



Tribunal de Justiça do Estado de Minas Gerais

Rua Goiás, nº 253, 8º andar, sala 801, Centro
Belo Horizonte – MG CEP 30190-030

NOTA TÉCNICA

IDENTIFICAÇÃO DA REQUISIÇÃO

SOLICITANTE: MM. Juiz de Direito Dr. Marco Antônio Silva

PROCESSO Nº.: 00736731020198130394

SECRETARIA: Vara da Infância e Juventude

COMARCA: Manhuaçu

I – DADOS COMPLEMENTARES À REQUISIÇÃO:

REQUERENTE: D. G. M.

IDADE: 5 anos

PEDIDO DA AÇÃO: Imunoglobulina subcutânea

DOENÇA(S) INFORMADA(S): CID 10: D 80.1

FINALIDADE / INDICAÇÃO: Tratamento

REGISTRO NO CONSELHO PROFISSIONAL: CRMMG 70.596

NÚMERO DA SOLICITAÇÃO: 2020.0001642

II – PERGUNTAS DO JUÍZO:

1. O medicamento prescrito é adequado ao tratamento? 2. Trata-se de medicamento off label? 3. Há alternativa terapêutica disponibilizada pelo SUS?

III - CONSIDERAÇÕES SOBRE O CASO,

Conforme dados do relatório médico datado de 24/10/2019, trata-se de DGM, **5 anos, com** quadro de **imunodeficiência primária por agamaglobulinemia**. Evoluiu com **agravamento clínico devido a encefalite crônica de causa indeterminada, levando a atrofia cerebral difusa e epilepsia de difícil controle**. Apresenta **regressão do desenvolvimento neuropsicomotor, com gastrostomia por distúrbio de deglutição, piora respiratória, dificuldade motora, dificultando transporte do paciente**. Acompanhado no **serviço de imunologia do Hospital das Clínicas / UFMG, faz uso de imunoglobulina venosa a cada**



Tribunal de Justiça do Estado de Minas Gerais

Rua Goiás, nº 253, 8º andar, sala 801, Centro
Belo Horizonte – MG CEP 30190-030

21 dias. Como tem **difícil acesso venoso periférico**, que por muitas vezes impossibilitando a infusão da medicação adequada, e dificuldade para o transporte até o hospital, tem como melhor indicação o uso da via subcutânea, para aplicação da imunoglobulina.

As imunodeficiências primárias (IDP) compõem um grupo bastante heterogêneo, atualmente composto por mais de 300 doenças causadas por mutações genéticas, que levam a alterações no desenvolvimento e na função do sistema imunológico. Caracterizam por infecções recorrentes, graves e/ou por agentes incomuns ou de baixa patogenicidade, manifestações autoimunes ou inflamatórias, e maior predisposição à neoplasias. Na maioria dos casos de IDP (70-90% dos casos) ocorre a predominância de defeitos de anticorpos com predominância de defeitos de anticorpos como a deficiência de IgA, imunodeficiência comum variável (hipogamaglobulinemia de início tardio, hipogamaglobulinemia com início na idade adulta, imunodeficiência adquirida, hipogamaglobulinemia adquirida) e a agamaglobulinemia ligada ao X (ou agamaglobulinemia de Bruton).

As manifestações clínicas, caracterizadas especialmente por processos infecciosos de repetição de vias aéreas superiores, são, na maioria das vezes, de leve a moderada intensidade, com esporádicos casos de maior gravidade ou óbito em idade precoce. As infecções são causadas por bactérias encapsuladas, como *Streptococcus pneumoniae* e *Haemophilus influenzae* tipo b ou *Staphylococcus aureus* e *Neisseria meningitidis*. Os pacientes com imunodeficiência comum variável têm risco aumentado de desenvolver hiperplasia nodular linfóide, doença granulomatosa, doenças autoimunes e neoplasias.

O manejo dos pacientes é complexo e inclui tratamento de suporte com antibióticos e medidas de higiene pulmonar para melhora



Tribunal de Justiça do Estado de Minas Gerais

Rua Goiás, nº 253, 8º andar, sala 801, Centro
Belo Horizonte – MG CEP 30190-030

da mobilização de secreções. Infecções individuais devem ser tratadas precocemente com drogas antimicrobianas nas doses plenas, evitando as de amplo espectro. Antibióticos profiláticos não são recomendados a todos os pacientes, pelo risco de infecções fúngicas ou de germes resistente. O tratamento com imunoglobulina humana (IGH) é, atualmente, o principal recurso terapêutico em praticamente 75% das IDP, naquelas em que há comprometimento na produção de anticorpos, promovendo a reposição de Ig a classe IgG. A decisão sobre o início da reposição de IGH não deve basear-se somente na concentração sérica exata da IgG, e sim na evidência de que o indivíduo está tendo infecções típicas com predominância de defeitos de anticorpos e de que não é capaz de produzir anticorpos antígeno-específicos. Os objetivos do tratamento são manter concentrações estáveis e adequadas desta Ig no soro e um bom controle clínico dos pacientes, eficientes no controle de infecções, particularmente pneumonias. Entende-se por “bom controle clínico” a redução do número e da gravidade dos quadros infecciosos e inflamatórios, a redução das hospitalizações e do uso de antibióticos, prevenindo algumas complicações, e melhorando o estado de saúde em geral e a qualidade de vida.

A IGH é uma preparação terapêutica de IgG poliespecífica. As subclasses de IgG estão presentes em proporções fisiológicas. A IgA e IgM estão presentes somente em pequenas quantidades. Desde a década de 1960, diferentes preparados para uso intravenoso (IV) foram desenvolvidos e passaram a ser utilizados. Na década de 1980, esta via passou a ser considerada a de eleição para a reposição de Ig em pacientes com IDP, porém com muitos efeitos adversos. Assim, a aplicação por via subcutânea (SC) passou a ser relatada por vários serviços, e seu uso tem sido incrementado nos últimos 10 a 15 anos,



Tribunal de Justiça do Estado de Minas Gerais

Rua Goiás, nº 253, 8º andar, sala 801, Centro
Belo Horizonte – MG CEP 30190-030

com bons resultados clínicos, poucos efeitos adversos e outras vantagens em relação ao uso intravenoso e está disponível para uso no Brasil desde 2015, com bom controle clínico. As recomendações da European Society for Primary Immunodeficiencies (ESID) a respeito da reposição com IGH resume-se em seu uso em qualquer IDP em que haja evidente prejuízo da produção de anticorpos da classe IgG. No Sistema Único de Saúde (SUS) o Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas (PCDT) da IDP com predominância de Defeitos de Anticorpos Imunoglobulina Humana preconiza o uso da IGH IV nestas situações.

São muitos os estudos que comprovam a redução dos quadros infecciosos e da mortalidade, e a melhora geral do estado de saúde e da qualidade de vida promovidos pela reposição de IGH IV em pacientes com IDP. Também encontramos na literatura uma série de estudos que apontam resultados semelhantes ou ainda melhores com o uso da IGH SC, especialmente com melhora na qualidade de vida. Esta via tem se mostrado eficaz e segura também em crianças, idosos (mesmo em uso de anticoagulantes e antiagregantes plaquetário) e gestante e obesos, utilizando-se a mesma dose preconizada para o uso IV. A administração por via subcutânea está raramente relacionada a efeitos adversos sistêmicos, que ocorrem em menos de 1% das infusões. Aproximadamente 75% dos pacientes apresentam algum grau de edema e hiperemia no local da aplicação que, no entanto, costumam ceder em 24 a 48 horas, tendem a desaparecer em infusões posteriores e não impedem a continuação do tratamento por esta via.

É importante frisar que o uso da via SC se trata de mais uma opção no tratamento dos pacientes com IDP., que não está disponível no SUS. Não são todos aqueles que recebem IGH IV que devem passar



Tribunal de Justiça do Estado de Minas Gerais

Rua Goiás, nº 253, 8º andar, sala 801, Centro
Belo Horizonte – MG CEP 30190-030

a recebê-la por via SC. O tratamento deve ser individualizado, na dependência de fatores ligados à doença, ao indivíduo e à sua família, assim como ao nível socioeconômico. Ao se optar por uma ou outra via de aplicação, deve também ser considerado o conforto e a preferência dos pacientes e seus familiares. O que pode ser descrito como desvantajoso em um indivíduo pode ser muito benéfico em outras situações. Por exemplo, a aplicação mensal IV, em regime intra-hospitalar, é interessante em pacientes com doenças mais graves, cuja família não adere ao tratamento, nos quais o monitoramento clínico estreito é fundamental. A via IV permite que se alcancem concentrações mais elevadas de IgG mais rapidamente, é reconhecidamente eficaz e segura, permitindo intervalos maiores de aplicação. Além disto, com esta infusão em ambiente hospitalar, é possível manter o paciente sob maior supervisão da equipe de saúde. Entretanto, é necessário que se obtenha acesso venoso, o que pode ser problemático em muitos pacientes. Há também efeitos adversos sistêmicos, ainda que não frequentes. Com a via SC, as concentrações de IgG séricas são mais estáveis, permitindo uma aplicação mais fácil, dispensando o acesso venoso e, em alguns países, dispensando a ida a unidades de saúde, e permitindo maior autonomia dos pacientes e/ou cuidadores. A experiência com a via SC é grande em outros países, com eficácia e segurança comprovadas, inclusive com menos efeitos adversos sistêmicos e são muitos os estudos que demonstra, melhora da qualidade de vida com esta via. As concentrações de IgG sérica elevam-se mais lentamente, o que pode ser considerado uma desvantagem nos casos de valores iniciais muito baixos de IgG, mas representa uma vantagem nos pacientes com hiperesplenismo ou elevada perda renal/gastrointestinal. Há necessidade de treinamento e envolvimento dos pacientes e/ou seus cuidadores, o que, em geral, é



Tribunal de Justiça do Estado de Minas Gerais

Rua Goiás, nº 253, 8º andar, sala 801, Centro
Belo Horizonte – MG CEP 30190-030

possível em 4 a 6 semanas, sendo fundamental que se mantenha um estreito acompanhamento da técnica de infusão. Há vários estudos, inclusive nacionais, que apontam para uma considerável redução de custos associada à aplicação pela via SC, particularmente se realizada no domicílio. As indicações mais clássicas para o uso da IgSC são naqueles pacientes que, em uso da via IV, apresentam: efeitos adversos importantes, dificuldade de acesso às unidades de saúde para receber a infusão, difícil acesso venoso, mau controle clínico e/ou níveis inadequados de IgG sérica.

Conclusão: trata-se de criança com IDP por agamaglobulinemia. Apresentou **encefalite crônica cursando com atrofia cerebral difusa e epilepsia de difícil controle, déficit neuropsicomotor, distúrbio de deglutição, piora respiratória, dificuldade motora, dificultando transporte do paciente. Faz uso de IGH IV a cada 21 dias. Como tem difícil acesso venoso periférico, que por muitas vezes impossibilita a infusão da medicação adequada, e dificuldade para o transporte até o hospital, tem como melhor indicação o uso da aplicação da IGH SC.**

As IDP representam grupo bastante heterogêneo de doenças genéticas, que levam a alterações no desenvolvimento e na função do sistema imunológico. Caracterizam por infecções recorrentes, graves, por agentes incomuns ou de baixa patogenicidade, manifestações autoimunes ou inflamatórias, e maior predisposição à neoplasias. O manejo dos pacientes é complexo e inclui tratamento de suporte com antibióticos e medidas de higiene pulmonar. Os objetivos do tratamento são manter concentrações estáveis e adequadas desta Ig no soro e um bom controle clínico dos pacientes, eficientes no controle de infecções, particularmente pneumonias. Entende-se por “bom



Tribunal de Justiça do Estado de Minas Gerais

Rua Goiás, nº 253, 8º andar, sala 801, Centro
Belo Horizonte – MG CEP 30190-030

controle clínico” a redução do número e da gravidade dos quadros infecciosos e inflamatórios, a redução das hospitalizações e do uso de antibióticos, prevenindo algumas complicações, e melhorando o estado de saúde em geral e a qualidade de vida.

O tratamento IGH é, atualmente, o principal recurso terapêutico em praticamente 75% das IDP. A literatura comprova a redução dos quadros infecciosos e da mortalidade, e a melhora geral do estado de saúde e da qualidade de vida promovidos pela reposição tanto de IGH IV ou SC em pacientes com IDP, sendo ambas consideradas seguras e eficazes. A opção pela via de administração deve ser individualizada, na dependência de fatores ligados à doença, ao indivíduo e à sua família, assim como ao nível socioeconômico.

A via SC é mais uma opção no tratamento dos pacientes com IDP, disponível no Brasil desde 2015, porém não incorporada ao SUS. Quando comparada a IV, disponível no SUS, apresenta menos efeitos adversos sistêmicos a despeito da alta frequência de efeitos locais. Necessita de treinamento e envolvimento dos pacientes e/ou seus cuidadores, e estreito acompanhamento da técnica de infusão. Suas indicações mais clássicas são pacientes que, em uso da via IV, apresentam: efeitos adversos importantes, dificuldade de acesso às unidades de saúde para receber a infusão, difícil acesso venoso, mau controle clínico e/ou níveis inadequados de IgG sérica.

IV - REFERÊNCIAS:

1) Goudouris ES, Silva AMR, Ouricuri AL, Grumach AS, Condino-Neto A, Costa-Carvalho BT, Prando CCM, Kokron CM, Vasconcelos DM, Tavares FS, Segundo GRS, Barreto ICDP, Dorna MB, Barros MAMT, Forte WCN, em nome do Grupo de Assessoria em Imunodeficiências da Associação Brasileira de Alergia e Imunologia. II Consenso Brasileiro sobre o uso de



Tribunal de Justiça do Estado de Minas Gerais

Rua Goiás, nº 253, 8º andar, sala 801, Centro
Belo Horizonte – MG CEP 30190-030

imunoglobulina humana em pacientes com imunodeficiências primárias. Einstein. 2017;15(1):1-16. Disponível em: http://www.scielo.br/scielo.php?pid=S1679-45082017000100002&script=sci_abstract&lng=pt.

2) Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. Portaria No 495 de 11 de Setembro de 2007. Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas da Imunodeficiência Primária com predominância de Defeitos de Anticorpos Imunoglobulina Humana. Brasília, 2007. 10p. Disponível em: <http://conitec.gov.br/images/Protocolos/PCDT-ImunodeficienciaPrimaria.pdf>.

3) Jolles S, Orange SJ, Garduf A, Stein MR, Shapiro R, Borter M, Bergre M. Current treatment options with immunoglobulin G for the individualization of care in patients with primary immunodeficiency disease. **Clinical and Experimental Immunology**. 2014;179: 146–60. Disponível em: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/pdf/10.1111/cei.12485>.

4) Orange J, Hossny EM, Weiler CR, Ballow M, Berger M, Bonilla FA, Buckley R, Chinen J, El-Gamal Y, Mazer BD, Nelson Jr RP, Patel DD, Secord E, Sorensen RU, Wasserman RL, Cunningham-Rundles C. Use of intravenous immunoglobulin in human disease: A review of evidence by members of the Primary Immunodeficiency Committee of the American Academy of Allergy, Asthma and Immunology. **J Allergy Clin Immunol**. 2006;117: S525-53. Disponível em: https://www.aaaai.org/Aaaai/media/MediaLibrary/PDF%20Documents/Practice%20Resources/2006_ivig_evidence_review.pdf.

5) Bonilla FA, Khan DA, Ballas ZK, Chinen J, Frank MM, Hsu JT, Keller M, Kobrynski LJ, Komarow HD, Mazer B, Nelson Jr RP, Orange JS, Routes JM, Shearer WT, Sorensen RU, Verbsky JW, Bernstein DI, Blessing-Moore J, Lang D, Nicklas RA, Oppenheimer J, Portnoy JM, Randolph CR, Schuller D,



Tribunal de Justiça do Estado de Minas Gerais

Rua Goiás, nº 253, 8º andar, sala 801, Centro
Belo Horizonte – MG CEP 30190-030

Specto SL. Practice Parameter for the Diagnosis and Management of Primary Immunodeficiency. **J Allergy Clin Immunol.** 2015; 136(5): 1186-205. Disponível em: [https://www.jacionline.org/article/S0091-6749\(15\)00883-0/pdf](https://www.jacionline.org/article/S0091-6749(15)00883-0/pdf)

6) McCusker C, Upton J, Warrington R. Primary immunodeficiency. **Allergy Asthma Clin Immunol.** 2018;14(Suppl 2):144-52. Disponível em: <https://aacijournal.biomedcentral.com/track/pdf/10.1186/s13223-018-0290-5>.

7) Jolles S, Orange JS, Feldweg AM. Subcutaneous and intramuscular immune. **UpToDate.** Consultado em **27/03/2020**. Disponível em: https://www.uptodate.com/contents/subcutaneous-and-intramuscular-immune-globulin-therapy?search=management%20of%20primary%20immuno%20deficiency&topicRef=3911&source=see_link.

V - DATA:

30/03/2020 NATJUS - TJMG.