

## Recomendação sobre utilização de Imunoglobulina Humana Normal

## I. Recomendações:

- A Imunoglobulina normal humana (IgHN) é um medicamento hemoderivado sujeito a receita médica, que contém imunoglobulina G (IgG) com pureza mínima de 95% e um amplo espectro de anticorpos presentes na população normal. A IgHN tem as indicações previstas no FNM para 2 grupos de situações clínicas:
  - Terapêutica de substituição em adultos e crianças:
    - Síndromas de imunodeficiência primária tais como: agamaglobulinemia e hipogamaglobulinemia congénitas;
    - Imunodeficiência comum variável;
    - Imunodeficiência combinada grave;
    - Deficiência em subclasses de IgG com infeções recorrentes;
    - Mieloma ou leucemia linfocítica crónica com hipogamaglobulinemia grave secundária e infeções recorrentes;
    - Hipogamaglobulinemia em doentes após transplante alogénico de células progenitoras, hematopoiéticas;
    - SIDA congénita e infeções recorrentes.
  - Imunomodulação:
    - Púrpura trombocitopénica idiopática em risco de hemorragia ou na correção da contagem de plaquetas antes de cirurgias;
    - Síndrome de *Guillain- Barré*;
    - Doença de *Kawasaki*;
    - Polirradiculoneuropatia desmielinizante inflamatória crónica
    - Neuropatia motora multifocal (NMM).
- A IgHN está disponível em formulações para administração intravenosa ou subcutânea. A terapêutica subcutânea deverá ser utilizada apenas nas situações que beneficiam de terapêutica de substituição.

- O aumento da prescrição de IgHN constitui um problema nacional, por se tratar de um produto escasso, de risco e com custo elevado. **A utilização de IgHN, em todas as situações, deve ser reservada para quando não esteja disponível outra alternativa terapêutica.**
- Uma considerável percentagem da utilização de IgHN efetua-se em regime *off-label*. A utilização crescente nestas circunstâncias condiciona o envolvimento das instituições e da autoridade reguladora na definição de critérios de utilização, suportados em níveis de evidência. Algumas situações necessitam de administração urgente pelo que as instituições devem ter uma política interna definida para garantir decisões informadas em tempo útil. A prescrição de IgHN para indicações não aprovadas deve obedecer às regras de utilização aplicáveis a essas situações, nomeadamente, garantir o envolvimento do doente, ou seu representante, na decisão, expresso através do seu consentimento livre e esclarecido. A prescrição nestas condições, acompanhada de evidência científica, carece de parecer positivo da CFT, da Comissão de Ética e de autorização do Conselho de Administração.
- Os pedidos em indicações *off-label* devem ser avaliados caso a caso pela CFT local com informação que respeite pelo menos os seguintes pontos:
  - Patologia ou problema que se pretende tratar;
  - Alternativas terapêuticas e racional para não serem utilizadas nesse caso;
  - Objetivo clínico, quantificado, que se pretende obter com a IgHN, tempo mínimo e máximo de utilização;
  - Esquema posológico.
  - Bibliografia com evidência quantificada (grau de evidência e nível de recomendação). Na fundamentação científica pode ser considerado o documento da CNFT, quando aplicável.
- Em algumas patologias mais frequentes recomendamos que sejam estabelecidos **protocolos terapêuticos**, aprovados pela instituição, que permitam decisões rápidas e informadas.
- As diversas marcas de IgHN divergem nas suas características farmacológicas. Os fatores associados ao aparecimento de **reações adversas** dependem das características do produto (ex. conteúdo em sacarose e quantidade de IgA), do processo de administração (ex. velocidade de perfusão) e do recetor (ex. risco trombótico) pelo que devem ser implementados protocolos de minimização do risco. A necessidade de mudança de marca pode condicionar aumento do risco de reações adversas pelo que deve ser minimizado.
- Em todos os doentes deve ser avaliado o **risco individual** pela verificação da existência de fatores predisponentes para efeitos adversos. A avaliação deste risco pode condicionar a necessidade de:

1. Avaliar o risco individual (Quadro 1 da Fundamentação).
  2. Reduzir o ritmo de perfusão.
  3. Ponderar premedicação com antihistamínico, corticosteroide ou AINE.
  4. Interromper de imediato a perfusão se forem identificados efeitos adversos graves!
  5. Ponderar a mudança de administração intravenosa para subcutânea, nos tratamentos crónicos de substituição.
  6. Ponderar a mudança de marca de IgHN em doentes com reações adversas.
  7. Respeitar a monitorização clínica e laboratorial de segurança.
- As CFTs devem manter **registo** da utilização de IgHN, por indicação, para monitorização de boas práticas e implementação de medidas de correção dos desvios identificados.

## II. Fundamentação

A Imunoglobulina normal humana (IgHN) é um medicamento hemoderivado sujeito a receita médica, que contém imunoglobulina G (IgG) com pureza mínima de 95% e um amplo espectro de anticorpos presentes na população normal. É normalmente preparada a partir de *pools* de plasma de não menos de 1000 dadores. Apresenta uma distribuição de subclasses de imunoglobulinas G aproximadamente proporcional à do plasma humano nativo. Doses adequadas deste medicamento podem restaurar níveis anormalmente baixos de imunoglobulina G para valores normais. O mecanismo de ação em outras indicações que não sejam a terapêutica de substituição não está totalmente elucidado, mas inclui efeitos imunomoduladores diversos.

Nos últimos anos, tem-se verificado um aumento da prescrição de IgHN constituindo este medicamento o 2º maior valor por DCI nos consumos do SNS. Uma parte deste aumento é devida à utilização em novas indicações, das quais uma considerável percentagem se efetua em regime *off-label*.

Este documento pretende contribuir para a normalização da utilização terapêutica da IgHN nas instituições do SNS. Baseou-se, sempre que possível, em níveis de evidência publicados na literatura, em recomendações médicas ou de agências do medicamento internacionais, mas também na experiência das instituições representadas na CNFT.

O mecanismo de ação da terapêutica com concentrado de IgHN difere nos 2 tipos de indicações nas quais tem sido utilizada. Na terapêutica substitutiva, em imunodeficiências primárias ou secundárias, pretende-se restabelecer o nível de anticorpos circulantes. Na terapêutica imunomoduladora, as doses utilizadas são

consideravelmente superiores e entre os diversos mecanismos propostos para explicar a sua atuação incluem-se o bloqueio dos recetores para o fragmento Fc da Ig humana nos macrófagos, fornecimento de anticorpos naturais anti-idiotipo, absorção de complemento, *down-regulation* da produção de imunoglobulinas, neutralização viral, promoção de células T reguladoras, inibição da proliferação linfocitária, redução da produção de citocinas (como IL1) ou inibição da sua atividade.

A IgHN está disponível em formulações para administração intravenosa ou subcutânea. A terapêutica subcutânea deverá ser utilizada apenas nas situações clínicas que beneficiam de terapêutica substitutiva.

A terapêutica substitutiva com IgHN deve ser iniciada na dose de 400mg/Kg cada 3 a 4 semanas, para a via endovenosa. A dose e a periodicidade serão individualmente ajustadas de acordo com a determinação do valor de IgG sérica pré-perfusão e evolução clínica do doente. Na terapêutica por via subcutânea a dose inicial deverá ser 100mg/Kg por semana, ou ¼ da dose mensal de IgHN em doentes que transitem da via endovenosa para a subcutânea, ajustada individualmente segundo os mesmos critérios.

Na terapêutica com objetivo de imunomodulação a dose é de 2g/Kg, repartida em 2 a 5 dias, geralmente com administração mensal, podendo ser ajustado o intervalo dependendo da eficácia clínica.

As diversas marcas de IgHN divergem nas suas características farmacológicas, que devem ser consideradas pelos utilizadores e pelas instituições.

## **Riscos**

### Imunoglobulina intravenosa:

Têm sido notificadas ocasionalmente reações adversas, tais como: arrepios, cefaleias, tonturas, febre, náuseas e vômitos, diarreia, urticária, prurido generalizado, artralguas, lombalgias e reações no local de injeção.

No contexto da perfusão, em casos raros, têm ocorrido reações anafiláticas, mesmo em doentes sem reações de hipersensibilidade em administrações anteriores.

Têm sido descritos sinais/sintomas de meningite asséptica, particularmente com a administração de doses elevadas de imunoglobulina, reversíveis após interrupção do tratamento.

Além disso, têm sido observados casos isolados de anemia hemolítica reversível e casos raros de reações cutâneas transitórias.

Com a administração pode ocorrer deterioração da função renal com elevação da creatinina sérica.

Muito raramente, podem ocorrer reações tromboembólicas tais como enfarte do miocárdio, acidente vascular cerebral, tromboembolismo pulmonar e trombose venosa profunda em doentes de risco (doentes idosos, com doença isquêmica cerebrovascular ou cardiovascular, com excesso de peso ou gravemente hipovolêmicos).

Estão implementadas as medidas padrão para a prevenção de infecções resultantes do uso de medicamentos derivados do sangue ou plasma humanos. No entanto, quando se administram estes medicamentos, a possibilidade de transmissão de agentes infecciosos não pode ser completamente excluída, em particular relativamente a vírus desconhecidos ou emergentes, e a outros agentes patogénicos. As medidas tomadas são consideradas efetivas para viroses provocadas por vírus com envelope (como VIH, VHB e VHC) e para os vírus sem envelope (como VHA e Parvovírus B19), assumindo-se também que o conteúdo em anticorpos do concentrado tenha uma importante contribuição para a segurança viral.

#### Imunoglobulina subcutânea:

Raramente, as imunoglobulinas humanas normais podem provocar uma descida súbita na pressão arterial e, em casos isolados, choque anafilático, mesmo quando o doente não demonstrou hipersensibilidade numa administração prévia.

Reações adversas tais como, arrepios, cefaleias, febre, vômitos, reações alérgicas, náuseas, tonturas, hiperidrose, palidez, parestesia, taquicardia, artralgias, pressão arterial baixa e dor lombar moderada, podem ocorrer ocasionalmente.

Reações locais no local de perfusão: inchaço, irritabilidade, rubor, endurecimento, aquecimento local, dor local, prurido, equimose e erupção cutânea.

Em casos muito raros podem ocorrer reações anafiláticas/anafilactóides, tais como dispneia, opressão torácica, rubor na face e na pele, sensação de calor e urticária.

Fatores predisponentes para efeitos adversos:

<b>Efeito Adverso</b>	<b>Fatores predisponentes</b>
Sintomas de tipo gripal	Dose elevada, ritmo de perfusão rápido, infecção concomitante, efeitos adversos em administrações prévias.
Efeitos adversos dermatológicos	Dose elevada, ritmo de infusão rápido, infecção concomitante, doentes do sexo masculino com polineuropatia desmielinizante inflamatória crónica.
Arritmia e hipotensão	História de doença cardíaca.
Lesão pulmonar aguda relacionada com transfusão (TRALI)	Ritmo de perfusão rápido.
Eventos trombóticos	Dose elevada, ritmo de perfusão rápido, idade avançada, limitado ao leito, diabetes <i>mellitus</i> , hipertensão, dislipidemia, trombose prévia/atual, doença aterosclerótica preexistente, viscosidade plasmática elevada, uso de contraceptivos orais, coagulopatias hereditárias, púrpura trombocitopénica idiopática (PTI).
Meningite asséptica	Dose elevada.
Compromisso renal	Ritmo de infusão rápido, idade avançada, insuficiência renal, síndrome nefrótica, diabetes <i>mellitus</i> , desidratação, sepsis, paraproteinemias, drogas nefrotóxicas, hemólise, preparações contendo sacarose.
Hemólise	Dose elevada, ritmo de infusão rápido, grupo sanguíneo não-O, doença inflamatória ativa.

**Quadro 1.** Adaptado de Ref. 4.

O processo de minimização do risco passa por respeitar, em cada doente, os seguintes passos:

1. Avaliar o risco individual conforme identificado no quadro 1
2. Reduzir a velocidade de perfusão: nos primeiros 30 min não mais de 1 ml/min; depois dos 30 min não mais de 3 ml/min.
3. Ponderar premedicação com antihistamínico, corticosteroide ou AINE.
4. **Interromper de imediato a perfusão se forem identificados efeitos adversos graves!**
5. Ponderar a mudança de administração intravenosa para subcutânea, nos tratamentos crónicos de substituição.
6. Ponderar a mudança de marca de IgHN em doentes com reações adversas, tendo em conta características farmacológicas como o teor de sacarose e a quantidade de IgA.
7. Implementar um processo de monitorização de segurança

### Monitorização da segurança:

#### Parâmetros clínicos:

No tratamento com formulações que contêm sacarose dever-se-á monitorizar sintomatologia associada a diminuição do débito urinário, ganho súbito de peso, retenção de fluidos/edema e/ou taquipneia.

Devem ser monitorizados os efeitos adversos durante e após a administração.

#### Parâmetros laboratoriais:

No tratamento com concentrados que contêm sacarose dever-se-á avaliar a função renal ao início e durante o tratamento de forma periódica.

Se houver suspeita de insuficiência respiratória após transfusão, deverão ser pesquisados anticorpos anti-neutrófilo no produto e no doente.

Deve ser feita determinação inicial da viscosidade sanguínea em doentes com risco de hiperviscosidade. Os doentes com hiperviscosidade têm risco de eventos trombóticos durante a terapêutica com IgHN.

### Recomendações para a redução do risco de ocorrência de Insuficiência Renal Aguda:

Assegurar adequada hidratação prévia ao início de terapêutica.

Ter particular precaução em doentes com risco aumentado para lesão renal aguda (Quadro 1).

Não exceder a dose máxima de IgG recomendada para cada indicação terapêutica.

Em doentes c/ risco aumentado para ocorrência de lesão renal aguda ponderar:

- Redução de dose de IgHN;
- Reconstituição/diluição à menor concentração praticável (em água para injetáveis);
- Administração à menor velocidade de perfusão praticável;
- Perfusão limitada a 3 mg sacarose/Kg/min nos concentrados com sacarose;
- Ponderar mudança para uma marca de IgHN sem sacarose.

Monitorização da Função Renal através da determinação de:

- Débito urinário;
- Ureia sérica;
- Creatinina sérica.

#### ➤ **Utilização em indicações não aprovadas (*off-label*)**

A utilização crescente em indicações *off-label*, com resultados clinicamente demonstrados, obriga as instituições e autoridades reguladoras a proporem níveis de evidência para estas utilizações. Algumas dessas podem

constituir situações de administração urgente pelo que as instituições devem ter uma política interna definida para garantir decisões adequadas e em tempo útil.

A utilização deste medicamento deve obedecer às regras de prescrição dos hemoderivados, obrigando ao preenchimento de formulário próprio.

Recomendações para utilização *off-label*:

A CNFT propõe que sejam consideradas para autorização caso a caso, idealmente baseada em protocolo institucional, as indicações com grau de evidência baseado em ensaios randomizados controlados e ponderadas as alternativas disponíveis e a urgência da situação.

Apresentamos no quadro 2 um conjunto de situações que cumprem estas condições, adotando categorias de recomendação com "Benefício estabelecido" e "Benefício provável". Baseamos estas indicações em 2 documentos de consenso recentes (Ref. 1 e 2) e na opinião resultante da prática de instituições nacionais representadas na CNFT.

<b>Grupo de patologia</b>	<b>Indicação</b>	<b>Categoria de recomendação</b>
<b>Imunodeficiências primárias/secundárias</b>	Timoma com imunodeficiência humoral Prevenção da sépsis neonatal	Benefício estabelecido Benefício provável
<b>Doenças autoimunes</b>	Oftalmopatia de Graves Doenças bolhosas autoimunes Artrite idiopática juvenil Dermatomiosite Púrpura de Henoch-Schonlein Uveíte autoimune Retinocoroidopatia " <i>Birdshot</i> " SAF na gravidez	Benefício estabelecido Benefício estabelecido Benefício provável Benefício provável Benefício provável Benefício provável Benefício provável Benefício provável
<b>Doenças infecciosas e relacionadas com infeção</b>	Pneumonite por CMV em transplante de órgão sólido Infeções bacterianas recorrentes em doenças linfoproliferativas Síndrome de Choque Tóxico Meningoencefalite por Enterovirus em doentes com agamaglobulinemia	Benefício estabelecido Benefício provável Benefício provável Benefício provável



<b>Doenças neuroimunológicas</b>	Polirradiculoneuropatia desmielinizante inflamatória aguda Neuropatia motora multifocal Miastenia gravis Neuropatia desmielinizante associada a paraproteínas Mielopatias inflamatórias Síndrome miasténico Lambert-Eaton Síndrome de Rasmussen Síndrome "stiff person" Esclerose múltipla surto-remissão Encefalite límbica e outras encefalites autoimunes Encefalomielite aguda disseminada Neuropatia com anticorpos anti-MAG	Benefício estabelecido Benefício estabelecido Benefício estabelecido Benefício provável Benefício provável Benefício provável Benefício provável Benefício provável Benefício provável Benefício provável Benefício provável Benefício provável Benefício provável
<b>Doenças hematológicas</b>	Trombocitopenia aloimune (materno-fetal/neonatal) Doença hemolítica do recém nascido Aplasia eritroide adquirida Anemia hemolítica autoimune Inibidores de fatores da coagulação Síndrome hemofagocítico Púrpura pós-transfusão	Benefício estabelecido Benefício estabelecido Benefício provável Benefício provável Benefício provável Benefício provável Benefício provável
<b>Outras</b>	Prevenção da rejeição humoral aguda no transplante renal Prevenção de infecção e da doença de enxerto contra hospedeiro no transplante medular Necrose epidérmica tóxica Bloqueio cardíaco congénito autoimune	Benefício provável Benefício provável Benefício provável Benefício provável

**Quadro 2.** Utilizações em regime *off-label* e categoria de recomendação.

A prescrição de Imunoglobulina Humana Normal para indicações não aprovadas deve obedecer às regras de utilização aplicáveis a essas situações:

- Consentimento livre e esclarecido do doente ou seu representante;

- Pedido individual à CFT e à Comissão de Ética da instituição;
- Objetivo clínico, quantificado, que se pretende obter com a IgHN, tempo mínimo e máximo de utilização;
- Esquema posológico.
- Bibliografia com evidência quantificada (grau de evidência e nível de recomendação) para a utilização *off-label*. Esta fundamentação pode ser substituída pelo documento da CNFT, quando prevista essa indicação.
- Identificação das alternativas terapêuticas, ou da sua ausência, e razões para não serem utilizadas no caso em questão.

É fundamental que a utilização de IgHN nestas circunstâncias seja limitada a situações onde não existe nenhuma alternativa terapêutica.

Dada a extensão e complexidade das situações descritas como tendo benefício possível outros documentos e situações poderão ser considerados, caso a caso, pelas instituições.

#### **Referências:**

1. Elena E. Perez, et al. Update on the use of immunoglobulin in human disease: A review of evidence. Work Group Report of the American Academy of Allergy, Asthma & Immunology. J Allergy Clin Immunol. March 2017. vol 139 (3). <http://dx.doi.org/10.1016/j.jaci.2016.09.023>
2. Handbook of Transfusion Medicine. Editor: Dr Derek Norfolk. United Kingdom Blood Services. 5th edition. 2013
3. Jessica Katz. Intravenous Immunoglobulin. Updated: Jul 05, 2018. <https://emedicine.medscape.com/article/210367-print>
4. Yi Guo, Xin Tian, Xuefeng Wang and Zheng Xiao. Adverse effects of immunoglobulin Therapy. Frontiers in Immunology | [www.frontiersin.org](http://www.frontiersin.org) June 2018 | Volume 9 | Article 1299
5. Francisco A. Bonilla. Intravenous immunoglobulin: Adverse reactions and Management. J Allergy Clin Immunol 2008;122:1238-9
6. Mark Ballou, Nadine Shehata,. Overview of intravenous immune globulin (IVIG) therapy – UpToDate 2019. <https://www.uptodate.com/contents/overview-of-intravenous-immune-globulin-ivig-t...19/05/2019>
7. Gajdos P, Chevret S, Toyka KV. Intravenous immunoglobulin for myasthenia gravis. Cochrane Database Syst Rev. 2012 Dec 12;12:CD002277. doi: 10.1002/14651858.CD002277.pub4.

*Aprovado pela CNFT a 21 de fevereiro de 2020.*