NÚCLEO DE APOIO TÉCNICO AO JUDICIÁRIO – NATJUS

NOTA TÉCNICA

IMUNOGLOBULINA HUMANA / POLINEUROPATIA DESMIELINIZANTE INFLAMATÓRIA CRÔNICA

PROCESSO: 0756082-92.2020.8.07.0016

Vara/ Serventia: 4º Juizado Especial da Fazenda Pública do DF

1. PACIENTE:

1.1. Nome: M.O.Q.A.

.1.2. Data de nascimento: 14/05/1939

1**.3. Sexo:** Feminino

1.4. Diagnóstico: Polineuropatia desmielinizante inflamatória crônica

1.5. Meios confirmatórios do diagnóstico já realizados: exame do líquor e eletroneuromiografia, conforme relatório médico.

1.6. Resumo da história clínica:

Conforme relatórios médicos acostados aos autos, emitidos em 23/12/2020 pela Dra Thaís Augusta Martins (CRM-DF 19232), e em 25/12/2020 pelo Dr. Felipe Uchôa Brito (CRM-DF 22650), M.O.Q.A., 81 anos, é portadora de Polineuropatia inflamatória desmielinizante, com início do quadro em outubro de 2020. Em novembro de 2020 se tornou incapaz de deambular. Mantém, desde então, tetraparesia simétrica arreflexa, sem sinal de progressão atual. Exames complementares evidenciaram sinais crônicos de polineuropatia sensitivo motora desmielinizante distal, predominantemente simétrica, com comprometimento axonal distal associado e com sinais de atividade espontânea em musculatura distal. Diante do quadro, foi indicado uso de imunoglobulina humana 0,4g/kg/dia por 5 dias (25g ao dia, por 5 dias) por mês, durante 06 meses, conforme cronicidade.

2. DESCRIÇÃO DA TECNOLOGIA

2.1. Tipo da Tecnologia: medicamento

2.2. Princípio Ativo: imunoglobulina humana

2.3. Via de administração: injetável intravenoso

2.4. Posologia: Imunoglobulina humana intravenosa, 2g (0,4g/kg por dia), durante 5 dias. Repetir uma vez por mês, durante 06 meses.

2.5. Registro na ANVISA? Sim, O medicamento tem registro na ANVISA

2.6. Situação do registro: Ativo.

2.7. Indicação em conformidade com a aprovada no registro? Sim

2.8. Oncológico? Não

2.9. Previsto em PCDT do Ministério da Saúde para a situação clínica do demandante?

Não existe PCDT do Ministério da Saúde para a situação da demandante. No âmbito do Componente Especializado, o paciente deverá preencher critérios específicos estabelecidos nos Protocolos Clínicos para ter acesso ao medicamento: Anemia Hemolítica Autoimune, Aplasia Pura Adquirida Crônica da Série Vermelha, Dermatomiosite e Polimiosite, Imunodeficiência Primária com predominância de defeitos de anticorpos, Miastenia Gravis,

Púrpura Trombocitopênica Idiopática, Síndrome de Guillain-Barré, e transplante renal.

2.10. O medicamento, procedimento ou produto está disponível no SUS?

Sim, está disponível no SUS, embora padronizada para patologias diferentes da que consta na demanda.

2.11. Descrever as opções disponíveis no SUS/Saúde Suplementar:

De forma geral, as alternativas terapêuticas para polirradiculoneuropatia inflamatória desmielinizante crônica incluem corticosteroides, imunossupressores (por exemplo :azatioprina, metotrexato), imunoglobulina humana endovenosa em altas doses e eventualmente plasmaférese (casos graves). A escolha da terapêutica ideal é baseada em critérios clínicos e individualizada.

No rol dos corticoides, podem ser utilizados: hidrocortisona, prednisona, metilprednisolona (estão disponíveis, porem com efeito limitado durante o curso do tempo pelos efeitos colaterais e eficiência);

Dentre os imunossupressores, estão indicados para o tratamento a azatioprina, a ciclofosfamida e o micofenato de mofetila. Entretanto, como

não há protocolo próprio para a doença da autora da demanda, há limitações para a liberação desses medicamentos para uso não hospitalar.

A Imunoglobulina Humana Intravenosa (IHIV) integra a Relação Nacional de Medicamentos Essenciais (RENAME) 2020, porém não é disponibilizado pelo SUS para tratamento da patologia que acomete a parte autora. O SUS disponibiliza por meio do Componente Especializado da Assistência Farmacêutica o referido medicamento para o tratamento de doenças específicas, conforme PCDT: anemia hemolítica autoimune, aplasia pura adquirida crônica da série vermelha, miastenia gravis, púrpura trombocitopênica idiopática, imunodeficiência primária com predominância de defeitos de anticorpos, síndrome de Guillain-Barré, transplante renal, dermatomiosite e polimiosite.

A plasmaférese é reservada para o tratamento para casos graves, por ser pouco acessível, restrita a serviços especializados.

2.12. Em caso de medicamento, descrever se existe genérico ou similar:

Sim, existe marca genérica ou similar.

2.13. Custo da tecnologia (DF - ICMS17%):

Denominação genérica	**Laboratório**	**Marca comercial**	**Apresentação**	**PF***
Imunoglobulina Humana	LFB – Hemoderivados e Biotecnologia	Tegeline	5g – solução injetável – Frasco com 100ml	R$1.166,68

PF*: Preço Fabricante é o teto de preço pelo qual um laboratório ou distribuidor de medicamentos pode comercializar no mercado brasileiro um medicamento que produz. Medicamento em embalagens hospitalares e de uso restrito a hospitais e clínicas não podem ser comercializados pelo Preço Máximo ao Consumidor

Custo anual do tratamento:

Conforme posologia prescrita pelos médicos assistentes, serão necessários 05 frascos/dia para cada ciclo mensal de 05 dias, durante 06 meses, totalizando 150 frascos de imunoglobulina humana intravenosa. Desse modo, o custo estimado do tratamento seria de **R$175.002,00.**

2.14. Fonte de custo da tecnologia: Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos (CMED). Disponivel no Portal da Anvisa, publicada em 03/03/2021.

3. EVIDÊNCIAS SOBRE A EFICÁCIA E SEGURANÇA DA TECNOLOGIA:

3.1. Sobre a Sindrome de Guillain-Barré

A Síndrome de Guillain-Barré (SGB) é a maior causa de paralisia flácida generalizada no mundo, com incidência anual de 1–4 casos por 100.000 habitantes e pico entre 20 e 40 anos de idade. Inexistem dados epidemiológicos específicos para o Brasil, apenas a distribuição dos subtipos da doença. A doença usualmente progride por 2 a 4 semanas. Pelo menos 50% a 75% dos pacientes atingem seu nadir na segunda semana, 80% a 92% até a terceira semana e 90% a 94% até a quarta semana. A progressão de sinais e sintomas por mais de 8 semanas exclui o diagnóstico de SGB, sugerindo, então, polineuropatia desmielinizante inflamatória crônica (PDIC).[1]

Passada a fase da progressão, a SGB entra num platô por vários dias ou semanas, com subsequente recuperação gradual da função motora ao longo de vários meses. Entretanto, apenas 15% dos pacientes ficarão sem nenhum déficit residual após dois anos do início da doença, e 5% a 10% permanecerão com sintomas motores ou sensitivos incapacitantes .[2]

A síndrome de Guillain-Barré é caracterizada por paralisia reflexa com dissociação albuminocitológica (ou seja, altos níveis de proteína no líquido cefalorraquidiano e contagem normal de células). Como a poliomielite quase foi eliminada, a síndrome de Guillain-Barré Atualmente, é a causa mais frequente de paralisia flácida aguda em todo o mundo e constitui uma das graves emergências da neurologia.[3]

Dois terços dos casos são precedidos por sintomas de infecção do trato respiratório superior ou diarreia. O agente infeccioso mais frequentemente identificado associado a desenvolvimento da síndrome de Guillain-Barré é *Campylobacter jejuni*, e 30% de infecções foram atribuídas a *C. jejuni* em uma metanálise. Outros agentes infecciosos com uma relação bem definida com a síndrome de Guillain-Barré são Epstein–Barr, vírus varicela-zoster e *Mycoplasma pneumoniae*. As vacinas são outro estímulo antigênico para o qual foram relatadas associações potenciais para SBG, incluindo formulações da vacina contra raiva, vacina contra o toxóide tetânico e algumas formulações da vacina contra influenza (HUGHES et al., 2007). Embora seja uma situação incomum, alguns vírus hepatotróficos (hepatite A, B, C) têm sido reconhecidos como potenciais agentes para o desenvolvimento de SGB[4]

Os achados patológicos clássicos em inflamação aguda polineuropatia desmielinizante são infiltrados inflamatórios (consistindo principalmente de células T e macrófagos) e áreas de desmielinização segmentar, frequentemente associada a sinais de degeneração axonal, que pode ser detectada nas raízes espinhais, bem como nos grandes e pequenos nervos motores e sensoriais. Há evidências de ativação precoce do complemento, baseada em anticorpos ligação à superfície externa da célula Schwann e deposição de componentes do complemento ativados; tal ativação do complemento parece iniciar a vesiculação da mielina.[5]

Os primeiros sintomas da síndrome de Guillain-Barré são dormência, parestesia, fraqueza, dor nos membros, ou alguma combinação destes sintomas. A principal característica é bilateral, progressiva, fraqueza relativamente simétrica dos membros e que progride por um período de 12 horas para 28 dias antes de atingir um patamar. Os pacientes tipicamente desenvolvem hiporreflexia ou arreflexia. Após esse período inicia-se a fase de recuperação, que pode durar cerca de 2 anos, e coincide com a remielinização e regeneração dos axônios. A fraqueza em tronco e membros superiores pode atingir a musculatura relativa à respiração e levar a necessidade de ventilação mecânica em cerca de 25% dos casos. O envolvimento do sistema autonômico é frequente e pode causar retenção

de urina, taquicardia, hipertensão, hipotensão postural e arritmia cardíaca. Outras complicações associadas à fase agudam da doença de Guillain-Barré são insônia, formação de úlceras de pressão, dificuldade de comunicação, deficiência nutricional, imobilismo e trombose venosa[2]

A mortalidade nos pacientes com SGB é de aproximadamente 5% a 7%, geralmente resultante de insuficiência respiratória, pneumonia aspirativa, embolia pulmonar, arritmias cardíacas e sepse hospitalar.[2]

3.2. Sobre a Polineuropatia desmielinizante inflamatória crônica (PDIC)

A PDIC é uma doença comum, embora subdiagnosticada e potencialmente tratável, com prevalência de cerca de 1 a 2 casos por 100.000 adultos.[5] A sua mortalidade é de 3% e gera sequelas em 60% dos casos, 20% delas associadas à invalidez. A PDIC pode aparecer em qualquer idade, embora seja mais frequente entre 30 e 50 anos. Casos foram relatados com início na infância e com formas congênitas, embora sejam raros, com remissão espontânea. Também já foram descritos casos frequentes relacionados ao transplante de órgãos. A relação masculino-feminino é: 2: 1.[6]

A SGB e a PDIC são distúrbios inflamatórios do sistema nervoso periférico de etiologia indeterminada provavelmente relacionada a anormalidades imunológicas. A marca patológica de ambas as condições é o infiltrado

inflamatório que pode ser menor em extensão e está associado com desmielinização e degeneração axonal. Entre estes, o papel dos linfócitos T tem sido objeto de controvérsia. A polineuropatia desmielinizante inflamatória crônica surge em 3 a 10% das pessoas com a síndrome de Guillain-Barré.[7]

Polineuropatia desmielinizante inflamatória crônica é uma doença que afeta do sistema nervoso periférico de causa autoimune, com boa resposta ao tratamento imunomodulador e imunossupressor. Em sua fisiopatologia ainda há aspectos não esclarecidos. Ao contrário da síndrome de Guillain-Barré, ela tem um começo insidioso e um curso crônico, muitas vezes não é diagnosticada corretamente, e é confundida com outras condições do sistema nervoso periférico, de modo que se agrava se o paciente não for tratado corretamente.[7,8] A forma clássica é caracterizada pela ocorrência de fraqueza simétrica em ambos os músculos proximal e distal que progressivamente aumenta, por mais de dois meses (diferenciando essa condição do Síndrome de Guillain-Barré, que é autolimitada). Pode haver atrofia muscular, fasciculações, diminuição ou perda de reflexos osteotendinosos, espessamento nervoso e tremor intencional. A condição está associada ao comprometimento sensitivo, reflexos tendinosos ausentes ou diminuídos, um líquido cefalorraquidiano com elevado nível

proteico, estudos de condução nervosa com sinais de desmielinização e desmielinização visualizadas através da biópsia do nervo. A obtenção de líquido cefalorraquidiano e da biópsia do nervo é obrigatório para fazer um diagnóstico definitivo da doença de acordo com os critérios da Academia Americana de Neurologia (AAN). [9]

Já o diagnóstico etiológico assume um desafio em cerca de 20% a 30% dos casos, mesmos aos mais experientes especialistas, em centros especializados, onde a realização de exames morfológicos é feita com as técnicas mais apuradas. Juntamente com as causas hereditárias, dentre as principais etiologias das neuropatias, estão relacionadas ao diabetes mellitus, a insuficiência renal crônica, o alcoolismo (por efeito tóxico ou levando a um quadro carencial) e a hanseníase. Da mesma maneira algumas medicações (p.ex., nitrofurantoína, amiodarona, isoniazida, quimioterápicos, etc) e exposição às substâncias tóxicas como arsênico, chumbo, entre outras, podem desencadear uma neuropatia. [7]

Sobre o tratamento da Polineuropatia desmielinizante inflamatória

Como no SGB, não há maneira conhecida de evitar a condição. No tratamento da entidade, postulam entre outros: plasmaférese, imunoglobulina, esteroides e citostáticos. A imunoglobulina humana

intravenosa (IVIG) é usada em ciclos mensais ou trimestrais em doses IVIG de 0,4 gramas por kg / dia durante 5 dias. Produz inativação do sistema de complemento, ação sobre os linfócitos T CD4 e CD8, competindo com o reconhecimento de antígenos.[10]

Esteroides são usados com doses de até 120 mg por dia por via oral. Suprimir a resposta inflamatória, diminui a ação dos autoanticorpos e células T. Os citostáticos são reservados para pacientes que não tiveram resposta satisfatória à imunoglobulina humana, plasmaférese ou esteroide. Entre eles, os mais utilizados são: azatioprina 2-3 mg / kg / dia, ciclofosfamida 1,5-2 mg / kg / dia e Ciclosporina 3-6 mg / kg / dia. Por ser um distúrbio heterogêneo de doenças autoimunes é sensível ao tratamento em aproximadamente 80% dos casos [11]

Sobre a eficácia e segurança da Imunoglobulina humana

O produto Imunoglobulina humana é composto predominantemente da classe IgG (pelo menos 98% de sua composição), na seguinte ordem de distribuição: IgG1 67,8%, IgG2 28,7%, IgG3 2,3%, IgG4 1,2%. A quantidade máxima de IgA é de 25µg/mL. As Imunoglobulinas são anticorpos presentes no soro humano que atuam combatendo e prevenindo infecções. Além disso, imunoglobulinas têm efeito imunomodulador em doenças

inflamatórias e autoimunes sistêmicas por diversos mecanismos: inibição da proliferação e ativação de linfócitos B, através de bloqueio de receptores de superfície de linfócitos B; inativação de linfócitos T autorreativos, pela inibição da interação, de forma competitiva, com células apresentadoras de antígenos; inibindo a migração de linfócitos T para sítios inflamatórios; promovendo o reequilíbrio do balanço de citocinas proinflamatórias e anti-inflamatórias; bloqueando receptores na superfície de monócitos e de macrófagos, inibindo a ativação dessas células da imunidade inata; inibindo a ativação da cascata do complemento e provendo anticorpos anti-idiotípicos.[12]

A imunoglobulina intravenosa é indicada para as seguintes síndromes de imunodeficiência primária: agamaglobulinemia e hipogamaglobulinemia congênitas, imunodeficiência comum variável, imunodeficiência combinada grave e síndrome de Wiskott-Aldrich. A imunoglobulina intravenosa também é indicada como terapia de reposição para imunodeficiências secundárias pós imunossupressão, especialmente com rituximabe, quando níveis séricos de IgG são inferiores a 0,5g/L, na presença de infecções. Como terapia imunomoduladora, a imunoglobulina intravenosa também é indicada para o tratamento de púrpura trombocitopênica idiopática, síndrome de Guillain-Barré, doença de

Kawasaki, miopatias inflamatórias idiopáticas, principalmente na dermatomiosite refratária e na polineuropatia desmielinizante inflamatória crônica. Usado em situações especiais, no lúpus eritematoso sistêmico, na esclerose sistêmica e em vasculites sistêmicas, principalmente em pacientes com quadros infecciosos graves, associados à atividade de doença. [13]

Em um estudo prospectivo multicêntrico, aberto, denominado PRIMA ("*Privigen Impact on Mobility and Autonomy study*"), 28 pacientes com PIDC (13 pacientes com e 15 pacientes sem pré-tratamento com imunoglobulina intravenosa) foram tratados com uma dose de ataque de 2 g/kg de peso corporal durante 2-5 dias seguida por 6 doses de manutenção de 1 g/kg de peso corporal por 1-2 dias a cada 3 semanas. Observou-se uma melhora clinicamente significativa de pelo menos 1-ponto da linha de base na escala INCAT na 25ª semana de tratamento em 17 / 28 pacientes (60,7% intervalo de confiança de 95% 42,41,76,4). Nove pacientes responderam logo após receber a dose de indução inicial para o tratamento na semana 4 e 16 pacientes na semana 10. [14]

Em outro estudo clínico prospectivo, multicêntrico, randomizado, placebo controlado denominado estudo PATH ("*Polyneuropathy and Treatment with Hizentra*"), 207 pacientes com PIDC foram tratados com

imunoglobulina humana na fase pré-randomizada do estudo. De modo geral, 91% dos pacientes (188) demonstraram melhora na semana 13 em pelo menos um dos critérios descritos. Pela escala INCAT ajustada, a taxa de responsivos na semana 13 foi de 72,9% (151/207 pacientes), com 149 pacientes já respondendo na semana 10. Um total de 43 de 207 pacientes atingiu um melhor estado de PIDC como avaliado pela escala INCAT ajustada em comparação aos seus estados de PIDC ao entrarem no estudo. A média da melhora no final do período do tratamento, comparado ao valor da visita de referência foi de 1,4 pontos no estudo PRIMA (1,8 pontos nos pacientes pré-tratados com IgG via intravenosa) e 1,2 pontos no estudo PATH.

No estudo PRIMA, a porcentagem de pacientes responsivos na escala geral do *Medic Research Council* (MRC) (definido como um aumento de ≥ 3 pontos) foi de 85% (87% dos pacientes não tratados com imunoglobulina via intravenosa e 82% dos pacientes pré-tratados com IgG intravenosa) e 57% no PATH.

O perfil de eficácia e segurança nos estudos PRIMA e PATH em pacientes com PDIC são comparáveis, de modo geral.

4. BENEFÍCIO/EFEITO/RESULTADO ESPERADO DA TECNOLOGIA:

Reduzir a perda motora e sensitiva com recuperação da capacidade funcional e interromper as consequências da polineuropatia. Evitar o processo de progressão de lesão neurológica por mecanismo autoimune, com melhora na qualidade de vida.

5. RECOMENDAÇÕES DA CONITEC PARA A SITUAÇÃO CLÍNICA DO DEMANDANTE:

Não há no momento recomendação incorporação da imunoglobulina humana para o tratamento da enfermidade que acomete a parte autora no âmbito do Sistema Único de Saúde (SUS).

6. CONCLUSÕES

CONSIDERANDO o diagnóstico sindrômico de Polineuropatia desmielinizante inflamatória, conforme relatório dos médicos Dr. Felipe Uchoa Brito e Dra. Thaís Augusta Martins, neurologista;

CONSIDERANDO que o relatório médico de ambos não estabeleceu com precisão o diagnóstico se síndrome de Guillian-Barre (SGB) ou

Polineuropatia desmielinizante inflamatória crônica (PDIC) e não relata quaisquer tentativas de tratamento já realizadas e as respostas obtidas;

CONSIDERANDO que, segundo diretrizes diagnósticas, o padrão clínico descrito no relatório médico é de cronicidade, sugerindo o diagnóstico de PDCI e não de SGB;

CONSIDERANDO que há indicação de uso de imunoglobulina humana para o tratamento da patologia que acomete a requerente;

CONSIDERANDO que, pelas evidências cientificas atuais, a imunoglobulina humana demonstra ser uma terapia eficaz para neuropatias imunomediadas mais comuns, tais como SGB e PDIC;

CONSIDERANDO que a imunoglobulina humana está disponível no SUS, embora não padronizada para o caso em tela;

CONSIDERANDO que não há PCDT para a doença em questão e que, assim, há limitações para a dispensação dos imunossupressores, também indicados para o tratamento da patologia, de acordo com a literatura médica;

Este NATJUS conclui por considerar a demanda como **JUSTIFICADA COM RESSALVAS**, tendo em vista o bom perfil de eficiência e segurança da

imunoglobulina humana para casos de PDIC. Entretanto, o relatório médico não esclarece o diagnóstico, não relata o uso prévio de corticosteroides e a respectiva resposta ao tratamento e, além disso, ainda há possibilidade de uso de imunossupressores, mas, como não há PCDT para a PDIC, também há limitações para a dispensação destes medicamentos.

7. Há evidências científicas?

Sim.

8. Justifica-se a alegação de urgência, conforme definição de Urgência, conforme definição de Urgência e Emergência do CFM (se sim : com risco potencial de vida OU com risco de lesão de órgão ou comprometimento de função)

A Resolução do Conselho Federal de Medicina (CFM) nº 1.4511 traz a definição de urgência e emergência9:

"*Define-se por URGÊNCIA a ocorrência imprevista de agravo à saúde com ou sem risco potencial de vida, cujo portador necessita de assistência médica imediata.*

Define-se por EMERGÊNCIA a constatação médica de condições de agravo à saúde que impliquem em risco iminente de vida ou sofrimento intenso, exigindo, portanto, tratamento médico imediato".

Assim, de acordo com a definição do CFM, não se pode considerar o caso analisado por esta nota técnica como uma urgência ou emergência médica.

9. Referências bibliográficas:

1.Dourado ME, Félix RH, da Silva WK, Queiroz JW, Jeronimo SM. Clinical characteristics of Guillain-Barré syndrome in a tropical country: a Brazilian experience. Acta Neurol Scand. 2012;125(1):47-53.

2. Hughes RA, Cornblath DR. Guillain-Barré syndrome. Lancet 2005;366:1653-66.

3.Hughes RAC, Swan AV, Raphaël JC, Annane D, van Koningsveld R, van Doorn PA. Immunotherapy for Guillain-Barré syndrome: a systematic review. Brain 2007; 130:2245- 57.

4. Sejvar JJ, Baughman AL, Wise M, Morgan OW. Population incidence of Guillain-Barré syndrome: a systematic review and meta-analysis. Neuroepi4demiology 2011;36:123-33.

5. McLeod JG, Pollard JD, Macaskill P, Mohamed A, Spring P, Khurana V. Prevalence of chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy in New South Wales, Australia. Ann Neurol 1999;46:910-3.

6.Aymeé Hernández Hernández. CIDP: Clinical and electrophysiological aspects. Acta Neurol Colomb 2011;28:202-212.

7.Nobile-Orazio E, Gallia F Update on the treatment of chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy. . Curr Opin Neurol. 2015 Oct; 28(5): 480-5

8. Radziwill AJ, Kuntzer T, Steck AJ. Immunopathology and treatments of Guillain Barre syndrome and chronic inflammatory demyelinating polirradiculoneuropathy. Rev Neurol . 2002; 158:301-10..

9. Saperstein DS, Katz JS, Amato AA, Barohn RJ. Clinical spectrum of chronic acquired demyelinating polyneuropathies. Muscle Nerve 2001;24:311-24.

10. Cocito D, Paolasso I, Antonini G, et al. A nationwide retrospective analysis on the effect of immune therapies in patients with chronic demyelinating inflammatory polyradiculoneuropathy. Eur J Neurol. 2009

11. Mathis S, Vallat JM, Magy L. Novel immunotherapeutic strategies in chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy. .Immunotherapy. 2016 Feb; 8(2):165-78

12. Patwa HS, Chaudhry,V, Katzberg,H, Rae-Grant, AD, So, YT. Evidence based Guideline: Intravenous Immunoglobulin in the Treatment of Neuromuscular Disorders: Report of the Therapeutics and Technology Assessment Subcommittee of the American Academy of Neurology. Neurology 2012 Mar 27;78(13):1009-15.

13. Spacil CR, Bueno D. Análise de prescrições de imunoglobulina humana endovenosa para situações clínicas não referendadas nos protocolos clínicos nacionais. Arq Asma Alerg Imunol. 2017;1(3):293-298

14. van Schaik IN, Bril V, van Geloven N, Hartung HP, Lewis RA, Sobue G, Lawo JP, Praus M, Mielke O, Durn BL, Cornblath DR, Merkies ISJ; PATH study group. Subcutaneous immunoglobulin for maintenance treatment in chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy (PATH): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. Lancet Neurol. 2018 Jan;17(1):35-46.

15. Merkies ISJ, van Schaik IN, Léger JM, Bril V, van Geloven N, Hartung HP, Lewis RA, Sobue G, Lawo JP, Durn BL, Cornblath DR, De Bleecker JL, Sommer

C, Robberecht W, Saarela M, Kamienowski J, Stelmasiak Z, Tackenberg B, Mielke O; PRIMA Trial Investigators and the PATH Study Group. Efficacy and safety of IVIG in CIDP: Combined data of the PRIMA and PATH studies. J Peripher Nerv Syst. 2019 Mar;24(1):48-55.

10. NATJUS responsável: NATJUS/TJDFT

Bsb, 18 de março de 2021.