

NOTA TÉCNICA

IDENTIFICAÇÃO DA REQUISIÇÃO

CÂMARA/VARA: 16ª Cível

COMARCA: Belo Horizonte

I – DADOS COMPLEMENTARES À REQUISIÇÃO:

NÚMERO DA SOLICITAÇÃO: 2026.0009410 e 10164

IDADE: 41 anos

Sexo: Feminino

DOENÇA(S) INFORMADA(S): CID 10: Z03.9

PEDIDO DA AÇÃO: Medicamento Adalimumabe 40mg e infusão intravenosa de imunoglobulina humana

FINALIDADE / INDICAÇÃO: Aborto recorrente

REGISTRO NO CONSELHO PROFISSIONAL: CRMSP: 36322

II – PERGUNTAS DO JUÍZO:

Pedido de cobertura de procedimento ou tratamento não incluído no ROL

III – CONSIDERAÇÕES/RESPOSTAS:

Conforme a documentação medica apresentada, datada de 21/06/2024 e 24/07/20224 trata-se de **paciente de 41 anos, com aborto recorrente. Submetida a diversos tratamentos medicamentosos sem sucesso: infusão intravenosa de intralipídeos, hidroxicloroquina, corticosteroides, tracolimus, enoxaparina, aspirina e progesterona. Com a ausência de resultado dos tratamentos convencionais, necessita de forma urgente e imediata do tratamento com o uso de infusões intravenosas de Imunoglobulina Humana, na dose de 15g/ infusão, iniciando no sexto dia do ciclo de tentativa de gravidez e repetindo a cada 4 semanas a partir do teste de gravidez positivo, até completar 12 semanas de gestação, e de Adalimumabe na dose de 40 mg/aplicação, iniciando no primeiro dia do ciclo de tentativa de gravidez, com uma dose a cada 14 dias, até o diagnóstico de gravidez. O tratamento é imprescindível para a manutenção da suave materno-fetal, não podendo ser substituído, interrompido ou paralisado para que não ocorra nenhuma complicação.**

O aborto espontâneo é definido como a perda espontânea da gravidez antes que o feto atinja a viabilidade, incluindo todas as perdas gestacionais desde o momento da concepção até 24 semanas de gestação. O aborto espontâneo recorrente (AER) ou perda gestacional recorrente (PGR) é o termo que refere a duas ou mais perdas estacionais espontâneas, com o mesmo parceiro, que ocorram antes de 20-24 semanas no primeiro trimestre, de acordo com as diretrizes internacionais. É primário quando a mulher jamais conseguiu levar a termo qualquer gestação, e secundário quando houve uma gravidez a termo. Afeta cerca de 1 a 5% dos casais. Sua incidência clínica é de 12 a 15%, o que vem aumentando ao longo do tempo devido aos fatores da vida moderna. Constitui um problema de saúde pública, associada à morbidade materna, a um grande trauma psicológico com elevado custo socioeconômico.

De etiologia complexa a PGR envolve vários fatores, incluindo distúrbios imunológicos; infecção; doença sistêmica psicologia ou mental; anormalidades cromossômicas; distúrbios endócrinos; anormalidades anatômicas; entre os quais os distúrbios imunológicos são um fator chave desta etiologia. Entretanto em 50% dos pacientes com PGR permanece obscura, sendo a PGR com causa desconhecida. Seu prognóstico é favorável em boa parte das pacientes, com mais de 50% de chance de nascidos vivos. Os dois piores fatores prognósticos são a idade materna e o número de perdas prévias. O risco de perda aumenta dramaticamente após os 40 anos de idade da mãe. A idade paterna e níveis de estresse não são diretamente relacionados como causa de PGR. Assim o prognóstico deve basear na idade da mulher e em seu histórico completo de gravidez, incluindo o número de perdas de gravidez anteriores, nascidos vivos e sua sequência.

As diretrizes insistem que na abordagem desta condição é necessário equipes especializada e experientes, em sistemas ambulatoriais organizados, capazes de oferecer apoio, escuta, orientações,

investigação e se possível tratamento. **Na abordagem inicial é necessário frisar na história pessoal e familiar que deve individualizar a propedêutica. Análise genética do tecido fetal não é recomendada rotineiramente, servindo para indicar um fator relacional apenas. Pesquisa de síndrome dos anticorpos antifosfolípides (SAAF) com lúpus anticoagulante, anticardiolipina e anti- β 2-glicoproteína, está indicada. A avaliação da função tireoidiana com determinação de hormônio estimulante da tireoide (TSH) e anticorpos antitireoperoxidase (TPO). Conforme a história clínica pode ser necessário pesquisa de glicemia e insulinemia de jejum, prolactina (PRL), androgênios e marcadores de reserva ovariana com hormônio antimulleriano (AMB); hormônio folículo-estimulante (FSH) e de trombofilias hereditárias na presença de história pessoal ou familiar de risco trombótico, mas não como rotina. O papel da vitamina D ainda não está bem estabelecido não sendo recomendado sua dosagem no momento. A avaliação anatômica pode ser feita pela histerossalpingografia, ultrassonografia (US) e/ou ressonância magnética (RM), mas o exame preferencial é a US3D e US seriada, esta na suspeita de incompetência do istmocervical. Cariótipo dos pais é recomendado, mas a frequência de alterações é baixa. Testes de fragmentação de DNA do esperma podem servir para razões explanatórias, mas não há evidências que justifiquem sua determinação rotineira. A investigação de anticorpos anti-HY (histocompatibility), teste de citocinas ou polimorfismos de citocinas e avaliação de células natural killer (NK), no sangue periférico ou em tecido endometrial e anticorpos anti-HLA (human leukocyte antigen) não se justifica rotineiramente.**

A partir da idade, do número de perdas prévias e da eventual história médica precedente deve se definir prognóstico e aconselhar sobre novas tentativas, independentemente de medidas terapêuticas que variam conforme a clínica do paciente. Recomenda-se sempre abordagem multidisciplinar com apoio psicológico, preferencialmente, em centros especializados em atendimento dos casais e orientar os casais a

abandonar o fumo, álcool, obesidade e excesso de exercício físico. O aconselhamento genético está indicado se houver alterações cariotípicas do casal, ponderando-se as vantagens e desvantagens da técnica. Medidas intervencionistas só em caso específico como a ressecção histeroscópica dos **septos uterinos, útero miomatoso ou pólipos endometriais**, recomenda-se a remoção apenas em casos de distorção da cavidade endometrial ou volume excessivo. Nos casos de **máx-formações uterinas**, como útero bicorporal com colo normal, unicorno, arqueado e didelfo, **a correção cirúrgica não é indicada**. Na presença de **trombofilias hereditárias, há recomendação de tratamento, se não houver** história clínica associada de **risco de trombose**, ou em contexto de pesquisa clínica, e a recomendação de **uso de terapia anti-trombótica é apenas se houver indicação de prevenção de tromboembolismo venoso**. Nos casos de **SAAF e PGR, recomenda-se** a prevenção com ácido acetilsalicílico (**AAS**) e **heparina de baixo peso molecular. Hipotireoidismo deve ser tratado antes de nova concepção**. Hipotireoidismo subclínico e presença de anticorpos anti-TPO devem ser avaliados criticamente antes da gravidez, com resultados conflitantes sobre o tratamento. Caso a paciente engravide, os níveis de TSH devem ser repetidos logo no início da gestação e tratados, se iniciado. Nos **casos idiopáticos, não há indicação de terapias anticoagulantes** como heparina e AAS. **As evidências são insuficientes para se indicar rotineiramente o uso de progesterona**. O aconselhamento pré-gestacional pode incluir **uso de polivitamínicos, com suplementação de vitamina D. As evidências são insuficientes e não deveriam ser indicados, a não ser em contexto de pesquisa clínica, glicocorticoides, fator estimulador de colônias de granulócitos. (G-CSF), injúria endometrial, heparina, AAS baixa dose, imunoglobulina endovenosa (IVIG) e imunização linfocitária**.

Com o aprofundamento da pesquisa em imunologia reprodutiva, o **papel dos fatores imunológicos no processo reprodutivo** passou a ter destaque. **O exame de PGR de causa desconhecida tem revelado**

potenciais alterações imunológicas, que estão principalmente relacionadas à falha da tolerância imune fetal-materno. A gravidez normal pertence ao transplante hemi-alogênico alogênico bem-sucedido. Ao analisar do ponto de vista da imunologia, o reconhecimento do **antígeno parental pelo sistema imunológico materno é um tipo especial de tolerância imune periférica, e é um tipo de proteção imunológica e nutrição imune, em vez de ataque imunológico.** Quanto aos embriões, o anticorpo bloqueador é um anticorpo protetor, que pode não apenas se ligar ao antígeno da superfície do linfócitos materno, mas também se ligar às células trofoblastas embrionárias, suprimindo assim a resposta de rejeição imune da mãe ao feto. Assim, **a regulação equilibrada entre ativação imune e supressão na interface materno-fetal é de importância crucial para manter a gravidez normal.** Portanto, **especula-se que a ocorrência de gestações patológicas está relacionada ao ataque imunológico induzido por anticorpos de bloqueio materno insuficiente do feto.** Assim a associação de anormalidade imune e PGR com causa desconhecida foi observada, o que promove o desenvolvimento e a aplicação de diversas imunoterapias para recuperar a homeostase imune normal na interface materno-fetal.

Atualmente, a terapia imunológica é o principal tratamento para insuficiência de anticorpos. **A IVIG pertence à imunidade passiva, que infunde diretamente imunoglobulinas na mãe para adquirir imunidade, mantendo assim a gravidez normal.** Tem **indicação em** imunodeficiência primária ou defeito funcional na imunidade humoral; AIDS; certas imunodeficiências secundárias da imunidade humoral (associada com outra doença); hipo ou agamaglobulinemia; Púrpura Trombocitopénica Idiopática (PTI) retinocoroidopatia de Birdshot; Doença de Kawasaki; síndrome de Wiskott-Aldrich; Polineuropatia Desmielinizante Inflamatória Crônica (PDIC), para promover a imunização passiva em pacientes com agamaglobulinemia congênita, hipogamaglobulinemia e imunodeficiência combinada e terapia combinada com antibióticos ou antivirais apropriados para prevenir ou

modificar agudas infecções bacterianas e virais graves. **Não tem indicação em bula para PGR.** Padronizada no Sistema único de Saúde (**SUS**) no Componente Especializado da Assistência Farmacêutica (**CEAF**) para anemia hemolítica autoimune, miopatias inflamatórias, miastenia gravis, imunodeficiência primária com predominância de defeitos de anticorpos imunodeficiência em infecções virais, imunodeficiências primárias (Outras), púrpura trombocitopênica idiopática, síndrome de falência medular, síndrome de Guillain-Barré; Síndrome Inflamatória Multissistêmica Pediátrica Associada à COVID-19 e em adulto e transplante renal. **Seu uso na PGR, baseia-se no seu mecanismo principal de regular as citocinas secretadas pelos linfócitos, bloquear a formação do complexo do complemento, manter a tolerância imune materna e fetal e bloquear a resposta imune materna e a citotoxicidade usando anticorpos na imunoglobulina.** Tem boa segurança, com poucos efeitos colaterais graves e nenhum efeito colateral óbvio na mãe e na sua prole. As reações adversas comuns são dor de cabeça, febre, calafrios, tontura, náusea, vômito, dor muscular e ocorrem no início da infusão pode ser aliviado após a desaceleração da velocidade da infusão. Não aumenta o risco de parto prematuro. Recentemente, **um ECR de alta qualidade descobriu que a IVIG administrada em doses repetidas (400 mg/kg) por cinco dias consecutivos muito cedo na gravidez para mulheres com quatro ou mais perdas inexplicáveis na gravidez aumentou significativamente o taxa de nascidos vivos (OR 2,60; IC95% 1,15–5,86)** Este estudo foi considerado suficientemente relevante para adaptar a recomendação e sugerir IVIG para um grupo específico de PGR, espelhando a população do estudo. Embora vários ensaios clínicos controlados tenham sido conduzidos para estudar a eficácia do IVIG em pacientes com PGR, **não há ECRs que preconizem esta droga como terapia efetiva da PGR, todos sugerem necessidade de mais estudos e não tem valor preditivo positivo para o sucesso da gravidez.** Além disto é um tratamento caro e com efeitos colaterais graves em potencial. O

próprio trabalho citado pelo médico assistente tem a seguinte conclusão "No geral, nossos resultados mostram que a IVIG pode aumentar significativamente a taxa de nascimentos vivos de abortos espontâneos recorrentes, mas este estudo tem algumas limitações e efeito curativo incerto. Para concluir, ainda tem uma boa perspectiva de pesquisa no tratamento do aborto recorrente causado por anormalidades imunológicas. É necessário explorar mais a fundo a patogênese do aborto recorrente e o mecanismo do IVIG no tratamento do aborto espontâneo recorrente. Também precisa de mais ensaios clínicos randomizados de alta qualidade adequados para a população, raça, dosagem e tempo de IVIG no tratamento do aborto recorrente para confirmar sua eficácia, bem como avaliação sistemática eficaz para avaliar seu benefício de uso." Ou seja conclui que a IVIG não é um método eficaz que deva ser preconizado no tratamento da PGR, sendo necessário mais pesquisas para que o seu uso seja recomendado.

Existem atualmente estudos sobre a aplicação de inibidores de TNF para o tratamento de doenças autoimunes e inflamatórias. Considerando a contribuição dos distúrbios imunológicos para o mecanismo subjacente à PGR, a aplicação de inibidores do TNF em pacientes com PGR visa direcionar o aspecto imunológico dessa condição. Em estudos pré-clínicos, os inibidores do TNF foram indicados para reduzir com sucesso o número de células NK e os níveis de citocinas relacionadas ao Th1, que são fatores de risco para PGR, e as tentativas clínicas já alcançaram uma melhora na taxa de nascidos vivos. No entanto, as terapias para PGR usando inibidores de TNF ainda carecem de dados de suporte suficientes. Além disso, o desenvolvimento de inibidores de TNF na indústria farmacêutica ainda está crescendo, o que pode ser promissor para a futura aplicação clínica de inibidores de TNF na PGR. O adalimumabe, é um anticorpo monoclonal quimérico que se liga com alta afinidade ao TNF- α , neutralizando sua atividade, anti TNF-alfa. No Brasil está registrado e

licenciado pela ANVISA para uso em crianças acima de 2 anos na artrite reumatoide, artrite psoriásica, psoríase, espondiloartrite, espondilite anquilosante, artrite idiopática juvenil, doença de Crohn, retocolite ulcerativa, psoríase em placas, hidradenite supurativa e uveíte. **Disponibilizado pelo CEAF no SUS. Esta medicação está no Rol da Agência Nacional da Saúde Suplementar (ANS) com Diretrizes de Utilização (DUT) para condições como artrite reumatoide, psoríase, espondilite anquilosante, doença de Crohn e hidradenite supurativa. Não tem previsão do seu uso em bula para PGR.**

Conclusão: o caso em tela trata-se de **paciente de 41 anos, com aborto recorrente. Submetida a diversos tratamentos medicamentosos sem sucesso: infusão intravenosa de intralipídeos, hidroxicloroquina, corticosteroides, tracolimus, enoxaparina, aspirina e progesterona. Com a ausência de resultado dos tratamentos convencionais, necessita de forma urgente e imediata do tratamento com o uso de infusões intravenosas de Imunoglobulina Humana, na dose de 15g/ infusão, iniciando no sexto dia do ciclo de tentativa de gravidez e repetindo a cada 4 semanas a partir do teste de gravidez positivo, até completar 12 semanas de gestação, e de Adalimumabe na dose de 40 mg/aplicação, iniciando no primeiro dia do ciclo de tentativa de gravidez, com uma dose a cada 14 dias, até o diagnóstico de gravidez. O tratamento é imprescindível para a manutenção da saúde materno-fetal, não podendo ser substituído, interrompido ou paralisado para que não ocorra nenhuma complicação.**

A PGR é o termo que refere a duas ou mais perdas estacionais espontâneas, com o mesmo parceiro, que ocorram antes de 20-24 semanas no primeiro trimestre, de acordo com as diretrizes internacionais. É primário quando a mulher jamais conseguiu levar a termo qualquer gestação, e secundário quando houve uma gravidez a termo. Constitui um problema de saúde pública, associada à morbidade materna, a um grande trauma psicológico com elevado custo

socioeconômico.

De etiologia complexa a PGR e envolve vários fatores entre os quais os distúrbios imunológicos são um fator chave desta etiologia. Entretanto em 50% dos pacientes com PGR como causa desconhecida. Seu prognóstico é favorável em boa parte das pacientes, com mais de 50% de chance de nascidos vivos. Os dois piores fatores prognósticos são a idade materna e o número de perdas prévias. O risco de perda aumenta dramaticamente após os 40 anos de idade da mãe.

As diretrizes insistem que na abordagem desta condição é necessário equipes especializada e experientes, em sistemas ambulatoriais organizados, capazes de oferecer apoio, escuta, orientações, investigação e se possível tratamento. Na abordagem inicial é necessário frisar na história pessoal e familiar que deve individualizar a propedêutica. A investigação de anticorpos anti-HY (histocompatibility), teste de citocinas ou polimorfismos de citocinas e avaliação de células NK, no sangue periférico ou em tecido endometrial e anticorpos anti-HLA não se justifica rotineiramente.

A partir da idade, do número de perdas prévias e da eventual história médica precedente, é essencial definir prognóstico e aconselhar sobre novas tentativas, independentemente de medidas terapêuticas que dependerão dos achados clínicos. Recomenda-se sempre abordagem multidisciplinar com apoio psicológico, em centros especializados em atendimento dos casais e orientar os casais a abandonar o fumo, álcool, obesidade e excesso de exercício físico. As evidências são insuficientes e não deveriam ser indicados, a não ser em contexto de pesquisa clínica, glicocorticoides, G-CSF, injúria endometrial, heparina, AAS baixa dose, IVIG e imunização linfocitária.

Com o aprofundamento da pesquisa em imunologia reprodutiva, o papel dos fatores imunológicos no processo reprodutivo passou a ter destaque. O exame de PGR de causa desconhecida tem revelado potenciais alterações imunológicas, que estão principalmente

relacionadas à falha da tolerância imune fetal-materno. A gravidez normal pertence ao transplante hemi-alogênico alogênico bem-sucedido. Ao analisar do ponto de vista da imunologia, o reconhecimento do antígeno parental pelo sistema imunológico materno é um tipo especial de tolerância imune periférica, e é um tipo de proteção imunológica e nutrição imune, em vez de ataque imunológico. Quanto aos embriões, o anticorpo bloqueador é um anticorpo protetor, que pode não apenas se ligar ao antígeno da superfície do linfócitos materno, mas também se ligar às células trofoblastas embrionárias, suprimindo assim a resposta de rejeição imune da mãe ao feto. Assim, a regulação equilibrada entre ativação imune e supressão na interface materno-fetal é de importância crucial para manter a gravidez normal. Portanto, especula-se que a ocorrência de gestações patológicas está relacionada ao ataque imunológico induzido por anticorpos de bloqueio materno insuficiente do feto.

Atualmente, a terapia imunológica é o principal tratamento para insuficiência de anticorpos. **A IVIG pertence à imunidade passiva, que infunde diretamente imunoglobulinas na mãe para adquirir imunidade, mantendo assim a gravidez normal.** Tem indicação na hipo ou agamaglobulinemia; imunodeficiências; PTI retinocoroidopatia de Birdshot; Doença de Kawasaki; síndrome de Wiskott-Aldrich; PDIC, para imunodeficiência combinada e terapia combinada com antibióticos ou antivirais apropriados para prevenir ou modificar agudas infecções bacterianas e virais graves. **Não tem indicação em bula para PGR.** Padronizada **SUS** no **CEAF** para anemia hemolítica autoimune, miopatias inflamatórias, miastenia gravis, imunodeficiência primária com predominância de defeitos de anticorpos imunodeficiência em infecções virais, imunodeficiências primárias (Outras), púrpura trombocitopênica idiopática, síndrome de falência medular, síndrome de Guillain-Barré; Síndrome Inflamatória Multissistêmica Pediátrica Associada à COVID-19 e em adulto e transplante renal. **Não está indicada na PGR. Seu uso na PGR, baseia-se**

no seu mecanismo principal de regular as citocinas secretadas pelos linfócitos, bloquear a formação do complexo do complemento, manter a tolerância imune materna e fetal e bloquear a resposta imune materna e a citotoxicidade usando anticorpos na imunoglobulina. Tem boa segurança, com poucos efeitos colaterais graves e nenhum efeito colateral óbvio na mãe e na sua prole. As reações adversas comuns são dor de cabeça, febre, calafrios, tontura, náusea, vômito, dor muscular e ocorrem no início da infusão pode ser aliviado após a desaceleração da velocidade da infusão. Não aumenta o risco de parto prematuro. Recentemente, um ECR de alta qualidade descobriu que a IVIG administrada em doses repetidas (400 mg/kg) por cinco dias consecutivos muito cedo na gravidez para mulheres com quatro ou mais perdas inexplicáveis na gravidez aumentou significativamente o taxa de nascidos vivos (OR 2,60; IC95% 1,15–5,86) Este estudo foi considerado suficientemente relevante para adaptar a recomendação e sugerir IVIG para um grupo específico de PGR, espelhando a população do estudo. Embora vários ensaios clínicos controlados tenham sido conduzidos para estudar a eficácia do IVIG em pacientes com PGR, não há ECRs que preconizem esta droga como terapia efetiva da PGR, todos sugerem necessidade de mais estudos e não tem valor preditivo positivo para o sucesso da gravidez. Além disto é um tratamento caro e com efeitos colaterais graves em potencial. O próprio trabalho citado pelo médico assistente tem a seguinte conclusão "No geral, nossos resultados mostram que a IVIG pode aumentar significativamente a taxa de nascimentos vivos de abortos espontâneos recorrentes, mas este estudo tem algumas limitações e efeito curativo incerto. Para concluir, ainda tem uma boa perspectiva de pesquisa no tratamento do aborto recorrente causado por anormalidades imunológicas. É necessário explorar mais a fundo a patogênese do aborto recorrente e o mecanismo do IVIG no tratamento do aborto espontâneo recorrente. Também precisa de mais ensaios clínicos randomizados de alta qualidade

adequados para a população, raça, dosagem e tempo de IVIG no tratamento do aborto recorrente para confirmar sua eficácia, bem como avaliação sistemática eficaz para avaliar seu benefício de uso." Ou seja conclui que a IVIG não é um método eficaz que deva ser preconizado no tratamento da PGR, sendo necessário mais pesquisas para que o seu uso seja recomendado.

Existem atualmente estudos sobre a aplicação de inibidores de TNF para o tratamento de doenças autoimunes e inflamatórias. Considerando a contribuição dos distúrbios imunológicos para o mecanismo subjacente à PGR, a aplicação de inibidores do TNF em pacientes com PGR visa direcionar o aspecto imunológico dessa condição. Em estudos pré-clínicos, os inibidores do TNF foram indicados para reduzir com sucesso o número de células NK e os níveis de citocinas relacionadas ao Th1, que são fatores de risco para PGR, e as tentativas clínicas já alcançaram uma melhora na taxa de nascidos vivos. No entanto, as terapias para PGR usando inibidores de TNF ainda carecem de dados de suporte suficientes. Além disso, o desenvolvimento de inibidores de TNF na indústria farmacêutica ainda está crescendo, o que pode ser promissor para a futura aplicação clínica de inibidores de TNF na PGR. O adalimumabe, é um anticorpo monoclonal quimérico que se liga com alta afinidade ao TNF- α , neutralizando sua atividade, anti TNF-alfa. No Brasil está registrado e licenciado pela ANVISA para uso em crianças acima de 2 anos na artrite reumatoide, artrite psoriásica, psoríase, espondiloartrite, espondilite anquilosante, artrite idiopática juvenil, doença de Crohn, retocolite ulcerativa, psoríase em placas, hidradenite supurativa e uveíte. Disponibilizado pelo CEARF no SUS. Esta medicação está no Rol da ANS com DUT para condições como artrite reumatoide, psoríase, espondilite anquilosante, doença de Crohn e hidradenite supurativa. Não tem previsão do seu uso em bula para PGR.

Ainda que exista revisões sistemáticas e ECR randomizados, a

favoráveis ao uso destas drogas, não há evidência forte para sua recomendação, e nem indicação em bula no tratamento da PGR. Assim é recomendado mais mais estudos para conclusão de sua indicação, sendo seu uso de off-label.

.IV – REFERÊNCIAS:

1- Shi Y, Tan D, Hao B, Zhang X, Geng W, Wang Y, Sun J, Zhao Y. Efficacy of intravenous immunoglobulin in the treatment of recurrent spontaneous abortion: A systematic review and meta-analysis. **Am J Reprod Immunol.** 2022 Nov;88(5):e13615. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC9787751/>

2- Winger EE, Reed JL, Ashoush S, Ahuja S, El-Toukhy T, Taranissi M. Treatment with adalimumab (Humira) and intravenous immunoglobulin improves pregnancy rates in women undergoing IVF. **Am J Reprod Immunol.** 2009;61(2):113-20. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19055656/>

3- Guideline of European Society of Human Reproduction and Embryology Recurrent Pregnancy Loss. Update 2022 ESHRE Recurrent Pregnancy Loss Guideline Development Group. Disponível em: <https://www.eshre.eu/Guidelines-and-Legal>

4- Ferriani RA, Reis RM, Navarro PA. Federação Brasileira das Associações de Ginecologia e Obstetrícia Protocolo Febrasgo – Ginecologia nº 50/Comissão Nacional Especializada em Reprodução Humana Perda Gestacional Recorrente. São Paulo: (Febrasgo); 2018. **Femina** 2019;47(5): 295-8. Disponível em: <https://docs.bvsalud.org/biblioref/2019/12/1046519/femina-2019-475-295-298.pdf>

5- Ministério da Saúde Agencia Nacional de Saude Suplementar. Atualização do Rol de Procedimentos e Eventos em Saúde. Ciclo 2019/2020. No UAT 211.1 Disponível em: https://www.gov.br/ans/pt-br/arquivos/aceso-a-informacao/participacao-da-sociedade/consultas-publicas/cp81/medicamentos/re_211-1_adalimumabe_psoriase.pdf.

6- AbbVie Farmacêutica LTDA. Bula Anvisa Humira AC (adalimumabe)
Disponível em: https://www.abbvie.com.br/content/dam/abbvie-com2/br/documents/Paciente_ANVISA_HUMIRA_AC.pdf

7- Governo de Santa Catarina. Secretaria de Saúde. InfoSUS.
Imunoglobulina Humana. Disponível em:
http://infosus.saude.sc.gov.br/index.php/Imunoglobulina_Humana

V – DATA:

08/05/2026

NATJUS – TJMG