardo, 2011):

1. Bloqueio funcional do recetor Fc: A IgEV é capaz de bloquear temporariamente a função do recetor Fc nos fagócitos por saturação, alteração ou regulação negativa da afinidade dos recetores Fc. Este processo pode tornar as células fagocíticas incapazes de exercer a sua função. No caso da Trombocitopénica Idiopática Púrpura (PTI), a saturação de recetores Fc por IgEV conduz a uma diminuição da destruição celular como consequência da fagocitose de células opsonizadas por anticorpos.
2. Neutralização de auto-anticorpos e inibição da produção de auto-anticorpos: As preparações de IgEV contêm anticorpos anti-idiotípicos, isto é, anticorpos que são capazes de interagir especificamente com a região variável de auto-anticorpos. Esta interação tem o potencial de neutralizar os auto-anticorpos e dificultar a sua produção pelos linfócitos B auto-reativos.
3. Inibição do Complemento: A interação do IgEV com o complemento evita que o complexo de ataque de membrana C5b-9 seja formado, evitando deste modo os danos no tecido mediado pelo complemento. A IgEV liga-se também aos

componentes C3b e C4b ativados de uma forma independente de C1q e C1q dependente. Ao fazê-lo, impede que esses fragmentos sejam depositados nas superfícies alvo da ativação do complemento. Este mecanismo de ação da IgEV é relevante para o tratamento de patologias como a dermatomiosite severa, síndrome de Guillain-Barré e miastenia gravis. (Afonso e João, 2016; Council, 2015).

4. Modulação da Produção de Citoquinas e de Antagonistas de Citoquinas: A IgEV pode modular de forma significativa a produção de várias citoquinas por monócitos-macrófagos e linfócitos incluindo IL-1, -2, -3, -4, -5, -10, TNF- $\alpha$  e GM-CSF e antagonistas de citoquinas, antagonista dos recetores de IL-1. Embora seja um processo que não esteja totalmente esclarecido, pensa-se que os efeitos biológicos anti-inflamatórios resultantes do uso da IgEV são mediados pelas porções Fab e Fc da IgG, e estão associados a uma inibição de respostas proliferativas de linfócitos e a uma modulação da produção de citoquinas T auxiliares. Este é um importante mecanismo através do qual as Ig produzem efeitos anti-inflamatórios *in vivo* em várias doenças neuromusculares, tais como miopatias inflamatórias, neuropatias desmielinizantes e miastenia gravis. (Afonso e João, 2016; Council, 2015).
5. Ativação ou Bloqueio Funcional do Recetor de Morte Fas (CD95): foi demonstrado que a IgEV pode inibir ou ativar a morte celular através da ligação ao recetor Fas. A IgEV contém IgG que se ligam a diversos epítopes sobre a porção extracelular de Fas sendo também anticorpos anti-Fas que ocorrem naturalmente. Demonstrou-se que estes podem ser divididos em IgG anti-Fas agonísticos e antagonísticos. As formulações IgEV contêm ambos os anticorpos anti-Fas, os agonistas e os antagonistas podendo deste modo desencadear ou proteger da morte celular. (Afonso e João, 2016; Catarina Araújo, J.C. Fernandes, M. L. Duarte, T. Pereira, A. P. Vieira, 2013; Council, 2015).
6. Modulação das propriedades das células dendríticas: A IgEV também afeta a diferenciação, maturação e estado funcional das células dendríticas. Pensa-se que as células dendríticas são um alvo primário para os efeitos imunossupressores da IgEV na ativação das células T. Este efeito de IgEV é mediado, pela inibição da diferenciação e maturação das células dendríticas, com redução de regulação da expressão de moléculas co-estimuladoras, prejudicando assim a capacidade das células dendríticas maduras para produzir IL-12 e aumentando sua capacidade de produzir IL-10. (Afonso e João, 2016; Catarina Araújo, J.C. Fernandes, M. L. Duarte, T. Pereira, A. P. Vieira, 2013; Council, 2015).

7. Sinalização através do recetor Fc inibitório, Fc $\gamma$ R1B: A base molecular das propriedades anti-inflamatórias da IgEV tem sido investigada num modelo murino de trombocitopenia imunitária. Neste modelo, a administração de doses clinicamente protetoras de anticorpos intactos ou fragmentos Fc monoméricos impediu o consumo de plaquetas desencadeado por um auto-anticorpo patogénico. O recetor de Fc inibitório, Fc $\gamma$ R1B, mostrou ser necessário para esta proteção, como a interrupção, quer por deleção génica ou com um anticorpo monoclonal bloqueador, reverteu o efeito terapêutico da IgEV. A IgEV também mostrou induzir a expressão deste recetor inibitório em monócitos. (Afonso e João, 2016; Council, 2015).
8. Aumento da sensibilidade aos esteroides: A IgEV aumenta a afinidade dos glucocorticoides para os seus recetores permitindo assim uma redução significativa das doses a administrar. (Afonso e João, 2016).

Em suma podemos concluir que houve progressos consideráveis na compreensão dos mecanismos através dos quais a IgEV tem efeito imunomodulador nas doenças auto-imunes e inflamatórias. A IgEV possui um mecanismo de ação complexo, que envolve a modulação da expressão e função do recetor Fc, interfere com a ativação do complemento e rede de citocinas, na produção de anticorpos anti-idiotípicos, na regulação do crescimento celular e efeitos na ativação, diferenciação e funções efetoras das células T e B. (Council, 2015).

#### **4. Indicações terapêuticas da IgEv aprovadas**

O uso da IgEV está aprovado pela FDA nas seguintes situações clínicas: imunodeficiências primárias (PI); prevenção de infeções bacterianas em pacientes com hipogama-globulinemia e infeção bacteriana recorrente devido a leucemia linfocítica crónica de células B (CLL); prevenção de aneurismas da artéria coronária na doença de Kawasaki (KD); prevenção de infeções, pneumonite e doença aguda contra enxerto versus hospedeiro (GVHD) após transplante de medula óssea; redução da infeção bacteriana grave em crianças infetadas pelo VIH; aumento da contagem de plaquetas na trombocitopénica idiopática púrpura para prevenir ou controlar o sangramento; tratamento de polineuropatia desmielinizante inflamatória crónica (PDIC) e mais recentemente, neuropatia motora multifocal (MMN). (Navarro *et al.*, 2012; Novaretti e Dinardo, 2011; Perez *et al.*, 2017).

## 5. Uso Off-label da IgEV

Para além dos supramencionados usos aprovados, a IgEV tem vindo a ser aplicada no tratamento de um vasto leque de patologias abrangendo quase todas as especialidades médicas. O uso da IgEV *off-label* excede largamente as indicações autorizadas, representando cerca de 50% a 80% do uso da total de IgEV. Estão registados mais de 150 usos *off-label*, alguns deles com evidência científica comprovada, outros com evidência científica limitada e casos isolados de patologias com uma baixa prevalência, o que dificulta a realização de ensaios clínicos. (Leong H; Stachnik J; Bonk ME; Matuszewski KA, 2008; Servicio, 2014; Tonkovic e Rutishauser, 2014).

Enunciam-se de seguida as utilizações *off-label* mais relevantes de acordo com a área clínica, assim como as evidências clínicas que as suportam, as tabelas abaixo servem de suporte para análise da evidência.

Tabela 1 - Categorização do nível de evidência científica adaptado de (Perez et al., 2017)

<b>Ia</b>	Evidência obtida de meta-análises de ensaios clínicos controlados e randomizados
<b>Ib</b>	Evidência obtida de pelo menos um ensaio clínico controlado e randomizado
<b>IIa</b>	Evidência obtida de pelo menos um ensaio clínico controlado sem randomização
<b>IIb</b>	Evidência obtida de pelo menos um estudo quâsi-experimental
<b>III</b>	Evidência obtida de estudos descritivos, não experimentais, tais como estudos comparativos, estudos de correlação e estudos de casos controlo
<b>IV</b>	Evidência obtida de relatórios de comités e opiniões de especialistas, experiência clínica de autoridades reconhecidas e ou ambas

Tabela 2 - Classificação dos níveis de recomendação adaptado de (Perez et al., 2017)

<b>A</b>	Ia, Ib baseado na categoria de evidência I
<b>B</b>	IIa, IIB baseado na categoria de evidência II ou extrapolado da categoria I
<b>C</b>	III, IV baseado na categoria de evidência III ou extrapolado da categoria I ou II
<b>D</b>	IV baseado na categoria de evidência IV ou extrapolado da categoria I, II ou III

## 5.1 Hematologia

### 5.1.1. Anemia hemolítica autoimune

Consiste na redução de sobrevivência dos eritrócitos que são destruídos por auto-anticorpos. Vários ensaios clínicos demonstram que o uso da IgEV é benéfico nesta patologia, no entanto, só deve ser utilizada quando o tratamento de 1ª linha (corticosteroides) não é eficaz. (Recomendação: Grau C; evidência: nível III). (Bruno José, Tamara Pérez Robles, Núria Padullés Zamora, 2008; Novaretti e Dinardo, 2011).

### 5.1.2. Aplasia eritroide

A eritroblastopénia aguda é consequência do desaparecimento momentâneo dos precursores de eritrócitos na medula óssea devido a várias doenças agudas virais (em particular a infeção por parvovírus humano B19). Um estudo não controlado e vários relatos, suportam a administração de IgEV nesta patologia, quando o tratamento com corticoides se revela ineficaz. (Recomendação: Grau C; evidência: nível III). A IgEV também pode ser administrada na aplasia eritroide associada a VIH e neoplasias hematológicas malignas após o fracasso do tratamento com corticosteroides. (Bruno José, Tamara Pérez Robles, Núria Padullés Zamora, 2008; Novaretti e Dinardo, 2011; Perez *et al.*, 2017).

### 5.1.3. Doença hemolítica do feto e do recém-nascido

Duas revisões sistemáticas demonstraram que a IgEV reduz a necessidade de plasmaferese em recém-nascidos com doença hemolítica. No entanto devido à morbilidade associada a esta técnica apenas se aconselha o uso de IgEV quando a hiperbilirrubinemia é progressiva. (Recomendação: Grau C/B, Evidência: nível III). (Bruno José, Tamara Pérez Robles, Núria Padullés Zamora, 2008; Novaretti e Dinardo, 2011).

### 5.1.4. Hemofilia adquirida

É uma coagulopatia rara em que há formação de auto-anticorpos contra fatores de coagulação, na maioria das vezes, fator VIII, podendo causar hemorragia sistémica. (Novaretti e Dinardo, 2011; Perez *et al.*, 2017). O uso da IgEV nesta patologia está indicado quando a terapia imunossupressora é ineficaz, devendo ser administrada simultaneamente com estes e com fator IX ou fator VIII. O uso da IgEV nesta patologia tem nível de

recomendação de grau C, e evidência de nível III. (Bruno José, Tamara Pérez Robles, Núria Padullés Zamora, 2008; Novaretti e Dinardo, 2011; Perez *et al.*, 2017).

#### 5.1.5. Púrpura pós-transfusional

É uma doença rara caracterizada por trombocitopenia grave que se desenvolve sete a dez dias após a transfusão sanguínea, devido a alo-anticorpos contra o antígeno plaquetar humano I ou a classe I anti-ALH (antígeno leucocitário humano), direcionada para a ALH do doador, em pacientes previamente sensibilizados através de transfusão ou gravidez. (Bruno José, Tamara Pérez Robles, Núria Padullés Zamora, 2008; Novaretti e Dinardo, 2011; Perez *et al.*, 2017). Apesar da fraca evidência baseada apenas em relatos clínicos, o uso de IgEV em combinação com corticosteroides é recomendado em pacientes com hemorragia e nível de plaquetas baixo, quando a terapia de primeira linha é ineficaz (plasmaferese corticosteroides, rituximab), recomendação: Grau C, Evidência: nível III. (Bruno José, Tamara Pérez Robles, Núria Padullés Zamora, 2008; Novaretti e Dinardo, 2011; Perez *et al.*, 2017).

#### 5.1.6. Trombocitopenia alo-imune Neonatal

A trombocitopenia nos recém-nascidos pode ser consequência de imunização alo-imune feto-materna. Estudos demonstram, que a administração materna de doses elevadas de IgEV semanalmente, durante o período pré-natal isoladamente ou em associação com dexametasona, está associada a taxas reduzidas de sangramento fetal e está indicada nos fetos em risco de trombocitopenia alo-imune intima. Este esquema terapêutico é de primeira linha, apesar da falta de estudos randomizados e conclusões algo diferentes entre estudos na Europa e nos Estados Unidos. (Recomendação: Grau C, Evidência: nível III). (Bruno José, Tamara Pérez Robles, Núria Padullés Zamora, 2008; Novaretti e Dinardo, 2011; Perez *et al.*, 2017).

#### 5.1.7. Trombocitopenia associada a infecção VIH em adultos

Num estudo cruzado randomizado e noutro estudo não-randomizado onde foram usadas doses baixas de IgEV foi demonstrado que a terapia com IgEV pode ser efetiva na hemorragia em pacientes com trombocitopenia e infecção pelo VIH (Recomendação: Grau A, Evidência: nível Ib). (Bruno José, Tamara Pérez Robles, Núria Padullés Zamora, 2008; Novaretti e Dinardo, 2011).

### 5.1.8. Síndrome de Evans

A síndrome de Evans, ou síndrome de anticorpos anti-fosfolipídicos (APS), é uma doença autoimune que causa anemia hemolítica e trombocitopenia. (Novaretti e Dinardo, 2011) Existem vários relatórios que evidenciam o benefício clínico do uso da IgEV no Síndrome de Evans, especialmente em associação com imunossupressores, como corticosteroides e ciclofosfamida (Recomendação: Grau C, Evidência: nível III). A maioria destes relatórios tem como base o uso da IgEV nas complicações obstétricas associadas a esta patologia, como é o caso dos abortos espontâneos após implantação na parede da uterina, e demonstrou que a administração da IgEV em pacientes com Síndrome de Evans e historial de aborto espontâneo levou a gestações bem-sucedidas. Esta terapia é particularmente importante nestes casos devido aos efeitos teratogénicos associados ao uso de corticosteroides e imunossupressores. A IgEV também demonstrou benefício em pacientes com APS em fase de fertilização *in vitro*. (Bruno José, Tamara Pérez Robles, Núria Padullés Zamora, 2008; Novaretti e Dinardo, 2011).

## 5.2 Neurologia

A utilização da IgEV no tratamento de patologias neurológicas mediadas por mecanismos auto-imunes tem-se revelado eficaz, facto que tem sido comprovado através de ensaios clínicos controlados. Apesar disso a escolha do tratamento com IgEV deve ser muito bem avaliada e deve ser comprovado que o tratamento com recurso à IgEV é vantajoso em relação á terapia alternativa. Ainda não há consenso sobre o uso ideal da IgEV nestas patologias. (Bruno José, Tamara Pérez Robles, Núria Padullés Zamora, 2008; Perez *et al.*, 2017).

### 5.2.1. Dermatomiosite

A Dermatomiosite (DM) é uma miopatia inflamatória rara que afeta a pele e os músculos, causa inflamação muscular crónica e consequente fraqueza muscular. A DM é caracterizada por microangiopatia mediada pelo complemento, causando destruição de capilares. (Hughes *et al.*, 2009; Wan, McQuilten e E.M. Wood, MB BS, FRACP, FRCPA, 2015).

Os fármacos de 1ª linha são imunossupressores e anti-inflamatórios como a azatioprina, metotrexato, ciclofosfamida ou ciclosporina. A IgEV é usada como tratamento de 2ª linha ou adjuvante especialmente nos doentes em que a patologia se demonstre

resistente aos corticosteroides e a função pulmonar ou esofágica esteja comprometida. (Hughes *et al.*, 2009; Wan, McQuilten e E.M. Wood, MB BS, FRACP, FRCPA, 2015) Vários estudos demonstraram que a ação efetiva da IgEV é através da inibição do complemento. (Hughes *et al.*, 2009; Lünemann, Quast e Dalakas, 2016).

### 5.2.2. Miastenia Gravis

A Miastenia Gravis (MG) é uma doença auto-imune, causada por auto-anticorpos contra o antígeno na membrana neuromuscular pós-sináptica, na maioria dos casos contra o recetor de acetilcolina. É caracterizada por fraqueza e cansaço músculo-esquelético. (Bruno José, Tamara Pérez Robles, Núria Padullés Zamora, 2008; Elovaara *et al.*, 2008; Wan, McQuilten e E.M. Wood, MB BS, FRACP, FRCPA, 2015) Segundo a FESN (Federação Europeia de Sociedades Neurológicas), uma revisão Cochrane e outros documentos de orientação não há evidência científica que suporte a administração da IgEV como tratamento de longa duração como terapia de manutenção na MG crónica. Estudos abertos, realizados com um pequeno número de doentes com MG grave revelaram melhoria significativa após uso da IgEV a longo prazo, como manutenção. Estão atualmente a decorrer dois ensaios, um para verificar a eficácia da IgEV a longo prazo, outro para explorar o seu efeito na diminuição das doses de esteroides. (Recomendação: A nível de evidência Ib) (Elovaara *et al.*, 2008; Novaretti e Dinardo, 2011; Wan, McQuilten e E.M. Wood, MB BS, FRACP, FRCPA, 2015).

### 5.2.3. Síndrome miasténica de Lambert-Eaton

A síndrome miasténica de Lambert-Eaton (SMLE) é uma doença rara, auto-imune mediada por anticorpos nos terminais pré-sinápticos do nervo motor, que se traduz em insuficiência neuromuscular proximal, reflexos tendinosos deprimidos, disfunção autónoma que pode levar a insuficiência respiratória. (Bruno José, Tamara Pérez Robles, Núria Padullés Zamora, 2008; Wan, McQuilten e E.M. Wood, MB BS, FRACP, FRCPA, 2015). Os tratamentos de primeira linha são a 3,4-diaminopiridina com ou sem piridostigmina, agentes imunossuppressores e plasmáfereze. Com base em alguns estudos controlados de pequena escala e relatórios clínicos, os candidatos para o tratamento de IgEV são doentes com fraqueza marcada que não respondem à administração de anti-colinesterases e 3,4-diaminopiridina. (Lünemann, Quast e Dalakas, 2016; Novaretti e Dinardo, 2011; Wan, McQuilten e E.M. Wood, MB BS, FRACP, FRCPA, 2015). (Recomendação: A nível de evidência Ib) (Bruno José, Tamara Pérez Robles, Núria Padullés Zamora, 2008).

#### 5.2.4. Neuropatia Desmielinizante associada a Paraproteínas

As paraproteínas encontram-se em cerca de 10% dos doentes com neuropatias periféricas primárias. Em cerca de 60% dos doentes com neuropatias associadas à gamopatia monoclonal, a paraproteína identificada pertence à classe IgM. Nestes casos, a Ig monoclonal reage contra a glicoproteína associada à mielina, levando a sintomas de neuropatia. (Elovaara *et al.*, 2008; Novaretti e Dinardo, 2011). A neuropatia associada a paraproteínas IgG ou IgA caracteriza-se por fraqueza proximal, distal e comprometimento sensorial que é indistinguível do CIDP. Com base em estudos randomizados. (Bruno José, Tamara Pérez Robles, Núria Padullés Zamora, 2008; Elovaara *et al.*, 2008; Novaretti e Dinardo, 2011), a administração de IgEV para tratamento da paraproteinemia desmielinizante associada a IgM em pacientes com deficiência marcada é recomendada. (Grau A, evidência: nível Ib). Assim como na neuropatia desmielinizante associada a IgA ou IgG (Recomendação: Grau A, Evidência: nível Ib). (Bruno José, Tamara Pérez Robles, Núria Padullés Zamora, 2008; Novaretti e Dinardo, 2011).

#### 5.2.5. Síndrome de Pessoa Rígida

A síndrome da pessoa rígida (SPS) é uma doença neurológica autoimune incapacitante caracterizada por rigidez e espasmos musculares e anticorpos contra a descarboxilase de ácido glutâmico (anti-GAD65). (Ahmed AR; Gürçan Hakan, 2007; Lünemann, Quast e Dalakas, 2016; Novaretti e Dinardo, 2011) Dois RCT controlados por placebo, sendo um deles duplamente-cego, onde doentes com SPS foram tratados com 2g/kg de IgEV durante 3 meses revelaram que houve um declínio significativo da rigidez nos doentes e aumento considerável da capacidade de caminhar bem como o exercício das atividades diárias e os títulos séricos de anticorpos anti-GAD diminuíram. Estes estudos demonstraram que o IgEV é uma terapia segura e eficaz para doentes com SPS. (Elovaara *et al.*, 2008; Lünemann, Quast e Dalakas, 2016; Novaretti e Dinardo, 2011). Atualmente o uso de IgEV é reservado para doentes com SPS com deficiência motora marcada, que revelem resposta insuficiente ao diazepam e/ou ao baclofeno, corticosteroides, plasmaferese e tratamentos sintomáticos (Recomendação: Grau A, Evidência: nível Ib). (Bruno José, Tamara Pérez Robles, Núria Padullés Zamora, 2008; Novaretti e Dinardo, 2011) Em doentes com SPS nos quais as alternativas terapêuticas se demonstram insuficientes e que apresentam incapacidade significativa recorrendo a canadianas ou andarilhos para caminhar, devido a rigidez troncal e quedas frequentes, é recomendado o uso IgEV (2g/kg em 2-5 dias) (Nível A com base na

evidência da classe I). (Bruno José, Tamara Pérez Robles, Núria Padullés Zamora, 2008; Elovaara *et al.*, 2008).

### 5.2.6. Epilepsia infantil resistente a fármacos

A epilepsia infantil resistente a fármacos (EIRF) está presente em diversas patologias tais como: a síndrome de Lennox-Gastaut, síndrome de West, encefalopatia mioclónica precoce e síndrome de Landau-Kleffner (SLK) que normalmente se manifestam na infância ou adolescência e são caracterizados por epilepsia e disfunção neurológica progressiva. Há alguma evidência de que uma resposta imune aberrante esteja envolvida na patogênese de algumas formas de EIRF. (Elovaara *et al.*, 2008; Novaretti e Dinardo, 2011) O tratamento de primeira linha para a EIRF consiste em fármacos antiepiléticos, esteroides em doses elevadas ou plasmáfereze. Pode também ser considerado o tratamento cirúrgico. Aproximadamente uma centena de doentes com síndromes de West ou Lennox-Gastaut foram tratados com IgEV com resultados amplamente variáveis. O tratamento resultou na redução do número de convulsões com melhora no eletroencefalograma (EEG) em cerca de metade dos casos. Os efeitos positivos perduraram após vários dias, semanas até meses após o tratamento, no entanto as recaídas foram comuns. (Elovaara *et al.*, 2008) Apesar da fraca evidência, a administração de IgEV 0,4g/kg/dia durante 4-5 dias consecutivos, com repetições após 2-6 semanas demonstrou algum benefício em doentes que não respondem a outras terapias. (Elovaara *et al.*, 2008).

### 5.2.7. Esclerose Múltipla

A Esclerose múltipla (EM) é uma doença inflamatória, crônica e degenerativa, que afeta o Sistema Nervoso Central. É caracterizada por fadiga, perda de força muscular, alteração da sensibilidade, perturbações visuais, perda de equilíbrio e coordenação, espasticidade, incontinência de esfíncteres, dor, fraqueza e paralisia. (Ahmed AR; Gürçan Hakan, 2007) Em cerca de 85% dos doentes a EM é do tipo Surto-Remissão e caracteriza-se por surtos, seguidos por períodos de remissão com recuperação total ou parcial dos efeitos sentidos. (Ahmed AR; Gürçan Hakan, 2007) Os glucocorticoides são efetivos na redução das recidivas agudas de curta duração, enquanto o interferon- $\beta$ , a azatioprina e o acetato de glatiramero são usados a longo prazo para reduzir o número de recidivas. Vários ensaios clínicos demonstraram que a administração de IgEV tende a ser benéfica e uma meta-análise concluiu que o uso de IgEV na EM reduz a taxa de recidivas, o grau de severidade da doença e limita a progressão da incapacidade e a atividade da doença. (Ahmed AR; Gürçan Hakan,

2007) Devido aos riscos de segurança associados aos corticosteroides na gravidez e lactação, a IgEV é considerada um tratamento opcional para reduzir a incidência de recidivas relacionadas com gravidez e no pós-parto. (Ahmed AR; Gürcan Hakan, 2007; Lünemann, Quast e Dalakas, 2016; Perez *et al.*, 2017) Embora a terapia com IgEV seja efetiva na EM, existem atualmente terapias mais eficazes disponíveis para tratamento desta patologia. (Bruno José, Tamara Pérez Robles, Núria Padullés Zamora, 2008; Council, 2015; Perez *et al.*, 2017).

### 5.3 Dermatologia

#### 5.3.1. Síndrome de Stevens-Johnson e Necrólise Epidérmica Tóxica

A Síndrome de Stevens-Johnson (SSJ) e a Necrólise Epidérmica Tóxica (TEN) são patologias idiossincráticas, potencialmente fatais relacionadas com uma reação imunológica grave associada ao uso de medicamentos. Estão relacionadas com apoptose dos queratinócitos epidérmicos mediada por FAS, resultando na separação da epiderme da derme. (Dourmishev, Guleva e Miteva, 2016; Novaretti e Dinardo, 2011; Perez *et al.*, 2017). Vários estudos tem demonstrado que em associação com corticosteroides a IgEV melhora a eficácia clínica diminuindo a mortalidade e índices de hospitalização. (Novaretti e Dinardo, 2011) Embora haja relatos contraditórios, a maior parte das evidências disponíveis suportam a administração IgEV em doses elevadas como uma intervenção terapêutica precoce de modo a minimizar o risco de morte. (Bruno José, Tamara Pérez Robles, Núria Padullés Zamora, 2008; Novaretti e Dinardo, 2011; Perez *et al.*, 2017) Finalmente uma meta-análise de 17 estudos não revelou melhorias clínicas significativas inerentes à administração da IgEV na NET e concluiu que a evidência atual não suporta um benefício clínico da IgEV, sendo necessária a realização de ensaios clínicos randomizados. (Perez *et al.*, 2017).

Deste modo, em doentes com NET ou síndrome de SSJ, a administração de IgEV é indicada quando o uso de corticosteroides ou imunossupressores está contraindicado, ou quando há risco de vida, (recomendação grau B, nível de evidência IIa). (Bruno José, Tamara Pérez Robles, Núria Padullés Zamora, 2008; Dourmishev, Guleva e Miteva, 2016; Novaretti e Dinardo, 2011).

### 5.3.2. Doenças bolhosas auto-imunes

As Doenças bolhosas autoimunes ou doenças imunobulhosas variam em apresentação clínica e têm diferentes características histopatológicas e imunológicas. São doenças cuja manifestação cutânea primária e fundamental consiste em vesículas e bolhas, estão muitas vezes associadas a morbidade e mortalidade significativa. O grupo de doenças auto-imunes bolhosas inclui pênfigo vulgar, penfigóide bolhoso e suas variantes. (Bruno José, Tamara Pérez Robles, Núria Padullés Zamora, 2008; Cunha e Barraviera, 2009).

A primeira linha de tratamento nestas patologias são doses elevadas de corticosteroides e imunossuppressores, no entanto há doentes que não respondem ou não toleram doses elevadas destes fármacos, sendo nestes casos a IgEV uma opção de tratamento. De acordo com uma revisão recente, a administração de IgEV diminui efetivamente os níveis de auto-anticorpos patogénicos nos doentes gravemente afetados, onde a terapia de combinação convencional com corticosteróides e adjuvantes falhou ou se revelou insuficiente. Nestes a administração de IgEV concomitantemente com o tratamento imunossupressor, geralmente com esteroides, é considerado um tratamento eficaz (recomendação grau C, nível de evidência III). (Bruno José, Tamara Pérez Robles, Núria Padullés Zamora, 2008; Gilardin, Bayry e Kaveri, 2015; Novaretti e Dinardo, 2011; Perez et al., 2017).

## 5.4 Reumatologia

### 5.4.1. Artrite reumatoide

Relatórios de casos, ensaios abertos e estudos controlados relativamente à administração de doses elevadas de IgEV mostraram algum benefício em doentes com artrite reumatoide severa. Pelo contrário, o uso de doses baixas revelou-se ineficiente, num ensaio randomizado, duplamente-cego, controlado por placebo em 20 doentes com artrite reumatoide refratária. Nível de evidência IIb, grau de recomendação B. (Perez et al., 2017).

### 5.4.2. Vasculite citoplasmática antineutrófila-positiva

As vasculites associadas aos Anticorpos Citoplasmáticos Antineutrófilos (ANCA) são caracterizadas por necrose vascular tanto nas células epiteliais viscerais glomerulares como noutros tecidos viscerais. O envolvimento renal e pulmonar é frequentemente observado. O tratamento de primeira linha passa pela administração de ciclofosfamida e plasmaferese. A azatioprina, metotrexato ou micofenolato de mofetil são o tratamento de manutenção.

(Hartung *et al.*, 2009) Estudos mostram que a IgEV é eficaz na vasculite refratária a imunossuppressores, associada à presença de ANCA, quando comparada a um placebo, no entanto é necessária a realização de mais ensaios clínicos que suportem o uso da IgEV nesta patologia, pois o seu papel ainda não está bem esclarecido. (Nível de evidencia III grau de recomendação D). (Bruno José, Tamara Pérez Robles, Núria Padullés Zamora, 2008; Hartung *et al.*, 2009; Novaretti e Dinardo, 2011; Perez *et al.*, 2017).

#### 5.4.3. Artrite idiopática juvenil

A Artrite idiopática juvenil (AIJ) é um grupo de artrites que surgem em crianças <16 anos de idade. O AIJ é classificada como oligoarticular, poliarticular ou sistêmica. Os Anti-inflamatórios não esteroides (AINEs) e os glucocorticoides são a terapia de primeira linha para AIJ, quando estes se mostram ineficientes, são usados os imunomoduladores e fármacos biológicos, para controlo da inflamação. (Perez *et al.*, 2017).

Um estudo demonstrou que, embora o uso de IgEV permitisse redução da dose de corticosteroides e remissão de febre, não foi afetado o curso geral da doença. (Perez *et al.*, 2017) Na AIJ sistêmica, os fármacos biológicos representam a primeira linha de tratamento, deixando doses elevadas de IgEV para casos mais graves que não respondem às terapias padrão. Nestas circunstâncias o uso da IgEV tem um nível de evidência Ia, grau de recomendação A. (Perez *et al.*, 2017; Wan, McQuilten e E.M. Wood, MB BS, FRACP, FRCPA, 2015).

#### 5.4.4. Lúpus eritematoso sistémico

Há poucas evidências publicadas que apoiem o uso de IgEV em pacientes com lúpus eritematoso sistémico com miocárdio, rins, nervos ou medula óssea disfuncionais. No entanto, a maioria dos estudos com resultados positivos referem-se a nefropatia lúpica. O tratamento com agentes imunossuppressores ainda é a primeira escolha. Uma revisão recente indica que o uso de doses elevadas de Ig (2g/kg por cinco dias) é seguro e eficaz no tratamento de pacientes com lúpus eritematoso sistémico com base em resultados de relatos de casos e ensaios abertos. (Novaretti e Dinardo, 2011) Num outro estudo retrospectivo, a IgEV foi associada à melhoria clínica transitória em 65% dos pacientes tratados. Relatórios de casos evidenciam a resolução da patologia com doses elevadas de IgEV, no entanto, devido a possíveis efeitos adversos devido a administração de doses elevadas de IgEV deve ser monitorizada a sua administração. (Perez *et al.*, 2017).

## 6. Conclusão

Pelo exposto verifica-se que o uso *off-label* da IgEV é bastante extenso e dado o vasto leque de mecanismos de ação que a caracteriza, este número terá tendência a aumentar nos próximos anos. Atualmente a experiência clínica tem vindo a aumentar consideravelmente fruto dos inúmeros ensaios clínicos realizados na última década. Dada a natureza limitada deste agente terapêutico e o seu elevado custo, é essencial que o uso da IgEV seja limitado às patologias para as quais exista maior evidência científica. Deve para tal ser feita uma análise cuidadosa das indicações clínicas assim como dos reais benefícios para os doentes de modo a garantir a sua segurança e a minimizar as despesas de saúde. Atualmente, as patologias para as quais o uso da IgEV *off-label* está melhor documentado e que apresentam maior suporte científico são maioritariamente do foro neurológico e reumatológico. No entanto deve ter-se em conta que a IgEV é para algumas patologias a única alternativa terapêutica. Nessas situações, e pese a falta de evidências claras, deve ser proporcionado tratamento ao doente tendo em consideração que embora seja considerada segura, a utilização de IgEVs requer perícia e experiência.

## 7. Bibliografia

AFONSO, Ana Filipa Barahona; JOÃO, Cristina Maria Pires - The production processes and biological effects of intravenous immunoglobulin. **Biomolecules**. . ISSN 2218273X. 6:1 (2016) 1–20.

AHMED AR; GÜRCAN HAKAN - Efficacy of Various Intravenous Immunoglobulin Therapy Protocols in autoimmune and Chronic Inflammatory Disorders. **The Annals Pharmacother**. 41:2007) 812–823.

BRUNO JOSÉ, TAMARA PÉREZ ROBLES, NÚRIA PADULLÉS ZAMORA, Juan Carlos Juárez Giménez - **Guía clínica para el uso de inmunoglobulinas**

CATARINA ARAÚJO, J.C. FERNANDES, M. L. DUARTE, T. PEREIRA, A. P. VIEIRA, C. Brito - IMUNOGLOBULINAS ENDOVENOSAS EM DERMATOLOGIA – EXPERIÊNCIA CLÍNICA DE 7 ANOS NO HOSPITAL DE BRAGA. **Revista SPDV**. . ISSN 0104-4230. 71:3 (2013) 345–359.

COUNCIL, Superior Health - Recommended indications for administering immunoglobulins. **.be**. 8366 (2015) 1–34.

CUNHA, Paulo R.; BARRAVIERA, Silvia Regina C. S. - Dermatoses bolhosas autoimunes \*. 84:2 (2009) 111–122.

DOURMISHEV, Lyubomir A.; GULEVA, Dimitrina V.; MITEVA, Ljubka G. - Intravenous immunoglobulins: Mode of action and indications in autoimmune and inflammatory dermatoses. **International Journal of Inflammation**. . ISSN 20420099. (2016).

ELOVAARA, I. *et al.* - EFNS guidelines for the use of intravenous immunoglobulin in treatment of neurological diseases: EFNS task force on the use of intravenous immunoglobulin in treatment of neurological diseases. **European Journal of Neurology**. . ISSN 13515101. 15:9 (2008) 893–908.

GILARDIN, Laurent; BAYRY, Jagadeesh; KAVERI, Srini V. - Intravenous immunoglobulin as clinical immune-modulating therapy. **Cmaj**. . ISSN 14882329. 187:4 (2015) 257–264.

GOUDOURIS, Ekaterini Simoes *et al.* - II Brazilian Consensus on the use of human immunoglobulin in patients with primary immunodeficiencies. **Einstein (São Paulo)**. . ISSN

1679-4508. 15:1 (2017) 1–3.

HARTUNG, H. P. *et al.* - Clinical applications of intravenous immunoglobulins (IVIg) - Beyond immunodeficiencies and neurology. **Clinical and Experimental Immunology**. . ISSN 00099104. 158:SUPPL. 1 (2009) 23–33.

HUGHES, R. A. C. *et al.* - Clinical applications of intravenous immunoglobulins in neurology. **Clinical and Experimental Immunology**. . ISSN 00099104. 158:SUPPL. 1 (2009) 34–42.

KOLEBA, T.; ENSOM, M. H. - Pharmacokinetics of intravenous immunoglobulin: a systematic review. **Pharmacotherapy**. . ISSN 0277-0008. 26:0277–0008 (Print) (2006) 813–827.

LAURSEN, Inga A. *et al.* - Development, manufacturing and characterization of a highly purified, liquid immunoglobulin G preparation from human plasma. **Transfusion Medicine and Hemotherapy**. . ISSN 16603818. 41:3 (2014) 205–212.

LEONG H; STACHNIK J; BONK ME; MATUSZEWSKI KA - Unlabeled uses of intravenous immune globulin. **Am J Health-Syst Pharm**. 65:19 (2008) 1815–24.

LÜNEMANN, Jan D.; QUAIST, Isaak; DALAKAS, Marinos C. - Efficacy of Intravenous Immunoglobulin in Neurological Diseases. **Neurotherapeutics**. . ISSN 18787479. 13:1 (2016) 34–46.

NAVARRO, Robert P. *et al.* - Considerations for the optimal use of immunoglobulin. **The American journal of managed care**. . ISSN 1936-2692. 18:4 Suppl (2012) S67–78.

NOVARETTI, Marcia Cristina Zago; DINARDO, Carla Luana - Immunoglobulin: production, mechanisms of action and formulations. **Revista Brasileira de Hematologia e Hemoterapia**. . ISSN 1516-8484. 33:5 (2011) 377–382.

NOVARETTI, Marcia Cristina Zago; DINARDO, Carla Luana - Clinical applications of immunoglobulin. **Revista Brasileira de Hematologia e Hemoterapia**. . ISSN 1516-8484. 33:3 (2011) 221–230.

PANADERO ESTEBAN, M. I. *et al.* - Inmunoglobulinas intravenosas en pediatría. **Farmacia Hospitalaria**. . ISSN 11306343. 27:3 (2003) 179–187.

PASULLÉS ZAMORA N, JÓDAR MASANES R, Montoro Ronsano JB - **Monografía técnica de la S.E.F.H. Características técnicas de las inmunoglobulinas**

**intravenosas comercializadas en España.** ISBN 9788469591086.

PEREZ, Elena E. *et al.* - Update on the use of immunoglobulin in human disease: A review of evidence. **Journal of Allergy and Clinical Immunology.** . ISSN 10976825. 139:3 (2017) S1–S46.

RADOSEVICH, M.; BURNOUF, T. - Intravenous immunoglobulin G: Trends in production methods, quality control and quality assurance. **Vox Sanguinis.** . ISSN 00429007. 98:1 (2010) 12–28.

SERVICIO, Farmacia - Inmunoglobulina humana inespecífica: cuándo y cómo usarla bien. **Actualidad del Medicamento Hospital Universitario 12 Outubro.** (2014) 2–3.

TONKOVIC, Brian; RUTISHAUSER, Linda K. - Descriptive review and analysis of immunoglobulin utilization management from 2,548 prior authorization requests. **Journal of managed care & specialty pharmacy.** . ISSN 2376-1032 (Electronic). 20:4 (2014) 357–367.

WAN, J.; MCQUILTEN, Z. K.; E.M. WOOD, MB BS, FRACP, FRCPA, C.AUbron - Intravenous immunoglobulin in critically ill adults: When and what is the evidence? **Journal of Critical Care.** 30:3 (2015) 652.

## 8. Anexo

### Tabela Resumo de indicações de uso da IgEV

Tabela 2 - Tabela Resumo de indicações de uso da IgIV adaptado de (Bruno José, Tamara Pérez Robles, Núria Padullés Zamora, 2008; Perez et al., 2017)

<b>Patologia</b>	<b>Nível de recomendação</b>	<b>Alternativas Terapêuticas</b>
<b><u>Imunologia</u></b>		
<b>Imunodeficiências Primárias Aprovado</b>	<b>A, Ia</b>	<b>Não há</b>
<b>Imunodeficiência comum variável Aprovado</b>	<b>A, Ia</b>	<b>Não há</b>
<b>Défice de produção de anticorpos específicos</b>	<b>C, III</b>	<b>Antibióticos, tratamento e profilaxia, higiene</b>
<b>Imunodeficiências Primárias com IgG normal e deficiente produção de anticorpos</b>	<b>C, III</b>	<b>Profilaxia com antibióticos</b>
<b>Hipogamaglobulinemia transitória</b>	<b>IIb, III, C</b>	<b>Não é referido</b>
<b>Formas geneticamente definidas de PI com defeitos na quantidade e qualidade dos anticorpos/síndrome Hiper-IgE</b>	<b>IV, D</b>	<b>Profilaxia com antibióticos</b>
<b>Infeções recorrentes associadas a deficiências nas sub-classes de IgG</b>	<b>C, III</b>	<b>Profilaxia com antibióticos</b>
<b>Timoma com imunodeficiência</b>	<b>III, IV, C, D</b>	<b>Não é referido</b>
<b>Défice secundário de anticorpos</b>	<b>III, IV, C, D</b>	<b>Profilaxia com antibióticos</b>
<b>Transplantes de células hematopoiéticas em imunodeficiências Primárias</b>	<b>III, C</b>	<b>Corticosteróides, ciclosporina</b>
<b><u>Hematologia</u></b>		
<b>Anemia hemolítica Auto-imune</b>	<b>III, C, D</b>	<b>Corticosteróides, outros imunossupressores rituximab, esplenectomia</b>
<b>Síndrome de Evans</b>	<b>III, C</b>	<b>Corticosteróides, outros imunossupressores</b>
<b>Aplasia eritrocitária provocada por parvovirus B19</b>	<b>III, C</b>	<b>Corticosteróides, outros imunossupressores</b>

<b>Patologia</b>	<b>Nível de Evidência</b>	<b>Alternativas Terapêuticas</b>
Doença hemolítica fetal e neonatal	III, C	Fototerapia
Hemofilia Auto-imune adquirida	III, C, D	Corticosteróides, outros imunossupressores rituximab, factor VII recombinante
Síndrome Hemofagocítico	III, C	Corticosteróides, outros imunossupressores e agentes antimicrobianos
Purpura pos-transfusional	III, C	Corticosteróides, plasmatransferesis
Púrpura Trombocitopénica Idiopática em adultos Aprovado	Ia, A	Anti-D(Rh0), corticosteroides, outros agentes imunossupressores, rituximab, esplenectomia
Púrpura Trombocitopénica Idiopática pediátrica (< 16 anos)	Ia, A	Anti-D(Rh0), corticosteroides, outros agentes imunossupressores, rituximab, esplenectomia
Trombocitopenia Alo-imune: terapia fetal (tratamento da mãe)	III, C	Corticosteróides
Trombocitopenia Alo-imune: tratamento para recém-nascidos)	III, C	Plaquetas HPA-1a negativas e HPA-5b negativas ou HPA-compatíveis específicas
Trombocitopenia associada a infecção por VIH em adultos	Ib, A	Anti-D(Rh0), terapia antiretroviral individualizada
Trombocitopénica auto-imune	Ia, A	Anti-Rh, corticosteróides, rituximab, esplenectomia
<b>Hemato-oncologia</b>		
Transplante de células hematopoiéticas devido a neoplasia	IIb, B	Agentes imunossupressores
Leucemia linfocítica crónica Aprovado	Ib, A	Profilaxia com antibioticos
Mieloma múltiplo Aprovado	Ia, A	Antibióticos (tratamento/profilaxia) imunização
Rejeição do Transplante de medula óssea	Ib, A	Agentes imunossupressores
Infecção após transplante de medula óssea	Ia, A	Ganciclovir, antibióticos

<b>Patologia</b>	<b>Nível de recomendação</b>	<b>Alternativas Terapêuticas</b>
<b><u>Neurologia</u></b>		
<b>Dermatomiosite</b>	<b>IIa, B</b>	<b>Corticosteróides, outros agentes imunossupressores e plasmaferese</b>
<b>Miastenia grave</b>	<b>Ia, B</b>	<b>Corticosteróides, outros agentes imunossupressores e plasmaferese</b>
<b>Polineuropatia desmielinizante inflamatória crónica (CIDP) Aprovado</b>	<b>Ia, A</b>	<b>Corticosteróides, outros agentes imunossupressores e plasmaferese</b>
<b>Neuropatia desmielinizante associada a paraproteínas (IgM)</b>	<b>Ib, A</b>	<b>Corticosteróides, plasmaferese</b>
<b>Neuropatia desmielinizante associada a paraproteínas (IgG ou IgA)</b>	<b>Ia, A</b>	<b>Corticosteróides, plasmaferese</b>
<b>Neuropatia motora multifocal Aprovado</b>	<b>Ia, A</b>	
<b>Polirradiculoneuropatia desmielinizante inflamatória crónica</b>	<b>Ia, A</b>	<b>Corticosteróides, outros agentes imunossupressores e plasmaferese</b>
<b>Síndrome Guillain - Barré Aprovado</b>	<b>Ia, A</b>	<b>plasmaferese</b>
<b>Síndrome da pessoa rígida</b>	<b>Ib, A</b>	<b>Corticosteróides, plasmaferese, tratamento sintomático</b>
<b>Síndrome Rasmussen</b>	<b>IIb, B</b>	<b>Tratamento antiepiléptico combinado</b>
<b>Síndrome miasténico Lambert-Eaton</b>	<b>Ib, A</b>	<b>3.4DAP+piridostigmina, outros agentes imunossupressores e plasmaferese</b>
<b>Epilepsia infantil/Síndrome Lennox-Gastaut/Encefalopatia mioclónica</b>	<b>Ia, B</b>	<b>Antiepiléticos, ressecção cirúrgica, corticosteróides</b>
<b><u>Reumatologia</u></b>		
<b>Artrite reumatóide severa</b>	<b>IIb, B</b>	<b>glucocorticosteróides, imunomoduladores e biológicos</b>
<b>Poliartrite nodosa</b>	<b>IIb, B</b>	<b>Corticosteróides e ciclofosfamida, infliximab, rituximab</b>
<b>Artrite juvenil idiopática (JIA)</b>	<b>Ia, A</b>	<b>glucocorticosteróides, imunomoduladores e biológicos</b>

<b>Patologia</b>	<b>Nível de recomendação</b>	<b>Alternativas Terapêuticas</b>
<b><u>Várias Patologias</u></b>		
<b>Retinocoroidopatia de Birdshot</b>	<b>Ila, B</b>	<b>Corticosteróides, imunossupressores, biológicos</b>
<b>Síndrome de Stevens-Johnson</b>	<b>Ila, B</b>	<b>Corticosteróides</b>
<b>Púrpura de Henoch-Schönlein</b>	<b>Ilb, B</b>	<b>Corticosteróides</b>
<b>Síndrome de Huges ou Síndrome anticorpos Antifosfolípidicos</b>	<b>Ib, B</b>	<b>Anticoagulantes, plasmaferese</b>
<b>Oftalmopatia de Graves</b>	<b>Ib, A</b>	<b>Metilprednisolona, rituximab</b>
<b>Síndrome ANCA</b>	<b>III, D</b>	<b>Agentes imunossupressores</b>
<b>Lupus eritematoso Sistêmico</b>	<b>III, D</b>	
<b>Dermatite atópica/Eczema</b>	<b>Ila, B</b>	<b>Corticosteróides tópicos, outros agentes imunossupressores</b>
<b>Urticaria</b>	<b>Ib, B</b>	<b>Anti-histamínicos, corticosteróides, ciclosporina</b>
<b>Transplante de órgãos sólidos</b>	<b>Ib, B</b>	<b>Corticosteróides, rituximab, plasmaferese</b>
<b>Doença de kawasaki Aprovado</b>	<b>Ia, A</b>	
<b>Prevenção de sepsis Neonatal</b>	<b>Ia, A</b>	<b>Antibióticos, proteína C ativada</b>
<b>Síndrome de choque toxico</b>	<b>III,C</b>	<b>Antibióticos, proteína C ativada</b>
<b>Crianças com SIDA congênita e infecções recorrentes Aprovado</b>	<b>Ia, A</b>	
<b>Colite grave ou recorrente por <i>Clostridium difficile</i></b>	<b>III, C</b>	<b>Antibióticos, colectomia</b>
<b>Doença invasiva grave por estreptococcus do grupo A</b>	<b>Ib, B</b>	<b>Antibióticos, proteína C ativada</b>
<b>Infecções bacterianas em doenças linfo proliferativas</b>	<b>Ib, B</b>	<b>Antibióticos</b>
<b>Sepsis estafilocócica necrotizante (associada a Leucocidina de Panton Valentine</b>	<b>Não</b>	<b>III,C</b>