

Brasília, DF | Julho de 2026

Relatório de Recomendação

MEDICAMENTO

Imunoglobulina humana intravenosa em pacientes com diagnóstico de Imunodeficiências Primárias com alterações na produção de anticorpos

2026 Ministério da Saúde.

É permitida a reprodução parcial ou total desta obra, desde que citada a fonte e que não seja para venda ou qualquer fim comercial.

A responsabilidade pelos direitos autorais de textos e imagens desta obra é da Conitec.

Elaboração, distribuição e informações

MINISTÉRIO DA SAÚDE

Secretaria de Ciência, Tecnologia, Inovação em Saúde - SCTIE

Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias em Saúde - DGITS

Coordenação-Geral de Avaliação de Tecnologias em Saúde - CGATS

Esplanada dos Ministérios, Bloco G, Edifício Sede, 8º andar

CEP: 70.058-900 – Brasília/DF

Tel.: (61) 3315-2848

Site: <https://www.gov.br/conitec/pt-br>

E-mail: conitec@saude.gov.br

Elaboração do relatório - NATS Nuclimed/HCPA

Bárbara Corrêa Krug

Beatriz Antunes de Mattos

Candice B. T. Gonçalves

Grace Anne Azevedo Dória

Paulo Dornelles Picon

Perspectiva do paciente - CITEC/DGITS/SCTIE/MS

Adriana Prates Sacramento

Aérica de Figueiredo Pereira Meneses

Andrea Brígida de Souza

Pedro Henrique Santos Moraes

Revisão - CGATS/DGITS/SCTIE/MS

Cecília Farinasso

Denis Satoshi Komoda

Coordenação - CGATS/DGITS/SCTIE/MS

Luciana Costa Xavier

Rafael Poloni

Supervisão - DGITS/SCTIE/MS

Clementina Corah Lucas Prado

Luciene Fontes Schluckebier Bonan

Marco Legal

O conceito de tecnologias em saúde abrange um conjunto de recursos que têm como finalidade a promoção da saúde, prevenção e tratamento de doenças, bem como a reabilitação das pessoas, incluindo medicamentos, produtos para a saúde, equipamentos, procedimentos e sistemas organizacionais e de suporte por meio dos quais a atenção e os cuidados com a saúde são prestados à população.

A Lei nº 8.080, de 19 de setembro de 1990, estabelece, em seu art. 19-Q, que a incorporação, a exclusão ou a alteração de novos medicamentos, produtos e procedimentos, bem como a constituição ou alteração de protocolo clínico ou de diretriz terapêutica são atribuições do Ministério da Saúde (MS). Para cumprir essas atribuições, o MS é assessorado pela Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no Sistema Único de Saúde (Conitec), a qual considera para a emissão de recomendações as evidências científicas sobre eficácia, acurácia, efetividade e segurança da tecnologia, bem como a avaliação econômica comparativa dos benefícios e dos custos em relação às tecnologias já incorporadas ao Sistema Único de Saúde (SUS).

A demanda de incorporação de uma tecnologia em saúde a ser avaliada pela Secretaria de Ciência, Tecnologia e Inovação em Saúde - SCTIE, de acordo com o art. 15, § 1º do Decreto nº 7.646/2011, deve incluir o número e validade do registro da tecnologia na Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa); evidência científica que demonstre que a tecnologia pautada é, no mínimo, tão eficaz e segura quanto aquelas disponíveis no SUS para determinada indicação; estudo de avaliação econômica comparando a tecnologia pautada com as tecnologias em saúde disponibilizadas no SUS; e preço fixado pela Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos (CMED), no caso de medicamentos.

A Conitec é composta por uma Secretaria-Executiva e três Comitês: Medicamentos, Produtos e Procedimentos e Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas. O Decreto nº 7.646, de 21 de dezembro de 2011, e o Anexo XVI da Portaria de Consolidação GM/MS nº 1, de 28 de setembro de 2017, regulamentam as competências e o funcionamento da Comissão, assim como o processo administrativo para a incorporação, exclusão ou alteração de tecnologias em saúde. A gestão técnica e administrativa da Conitec é de responsabilidade da Secretaria-Executiva, que é exercida pelo Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias em Saúde (DGITS/SECTICS/MS).

Cada Comitê da Conitec é composto por dezessete membros com direito a voto, sendo: um representante de cada uma das oito Secretarias do Ministério da Saúde – presidido pelo representante da Secretaria de Ciência, Tecnologia e Inovação em Saúde – e um representante de cada uma das seguintes instituições: Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa), Agência Nacional de Saúde Suplementar (ANS), Conselho Nacional de Saúde (CNS), Conselho Nacional de Secretários de Saúde (CONASS), Conselho

Nacional de Secretarias Municipais de Saúde (CONASEMS), Conselho Federal de Medicina (CFM), Associação Médica Brasileira (AMB), Núcleo de Avaliação de Tecnologias em Saúde (NATS) integrante da Rebrats e de organização da sociedade civil.

O Comitê de Medicamentos é responsável por avaliar produto farmacêutico ou biológico, tecnicamente obtido ou elaborado, para uso com finalidade profilática, curativa ou paliativa, ou para fins de diagnóstico. O Comitê de Produtos e Procedimentos é responsável por analisar: (a) equipamento, dispositivo médico, aparelho, material, artigo ou sistema de uso ou aplicação médica, odontológica ou laboratorial, destinado a prevenção, diagnóstico, tratamento, reabilitação ou anticoncepção e que não utiliza meios farmacológicos, imunológicos ou metabólicos para realizar sua principal função em seres humanos, mas que pode ser auxiliado por esses meios em suas funções; e (b) o detalhamento do método, do processo, da intervenção ou do ato clínico que será realizado no paciente por um profissional de saúde, com a finalidade de prevenção, diagnóstico, tratamento ou reabilitação na linha de cuidado do paciente. E o Comitê de Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas é responsável pelas recomendações sobre a constituição ou alteração de diretrizes clínicas.

De acordo com o Decreto nº 11.358, de 1º de janeiro 2023, cabe ao DGITS subsidiar a SECTICS no que diz respeito à incorporação, alteração ou exclusão de tecnologias em saúde no SUS; acompanhar, subsidiar e dar suporte às atividades e demandas da Conitec; realizar a gestão e a análise técnica dos processos submetidos à Conitec; definir critérios para a incorporação tecnológica com base em evidências de eficácia, segurança, custo-efetividade e impacto orçamentário; articular as ações do Ministério da Saúde referentes à incorporação de novas tecnologias com os diversos setores, governamentais e não governamentais, relacionadas com as prioridades do SUS; dentre outras atribuições.

Todas as recomendações emitidas pelos Comitês são submetidas à Consulta Pública (CP) pelo prazo de 20 (vinte) dias, exceto em casos de urgência quando o prazo poderá ser reduzido para 10 (dez) dias. As contribuições provenientes das consultas públicas são sistematizadas e avaliadas pelo Comitê responsável, que emite recomendação final. Em seguida o processo é enviado para decisão do Secretário(a) de Ciência, Tecnologia, Inovação e Complexo da Saúde, que pode solicitar a realização de audiência pública. A portaria com a decisão do Secretário(a) é publicada no Diário Oficial da União.

A legislação prevê, no art. 19-R da Lei nº 8.080/1990 e no art. 24 do Decreto nº 7.646/2011, que o processo administrativo deverá ser concluído em prazo não superior a 180 (cento e oitenta) dias, contado da data em que foi protocolado o pedido, admitida a sua prorrogação por 90 (noventa) dias corridos, quando as circunstâncias exigirem.

LISTA DE QUADROS

Quadro 1.	Registro sanitário do medicamento Imunoglobulina humana intravenosa	13
Quadro 2.	Ficha com a descrição técnica da tecnologia	13
Quadro 3.	Custo unitário do medicamento Imunoglobulina humana intravenosa	14
Quadro 4.	Pergunta PICO (população, intervenção, comparação e “Outcomes” [desfechos])	15
Quadro 5.	Avaliação da certeza da evidência	28
Quadro 6.	Características da Análise de Impacto Orçamentário (AIO) realizada	33
Quadro 7.	Estimativa da população elegível	35
Quadro 8.	Estimativa da população elegível para tratamento com imunoglobulina humana intravenosa conforme indicação de ampliação do uso.....	36
Quadro 9.	Impacto orçamentário observado em cada um dos cenários propostos (conservador e moderado)	39
Quadro 10.	Estratégia de busca nas plataformas consultadas	47
Quadro 11.	Estudos excluídos na triagem por texto completo, com os respectivos motivos	49
Quadro 12.	Características dos estudos incluídos	49
Quadro 13.	Avaliação do risco de viés dos estudos incluídos pela ferramenta do <i>Joanna Briggs Institute</i> (JBI) para Série de Casos	51

LISTA DE FIGURAS

Figura 1.	Fluxograma de seleção dos estudos	48
-----------	---	----

SUMÁRIO

APRESENTAÇÃO	7
DECLARAÇÃO DE CONFLITOS DE INTERESSE	7
RESUMO EXECUTIVO	8
1. INTRODUÇÃO.....	10
2. FICHA TÉCNICA DA TECNOLOGIA	12
3. SÍNTESE DAS EVIDÊNCIAS CLÍNICAS	15
4. SÍNTESE DOS RESULTADOS.....	22
5. AVALIAÇÃO DA CERTEZA DA EVIDÊNCIA	28
6. BALANÇO ENTRE EFEITOS DESEJÁVEIS E INDESEJÁVEIS DA TECNOLOGIA.....	30
7. AVALIAÇÃO ECONÔMICA	31
8. ANÁLISE DE IMPACTO ORÇAMENTÁRIO	33
9. CONSIDERAÇÕES FINAIS.....	40
10. PERSPECTIVA DO PACIENTE.....	41
11. DISCUSSÃO DURANTE A DELIBERAÇÃO INICIAL.....	43
12. RECOMENDAÇÃO PRELIMINAR	44
13. REFERÊNCIAS	45

APRESENTAÇÃO

Este documento refere-se à síntese de evidências acerca da avaliação da ampliação do uso da Imunoglobulina humana intravenosa (IV) para pessoas com diagnóstico de Imunodeficiências Primárias com alterações na produção de anticorpos, tendo como demandante a Secretaria de Ciência, Tecnologia e Inovação em Saúde (SCTIE/MS), produto do processo de elaboração do **Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas de Imunodeficiências combinadas graves, imunodeficiências combinadas e imunodeficiências combinadas com características sindrômicas** e da elaboração do **Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas de Imunodeficiências de Imunodeficiências com defeitos da imunidade inata**. Este relatório de recomendação foi elaborado pela parceria entre o Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA) e a Secretaria-Executiva da Conitec, utilizando buscas sistematizadas da literatura científica.

DECLARAÇÃO DE CONFLITOS DE INTERESSE

Os autores declaram não possuir conflito de interesses com a matéria.

RESUMO EXECUTIVO

Tecnologia: Imunoglobulina humana intravenosa.

Indicação: Tratamento de pessoas com diagnóstico de Imunodeficiências Primárias.

Demandante: Secretaria de Ciência, Tecnologia e Inovação em Saúde (SCTIE/MS), produto do processo de elaboração de PCDTs.

Pergunta de pesquisa: Pessoas com diagnóstico de Imunodeficiências Primárias ou erros inatos da imunidade por defeitos da imunidade inata (D82.2 - imunodeficiência associada ao encurtamento de membros, G11.3 - ataxia cerebelar com defeito na reparação do DNA, D84.8 - outras imunodeficiências especificadas ou D89.8 - outros transtornos especificados que comprometem o sistema imunitário, não classificados em outra parte) e com alterações na produção de anticorpos podem ser beneficiadas com o uso da imunoglobulina intravenosa?

Evidência Clínica: Foram incluídos nove estudos observacionais de braço único (3 prospectivos, 5 retrospectivos e 1 estudo transversal), totalizando 2.395 pacientes (n = 1.013 do sexo masculino e n = 1.382 do sexo feminino) com imunodeficiências primárias em uso de terapia de reposição com imunoglobulina intravenosa (TRI-IV). Em relação à efetividade, os estudos demonstraram manutenção ou aumento dos níveis séricos de IgG e redução de infecções e hospitalizações. Em 2 dos 4 estudos que avaliaram níveis séricos de IgG antes e após o TRI-IV (Muşabak e Erdoğan, 2021; Moral et al., 2025), houve aumento do nível sérico de IgG de 4,1 g/L (mínimo 0,6 e máximo de 5,8) para 10,1 g/L (mínimo 5,1 e máximo 18,1; $p < 0,001$) e de 380,26 mg/dL ($\pm$ DP 234,93) no diagnóstico para 838,88 mg/dL ($\pm$ DP 238,11) após o tratamento. Em estudo pediátrico brasileiro (Melo et al., 2021), houve redução significativa nos episódios de infecção respiratória; a pneumonia, principal causa de internação, foi reduzida de 84,4% para 5% após 12 meses de TRI-IV, assim como houve diminuição da média anual de infecções respiratórias de 2,2 para 0,1 episódios por paciente ($p < 0,001$). No entanto, todos os pacientes com deficiência específica de anticorpos (n = 14) apresentaram infecções graves com necessidade de hospitalização. Em análise retrospectiva com 1.497 pacientes (Riaz et al., 2024), a proporção de pacientes com qualquer infecção foi reduzida de 79,0% para 68,9% após o início da TRI-IV, enquanto infecções graves foram reduzidas de 19,9% para 11,6%. Em relação à segurança, as reações adversas ocorreram em 43,2% a 44,8% dos pacientes, porém em menor proporção quando analisadas por infusão (5,9% a 14,2% das infusões). Os eventos mais frequentes foram cefaleia (7,8%), febre (3,9%), calafrios, mialgia e fadiga, geralmente de intensidade leve ou moderada. Eventos adversos graves foram raros. De modo geral, a certeza da evidência variou de muito baixa a baixa, principalmente em razão do delineamento observacional dos estudos incluídos, frequentemente de braço único, além de limitações relacionadas ao risco de viés, imprecisão decorrente de amostras reduzidas e heterogeneidade entre os estudos.

Avaliação econômica: A avaliação econômica não foi realizada devido à ausência de alternativa terapêutica comparável e à inexistência de evidência clínica robusta que permita estimar o ganho incremental de efetividade de forma válida e confiável. Nessas condições, não é possível calcular a razão de custo-efetividade incremental nem aplicar limiares econômicos, comprometendo a utilidade da análise para a tomada de decisão.

Análise de Impacto Orçamentário: Foi realizada uma AIO segundo as Diretrizes Metodológicas do Ministério da Saúde, sob a perspectiva do SUS e horizonte temporal de cinco anos (2026–2030). A população elegível foi estimada a partir do número de nascidos vivos no Brasil, considerando a frequência de 1 caso de IDP para cada 10.000 nascidos vivos e abordagem combinada para a população-alvo (dados observacionais para o CID-10 D82.2, de 1 caso/ano; D84.8, de 5,6%; D89.8, de 3,3%; e evidência epidemiológica para o CID-10 G11.3, de 1:40.000 a 1:300.000). Foi utilizado o custo direto de aquisição da tecnologia de R\$ 257,00, conforme valor mínimo referenciado no Banco de Preços em Saúde. Para fins de cálculo, foi considerado peso médio de 50 kg por paciente e dose de reposição média de 0,4 g/kg a cada 4 semanas (4 frascos de 5 g/mês). Com base em 52 semanas por ano, estimou-se aproximadamente 13 aplicações anuais por paciente, portanto, um consumo estimado de 52 frascos/paciente/ano. Foram construídos dois cenários de incorporação, com taxas de dispersão progressivas e factíveis, sem pressupor universalização do acesso. No cenário conservador, as taxas variaram de 10% em 2026 a 50% em 2030, resultando em impacto orçamentário total estimado, para os CID-10 D82.2, D84.8 e D89.8, de R\$ 471.749,20 e, para o CID-10 G11.3,

de R\$ 153.686,00 a R\$ 1.165.340,80 ao longo de cinco anos. No cenário moderado, as taxas variaram de 10% em 2026 a 70% em 2030, resultando em impacto orçamentário total estimado, para os CID-10 D82.2, D84.8 e D89.8, de R\$ 630.112,60 e, para o CID-10 G11.3, de R\$ 204.469,20 a R\$ 1.551.560,40 ao longo de cinco anos.

Considerações finais: As evidências observacionais indicam que a TRI-IV está associada à manutenção ou melhora dos níveis séricos de imunoglobulinas, redução de infecções e perfil de segurança favorável. Entretanto, a certeza global da evidência variou de muito baixa a baixa, em razão de limitações metodológicas e heterogeneidade entre os estudos, e não foram identificados estudos específicos com pacientes classificados pelos códigos CID-10 D82.2, D84.8, D89.8 ou G11.3, limitando a extrapolação direta dos resultados para essas condições. A avaliação do impacto orçamentário foi fortemente influenciada pela estimativa populacional, especialmente para o CID-10 G11.3, com incremento de custos entre R\$ 625 mil e R\$ 1,64 milhão no cenário conservador e entre R\$ 834 mil e R\$ 2,18 milhões no cenário moderado, em cinco anos. Portanto, os achados indicam que a TRI-IV pode ser uma opção terapêutica para esses pacientes, quando houver infecções recorrentes e deficiência de anticorpos, com decisão baseada em avaliação individual.

Perspectiva do paciente: A Chamada Pública nº 61/2026 esteve aberta no período de 12/6/2026 a 18/6/2026, recebendo 61 inscrições. No relato, a mãe da paciente, mencionou que sua filha convive com imunodeficiência primária e destacou a importância do uso contínuo da imunoglobulina intravenosa desde 2021. Afirmou que a medicação diminuiu drasticamente as crises, sendo vital para a sobrevivência da filha que, antes da tecnologia, sofria quadros graves de bronquite e pneumonia.

Discussão do Comitê de Medicamentos durante a apreciação inicial: Durante sua participação, a especialista convidada ressaltou dois pontos que justificam a ampliação do uso de imunoglobulina IV para os CIDs-10 D82.2, imunodeficiência associada ao encurtamento de membros, D84.8, outras imunodeficiências especificadas, D89.8, outros transtornos especificados que comprometem o mecanismo imunitário não classificados em outras partes, e G11.3, ataxia cerebelar com déficit na reparação do DNA. O primeiro ponto é que a inclusão dos CIDs D84.8 e D89.8 poderiam ser utilizados em imunodeficiências ainda não classificadas. Ressalta também que a prevalência dessas imunodeficiências é baixa e, portanto, teriam pouco impacto orçamentário. O comitê debateu a proposta, com intervenções reforçando que se trata de uma "correção de curso" para contemplar pacientes que já deveriam estar sendo assistidos por protocolos atualizados. Ressaltou-se que a fragilidade das evidências é esperada para patologias tão raras e que a prática clínica já valida o benefício.

Recomendação inicial da Conitec: Os membros do Comitê de Medicamentos, presentes na 153ª Reunião Ordinária da Conitec, realizada no dia dois de julho de 2026, deliberaram por unanimidade que a matéria fosse disponibilizada em consulta pública com recomendação preliminar favorável à ampliação da imunoglobulina humana por via intravenosa em pacientes com diagnóstico de imunodeficiências primárias com alterações na produção de anticorpos. Para esta recomendação os membros consideraram a lacuna para o tratamento de pacientes com CID D82.2, D84.8, D89.8 e G11.3. A recomendação fundamentou-se na necessidade de adequar a indicação da imunoglobulina humana intravenosa à classificação correta das imunodeficiências e aos protocolos clínicos vigentes, contemplando pacientes elegíveis ao tratamento. O Comitê considerou que a limitação das evidências é compatível com a raridade das condições e que a prática clínica sustenta o benefício da intervenção, além de reconhecer o impacto do atraso diagnóstico na progressão da doença. A matéria foi encaminhada para consulta pública.

1. INTRODUÇÃO

Os erros inatos da imunidade (EII) correspondem a um grupo heterogêneo de doenças genéticas decorrentes de defeitos primários do sistema imune, anteriormente denominadas imunodeficiências primárias. Essa mudança de nomenclatura reflete o reconhecimento de condições caracterizadas, não apenas por deficiência imunológica, mas também por desregulação do sistema imune¹. Atualmente, as imunodeficiências primárias englobam 486 doenças associadas a mutações em centenas de genes, com amplo espectro de manifestações clínicas².

A classificação atualmente adotada, proposta pela *International Union of Immunological Societies (IUIS)*, organiza as imunodeficiências primárias em oito categorias principais: imunodeficiências combinadas envolvendo células T e B; síndromes de imunodeficiência bem definidas ou imunodeficiências combinadas com características sindrômicas; deficiências predominantemente de anticorpos; doenças da desregulação imunológica; defeitos quantitativos ou funcionais de fagócitos; defeitos da imunidade inata; distúrbios autoinflamatórios; e deficiências do sistema complemento².

A distribuição e a prevalência das imunodeficiências primárias variam entre as populações e essas condições permanecem classificadas como doenças raras. Estima-se que acometam aproximadamente 1% a 2% da população norte-americana, com mais de 440 distúrbios já descritos, enquanto, no Brasil, a real frequência e distribuição populacional ainda são desconhecidas^{3,4}.

As manifestações clínicas mais frequentes incluem infecções de repetição, cuja gravidade e espectro dependem do componente do sistema imunológico acometido, podendo variar de quadros leves a infecções graves e sistêmicas. Essas infecções costumam estar associadas a complicações, acometimento de múltiplos sítios anatômicos, falha ou resistência ao tratamento convencional e infecções por microrganismos oportunistas. Embora a maioria dos casos seja diagnosticada na infância, as imunodeficiências primárias também são, frequentemente, identificadas em adolescentes e adultos, nos quais as manifestações clínicas tendem a ser mais leves ou moderadas quando comparadas à população pediátrica, em que a progressão dos sinais e sintomas costuma ser mais rápida⁴.

No contexto terapêutico no âmbito do Sistema Único de Saúde (SUS), os Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas (PCDT) desempenham papel central na padronização do diagnóstico, indicação, monitoramento e uso racional das tecnologias em saúde, garantindo equidade, segurança e sustentabilidade do cuidado. No Brasil, atualmente o PCDT vigente de imunodeficiências primárias é estabelecido pela Portaria nº 495, de 11 de setembro de 2007, que orienta o manejo dos pacientes por meio de medidas de suporte e uso de imunoglobulinas⁵.

As medidas de suporte incluem o uso de antibióticos e estratégias de higiene pulmonar, com o objetivo de otimizar a mobilização e a eliminação de secreções e a utilização da imunoglobulina humana (IGH), como estratégia profilática para infecções intercorrentes, podendo ser indicada em pacientes com

imunodeficiências primárias com predominância de defeitos de anticorpos, especialmente nos casos de agamaglobulinemia ligada ao X (XLA) e imunodeficiência comum variável (IDCV)⁵.

Nesse contexto, considerando tratar-se de um grupo heterogêneo composto por mais de 480 doenças hereditárias e genéticas, a proposta de atualização do Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas (PCDT) prevê a segmentação desse conjunto de condições em três documentos distintos, contemplando: Imunodeficiência primária com predominância de defeitos de anticorpos; Imunodeficiências combinadas graves, imunodeficiências combinadas e imunodeficiências combinadas com características sindrômicas; e Imunodeficiências com defeitos da imunidade inata.

Adicionalmente, observa-se que, no âmbito dessas condições, alguns códigos da Classificação Internacional de Doenças (CID-10) ainda não estão contemplados para uso de imunoglobulina, tais como: D82.2 (imunodeficiência associada ao encurtamento de membros), G11.3 (ataxia cerebelar com defeito na reparação do DNA), D84.8 (outras imunodeficiências especificadas) e D89.8 (outros transtornos especificados que comprometem o sistema imunitário, não classificados em outra parte). Diante disso, a presente síntese de evidências tem por objetivo avaliar a ampliação do uso de imunoglobulina humana intravenosa em indivíduos que apresentem essas condições (CID-10 D82.2, G11.3, D84.8 e D89.8) associadas a alterações na produção de anticorpos.

2. FICHA TÉCNICA DA TECNOLOGIA

A imunoglobulina humana para uso endovenoso é um medicamento biológico derivado do plasma humano, constituído predominantemente por imunoglobulina G (IgG), obtida a partir de *pools* de plasma de doadores saudáveis. No Brasil, encontra-se registrada na Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa), em conformidade com a regulamentação vigente para produtos biológicos (RDC nº 55/2010 e atualizações)⁶, estando disponível sob diferentes apresentações comerciais.

A imunoglobulina humana intravenosa é apresentada como solução injetável para administração intravenosa, geralmente nas concentrações de 5% ou 10%, podendo variar conforme o fabricante. A formulação contém, no mínimo, 95% de IgG, com distribuição de subclasses (IgG1, IgG2, IgG3 e IgG4) semelhante à do plasma humano. Dependendo do produto, podem estar presentes estabilizantes como glicina, prolina ou açúcares. O processo de fabricação inclui etapas rigorosas de fracionamento, purificação e inativação/remoção viral, assegurando elevado padrão de qualidade, segurança e rastreabilidade.

No contexto das imunodeficiências primárias (IDP), a imunoglobulina humana intravenosa é utilizada como terapia de reposição, com o objetivo de restaurar níveis séricos adequados de IgG e reduzir a frequência e a gravidade de infecções. Seu mecanismo de ação baseia-se na reposição de anticorpos funcionais, promovendo proteção contra uma ampla variedade de patógenos, especialmente bactérias encapsuladas. Além disso, contribui para a modulação do sistema imunitário, embora esse efeito seja mais relevante em indicações imunomoduladoras.

As indicações aprovadas pela Anvisa incluem a terapia de reposição em pacientes com imunodeficiências primárias associadas à deficiência de produção de anticorpos, como agamaglobulinemia congênita, imunodeficiência comum variável, síndromes hiper-IgM e outras condições caracterizadas por hipogamaglobulinemia significativa e infecções recorrentes.

A posologia recomendada para imunodeficiência primária consiste, de modo geral, na administração de doses de 0,4 a 0,8 g/kg de peso corporal a cada três a quatro semanas, ajustadas de acordo com a resposta clínica e os níveis séricos de IgG. O objetivo do tratamento é manter níveis mínimos adequados de IgG, reduzindo a ocorrência de infecções e complicações associadas. A infusão deve ser realizada sob supervisão médica, com ajuste progressivo da velocidade de administração, especialmente nas primeiras aplicações. O armazenamento deve ser realizado sob refrigeração, entre 2°C e 8°C, não devendo o produto ser congelado, e protegido da luz, conforme orientações específicas de cada fabricante.

As apresentações da imunoglobulina humana intravenosa registradas e ativas junto à Anvisa estão apresentadas no Quadro 1 e a descrição técnica se encontra no Quadro 2.

Quadro 1. Registro sanitário do medicamento Imunoglobulina humana intravenosa

MARCA COMERCIAL	APRESENTAÇÃO	Nº DE REGISTRO MS	EMPRESA DETENTORA DA REGULARIZAÇÃO
IMUNOGLOBULINA HUMANA HEMOBRÁS	50 MG/ML SOL INJ CT FA VD INC X 100ML	1.930.400.030.033	EMPRESA BRASILEIRA DE HEMODERIVADOS E BIOTECNOLOGIA
IMUNOGLOBULINA HUMANA HEMOBRÁS	100 MG/ML SOL INJ CT FA VD INC X 50 ML	1.930.400.030.068	EMPRESA BRASILEIRA DE HEMODERIVADOS E BIOTECNOLOGIA

Fonte: elaboração própria. Legenda: SOL – solução; FA – frasco-ampola.

Quadro 2. Ficha com a descrição técnica da tecnologia

TIPO	Medicamento
PRINCÍPIO ATIVO	Imunoglobulina humana
NOME COMERCIAL	Sandoglobulina, Pentaglobin, Intratect, Imunoglobulin, Blauimuno, Flebogamma, Gamunex, Octagam, Panzyga, Igvena, Biogam, Imunoglobulina humana hemobrás
APRESENTAÇÃO	0,5 g; 1,0 g; 2,5 g; 5,0 g - pó para solução injetável e solução injetável
DETENTOR DO REGISTRO	Blau farmacêutica s.a.®; Empresa brasileira de hemoderivados e biotecnologia®
FABRICANTES	CSL Behring Comércio de Produtos Farmacêuticos Ltda, Biotest Farmacêutica Ltda, Blau Farmaceutica S.A., Grifols Brasil Ltda, Octapharma Brasil Ltda, Kedrion Brasil Ltda, ASP-Farmacêutica Ltda, Empresa Brasileira de Hemoderivados e Biotecnologia
INDICAÇÃO APROVADA NA ANVISA	<u>Terapia de reposição em adultos e crianças e adolescentes (0-18 anos) em:</u> - síndromes de imunodeficiência primária (idp) com produção de anticorpos comprometida. - imunodeficiências secundárias (ids) em pacientes que sofrem de infecções graves ou recorrentes, tratamento antimicrobiano ineficaz e tenham uma deficiência de anticorpos específicos comprovada (daec)* ou nível sérico de igg <4 g/l. <u>Imunomodulação em adultos e crianças e adolescentes (0-18 anos) em:</u> - trombocitopenia imune primária, também conhecida como púrpura trombocitopênica idiopática (pti), em pacientes com alto risco de hemorragia ou antes da cirurgia para corrigir a contagem de plaquetas. - síndrome de guillain barré. - doença de kawasaki (em conjunto com ácido acetilsalicílico). - polirradiculoneuropatia desmielinizante inflamatória crônica (pdic). - neuropatia motora multifocal (nmm).
INDICAÇÃO PROPOSTA	CID-10 D82.2: Imunodeficiência associada ao encurtamento de membros, CID-10 D84.8: Outras imunodeficiências especificadas, CID-10 D89.8: Outros transtornos especificados que comprometem o mecanismo imunitário não classificados em outra parte, CID-10 G11.3: Ataxia cerebelar com déficit na reparação do DNA.
POSOLOGIA E FORMA DE ADMINISTRAÇÃO	0,2 A 0,8 g/kg administrados em dose única a cada 3 a 4 semanas.
PATENTES VIGENTES	Não há registro de patentes do princípio ativo depositadas no instituto nacional da propriedade industrial (INPI)*

Fonte: Bula e registro do medicamento na Anvisa.

*INPI: <https://busca.inpi.gov.br/pePI/servlet/PatenteServletController>; as patentes vigentes encontradas no INPI com o descritor “imunoglobulina humana” se encontram no ANEXO 1.

2.1 Preço e custo da tecnologia

Foram realizadas consultas de valores unitários em plataformas de preços praticados em compras públicas federais, via Banco de Preços em Saúde (BPS) e pela lista de preços da Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos (CMED). Essas informações estão apresentadas no Quadro 3 a seguir.

Quadro 3. Custo unitário do medicamento imunoglobulina humana intravenosa

MEDICAMENTO	CUSTO UNITÁRIO (PMVG 18%) ¹	CUSTO UNITÁRIO PELO BPS ²	CUSTO UNITÁRIO PRATICADO EM COMPRAS PÚBLICAS ³
IMUNOGLOBULINA HUMANA, CONCENTRAÇÃO 5 G, FORMA FARMACÊUTICA INJETÁVEL	R\$ 2.813,82	R\$ 257,00	R\$ 1.626,74

Fonte: Elaboração própria.

1 Preço Máximo de Venda ao Governo (PMVG) aprovado pela CMED (ICMS 18%) publicada em 09/03/2026.

2 Menor preço encontrado no Banco de Preços em Saúde pesquisado em 02/04/2026.

3 Média de preço referente a Atas vigentes pela esfera federal realizada no dia 06/04/2026. Link: <https://contratos.sistema.gov.br/transparencia/arpshow/itens/00111/214799/show>

3. SÍNTESE DAS EVIDÊNCIAS CLÍNICAS

Considerando a necessidade de avaliação da ampliação do uso da Imunoglobulina humana intravenosa para pessoas com diagnóstico de imunodeficiência primária por defeitos da imunidade inata (com alterações na produção de anticorpos), utilizou-se a seguinte pergunta estruturada para nortear o desenvolvimento deste relatório (Quadro 4):

Pergunta 1: Pessoas com diagnóstico de Imunodeficiências Primárias ou erros inatos da imunidade por defeitos da imunidade inata (CID-10 D82.2- imunodeficiência associada ao encurtamento de membros, G11.3 - ataxia cerebelar com defeito na reparação do DNA, D84.8 - outras imunodeficiências especificadas ou D89.8 - outros transtornos especificados que comprometem o sistema imunitário, não classificados em outra parte) e com alterações na produção de anticorpos podem ser beneficiadas com o uso da Imunoglobulina endovenosa?

Quadro 4. Pergunta PICO (população, intervenção, comparação e “Outcomes” [desfechos])

População	Pessoas com diagnóstico de Imunodeficiências Primárias ou erros inatos da imunidade por defeitos da imunidade inata (CID-10 D82.2- imunodeficiência associada ao encurtamento de membros, G11.3 - ataxia cerebelar com defeito na reparação do DNA, D84.8 - outras imunodeficiências especificadas ou D89.8 - outros transtornos especificados que comprometem o sistema imunitário, não classificados em outra parte) e com alterações na produção de anticorpos.
Intervenção (tecnologia)	Imunoglobulina humana intravenosa
Comparador	Melhor cuidado
Desfechos (outcomes)	Desfechos primários - Níveis séricos de IgG, - Redução da taxa de infecções Desfechos secundários - Segurança (eventos adversos)
Delineamento de estudo	Estudo Comparativo, Ensaio Clínico Controlado, Revisão de escopo, Revisões Sistemáticas com ou sem Metanálise, Estudo Multicêntrico e Estudo Observacional.

Com base na pergunta PICOT estabelecida para esta revisão, foi realizada uma busca nas seguintes bases de dados: MEDLINE (via Pubmed); EMBASE (via Elsevier) e Cochrane Library. A busca foi realizada em 01 de janeiro de 2005 a 31 de dezembro de 2025, sem restrição para idiomas, comparadores, desfechos e tipos de estudo. O Quadro 10, contendo as estratégias de busca, pode ser consultado no Apêndice 1.

3.1 Elegibilidade

O processo de elegibilidade dos estudos foi realizado em duas etapas, por dois revisores independentes. A primeira etapa consistiu na triagem dos estudos por avaliação de título e resumo, utilizando a plataforma Rayyan QCRI®. Na segunda etapa foi realizada uma avaliação por texto completo. Os conflitos foram discutidos até que se chegasse a um consenso e, quando necessário, foram resolvidos por um terceiro revisor.

3.2 Critérios de inclusão

Para responder à pergunta de pesquisa, foi estabelecido que seriam incluídos Estudo Comparativo, Ensaio Clínico Controlado, Revisão de escopo, Revisões Sistemáticas com ou sem Metanálise, Estudo Multicêntrico e Estudo Observacional. Devido à escassez de evidências, estudos sem comparador que atendessem aos demais critérios da pergunta PICO, poderiam ser incluídos.

3.3 Critérios de exclusão

Foram estabelecidos os seguintes critérios de exclusão na seleção dos estudos: (a) não avaliar os CID-10 já contemplados pelo PCDT vigente para uso de Imunoglobulina endovenosa em pacientes com diagnóstico de imunodeficiência por defeitos da imunidade inata (b) desfechos não elencados neste relatório; (c) ter tamanho amostral menor que 5 por grupo (intervenção vs comparador); e (d) ter outros delineamentos de estudo, como revisões narrativas, estudos com animais e *in vitro*, cartas ao editor e editoriais.

3.4 Seleção dos estudos

Foram encontradas 137 referências através da estratégia de busca definida. Após a exclusão das duplicatas e elegibilidade por título e resumo, restaram 17 publicações para a avaliação por texto completo. Após a segunda etapa de elegibilidade, foram incluídos 9 estudos observacionais. O fluxograma PRISMA que resume o processo de elegibilidade e as referências excluídas por texto completo estão disponíveis na figura 1 e no Quadro 11 do Apêndice 1, respectivamente.

3.5 Caracterização dos estudos

Não foram identificados estudos clínicos que incluíssem especificamente participantes classificados pelos códigos da CID-10 D82.2: Imunodeficiência associada ao encurtamento de membros, CID-10 D84.8 (Outras imunodeficiências especificadas), CID-10 D89.8 (Outros transtornos especificados que comprometem o mecanismo imunitário não classificados em outra parte) e/ou CID-10 G11.3 (Ataxia

cerebelar com déficit na reparação do DNA). As evidências disponíveis referem-se, predominantemente, a indivíduos com diagnóstico de erros inatos da imunidade por defeitos da imunidade inata já contemplados pelo PCDT vigente, ou a estudos que não informam de forma detalhada a classificação CID-10 ou o tipo específico de erro inato da imunidade dos participantes incluídos. Essa limitação dificulta a extrapolação direta dos resultados para as populações enquadradas nos códigos D84.8 e D89.8, uma vez que esses códigos abrangem condições clínicas heterogêneas na prática assistencial.

Dessa forma, optou-se por descrever estudos que atendessem a PICOT estabelecida e fornecessem as informações atualizadas do PCDT vigente. Foram incluídos 9 estudos observacionais longitudinais de braço único. O resumo da descrição dos estudos está presente no Quadro 12 do Apêndice 1.

Melamed et al. (2016)⁷ realizaram um estudo multicêntrico, aberto, não randomizado, não comparativo de Fase 4, que avaliou uma IV 5% em nove centros (Estados Unidos, Chile e Israel). Participaram indivíduos com imunodeficiência primária (IDP) e hipogamaglobulinemia e/ou deficiência de anticorpos, com idade entre 2 e 16 anos e peso ≥ 10 kg, previamente em uso de TRI-IV (300–800 mg/kg, a cada 21 ou 28 dias). O tratamento ocorreu por 12 meses, com seguimento até 3 meses após a última infusão. Foram incluídos 25 participantes, sendo 19 (76%) do sexo masculino e 6 (24%) o sexo feminino. Desses, 14 seguiram esquema de infusão a cada 21 dias e 11 a cada 28 dias.

Os principais desfechos avaliados foram a incidência de infecções bacterianas agudas graves (IBAG), os níveis mínimos de IgG e a segurança, incluindo eventos adversos moderados ou graves. As IBAGs foram definidas como pneumonia bacteriana, bacteremia/seps, osteomielite/artrite séptica, abscesso visceral e meningite bacteriana⁸.

Simão-Gurge et al. (2017)⁹ conduziram um estudo prospectivo com 21 pacientes em uso regular de TRI-IV, com idade entre 3 e 42 anos (média: 20,7 anos, faixa: 3-42), incluindo 12 com imunodeficiência comum variável (IDCV), seis com agamaglobulinemia ligada ao X (XLA) e três com síndrome hiper-IgM (HIM). A TRI-IV foi administrada a cada 28 dias (variação: 21–34 dias) com dose média de 550 mg/kg (340-760) e média de seguimento de 13,9 meses (11,5-15,9). Todos os pacientes estavam em uso de TRI-IV há mais de um ano. Entre os 21 pacientes, 11 (52,4% eram do sexo masculino e 10 (47,8%) era do sexo feminino.

Durante o estudo, foram registrados episódios de infecção e níveis séricos de anticorpos, entre outros desfechos. Dois dos três pacientes com HIM apresentaram ausência de anticorpos pneumocócicos após vacinação, enquanto o terceiro não foi imunizado por ter diagnóstico prévio. Entre os 12 pacientes com IDCV, oito apresentaram ausência de anticorpos contra antígenos polissacarídicos e em quatro esses anticorpos não foram testados, mas tinham níveis de IgG $< 0,4$ g/L no diagnóstico. Os pacientes com XLA não foram testados previamente por não produzirem anticorpos. Coletas de sangue foram realizadas para determinação dos níveis mínimos de IgG e de anticorpos contra seis sorotipos de *Streptococcus pneumoniae* (1, 5, 6B, 9V, 14 e 19F) por ELISA, considerando-se níveis protetores $\geq 1,3$ µg/mL.

Ibis et al. (2020)¹⁰ determinaram a frequência de reações adversas e os fatores associados à sua ocorrência em pacientes pediátricos com imunodeficiências primárias em uso de TRI-IV, considerando tanto o número de pacientes quanto o total de infusões realizadas. Foram incluídos 145 pacientes, sendo 37 do sexo feminino (25,5%, idade medida de 3,21) e 108 do sexo masculino (74,5%, idade média de 2,33 anos) com administração de 1.214 infusões. Trata-se de estudo retrospectivo, transversal, conduzido em centro único, no qual foram incluídas crianças atendidas entre junho de 2014 e junho de 2016. Os dados foram obtidos por revisão de prontuários, contemplando características demográficas e clínicas, informações sobre as infusões (datas, concentração e estabilizantes das preparações, uso de pré-medicação), além do registro e classificação temporal das reações adversas (imediatas e tardias).

Esmailzadeh et al. (2021)¹¹ investigaram a taxa e a gravidade das reações adversas à TRI-IV em uma ampla coorte de pacientes com IDP entre 2011 e 2021. Ao todo, 363 pacientes com EII em uso regular de TRI-IV no Irã foram incluídos no estudo. Desses pacientes, 219 (60,3%) eram do sexo masculino e 144 (39,7%) era do sexo feminino e apresentaram idade média de 11,3 ± DP 11,4 anos.

Os pacientes receberam TRI-IV sob a supervisão de enfermeiros treinados em clínicas de alergia e imunologia e os critérios para os diagnósticos de EII foram provenientes das diretrizes da *European Society of Immunodeficiencies* (ESID). Os critérios de exclusão dos pacientes neste estudo incluíram: todos os pacientes que receberam infusões de TRI-IV por motivos diferentes de EII, bem como a ausência de informações nos registros e se houve alguma irregularidade ou interrupção do programa de tratamento.

As complicações avaliadas foram classificadas em três categorias de acordo com a gravidade. As reações leves associadas à TRI-IV incluíram rubor (flushing), ansiedade, febre, calafrios, cefaleia leve, fadiga, mal-estar e prurido. Essas manifestações foram controladas por meio da redução da velocidade de infusão e do uso de anti-histamínicos e anti-inflamatórios não esteroides (AINEs). As complicações moderadas relacionadas à infusão de TRI-IV compreenderam sintomas como sibilância, mialgia, vômitos, dor torácica, dor lombar, tontura, artralgia, náusea e cefaleia intensa. O manejo consistiu na interrupção da infusão de TRI-IV e na administração de anti-histamínicos e AINEs.

Os eventos adversos graves associados à TRI-IV incluíram anafilaxia, hipotensão, alterações do estado mental e broncoespasmo, sendo manejados com a interrupção da infusão, administração de epinefrina e outras medidas de suporte conforme necessário. Adicionalmente, as reações foram classificadas como imediatas ou tardias, de acordo com diretrizes previamente publicadas¹²

Melo et al. (2021)¹³ compararam a frequência de hospitalizações em crianças com IDP com diagnóstico de deficiência de anticorpos antes do início da imunoglobulina intravenosa (período pré-TRI-IV) com o período de um ano após o início da terapia (pós-TRI-IV). Trata-se de um estudo retrospectivo conduzido em um hospital pediátrico terciário no Brasil. Foram revisados prontuários médicos de 45 pacientes ao longo de um período de oito anos, entre 2011 e 2019 e realizadas entrevistas com familiares

dos pacientes. Desses 45 pacientes, 29 (64,4%) eram do sexo masculino e 16 (35,6%) eram do sexo feminino e apresentaram média de 133 (29-249) meses de idade, equivalente à média de 11,08 anos. A TRI-IV foi iniciada na dose de 508 mg/kg/mensal.

Dentre os participantes, 22 pacientes foram classificados no grupo de hipogamaglobulinemia, sendo a maioria do sexo masculino (81,8%), com idade mediana de 10 meses (intervalo: 3–180 meses). Nesse grupo estavam incluídos pacientes com IDCV (5/22), XLA (3/22) e hipogamaglobulinemia transitória da infância (6/22). Além disso, oito pacientes foram classificados como outras hipogamaglobulinemias, caracterizadas por histórico de infecções recorrentes e níveis reduzidos de IgG e/ou IgM ou IgA, sendo que alguns apresentavam neutropenia ou linfopenia.

Também foram incluídos nove pacientes com EII bem definidos, como ataxia-telangiectasia, doença granulomatosa crônica associada à hipogamaglobulinemia, síndrome hiper-IgE, além de deficiência de purina nucleosídeo fosforilase e síndrome linfoproliferativa ligada ao X, sendo que dois desses pacientes foram posteriormente submetidos a transplante de células-tronco hematopoiéticas. A dose de IVIG utilizada variou entre 400 e 800 mg/kg (mediana de 517 mg/kg) a cada três a quatro semanas.

Os critérios de inclusão foram: (i) idade entre 1 mês e 18 anos durante a terapia; (ii) diagnóstico de EII, conforme critérios das Sociedades Americana e Europeia de Imunodeficiência; (iii) exames laboratoriais basais demonstrando redução de IgG sérica (pelo menos dois desvios-padrão abaixo da média de referência para a idade) em no mínimo dois testes e/ou resposta vacinal prejudicada (rubéola, sarampo, hepatite B e vacina polissacarídica purificada 23-valente – 23-PPV); (iv) terapia regular de reposição com TRI-IV por pelo menos 12 meses. As variáveis coletadas foram níveis séricos de imunoglobulinas antes e após 12 meses do início da TRI-IV, número de internações hospitalares, tempo de internação e tipo de infecção (pneumonia, infecções de vias aéreas superiores, gastrointestinais, urinárias).

Muşabak e Erdoğan (2021)¹⁴, em estudo retrospectivo, descreveram as características clínicas de adultos com IDCV e avaliaram os efeitos da TRI-IV sobre parâmetros hemato-imunológicos. Foram incluídos 26 pacientes adultos com IDCV (19 mulheres e 7 homens), com média de idade de 41,5 ± DP 15,2 anos. A dose da TRI-IV de 38.200 mg a cada 3 semanas.

Os dados foram obtidos por meio de revisão de prontuários médicos entre outubro de 2017 e junho de 2020. No momento da primeira consulta, 8 dos pacientes já haviam sido previamente diagnosticados com IDCV em outra instituição e iniciado tratamento com imunoglobulina IV (TRI-IV), enquanto os outros 18 pacientes foram diagnosticados após avaliação clínica no ambulatório do estudo e iniciaram tratamento com TRI-IV. As variáveis analisadas incluíram níveis séricos de IgG, IgA, IgM e IgE total, subconjuntos de linfócitos e subgrupos de células B, além das porcentagens de células T, B e natural killer (NK), subpopulações de células T CD4 e CD8 no sangue periférico e os marcadores CD45 (APC-Cy7), CD19 (PerCP-Cy5-5), CD21 (PE), CD24 (PE-Cy7), CD27 (PE-Cy7), CD38 (FITC), IgM (APC) e IgD (Alexa Fluor 700).

Os níveis das principais imunoglobulinas foram comparados estatisticamente entre o início e o final do período de acompanhamento em pacientes sem infecção ou inflamação ativa, com o objetivo de avaliar o efeito da TRI-IV sobre os parâmetros imunológicos. A análise dos subconjuntos de linfócitos e dos subgrupos de células B foi realizada apenas no momento da avaliação inicial dos pacientes.

Riaz et al. (2024)¹⁵ analisaram, retrospectivamente, características de infecção e tratamento de pacientes norte-americanos com EII entre 0-89 anos que iniciaram TRI-IV 10%, entre julho de 2012 e agosto de 2019. Foram incluídos 1.497 pacientes, sendo 1004 (77,1%) do sexo feminino e 493 (32,9%), apresentando idade média de 43,4 anos. Os pacientes foram acompanhados por seis meses antes e seis meses após a data do primeiro registro de TRI-IV 10%. A maioria dos pacientes (88,6%) recebeu a dose índice por via IV e foram avaliados os tipos de infecção e tratamentos antes e após o início da reposição da TRI-IV 10%.

Aktas et al. (2025)¹⁶ investigaram retrospectivamente a associação entre os níveis séricos de IgG e os desfechos infecciosos em pacientes adultos com imunodeficiência primária em TRI-IV no mínimo de seis meses (mediana de 13 meses, 6 a 72 meses), no período de abril de 2021 a janeiro de 2025. A dose utilizada da TRI-IV foi de $498,8 \pm DP 93,0$ (mg/Kg/mês) com média de 477,2 (365,9–692,3).

Foram incluídos 31 pacientes com hipogamaglobulinemia, sendo 12 (38,7%) do sexo feminino e 19 (61,3%) do sexo masculino (idade média de 36,4 anos $\pm$ DP 14,2), cujos diagnósticos foram confirmados, conforme os critérios diagnósticos da ESID.

As infecções foram classificadas como episódios maiores ou menores, sendo consideradas infecções maiores aquelas que demandaram antibioticoterapia intravenosa e/ou hospitalização, incluindo pneumonia, sepse, meningite, osteomielite, artrite séptica ou abscessos profundos. As demais infecções foram classificadas como menores, sendo manejadas com antimicrobianos orais ou tratamento sintomático. Infecção do trato respiratório inferior foi definida como presença de sintomas respiratórios baixos, sem evidência radiológica de pneumonia.

A partir das mensurações, foram calculadas as taxas de infecção (número de infecções por paciente-mês) assim como a análise de regressão para investigar a associação entre o nível médio de IgG em vale e as taxas de infecção, com ajuste para comorbidades.

As amostras de sangue foram coletadas no mesmo dia ou um dia antes da infusão de imunoglobulina. Valores de IgG obtidos durante infecção ativa foram excluídos da análise. Foram considerados apenas níveis de IgG medidos na ausência de infecção, sendo calculado o nível médio de IgG em vale (*trough*) para cada paciente.

Moral et al. (2025)¹⁷, em estudo transversal multicêntrico, avaliaram o uso em prática clínica real da TRI-IV ou TRI-SC em pacientes com IDCV, bem como analisaram fatores clínicos e imunológicos associados à escolha da modalidade terapêutica. Os dados foram obtidos do Registro nacional multicêntrico

estabelecido em 2019 pela Unidade de Imunodeficiências Primárias do Hospital Universitário e Politécnico La Fe, em colaboração com o Grupo de Trabalho em Doenças Raras da Sociedade Espanhola de Medicina Interna (GTEM-SEMI-IDCV), cujas informações são provenientes de 17 centros espanhóis, incluindo hospitais terciários e secundários.

Foram elegíveis pacientes com idade ≥ 16 anos, diagnóstico confirmado de IDCV conforme os critérios da ESID e em tratamento ativo com TRI entre 2019 e 2022. Portanto, foram incluídos 242 pacientes com idade média de 51,0 anos ($\pm$ DP 18,5, faixa: 17-94 anos) e distribuição semelhante entre sexos (48,8% homens; 51,2% mulheres).

No entanto, em TRI-IV foram incluídos 124 pacientes com idade média de 54,8 anos ($\pm$ DP 18,6) e mediana de 54 anos (IQR 40–70,5), sendo 59 (47,6%) do sexo masculino e 65 (52,4%) do sexo feminino. A dose média dos pacientes em TRI-IV foi de 7200 ($\pm$ DP 2,6) mg/semana.

As variáveis coletadas incluíram informações sobre tratamento com TRI (via de administração, formulação, local de administração, dose semanal e frequência de infusão), comorbidades infecciosas e não infecciosas, parâmetros imunológicos (níveis séricos de IgG, IgA e IgM), contagem de linfócitos totais e subpopulações (CD3+, CD4+, CD8+ e CD19+), além de fatores de risco cardiovasculares e eventos associados.

4. SÍNTESE DOS RESULTADOS

4.1 Efeitos desejáveis da tecnologia

Níveis séricos de IgG

Melamed et al. (2016)⁷ relataram que, dos 25 participantes incluídos na população de intenção de tratar, 14 seguiram esquema de infusão a cada 21 dias e 11 a cada 28 dias. A maioria (n = 24; 96,0%) completou o estudo e realizou as duas visitas de seguimento; um participante do esquema de 21 dias retirou o consentimento após a quarta infusão (88 dias de tratamento).

Todos os participantes haviam recebido TRI-IV previamente; 56,0% (n = 14) utilizaram anteriormente um produto de TRI-IV a 10% e 60,0% (n = 15) apresentavam reação adversa documentada à TRI-IV prévia. Vinte e dois (88,0%) tinham IDCV e três (12,0%) XLA.

A meia-vida média da IgG total foi de 35,2 dias, semelhante entre os esquemas de 21 dias (33,2 dias) e 28 dias (38,8 dias). As faixas médias de IgG mínima foram comparáveis entre 21 dias (9,87–10,83 g/L) e 28 dias (8,22–8,82 g/L), mantendo-se acima de 7,00 g/L após a segunda infusão em todos os participantes. Apesar de 18 participantes (72,0%) apresentarem, em algum momento, valores inferiores à média pré-estudo, não houve evidência de declínio sistemático dos níveis de IgG ao longo do tratamento.

Considerando ambos os esquemas, os níveis médios das subclasses IgG1 (4,96–5,34 g/L), IgG2 (3,01–3,32 g/L), IgG3 (0,42–0,50 g/L) e IgG4 (0,10–0,11 g/L) permaneceram estáveis, assim como os níveis mínimos de IgG contra antígenos específicos, sem tendências de aumento ou redução ao longo do estudo.

Simão-Gurge et al. (2017)⁹ observaram que, ao longo do estudo, a dose de TRI-IV permaneceu inalterada para todos os pacientes (mediana: 522 mg/kg/mês). A maioria utilizou mais de uma preparação comercial de TRI-IV, porém não na mesma infusão, em função do fornecimento governamental. Foram avaliados 38 lotes de seis preparações comerciais (Flebogamma®, Octagam®, Tegeline®, Immunoglobulin®, Endobulin® e Vigam®). Todas as amostras continham anticorpos contra os seis sorotipos pneumocócicos, com grande variabilidade entre os lotes, superior a 90% para os sorotipos 6B e 14; o sorotipo 19F apresentou os maiores níveis de anticorpos. A IgG sérica total mediana foi de 7,91 g/L, sem correlação com os níveis de anticorpos pneumocócicos específicos.

Embora a mediana dos níveis séricos de anticorpos para todos os sorotipos avaliados tenha sido > 1,3 µg/mL, observou-se alta variabilidade, superior a 80 vezes para alguns sorotipos. Níveis < 1,3 µg/mL foram observados em 9,5% das amostras para os sorotipos 1 e 5, 2,4% para 6B e 3,6% para 9V; os sorotipos 14 e 19F permaneceram > 1,3 µg/mL em todas as avaliações. Apenas 6 dos 21 pacientes (28,6%) mantiveram níveis protetores para os seis sorotipos ao longo de um ano. Os níveis mínimos medianos de IgG (676 vs. 698 mg/dL) foram semelhantes entre pacientes com e sem níveis pneumocócicos ≥ 1,3 µg/mL, respectivamente, em todas as amostras.

Na comparação entre pacientes que receberam > 500 mg/kg de TRI-IV (n = 14) e aqueles que receberam ≤ 500 mg/kg (n = 7), os níveis de anticorpos pneumocócicos foram mais elevados no grupo de menor dose para todos os sorotipos (Mann–Whitney, $p \leq 0,01$). As medianas para doses > 500 mg/kg vs. ≤ 500 mg/kg foram, respectivamente: sorotipo 1 (2,28 vs. 3,97); 5 (2,00 vs. 3,10); 6B (3,92 vs. 5,76); 9V (2,54 vs. 4,56); 14 (6,18 vs. 8,09); 19F (4,33 vs. 7,20).

Pacientes com XLA apresentaram níveis mais elevados de anticorpos para os sorotipos 1, 6B e 14 ($p = 0,04$; $0,04$; $0,02$, respectivamente), sem diferença na dose de TRI-IV ($p = 0,38$). Para os sorotipos 5, 9V e 19F, os níveis foram semelhantes aos observados nos demais pacientes.

Muşabak e Erdoğan (2021)¹⁴, em estudo retrospectivo, relataram que a dose média de TRI-IV administrada foi de $38,2 \pm 5,1$ g, a cada três semanas. Entre as imunoglobulinas avaliadas, IgG e IgM apresentaram aumento estatisticamente significativo, quando comparados os valores antes e após o seguimento com terapia de reposição de imunoglobulina.

A IgG apresentou média de 4,1 g/L (mínimo 0,6 – máximo 5,8) antes do tratamento e de 10,1 g/L (mínimo 5,1 – máximo 18,1) após o tratamento ($p < 0,001$). De forma semelhante, a IgM aumentou de 18 pacientes (69,2%) para 24 pacientes (92,3%) com níveis detectáveis ($p < 0,035$). Em contraste, os níveis de IgA e IgE não apresentaram alterações estatisticamente significativas ao longo do período avaliado.

Quanto aos subgrupos de linfócitos, os valores médios observados foram: CD3+ 78,1% (mínimo 56,9 – máximo 94,4), CD4+ 34,6% (mínimo 22,2 – máximo 50,9), CD8+ 35,6% (mínimo 17,6 – máximo 59,7), relação CD4+/CD8+ 1,1 (mínimo 0,3 – máximo 2,4), CD19+ 6,7% (mínimo 0 – máximo 40,6), células NK (CD3–CD16+CD56+) 11,1% (mínimo 2,1 – máximo 25,1) e linfócitos T duplo-negativos (CD3+CD4–CD8–) 4,9% (mínimo 0,8 – máximo 12,5).

Aktas et al. (2025)¹⁶ relataram que, no momento da avaliação inicial, os pacientes apresentavam nível sérico médio basal de IgG de 366 ± 248 mg/dL, evidenciando o grau de hipogamaglobulinemia antes do início da terapia de reposição com imunoglobulina.

Durante o acompanhamento, 11 dos 31 pacientes (35,5%) necessitaram de ajustes na dose TRI-IV. Os principais motivos para modificação da dose foram ganhos de peso (5/31, 16,1%), níveis reduzidos de IgG em vale (2/31, 6,5%) e infecções frequentes (2/31, 6,5%). Em um paciente (3,2%), o ajuste ocorreu em razão do diagnóstico de linfoma associado ao ganho de peso, enquanto em outro paciente (1/31, 3,2%), o aumento da dose foi motivado especificamente por nível de IgG em vale de 7,3 g/L. Além disso, malignidade foi identificada como motivo para ajuste da dose em um paciente (3,2%). Por outro lado, 20 pacientes (64,5%) mantiveram a dose da terapia sem necessidade de modificação ao longo do período avaliado.

Moral et al. (2025)¹⁷ avaliaram 124 pacientes cujo tratamento foi TRI-IV. A análise detalhada da idade dos pacientes no momento da inclusão mostrou idade média de 54,8 anos ($\pm$ DP 18,6) e mediana de 54 anos (IQR 40–70,5) nesse grupo, sendo 59 (47,6%) do sexo masculino e 65 (52,4%) do sexo feminino.

A TRI-IV foi associada a um aumento relevante de níveis séricos de IgG, de 380,26 mg/dL ($\pm$ DP 234,93) no diagnóstico para 838,88 mg/dL ($\pm$ DP 238,11) após o tratamento.

A dose média semanal de TRI-IV foi de 7,2 g/semana (DP $\pm$ 2,6). O esquema de administração mais frequente foi mensal, aplicado em 79 pacientes, em seguida esquema a cada três semanas em 32 pacientes e quinzenal em 17.

Taxa de infecção

Quanto aos desfechos infecciosos, Melamed et al. (2016)⁷ demonstraram a ocorrência de dois episódios de IBAG, ambos de pneumonia, com início entre a primeira infusão e a primeira visita de seguimento, resultando em taxa anual de IBAGs de 0,09 (IC unilateral superior de 99%:0,36), em conformidade com os critérios regulatórios de eficácia. Foram observados ainda dois episódios adicionais de pneumonia leve presumida, não classificados como IBGA por ausência de confirmação radiológica ou laboratorial, sem hospitalização ou critérios de gravidade. Dos 21 participantes que apresentaram ≥ 1 infecção presumida, 19 (90,5%) não preencheram critérios de IBAG, envolvendo predominantemente o trato respiratório superior, sendo que nenhum participante teve que descontinuar o tratamento por infecção.

Foi observado também que antes da inclusão, 15 participantes relataram sinusite crônica, sem registro de bronquiectasia e nenhum caso foi classificado como IBAG.

Simão-Gurge et al. (2017)⁹, observaram que durante o estudo, 18 dos 21 pacientes (85,7%) apresentaram ao menos uma infecção, com mediana de três episódios por paciente. Dos 64 episódios infecciosos, 62 (96,9%) foram classificados como infecções do trato respiratório (sinusite, otite, faringite e pneumonia) ou conjuntivite. Foram registrados 4/64 (6,2%) episódios de pneumonia, sem identificação do agente etiológico, dos quais 3 (75%) necessitaram de hospitalização. Esses episódios ocorreram fora dos períodos de coleta sanguínea. Sete pacientes (33,3%) apresentavam sequelas pulmonares e seis (85,7%) faziam uso de profilaxia antimicrobiana durante o estudo.

Também foi demonstrado que o número mediano de infecções (2,5 vs. 3,0) foi semelhante entre pacientes com e sem níveis pneumocócicos $\geq 1,3$ μ g/mL, em todas as amostras.

Melo et al. (2021)¹³, em estudo retrospectivo, descreveram que no grupo de deficiência específica de anticorpos foram identificados 14 pacientes, todos com infecções graves que levaram à hospitalização. Em 10 pacientes, foram realizadas tomografias computadorizadas de tórax, sendo observadas alterações pulmonares em 35,7%, incluindo atelectasia, bronquiectasias e opacidades em vidro fosco. Como consequência, após o início da TRI-IV, houve redução significativa no número de hospitalizações, de 97,8% dos pacientes antes do tratamento para 24% após o início do tratamento.

Também foi observada redução significativa nos episódios de infecção respiratória após o início da TRI-IV. As hospitalizações por pneumonia, principal causa de internação, diminuíram de 84,4% para 5%. O

número médio anual de episódios de pneumonia reduziu de 2,2 para 0,1 por paciente ($p < 0,001$). De forma semelhante, os episódios de infecção de vias aéreas superiores diminuíram de 1,1 para 0,1 episódio por ano ($p = 0,001$).

Riaz et al. (2024)¹⁵ observaram que nos seis meses anteriores ao início da TRI-IV 10%, 79,0% dos pacientes apresentaram diagnósticos de qualquer tipo de infecção. As infecções mais frequentemente relatadas foram respiratórias (46,5%) e de ouvido ou seios da face (44,2%). Infecções graves, definidas com internação relacionada à EII ou registro de antibiótico intravenoso, ocorreram em 19,9% dos pacientes.

Antes do início da TRI-IV 10%, os medicamentos mais frequentemente prescritos foram antibióticos (74,9%), antifúngicos (33,7%) e antivirais (20,7%). Nenhum paciente recebeu imunoterapia adotiva ou terapia gênica substitutiva durante o período do estudo e 2,1% foram submetidos a transplante de células-tronco hematopoiéticas.

Nos seis meses após o início da TRI-IV 10%, observou-se menor incidência diagnóstica de infecções, incluindo as graves e diminuição no número de prescrições relacionadas ao tratamento de infecções, em comparação ao período prévio à terapia. No período de 6 meses anterior ao início do tratamento (pré-índice), 79,0% dos pacientes apresentaram diagnóstico de qualquer tipo de infecção, proporção que reduziu para 68,9% no período de 6 meses após o início da terapia (pós-índice). Reduções também foram observadas em diferentes tipos de infecção. A ocorrência de infecções graves diminuiu de 19,9% para 11,6%. As infecções respiratórias reduziram de 46,5% para 34,5%, enquanto as infecções de ouvido ou seios paranasais passaram de 44,2% para 34,3%. As outras infecções diminuíram de 27,7% para 22,2% e as infecções de pele de 13,3% para 12,0%. Reduções adicionais foram observadas nas infecções urinárias, de 8,2% para 7,3%, nas infecções gastrointestinais, de 7,2% para 6,3% e nas infecções sanguíneas/sepses, de 6,5% para 4,2%.

Aktas et al. (2025)¹⁶ demonstraram que, durante o período total de seguimento, foram registradas 121 infecções, sendo 42,1% de infecções de vias aéreas superiores, 22,3% de Infecção de vias aéreas inferiores, 15,7% de pneumonia, 5,8% de infecção urinária, 7,4% de infecção gastrointestinal e 6,7% de outras.

Quatorze pacientes (45,2%) apresentaram pelo menos uma infecção maior durante o acompanhamento, enquanto 17 (54,8%) não apresentaram infecções maiores. Não houve diferença estatisticamente significativa nos níveis de IgG em vale entre pacientes com e sem infecções maiores.

Durante o seguimento, 25,8% dos pacientes não apresentaram infecções que exigissem antibióticos. Os demais (74,2%) necessitaram de pelo menos um curso de antibiótico.

Pacientes com níveis médios de IgG em vale < 850 mg/dL apresentaram taxas significativamente maiores de infecções que exigiram antibióticos ($p = 0,032$; teste de Mann–Whitney; diferença média de 0,109 (IC 95%: 0,037–0,182; $p = 0,005$, teste t)). No entanto, a correlação de Spearman entre IgG e taxa de

infecção não foi estatisticamente significativa ($p = -0,297$; $p = 0,105$), sugerindo que o efeito observado na regressão pode refletir a contribuição independente dos níveis de IgG após ajuste para fatores de confusão.

Moral et al. (2025)¹⁷ observaram que infecções bacterianas graves ocorreram em 68,5% dos pacientes tratados com TRI-IV e infecções oportunistas em 11,3%. Entre os pacientes que receberam TRI-IV ($n = 124$), foram observadas diversas complicações não infecciosas. Doença autoimune sistêmica foi registrada em 26 pacientes (21,0%). Citopenias mediadas pelo sistema imune ocorreram em 45 pacientes (36,3%), enquanto linfadenopatia foi observada em 46 pacientes (37,1%). Esplenomegalia esteve presente em 44 pacientes (35,5%). Doença pulmonar foi relatada em 76 pacientes (61,8%), incluindo doença pulmonar intersticial linfocítica granulomatosa em 7 pacientes (6,4%) e bronquiectasia em 39 pacientes (31,5%).

Manifestações gastrointestinais também foram frequentes nesse grupo, com enteropatia não infecciosa em 55 pacientes (44,4%), diarreia em 43 pacientes (34,7%) e síndrome de má absorção em 19 pacientes (15,4%). Além disso, hepatomegalia foi identificada em 29 pacientes (23,4%) e hipertensão portal em 13 pacientes (10,5%). Doença cutânea mediada pelo sistema imune foi relatada em 35 pacientes (28,2%), enquanto comprometimento neurológico imunomediado ocorreu em 13 pacientes (10,5%).

4.2 Efeitos indesejáveis da tecnologia

Segurança (eventos adversos)

Melamed et al. (2016)⁷ registraram 143 eventos adversos (EAs) temporalmente associados (0,39 EA por infusão). Das 368 infusões, 97 (26,4%) estiveram associadas a EA até 72 horas após a infusão, independentemente da causalidade; o limite superior do IC 95% foi de 30,4%, atendendo aos critérios regulatórios de segurança ($< 40,0\%$). Dos eventos não relacionados ao medicamento houve registro de 51,7% (74/143).

A maior proporção de EAs relacionados ao produto ocorreu nas infusões 1 (28,0%), 2 (20,0%) e 3 (24,0%), com redução progressiva até 0% na infusão 17. Quatorze participantes (56,0%) apresentaram EAs relacionados ao produto; dois tiveram EAs (cefaleia, fadiga e mialgia) considerados definitivamente relacionados. Não foram observados EAs graves, nem houve descontinuação por EA e não houve evidência de hemólise ou eventos tromboembólicos associados ao produto.

Ibis et al. (2020)¹⁰ demonstraram que as reações adversas ocorreram em 44,8% ($n = 65$) dos pacientes e em 14,2% das infusões ($n = 1.214$ infusões). A IDCV constituiu o diagnóstico mais prevalente e concentrou a maior proporção de reações adversas (24,2%).

Considerando o total de infusões, a cefaleia foi a reação adversa mais frequente (7,8%). Entre as reações imediatas, a febre foi a manifestação mais comum (3,9%), enquanto a cefaleia predominou entre as reações tardias (5,1%).

Na análise multivariada por regressão logística, identificaram-se como fatores associados à ocorrência de reações adversas um histórico prévio de reação à TRI-IV, presença de infecção concomitante, antecedente pessoal ou familiar de atopia, realização da primeira infusão e idade inferior a 10 anos. Não foi observada associação entre a concentração das preparações de TRI-IV e a frequência de eventos adversos.

Esmailzadeh et al. (2021)¹¹ observaram pelo menos um tipo de reação adversa em 157 pacientes (43,2%, 157/363) e em 1.349 infusões (5,9%, 1.349/22.667). As maiores taxas de reações adversas ocorreram em pacientes com imunodeficiência combinada grave. Mialgia, calafrios, cefaleia, febre e hipotensão foram os eventos adversos mais frequentemente relatados.

Muşabak e Erdoğan (2021)¹⁴, em estudo retrospectivo conduzido entre outubro de 2017 e junho de 2020, observaram que a complicação nos pacientes com IDCV mais frequente foi a infecção do trato respiratório superior (100%), seguida por gastrite/duodenite (73,1%), pneumonia (65,4%), organomegalia — incluindo linfadenopatia (57,7%), esplenomegalia (46,2%) e hepatomegalia (46,2%) — e hiperplasia linfóide nodular difusa (30,8%). Em pacientes com histórico de sintomas respiratórios ou pneumonia, foi realizada tomografia computadorizada de tórax para avaliação pulmonar, identificando bronquiectasias em 3 pacientes (11,5%) e alterações pulmonares patológicas em 19 pacientes (73,1%). Foram ainda observadas associações significativas entre aumento de órgãos linfóides e hiperplasia linfóide.

5. AVALIAÇÃO DA CERTEZA DA EVIDÊNCIA

A classificação da certeza da evidência foi feita por desfecho e por delineamentos agrupados de estudos de braço único, conforme apresentado no Quadro 5 abaixo.

Quadro 5. Avaliação da certeza da evidência

Avaliação da certeza da evidência							Nº de participantes	Certeza da evidência	Importância
Nº dos estudos	Delineamento do estudo	Risco de viés	Inconsistência	Evidência indireta	Imprecisão	Outras considerações	TRI_IV		
Níveis séricos de IgG (mg/dL)									
5	Observacional	grave ^a	não grave	não grave	grave ^b	nenhum	345	⊕⊕○○ Baixa	IMPORTANTE
Taxa de infecção									
6	Observacional	grave ^a	grave ^c	não grave	grave ^b	nenhum	1861	⊕○○○ Muito Baixa	CRÍTICO
Eventos adversos									
4	Observacional	grave ^{a,d}	não grave	não grave	não grave	Nenhum	345/559 (61,7%)	⊕⊕○○ Baixa	CRÍTICO

^aOs estudos apresentam desenho observacional, com ausência de randomização, grupo controle limitado ou inexistente e tamanhos amostrais reduzidos em alguns estudos.

^bEstudos possuem amostras pequenas, intervalos amplos de valores e/ou variabilidade nas medidas de incidência.

^cPresença de heterogeneidade por diferenças na gravidade das imunodeficiências, uso concomitante de antibióticos profiláticos e diferentes esquemas de dose.

^dDistinção não clara dos eventos relacionados ao medicamento dos das manifestações da doença de base.

A avaliação da certeza da evidência foi realizada utilizando o sistema GRADE (*Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation*), considerando os domínios de risco de viés, inconsistência, indireção, imprecisão e viés de publicação para os três desfechos analisados: níveis séricos de IgG, taxa de infecção e segurança (eventos adversos) associados à TRI-IV.

Todos os desfechos avaliados variaram de muito baixa a baixa certeza em razão, principalmente, do delineamento observacional dos estudos de braço único, alto risco de viés, imprecisão e inconsistência em alguns desfechos.

Em relação ao desfecho níveis séricos de IgG, os estudos incluídos demonstraram que a TRI-IV foi capaz de manter ou aumentar os níveis séricos de IgG em pacientes com IDP. Os resultados evidenciaram manutenção de níveis mínimos adequados de IgG ao longo do tratamento ou aumento significativo após o início da terapia, conforme observado em diferentes populações avaliadas. Entretanto, a maior parte das evidências deriva de estudos observacionais, incluindo estudos longitudinais prospectivos ou retrospectivos, sem randomização. Além disso, alguns estudos apresentaram tamanhos amostrais reduzidos, o que pode

limitar a precisão das estimativas. Dessa forma, considerando o risco de viés associado ao delineamento observacional e a imprecisão decorrente de amostras pequenas em parte dos estudos, a certeza da evidência para esse desfecho foi classificada como baixa, indicando que a confiança na estimativa do efeito é limitada e que estudos adicionais podem modificar a estimativa atual.

Quanto ao desfecho taxa de infecção, os estudos analisados indicaram, de modo geral, uma tendência de redução da incidência de infecções após o início da terapia com imunoglobulina intravenosa. Em alguns estudos foi observada redução significativa no número médio anual de episódios infecciosos, bem como diminuição das hospitalizações por pneumonia e por infecções graves. Outros estudos demonstraram redução na frequência de diagnósticos de infecção e de necessidade de tratamentos antimicrobianos após o início da terapia. Apesar dessa tendência favorável, houve variabilidade entre os estudos quanto à magnitude do efeito observado, possivelmente relacionada a diferenças na gravidade das doenças de base, nos esquemas de tratamento utilizados e nas características das populações avaliadas. Além disso, assim como no desfecho anterior, a evidência disponível baseia-se predominantemente em estudos observacionais longitudinais sem grupo comparador e com ausência de ensaios clínicos randomizados. Considerando o risco de viés, a heterogeneidade dos resultados entre estudos e algumas limitações relacionadas ao tamanho das amostras, a certeza da evidência para o desfecho taxa de infecção foi classificada como muito baixa, sugerindo que novas pesquisas podem ter impacto relevante na estimativa do efeito e na confiança dessa evidência.

Por fim, em relação ao desfecho segurança (eventos adversos), os estudos avaliados indicaram que a terapia com imunoglobulina intravenosa apresenta, de modo geral, um perfil de segurança favorável. Os eventos adversos relatados foram predominantemente leves ou moderados, sendo os mais frequentes cefaleia, febre, mialgia, calafrios e fadiga. Em diversos estudos, grande parte dos eventos adversos não foi considerada diretamente relacionada ao produto e não foram observados eventos adversos graves associados à terapia, como hemólise ou eventos tromboembólicos. Além disso, a ocorrência de eventos adversos graves que levassem à descontinuação do tratamento foi rara ou inexistente nos estudos avaliados. Embora as evidências também sejam provenientes principalmente de estudos observacionais de braço único, alguns estudos incluíram grande número de infusões avaliadas, o que contribui para melhor robustez na avaliação da segurança. A consistência dos resultados entre os estudos e a ausência de sinais relevantes de risco grave contribuíram para uma melhor confiança na evidência disponível. Dessa forma, considerando a presença de risco de viés grave associado ao delineamento dos estudos, mas sem inconsistência ou imprecisão relevantes, a certeza da evidência para o desfecho segurança foi classificada como baixa.

6. BALANÇO ENTRE EFEITOS DESEJÁVEIS E INDESEJÁVEIS DA TECNOLOGIA

As evidências disponíveis indicam que a TRI-IV apresenta benefícios clínicos relevantes para pacientes com erros inatos da imunidade, especialmente pela manutenção de níveis séricos adequados de IgG e pela redução da frequência e gravidade de infecções, particularmente infecções do trato respiratório, que representam uma das principais causas de hospitalização nesses pacientes. Evidências observacionais indicaram que a taxa anual de infecções bacterianas graves foi diminuída e compatível com os critérios regulatórios de eficácia. A maioria das infecções observadas foi leve e limitada ao trato respiratório superior, sem necessidade de descontinuação da terapia.

Essa diminuição de episódios infecciosos apresenta potencial redução de hospitalizações por pneumonia e menor necessidade de tratamento antimicrobiano após o início da reposição de imunoglobulina.

Em relação à segurança, a terapia com imunoglobulina apresenta perfil favorável. Os eventos adversos mais frequentemente relatados foram, em geral, leves a moderados e incluíram cefaleia, febre, calafrios, mialgia e fadiga, ocorrendo principalmente durante ou após as primeiras infusões. Eventos adversos graves foram incomuns e raramente levam à interrupção do tratamento. Fatores como histórico prévio de reação à imunoglobulina, presença de infecção concomitante, atopia e idade mais jovem podem estar associados a maior probabilidade de ocorrência de reações adversas.

De forma geral, o conjunto das evidências sugere que os efeitos desejáveis da TRI-IV — especialmente a reposição eficaz de IgG, a redução de infecções e de hospitalizações e a estabilização do estado imunológico — superam os efeitos indesejáveis observados. Os eventos adversos associados ao tratamento tendem a ser pouco frequentes, predominantemente leves e manejáveis clinicamente, sem impacto significativo na continuidade da terapia. Assim, o balanço entre benefícios e riscos da TRI-IV é considerado favorável no manejo de pacientes com erros inatos da imunidade.

7. AVALIAÇÃO ECONÔMICA

O presente relatório não tem como objetivo realizar a comparação da imunoglobulina humana endovenosa com outras tecnologias, uma vez que não existem, até o momento, terapias específicas com eficácia equivalente para reposição de anticorpos em pacientes com diagnóstico de imunodeficiência primária classificados nos CID-10 D82.2, G11.3, D84.8 e D89.8.

De acordo com a Portaria nº 4.228/2022, a apresentação de avaliação econômica deve ser realizada quando pertinente, sendo admitida justificativa técnica para sua não realização em situações nas quais sua condução se apresente metodologicamente inadequada ou não agregue valor à tomada de decisão. No presente caso, identificam-se limitações estruturais relevantes que comprometem a condução de uma análise metodológica de custo-efetividade robusta e informativa.

Inicialmente, a realização de avaliação de custo-efetividade pressupõe a existência de alternativa terapêutica claramente definida e comparável, condição que não se verifica no presente caso. Até o momento, não existem terapias específicas com eficácia equivalente à imunoglobulina intravenosa para reposição de anticorpos nesses pacientes. Ademais, a ausência de tratamento adequado está associada à maior ocorrência de infecções graves e hospitalizações^{13–15}, não configurando, portanto, alternativa terapêutica equiparável, mas sim um cenário de pior prognóstico. Nesse contexto, não se estabelece base metodológica adequada para a realização de análise incremental entre estratégias.

Adicionalmente, há importantes limitações para a estimativa do ganho incremental de efetividade, uma vez que a construção de modelos econômicos de avaliação completa requer evidência comparativa robusta, capaz de sustentar a mensuração de diferenças entre as intervenções. Entretanto, os estudos disponíveis são predominantemente observacionais e de braço único⁷⁻¹⁷, sem grupo comparador, e sem a presença de pacientes com diagnóstico diferencial com os CID-10 de interesse para esta avaliação. Soma-se a isso o fato de que a certeza da evidência foi classificada como baixa ou muito baixa, em decorrência de limitações metodológicas, tamanhos amostrais reduzidos e heterogeneidade entre os estudos. Nesse contexto, não há parâmetros clínicos suficientes e consistentes para subsidiar de forma precisa e confiável as medidas de efetividade incremental.

Como consequência direta dessas limitações, torna-se metodologicamente prejudicado o cálculo da razão de custo-efetividade incremental, uma vez que não há estimativa válida do ganho incremental de efetividade para a população de interesse. Da mesma forma, não é possível realizar comparações com limiares de custo-efetividade ou utilizar parâmetros econômicos robustos para subsidiar a tomada de decisão. Eventuais modelagens econômicas, nesse contexto, estariam baseadas em suposições frágeis, com elevado grau de incerteza e baixa validade externa, motivo pelo qual "a avaliação econômica não pôde ser realizada.

Por fim, ressalta-se que a imunoglobulina intravenosa é uma tecnologia já incorporada ao SUS, com perfil de eficácia, segurança e custo amplamente conhecidos⁵. A presente proposta refere-se à ampliação de uso para subgrupos clínicos com fisiopatologia semelhante, não configurando a introdução de uma nova tecnologia, mas sim a extensão de acesso a uma intervenção já estabelecida no sistema de saúde.

Relatório Preliminar

8. ANÁLISE DE IMPACTO ORÇAMENTÁRIO

Considerando que a solicitação engloba a ampliação de uso da TRI-IV para pessoas com diagnóstico de Imunodeficiências Primárias com CID-10 D82.2 - imunodeficiência associada ao encurtamento de membros, G11.3 - ataxia cerebelar com defeito na reparação do DNA, D84.8 - outras imunodeficiências especificadas ou D89.8 - outros transtornos especificados que comprometem o sistema imunitário, não classificados em outra parte e com alterações na produção de anticorpos no âmbito do SUS, destaca-se que não houve a possibilidade de realização de avaliação completa da tecnologia.

Na presente solicitação, a TRI-IV já se encontra incorporada ao SUS e, portanto, não se refere a uma nova tecnologia, mas sim a ampliação do uso para o atendimento de outras situações clínicas em que se possa oferecer vantagens quanto ao controle da doença e perfil de segurança para os pacientes elencados.

O desenho da análise seguiu premissas da Diretriz Metodológica de Análise do Impacto Orçamentário do Ministério da Saúde¹⁹. Para tanto foi utilizado o *software Microsoft Office Excel®* (Microsoft Corporation, Redmond, WA, EUA) e as principais características da AIO construída se encontram resumidas no Quadro 6, a seguir:

Quadro 6. Características da Análise de Impacto Orçamentário (AIO) realizada

Parâmetro	Especificação
População-alvo	Pacientes com diagnóstico de Imunodeficiências Primárias ou erros inatos da imunidade por defeitos da imunidade inata (CID-10 D82.2- imunodeficiência associada ao encurtamento de membros, G11.3 - ataxia cerebelar com defeito na reparação do DNA, D84.8 - outras imunodeficiências especificadas ou D89.8 - outros transtornos especificados que comprometem o sistema imunitário, não classificados em outra parte) e com alterações na produção de anticorpos.
Perspectiva da análise	Sistema Único de Saúde
Horizonte temporal	5 anos (tendo como ano inicial 2026)
Taxa de desconto	Não se aplica
Estimativa de custos	Custo direto do medicamento
Moeda	Real (R\$)
Tipo de modelo	Estático
Análise de sensibilidade	Análise de cenários de market-share

8.1 Perspectiva

Perspectiva do Sistema único de Saúde (SUS).

8.2 Horizonte temporal

A avaliação se deu ao longo de cinco anos, conforme as Diretrizes Metodológicas de AIO, do Ministério da Saúde¹⁹.

8.3 População

Os dados epidemiológicos das Imunodeficiências Primárias (IDP) ainda são escassos no país. No Sistema de Informações Hospitalares do SUS (SIH/SUS) do Ministério da Saúde, as IDPs estão dentro da lista de “Alguns transtornos envolvendo mecanismo imunitário”. Nesta lista, encontram-se os CID-10 D80 a D89, os quais abrangem transtornos que comprometem o mecanismo imunitário, com diversos subtipos.

No entanto, a Associação Brasileira de Alergia e Imunologia²⁰ aponta que para 1 cada 10 mil recém-nascidos um apresentará alguma doença associada às imunodeficiências primárias assim como pelos dados preconizados pelo PCDT de Imunodeficiência Primária com Predominância de Defeitos de Anticorpos⁵.

Assim, a população elegível considerada para ampliação do uso da TRI-IV foi definida a partir de indivíduos com imunodeficiências primárias enquadradas nos códigos CID-10 D82.2 (imunodeficiência associada ao encurtamento de membros), D84.8 (outras imunodeficiências especificadas), D89.8 (outros transtornos especificados do mecanismo imunitário) e G11.3 (ataxia cerebelar com defeito de reparo de DNA). A identificação desses grupos foi baseada na correspondência entre a classificação fenotípica das imunodeficiências primárias proposta pela *International Union of Immunological Societies* (IUIS), conforme utilizada no registro latino-americano LAGID²⁰, e os códigos da Classificação Internacional de Doenças (CID-10).

Nesse registro, foram identificados 790 pacientes no Brasil, distribuídos em diferentes categorias fenotípicas. Especificamente, foram considerados os fenótipos apresentados na Tabela II do estudo de Leiva et al. (2007)²⁰, que categoriza os pacientes em grupos como imunodeficiências combinadas, defeitos predominantemente de anticorpos, síndromes bem definidas e doenças de desregulação imunológica.

A partir dessa estrutura, foram selecionados os subconjuntos compatíveis com os códigos CID-10 D82.2, D84.8 e D89.8, incluindo principalmente os casos classificados como “outros” dentro dessas categorias e aqueles pertencentes ao grupo de doenças de desregulação imunológica. Para o CID-10 G11.3, correspondente à ataxia cerebelar com defeito de reparo de DNA, considerou-se o fenótipo “*DNA repair defects (other than those in I)*”, também descrito na Tabela II do referido estudo.

Embora a Política Nacional de Doenças Raras²¹ considere raras as doenças com prevalência de até 65 casos por 100.000 habitantes, as condições associadas ao CID-10 D82.2 apresentam ocorrência muito inferior a esse limite, sendo descritas como extremamente raras e, em geral, restritas a populações específicas. Na ausência de estimativas epidemiológicas robustas, adotou-se uma abordagem conservadora para definição da população elegível, conforme diretrizes metodológicas do Ministério da Saúde¹⁹. Portanto, para o CID-10 D82.2, considerando a ausência de dados específicos e o caráter raro das condições

associadas, adotou-se estimativa conservadora de 1 caso incidente por ano no Brasil, compatível com a baixa frequência observada no registro LAGID²⁰.

Para o CID-10 G11.3, que corresponde predominantemente à ataxia-telangiectasia, optou-se por abordagem distinta, tendo em vista a ausência de representação adequada dessa condição nos registros utilizados e a disponibilidade de estimativas epidemiológicas específicas na literatura. A prevalência dessa condição é descrita como variando entre 1 e 9 casos por 100.000 habitantes, com incidência reportada entre 1:40.000 e 1:300.000 nascidos vivos²². Considerando essa variabilidade, foi adotado um cenário base conservador de prevalência intermediária, compatível com a literatura internacional, permitindo estimar o número de indivíduos vivos com a condição no Brasil. Essa abordagem é consistente com recomendações metodológicas para avaliação de impacto orçamentário, que orientam a utilização das melhores evidências disponíveis e a explicitação das incertezas associadas.

Em síntese, a população elegível foi estimada por meio de abordagem combinada, utilizando dados observacionais regionais para os CID-10 relacionados a imunodeficiências primárias gerais (D82.2, D84.8 e D89.8) e evidência epidemiológica específica para o CID-10 G11.3, garantindo consistência com a literatura científica e aderência às recomendações metodológicas nacionais.

A estimativa da população para os CID-10 D82.2 (imunodeficiência associada ao encurtamento de membros), D84.8 (outras imunodeficiências especificadas), D89.8 (outros transtornos especificados do mecanismo imunitário) e G11.3 (ataxia cerebelar com defeito de reparo de DNA) está apresentada no Quadro 7.

Quadro 7. Estimativa da população elegível

CID-10		NÚMERO	% DE PESSOAS ELEGÍVEIS	ESTIMATIVA	REFERÊNCIA
CID-10 D82.2		1 caso/ano	-		Brasil (2014) ²¹
CID-10 D84.8		-	5,6% (44/790)*		Leiva et al. (2007) ²⁰
CID-10 D89.8		-	3,3% (26/790)*		Leiva et al. (2007) ²⁰
CID-10 G11.3	Cenário moderado	-	-	1:40.000	Rothblum-Oviatt et al. (2016) ²²
	Cenário conservador	-	-	1:300.000	Rothblum-Oviatt et al. (2016) ²²

Legenda: D82.2 (imunodeficiência associada ao encurtamento de membros), D84.8 (outras imunodeficiências especificadas), D89.8 (outros transtornos especificados do mecanismo imunitário) e G11.3 (ataxia cerebelar com defeito de reparo de DNA).

*Proporção calculada da população conforme fenótipo e número total de participantes do estudo de Leiva et al. (2007)²⁰

Os dados populacionais utilizados no cálculo do impacto orçamentário conforme a estimativa por meio de abordagem combinada dos CID-10 relacionados a imunodeficiências primárias gerais (D82.2, D84.8 e D89.8) e a evidência epidemiológica específica para o CID-10 G11.3 estão apresentados no Quadro 8.

Quadro 8. Estimativa da população elegível para tratamento com imunoglobulina humana intravenosa conforme indicação de ampliação do uso

Ano do nascimento	População estimada	2026	2027	2028	2029	2030	TOTAL	REFERÊNCIA
Nascidos Vivos	Ano	2.436.737	2.386.874	2.346.516	2.310.023	2.277.579	11.757.729	IBGE, 2024 ²³
Nascidos com IDPs	Ano	243	238	234	231	227	1.173	ASBAI, 2018 ²⁴ BRASIL, 2007 ⁵
CID-10 D82.2	(1 caso/ano)	1	2	3	4	5	15	Leiva et al. (2007) ²⁰
CID-10 D84.8	(5,6%)	13	13	13	13	12	64	Leiva et al. (2007) ²⁰
CID-10 D89.8	(3,3%)	8	8	7	7	7	37	Leiva et al. (2007) ¹⁰
TOTAL		22	23	23	24	24	116	-
CID-10 G11.3	1:40.000	61	60	58	58	57	294	Rothblum-Oviatt et al. (2016) ²²
	1:300.000	8	8	8	8	7	39	Rothblum-Oviatt et al. (2016) ²²

8.4 Custos

a presente análise, foram considerados exclusivamente os custos diretos de aquisição da TRI-IV, não sendo incluídos custos relacionados à administração, monitoramento ou manejo de eventos adversos.

Os valores unitários foram obtidos a partir do Banco de Preços em Saúde (BPS), em consulta atualizada em 02 de abril de 2026, para a apresentação de imunoglobulina humana intravenosa em frasco de 5 g. Foram identificados os seguintes valores: máximo de R\$ 4.237,99, média de R\$ 1.919,06, mediana de R\$ 1.821,00 e mínimo de R\$ 257,00 por frasco. Em conformidade com as diretrizes metodológicas do Ministério da Saúde para análises de impacto orçamentário, adotou-se o preço mínimo (R\$ 257,00 por frasco de 5 g), de modo a evitar superestimação dos custos.

A estimativa do custo total considerou o número de indivíduos elegíveis apresentados no Quadro 8, bem como o consumo anual de imunoglobulina por paciente.

A estimativa do consumo de imunoglobulina humana intravenosa foi baseada em esquemas posológicos descritos na literatura e utilizados na prática clínica para imunodeficiências primárias, que recomendam doses de reposição na faixa de 0,2 a 0,8 g/kg de peso corporal por administração, em intervalos regulares de 3 a 4 semanas. Para esta análise, adotou-se um regime de administração a cada quatro semanas, compatível com protocolos clínicos amplamente utilizados no manejo dessas condições.

Considerou-se, para fins de cálculo, um peso médio de 50 kg por paciente e dose de reposição média de 0,4 g/kg, resultando em uma dose de 20 g por aplicação. Tendo em vista que a apresentação disponível no Banco de Preços em Saúde (BPS) é em frascos de 5 g, foi realizado o arredondamento para múltiplos inteiros, resultando na utilização de 4 frascos por aplicação (20 g). Com base em 52 semanas por ano,

estimou-se aproximadamente 13 aplicações anuais por paciente. Dessa forma, o consumo anual estimado foi de 260 g de imunoglobulina humana intravenosa por paciente. Portanto, o consumo anual estimado corresponde a 52 frascos por paciente.

8.5 Market-share

Para esta avaliação de impacto orçamentário, foram projetados dois cenários alternativos: o primeiro denominado conservador, iniciando com o incremento de 10% dos pacientes elegíveis para a utilização da TRI-IV, com aumentos anuais de 10% na porcentagem de pacientes elegíveis para utilização da tecnologia (perfazendo 50% no 5º ano da análise). O segundo cenário foi denominado moderado, com início também de 10% dos pacientes elegíveis, seguindo com incremento de 15% anuais do uso da tecnologia (perfazendo 70% no 5º ano da análise).

8.6 Pressupostos utilizados no modelo

Consideraram-se como pressupostos para a AIO o uso contínuo da TRI-IV, com ausência de possibilidade de interrupção temporária ou suspensão do tratamento ao longo do período analisado por situações de não resposta terapêutica ou ocorrência de eventos adversos graves. Da mesma forma, não foram consideradas variações individuais de dose, sendo assumido que o consumo por paciente permaneceu constante ao longo do tempo. Adicionalmente, assumiu-se que, durante o horizonte temporal da análise (cinco anos), todos os pacientes tratados permaneceriam vivos e clinicamente estáveis.

Embora o consumo estimado represente um valor médio por indivíduo, esse cálculo não incorpora algumas limitações operacionais, como a impossibilidade de fracionamento e reaproveitamento de frascos na maioria dos serviços, nem a variabilidade clínica da dose, que pode ser ajustada conforme os níveis séricos de IgG e a ocorrência de intercorrências, como infecções. Ressalta-se ainda que as doses recomendadas podem alcançar até 0,6–0,8 g/kg a cada 3–4 semanas e, ainda assim, optou-se por manter o valor estimado de 52 frascos por paciente ao ano, como abordagem conservadora.

8.7 Análise de sensibilidade

Adotou-se parâmetro distinto na realização das análises de sensibilidade desta AIO, o qual já foi previamente descrito ao longo do texto no que diz respeito à população, uma vez que houve variação da abordagem populacional. Foram utilizadas estimativas de dados observacionais regionais para os CID-10 relacionados a imunodeficiências primárias gerais (D82.2, D84.8 e D89.8) e evidência epidemiológica específica (CID-10 G11.3), sendo que essa evidência indica prevalência de 1:40.000 e de 1:300.000²⁰.

8.8 Limitações e pressupostos no modelo

A presente análise apresenta limitações inerentes à disponibilidade e qualidade das evidências utilizadas. Não existem dados epidemiológicos nacionais robustos para todos os CID-10 avaliados (D82.2, D84.8, D89.8 e G11.3), sendo necessária a utilização de abordagens indiretas.

No que se refere ao uso da tecnologia, assumiram-se parâmetros médios de peso corporal, posologia e frequência de administração, que podem variar na prática clínica. Da mesma forma, as taxas de utilização da TRI-IV foram estimadas com base em julgamento técnico, podendo diferir entre serviços e regiões.

Quanto aos custos, foram considerados apenas os custos diretos de aquisição do medicamento, não incluindo custos de administração, logística, monitoramento ou eventos adversos, considerando que a tecnologia já é incorporada no SUS. Ademais, foi adotado o preço mínimo do BPS, o que pode subestimar o custo real em cenários de aquisição distintos.

8.9 Resultados

A análise de impacto orçamentário para a incorporação da imunoglobulina humana intravenosa no tratamento dos pacientes com os CID-10 D82.2, D84.8, D89.8 e G11.3 foi realizada para o horizonte temporal de cinco anos (2026 a 2030), considerando cenários de difusão gradual da tecnologia no SUS.

Para os CID-10 D82.2, D84.8 e D89.8, observou-se impacto orçamentário acumulado de R\$ 471.749,20 no cenário conservador e de R\$ 630.112,60 no cenário moderado ao longo dos cinco anos. O crescimento do impacto ao longo do período refletiu principalmente o aumento progressivo da taxa de dispersão da tecnologia, passando de 10% em 2026 para 50% (cenário conservador) e 70% (cenário moderado) em 2030.

Para o CID-10 G11.3, que representa o principal determinante do impacto orçamentário, o custo acumulado variou de R\$ 153.686,00 a R\$ 1.165.340,80 no cenário conservador e de R\$ 204.469,20 a R\$ 1.551.560,40 no cenário moderado, considerando as diferentes estimativas populacionais, evidenciando maior contribuição desse grupo para o custo total nos cinco anos analisados.

De forma agregada, considerando todos os CID-10 avaliados, o impacto orçamentário total estimado ao longo de cinco anos foi de aproximadamente R\$ 625.435,20 a R\$ 1.637.090,00 no cenário conservador e de R\$ 834.581,80 a R\$ 2.181.673,00 no cenário moderado, demonstrando aumento progressivo ao longo do tempo e maior sensibilidade à ampliação do acesso à tecnologia.

Quadro 9. Impacto orçamentário observado em cada um dos cenários propostos (conservador e moderado)

Ano	(A) Custo Unitário da tecnologia	(B) Número anual de frascos por pacientes	(C) Número de pacientes (ano)	(D) Taxa de Dispersão Cenário Conservador	IOA* Cenário Conservador	(E) Taxa de Dispersão Cenário Moderado	IOA* Cenário Moderado
CID-10 D82.2, D84.4, D89.8							
2026	R\$ 257,00	52	22	10%	R\$ 29.400,80	10%	R\$ 29.400,80
2027	R\$ 257,00	52	23	20%	R\$ 61.474,40	25%	R\$ 76.843,00
2028	R\$ 257,00	52	23	30%	R\$ 92.211,60	40%	R\$ 122.948,80
2029	R\$ 257,00	52	24	40%	R\$ 128.294,40	55%	R\$ 176.404,80
2030	R\$ 257,00	52	24	50%	R\$ 160.368,00	70%	R\$ 224.515,20
TOTAL (5 anos)			116	R\$ 471.749,20		R\$ 630.112,60	
CID-10 G11.3							
2026	R\$ 257,00	52	61	10%	R\$ 61.140,30	10%	R\$ 61.140,30
			8		R\$ 8.018,40		R\$ 8.018,40
2027	R\$ 257,00	52	60	20%	R\$ 120.276,00	25%	R\$ 150.345,00
			8		R\$ 16.036,80		R\$ 20.046,00
2028	R\$ 257,00	52	58	30%	R\$ 174.400,20	40%	R\$ 232.533,60
			8		R\$ 24.055,20		R\$ 32.073,60
2029	R\$ 257,00	52	58	40%	R\$ 232.533,60	55%	R\$ 319.733,70
			8		R\$ 32.073,60		R\$ 44.101,20
2030	R\$ 257,00	52	57	50%	R\$ 285.655,50	70%	R\$ 399.917,70
			7		R\$ 35.080,50		R\$ 49.112,70
TOTAL (5 anos)		116	294	R\$ 1.165.340,80		\$ 1.551.560,40	
			39	R\$ 153.686,00		R\$ 204.469,20	

9. CONSIDERAÇÕES FINAIS

Em síntese, a presente análise indica que, embora a evidência disponível seja predominantemente oriunda de estudos observacionais e, portanto, apresente limitações metodológicas, há consistência na literatura quanto ao benefício da terapia de reposição com imunoglobulina intravenosa (TRI-IV) em pacientes com imunodeficiências primárias caracterizadas por infecções recorrentes e comprometimento da produção de anticorpos.

No que se refere especificamente às condições classificadas pelos códigos CID-10 D82.2 (imunodeficiência associada ao encurtamento de membros), D84.8 (outras imunodeficiências especificadas), D89.8 (outros transtornos especificados que comprometem o mecanismo imunitário não classificados em outra parte) e G11.3 (ataxia cerebelar com déficit na reparação do DNA), observa-se ausência de estudos direcionados a essas populações, o que é compatível com a raridade e heterogeneidade desses distúrbios. Ainda assim, tais condições compartilham mecanismos fisiopatológicos relevantes com outras imunodeficiências primárias já estabelecidas como elegíveis para a terapia, especialmente no que diz respeito à desregulação imune e à deficiência humoral.

As evidências disponíveis indicam que a TRI-IV está associada à manutenção ou aumento dos níveis séricos de IgG e à redução da frequência de infecções em pacientes com as imunodeficiências primárias, especialmente infecções do trato respiratório, que representam importante causa de morbidade e hospitalização nessa população. Além disso, a terapia apresentou perfil de segurança favorável, com predominância de eventos adversos leves a moderados e baixa ocorrência de eventos adversos graves.

Entretanto, a certeza global da evidência disponível variou de muito baixa a baixa, principalmente em razão do delineamento observacional dos estudos incluídos, ausência de grupos comparadores em parte das análises, heterogeneidade entre as populações avaliadas e limitações relacionadas ao tamanho das amostras. Adicionalmente, não foram identificados estudos que incluíssem especificamente pacientes classificados pelos códigos CID-10 D82.2, D84.8, D89.8 ou G11.3, o que limita a extrapolação direta dos resultados para essas condições clínicas.

10. PERSPECTIVA DO PACIENTE

A Chamada Pública nº 61/2026 esteve aberta entre 12 e 18 de junho de 2026 e recebeu 61 inscrições. As representantes titular e suplente foram definidas por sorteio em plataforma digital, com transmissão em tempo real e gravação enviada posteriormente aos inscritos.

A representante, moradora de Cáceres, Mato Grosso, que participou da reunião junto de sua mãe. Segundo o relato, a participante apresentou, desde a primeira infância, infecções frequentes, como infecções urinárias e de garganta, gripes constantes, diarreias, febres, vômitos, pneumonias de repetição e episódios graves de bronquite. Muitas vezes, os sintomas eram tratados como alergia forte, e o uso frequente de medicamentos, como amoxicilina e anti-inflamatórios, não resolvia os quadros.

A mãe relatou que o diagnóstico correto ocorreu apenas aos 11 anos, após uma piora importante que levou à internação em uma UPA, inicialmente com suspeita de COVID-19 ou tuberculose. A partir dessa internação, com investigação de imunologista e pneumologista, a paciente foi diagnosticada com imunodeficiência primária, com ausência de produção de imunoglobulinas IgG e IgA. Atualmente, faz uso de imunoglobulina intravenosa, fornecida desde 2021 pela farmácia de alto custo, e foi necessário abrir um processo de judicialização para acessar a tecnologia.

A paciente iniciou o tratamento com quatro frascos da medicação, mas continuou apresentando infecções e chegou a ser diagnosticada com tuberculose. Faz acompanhamento no Hospital Universitário Júlio Müller, no qual houve decisão de aumento da dose da imunoglobulina. Também faz uso de rituximabe. Segundo a mãe, após o início da imunoglobulina, as infecções não desapareceram totalmente, mas passaram a ocorrer com menor frequência. As pneumonias e gripes ainda acontecem, mas costumam ser controladas com medicamentos complementares. A paciente também mantém acompanhamento pneumológico e usa antibióticos algumas vezes na semana.

A mãe da paciente relatou que, antes do tratamento, a condição afetava de forma importante a rotina escolar da filha, que passava mal com frequência nas aulas, com enjoos, febre, vômitos e diarreia, exigindo que a mãe fosse buscá-la. Também relatou que, em alguns episódios de bronquite, a paciente chegava a dormir sentada por causa da falta de ar. Ao final, destacou que a medicação tem sido muito importante para a saúde da filha e afirmou que ela necessita do tratamento. Como evento adverso, informou que algumas marcas da imunoglobulina causam crises alérgicas na paciente.

Após o depoimento, a paciente e sua mãe responderam a perguntas dos membros do Comitê. Em resposta à pergunta sobre a ocorrência de infecções desde o início do tratamento em 2021, relataram que elas continuam acontecendo, mas com menor frequência do que antes. Em resposta à pergunta sobre a primeira infância antes da escola e do diagnóstico, reforçaram que a paciente teve infecções urinárias

precoces, febres constantes, enjoos, vômitos, diarreia e muitos episódios de bronquite, sem melhora adequada com os antibióticos usados à época.

O vídeo da 153ª Reunião Ordinária pode ser acessado [aqui](#).

Este texto foi produzido com auxílio de Inteligência Artificial mediante supervisão humana, de acordo com as diretrizes e boas práticas estipuladas pela Secretaria de Governo Digital (SGD/MGI) e pelo SERPRO (Serviço Federal de Processamento de Dados) na Cartilha IA Generativa no Serviço Público.

11. DISCUSSÃO DO COMITÊ DE MEDICAMENTOS DURANTE A APRECIÇÃO INICIAL

A especialista ressaltou a complexidade da classificação e dos processos fisiopatológicos envolvendo as imunodeficiências, como o componente da imunidade inata e o componente da imunidade celular, que implicam na utilização de imunoglobulinas. Como exemplo, citou a ataxia telangiectasia, um dos CIDs considerados na avaliação, eventualmente podem necessitar de tratamento com imunoglobulinas, mas não de forma permanente, a depender do processo patológico envolvendo anticorpos ou não. A especialista também trouxe considerações epidemiológicas sobre a baixa prevalência da ataxia telangiectasia no Brasil, uma vez que é um país de população com baixa consanguinidade e que a análise de sensibilidade, para efeitos de impacto orçamentário, deve considerar os limiares mais baixos de prevalência. Além disso, a especialista pontua que a ampliação do uso para os CIDs-10 D82.2, imunodeficiência associada ao encurtamento de membros, D84.8, outras imunodeficiências especificadas, D89.8, outros transtornos especificados que comprometem o mecanismo imunitário não classificados em outras partes, e G11.3, ataxia cerebelar com déficit na reparação do DNA, engloba algumas imunodeficiências ainda não classificadas. Questionada sobre atrasos diagnósticos e diagnóstico em tempo oportuno, a especialista traz dados recentes de estudo brasileiro que identifica atraso médio de nove anos entre o início do primeiro atendimento e o diagnóstico. Ressaltou-se também a importância da produção nacional de imunoglobulina IV uma vez que o perfil infecto-imunológico no Brasil é potencialmente diferente de outros países.

O comitê debateu a proposta, com intervenções reforçando que se trata de uma "correção de curso" para contemplar pacientes que já deveriam estar sendo assistidos por protocolos atualizados. Ressaltou-se que a fragilidade das evidências é esperada para patologias tão raras e que a prática clínica já valida o benefício.

12. RECOMENDAÇÃO INICIAL DA CONITEC

Os membros do Comitê de Medicamentos, presentes na 153ª Reunião Ordinária da Conitec, realizada no dia dois de julho de 2026, deliberaram por unanimidade que a matéria fosse disponibilizada em consulta pública com recomendação preliminar favorável à ampliação da imunoglobulina humana por via intravenosa em pacientes com diagnóstico de imunodeficiências primárias com alterações na produção de anticorpos. Para esta recomendação os membros consideraram a lacuna para o tratamento de pacientes com CID D82.2, D84.8, D89.8 e G11.3. A recomendação fundamentou-se na necessidade de adequar a indicação da imunoglobulina humana intravenosa à classificação correta das imunodeficiências e aos protocolos clínicos vigentes, contemplando pacientes elegíveis ao tratamento. O Comitê considerou que a limitação das evidências é compatível com a raridade das condições e que a prática clínica sustenta o benefício da intervenção, além de reconhecer o impacto do atraso diagnóstico na progressão da doença. A matéria foi encaminhada para consulta pública.

13. REFERÊNCIAS

1. Picard C, Gaspar HB, Al-Herz W, Bousfiha A, Casanova JL, Chatila T, et al. International Union of Immunological Societies: 2017 Primary Immunodeficiency Diseases Committee Report on Inborn Errors of Immunity. *J Clin Immunol*. 2018;38(1):96-128. doi:10.1007/s10875-017-0464-9.
2. Tangye SG, Al-Herz W, Bousfiha A, Cunningham-Rundles C, Franco JL, Holland SM, et al. Human inborn errors of immunity: 2022 update on the classification from the International Union of Immunological Societies Expert Committee. *J Clin Immunol*. 2022;42(7):1473-1507. doi:10.1007/s10875-022-01289-3.
3. Modell V, Quinn J, Ginsberg G, Gladue R, Orange J, Modell F. Modeling strategy to identify patients with primary immunodeficiency utilizing risk management and outcome measurement. *Immunol Res*. 2017;65(3):713-720. doi:10.1007/s12026-017-8907-1.
4. Pazian NO, Cogo LL, Eli D, Riedi CA, Chong-Neto HJ, Rosario-Filho NA. Erros inatos de imunidade: tempo de diagnóstico e episódios infecciosos em pacientes ambulatoriais. *Rev Bras Alerg Immunopatol*. 2020. doi:10.5935/2526-5393.20200008.
5. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção Especializada à Saúde. Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas de Imunodeficiência Primária com Predominância de Defeitos de Anticorpos. Brasília: Ministério da Saúde; 2007.
6. Brasil. Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa). Resolução RDC nº 55, de 16 de dezembro de 2010. Dispõe sobre o registro de produtos biológicos novos e produtos biológicos e dá outras providências. Diário Oficial da União. 17 dez 2010.
7. Melamed IR, Gupta S, Stratford Bobbitt M, Hyland N, Moy JN. Efficacy and safety of Gammaplex 5% in children and adolescents with primary immunodeficiency diseases. *Clin Exp Immunol*. 2016;184(2):228-236. doi:10.1111/cei.12760.
8. US Department of Health and Human Services. Guidance for industry: safety, efficacy, and pharmacokinetic studies to support marketing of immune globulin intravenous (human) as replacement therapy for primary humoral immunodeficiency. Rockville, MD: US Department of Health and Human Services, Food and Drug Administration, Center for Biologics Evaluation and Research, 2008.
9. Simão-Gurge RM, Costa-Carvalho BT, Nobre FA, Gonzalez IG, Moraes-Pinto MI. Prospective evaluation of *Streptococcus pneumoniae* serum antibodies in patients with primary immunodeficiency on regular intravenous immunoglobulin treatment. *Allergol Immunopathol (Madr)*. 2017;45(1):55-62. doi:10.1016/j.aller.2016.04.014.
10. Ibis IBP, Erdur B, Erdem SB, Karaman S, Gulez N, Genel F. Adverse reactions and influencing factors in children with primary immunodeficiencies receiving intravenous immunoglobulin replacement. *Allergol Immunopathol (Madr)*. 2020;48(6):738-744. doi:10.1016/j.aller.2020.05.008.
11. Esmaeilzadeh H, Askarisarvestani A, Hosseini N, Samimi S, Shafiei A, Mahdavian SA, et al. Adverse reactions in a large cohort of patients with inborn errors of immunity receiving intravenous immunoglobulin. *Clin Immunol*. 2021;230:108826. doi:10.1016/j.clim.2021.108826.
12. Azizi G, Abolhassani H, Asgardoost MH, Shaghghi S, Negahdari B, Mohammadi J, et al. Managing patients with side effects and adverse events to immunoglobulin therapy. *Expert Rev Clin Pharmacol*. 2016;9(1):91-102. doi:10.1586/17512433.2016.1105131.
13. Melo KM, Alves LM, Valente CFC, Tavares FS. One-year intravenous immunoglobulin replacement therapy: efficacy in reducing hospital admissions in pediatric patients with inborn errors of immunity. *J Pediatr (Rio J)*. 2022;98(2):190-195. doi:10.1016/j.jped.2021.05.011.
14. Muşabak UH, Erdoğan T. Clinical features and immunoglobulin replacement therapy outcomes of adults with common variable immunodeficiency: a single centre experience. *Turk J Med Sci*. 2021;51(5):2427-2436. doi:10.3906/sag-2010-82.
15. Riaz F, Umashankar K, Marchlewicz EH, Zhang K, Khandelwal N, Sanchirico M. Initiating immunoglobulin replacement therapy helps reduce severe infections and shifts healthcare resource utilization to outpatient services among US patients with inborn errors of immunity. *J Med Econ*. 2024;27(1):849-857. doi:10.1080/13696998.2024.2368987.

16. Aktaş ÖÖ, Özer NO, Kaplankiran C, Akin BG, Ozturk BO, Durmaz MSB, et al. Immunoglobulin G trough levels and infection risk in adults with inborn errors of immunity receiving immunoglobulin therapy. *Medicina (Kaunas)*. 2025;61(9):1549. doi:10.3390/medicina61091549.
17. Moral P, Garcia-Bustos V, Balastegui-Martin H, Martínez Mercader S, Bracke C, Mateu L, et al. Real-world patterns of immunoglobulin replacement therapy for infection prevention in common variable immunodeficiency: a multicenter nationwide study. *Front Immunol*. 2025;16:1640290. doi:10.3389/fimmu.2025.1640290.
18. Brasil. Ministério da Saúde. Portaria nº 4.228, de 29 de dezembro de 2022. Dispõe sobre o fluxo, os critérios e os procedimentos para a avaliação de tecnologias em saúde no âmbito do Sistema Único de Saúde. Diário Oficial da União. 30 dez 2022.
19. Brasil. Ministério da Saúde. Diretrizes metodológicas: análise de impacto orçamentário. Brasília: Ministério da Saúde; 2014.
20. Leiva LE, Zelazco M, Oleastro M, Carneiro-Sampaio M, Condino-Neto A, Costa-Carvalho BT, et al. Primary immunodeficiency diseases in Latin America: the second report of the LAGID registry. *J Clin Immunol*. 2007;27(1):101-8. doi:10.1007/s10875-006-9052-0.
21. Brasil. Ministério da Saúde. Portaria nº 199, de 30 de janeiro de 2014. Institui a Política Nacional de Atenção Integral às Pessoas com Doenças Raras. Diário Oficial da União. 31 jan 2014.
22. Rothblum-Oviatt C, Wright J, Lefton-Greif MA, McGrath-Morrow SA, Crawford TO, Lederman HM. Ataxia telangiectasia: a review. *Orphanet J Rare Dis*. 2016 Nov 25;11(1):159. doi: 10.1186/s13023-016-0543-7. PMID: 27884168; PMCID: PMC5123280.
23. Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE). Projeções da população [Internet]. Rio de Janeiro: IBGE; 2024. Disponível em: <https://www.ibge.gov.br/estatisticas/sociais/populacao/9109-projecao-da-populacao.html>
24. Sociedade Brasileira de Alergia e Imunologia (ASBAI). Imunodeficiências primárias atingem um a cada 10 mil recém-nascidos [Internet]. Disponível em: <https://asbai.org.br/imunodeficiencias-primarias-atingem-um-a-cada-10-mil-recem-nascidos/>
25. Wasserman RL, Melamed IR, Stein MR, Jolles S, Norton M, Moy JN; GMX07 Study Group. Evaluation of the safety, tolerability, and pharmacokinetics of Gammalex® 10% versus Gammalex® 5% in subjects with primary immunodeficiency. *J Clin Immunol*. 2017;37(3):301-310. doi:10.1007/s10875-017-0383-9.
26. Costa-Carvalho BT, Sullivan KE, Fontes PM, Aimé-Nobre F, Gonzales IGS, Lima ES, et al. Low rates of poliovirus antibodies in primary immunodeficiency patients on regular intravenous immunoglobulin treatment. *J Clin Immunol*. 2018;38(5):628-634. doi:10.1007/s10875-018-0531-x.
27. Bates BN, Olah ME. A new intravenous immune globulin: novel or not? *Ann Pharmacother*. 2021;55(1):117-122. doi:10.1177/1060028020934722.
28. Kriván G, Borte M, Harris JB, Lumry WR, Aigner S, Lentze S, et al. Efficacy, safety and pharmacokinetics of a new 10% normal human immunoglobulin for intravenous infusion, BT595, in children and adults with primary immunodeficiency disease. *Vox Sang*. 2022;117(10):1153-1162. doi:10.1111/vox.13337.
29. Paddick M, Clark K, Welford E, More J. Protective antibody concentrations in primary immunodeficiency following infusion with 5% or 10% intravenous immunoglobulin. *Allergy Asthma Proc*. 2024;45(6):414-420. doi:10.2500/aap.2024.45.240033.
30. Durmaz BMS, Yıldız R, Keskin G, Altın S. Vaccination against respiratory tract pathogens in primary immune deficiency patients receiving immunoglobulin replacement therapy. *Tuberk Toraks*. 2024;72(1):1-8. doi:10.5578/tt.202401813.
31. Taha SA, Thalappil S, Ali RM, Fatima H, Imameldin AOA, Aqel S, et al. Intravenous immunoglobulin therapy: usage patterns and response to treatment in Qatar over ten years. *Front Immunol*. 2024;15:1481079. doi:10.3389/fimmu.2024.1481079.
32. Kose H, Ozkan G, Simsek A, Karali Y, Saglik I, Agca H, et al. Comparison of the frequency of viral infections in patients with inborn errors of immunity receiving immunoglobulin by different routes. *Eur J Pediatr*. 2025;184(6):373. doi:10.1007/s00431-025-06201-w.

APÊNDICE 1. SÍNTESE DAS EVIDÊNCIAS

1. Fontes de informações e estratégias de busca

Para identificação de potenciais estudos, foi realizada uma busca no mês de junho de 2025 nas seguintes bases de dados: MEDLINE via PubMed, Embase (via Elsevier) e Cochrane Library. Não houve restrição quanto à data de publicação e ao idioma dos registros.

Os descritores foram combinados com os operadores booleanos *AND* ou *OR*, sempre que necessário, e adaptados às particularidades de cada base de dados. No Quadro a seguir, são detalhadas as estratégias de busca (Quadro 10).

Quadro 10. Estratégia de busca nas plataformas consultadas

Bases de dados	Estratégias de busca	Número de publicações encontradas
MEDLINE (via Pubmed)	"Immunoglobulins, Intravenous"[Mesh] OR "Intravenous primary immunodeficiencies" OR "Immunoglobulin" OR "Immunoglobulin, Intravenous" OR "Intravenous Immunoglobulins" OR "Intravenous IG" OR "IV Immunoglobulins" OR "Immunoglobulins, IV" OR "IV Immunoglobulin" OR "Immunoglobulin, IV" OR "Immune Globulin, Intravenous" OR "Intravenous Immune Globulin" AND "Primary Immunodeficiency Diseases" OR "Immunodeficiency Disease, Primary" OR "Immunodeficiency Diseases, Primary" OR "Primary Immune Deficiency" OR "Deficiency, Primary Immune" OR "Immune Deficiency, Primary" OR "Primary Immune Deficiencies" OR "Primary Immunodeficiency Disorders" OR "Immunodeficiency Disorder, Primary" OR "Primary Immunodeficiency Syndromes" OR "Immunodeficiency Syndrome, Primary" OR "Immunodeficiency Syndromes, Primary" OR "Primary Immunodeficiency Syndrome" OR "Primary Immune Deficiency Diseases" OR "Primary Immune Deficiency Disorders" OR "Primary Immune Deficiency Syndromes" OR Primary Immune Deficiency Disease" OR "Primary Immunodeficiency Disease" OR "Primary Immune Deficiency Disorder" OR "Primary Immune Deficiency Syndrome" OR "Primary Immunodeficiency Disorder" OR "Primary Antibody Deficiencies" OR 'Antibody Deficiency, Primary" OR "Primary Antibody Deficiency" OR "Primary Antibody Deficiency Disorders" OR "Primary Antibody Deficiency Syndromes" OR "Primary Antibody Deficiency Disorder" OR "Primary Antibody Deficiency Syndrome"	110
EMBASE (via Elsevier)	('immune deficiency'/exp OR 'primary immunodeficiency disorders' OR 'primary immunodeficiency syndromes' OR 'primary antibody deficiency'/exp) AND 'immunoglobulins, intravenous' AND ('immunoglobulin g'/exp OR 'infection'/exp)	17
Cochrane Library	[Primary Immunodeficiency Diseases] explode all trees AND [Immunoglobulins, Intravenous] explode all trees AND [Immunoglobulin G] explode all trees	10
TOTAL		137

2. Seleção dos estudos

A seleção dos estudos elegíveis foi realizada por dois avaliadores independentes, compreendendo as etapas de leitura de título e resumo, seguida pela etapa de leitura do texto completo. Empregou-se o aplicativo *web Rayyan* para realizar a exclusão das referências duplicadas e todo o processo de triagem dos estudos em avaliação. Buscas manuais nas listas de referências dos estudos incluídos também foram realizadas para capturar potenciais estudos não encontrados pelas bases de dados.

Um total de nove publicações foram selecionadas, sendo todos estudos observacionais. Dentre eles, 1 estudo multicêntrico aberto, 2 transversais, 2 prospectivos e 4 retrospectivos.

A figura 1 apresenta o processo de seleção dos estudos.

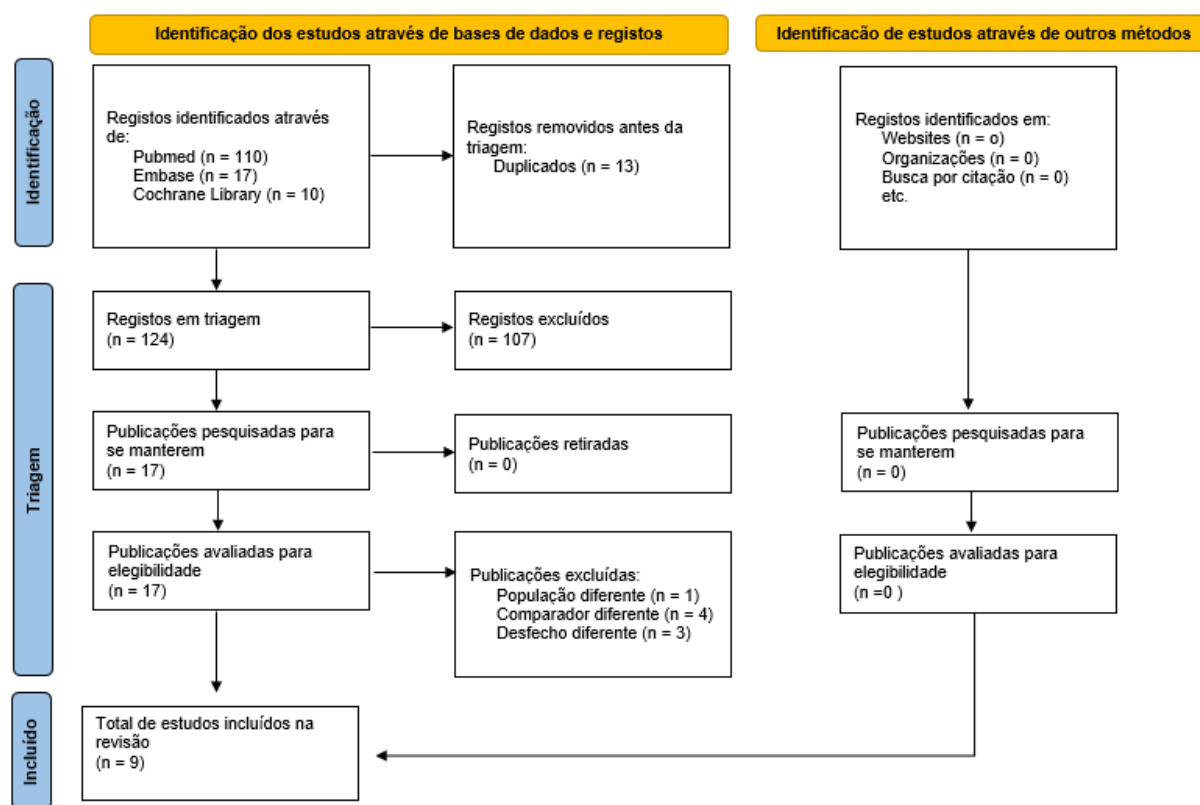


Figura 2. Fluxograma de seleção dos estudos

A justificativa da exclusão dos estudos na triagem por texto completo, com os respectivos motivos estão apresentados no Quadro 11.

Quadro 11. Estudos excluídos na triagem por texto completo, com os respectivos motivos

Primeiro autor e ano	Título	Motivo de exclusão
Wasserman et al. (2017) ²⁵	<i>Evaluation of Safety, Tolerability, and Pharmacokinetics of Gammalex® 10% Versus Gammalex® 5% in Subjects with Primary Immunodeficiency</i>	Estudo observacional cujo comparador difere da PICO
Costa-Carvalho et al. (2018) ²⁶	<i>Low rates of Poliovirus Antibodies in primary Immunodeficiency Patients on Regular Intravenous Immunoglobulin Treatment</i>	Estudo observacional cujo desfecho difere da PICO
Bate et al. (2021) ²⁷	<i>A New Intravenous Immune Globulin: Novel or Not?</i>	Estudo observacional cujo comparador difere da PICO
Krivan et al. (2022) ²⁸	<i>Efficacy, safety, and pharmacokinetics of a new 10% normal human immunoglobulin for intravenous infusion, BT595, in children and adults with primary immunodeficiency disease</i>	Estudo observacional cujo comparador difere da PICO
Paddick et al. (2024) ²⁹	<i>Protective antibody concentrations in primary immunodeficiency following infusion with 5% or 10% intravenous immunoglobulin</i>	Estudo observacional cujo comparador difere da PICO
Durmaz et al. (2024) ³⁰	<i>Vaccination Against respiratory tract pathogens in primary immune deficiency patients receiving immunoglobulin replacement therapy</i>	Estudo observacional cujo desfecho difere da PICO
Taha et al. (2024) ³¹	<i>Intravenous immunoglobulin therapy: usage patterns and response to treatment in Qatar over ten years</i>	Estudo observacional cuja população difere da PICO
Kose et al., 2025 ³²	<i>Comparison of the frequency of viral infections in patients with inborn errors of immunity receiving immunoglobulin by different routes</i>	Estudo observacional cujo desfecho difere da PICO

3. Extração dos dados

A extração dos dados foi realizada por um único avaliador em planilha do Microsoft Office Excel® pré-estruturada. Foram extraídas as seguintes informações: características dos estudos e intervenção, características dos participantes e resultados para os desfechos, conforme descritos nos estudos originais (Quadro 12).

Quadro 12. Características dos estudos incluídos

Estudo/ Acrônimo	Delineamento	População	Duração de seguimento	Tratamento	Comparador	Desfechos reportados no estudo
Melamed e colaborad ores (2016) ⁷	Estudo multicêntrico, aberto, não randomizado, não comparativo, de Fase 4	n= 25 IDP e Hipogamaglobulinemia e/ou deficiência de anticorpos, Idade entre 2 e 16 anos e peso ≥ 10 kg n = 19 (76%) sexo masculino n = 6 (24%) sexo feminino	12 meses	TRI-IV 5%	Sem comparador (linha de base dos próprios participantes como comparador)	IBAG, os níveis séricos de anticorpos e eventos adversos
Simão- Gurge e colaborad ores (2017) ⁹	Estudo prospectivo	n=21 IDCV, XLA e HIM Idade média: 20,7 anos (faixa: 3-42) n = 11 (52,4%) sexo masculino n = 10 (47,6%) sexo feminino	Média de 13,9 meses (11,5-15,9)	TRI-IV dose média de 550 mg/kg (340-760) a cada 28 dias	Sem comparador (linha de base dos próprios participantes como comparador)	Incidência de infecção e níveis séricos de anticorpos

Ibáñez e colaboradores (2020) ¹⁰	Estudo retrospectivo transversal	n = 145 n=97 (66,9%) - >5 anos n=37 (25,5%) - entre 5 e 10 anos n=11 (7,6%) - >10 anos n = 37 (25,5%) sexo feminino n= 108 (74,5%) do sexo masculino	24 meses	TRI-IV	Sem comparador	Reações adversas e os fatores associados
Esmaeilzadeh e colaboradores (2021) ¹¹	Estudo prospectivo	n=363 n=219 (60,3%) do sexo masculino n=144 (39,7%) do sexo feminino	120 meses	TRI-IV	-	Taxa e a gravidade das reações adversas
Melo e colaboradores (2021) ¹³	Estudo retrospectivo	n=45 Idade média de 11,3 ± DP 11,4 anos n=29 (64,4%) do sexo masculino n=16 (39,6%) do sexo feminino	12 meses	TRI-IV	Sem comparador (linha de base dos próprios participantes como comparador)	Níveis séricos de anticorpos e tipo de infecção
Muşabak e Erdoğan (2021) ¹⁴	Estudo retrospectivo	n=26 Idade média de 41,5 ± DP 15,2 anos n=7 (26,9%) do sexo masculino n=19 (73,1%) do sexo feminino	12 meses	TRI-IV	Sem comparador (linha de base dos próprios participantes como comparador)	Níveis séricos de anticorpos e subconjuntos de linfócitos e subgrupos de células B e T
Riaz e colaboradores (2024) ¹⁵	Estudo retrospectivo	n=1497 Idade média de 43,4 ± DP 21,0 anos n=493 (32,9%) do sexo masculino n=1004 (67,1%) do sexo feminino	12 meses	TRI-IV 10%	Sem comparador (linha de base dos próprios participantes como comparador)	Tipos de infecção
Aktas e colaboradores (2025) ¹⁶	Estudo retrospectivo	n=31 Hipogamaglobulinemia Idade média de 43,4 ± DP 21,0 anos n=19 (61,3%) do sexo masculino n=12 (38,7%) do sexo feminino	12 meses	TRI-IV	Sem comparador (linha de base dos próprios participantes como comparador)	Níveis séricos de IgG e taxa de infecção
Moral e colaboradores (2025) ¹⁷	Estudo transversal multicêntrico	n=242 IDCV Idade média de 51,0 anos (± DP 18,5, faixa: 17-94 anos) n=118 (48,8%) do sexo masculino n=124 (51,2%) do sexo feminino	12 meses	TRI-IV	Sem comparador (linha de base dos próprios participantes como comparador)	Níveis séricos de IgG e taxa de infecção

Legenda: TRI-IV – Terapia de Reposição com imunoglobulina intravenosa; IDP - Imunodeficiência primária; IDCV - imunodeficiência comum variável; IBGA - Incidência de infecções bacterianas agudas graves; IgG – Imunoglobulina; XLA - Agamaglobulinemia ligada ao X; HIM - síndrome hiper-IgM

4. Análise do risco de viés

O risco de viés dos estudos incluídos, estudo de mundo real e estudos de extensão de braço único (sem grupo-comparador) foi estimado a partir da ferramenta de avaliação o checklist do *Joanna Briggs Institute* (JBI) para Série de Casos (*JBI for Case Series*), instrumento padronizado indicado para pesquisas em que todos os participantes recebem a mesma intervenção. Este checklist examina dez dimensões: (1) definição explícita dos critérios de inclusão, (2) padronização e confiabilidade do diagnóstico, (3) validade do método diagnóstico, (4) inclusão consecutiva dos participantes, (5) completude da série (ausência de perdas injustificadas), (6) descrição demográfica detalhada, (7) descrição clínica basal, (8) clareza dos desfechos e do período de seguimento, (9) identificação precisa do(s) centro(s) assistencial(is) e (10) adequação da análise estatística.

Considerou a interpretação do risco de viés de baixa, moderada e alta conforme respostas a seguir:

- Baixo risco de viés: maioria dos domínios = *Sim*, sem falhas críticas.
- Risco de viés moderado: presença de alguns itens *Não* ou *Não está claro*.
- Alto risco de viés: vários itens *não*, especialmente em critérios de inclusão, mensuração da condição ou inclusão dos participantes.

O Quadro 13 apresenta a avaliação do risco de viés dos estudos observacionais incluídos.

Quadro 13. Avaliação do risco de viés dos estudos incluídos pela ferramenta do *Joanna Briggs Institute* (JBI) para Série de Casos

Estudo/ Acrônimo	D1	D2	D3	D4	D5	D6	D7	D8	D9	D10	RISCO DE VIÉS
Melamed e colaboradores (2016) ⁷	SIM	SIM	SIM	NÃO CLARO	SIM	SIM	SIM	SIM	SIM	SIM	BAIXO RISCO
Simão-Gurge e colaboradores (2017) ⁹	SIM	SIM	SIM	NÃO CLARO	SIM	SIM	SIM	SIM	NÃO	SIM	RISCO MODERADO
Ibis e colaboradores (2020) ¹⁰	SIM	SIM	SIM	NÃO CLARO	SIM	SIM	NÃO	SIM	SIM	SIM	RISCO MODERADO
Esmailzadeh e colaboradores (2021) ¹¹	SIM	SIM	SIM	NÃO CLARO	SIM	SIM	SIM	SIM	SIM	SIM	BAIXO RISCO
Melo e colaboradores (2021) ¹²	SIM	SIM	SIM	NÃO CLARO	NÃO CLARO	SIM	SIM	SIM	SIM	SIM	RISCO MODERADO
Muşabak e Erdoğan (2021) ¹⁴	SIM	SIM	SIM	NÃO CLARO	SIM	SIM	SIM	SIM	NÃO	SIM	RISCO MODERADO
Riaz e colaboradores (2024) ¹⁵	SIM	SIM	SIM	NÃO	SIM	SIM	SIM	SIM	NA*	SIM	BAIXO RISCO
Aktas e colaboradores (2025) ¹⁶	SIM	SIM	SIM	NÃO CLARO	NÃO CLARO	SIM	SIM	SIM	NÃO CLARO	SIM	RISCO MODERADO

Moral e colaboradores (2025) ¹⁷	SIM	SIM	SIM	NÃO CLARO	SIM	SIM	SIM	SIM	SIM	SIM	BAIXO RISCO
--	-----	-----	-----	-----------	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-------------

Legenda: *NA – Não se aplica

Em relação aos estudos de braço único, 5 dos 9 estudos apresentaram risco moderado de viés. Nos estudos de Simão-Gurge⁹ e colaboradores e de Muşabak e Erdoğan (2021)¹⁴, as principais fragilidades concentram-se no viés de inclusão consecutiva dos participantes e identificação precisa do(s) centro(s) assistencial(is) (domínios 4 e 9). Nesses estudos, a ausência de clareza na inclusão consecutiva e ausência de descrição do local e/ou serviço limitam a avaliação de representatividade da amostra.

O estudo de Ibis et al. (2020)¹⁰ apresentou fragilidades nos domínios referentes à inclusão consecutiva dos participantes e à descrição clínica basal dos participantes (Domínios 4 e 7). A ausência de informações clínicas completas e a incerteza quanto à inclusão consecutiva podem introduzir viés de seleção e viés de descrição.

No estudo de Melo et al. (2021)¹³, observou-se risco moderado de viés nos domínios relacionados à inclusão consecutiva dos participantes e à completude da série de casos (Domínios 4 e 5). A falta de clareza quanto à inclusão consecutiva e à inclusão completa dos participantes sugere possível viés de seleção.

O estudo de Aktas et al. (2025)¹⁶ apresentou três itens classificados como “Não está claro”, referentes aos domínios de inclusão consecutiva dos participantes, completude da série (ausência de perdas injustificadas) e identificação precisa do(s) centro(s) assistencial(is) (Domínios 4, 5 e 9). A ausência de informações claras nesses domínios pode comprometer a avaliação da representatividade da amostra.

Convém ressaltar que todos os estudos incluídos apresentaram fragilidades no domínio 4, inclusão consecutiva dos participantes à pesquisa, o que diminuem a confiança dos dados e representa risco incerto de viés de seleção dos participantes.

ANEXO 1. PATENTES VIGENTES COM O DESCRITOR IMUNOGLOBULINA HUMANA



BRASIL

Acesso à informação

Participe

Serviços

Legislação

Canais

Instituto Nacional da Propriedade Industrial

Ministério da Economia

Consulta à Base de Dados do INPI

[Início | Ajuda?]

* Consultar por: Base Patentes | Finalizar Sessão

RESULTADO DA PESQUISA (31/03/2026 às 13:30:39)

Pesquisa por:

Todas as palavras: 'IMUNOGLOBULINA HUMANA no Título' \

Foram encontrados 13 processos que satisfazem à pesquisa. Mostrando página 1 de 1.

Pedido	Depósito	Título	IPC
BR 11 2024 003883 1	02/09/2022	FORMULAÇÕES FARMACÊUTICAS LÍQUIDAS DE UM ANTICORPO ANTI-MORTE PROGRAMADA HUMANA 1 E DE ANTICORPO NIVOLUMABE, E, MÉTODO PARA CONTROLAR A FORMAÇÃO DE PARTÍCULAS SUBVISÍVEIS EM UM ANTICORPO DE IMUNOGLOBULINA G DE SUBCLASSE 4 ANTI-MORTE PROGRAMADA HUMANA 1	A61K 39/00
BR 11 2021 022661 3	13/05/2020	ANTICORPOS BIESPECÍFICOS ATIVÁVEIS COMPREENDENDO UM LIGANTE ENTRE OS DOIS DOMÍNIOS DE LIGAÇÃO QUE É UMA REGIÃO DE DOBRADIÇA DE IMUNOGLOBULINA HUMANA, OU UMA VARIANTE DELA, E USOS DOS MESMOS	A61P 35/00
BR 11 2020 019026 8	22/03/2019	ANIMAL NÃO HUMANO GENETICAMENTE MODIFICADO, MÉTODOS PARA PRODUIR O ANIMAL NÃO HUMANO GENETICAMENTE MODIFICADO, PARA GERAÇÃO DE UMA PROTEÍNA DE LIGAÇÃO A ANTÍGENO, PARA OBTENÇÃO DE UM ÁCIDO NUCLEICO, E, PARA OBTENÇÃO DE UMA CÉLULA QUE EXPRESSA UM DOMÍNIO VARIÁVEL DE CADEIA PESADA DE IMUNOGLOBULINA HUMANA E/OU UM DOMÍNIO VARIÁVEL DE CADEIA LEVE DE IMUNOGLOBULINA HUMANA, MÉTODO IN VITRO DE PRODUÇÃO DE UM DOMÍNIO VARIÁVEL DE IMUNOGLOBULINA HUMANA, ÁCIDO NUCLEICO, CÉLULA HOSPEDEIRA, CÉLULA ISOLADA, E, DOMÍNIO VARIÁVEL DE CADEIA PESADA DE IMUNOGLOBULINA HUMANA	A01K 67/027
BR 11 2019 001156 0	24/07/2017	PROTEÍNAS DE FUSÃO DE FRAGMENTOS DE PROTEÍNA HUMANA PARA CRIAR COMPOSIÇÕES DE FC DE IMUNOGLOBULINA MULTIMERIZADAS ORDENADAS COM LIGAÇÃO DE RECEPTOR FC REFORÇADA	A61K 39/395
BR 11 2015 022151 3	13/03/2014	MÉTODOS PARA FABRICAR UM ANTICORPO BIESPECÍFICO TOTALMENTE HUMANO, UM PRODUTO E UMA PROTEÍNA DE LIGAÇÃO DE ANTÍGENO BIESPECÍFICA E PARA IDENTIFICAR UMA REGIÃO VARIÁVEL DA CADEIA PESADA DA IMUNOGLOBULINA HUMANA ÚTIL NA PRODUÇÃO DE ANTICORPOS BIESPECÍFICOS, E, ANTICORPO BIESPECÍFICO	C07K 16/00
BR 11 2014 030378 9	05/06/2013	MÉTODOS PARA PREPARAR UMA PROTEÍNA DE LIGAÇÃO AO ANTÍGENO BIESPECÍFICO, E PARA SELECIONAR DOIS DOMÍNIOS VARIÁVEIS DE CADEIA PESADA DE IMUNOGLOBULINA HUMANA PARA USO EM PROTEÍNA DE LIGAÇÃO AO ANTÍGENO BIESPECÍFICO, E, CÉLULA HOSPEDEIRA	A01K 67/027
BR 11 2014 020734 8	22/02/2013	MÉTODO PARA PREPARAR IMUNOGLOBULINA HUMANA	C07K 16/06
BR 12 2023 011479 5	01/02/2013	MÉTODO PARA PRODUIR UMA PROTEÍNA DE LIGAÇÃO AO ANTÍGENO HUMANO QUE SE LIGA A UM ANTÍGENO DE INTERESSE, MÉTODO PARA PRODUIR UMA CÉLULA ES ANIMAL NÃO HUMANO GENETICAMENTE MODIFICADA, MÉTODO PARA MODIFICAR UM LOCUS DE IMUNOGLOBULINA DE CADEIA PESADA DE UMA CÉLULA ES DE CAMUNDONGO E MÉTODO PARA PRODUIR UMA SEQUÊNCIA DE NUCLEOTÍDEOS QUE CODIFICA UMA CADEIA LEVE DE IMUNOGLOBULINA TOTALMENTE HUMANA	A01K 67/027
BR 12 2020 025562 5	28/07/2011	PROTEÍNAS DE FUSÃO DE FRAGMENTOS DE PROTEÍNA HUMANA NATURAL PARA CRIAR COMPOSIÇÕES DE FC DE IMUNOGLOBULINA MULTIMERIZADA ORDENADAMENTE	-
BR 11 2013 001301 0	18/07/2011	PROCESSO PARA PREPARAR UMA COMPOSIÇÃO LÍQUIDA FARMACÊUTICA COMPREENDENDO IMUNOGLOBULINA G HUMANA E COMPOSIÇÃO LÍQUIDA FARMACÊUTICA CONTENDO IMUNOGLOBULINA G HUMANA	A61K 39/395
PI 0820215-0	28/11/2008	IMUNOGLOBULINA DE CLASSE G DIRIGIDA CONTRA O ANTÍGENO PROTETOR DE TOXINA DE ANTRAZ, ÁCIDO NUCLEICO, VETOR, CÉLULA HOSPEDEIRA, COMPOSIÇÃO, UTILIZAÇÃO DE UMA IGG HUMANA, KIT, MÉTODO PARA A DETECÇÃO IN VITRO DE UMA TOXINA DE ANTRAZ COMPREENDENDO PA EM UMA AMOSTRA BIOLÓGICA, E, IMUNOCONJUGADO	C07K 16/12
PI 0814366-8	30/06/2008	COMPLEXOS DE GRP94 COM IMUNOGLOBULINA G HUMANA	C07K 14/17
PI 0407108-5	06/02/2004	MÉTODO PARA PRODUIR UMA IMUNOGLOBULINA FUNCIONAL HUMANA	C07K 16/00

Páginas de Resultados:

1

Páginas de Resultados:
1