

Protocolo de Abordagem da Hipogamaglobulinemia Secundária em Doentes com Esclerose Múltipla sob Anticorpos Monoclonais Anti-CD20

Guidelines for the Management of Secondary Hypogammaglobulinemia in Multiple Sclerosis Patients on Anti-CD20 Monoclonal Antibody Therapy

André AIRES FERNANDES ^{✉1,2}, Ana Lídia NEVES ^{1,2}, Daniela FERRO ^{1,2}, Mafalda SEABRA ^{1,2},
Ricardo SOARES DOS REIS ^{1,2}, Teresa MENDONÇA¹, Cândida ABREU ^{3,4}, Joana GUIMARÃES ^{1,2}, Pedro ABREU ^{1,2}
Acta Med Port (In Press) • <https://doi.org/10.20344/amp.24365>

RESUMO

A hipogamaglobulinemia é a alteração laboratorial mais frequentemente encontrada em doentes com esclerose múltipla tratados com anticorpos monoclonais anti-CD20, podendo estar associada a um aumento do risco de infeções. Este protocolo, desenvolvido pela Unidade de Investigação e Estudo do Líquido Cefalorraquidiano da Unidade Local de Saúde de São João, propõe uma abordagem estruturada para a avaliação e gestão desta condição. São apresentadas estratégias de mitigação do risco infeccioso antes e durante a terapêutica, e são sugeridas as indicações para o uso da terapêutica de reposição com imunoglobulinas. O objetivo é apoiar a decisão clínica, promovendo uma intervenção segura, individualizada e centrada no doente.

Palavras-chave: Agamaglobulinemia/induzida quimicamente; Anticorpos Monoclonais/efeitos adversos; Esclerose Múltipla/tratamento farmacológico; Fatores Imunológicos/efeitos adversos; Infeções/prevenção e controlo

ABSTRACT

Hypogammaglobulinemia is a common laboratory complication in patients with multiple sclerosis treated with anti-CD20 monoclonal antibodies, and it may be associated with an increased risk of infections. This guideline, developed by the Cerebrospinal Fluid Study and Research Unit of Unidade Local de Saúde São João, proposes a structured approach for the assessment and management of this condition. It outlines strategies for infection risk mitigation both before and during therapy, as well as the indications for initiating immunoglobulin replacement therapy when appropriate. The aim is to support clinical decision-making by promoting a safe, individualized, and patient-centered intervention.

Keywords: Agamaglobulinemia/chemically induced; Antibodies, Monoclonal, Humanized/adverse effects; Immunologic Factors/adverse effects; Infections/ prevention and control; Multiple Sclerosis/drug therapy

INTRODUÇÃO

Os anticorpos monoclonais anti-CD20 são uma terapêutica modificadora de doença de elevada eficácia aprovada na esclerose múltipla (EM), nomeadamente o ofatumumab e ublituximab na EM com surtos (incluindo surto-remissão e secundária progressiva com atividade) e o ocrelizumab na EM com surtos e primária progressiva.¹⁻⁷ Apesar da sua elevada eficácia e segurança, demonstradas tanto em ensaios clínicos aleatorizados como em estudos observacionais, estas terapias estão frequentemente associadas a alterações laboratoriais, como a linfopenia e a redução dos níveis de imunoglobulinas (Ig), o que exige uma monitorização cuidadosa de forma a minimizar o risco infeccioso.^{2,5,8-10} De facto, de acordo com dados de ensaios clínicos e de estudos de vida real, a hipogamaglobulinemia é a alteração laboratorial mais frequente em doentes sob fármacos anti-CD20.⁹⁻¹¹ Segundo dados observacionais, níveis baixos de IgG estão associados a aumento do risco infeccioso, sendo que para níveis baixos de IgM não foi encontrada a mesma associação.¹⁰ Por conseguinte, a monitorização e gestão da hipogamaglobulinemia é fundamental de forma a minimizar o risco infeccioso decorrente.

Este protocolo é aplicável aos doentes adultos (excluindo gestantes) com EM sob terapêutica anti-CD20 e com hipogamaglobulinemia identificada durante o tratamento, e propõe-se facilitar a decisão clínica perante diferentes cenários, com benefício para o doente.

MÉTODOS

O presente protocolo resulta de uma iniciativa da Unidade de Doenças Neuroinflamatórias, pertencente ao Serviço de Neurologia da Unidade Local de Saúde (ULS) de São João, no Porto. O documento foi estruturado em três secções principais.

1. Serviço de Neurologia. Unidade Local de Saúde de São João. Porto. Portugal.

2. Departamento de Neurociências Clínicas e Saúde Mental. Faculdade de Medicina. Universidade do Porto. Porto. Portugal.

3. Serviço de Doenças Infecciosas. Hospital de São João. Unidade Local de Saúde de São João. Porto. Portugal.

4. Departamento de Medicina. Faculdade de Medicina. RiSE-Health. Universidade do Porto. Porto. Portugal.

✉ **Autor correspondente:** André Aires Fernandes. andre.aires.fernandes@hslj.min-saude.pt

Revisto por/Reviewed by: Catarina Fernandes

Recebido/Received: 13/12/2025 - **Aceite/Accepted:** 27/04/2026 - **Publicado Online/Published Online:** 15/07/2026

Copyright © Ordem dos Médicos 2026



A primeira secção, intitulada “Hipogamaglobulinemia: definições e conceitos”, apresenta a definição de ‘hipogamaglobulinemia’ com base nos valores de referência do laboratório da ULS São João. São igualmente introduzidas as definições de ‘hipogamaglobulinemia clinicamente significativa’, ‘infecção grave’, ‘infecção recorrente’ e ‘infecção persistente’.

A segunda secção, “Estratégias de mitigação do risco infeccioso”, aborda medidas destinadas a reduzir o risco de infecção em doentes sob tratamento com anticorpos monoclonais anti-CD20, tanto antes do início da terapêutica como ao longo do seu decurso. Para esse fim, foi realizada uma revisão sistemática da literatura científica, recorrendo à base de dados PubMed, com os termos de pesquisa “hypogammaglobulinemia” e “multiple sclerosis”, selecionando artigos que abordassem especificamente a hipogamaglobulinemia secundária ao uso de anticorpos monoclonais anti-CD20.

A terceira secção, intitulada “Terapêutica de reposição com imunoglobulinas”, descreve as indicações clínicas para o início da terapêutica de reposição, bem como o respetivo esquema de administração. A seleção da literatura para esta secção seguiu os mesmos critérios de pesquisa anteriormente descritos, com foco nos estudos relativos à utilização de imunoglobulinas em contexto de hipogamaglobulinemia.

HIPOGAMAGLOBULINEMIA: DEFINIÇÕES E CONCEITOS

De acordo com os valores de referência usados pelo laboratório do Serviço de Patologia Clínica da ULS São João e segundo a literatura, define-se hipogamaglobulinemia por¹²:

- IgG < 650 mg/dL.
 - Ligeira: 649 - 400 mg/dL; Moderada: 399 - 200 mg/dL; Grave: < 200 mg/dL.
- IgM < 55 mg/dL.

Uma hipogamaglobulinemia clinicamente significativa é definida pela presença de hipogamaglobulinemia associada a uma infecção grave, persistente ou infeções recorrentes.

Infecção grave: infecção que requer tratamento anti-infeccioso dirigido, (antibioterapia e/ou antivirais e/ou antifúngicos), hospitalização imediata ou prolongada, ou admissão em cuidados intensivos.¹³

Infecção recorrente: recorrência ≥ 3 infeções num período de 12 meses, apesar de um tratamento dirigido adequado.¹³

Infecção persistente: infecção sem melhoria clínica-laboratorial apesar de um tratamento anti-infeccioso adequado.¹³

Nota: Dado apenas se ter encontrado uma associação com risco aumentado de infecção para níveis reduzidos de IgG, neste protocolo hipogamaglobulinemia será usado como sinónimo de níveis reduzidos de IgG (IgG < 650 mg/dL).

ESTRATÉGIAS DE MITIGAÇÃO DE RISCO INFECCIOSO

Antes do início da terapêutica

Na ausência de diretrizes consensuais claras relativamente à gestão da hipogamaglobulinemia, torna-se essencial adotar uma abordagem multidisciplinar na gestão do risco infeccioso, sustentada em medidas de prevenção genéricas e na vacinação.^{12,14-16} É também essencial instruir o doente, de forma adequada, sobre as indicações e contraindicações do medicamento, efeitos adversos, e perfil de risco/benefício. Antes de iniciar a terapêutica, o doente deve ser observado em consulta de risco infeccioso associado à imunomodulação (a cargo da especialidade de Doenças Infecciosas).

Previamente ao tratamento com fármaco anti-CD20 deve realizar-se o seguinte estudo complementar:

- Hemograma.
- Doseamento de imunoglobulinas.
- Rastreio de tuberculose.
 - Sintomático (tosse > 2/3 semanas, febre, suores noturnos, perda ponderal e/ou hemoptises):
 - Raio-X do tórax.
 - IGRA e prova tuberculínica.
 - Exame cultural de expectoração para micobactérias.
 - Assintomático:
 - IGRA e prova tuberculínica (se positivo → raio-X tórax).
- Serologia do vírus da hepatite B:
 - Se seronegativo → vacinação*.
 - Se estadiado de portador → sobreposição com antiviral**.
- Serologia do vírus da hepatite C.
- Serologia do vírus varicela zóster:
 - Se seronegativo e na ausência de história clínica de varicela no passado → vacinação.

Recomenda-se que vacinas inactivadas sejam administradas com um intervalo mínimo igual ou superior a duas

semanas antes do início do tratamento com anti-CD20, e que nas vacinas vivas atenuadas esse intervalo seja de pelo menos quatro semanas. Sugerem-se as seguintes vacinações (Tabela 1):

- Vacinação anual contra gripe.
- Vacinação anual contra COVID19.
- Vacinação contra pneumococo.¹⁷
- Vacinação contra varicela zóster (se não imune).
- Vacinação contra vírus da hepatite B (se não imune)*.

* Os doentes que necessitem de vacinação contra o vírus da hepatite B devem completar a sua imunização pelo menos duas semanas (preferencialmente quatro semanas) antes do início do tratamento.

** Preferência por entecavir, tenofovir ou tenofovir alafenamida; a iniciar o mais precocemente possível (antes do início do tratamento com anti-CD20) e continuar no mínimo 12 meses após a sua suspensão.¹⁸

Durante o tratamento

Sem hipogamaglobulinemia e sem complicações infecciosas:

- Monitorização laboratorial regular, no mínimo anualmente, com hemograma e doseamento de imunoglobulinas.

Com hipogamaglobulinemia e sem complicações infecciosas:

- Rever estratégias mitigadoras de risco infeccioso.
- Status vacinal, serologias de hepatite C, B e zóster e resultados de rastreio de tuberculose.
- Medidas específicas para infeções trato urinário (ITU):
 - Tratamento de bexiga neurogénica.
 - Considerar profilaxia antibiótica se ITU recorrente (≥ 3 episódios/ano ou ≥ 2 em 6 meses)*.
- Monitorização clínica (sinais/sintomas) de intercorrências infecciosas em cada consulta.
- Educação para a saúde:
 - Reconhecimento precoce de sinais de infeção.
 - Medidas gerais de prevenção de infeções (cuidados de higiene, evitar exposições de risco).
- Doseamento semestral de imunoglobulinas.
- Reavaliar escolha de fármaco modificador de doença.

Com hipogamaglobulinemia clinicamente significativa (infeção grave, persistente e/ou infeções recorrentes):

- Rever estratégias mitigadoras de risco infeccioso (ver acima).
- Reavaliação na consulta de imunomodulação-risco infeccioso.
- Considerar terapêutica de reposição com imunoglobulinas.
- Reavaliar escolha de fármaco modificador de doença.

Nota: Alterações nos regimes de tratamento, como a redução da dose ou a extensão dos intervalos de administração, não são recomendadas devido à ausência de evidência científica atual suficientemente consistente e robusta.

* Esquemas possíveis: nitrofurantoína 50 - 100 mg id (ao deitar); cotrimoxazol 40/200 mg diário ou 3x/semana; fosfomicina 3 g a cada 10 dias.¹⁹

TERAPÊUTICA DE REPOSIÇÃO COM IMUNOGLOBULINAS

Em doentes com hipogamaglobulinemia clinicamente significativa, sobretudo se associada a infeções graves e/ou hipogamaglobulinemia moderada a grave (IgG < 400 mg/dL), pode ser considerada a realização de terapia de reposição intravenosa profilática com imunoglobulinas (Ig-RT) como estratégia de mitigação de risco.^{12,20,21} A decisão de iniciar Ig-RT deve ser individualizada e ter em conta vários fatores clínicos e analíticos do doente, incluindo:

- Níveis séricos de IgG, IgA e IgM.
- Resposta vacinal.
- Relação temporal entre infeção e início do fármaco e/ou hipogamaglobulinemia.
- Frequência, duração, agente infeccioso e severidade de infeção, incluindo histórico de hospitalização.
- Tratamento específico instituído (nomeadamente antibióticos, antivirais e/ou antifúngicos), incluindo via de administração (oral e/ou intravenosa), e eficácia do mesmo.

A Fig. 1 apresenta uma proposta de atuação na hipogamaglobulinemia secundária em doentes com esclerose múltipla sob fármacos anti-CD20.

Nota: Tendo em consideração o eventual risco trombótico associado à Ig-RT (1% - 16.9%),²⁰ recomenda-se a realização de discussão multidisciplinar, nomeadamente com a equipa de Doenças Infecciosas, e que a decisão seja partilhada

com o doente, o que assegura o adequado esclarecimento quanto aos potenciais riscos. Consideram-se como factores de risco para eventos trombóticos a idade avançada (superior a 45 anos), a existência de eventos trombóticos prévios, a presença de um estado de hipercoagulabilidade previamente conhecido e um elevado grau de incapacidade.²⁰

Esquema: Segundo a literatura, recomenda-se uma dose inicial de 0,4 g/kg a cada 3 - 4 semanas.²¹ Tipicamente, atinge-se uma concentração estável após 11 - 12 semanas (ou 4 infusões).²¹ Sugere-se a realização de uma reavaliação clínica e laboratorial com doseamento de imunoglobulinas séricas a cada 4 - 6 meses.¹⁷ Se houver normalização, sugere-se a reavaliação com uma frequência mínima anual ou mais cedo, se for clinicamente justificável (por exemplo, em caso de infeções de repetição, agentes infecciosos atípicos e/ou infeção grave). Se houver hipogamaglobulinemia persistente (IgG < 650 mg/dL) e ocorrência de infeções recorrentes e/ou graves, pode ser considerado um novo ciclo de Ig-RT e nesse caso deve ser ponderada a troca de terapêutica modificadora de doença para outra classe com menor risco de hipogamaglobulinemia.^{11,21}

CONCLUSÃO

A hipogamaglobulinemia é a alteração laboratorial mais frequentemente observada em doentes tratados com anticorpos monoclonais anti-CD20. De acordo com a literatura, níveis reduzidos de IgG encontram-se associados a um risco aumentado de infeção, o que reforça a importância da sua monitorização e de uma abordagem adequada. O presente protocolo propõe uma abordagem clínica faseada, orientando o neurologista desde as estratégias de mitigação do risco infeccioso antes do início da terapêutica, até às medidas de redução de risco durante o tratamento, incluindo, quando indicado, a terapêutica de reposição com imunoglobulinas. Desta forma, pretende-se facilitar a tomada de decisão clínica em casos de hipogamaglobulinemia secundária ao uso de anticorpos monoclonais anti-CD20, promovendo assim uma conduta sistematizada, individualizada e centrada no melhor interesse do doente.

ACKNOWLEDGMENTS

Os autores declaram que não foram utilizadas ferramentas de inteligência artificial na elaboração do artigo.

CONTRIBUTO DOS AUTORES

Todos os autores contribuíram de igual modo e aprovaram a versão final a ser publicada.

PROTEÇÃO DE PESSOAS E ANIMAIS

Os autores declaram que os procedimentos seguidos estavam de acordo com os regulamentos estabelecidos pelos responsáveis da Comissão de Investigação Clínica e Ética e de acordo com a Declaração de Helsínquia da Associação Médica Mundial atualizada em outubro de 2024.

CONFIDENCIALIDADE DOS DADOS

Os autores declaram ter seguido os protocolos do seu centro de trabalho acerca da publicação de dados.

CONFLITOS DE INTERESSE

Os autores declaram não ter conflitos de interesse relacionados com o presente trabalho.

FONTES DE FINANCIAMENTO

Este trabalho não recebeu qualquer tipo de suporte financeiro de nenhuma entidade no domínio público ou privado.

REFERÊNCIAS

1. Oksbjerg NR, Nielsen SD, Blinkenberg M, Magyari M, Sellebjerg F. Anti-CD20 antibody therapy and risk of infection in patients with demyelinating diseases. *Mult Scler Relat Disord*. 2021;52:102988.
2. Hauser SL, Bar-Or A, Comi G, Giovannoni G, Hartung HP, Hemmer B, et al. Ocrelizumab versus interferon beta-1a in relapsing multiple sclerosis. *New Engl J Med*. 2016;376:221-34.
3. Baker D, Pryce G, James LK, Marta M, Schmierer K. The ocrelizumab phase II extension trial suggests the potential to improve the risk: benefit balance in multiple sclerosis. *Mult Scler Relat Disord*. 2020;44:102279.
4. European Medicines Agency. Ocrevus EPAR Product Information. [consultado 2024 jun 17]. Disponível em: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/ocrevus>.
5. Hauser SL, Bar-Or A, Cohen JA, Comi G, Correale J, Coyle PK, et al. Ofatumumab versus teriflunomide in multiple sclerosis. *N Engl J Med*. 2020;383:546-57.
6. Montalban X, Hauser SL, Kappos L, Arnold DL, Bar-Or A, Comi G, et al. Ocrelizumab versus placebo in primary progressive multiple sclerosis. *N Engl J Med*. 2017;376:209-20.
7. Steinman L, Fox E, Hartung HP, Alvarez E, Qian P, Wray S, et al. Ublituximab versus teriflunomide in relapsing multiple sclerosis. *N Engl J Med*.

- 2022;387:704-14.
8. Sempere AP, Berenguer-Ruiz L, Borrego-Soriano I, Burgos-San Jose A, Concepcion-Aramendia L, Volar L, et al. Ocrelizumab in multiple sclerosis: a real-world study from Spain. *Front Neurol.* 2020;11:592304.
 9. Fernandez-Diaz E, Perez-Vicente JA, Villaverde-Gonzalez R, Berenguer-Ruiz L, Merlicco AC, Martinez-Navarro ML, et al. Real-world experience of ocrelizumab in multiple sclerosis in a Spanish population. *Ann Clin Transl Neurol.* 2021;8:385-94.
 10. Fernandes AA, Neves AL, Ferro D, Seabra M, Mendonça T, Soares dos Reis R, et al. Clinical and analytical monitoring of patients with multiple sclerosis on anti-CD20 therapeutics: a real-world safety profile study. *Front Neurol.* 2024;15:1500763.
 11. Alvarez E, Longbrake EE, Rammohan KW, Stankiewicz J, Hersh CM. Secondary hypogammaglobulinemia in patients with multiple sclerosis on anti-CD20 therapy: pathogenesis, risk of infection, and disease management. *Mult Scler Relat Disord.* 2023;79:105009.
 12. Otani IM, Lehman HK, Jongco AM, Tsao LR, Azar AE, Tarrant TK, et al. Practical guidance for the diagnosis and management of secondary hypogammaglobulinemia: a work group report of the AAAAI Primary Immunodeficiency and Altered Immune Response Committees. *J Allergy Clin Immunol.* 2022;149:1525-60.
 13. Jolles S, Michallet M, Agostini C, Albert MH, Edgar D, Ria R, et al. Treating secondary antibody deficiency in patients with haematological malignancy: European expert consensus. *Eur J Haematol.* 2021;106:439-49.
 14. Smith TE, Kister I. Infection mitigation strategies for multiple sclerosis patients on oral and monoclonal disease-modifying therapies. *Curr Neurol Neurosci Rep.* 2021;21:36.
 15. Zingaropoli MA, Pasculli P, Iannetta M, Perri V, Tartaglia M, Crisafulli G, et al. Infectious risk in multiple sclerosis patients treated with disease-modifying therapies: a three-year observational cohort study. *Mult Scler J Exp Transl Clin.* 2022;8:20552173211065731.
 16. Papeix C, Donze C, Lebrun-Fréney C. Infections and multiple sclerosis: recommendations from the French Multiple Sclerosis Society. *Rev Neurol.* 2021;177:980-94.
 17. Direção-Geral da Saúde. Norma 013/2024 de 19/12/2024: atualização da estratégia de vacinação pneumocócica – programa nacional de vacinação e grupos de risco. Lisboa: DGS; 2024.
 18. Hwang JP, Feld JJ, Hammond SP, Wang SH, Alston-Johnson DE, Cryer DR, et al. Hepatitis B virus screening and management for patients with cancer prior to therapy: ASCO provisional clinical opinion update. *J Clin Oncol.* 2020;38:3698-715.
 19. Associação Portuguesa de Urologia. Prevenção da infeção urinária recorrente. 2018. [consultado 2025 out 02]. Disponível em: <https://apurologia.pt/wp-content/uploads/2018/10/prev-infec-urin-recorr.pdf>.
 20. Stiehm ER. Adverse effects of human immunoglobulin therapy. *Transfus Med Rev.* 2013;27:171-8.
 21. Giralt S, Jolles S, Kerre T, Lazarus HM, Mustafa SS, Papanicolaou GA, et al. Recommendations for management of secondary antibody deficiency in multiple myeloma. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk.* 2023;23:719-32.

Tabela 1 – Plano vacinal proposto

Agente infeccioso/ infecção	Vacina	Recomendações para vacinação	Esquema de vacinação
Influenza (gripe)	Vacina sazonal (inativada)	- Antes do início da atividade do vírus na comunidade.	1 dose.
SARS-CoV-2 (COVID-19)	Vacina sazonal (Vacina mRNA)	- Preferencialmente conjuntamente com vacina da gripe sazonal (de acordo com as recomendações da DGS).	1 dose Nota: 3 meses/90 dias após a última dose e/ou 4 semanas/28 dias após infeção.
Varicela zóster (infecção primária)	Varilrix® (viva atenuada) Varivax® (viva atenuada)	Prévio a anti-CD20.	2 doses: 0 e 4 semanas.
Varicela zóster (reactivação)	Shingrix® (recombinante, inativada)	Prévio a anti-CD20. - Doentes com contacto prévio com VZV. - A considerar a partir dos 18 anos.	2 doses separadas 2 - 6 meses.
Pneumococo*	Prevenar®13 ou Vaxneuvance®15 e Pneumovax®23 (inativadas)	Prévio a anti-CD20.	- Prevenar®13/Vaxneuvance®15 seguida em 6 - 12 meses (mínimo 8 semanas) de Pneumovax®23. - Sem revacinação.
	Prevenar®20 (inativada) (preferencial)	Prévio a anti-CD20.	- Dose única ou considerar Prevenar®20 seguida em 6 - 12 meses (mínimo 8 semanas) de Pneumovax®23. - Sem revacinação.
Hepatite B	Engerix® (inativada)	Prévio a anti-CD20.	- 3 doses: 0, 1 e 6 meses. - Esquema acelerado: 0, 7 e 21 dias com 1 reforço ao fim de 1 ano.

*: No doente com antecedentes de ter realizado Pneumovax®23, deve-se esperar pelo menos 5 anos desde última administração e posteriormente dar 1 dose Prevenar®20 ou Pneumovax®23.

Nota: As decisões relativas ao momento da vacinação e ao início da terapia para a EM devem ser tomadas de forma individualizada, especialmente porque atrasar o início da terapia pode permitir a progressão da inflamação e do dano neuronal, aumentando o risco de nova atividade imagiológica e clínica.

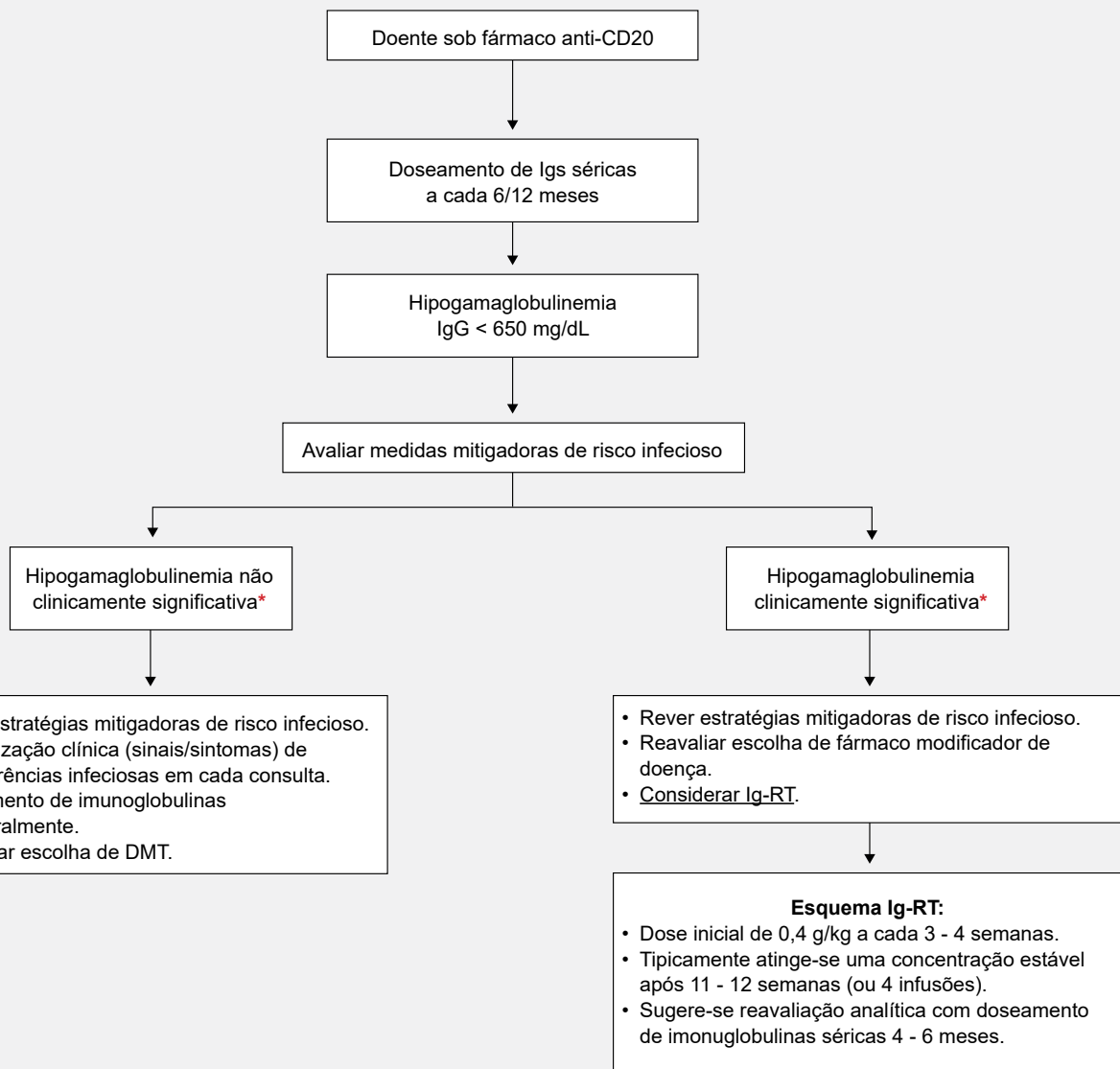


Figura 1 – Fluxograma de apoio à gestão da hipogamaglobulinemia secundária em doentes com esclerose múltipla sob fármacos anti-CD20

* Uma hipogamaglobulinemia clinicamente significativa é definida pela presença de hipogamaglobulinemia associada a uma infeção grave, persistente ou infeções recorrentes.

Infeção grave: infeção que requer tratamento anti-infeccioso (antibioterapia e/ou antivirais e/ou antifúngicos) dirigido intravenoso, hospitalização imediata ou prolongada, ou de cuidados intensivos.

Infeção recorrente: recorrência ≥ 3 num período de 12 meses, apesar de um tratamento dirigido adequado.

Infeção persistente: infeção sem melhoria clínica-analítica apesar de um tratamento anti-infeccioso adequado.

DMT: disease modifying therapy; Ig-RT: terapêutica de reposição com imunoglobulinas (Ig-RT).