



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. Rafael Lopes Lorenzoni

PROCESSO Nº.: 50026542520218130704 4

SECRETARIA: 2ª vara cível de Unaí/MG

COMARCA: Unaí

I – DADOS COMPLEMENTARES À REQUISIÇÃO:

REQUERENTE: J. V. D. A.

IDADE: 01 anos

PEDIDO DA AÇÃO: Procedimento/Exame complementar/Cobertura
Imunoglobulina humana subcutânea

DOENÇA(S) INFORMADA(S): CID 10: D 80.2, Q 23.4

FINALIDADE / INDICAÇÃO: Avaliar pedido de tutela de urgência requerido
pela parte

REGISTRO NO CONSELHO PROFISSIONAL: CRMSP 66.636 e CRM
DF 7.183

NÚMERO DA SOLICITAÇÃO: 2021.0002344

II – PERGUNTAS DO JUÍZO:

Qual a viabilidade do tratamento ao paciente? Quanto a taxa de sobrevida
com o tratamento?

III - CONSIDERAÇÕES SOBRE O CASO,

Conforme dados dos relatórios médicos datados de 26/08/2020, 13/10/2020 e 08/03/2021, trata-se de JVDA, **1 ano, com** diagnóstico pré natal de de síndrome de hipoplasia de coração esquerdo e **imunodeficiência primária**. Submetido a cirurgia de Norwood-Sano com 4 dias de vida, **cursando com complicação per-operatório sendo necessário manter-se em ECMO, já que não tolerou retirada da CEC. Pós operatório com várias intercorrências, inclusive persistência de**



Tribunal de Justiça do Estado de Minas Gerais

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

infecções recorrentes e imunoglobulinas baixas. Acompanhado por vários especialistas imunologista, hematologista, gastroenterologista, ritmologista e cirurgião vascular. **Diagnosticado de APLV, deficiência de antitrombina** (fator Xa baixo), **imunodeficiência de células T confirmado por TREC alterado acentuada hipogamaglobulinemia e avaliação do sistema imune que evidenciou dosagem de imunoglobulina IgG = 128 mg / dL em 25/05/2020** (valor muito abaixo do esperado para a idade) e **imunofenotipagem com linfopenia acentuada às custas de linfócitos T (CD 4 e CD 8), exame de triagem para imunodeficiência combinada grave (SCID), dosagem de TRECs com resultado = 5 µl (valor normal acima de 25).** Manteve leucopenia, linfopenia e imunoglobulinas baixas a despeito da reposição. Iniciado Bactrim, fluconazole e acilovir profiláticos. Recebeu alta da terapia intensiva após controle das infecções e extubação sendo acompanhada na enfermaria acompanhado por múltiplas especialidades médicas, além de fonoterapia, terapia ocupacional e fisioterapia. Em 16/09/2020 submetido ao segundo tempo cirúrgico, cirurgia de Glenn, ampliação de APD, plastia de VT, implante de eletrodos de marca-passo definitivo, com boa evolução. Mantendo IgG mais baixa recebendo imunoglobulina, cursou com infecção controlada com Tazocin. Recebeu alta com quadro de ICC e linfopenia e acentuada hipogamaglobulinemia e indicação absoluta de reposição contínua de imunoglobulina humana , sob risco de apresentar infecções graves e risco de morte. Deverá receber imunoglobulina pela via subcutânea, a cada 15 dias devido à cardiopatia congênita, pelo risco de sobrecarga de volume com infusão endovenosa .

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



Tribunal de Justiça do Estado de Minas Gerais

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

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, a 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 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,



Tribunal de Justiça do Estado de Minas Gerais

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

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, 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



Tribunal de Justiça do Estado de Minas Gerais

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

(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 opção viável, que representa mais uma opção no tratamento dos pacientes com IDP. Não é indicada a todos aqueles que recebem IGH IV. 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



Tribunal de Justiça do Estado de Minas Gerais

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

estreito é fundamental. A via IV permite alcançar concentrações mais elevadas de IgG mais rapidamente. É 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 demonstram melhoria da qualidade de vida. 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 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.



Tribunal de Justiça do Estado de Minas Gerais

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

Segundo a Agência Nacional de Saúde Suplementar (ANS) em proposta de atualização de seu rol com a análise de incorporação das IGH como uma nova tecnologia no Rol, não se aplica, uma vez que a administração desses hemoderivados já tem cobertura obrigatória estabelecida no âmbito da Saúde Suplementar, quando prescrita pelo médico assistente, independente da forma de administração IM ou SC, para as indicações de uso previstas em bula do medicamento, conforme alínea “g” do inciso II do art. 12 da Lei 9656/1998, bem como artigos 21 e 22 da RN no 428/2017. Entretanto, ressalta que é incerto a magnitude do efeito do tratamento com IgSC, especialmente devido ao baixo nível das evidências e ausência estudos comparativos. Adicionalmente, acrescenta que não foram identificadas recomendações sobre o uso de IgSC por agências internacionais. Segundo a Associação Brasileira de Alergia e Imunologia as IgIV, já habitualmente utilizadas, são muito eficazes. As IgSC trazem ganho em qualidade de vida. Não há código específico para administração da IgSC na CBHPM, usualmente os médicos utilizam o código da pulsoterapia. O medicamento não é de uso ambulatorial, deve ser administrado durante internação hospitalar ou em regime de hospital dia. Assim a ANS, para fins de redução da assimetria de informação, sugeriu a criação de um termo descritivo no Rol para especificação do item de cobertura obrigatória, “TERAPIA SUBCUTÂNEA/ENDOVENOSA COM IMUNOGLOBULINA HUMANA”, com cobertura nas segmentações ambulatorial, hospitalar (com e sem obstetrícia) e referência.

Conclusão: trata-se de criança de 1 ano, com diagnóstico pré natal de de síndrome de hipoplasia de coração esquerdo e IDP. Submetido a cirurgia de Norwood-Sano e cirurgia de Glen. Pós operatório com várias intercorrências, inclusive infecções recorrentes e imunoglobulinas



Tribunal de Justiça do Estado de Minas Gerais

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

baixas. Acompanhado por vários especialistas imunologista, hematologista, gastroenterologista, ritmologista e cirurgião vascular. Diagnosticado de APLV, deficiência de antitrombina (fator Xa baixo), imunodeficiência de células T confirmado por TREC alterado acentuada hipogamaglobulinemia e e Ig com valor muito abaixo do esperado para a idade e imunofenotipagem com linfopenia acentuada às custas de linfócitos T (CD4 e CD8), exame de triagem para imunodeficiência combinada grave (SCID). Manteve leucopenia, linfopenia e Ig baixas a despeito da reposição. Iniciado Bactrim, fluconazole e acilovir profiláticos. Recebeu alta com quadro de ICC e linfopenia e acentuada hipogamaglobulinemia e indicação absoluta de reposição contínua de IGH SC, a cada 15 dias, devido à cardiopatia congênita, com risco de sobrecarga de volume com infusão IV, e risco de apresentar infecções graves e risco de morte,.

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, principalmente 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 uso de antibióticos, prevenindo algumas complicações, e melhorando o estado de saúde em geral e a qualidade de vida.



Tribunal de Justiça do Estado de Minas Gerais

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

O tratamento com IGH é, 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 viável no tratamento dos pacientes com IDP, disponível no Brasil desde 2015. 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.

Segundo a ANS a administração Ig já tem cobertura obrigatória estabelecida no âmbito da Saúde Suplementar, quando prescrita pelo médico assistente, independente da forma de administração IM ou SC, para as indicações de uso previstas em bula do medicamento, conforme alínea “g” do inciso II do art. 12 da Lei 9656/1998, bem como artigos 21 e 22 da RN no 428/2017. Entretanto, ressalta que é incerto a magnitude do efeito do tratamento com IgSC, especialmente devido ao baixo nível das evidências e ausência estudos comparativos. Adicionalmente, acrescenta que não foram identificadas recomendações sobre o uso de IgSC por agências internacionais. Segundo a



Tribunal de Justiça do Estado de Minas Gerais

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

Associação Brasileira de Alergia e Imunologia as IgIV, já habitualmente utilizadas, **são muito eficazes. As IgSC trazem ganho em qualidade de vida. Não há código específico para administração da IgSC na CBHPM**, usualmente os médicos utilizam o código da pulsoterapia. O medicamento não é de uso ambulatorial, deve ser administrado durante internação hospitalar ou em regime de hospital dia. Assim a **ANS**, para fins de redução da assimetria de informação, **sugeriu a criação de um termo descritivo no Rol para especificação do item de cobertura obrigatória, “TERAPIA SUBCUTÂNEA/ENDOVENOSA COM IMUNOGLOBULINA HUMANA”, com cobertura nas segmentações ambulatorial, hospitalar (com e sem obstetrícia) e referência.**

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 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



Tribunal de Justiça do Estado de Minas Gerais

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

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, 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.



Tribunal de Justiça do Estado de Minas Gerais

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

8) Agência Nacional de Saúde. Atualização do rol de procedimentos e eventos em saúde. Ciclo 2019/2020. Unidade de análise técnica nº 215. Proposta de atualização do rol: Indicação de uso de imunoglobulinas humanas no tratamento das imunodeficiências primárias. Disponível em: https://www.ans.gov.br/images/stories/Participacao_da_sociedade/consultas_publicas/cp81/medicamentos/RE_215_Imunoglobulinas_Imunodeficiencias.pdf.

V - DATA:

28/07/2021 NATJUS - TJMG.