PARANÁ
GOVERNO DO ESTADO
Secretaria da Saúde

DESPACHO N° 034/2018

DEAF, em 20/02/2018

À Assessoria Jurídica SESA

Ref.: PROCEDIMENTO COMUM Nº 5024699-74.2017.4.04.7000/PR – Solicitação de parecer técnico sobre solicitação de Imunoglobulina da marca Kiovig® para Jessica [redacted]

A paciente solicita o medicamento imunoglobulina humana da marca Kiovig® em razão de ter apresentado reação adversa com a marca Tegeline®.

Conforme informado no Despacho 440/2017 à 3ª Vara Federal de Curitiba, atualmente o Estado possui em estoque a imunoglobulina humana da marca Imunoglobulin® (fabricante Blausiegel). Reiteramos que o medicamento imunoglobulina é de compra centralizada pelo Ministério da Saúde (grupo 1ª CEAF).

Sobre a possibilidade de ocorrência de reações adversas com uso de imunoglobulina humana podemos citar informações importantes do II Consenso Brasileiro sobre o uso de imunoglobulina humana em pacientes com imunodeficiências primárias.

- A indicação de cada produto depende de características clínicas e laboratoriais dos pacientes, sendo imprescindíveis a individualização do tratamento e a monitorização do paciente, independentemente de marca ou via de administração do produto.

- É relevante citar que a presença de eventos adversos varia de um produto para outro, ou mesmo dentre diferentes lotes de um mesmo produto. Há pacientes que apresentam efeitos adversos com um ou mais produtos de Ig, mas não com todos.

- A exata fisiopatologia dos efeitos adversos não é conhecida. Algumas possibilidades foram aventadas ao longo do tempo, como formação de agregados de IgG, interação da IgG infundida com antígenos microbianos circulantes no paciente com formação de imunocomplexos, reação a componentes vasoativos do plasma, contaminantes, ou a outros ingredientes do processamento.

- Reações do tipo anafilaxia em geral não envolvem IgE. Costumam evoluir com hipertensão arterial, ao invés de hipotensão, e ser de gravidade menor em infusões subsequentes.Anafilaxia mediada por IgE acontece muito raramente em pacientes com ausência de IgA e capacidade preservada de produzir IgE.

- Nestes casos, está indicado o uso de preparados intravenosos com baixos teores de IgA ou a infusão de Ig subcutânea. Entretanto, não há necessidade de avaliar a presença de anticorpos anti-IgA antes de iniciar o tratamento com Ig.

- Alguns fatores estão relacionados à maior chance de efeitos adversos:

- *Presença de infecções e febre sem foco aparente*
- *Desidratação*
- *Obesidade*
- *Idade superior a 65 anos*
- *Hipertensão arterial, cardiopatias ou doença renal*
- *Uso concomitante de medicamentos nefrotóxicos*

- *Estados de hipercoagulabilidade*
- *Primeiras infusões, grande intervalo entre as infusões*
- *Troca de produto*
- *Produtos com concentração mais elevada (e alta osmolaridade)*
- *Produtos com alto teor de sódio e/ou açúcar*
- *Alta velocidade de infusão*
- *Doses mais elevadas*

- A administração por via subcutânea está raramente relacionada a efeitos adversos sistêmicos, que ocorrem em menos de 1% das infusões.

- Aproximadamente 75% dos pacientes apresentam algum grau de edema e hiperemia no local da aplicação que, no entanto, costumam ceder em 24 a 48 horas, tendem a desaparecer em infusões posteriores e não impedem a continuação do tratamento por esta via.

A informação trazida pela autora foi extraída em parte deste II Consenso e ressalta-se que as diferenças de composição como presença de açúcares, volume, osmolaridade, sódio, açúcar, outro estabilizante, pH, IgA devem ser avaliadas em especial em pacientes com comorbidades, como cardiopatias, nefropatias, hepatopatias, distúrbios da coagulação (trombofilia) e diabetes mellitus.

Reproduzimos os quadros 7 e 8 do artigo:

Quadro 7. Características das imunoglobulinas que devem ser avaliadas antes da prescrição de produtos comerciais de imunoglobulina intravenosa, considerando-se comorbidades e as faixas etárias

Comorbidades e faixas etárias	Características dos produtos de Ig						
	Volume	Osmolaridade	Sódio	Açúcar	Outro estabilizante	pH	IgA
Insuficiência cardíaca	x	x	x	-	x Glicina	x	-
Insuficiência renal	x	x	x	x Sacarose-glicose	-	-	-
Anticorpos anti-IgA	-	-	-	-	-	-	x
Risco tromboembólico	x	x	x	-	-	-	-
Diabetes mellitus	-	-	-	x Glicose-maltose	-	-	-
Hiperprolinemia	-	-	-	-	x L-prolina	-	-
Intolerância hereditária à frutose	-	-	-	x Sorbitol	-	-	-
Alergia a milho	-	-	-	x Maltose	-	-	-
Idosos	x	x	x	x Glicose	-	-	-
Recém-nascidos/crianças	x	x	x	-	-	x	-

Fonte: modificado de Abolhassani H, Asgardoon MH, Rezaei N, Hammarstrom L, Aghamohammadi A. Different brands of intravenous immunoglobulin for primary immunodeficiencies: how to choose the best option for the patient? Expert Rev Clin Immunol. 2015;11(11):1229-43. Review.[R]
IgA: imunoglobulina A.

Quadro 8. Imunoglobulina humana, produtos comerciais disponíveis no Brasil

Nome comercial	Fabricante/distribuidor	Açúcar	Sódio	Osmolaridade	pH	Concentração de IgA
Uso intravenoso						
Endobulin Kiovig solução a 10%	Baxter Hospitalar	Não contém	Não contém	240-300mOsmol/kg	4,6-6,1	Máximo: 0,14mg/mL
Flebogamma DIF solução a 5%	Grifols	D-Sorbitol	<3,2mmol/L	32±4,5mOsmol/kg	5,6±0,1	<0,003mg/mL
Flebogamma DIF solução a 10%	Grifols	D-Sorbitol	<3,2mmol/L	342±7,2mOsmol/kg	5,6±0,1	<0,003mg/mL
Imunoglobulina Blau*	Blausiegel	Maltose	-	-	-	-
OCTAGAM® solução 5%	Octapharma	Maltose	≤0,015mmol/mL	310-380mOsmol/kg	5,1-6,0	<0,2mg/mL
OCTAGAM® solução 10%	Octapharma	Maltose	≤0,03mmol/mL	≥240mOsmol/kg	4,5-5,0	<0,4mg/mL
Privigen	CSL Behring	Não contém	Não contém	320mOsmol/kg	4,8	≤0.025g/L
TEGELINE® pó liofilizado a 5%	LFB	Sacarose	2mg/mL de NaCL	340-480mOsmol/kg	4,0-7,4	Máximo: 17mg/g
TEGELINE® NEWY solução 5%	LFB	Manitol	Não contém	270-330mOsmol/kg	4,0-7,4	Máximo: 0,022mg/mL
Vigam®*	Meizler	Sacarose	<160mmol/L	>240mOsmol/kg	-	<100mcg/mL
Uso subcutâneo						
Endobulin Kiovig Solução 10%†	Baxter Hospitalar	Não contém	Não contém	240-300mOsmol/kg	4,6-6,1	Máximo: 0,14mg/mL
Hizentra®‡	CSL™ Behring	Não contém	Não contém	380mOsmol/kg	4,8	Conteúdo máximo: 50mcg/L

Fonte: dados obtidos com os fabricantes.
* Dados obtidos das bulas dos produtos; † Produto antes aprovado apenas para uso intravenoso, recentemente liberado também para uso por via subcutânea (resolução 1.789 de 19 de junho de 2015, publicada no Diário Oficial da União de 22 de Junho de 2015); ‡ Produto para uso exclusivo por via subcutânea recentemente aprovado pela Agência Nacional de Vigilância Sanitária (resolução 2.617 de 18 de setembro de 2015, publicada no Diário Oficial da União de 21 de setembro de 2015).

Em relação a diferença da composição dos medicamentos são apresentadas a seguir informações que os fabricantes disponibilizam em bula (bulário da ANVISA):

- KIOVIG®:

COMPOSIÇÃO

O produto contém em cada 1mL da solução, pronta para uso, a seguinte composição:

- Imunoglobulina G - 100mg
- água para injetáveis - 1Ml
- Excipiente: glicina.

1mL de Endobulin Kiovig contém 100mg de proteína humana da qual pelo menos 98% é imunoglobulina G (IgG). Distribuição das subclasses de IgG (valores aproximados): IgG1 ≥ 56,9%; IgG2 ≥ 26,6%; IgG3 ≥ 3,4%; IgG4 ≥ 1,7%. Conteúdo máximo de IgA: 0,14mg/mL.

REAÇÕES ADVERSAS: O fabricante não recomenda utilização deste medicamento casa haja deficiência de IgA, mesmo que o produto contenha traços de IgA (menos que 0,14 mg/mL).

- IMUNOGLOBULIN®:

COMPOSIÇÃO

Cada 1mL de solução injetável contém:

- imunoglobulina humana - 50 mg
- maltose - 100 mg
- água para injetáveis - q.s

O fabricante não informa a distribuição das subclasses de IgG e de IgA.

REAÇÕES ADVERSAS: O fabricante informa que as reações alérgicas são raras. Uma intolerância à imunoglobulina pode desenvolver-se em casos muito raros de deficiência de IgA, nos quais o paciente possui anticorpos anti-IgA.

Sendo assim, não se pode afirmar que o uso da imunoglobulina humana marca Imunoglobulin®, de aquisição do Ministério da Saúde e distribuída pelo estado do Paraná, possa desenvolver reações alérgicas.

REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

IMUNOGLOBULIN®: solução injetável. Farmacêutico responsável: Satoro Tabuchi. BLAU FARMACEUTICA DO BRASIL, Cotia, SP. Bula de remédio. Disponível em

http://www.blau.com.br/storage/app/media/bulas/HEMODERIVADOS/Imunoglobulin_Bula_Profissional_Saude.pdf>. Acesso em 20/02/2018.

ENDOBULIN KIOVIG®: solução injetável. Farmacêutico responsável: Jônia Gurgel Moraes. BAXTER HOSPITALAR LTDA., São Paulo, SP. Bula de remédio. Disponível em http://www.anvisa.gov.br/datavisa/fila_bula/frmVisualizarBula.asp?pNuTransacao=13343712016&pIdAnexo=3145489>. Acesso em 20/02/2018.

GOUDORIS, EK; SILVA, AMR; OURICURI, AL; GRUMACH, AS; CONDINO-NETO, A; COSTA-CARVALHO, BT; PRANDO, CCM; KOKRON, CM; VASCONCELOS, NM; TAVARES, FS; SEGUNDO, GRS; BARRETO, ICDP; DORNA, MB; BARROS, MAMT; FORTE, WCN em nome do Grupo de Assessoria em Imunodeficiências da Associação Brasileira de Alergia e Imunologia. II Consenso Brasileiro sobre o uso de imunoglobulina humana em pacientes com imunodeficiências primárias.**einstein**. 2017;15(1):1-16.