

## Indicações do uso de imunoglobulina intravenosa

**Loreni C. S. Kovalhuk**

Mestre em Pediatria

Título de Especialista em Alergia-Imunologia pela ASBAI

Hospital de Clínicas UFPR; [lorenikovalhuk@hotmail.com](mailto:lorenikovalhuk@hotmail.com)

### Imunoglobulinas

As imunoglobulinas são proteínas presentes em grande concentração no plasma humano, responsáveis pela imunidade humoral com proteção do organismo contra vírus, bactérias, alérgenos, toxinas etc. São produzidas pelos plasmócitos que, por sua vez, resultam da transformação dos linfócitos B. Podem ser agrupadas em cinco famílias, ou classes, segundo suas características imunológicas e físico-químicas (tabela -1).

Tabela - 1: Características das Imunoglobulinas

CLASSE	SUBCLASSES	PESO MOLECULAR	CONCENTRAÇÃO SÉRICA	VIDA MÉDIA
IgG	IgG <sub>1</sub> IgG <sub>2</sub> IgG <sub>3</sub> IgG <sub>4</sub>	150.000	1.200 mg%	23 dias
IgM		900.000	100 mg%	5 dias
IgA	IgA <sub>1</sub> IgA <sub>2</sub>	160.000	200 mg%	6 dias
IgD		180.000	3 mg%	3 dias
IgE		200.000	0,03 mg%	2 dias

### Obtenção das imunoglobulinas humanas para uso intravenoso

As preparações de imunoglobulina humana para uso terapêutico são obtidas a partir do fracionamento industrial do plasma. O processo de fabricação inclui métodos para a eliminação e inativação de vírus, tais como precipitação com etanol e pasteurização, utilizados para eliminar o risco de transmissão de vírus que possuem envelopes, como o HIV e os vírus da hepatite B e C. Na seleção dos doadores e nos testes de unidades de bolsas de sangue e de "pools" plasmáticos, são pesquisados e devem ser negativos para HbsAg, anti-HIV-1, anti-HIV-2 e anti-HCV. Porém, infecções causadas por outros vírus (ex: Parvovírus B-19, etc) podem não ser excluídas.

As apresentações comerciais de imunoglobulinas têm como componente principal a IgG, apesar de também conterem IgM e IgA, em quantidades que variam de acordo com o fabricante. O quadro 1 resume as principais apresentações comerciais disponíveis no mercado (Fonte: Bulário eletrônico da ANVISA).

Existem dois tipos de imunoglobulinas para uso clínico: as imunoglobulinas poli-específicas e as imunoglobulinas específicas. As imunoglobulinas poli-específicas são aplicadas principalmente por via intravenosa, mas também por via intramuscular, subcutânea e intratecal.

As imunoglobulinas específicas são aquelas que possuem altos títulos de anticorpos específicos, por exemplo imunoglobulina antivariçela, antitetânica, anti-D (anti-Rho), entre outras. São produzidas a partir de plasma humano hiperimune, ou seja, com altos títulos de determinados anticorpos. Podem ser usadas por via intravenosa ou intramuscular, dependendo do tipo de produto e do fabricante.

### Indicações do uso imunoglobulina intravenosa

Imunoglobulina humana preparada para uso intravenoso (IGIV) foi originalmente desenvolvida para reposição de anticorpos em imunodeficiências, entretanto por seus efeitos

antiinflamatórios e imunomodulador, tornou-se uma alternativa terapêutica para doenças sem tratamento estabelecido. As diretrizes atuais classificam as indicações das imunoglobulinas em formais, aceitáveis, experimentais e não fundamentadas, com base em evidências científicas disponíveis na literatura médica. Nos próximos quadros estão listadas as indicações de uso de imunoglobulinas de acordo com níveis de evidência (quadros: 2 e 3)

Quadro – 2: Indicações de acordo com nível de evidência

Indicações formais
Estudos controlados, randomizados e com amostragem adequada , que demonstrem a eficácia do uso da IGIV
Reposição de imunoglobulinas em Imunodeficiências Primárias
Infecções recorrentes em pacientes pediátricos HIV positivos
Prevenção de infecções e de doença enxerto <i>versus</i> hospedeiro pós TMO
Prevenção de aneurisma de artéria coronária em pacientes com Doença de Kawasaki
Aumento da contagem de plaquetas em pacientes com púrpura trombocitopênica idiopática, para prevenir ou controlar sangramento
Síndrome de Guillain-Barré

### Imunodeficiências primárias e secundárias:

O uso de IGIV está indicado para o tratamento de pacientes com agamaglobulinemia ou com hipogamaglobulinemia e infecções recorrentes e/ou graves.

Agamaglobulinemia congênita, na maioria das vezes tem padrão de herança ligada ao X, portanto afeta pacientes do sexo masculino, há redução de todas as classes de imunoglobulinas e dos linfócitos B.

Em pacientes que recebem TMO por imunodeficiência combinada grave nem sempre há reconstituição de linfócitos B funcionais e necessitam de reposição de IGIV caso mantenham-se agamaglobulinêmicos.

Pacientes com infecções bacterianas recorrentes aliado a decréscimo na concentração de imunoglobulinas (hipogamaglobulinemia) ou falha na resposta de produção de anticorpo IgG contra antígenos vacinais sejam estes protéicos (ex.:sarampo ou rubéola), polissacarídeos (ex.:pneumococo) ou ambos, têm indicação de receber IGIV. O protótipo desta situação é a hipogamaglobulinemia comum variável, que cursa com infecções recorrentes, podendo afetar ambos os sexos, com início dos sintomas geralmente na adolescência; há redução dos níveis de imunoglobulinas com número normal ou reduzido de linfócitos B no sangue periférico.

Em pacientes com nível sérico normal de IgG total, porém com falha na produção de anticorpos específicos, como no déficit de resposta a vários antígenos polissacárides (ex.: vacina não conjugada contra pneumococo); a indicação do uso de IGIV deve estar baseada na falha grave de resposta à imunização com antígenos polissacárides e presença de infecções recorrentes sem resposta à terapêutica habitual e/ou evolução com complicações, como por exemplo otite média recorrente com supuração, pneumonia com necessidade de antibiótico endovenoso, bronquiectasia. Nestes casos, a reposição de IGIV será provisória, podendo ser interrompida no período de primavera/verão, com reavaliação da resposta imunológica 6 meses após a interrupção da reposição de IGIV.

Pacientes com deficiência de IgA, cujo critério diagnóstico é de persistência de nível sérico inferior a 7mg/dL mesmo após a idade de 4 anos, não têm indicação de receber IGIV; exceto quando a deficiência de IgA coexiste com deficiência de produção de anticorpos específicos e infecções recorrentes com complicações ou evolução para hipogamaglobulinemia comum variável. Na deficiência isolada de IgG4 não está indicada reposição de IGIV.

### Imunodeficiências secundárias:

Entre as doenças que cursam com imunodeficiência humoral secundária, a reposição de IGIV está limitada as seguintes:

1. Leucemia linfocítica crônica (LLC) de células B, com nível de IgG inferior a 500mg/dL e que apresentem infecções recorrentes
2. Crianças sintomáticas infectadas pelo HIV: reposição de IGIV para prevenção de infecções bacterianas, especialmente por pneumococo, embora apresentem com mais frequência hipergamaglobulinemia na doença não tratada
3. Prematuridade: não há dados suficientes para a administração rotineira de IGIV em neonatos de risco para infecção. Alguns estudos demonstram redução da incidência de sepsis em RN de baixo peso.

### **Prevenção de infecções e de doença enxerto *versus* hospedeiro (DECH) pós TMO**

O uso de IGIV está indicado pós TMO alogênico, para redução do risco de sepsis e de outras infecções, pneumonia intersticial de causa infecciosa ou idiopática e de doença enxerto *versus* hospedeiro (DECH).

A redução das complicações infecciosas e da DECH, se limita ao uso de IGIV nos primeiros 90 dias pós TMO. A prevenção de infecções tardias pós TMO, está restrita aos casos em que não há reconstituição da resposta humoral (LB) pós TMO.

### **Doença de Kawasaki**

A Doença de Kawasaki é uma vasculite que acomete crianças e adolescentes, compromete vasos de médio calibre e comumente cursa com aneurisma coronariano. O uso de IGIV associada à aspirina nos primeiros 10 dias previne o desenvolvimento de aneurisma de coronária.

### **Púrpura trombocitopênica idiopática (PTI)**

A administração de IGIV está indicada apenas nas formas graves ou refratárias de PTI.

### **Síndrome de Guillain-Barré (GBS)**

Poliradiculopatia caracterizada por fraqueza motora progressiva, resultante da destruição imunológica da bainha de mielina ou células de Schwann do sistema nervoso periférico, comumente tratada com corticóides, plasmaferese e IGIV. O uso de IGIV se mostrou equivalente à plasmaferese, sendo também mais acessível e seguro, particularmente em pacientes pediátricos.

### **Considerações sobre dose, intervalo e via de administração:**

A dose inicial varia de 400 a 600mg/kg, administrada a cada 3 a 4 semanas, objetivando a manutenção do nível sérico  $\geq 500\text{mg/dL}$  de IgG. A velocidade de infusão na primeira aplicação da imunoglobulina deve ser lenta, numa taxa de 0,01-0,02 mL/Kg/minuto por 30'. Se bem tolerada aumentar gradativamente para 0,04 mL/Kg/minuto, até o máximo de 3mL/minuto para o restante da infusão. Entretanto, uma velocidade superior a 0,04 mL/Kg/min pode causar queda na pressão arterial. O primeiro controle de nível sérico pré-infusão pode ser feito antes da quarta infusão e depois a cada 6 meses, exceto se houver recorrência de infecções.

Em todos os pacientes, a administração de IGIV requer:

1. Pré-aquecer a IG em banho maria até a temperatura ambiente ou corpórea
2. Desprezar se a solução reconstituída estiver turva ou com depósitos
3. Hidratação adequada antes do início da infusão de IGIV
4. Monitoração da diurese
5. Monitoração dos níveis de creatinina sérica
6. Evitar o emprego de diuréticos que inibem a reabsorção de sódio e cloreto
7. Registrar o nome e o número do lote do produto a cada infusão

Quadro – 4: Resumo das recomendações para uso das imunoglobulinas

Indicação	Dose	Frequência de aplicação	Observação
Reposição em IDP	400 – 600 mg/kg	Cada 3 – 4 semanas	Manutenção IgG $\geq$ 500mg/dL
ID secundária	300 – 400 mg/kg	Cada 3 – 4 semanas	Manutenção IgG $\geq$ 500mg/dL
Crianças com SIDA	200 – 400 mg/kg	Cada 2 – 4 semanas	
Prevenção de infecções e da DECH em TMO alogênico	200 – 400mg/kg	Semanal por até 3m após TMO	Iniciar 1 semana antes do transplante
Doença de Kawasaki	2g/kg	Dose única	
PTI	400mg a 1g/kg	2 - 5 dias	
GBS	400mg/kg	3 – 7 dias	

### Efeitos colaterais das imunoglobulinas

As imunoglobulinas poli-específicas são produtos relativamente seguros, sobretudo em relação à transmissão de vírus. Reações adversas graves são raras caso as recomendações sobre posologia, indicações, uso e contra-indicações sejam seguidas.

As reações adversas observadas mais freqüentemente nos estudos clínicos são febre (4%), calafrios (3%), náuseas (1,5%) e dores de cabeça (1,5%). Outras reações adversas moderadas podem ocorrer, como artralgia, dores lombares leves, salivação aumentada, sonolência, sensação de frio, eritema palmar, rubor, hipotensão ou hipertensão moderadas, palpitação, tosse seca, taquipnéia e vômitos. Alguns pacientes podem apresentar cefaléia intensa, meningismo, fotofobia, vômitos e febre por meningite asséptica após IGIV, associada à eosinofilia, pleocitose, aumento de eosinófilos e de IgG no LCR. O início dos sintomas pode variar de muitas horas a alguns dias após a administração.

Após a 2ª ou 3ª infusão com a mesma apresentação comercial, é menor a probabilidade de reações adversas. Redução da taxa de infusão por 15 a 30 minutos ou interrupção temporária da administração, até o desaparecimento dos sintomas, geralmente é suficiente para contornar estes efeitos. A velocidade de infusão pode então ser cautelosamente aumentada até a metade da velocidade alcançada quando a reação ocorreu.

Reações adversas podem ocorrer com mais frequência:

1. Taxa de infusão elevada
2. Na primeira infusão de imunoglobulina ou quando há um intervalo grande desde a última infusão
3. Pacientes com infecção bacteriana recente
4. Mudança de apresentação comercial
5. Pacientes com agamaglobulinemia ou hipogamaglobulinemia com ou sem deficiência de IgA
6. Reações de hipersensibilidade grave (choque anafilático) são raras, podem ocorrer pela presença de anticorpos anti-IgA
7. Reações mais graves, tendem a ocorrer precocemente (nos primeiros 30 minutos após o início da aplicação)

Precauções para evitar potenciais complicações:

1. Manter o paciente em observação até 20 minutos após a administração
2. Monitorar sintomas durante todo o período de infusão, particularmente nos casos de troca de apresentação comercial ou quando houver um longo intervalo entre doses, nestes casos observar o paciente por 1h após a infusão
3. Considerar o conteúdo de glicose na solução de IGIV, em casos de diabetes latente, quando pode ocorrer glicosúria transitória
4. Fatores de risco para falência renal: insuficiência renal pré-existente, diabetes mellitus, hipovolemia, obesidade, uso concomitante de medicamentos nefrotóxicos ou idade superior a 65 anos
5. Doses altas de imunoglobulina podem aumentar a viscosidade do plasma, principalmente nos casos de hiperviscosidade pré-existente (por exemplo:

hipergamaglobulinemia, hiperfibrinogenemia, anemia falciforme) e/ou doença vascular oclusiva, quando podem ocorrer isquemia transitória ou complicações tromboembólicas

As medicações que podem ser empregadas no manejo das reações adversas incluem os antihistamínicos, corticosteróides, adrenalina e expansão do volume intravenoso. Para prevenção de reações pode-se usar paracetamol, AAS ou ibuprofeno.

Leitura recomendada:

1. [www.imunopediatria.org.br](http://www.imunopediatria.org.br)
2. [www.anvisa.gov.br](http://www.anvisa.gov.br): Consulta Pública nº 36, de 20 de maio de 2004: Diretrizes para transfusão de imunoglobulinas
3. Orange JS et al, Use of intravenous immunoglobulin in human disease: A review of evidence by members of the Primary Immunodeficiency Committee of the American Academy of Allergy, Asthma and Immunology J Allergy Clin Immunol 2006; 117: S525-53

Quadro 1 – Características das formulações de IGIV

Produto	Formulação	Apresentação	Composição	Excipiente	Uso	Armazenagem	Origem
Blaumuno (Blausiegel)	Liofilizado	0,6; 3,0; 9,0g		Glicose Cloreto de sódio	IV	2º a 8º C	CLB - Centrallaboratary of the Netherlands Amsterdã - Holanda
Endobulin (Immuno)	Liofilizado	0,5; 1,0; 2,5; 5 e 10g	Proteína total: 55mg IgG: 50mg IgG1:50-80%, IgG2:20-50%, IgG3:<0,5%, IgG4:1-3% IgA: 0,1%p/v (máx)	Glicose 50 mg NaCl 3 mg Polietilenoglicol <5 mg		2º a 8º C	Immuno Produtos Biológico e Químicos Itada. BAXTER AG, Viena, Áustria
Imunoglobulin® (Blausiegel)	Solução injetável	0,5 g; 1,0 g; 2,5 g; 3,0g; 5,0 g; e 10 g		Maltose 100mg/mL	IV	2º a 8º C	Greencross Plasma Derivatives - Coreia
Imunoglobulin® (Blausiegel)	Liofilizado	0,5 g; 1,0 g; 2,5 g e 5,0 g		Albumina humana, glicose e cloreto de sódio	IV	2º a 8º C	Greencross Plasma Derivatives - Coreia
Imunoglobulina humana normal (Blausiegel)	Liofilizado	0,6 g; 3,0 g; 6,0g e 9,0 g		Glicina, cloreto de sódio e sacarose	IM	2º a 8º C	Finnish Red Cross Helsinki - Finlândia
Imunoglobulina humana normal - I.M. (Meizler)	Solução injetável	250mg/2mL e 750mg/5mL		NaCl: 0,06mg/g Glicina: 0,04mg/g Acetato de Sódio: 0,01mg/g	IM	2º a 8º C	BPL - Bio Products Laboratory Dagger Lane, Elstree - Reino Unido
Intraglobin® F (Marcos Pedrilson Produtos Hospitalares Ltda)	Solução injetável	Frasco ampola 20 mL e 10 mL Frascos de 50 mL , 100 mL e 200 mL	Proteína:50mg/mL (Ig≥95%:IgG1:62%, IgG2:34%, IgG3:0,5%, IgG4:3,5%) IgA≤2,5mg	Glicose 25mg Cloreto de sódio: 78µmol	IV	2º a 8º C	Biotest Pharma GmbH Rep. Federal da Alemanha
Octagam (Octapharma Brasil Ltda)	Solução injetável	1g; 2,5g; 5g e 10g	Proteína:50mg/mL IgG: 95%; IgG1:60%,IgG2:32%, IgG3:7%, IgG4:1% IgA: 100g/mL	Maltose 100mg/mL	IV	2º a 25°C (embalagem original)	Octapharma S.A. França
Pentaglobin® (Marcos Pedrilson Produtos Hospitalares Ltda)	Solução injetável	Ampolas: 10mL, 20mL Frascos: 50mL, 100mL	Proteína:50mg/mL (Ig≥95%:IgG:38mg; IgG1:63%,IgG2:26%, IgG3:4%, IgG4:7%) IgA≤6mg; IgM:6mg	Glicose 27,5mg; Cloreto de sódio: 78µmol	IV	2º a 8º C	Biotest Pharma GmbH Rep. Federal da Alemanha
Sandoflobulina® (Meizler Comércio Internacional S/A)	Liofilizado	1,0g, 3,0g, 6,0g e 12,0g	IgG: 96% (90% nas formas monoméricas ou diméricas); albumina, pequena quantidade de polímeros de IgG traços de IgA e IgM; Subclasses de IgG ≈ plasma humano	Sacarose: 1,67g/g de IgG Cloreto de sódio: 0,02g/g de proteína	IV	< 25°C (embalagem original)	ZLB - Bioplasma AG Suíça
Vigam®-Liquid (Meizler Comércio Internacional S/A)	Solução injetável	1,0g; 2,5g; e 5,0g	Imunoglobulina: 50mg/mL	Albumina: 20mg Sacarose: 24mg Glicina: 5mg Acetato de Na: 3mg n-Octanoato de Na:0,5mg	IV	2º a 8º C	BPL - Bio Products Laboratory Dagger Lane, Elstree - Reino Unido

Fonte: Bulário eletrônico da ANVISA

Quadro – 3: Indicações de acordo com nível de evidência (continuação)

Indicações Aceitáveis	Indicações Experimentais	Indicações não fundamentadas
Trabalhos controlados, randomizados, mas com amostragem pequena Trabalhos não controlados, não randomizados ou trabalhos observacionais, mas com amostragem maior Indicação de IGIV: 1.Quando não houver outra terapia eficaz 2.Terapêutica adjuvante, em situações clínicas graves	Relatos esporádicos de casos ou Estudos de pequeno porte com efeito benéfico ou quando resultados dos estudos controlados forem contraditórios Doenças graves sem tratamento disponível em que a IGIV poderia teoricamente ser benéfica	Estudos controlados não demonstram nenhum efeito positivo
Polirradiculoneuropatias desmielinizantes crônicas	Prevenção de abortos recorrentes	Autismo
Miastenia Gravis	Asma brônquica	Anemia aplástica
Dermato/polimiosite	Inibidor adquirido de fator VIII	Anemia de Diamond-Blackfan
Doença do Neurônio Motor	Inibidor adquirido de fator de von Willebrand	SIDA em adultos
Esclerose múltipla	Anemia Hemolítica Auto-imune	Infecção por rotavirus e enterocolite necrotizante em RN
Vasculites ANCA-positivas	Neutropenia Auto-imune	Síndrome da fadiga crônica
Retinopatia de Birdshot	Lupus eritematoso sistêmico	Fibrose cística
Aplasia de medula óssea por Parvovirus B19	Rejeição de transplante renal e de órgãos sólidos	
Púrpura pós-transfusional	Epilepsia pediátrica intratável	
Doença Inflamatória intestinal	Dengue Hemorrágica	
Sepsis	Doença de Behçet	
Síndrome da pessoa rígida	Artrite reumatóide juvenil grave	
Oftalmopatia de Graves	Doença Hemolítica Peri-Natal	
Polineuropatia diabética	Prevenção de infecções em recém-nascidos	