



HOSPITAL DE CLÍNICAS DA UNIVERSIDADE FEDERAL DO TRIÂNGULO MINEIRO  
Avenida Getúlio Guaritá, nº 130 - Bairro Abadia  
Uberaba-MG, CEP 38025-440  
- <http://hcuftm.ebserh.gov.br/>

**Nota Técnica - SEI nº 1/2026/NATS/GEP/HC-UFTM-EBSERH**

Processo nº 23521.018802/2025-59

INTERESSADO: Colegiado Executivo

ASSUNTO: Recomendações sobre o uso da imunoglobulina humana normal intravenosa para doença hepática aloimune gestacional

Prezados (as) senhores (as),

## I. RELATÓRIO

Diante da solicitação institucional expressa no processo SEI 23521.018802/2025-59, Ofício 3 - 57645481, o NATS elaborou uma Nota Técnica de Resposta Rápida (NTRR), 03/2026, que teve como objetivo analisar as recomendações para o uso da imunoglobulina humana normal para administração intravenosa em gestantes com histórico obstétrico compatível com doença hepática aloimune gestacional (GALD).

Informamos que o grupo de trabalho envolveu os membros do NATS: Giovani Luiz de Santi, Maria Paula Custódio Silva, Priscila Andreja Oliveira e Sérgio Antonio Zullo.

Declaração de conflito de interesse: Nenhum dos autores desta resposta técnica recebe qualquer patrocínio, gratificação ou favorecimento da indústria ou participa de qualquer entidade de especialidade ou de pacientes que possa ser incluído como conflito. Os autores desta resposta técnica são membros e/ou colaboradores externos do Núcleo de Avaliação de Tecnologias em Saúde do Hospital de Clínicas da Universidade Federal do Triângulo Mineiro (HC-UFTM).

## II. FUNDAMENTAÇÃO

### 1. Contextualização

A Doença Hepática Aloimune Gestacional (Gestational Alloimmune Liver Disease - GALD) é uma doença aloimune rara que ocorre nos períodos pré-natal e neonatal. É a principal causa de insuficiência hepática neonatal e apresenta um espectro mais amplo do que se pensava anteriormente, abrangendo desde lesão hepática leve a grave. A fisiopatologia da GALD caracteriza-se pela produção de anticorpos maternos (imunoglobulina G - IgG) que danificam os hepatócitos fetais em resposta a antígenos fetais. O manejo deve abordar tanto o tratamento imediato do recém-nascido quanto as futuras gestações, pois a recorrência pode chegar a 90% dos casos (Demetrian et al., 2022; Helali et al., 2025; Yeh et al., 2021).

#### 1.1 Apresentação clínica

A GALD pode manifestar-se entre 18 semanas de gestação e três meses de idade, sendo mais frequente a apresentação nas primeiras horas após o nascimento. Deve ser considerada em casos de natimorto inexplicado, perda fetal ou óbito neonatal precoce associado a doença hepática grave, sendo a autópsia útil para diagnóstico e planejamento de tratamento em gestações subsequentes. No período pré-natal podem ocorrer oligodrâmnio, restrição de crescimento fetal, hepatomegalia e hidropisia fetal, além de ascite e alterações hepatoesplênicas. A ressonância magnética fetal pode demonstrar atrofia hepática e sobrecarga significativa de ferro hepática e extra-hepática, após exclusão de patologia vascular placentária e causas infecciosas. O espectro clínico varia de formas benignas e autolimitadas até insuficiência hepática aguda grave, podendo exigir transplante hepático ou

evoluir para óbito (Helali et al., 2025).

No período neonatal são frequentes coagulopatia com INR elevado, com ou sem manifestações hemorrágicas, hipoglicemia recorrente, edema progressivo, hipoalbuminemia, colestase e insuficiência renal, geralmente nas primeiras horas ou dias de vida. Laboratorialmente observa-se elevação leve das aminotransferases (raramente >100 UI/L), ferritina >800 ng/mL, aumento do ferro sérico e da saturação de transferrina (>70%), redução da transferrina e níveis marcadamente elevados de alfa-fetoproteína (100.000-600.000 ng/mL). Trombocitopenia é frequente, e a ecografia Doppler geralmente demonstra ducto venoso patente em recém-nascidos afetados (Helali et al., 2025).

## 1.2 Fisiopatologia

A fisiopatologia da GALD baseia-se em mecanismo aloimune materno-fetal, no qual anticorpos IgG maternos dirigidos contra antígenos hepáticos fetais, ainda não completamente caracterizados, atravessam a placenta e se ligam aos hepatócitos fetais, ativando a via clássica do complemento. O evento central é a formação do complexo de ataque à membrana C5b-9, que promove lesão hepatocelular extensa ainda no período intrauterino. A deposição de C5b-9 nos hepatócitos constitui atualmente o marcador diagnóstico mais consistente da doença, inclusive em casos sem siderose extra-hepática evidente (Feldman; Whittington 2013; Helali et al., 2025).

A destruição hepatocelular compromete funções essenciais do fígado fetal, incluindo síntese de fatores de coagulação, albumina e proteínas reguladoras do metabolismo do ferro. A disfunção hepática leva à desregulação da homeostase do ferro, com sobrecarga sistêmica e deposição extra-hepática, caracterizando a hemocromatose neonatal. A gravidade clínica parece relacionar-se à duração da exposição intrauterina aos anticorpos maternos. Não há padrão hereditário clássico, e a recorrência decorre da persistência da resposta imunológica materna (Feldman; Whittington 2013; Helali et al., 2025).

## 1.3 Diagnóstico

O diagnóstico baseia-se na identificação de sobrecarga de ferro extra-hepática com preservação do sistema reticuloendotelial, no contexto de doença hepática grave, podendo haver ou não sobrecarga de ferro hepática. A ressonância magnética ponderada em T2 geralmente demonstra deposição de ferro no cérebro, pâncreas e fígado, e a coloração pelo azul da Prússia de Perls em biópsia de glândula salivar pode auxiliar no diagnóstico, embora seja negativa em até 30% dos casos. Histopatologicamente observam-se perda de hepatócitos, siderose, células gigantes, transformação pseudoacinar, colapso parenquimatoso panlobular e nódulos regenerativos. O diagnóstico definitivo requer detecção imuno-histoquímica do complexo de ataque à membrana (C5b-9) em hepatócitos e células gigantes, técnica que não está amplamente disponível, e cuja ausência não exclui o diagnóstico de GALD (Feldman; Whittington 2013).

## 1.4. Tratamento

Inicialmente a hemocromatose neonatal era considerada uma doença primária de sobrecarga de ferro; atualmente é reconhecida como a principal manifestação clínica da GALD, que constitui sua causa subjacente. Era tratada predominantemente no período pós-natal, com abordagem de suporte baseada no uso de antioxidantes (como vitamina E e N-acetilcisteína), quelantes de ferro (como deferoxamina), transfusões sanguíneas e manejo intensivo da insuficiência hepática, sendo o transplante hepático indicado nos casos graves. No período antenatal não havia protocolo preventivo estabelecido; em alguns relatos utilizou-se plasmaférese materna para remoção de anticorpos circulantes, com resultados variáveis e sem consolidação como terapia padrão (Feldman; Whittington 2013).

Após o reconhecimento do mecanismo aloimune da doença, consolidou-se a administração de imunoglobulina intravenosa (IVIG) como estratégia principal. No período antenatal passou-se a recomendar IVIG semanal (1 g/kg), iniciada entre 14 e 18 semanas, para prevenir recorrência em gestantes de alto risco. No período pós-natal recomenda-se IVIG ao recém-nascido com suspeita de GALD, associada ou não à exsanguinotransfusão, alcançando taxa de sobrevida aproximada de 75% sem necessidade de transplante; nos casos refratários o transplante hepático permanece como tratamento definitivo (Feldman; Whittington 2013). Ressalta-se que essa conduta deriva principalmente de protocolos clínicos publicados na literatura científica, especialmente o de Whittington & Hibbard (2004), e não

de diretrizes formais emitidas por agências regulatórias ou órgãos oficiais de saúde.

No Brasil não existe ainda Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas (PCDT) específico da Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias (CONITEC) para GALD. Desse modo, a presente Nota Técnica de Resposta Rápida (NTRR) tem como objetivo analisar as recomendações para o uso da imunoglobulina humana normal para administração intravenosa em gestantes com histórico obstétrico compatível com GALD.

## 2. Ficha técnica da tecnologia avaliada

O Quadro 1 apresenta a descrição técnica da tecnologia avaliada, imunoglobulina humana normal para administração intravenosa, considerando os registros identificados na Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA), Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias em Saúde (CONITEC) e Relação Nacional de Medicamentos Essenciais (RENAME) (Brasil, 2025).

**Quadro 1** - Ficha técnica da tecnologia avaliada.

<b>Item</b>	<b>Descrição</b>
<b>Tecnologia avaliada</b>	Imunoglobulina humana normal para administração intravenosa
<b>Nomes comerciais</b>	Produção Internacional: Biogam ®, Blauimuno ®, Imunoglobulina Humana Hemobrás ®, Flebogamma ®, Gamunex ®, Hizentra ®, Hyqvia ®, Igvena ®, Imunoglobulin ®, Intratect ®, Octagam ®, Panzyga ®, Sandoglobulina ® e Tegeline ®
<b>Registro na ANVISA</b>	Sim
<b>Indicações aprovadas pela ANVISA</b>	Terapia de reposição em adultos e crianças e adolescentes (0- 18 anos) em: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Síndromes de imunodeficiência primária (IDP) com produção de anticorpos comprometida. Tais como: agamaglobulinemias e hipogamaglobulinemias congênitas; imunodeficiência variável comum; imunodeficiência combinada grave e síndrome de Wiskott-Aldrich.</li> <li>• Imunodeficiências secundárias (IDS) em pacientes que sofrem de infecções graves ou recorrentes, tratamento antimicrobiano ineficaz e tenham uma deficiência de anticorpos específicos comprovada (DAEC = falha na montagem de pelo menos um aumento de duas vezes no título de anticorpo IgG para vacinas pneumocócicas de polissacarídeo e antígeno polipeptídico) ou nível sérico de IgG &lt;4g/L.</li> <li>• Hipogamaglobulinemia e infecções bacterianas recorrentes em pacientes com leucemia linfática crônica, nos quais a profilaxia com antibióticos foi ineficaz.</li> <li>• Hipogamaglobulinemia e infecções bacterianas recorrentes em pacientes com mieloma múltiplo em fase de platô que não responderam à imunização pneumocócica.</li> </ul>
	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Hipogamaglobulinemia em pacientes após transplante de medula óssea alogênico (TMO).</li> <li>• SIDA congênita com infecções bacterianas recorrentes.</li> </ul> <p>Imunomodulação em adultos e crianças e adolescentes (0-18 anos) em:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Trombocitopenia imune primária, também conhecida como púrpura trombocitopênica idiopática (PTI), em pacientes com alto risco de sangramento ou antes da cirurgia para corrigir a contagem de plaquetas.</li> <li>• Síndrome de Guillain Barré.</li> <li>• Doença de Kawasaki (em conjunto com ácido acetilsalicílico).</li> <li>• Polirradiculoneuropatia desmielinizante</li> </ul>

	inflamatória crônica (PDIC). •Neuropatia motora multifocal (NMM)
<b>Incorporação ao SUS</b> (uso previsto em PCDT sob critérios)	PCDT Anemia Hemolítica Autoimune PCDT Dermatomiosite e Polimiosite PCDT Imunodeficiência Primária com Predominância de Defeitos de Anticorpos PCDT Imunossupressão em Transplante Renal PCDT Miastenia Gravis PCDT Púrpura Trombocitopênica Idiopática PCDT Síndrome de Falência Medular PCDT Síndrome de Guillain-Barré

## 2.1 Buscas nas agências regulatórias e órgãos de Avaliação de Tecnologias em Saúde

Em buscas realizadas em agências regulatórias e organismos internacionais de avaliação de tecnologias em saúde não foram identificadas aprovações específicas para o uso da imunoglobulina humana intravenosa na GALD. O uso para essa condição é considerado *off-label* nas jurisdições avaliadas. Ressalta-se que considerou-se *off-label* quando não há aprovação formal em bula ou indicação específica registrada para GALD, embora o medicamento possua registro para outras indicações.

**Quadro 2** - Resultado da busca nas agências regulatórias do uso da imunoglobulina humana para GALD.

<b>País / Região</b>	<b>Agência / Instituição</b>	<b>Status do uso de IVIG na GALD</b>
Brasil	CONITEC	Off-label
Brasil	Ministério da Saúde	Off-label
Brasil	ANVISA	Off-label
Estados Unidos	FDA	Off-label
Estados Unidos	AHRQ	Não identificado avaliações
União Europeia	EMA	Off-label
Reino Unido	NICE	Não identificado avaliações
Canadá	CADTH	Não identificado avaliações
Alemanha	IQWiG / G-BA	Não identificado avaliações
Europa	ECDC	Não identificado avaliações
Global	OMS	Não identificado avaliações
Américas	OPAS	Não identificado avaliações
Austrália	TGA	Off-label
Japão	PMDA	Off-label
China	NMPA	Off-label

**Nota:** CONITEC — Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no Sistema Único de Saúde; ANVISA — Agência Nacional de Vigilância Sanitária; FDA — Food and Drug Administration; AHRQ — Agency for Healthcare Research and Quality; EMA — European Medicines Agency; NICE — National Institute for Health and Care Excellence; CADTH — Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health; IQWiG — Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen; G-BA — Gemeinsamer Bundesausschuss; ECDC — European Centre for Disease Prevention and Control; OMS — Organização Mundial da Saúde; OPAS — Organização Pan-Americana da Saúde; TGA — Therapeutic Goods Administration; PMDA — Pharmaceuticals and Medical Devices Agency; NMPA — National Medical Products Administration.

## 2.2 Aspectos regulatórios do uso off-label no âmbito do Sistema Único de Saúde

A Lei nº 14.313, de 21 de março de 2022, alterou a Lei nº 8.080/1990 ao estabelecer condições para a utilização, no âmbito do Sistema Único de Saúde (SUS), de medicamentos cuja indicação seja distinta daquela aprovada no registro sanitário da ANVISA (uso off-label) (Brasil, 2022). Nos termos da legislação, a utilização desses medicamentos depende, em regra, de recomendação da CONITEC, com demonstração de evidências científicas de eficácia, acurácia, efetividade e segurança, além de padronização em protocolo do Ministério da Saúde (Brasil, 2022).

Essa recomendação vai de encontro com a recomendação do Art6º inciso VI da Política Nacional de Atenção Integral às Pessoas com Doenças Raras que estabelece a incorporação e uso de tecnologias voltadas para a promoção, prevenção e cuidado integral, incluindo

tratamento medicamentoso e fórmulas nutricionais quando indicados no âmbito do SUS, que devem ser resultados das recomendações formuladas por órgãos governamentais a partir do processo de avaliação e aprovação pela CONITEC e PCDT (Brasil, 2014).

### 3. Síntese científica

A pergunta de pesquisa foi estruturada segundo a estratégia PICO considerando como **população** gestantes com risco de recorrência de GALD ou com histórico prévio de hemocromatose neonatal ou desfechos fetais/neonatais relacionados; como **intervenção** a administração de imunoglobulina intravenosa durante a gestação, em caráter profilático ou terapêutico; como **comparador** considerou-se outros tratamentos ou a ausência de tratamento; e como **desfechos** a sobrevida fetal e neonatal, a recorrência da doença, a função hepática neonatal, a necessidade de intervenções como transplante hepático, e os eventos adversos maternos e fetais.

Foram considerados elegíveis estudos que avaliaram o uso de imunoglobulina intravenosa durante a gestação em mulheres com risco ou diagnóstico de GALD ou com histórico de hemocromatose neonatal ou desfechos fetais/neonatais compatíveis com a condição. A intervenção de interesse incluiu a administração antenatal de imunoglobulina intravenosa com finalidade profilática ou terapêutica, sendo comparada a outros tratamentos ou a ausência de tratamento. Foram incluídos estudos que relataram desfechos clínicos maternos, fetais ou neonatais, como sobrevida, recorrência da doença, função hepática, necessidade de transplante hepático, complicações perinatais ou eventos adversos relacionados à intervenção.

Excluíram-se estudos que não envolveram a administração de imunoglobulina intravenosa durante a gestação ou que abordaram outras etiologias de doença hepática neonatal não relacionadas à GALD, bem como estudos em modelos animais ou experimentais. Também foram excluídas publicações sem dados clínicos primários, como revisões narrativas, editoriais, comentários ou protocolos, além de estudos com dados insuficientes para extração ou em que não foi possível identificar resultados específicos relacionados ao uso antenatal de imunoglobulina intravenosa.

Foi realizada busca de dados em 08 de fevereiro de 2026 nas bases PubMed/Medline, Cochrane Library e Embase, complementada por busca manual nas referências dos estudos incluídos. Para a estratégia de busca os descritores indexados no *Medical Subject Headings* (MeSH) foram identificados e convertidos para o vocabulário específico de cada base de dados. Os descritores controlados foram combinados com seus respectivos sinônimos e variações terminológicas, utilizando operadores booleanos a fim de ampliar a sensibilidade da busca. Na Cochrane Library a busca não encontrou resultados. As estratégias de buscas estão apresentadas no quadro 3.

**Quadro 3** - Estratégia de busca

Base de dados	Estratégia	Total de estudos
Medline/Pubmed	((Gestational Alloimmune Liver Disease) OR ("Neonatal hemochromatosis" [Supplementary Concept])) AND (("Immunoglobulins, Intravenous"[Mesh]) OR ("Immunoglobulins"[Mesh]))	37
Embase	#3 AND #4 #4 #1 OR #2 #3 'immunoglobulin'/exp #2 'neonatal hemochromatosis'/exp #1 'gestational alloimmune liver disease'/exp	50
<b>Total</b>		87

Foram identificados 87 artigos nas bases de dados analisadas. As referências obtidas das bases de dados foram importadas para o Rayyan® para remoção de duplicatas e seleção dos estudos por pares de revisores de modo independente. Foram removidas 27

duplicatas, restando 60 artigos para seleção. Inicialmente os revisores fizeram a triagem desses estudos por meio da avaliação de títulos e resumos, excluindo 28 artigos. Em seguida realizaram a leitura e a análise de 32 artigos na íntegra, para definir amostra final de acordo com os critérios de elegibilidade, e com exclusões devidamente justificadas. As divergências foram resolvidas por consenso entre os revisores e, quando necessário, a opinião de um terceiro revisor foi solicitada para a decisão final. Destaca-se que entre os excluídos na fase da leitura na íntegra, foi identificado um protocolo de estudo publicado em 2025, sem resultados identificados até o momento (Sasaki et al., 2025) e dois estudos não foram recuperados textos completos e os dados no resumo não foram suficientes para extração (Badiola et al., 2014; Kasko et al., 2018).

A extração de dados foi realizada usando planilhas estruturadas no Microsoft Excel®. O processo de extração de dados foi realizado por pares de revisores de forma independente. As divergências foram resolvidas por consenso entre os revisores e, quando necessário, a opinião de um terceiro revisor foi consultada para a decisão final.

Foram identificados 21 estudos que avaliaram o uso da imunoglobulina intravenosa durante a gestação para prevenção da GALD a partir da busca realizada nessa revisão. A caracterização detalhada desses estudos encontra-se apresentada no Quadro 4, que sintetiza informações referentes aos autores, ano de publicação, delineamento metodológico, população avaliada, tamanho amostral e principais achados clínicos.

**Quadro 4 - Caracterização dos estudos incluídos.**

<b>Autor / Ano / país</b>	<b>Tipo de estudo</b>	<b>População e amostra</b>	<b>Principais resultados após o uso da imunoglobulina pré-natal</b>
Whittington & Hibbard, 2004, Estados Unidos	Série de casos prospectiva	15 gestantes com histórico prévio de hemocromatose neonatal	Doze bebês apresentaram evidências de comprometimento hepático com hemocromatose neonatal: 11 apresentaram concentrações séricas de alfa-fetoproteína e ferritina ou apenas de alfa-fetoproteína, incluindo quatro com coagulopatia (razão normalizada internacional >1,5) e um com apenas coagulopatia. Todos os bebês sobreviveram com tratamento medicamentoso ou sem tratamento e estavam saudáveis no acompanhamento realizado nos últimos 6 meses. Na análise por mãe, comparando os desfechos das gestações tratadas com os de gestações anteriores afetadas, selecionadas aleatoriamente, a terapia com IVIG durante a gestação foi associada a uma melhor sobrevida infantil (15 desfechos favoráveis versus dois em gestações anteriores; $p = 0,0009$ ).
Whittington & Kelly, 2008, Estados Unidos	Coorte observacional	48 gestantes com histórico prévio de hemocromatose neonatal	Com o tratamento houve 3 óbitos, 52 bebês sobreviveram sem comprometimento.
Lecointre et al., 2009, França	Relato de caso	1 gestante com histórico prévio de hemocromatose neonatal	O recém-nascido nasceu sem sinais clínicos de insuficiência hepática e com função hepática preservada nos exames laboratoriais. Embora apresentasse discreta elevação de alfa-fetoproteína e ferritina, não houve evidência de sobrecarga de ferro em exames de imagem ou biópsia, afastando hemocromatose neonatal. A evolução foi favorável, sem necessidade de transplante hepático, e o desenvolvimento subsequente ocorreu de forma adequada, havendo apenas intercorrência de trombose venosa cerebral, tratada com anticoagulação e resolução completa.
Nicholl, 2010, Reino Unido	Relato de caso	1 gestante com histórico prévio de hemocromatose neonatal	A alfa-fetoproteína sérica estava normal, com 37.767 ng/mL. A albumina sérica estava ligeiramente baixa em 34 g/L (intervalo normal de 35 a 46 g/L). A gama-glutamilttransferase estava elevada em 158 U/L (intervalo normal de 5 a 65 U/L). Os parâmetros hematológicos estavam normais, assim como a ferritina sérica. O tempo de protrombina estava ligeiramente prolongado

			em 15,8 s (intervalo de referência de 11,0 a 15,0 s), com tempo de tromboplastina parcial ativada em 44,7 s (intervalo de referência de 30,0 a 42,0 s). No entanto, a razão normalizada internacional estava normal em 1,28. O recém-nascido não recebeu tratamento médico e a mãe e o bebê receberam alta bem no sexto dia pós-parto.
Tanaka et al., 2011, Japão	Relato de caso + revisão	1 gestante com histórico prévio de hemocromatose neonatal	Recém-nascido saudável, sem disfunção hepática após IVIG.
Paupé et al., 2011, França	Série clínica	4 gestantes com histórico prévio de hemocromatose neonatal	Ao nascer todos os quatro recém-nascidos estavam vivos. Dois deles apresentaram sintomas biológicos transitórios de insuficiência hepática. Todos tiveram uma evolução favorável posteriormente.
Baruteau et al., 2014, França	Coorte	8 gestantes com histórico prévio de hemocromatose neonatal	O tratamento com IVIG durante a gestação melhorou drasticamente o desfecho das gestações com risco de hemocromatose neonatal (teste de McNemar, $p < 0,001$ ). Não houve oligodrâmnio nem sinais pré-natais de insuficiência hepática. Nenhum recém-nascido desenvolveu insuficiência hepática; 62,5% tiveram doença hepática leve e transitória. Alterações laboratoriais iniciais (enzimas hepáticas, ferritina e AFP elevadas) normalizaram até o 30º dia na maioria dos casos. Dois neonatos apresentaram alterações ecográficas hepáticas reversíveis, e apenas um mostrou discreto aumento do ferro hepático na ressonância. Todos sobreviveram sem necessidade de transplante e apresentaram desenvolvimento normal após seguimento médio de 21 meses. Quanto à segurança materna, 62,5% das mulheres relataram efeitos adversos leves a moderados (cefaleia, rash, tremores), sem eventos graves. Apenas uma paciente interrompeu o tratamento precocemente.
Anastasio et al., 2016, Estados Unidos	Estudo de caso	1 gestante com histórico prévio de hemocromatose neonatal	Recém-nascido nasceu saudável sem sinais de disfunções hepáticas.
Faas et al., 2016, Alemanha	Estudo de caso	1 gestante com histórico prévio de hemocromatose neonatal	Durante toda a gestação o feto apresentou crescimento adequado e exames ultrassonográficos normais, sem alterações hepáticas ou doppler anormais. Houve apenas hipoglicemia leve e transitória. Inicialmente observou-se discreta alteração ecográfica hepática, que regrediu espontaneamente. Foi administrado vitamina E por 6 semanas devido a hepatopatia leve inicial. No seguimento aos 9,5 meses a criança apresentava desenvolvimento somático e neurológico normal, sem sinais de doença hepática.
Okada et al., 2016, Japão	Estudo de caso	1 gestante com histórico prévio de hemocromatose neonatal	O recém-nascido não desenvolveu insuficiência hepática. Durante o tratamento, houve uma diminuição gradual na contagem de plaquetas, sendo necessária uma cesariana na 35ª semana de gestação.
Whittington et al., 2018, Estados Unidos	Coorte observacional retrospectiva	151 gestantes com histórico de filhos afetados analisadas em mais de uma gestação	O estudo encontrou aumento significativo da proporção de recém-nascidos vivos e não afetados (94% vs. 30%) e redução drástica da recorrência da doença e a perda fetal (1% vs. 25%). O tratamento pré-natal resultou em melhora acentuada na taxa de nascimentos de filhos vivos saudáveis e redução no número de filhos vivos afetados (teste exato de Fisher, $p < 0,0001$ ; OR 0,034, IC 95% 0,017-0,069). Uma redução significativa na taxa de perda

			<p>fetal também foi observada em gestações tratadas em comparação com gestações não tratadas (teste exato de Fisher <math>p &lt; 0,0001</math>; OR bruto 0,032, IC 95% 0,008-0,132).</p> <p>Um único evento adverso grave devido ao tratamento foi registrado. Essa gestante desenvolveu meningite asséptica após 3 infusões iniciadas às 18 semanas; as infusões foram interrompidas, mas a gestação teve um bom desfecho.</p> <p>Eventos adversos menores foram registrados em 20 casos, com algumas gestantes apresentando mais de um sintoma.</p>
Okada et al., 2020, Japão	Série de casos	6 gestantes com histórico prévio de hemocromatose neonatal	<p>Três bebês apresentaram alterações laboratoriais transitórias indicativas de lesão hepática. Dois apresentaram níveis elevados de alfa-fetoproteína de 280.700 e 227.100 ng/ml. O terceiro apresentou níveis elevados de ferritina acima de 2.500 ng/ml, um INR prolongado de 1,45 e a ressonância magnética realizada durante o período fetal sugeriu deposição de ferro no fígado. Nenhum dos bebês necessitou de qualquer tratamento para disfunção hepática, incluindo transplante de fígado.</p> <p>Os seguintes sintomas ocorreram durante o tratamento: cefaleia em cinco casos em quatro mulheres, mal-estar duas vezes em uma mulher e dor vascular com endurecimento no local da injeção uma vez em uma mulher. Todas essas condições melhoraram com ou sem medicação. A contagem de plaquetas diminuiu gradualmente após o final do segundo trimestre em uma mulher. Com 35 semanas e 6 dias de gestação, a contagem de plaquetas era de <math>6,3 \times 10^4/\mu\text{l}</math>, o que levou a uma cesariana de emergência. Após o parto, a contagem de plaquetas se recuperou. Ela foi diagnosticada com trombocitopenia gestacional, que não foi considerada como devida à administração de IVIG.</p>
Leeh et al., 2021, Taiwan	Revisão de série de casos	39 casos de recém-nascidos que receberam IVIG	Os recém-nascidos tratados com IVIG ( $n=20$ ) tiveram uma sobrevida global de 70%, enquanto aqueles que receberam tratamento convencional ( $n=19$ ) tiveram sobrevida global de 57,9%, $p = 0,5145$ .
Aras et al., 2022, Turquia	Estudo de caso	2 gestantes com histórico prévio de hemocromatose neonatal	Ambos os RN nasceram saudáveis após IVIG iniciada no 2º trimestre.
Moorhead et al., 2022, Reino Unido	Estudo de caso	1 gestante com histórico prévio de hemocromatose neonatal	A gestação evoluiu com crescimento fetal adequado, líquido amniótico normal e ausência de sinais de hidropisia fetal. Não houve evidência de insuficiência hepática neonatal nas gestações tratadas.
Sarker et al., 2022, Estados Unidos	Estudo de caso	1 gestante com histórico prévio de hemocromatose neonatal	<p>Com 25 semanas a paciente desenvolveu sintomas sistêmicos (náuseas, mialgia, febre subjetiva) e importante queda hematológica progressiva, culminando em anemia grave (Hb 5,4 g/dL), leucopenia e trombocitopenia. Foi diagnosticada pancitopenia induzida por IVIG. Recebeu transfusão de concentrado de hemácias e, após estabilização, optou por reiniciar IVIG com novo lote do medicamento, mantendo monitorização hematológica semanal.</p> <p>De 26 a 37 semanas a paciente permaneceu estável. No período neonatal imediato, não houve hipoglicemia, icterícia, ascite ou sinais de insuficiência hepática, e os testes de função hepática permaneceram normais, sem evidência de recorrência de GALD.</p>
Alkan Bülbül et al.,	Estudo de caso	2 gestantes com	As gestantes foram tratadas mais tardiamente,

2023, Turquia	caso	histórico prévio de hemocromatose neonatal	da 25ª à 36ª semana de gestação, os recém-nascidos nasceram sem alterações.
Fen et al., 2024, Reino Unido	Estudo de caso	1 gestante com histórico prévio de hemocromatose neonatal	Durante o acompanhamento, por volta da 30ª semana, a gestante apresentou queda nos níveis de hemoglobina, ferritina e vitamina B12. Suspeitou-se inicialmente de anemia hemolítica associada ao uso de IVIG, hipótese posteriormente descartada. Após reposição intravenosa de ferro e vitamina B12 houve melhora da anemia. As infusões de IVIG foram mantidas e a gestação evoluiu sem outras intercorrências, culminando em parto cesáreo eletivo com 37 semanas e nascimento de recém-nascido saudável.
Meyer et al., 2024, Estados Unidos	Estudo de caso	1 gestante com histórico prévio de hemocromatose neonatal	Após a 3ª e 4ª infusões desenvolveu transaminases progressivamente elevadas, icterícia e disfunção hepática. Exames mostraram AST 1.866 U/L, ALT 1.089 U/L e bilirrubina total 11 mg/dL. Biópsia hepática revelou hepatite ativa com necrose em ponte e padrão compatível com lesão hepática induzida por fármaco, levando à suspensão da IVIG e início de corticoide, com melhora laboratorial subsequente. O parto ocorreu prematuramente (26+5 semanas). Um dos gêmeos faleceu por prematuridade extrema; o outro apresentou exames hepáticos normais, exceto AFP elevada, recebeu IVIG empírica neonatal e evoluiu bem, com alta no 75º dia de vida. A mãe apresentou recuperação progressiva da função hepática no pós-parto.
Cersonsky et al., 2025, Estados Unidos	Estudo de caso	1 gestante com histórico prévio de hemocromatose neonatal	Sua terceira gravidez foi complicada por lesão hepática secundária à lesão hepática induzida por drogas comprovada por biópsia após a administração de IVIG, resultando em parto prematuro precipitado de gêmeos. Em sua quarta gravidez ela recebeu IVIG e altas doses de corticosteroides e não desenvolveu lesão; o recém-nascido, nascido prematuro devido à DHAG, faleceu devido a complicações da prematuridade.
Lin et al., 2025, Estados Unidos	Estudo de caso	1 gestante com histórico prévio de hemocromatose neonatal	Recém-nascido apresentou exames laboratoriais com função hepática preservada, com alfa-fetoproteína e ferritina discretamente elevadas, mas sem padrão típico de GALD. Recebeu uma dose adicional de IVIG no primeiro dia de vida, com melhora laboratorial subsequente. A ressonância magnética hepática não evidenciou sobrecarga de ferro, e biópsia de mucosa bucal descartou hemocromatose neonatal. Contudo, foi identificado trombo em seios venosos cerebrais, tratado com enoxaparina por 30 dias, com resolução completa. A paciente evoluiu bem, com crescimento e desenvolvimento adequados no seguimento ambulatorial.

Observa-se que a totalidade dos estudos incluídos apresenta delineamento observacional, composto predominantemente por séries de casos, relatos clínicos e coortes retrospectivas ou prospectivas. Não foram identificados ensaios clínicos randomizados avaliando a intervenção, o que reflete a raridade da doença e as limitações éticas relacionadas à condução de estudos controlados em populações com elevado risco de mortalidade fetal e neonatal.

Em relação à população investigada, todos os estudos incluíram gestantes com histórico obstétrico compatível com hemocromatose neonatal, caracterizado por recém-nascido previamente acometido por insuficiência hepática associada à sobrecarga de ferro, óbito fetal/neonatal ou recorrência familiar documentada da doença. Dessa forma, a

utilização da imunoglobulina intravenosa ocorreu exclusivamente como estratégia de profilaxia secundária, sendo aplicada em gestações subsequentes ao caso índice.

A análise dos protocolos terapêuticos demonstra elevada padronização entre os estudos, com predominância do esquema originalmente proposto por Whittington e colaboradores, consistindo na administração de imunoglobulina intravenosa na dose de 1 g/kg por semana, iniciada entre 14 e 18 semanas gestacionais e mantida até o parto (Whittington; Hibbard 2004). Pequenas variações na duração do tratamento ou no monitoramento laboratorial foram observadas em alguns estudos, porém sem modificações substanciais no esquema terapêutico central.

Quanto aos desfechos clínicos os estudos demonstram consistência na associação entre o uso antenatal da imunoglobulina intravenosa e a redução da recorrência da doença, aumento da taxa de nascidos vivos e diminuição da gravidade das manifestações hepática neonatais. Foram reportados eventos adversos maternos relacionados à infusão da imunoglobulina, em sua maioria de intensidade leve a moderada (cefaleia, rash cutâneo, sintomas gripais e reações locais), havendo relatos isolados de eventos graves, como meningite asséptica, citopenias e lesão hepática induzida por fármaco, que demandaram suspensão ou ajuste terapêutico.

Estudo realizado na França, discutiu o uso da imunoglobulina para a GALD em um contexto de contingenciamento de imunoglobulinas, onde havia limitação formal de fornecimento do produto (Lecointre et al., 2009). Nesse contexto destaca-se que a imunoglobulina intravenosa é um hemoderivado obtido a partir de doações plasmáticas, com cadeia produtiva complexa, custo elevado e dependência de importação em diversos países, incluindo o Brasil. Em sistemas públicos de saúde, como o SUS, a incorporação de uma tecnologia de alto consumo unitário, especialmente em protocolos que exigem administração semanal por vários meses, pode gerar impacto orçamentário relevante e afetar a disponibilidade para indicações já consolidadas, como imunodeficiências primárias e doenças autoimunes (Lecointre et al., 2009). Assim, eventual recomendação de incorporação para prevenção da GALD deve estar condicionada a critérios clínicos bem definidos, atendimento em serviços especializados, monitoramento de consumo e avaliação contínua de impacto orçamentário, assegurando sustentabilidade e uso racional do recurso terapêutico.

### III. CONCLUSÃO

Considerando tratar-se de uma condição rara, associada a elevado custo terapêutico e que o uso da imunoglobulina até o momento é off-label, esse NATS sugere o envio da demanda para a CONITEC seguindo o Fluxo de Incorporação de Tecnologias no SUS (58514754). Destaca-se que tal encaminhamento permitirá verificar a existência de solicitações prévias relativas à mesma condição clínica, inclusive aquelas ainda não publicadas ou em análise interna.

## Referências

- ALKAN BÜLBÜL, B.; KİRTİŞ, E.; KANDEMİR, H.; ARAS, A.; ELPEK, Ö.; SANHAL, C. Y. Prevention of gestational alloimmune liver disease by intravenous immunoglobulin administration in the second trimester: a presentation of two cases. **Journal of Clinical Obstetrics and Gynecology**, v. 33, n. 3, p. 191-194, 2023.
- ANASTASIO, H. B.; GRUNDY, M.; BIRSNER, M. L.; BLAKEMORE, K. J. Gestational alloimmune liver disease: a devastating condition preventable with maternal intravenous immunoglobulin. **Obstetrics and Gynecology**, v. 128, n. 5, p. 1092-1094, 2016. DOI: 10.1097/AOG.0000000000001569.
- APELLÁNIZ BADIOLA, O.; SEOANE VILLAVARDE, M.; CABANAS RODRÍGUEZ, L.; MACÍA CORTIÑAS, M.; GARCÍA-CABALLERO, T. Neonatal hemochromatosis: satisfactory outcome of intravenous immunoglobulin therapy from week 14 of pregnancy. **Fetal Diagnosis and Therapy**, v. 30, n. 4, p. 296-300, 2011. DOI: 10.1159/000331215.
- ARAS, A. Prevention of gestational alloimmune liver disease by intravenous immunoglobulin administration in the second trimester: a presentation of two cases. 2022. DOI: 10.5336/JCOG.2023-97913.
- BARUTEAU, J.; HEISSAT, S.; BROUÉ, P.; COLLARDEAU-FRACHON, S.; BOUVIER, R.; FABRE, M. et al. Transient neonatal liver disease after maternal antenatal intravenous Ig infusions in gestational alloimmune liver disease associated with neonatal haemochromatosis. **Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition**, v. 59, n. 5, p. 629-635, 2014. DOI: 10.1097/MPG.0000000000000514.
- 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. Brasília, MS, 2014.

BRASIL. **Lei nº 14.313, de 21 de março de 2022.** Altera a Lei nº 8.080, de 19 de setembro de 1990 (Lei Orgânica da Saúde), para dispor sobre os processos de incorporação de tecnologias ao Sistema Único de Saúde (SUS) e sobre a utilização, pelo SUS, de medicamentos cuja indicação de uso seja distinta daquela aprovada no registro da Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa). *Diário Oficial da União: seção 1*, Brasília, DF, 22 mar. 2022.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência, Tecnologia, Inovação e Insumos Estratégicos em Saúde. Departamento de Assistência Farmacêutica e Insumos Estratégicos. **Relação Nacional de Medicamentos Essenciais: RENAME 2024** [recurso eletrônico]. 2. ed. Brasília: Ministério da Saúde, 2025. 265 p.: il.

CERSONSKY, T. E. K.; KUHR, D. L.; KUSHNER, T.; BERKIN, J. Gestational alloimmune liver disease treated with intravenous immunoglobulin resulting in maternal drug-induced liver injury. **BMJ Case Reports**, v. 18, n. 6, e265479, 2025. DOI: 10.1136/bcr-2025-265479.

DEMETRIAN, M.; BOTEZATU, R.; GICĂ, N.; SAFTA, V.; GRECU, G.; DIMA, V. et al. Gestational alloimmune liver disease-case report. **Children**, v. 10, n. 1, p. 66, 2023. DOI: 10.3390/children10010066.

FAAS, D.; AXT-FLIEDNER, R.; ZIMMER, K. P.; HECKMANN, M. Prophylactic prenatal therapy with intravenous immunoglobulins for patients at risk for neonatal haemochromatosis. **Zeitschrift für Geburtshilfe und Neonatologie**, v. 215, n. 6, p. 246-249, 2011. DOI: 10.1055/s-0031-1291215.

FELDMAN, A. G.; WHITINGTON, P. F. Neonatal hemochromatosis. **Journal of Clinical and Experimental Hepatology**, v. 3, n. 4, p. 313-320, 2013. DOI: 10.1016/j.jceh.2013.10.004.

FENN, D. J.; MCFEGAN, M.; AYE, S. S. Gestational allo-immune liver disease — successfully treated leading to a good neonatal outcome. **Research Journal of Pharmaceutical, Biological and Chemical Sciences**, v. 15, n. 6, p. 110-113, 2024. DOI: 10.33887/rjpbcs/2024.15.6.15.

HELALI, N.; GAGNON, H.; ÁLVAREZ, F. Gestational alloimmune liver disease reconsidered: advocating for a new nomenclature and enhanced diagnosis accuracy. **World Journal of Clinical Pediatrics**, v. 14, n. 4, 106219, 2025. DOI: 10.5409/wjcp.v14.i4.106219.

KASKO, O.; KLOSE, E.; RAMA, G.; NEWBERRY, D.; JNAH, A. Gestational alloimmune liver disease: a case study. **Neonatal Network**, v. 37, n. 5, p. 271-280, 2018. DOI: 10.1891/0730-0832.37.5.271.

LECOINTRE, R.; LIMA, S.; VARLET, M. N.; COMBE, C. Immunoglobulin treatment for neonatal hemochromatosis: a case report in a context of immunoglobulin delivery quotas. **Annales Pharmaceutiques Françaises**, v. 67, n. 5, p. 304-309, 2009. DOI: 10.1016/j.pharma.2009.05.005.

LIN, E. S.; AFRIDI, F.; MYSORE, S. S.; PRESENZA, T.; KUSHNIR, A.; AHMED, R. The effect of prolonged antenatal intravenous immunoglobulin treatment in preventing gestational alloimmune liver disease — a case series with literature review. **AJP Reports**, v. 15, n. 1, p. e1-e5, 2025. DOI: 10.1055/a-2496-8690.

MOORHEAD, R.; DEAN, J.; BRENNECKE, S. Successful pregnancy outcomes following intravenous immunoglobulin treatment in a woman with previous fetal death due to gestational alloimmune liver disease. **Case Reports in Women's Health**, v. 35, e00419, 2022. DOI: 10.1016/j.crwh.2022.e00419.

MULZER, L. M.; REUTTER, H.; JÜNGERT, J.; KNISELY, A.; SCHMID, M.; HOERNING, A. et al. Premature birth associated with a favorable course in gestational alloimmune liver disease. **Frontiers in Pediatrics**, v. 11, 1104530, 2023. DOI: 10.3389/fped.2023.1104530.

NICHOLL, M. C. Successful pregnancy outcome with the use of antenatal high-dose intravenous immunoglobulin following previous neonatal death associated with neonatal haemochromatosis. **Australian and New Zealand Journal of Obstetrics and Gynaecology**, v. 50, n. 4, p. 403-405, 2010. DOI: 10.1111/j.1479-828X.2010.01181.x.

OKADA, N. et al. Antenatal immunoglobulin for prevention of neonatal hemochromatosis. **Pediatrics International**, v. 58, n. 10, p. 1059-1061, 2016. DOI: 10.1111/ped.13028.

OKADA, N. et al. The Japanese experience and pharmacokinetics of antenatal maternal high-dose immunoglobulin treatment as a prophylaxis for neonatal hemochromatosis in siblings. **Journal of Maternal-Fetal and Neonatal Medicine**, v. 33, n. 1, p. 142-148, 2020. DOI: 10.1080/14767058.2018.1487940.

PAUPE, A.; DUCLOS, B.; LEROY, B.; MOLHO, M. Traitement anténatal préventif de l'hémochromatose néonatale par administration maternelle d'immunoglobulines intraveineuses. **Gynécologie Obstétrique Fertilité**, v. 39, n. 7-8, p. 418-424, 2011. DOI: 10.1016/j.gyobfe.2011.03.015.

SARKER, M.; DEBOLT, C.; STRONG, N. Intravenous immunoglobulin induced pancytopenia while preventing development of gestational alloimmune liver disease: a case report. **Case Reports in Women's Health**, v. 35, e00422, 2022. DOI: 10.1016/j.crwh.2022.e00422.

SASAKI, A. et al. Intrauterine high-dose intravenous immunoglobulin therapy during pregnancy for women with a history of neonatal haemochromatosis. **BMJ Open**, v. 15, n. 9, e097145, 2025. DOI: 10.1136/bmjopen-2024-097145.

SASAKI, A. et al. Intrauterine high-dose intravenous immunoglobulin therapy during pregnancy for women with

a history of pregnancy ending in documented neonatal haemochromatosis (NH001): study protocol. **BMJ Open**, v. 15, n. 9, e097145, 2025. DOI: 10.1136/bmjopen-2024-097145.

TANAKA, H.; HABA, R.; ITOH, S.; SAKAMOTO, H.; HATA, T. Prenatal high-dose immunoglobulin treatment for neonatal hemochromatosis: a case report and review of the literature. **Journal of Obstetrics and Gynaecology Research**, v. 37, n. 12, p. 1891-1894, 2011. DOI: 10.1111/j.1447-0756.2011.01680.x.

WHITINGTON, P. F.; HIBBARD, J. U. High-dose immunoglobulin during pregnancy for recurrent neonatal haemochromatosis. **The Lancet**, v. 364, n. 9446, p. 1690-1698, 2004. DOI: 10.1016/S0140-6736(04)17356-X.

WHITINGTON, P. F.; KELLY, S. Outcome of pregnancies at risk for neonatal hemochromatosis is improved by treatment with high-dose intravenous immunoglobulin. **Pediatrics**, v. 121, n. 6, e1615-e1621, 2008. DOI: 10.1542/peds.2007-3107.

WHITINGTON, P. F. et al. Antenatal treatment with intravenous immunoglobulin to prevent gestational alloimmune liver disease: comparative effectiveness of 14-week versus 18-week initiation. **Fetal Diagnosis and Therapy**, v. 43, n. 3, p. 218-225, 2018. DOI: 10.1159/000477616.

YEH, P. J.; HUANG, S. F.; CHIANG, M. C.; WANG, C. J.; LAI, M. W. Efficacy of intravenous immunoglobulin/exchange transfusion therapy on gestational alloimmune liver disease. **Frontiers in Pediatrics**, v. 9, 680730, 2021. DOI: 10.3389/fped.2021.680730.



Documento assinado eletronicamente por **Maria Paula Custódio Silva, Coordenador(a)**, em 03/03/2026, às 06:42, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no art. 6º, caput, do [Decreto nº 8.539, de 8 de outubro de 2015](#).



Documento assinado eletronicamente por **Sergio Antonio Zullo, Membro da Equipe**, em 03/03/2026, às 07:29, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no art. 6º, caput, do [Decreto nº 8.539, de 8 de outubro de 2015](#).



Documento assinado eletronicamente por **Giovani Luiz de Santi, Membro da Equipe**, em 03/03/2026, às 11:52, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no art. 6º, caput, do [Decreto nº 8.539, de 8 de outubro de 2015](#).



Documento assinado eletronicamente por **Priscila Andreja Oliveira, Enfermeiro(a)**, em 04/03/2026, às 08:22, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no art. 6º, caput, do [Decreto nº 8.539, de 8 de outubro de 2015](#).



Documento assinado eletronicamente por **Marcos Vinicius da Silva, Gerente**, em 04/03/2026, às 14:29, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no art. 6º, caput, do [Decreto nº 8.539, de 8 de outubro de 2015](#).



A autenticidade deste documento pode ser conferida no site [https://sei.ebserh.gov.br/sei/controlador\\_externo.php?acao=documento\\_conferir&id\\_orgao\\_acesso\\_externo=0](https://sei.ebserh.gov.br/sei/controlador_externo.php?acao=documento_conferir&id_orgao_acesso_externo=0), informando o código verificador **58384577** e o código CRC **442DF4B3**.

**Referência:** Processo nº 23521.018802/2025-59 SEI nº 58384577