



Agência Nacional de Vigilância Sanitária

www.anvisa.gov.br

Consulta Pública nº 36, de 20 de maio de 2004.  
D.O.U de 21/05/2004

A Diretoria Colegiada da Agência Nacional de Vigilância Sanitária, no uso da atribuição que lhe confere o art. 11, inciso IV, do Regulamento da ANVISA aprovado pelo Decreto nº 3.029, de 16 de abril de 1999, c/c com o art. 111, inciso I, alínea "e" do Regimento Interno aprovado pela Portaria nº 593, de 25 de agosto de 2000, republicada no DOU de 22 de dezembro de 2000, em reunião realizada em 17 de maio de 2004,

adota a seguinte Consulta Pública e eu, Diretor-Presidente, determino a sua publicação:

Art. 1º Fica aberto, a contar da data de publicação desta Consulta Pública, o prazo de 30 (trinta) dias para que sejam apresentadas críticas e sugestões relativas à proposta de Resolução que aprova as Diretrizes para o Uso de Imunoglobulinas, em anexo.

Art. 2º O texto da proposta de Resolução, de que trata o art. 1º estará disponível na íntegra, durante o período de consulta, no endereço eletrônico [www.anvisa.gov.br](http://www.anvisa.gov.br) e as sugestões deverão ser encaminhadas por escrito para o seguinte endereço: Agência Nacional de Vigilância Sanitária/Gerência-Geral de Sangue, outros Tecidos, Células e Órgãos, SEPN 515, Bloco "B" Ed. Ômega, Asa Norte, Brasília-DF, CEP 70.770.502, por Fax: (61) 448-1355 ou E-mail: [sangue@anvisa.gov.br](mailto:sangue@anvisa.gov.br).

Art. 3º Findo o prazo estipulado no Art. 1º, a Agência Nacional de Vigilância Sanitária articular-se-á com os órgãos e entidades envolvidos e aqueles que tenham manifestado interesse na matéria, para que indiquem representantes nas discussões posteriores, visando a consolidação do texto final.

CLAUDIO MAIEROVITCH PESSANHA HENRIQUES

Resolução da Diretoria Colegiada - RDC nº , de de de.....

*A Diretoria Colegiada da Agência Nacional de Vigilância Sanitária no uso de sua atribuição que lhe confere o art. 11, inciso IV, do Regulamento da ANVISA aprovado pelo Decreto 3.029, de 16 de abril de 1999, c/c o art. 111, inciso I, alínea "b", §1º do Regimento Interno aprovado pela Portaria nº 593, de 25 de agosto de 2000, republicada no DOU de 22 de dezembro de 2000, em reunião realizada em de de 2004,*

adota a seguinte Resolução da Diretoria Colegiada e eu, Diretor-Presidente determino a sua publicação:

Art. 1º Aprovar as Diretrizes para o Uso de Imunoglobulinas.

Art. 2º Esta Resolução entra em vigor na data de sua publicação.

CLAUDIO MAIEROVITCH PESSANHA HENRIQUES

ANEXO

DIRETRIZES PARA A TRANSFUSÃO DE IMUNOGLOBULINAS

## 1. DEFINIÇÃO

As imunoglobulinas são proteínas presentes em grande concentração no plasma humano. São os vetores da imunidade humoral, tendo como função precípua unir-se aos antígenos estranhos ao indivíduo, de modo a neutralizá-los. Garantem, portanto, a proteção do organismo contra vírus, bactérias, alérgenos, toxinas etc.

As imunoglobulinas são constituídas por milhares de moléculas de espécies diferentes, existindo tantas moléculas de imunoglobulinas quantos anticorpos específicos. São produzidas pelos plasmócitos que, por sua vez, resultam da transformação dos linfócitos B.

Esta enorme diversidade de moléculas de imunoglobulinas pode ser agrupada em cinco famílias, ou classes, segundo suas características imunológicas e físico-químicas: as imunoglobulinas A, D, E, G e M (IgA, IgD, IgE, IgG e IgM).

As imunoglobulinas, independentemente da sua classe, possuem uma estrutura composta por duas cadeias polipeptídicas pesadas, cujo peso molecular pode variar de 50 a 70.000 Daltons, e duas cadeias polipeptídicas leves, do tipo Kappa e Lambda (peso molecular em torno de 23.000 Daltons).

As cadeias leves e pesadas possuem uma parte variável, que corresponde à especificidade da atividade anticorpo-gênica da molécula, e uma parte constante. A parte constante das cadeias pesadas define a classe da imunoglobulina.

O quadro I resume as principais características das cinco classes de Imunoglobulina:

Quadro I: Características das Imunoglobulinas

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

## 2. 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 plasma que se destina à indústria de fracionamento pode ser colhido por aférese ou ser proveniente de uma doação de sangue total. Neste último caso, o plasma é excedente do uso terapêutico.

Existem dois tipos de imunoglobulinas para uso clínico: as imunoglobulinas poli-específicas e as imunoglobulinas específicas. As imunoglobulinas poli-específicas, são utilizadas por via intravenosa, embora haja relatos de utilização por via subcutânea, intratecal, oral e até intra-auricular. Estão disponíveis para uso em apresentações de 500 mg, 1g, 2,5g, 5g, 6g e 10g, e têm como componente principal as IgG, apesar de também conterem IgM e IgA, em quantidades que variam de acordo com o fabricante.

As imunoglobulinas específicas são aquelas que possuem altos títulos de anticorpos específicos – por exemplo, anti-hepatite B ou antitétano. 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.

As diretrizes para uso das imunoglobulinas específicas estão além do escopo das presentes recomendações.

O quadro II mostra as principais imunoglobulinas específicas disponíveis no mercado brasileiro e mundial.

Quadro II: Imunoglobulinas Específicas

### TIPO DE IMUNOGLOBULINA

Imunoglobulina anti-hepatite A  
 Imunoglobulina anti-sarampo  
 Imunoglobulina anti-caxumba  
 Imunoglobulina anti-rubéola  
 Imunoglobulina anti-hepatite B  
 Imunoglobulina antivaricela  
 Imunoglobulina antidifteria

Imunoglobulina antitétano  
Imunoglobulina anti-CMV  
Imunoglobulina anti-D (anti-Rh<sub>0</sub>)  
Imunoglobulina anti-rábica

---

### 3. MECANISMO DE AÇÃO DAS IMUNOGLOBULINAS

De um modo geral, as imunoglobulinas são eficazes no tratamento de doenças auto-imunes e como agente profilático ou protetor contra vírus e bactérias.

Diversos mecanismos de ação têm sido propostos para explicar estas ações<sup>1</sup>.

Alguns destes efeitos são de curto prazo, enquanto outros são de longa duração. Entre os efeitos de curto prazo, devem ser mencionados:

- \* Interações dependentes do fragmento Fc
  - Inibição das lesões mediadas pelo complemento
  - Bloqueio da captura do FcR pelas células do sistema retículo-endotelial
  - Alteração da função das células NK
- \* Interações dependentes das regiões F(ab')<sub>2</sub> ou da região V
  - Formação de dímeros idiotipo-anti-idiotipo
  - Neutralização de auto-anticorpos, evitando sua ligação com os antígenos
  - Estimulação da produção de anticorpos anti-idiotipo
  - *Downregulation* da produção de auto-anticorpos
  - Neutralização/remoção de superantígenos
- \* Mecanismos dependentes dos fragmentos Fc e F(ab')<sub>2</sub>
  - Solubilização dos imunocomplexos
  - Diminuição no número de imunocomplexos circulantes

- \* Imuno-regulação
  - Modulação da síntese e liberação das citocinas
  - Diminuição da ativação das células endoteliais e da expressão das moléculas de adesão
  - Diminuição da proliferação linfocitária
  - Aumento da função e do número das células NK

\* Aumento do catabolismo das IgG

Entre os efeitos de longa duração, estão:

- \* Neutralização passiva dos auto-anticorpos
- \* *Downregulation* da função das células B e supressão da síntese de auto-anticorpos
- \* Indução de resposta anti-idiotípica específica
- \* Seleção do repertório das células T
- \* Alteração na produção de citocinas e de antagonistas das citocinas
- \* Diminuição na ativação das células endoteliais e das moléculas de expressão
- \* Interação com os antígenos celulares de superfície

### 4. INDICAÇÕES PARA O USO DE IMUNOGLOBULINAS POLI-ESPECÍFICAS

As imunoglobulinas têm sido usadas em uma imensa variedade de doenças, sendo hoje o produto que direciona a indústria de hemoderivados. Há relatos de utilização das imunoglobulinas poli-específicas em mais de 90 diferentes situações médicas<sup>2</sup>.

Seu consumo em países da América do Norte e da Europa Ocidental tem apresentado um crescimento exponencial nos últimos dez anos. Nos Estados Unidos, por exemplo, o consumo anual, em 1996, de imunoglobulina, situava-se na faixa de 6,14 Kg por 100.000 habitantes por ano<sup>3</sup>. Na Austrália, no Canadá e na Alemanha, este consumo era de 3,4 Kg/100.000 habitantes por ano – e desde então, o consumo vem aumentando cerca de 15% ao ano<sup>4</sup>.

No Brasil, estima-se que o consumo anual de imunoglobulinas se situe em torno de 500 Kg a 1 tonelada, o que equivale a 0,3 a 0,6 Kg/100.000 habitantes por ano.

Para fazer frente a uma demanda similar à inglesa (considerada a mais baixa da Europa Ocidental)<sup>3</sup>, e que é de 1,5 Kg/100.000 habitantes por ano, o Brasil necessitaria processar pelo menos 600.000 litros de plasma, quantidade muito acima à oferta de plasma excedente de qualidade industrial do país. Desta forma, o Brasil

continua a precisar da importação deste hemoderivado, tendo por isto que pagar os crescentes preços do mercado internacional de imunoglobulinas (entre 40 e 70 dólares por grama).

Por isto, o estabelecimento de diretrizes oficiais que determinem as indicações formais, as indicações aceitáveis e aquelas não fundamentadas das imunoglobulinas são muito importantes, para ajudar na ordenação da demanda de um produto de alto custo e produção limitada, em todo o mundo, pela escassez de matéria-prima. A elaboração de *guidelines* para o uso de imunoglobulinas tem sido proposta pela maioria dos países industrializados, como forma de disciplinar o consumo.

A Agência Européia do Medicamento (EMEA) e o FDA americano reconhecem, apenas, algumas poucas situações como indicações absolutas para a utilização das imunoglobulinas<sup>5,6</sup>. Estas restrições, porém, não têm impedido o chamado uso *off-label* das imunoglobulinas, que não pára de crescer. Para além das *guidelines* "oficiais", muitas associações médicas, sociedades de especialistas e grupos de experts têm emitido suas próprias recomendações para a utilização das imunoglobulinas.

As presentes diretrizes classificam as indicações das imunoglobulinas em formais, experimentais, aceitáveis e não fundamentadas. Para o enquadramento das indicações dentro destas quatro categorias, foram utilizadas as evidências científicas disponíveis na literatura médica.

As indicações formais são aquelas baseadas em evidências científicas decorrentes de estudos controlados, randomizados e com amostragem adequada, que demonstrem a eficácia das imunoglobulinas. As imunoglobulinas se constituem, neste caso, no tratamento de escolha da doença ou, pelo menos, no tratamento de segunda intenção, quando a abordagem clássica se mostra ineficaz.

As indicações aceitáveis seriam aquelas resultantes de trabalhos controlados e randomizados, mas com pequenas amostragens que mostrem que o tratamento com as imunoglobulinas produz resultados positivos. Indicações aceitáveis também podem resultar de trabalhos não controlados ou não randomizados ou, ainda, trabalhos observacionais, mas com grande amostragem, ou trabalhos abertos realizados em diversos centros diferentes e que apresentem resultados concordantes. Nestas indicações, as imunoglobulinas podem ser o tratamento de escolha, quando não houver outras terapias eficazes, ou ser uma terapêutica adjuvante, em situações clínicas graves.

As indicações experimentais seriam as que podem ser propostas a partir de relatos esporádicos de casos ou a partir de estudos de pequeno porte, que sugerem um efeito benéfico deste hemoderivado ou, ainda, quando os resultados dos estudos controlados forem contraditórios. Indicações experimentais seriam, também, algumas doenças graves, para as quais não há outros tratamentos disponíveis e em que as imunoglobulinas podem trazer um benefício potencial, ao menos, teoricamente.

Finalmente, as indicações não fundamentadas seriam aquelas situações clínicas para quais os estudos controlados mostram que as imunoglobulinas não têm nenhum efeito positivo.

## 4.1 INDICAÇÕES FORMAIS

### 4.1.1 TERAPIA DE REPOSIÇÃO

A primeira e mais bem estabelecida das indicações para o uso de imunoglobulina é a terapia de reposição em pacientes portadores de síndromes de imunodeficiência primária, tais como a hipo ou a agamaglobulinemia congênitas, a imunodeficiência congênita severa e combinada (SCID), a imunodeficiência variável comum e a síndrome de Wiskott Aldrich.

Estes pacientes apresentam uma ausência ou grande diminuição nos níveis séricos de imunoglobulinas, ficando assim muito susceptíveis a infecções. A terapia de reposição com imunoglobulina corrige o problema, e previne a susceptibilidade às infecções. Diversos estudos comprovaram a eficácia e a inocuidade desta abordagem, que se tornou o *gold standard* para estas situações clínicas<sup>7,8,9</sup>.

A terapia de reposição também pode estar indicada no mieloma ou na leucemia linfocítica crônica com hipogamaglobulinemia secundária grave e infecções recorrentes<sup>10,11</sup>.

Em todas estas doenças a dose a ser administrada varia de 300 a 400 mg/Kg de peso, aplicada uma vez por mês.

### 4.1.2 INFECÇÃO RECORRENTES EM CRIANÇAS COM AIDS

Uma indicação bastante clara para o uso das imunoglobulinas ocorre em crianças com AIDS e que apresentam infecções de repetição. O clássico estudo controlado, randomizado e duplo cego (imunoglobulinas X placebo), posteriormente complementado por estudos com *cross over*, promovido pelo National Institute of Health dos Estados Unidos, e publicados em 1992, 1993 e 1994<sup>12, 13, 14</sup>, demonstrou que a frequência de infecções virais e bacterianas e a taxa de hospitalização eram significativamente menores no grupo que recebia a imunoglobulina profilaticamente.

Um outro estudo controlado, randomizado e duplo cego, publicado em 1994<sup>15</sup>, também demonstrou que as imunoglobulinas reduziam a frequência de infecções bacterianas graves, embora com a ressalva de que os efeitos da imunoglobulina não fossem significativos nas crianças que recebiam sulfas (trimetoprim + sulfametoxazol) profilaticamente.

A dose neste caso varia de 200 a 400 mg/Kg de peso, administrada a cada duas a quatro semanas.

O uso das imunoglobulinas, com a mesma finalidade, em adultos com AIDS, não é sustentado por evidências; ao contrário, os estudos já publicados mostram que a imunoglobulina não é eficaz neste contexto<sup>16, 17</sup>. Esta indicação deve, portanto, ser considerada como não fundamentada.

#### 4.1.3 - PREVENÇÃO DA DOENÇA DO ENXERTO CONTRA HOSPEDEIRO E DEINFECÇÕES EM PACIENTES SUBMETIDOS A TRANSPLANTES DE MEDULA ÓSSEA

Há diversos estudos que demonstram que o uso de imunoglobulinas poli-específicas em pacientes submetidos a transplante de medula óssea alogênico reduz a frequência e a gravidade das infecções por CMV e das septicemias, além de diminuir a intensidade da Doença do Enxerto Contra Hospedeiro (DECH). Esta indicação

é hoje considerada uma das indicações formais para o uso das imunoglobulinas, tanto na Europa quanto nos Estados Unidos<sup>18</sup>.

Um estudo controlado e randomizado de grande porte –incluiu 382 pacientes–, publicado pelo grupo de TMO de Seattle, nos EUA, mostrou que a utilização das imunoglobulinas reduzia de modo significativo o aparecimento de infecções pelo CMV, de pneumonia intersticial, de DECH e de infecções pós-TMO alogênico e HLA-compatível, além de reduzir a mortalidade relacionada ao transplante<sup>19</sup>. Estes resultados eram observados com o uso das imunoglobulinas nos primeiros 90 dias, pós-TMO.

Uma análise dos resultados obtidos com as imunoglobulinas administradas entre o dia 90 e dia 360, pós-transplante, mostrou que a infusão das imunoglobulinas neste período não afetava a taxa de complicações tardias, a não ser nos pacientes que apresentavam hipogamaglobulinemia<sup>20</sup>. Estes resultados levaram o Center for Disease Control, dos Estados Unidos, a incluírem as imunoglobulinas no esquema de profilaxia de infecções em pacientes submetidos a transplantes de medula óssea recomendado pelo órgão<sup>21</sup>. A posologia mais adotada é de 200-400 mg uma vez por semana, por até 3 meses. Os dados disponíveis não demonstram nenhuma vantagem na continuação da terapia com imunoglobulinas, após o nonagésimo dia pós-transplante.

#### 4.1.4 DOENÇA DE KAWASAKI

A Doença de Kawasaki é uma vasculite que acomete crianças e adolescentes e que tem, como grande complicação, o surgimento de aneurismas coronarianos.

O uso de imunoglobulinas, sempre associadas à aspirina, produz uma resposta clínica – desaparecimento da febre – e previne a formação dos aneurismas em uma grande proporção de casos. Esta conclusão foi obtida em 1986, a partir do estudo de Newburger e col.<sup>22</sup>, que testou, em 154 crianças com a doença, a eficácia das imunoglobulinas associadas à aspirina, comparando-a com a da aspirina isolada. Os resultados deste estudo randomizado e controlado foram extraordinariamente superiores no grupo que recebia imunoglobulinas (frequência de 18% de aneurismas no grupo que recebia apenas aspirina, versus 4% no grupo que recebia imunoglobulinas).

Desde então, as imunoglobulinas passaram a ser consideradas a forma mais adequada de tratamento da Doença de Kawasaki, o que tem sido confirmado em diversos outros estudos, e em uma grande meta-análise feita pelo grupo Cochrane<sup>23</sup>, que concluiu que o uso precoce das imunoglobulinas –até 10 dias depois do início dos sintomas – diminui drasticamente a frequência de aparecimento de aneurismas, mesmo naqueles pacientes que já apresentavam algum aneurisma ao iniciar o tratamento.

Um outro estudo feito pelo grupo de Newburger e col.<sup>24</sup> mostrou que doses mais elevadas (2g/Kg em dose única) eram superiores às doses de 400 mg/Kg de peso, durante 5 dias.

A Doença de Kawasaki inclui-se, portanto, nas indicações formais de imunoglobulinas, e o esquema posológico mais recomendado é o emprego de 2g/Kg de peso, em dose única.

#### 4.1.5 PÚRPURA TROMBOCITOPÊNICA IDIOPÁTICA (PTI)

As imunoglobulinas são um dos dois tratamentos clássicos para o tratamento de um episódio agudo de PTI. O outro tratamento são os corticosteróides.

As imunoglobulinas começaram a ser utilizadas como tratamento para as PTI em 1981, depois da publicação de uma série de treze pacientes que receberam altas doses de imunoglobulina poli-específica, e que apresentaram, em 100% dos casos, uma rápida resposta, medida pelo aumento na contagem de plaquetas<sup>25</sup>. Esta resposta rápida nem sempre era mantida, sobretudo nos pacientes que apresentavam PTI crônica.

Este relato inicial foi seguido por diversos outros estudos, que confirmavam a eficácia das imunoglobulinas nesta situação clínica. O estudo randomizado (corticosteróide oral versus imunoglobulina), multicêntrico e controlado, publicado por Imbach e col., e que incluiu 108 crianças, mostrou que as imunoglobulinas eram um tratamento tão eficaz quanto os corticosteróides, e isento de efeitos colaterais graves<sup>26</sup>. As imunoglobulinas eram superiores aos corticóides nos pacientes que não respondiam bem ao tratamento inicial e precisavam continuar o tratamento por mais tempo.

O estudo de Blachette e col.<sup>27</sup> em 53 crianças com PTI aguda mostrou que as imunoglobulinas eram tão eficazes quanto os corticóides na correção da trombocitopenia, porém induziam uma resposta mais rápida.

Um recente estudo multicêntrico francês, randomizado e controlado comparou as imunoglobulinas com a metilprednisolona em altas doses, em 232 adultos com PTI virgem de tratamento<sup>28</sup>. Os resultados mostraram que as imunoglobulinas eram mais eficazes ( $p=0,02$ ) que a metilprednisolona na produção de uma resposta, a curto prazo.

Persiste muito debate na literatura médica, que foi bem resumido em recente recomendação da Sociedade Americana de Hematologia para o manuseio da PTI, acerca da utilização das imunoglobulinas como terapia de primeira ou de segunda escolha nas PTI<sup>29</sup>. Os dados atualmente disponíveis indicam a eficácia de ambos, embora as imunoglobulinas induzam respostas mais rápidas. O custo das imunoglobulinas é muito maior do que o dos corticóides, mas a frequência de efeitos colaterais é bem menor. A maioria dos pacientes inicialmente tratados com imunoglobulinas necessita de complementação do tratamento, com corticóides ou com doses repetidas de imunoglobulinas.

Resultados igualmente bons têm sido obtidos no tratamento da PTI associada ao HIV, com a vantagem adicional de que os efeitos colaterais, sobretudo no que se refere à predisposição às infecções, são bem inferiores aos observados com os corticosteróides.

Este conjunto de evidências é suficiente para incluir a PTI como indicação formal de imunoglobulinas, como tratamento de primeira ou de segunda intenção. Recomenda-se a realização de trabalhos multicêntricos para estudar o impacto, em termos de fármaco-economia, de cada uma destas duas opções (imunoglobulinas versus corticóides).

A PTI dos pacientes portadores de AIDS também responde muito bem às imunoglobulinas, sendo também uma boa indicação para este hemoderivado<sup>30, 31</sup>.

A dose recomendada varia de 800 mg a 1g/Kg de peso, que pode ser repetida 2 a 3 dias depois, a 400 mg/Kg de peso durante 2 a 5 dias.

#### 4.1.6 SÍNDROME DE GUILLAIN BARRÉ

Há duas opções de tratamento para a síndrome de Guillain Barré: as plasmaféreses e as imunoglobulinas. Por muito tempo, as aféreses foram o tratamento de primeira intenção; nos últimos anos, as imunoglobulinas vieram ganhando terreno, pelo fato de sua utilização ser muito mais simples que a realização de uma série de aféreses.

Alguns estudos randomizados e controlados mostraram que as imunoglobulinas são tão ou mais eficazes quanto as trocas plasmáticas na síndrome de Guillain Barré.

O estudo controlado e randomizado feito por Van der Meche <sup>32</sup>, que incluiu 150 pacientes, comparou imunoglobulinas com plasmaféreses, e concluiu que a resposta no grupo das imunoglobulinas era 34% superior ao do grupo das plasmaféreses.

Dois outros estudos controlados, feitos por Brill <sup>33</sup> e pelo grupo de estudo das imunoglobulinas na Síndrome de Guillain Barré (PSGBS) <sup>34</sup>, mostraram que as imunoglobulinas e a plasmaférese têm eficácia semelhante na síndrome de Guillain Barré. Uma meta-análise do grupo Cochrane <sup>35</sup> chegou a conclusões semelhantes às destes dois estudos.

Todos estes dados demonstram que as imunoglobulinas são uma boa opção terapêutica para a síndrome de Guillain Barré, e pode ser incluída na categoria das indicações formais. Não há dados convincentes que demonstrem a superioridade das imunoglobulinas sobre as plasmaféreses; a escolha deve levar em conta fatores como a facilidade de realização das aféreses e a disponibilidade das imunoglobulinas. As imunoglobulinas têm um custo um pouco mais elevado, mas é um tratamento de realização bem mais simples.

As doses geralmente utilizadas são de 400 mg/Kg de peso, por 3 a 7 dias.

#### 4.1.7 TROMBOCITOPENIA NEONATAL ALO-IMUNE

A trombocitopenia neonatal alo-imune é uma doença pouco freqüente, que acomete 1 em cada 2.000 recém-nascidos. A criança afetada apresenta graus variáveis de trombocitopenia, devido à passagem transplacentária de anticorpos produzidos pela mãe e dirigidos contra antígenos específicos das plaquetas (HPA). Nas formas graves pode haver hemorragias espontâneas, inclusive cerebrais, que colocam em jogo o prognóstico vital da criança.

A administração materna de imunoglobulinas, nos casos em que a doença é diagnosticada no período pré-natal, é hoje considerado o *gold standard* para o tratamento da doença, reservando-se as transfusões intrauterinas de plaquetas para os casos de trombocitopenia intensa <sup>36, 37</sup>.

Diversos trabalhos abertos, não controlados, sugerem que esta terapêutica é eficaz. O único trabalho randomizado publicado, feito por Bussel e col. <sup>38</sup>, compara, na verdade, o efeito de se adicionar corticóide (dexametasona) ao esquema de imunoglobulinas.

As doses mais utilizadas nesta situação vão de 400 mg/Kg de peso, por 3 a 5 dias, a 1g/Kg/semana. O tratamento das gestantes cujos fetos apresentam trombocitopenia alo-imune *in utero* é uma indicação formal para o uso das imunoglobulinas.

O tratamento dos recém-nascidos com trombocitopenias neonatais graves alo-ímmunes é geralmente feito com transfusão de plaquetas; tem sido proposta a utilização das imunoglobulinas no feto como forma de diminuir a gravidade da doença. Há alguns trabalhos abertos e alguns relatos de uso das imunoglobulinas, cujos resultados, talvez pelo número reduzido de casos, são contraditórios <sup>39</sup>. Esta indicação da imunoglobulina deve ser considerada experimental.

#### 4.1.8 NECRÓLISE EPIDÉRMICA BOLHOSA (SÍNDROME DE LYELL)

A síndrome de Lyell é uma doença com altíssima taxa de mortalidade e o uso das imunoglobulinas teria a ação potencial de bloquear o receptor CD95 dos queratinócitos, diminuindo assim a apoptose.

Efetivamente, inúmeros trabalhos têm mostrado que as imunoglobulinas podem ser muito eficazes na Síndrome de Lyell. Não há porém, nenhum trabalho controlado, talvez pela dificuldade de se constituir um grupo controle em uma doença de evolução gravíssima.

Todos os relatos de casos isolados são unânimes: as imunoglobulinas são eficazes em promover a cura da doença <sup>40, 41, 42, 43</sup>. Há, além destes, 4 estudos abertos que testaram a eficácia da imunoglobulina na síndrome de Lyell. O estudo da Universidade de Miami <sup>44</sup>, em 16 pacientes, concluiu que as IgIV são altamente eficazes, levando a uma sobrevivência superior a 92%, e diminuindo as chances de morte pela doença em 83%. O estudo multicêntrico e retrospectivo suíço <sup>45</sup>, feito em 48 pacientes, mostrou que 88% dos pacientes sobreviviam e ficavam curados da doença. Um terceiro trabalho <sup>46</sup>, prospectivo mas aberto, que incluiu 34 pacientes, não observou nenhum efeito na redução da mortalidade ou na incidência de complicações com o uso de imunoglobulinas. Os autores deste trabalho ressaltam que a maioria das mortes ocorreu em pacientes idosos, com comprometimento prévio da função renal, o que é um viés importante para a análise dos resultados.

Finalmente, o estudo-piloto em 10 pacientes, publicado em 1998 <sup>47</sup>, observou a resolução da doença, sem nenhuma morte, em todos os casos tratados com imunoglobulina.

Considerando-se a elevada morbi-mortalidade da síndrome de Lyell, doença para a qual não existe nenhuma outra forma de tratamento eficaz, as imunoglobulinas devem ser consideradas indicação formal, mesmo na ausência de estudos controlados.

As doses recomendadas são de 750 mg/Kg de peso, durante 4 dias, ou 2 g/Kg de peso em dose única.

## 4.2 INDICAÇÕES ACEITÁVEIS

### 4.2.1 POLIRRADICULONEUROPATIAS DESMIELINIZANTES CRÔNICAS

As polirradiculoneuropatias desmielinizantes crônicas são uma doença imunológica que se caracteriza pelo aparecimento de sintomas motores e/ou sensitivos, que acometem um ou mais membros, e evoluem de forma progressiva ou por surtos e remissões.

Alguns estudos randomizados e controlados têm sugerido que as imunoglobulinas são eficazes nesta doença, e que esta eficácia é comparável à dos corticosteróides ou à das plasmaféreses.

O estudo feito por Mendell e col. <sup>48</sup>, que incluiu 33 pacientes, mostrou que as imunoglobulinas eram mais eficazes que placebo e promoviam uma melhora de, pelo menos, um grau funcional em mais de um terço dos pacientes. Esta melhora clínica durava em média 32 dias.

O estudo de Hughes e col. <sup>49</sup>, que comparou imunoglobulina com prednisolona oral, observou que ambos os medicamentos produziam resposta neurológica em proporção idêntica de pacientes, embora a resposta fosse de muito pequena intensidade (0,16 grau funcional), e tivesse sido medida apenas 2 semanas depois de iniciado o tratamento.

Os resultados de Hahn e col. <sup>50</sup>, que compararam imunoglobulina com placebo em 30 pacientes, sugerem que as imunoglobulinas são eficazes na redução do comprometimento neurológico motor; nos pacientes com comprometimento sensitivo, as imunoglobulinas foram ineficazes. A resposta durava em média 6 semanas, nos pacientes respondedores.

Por sua vez, o estudo de Vermeulen <sup>51</sup>, em 28 pacientes que recebiam imunoglobulina ou placebo, não mostrou nenhuma diferença estatisticamente significativa entre os dois braços do protocolo.

Uma meta-análise feita pelo grupo Cochrane <sup>52</sup> concluiu que as imunoglobulinas são eficazes e melhoram o comprometimento neurológico por um período que vai de 2 a 6 semanas. As imunoglobulinas parecem ter a mesma eficácia dos corticóides e das plasmaféreses.

A dose utilizada nesta doença varia de 400 mg/Kg, durante 5 dias, a 2g/Kg, em dose única.

As polirradiculoneuropatias não podem ser consideradas indicação formal de imunoglobulinas, pelo fato de os *trials* terem um certo grau de discordância, e pelo fato de que a melhora produzida parece ser pequena e de curta duração.

As evidências disponíveis são, porém, suficientes para que se inclua esta doença entre as indicações aceitáveis.

### 4.2.2 MIASTENIA GRAVIS

A miastenia gravis é uma doença auto-imune na qual o indivíduo produz auto-anticorpos dirigidos contra os receptores colinérgicos nicotínicos. O tratamento clássico da doença era feito com corticosteróides, eventualmente seguido de timentomia. Há alguns anos, porém, as imunoglobulinas vêm sendo propostas para o tratamento das crises miastênicas e na preparação para a cirurgia de retirada do timo.

A primeira série de pacientes tratados com imunoglobulinas de exacerbações da miastenia foi relatada em 1986, por Arsura e col <sup>53</sup>. Neste grupo de 12 pacientes, a maioria apresentou uma melhora com imunoglobulina, melhora esta que foi mais rápida do que a obtida com corticóides.

Em um estudo randomizado e controlado, com um pequeno número de pacientes (quinze), não houve diferença na evolução clínica dos pacientes que receberam imunoglobulina daqueles tratados com placebo <sup>54</sup>.



Um estudo randomizado e controlado, que comparou as imunoglobulinas com as plasmaféreses, em pacientes com miastenia gravis estável, observou que ambos os tratamentos eram eficazes, mas a plasmaférese produzia respostas mais rápidas<sup>55</sup>.

O estudo controlado com o maior número de casos foi feito por Gajdos e col<sup>56</sup>. Incluiu 87 pacientes com agudizações da miastenia e mostrou que as imunoglobulinas seriam tão eficazes quanto as plasmaféreses, e estavam associadas a uma menor toxicidade.

A ausência de estudos controlados, com amostragem suficiente, e que comparem imunoglobulinas com placebo, ou imunoglobulina com corticóide, tanto na fase de latência quanto nas crises miastênicas, não permite que se inclua a miastenia entre as indicações formais de imunoglobulinas. Entretanto, as evidências disponíveis indicam que as imunoglobulinas podem ser utilizadas nas exacerbações da doença, com resultados satisfatórios, o que nos leva a incluir a miastenia gravis como indicação aceitável para o uso das imunoglobulinas.

A dose proposta varia de 400 mg/Kg de peso, durante 3 a 5 dias, a 2 g/Kg de peso, em dose única.

#### 4.2.3 DERMATO/ POLIMIOSITES

O uso de imunoglobulinas nas dermatomiosites refratárias aos corticóides é referendado por um estudo prospectivo randomizado e com *cross over*, realizado em 15 pacientes adultos<sup>57</sup>. Neste estudo, o *rash* cutâneo, a função muscular e as lesões inflamatórias (avaliadas por biópsia) dos pacientes tratados com imunoglobulinas melhoraram significativamente em relação aos que receberam placebo.

Nas polimiosites resistentes aos corticóides e a outros tratamentos imunossupressores, o uso de imunoglobulinas tem sido relatado, embora apenas em estudos abertos<sup>58</sup>. Estes estudos mostram uma melhora significativa da função muscular e uma diminuição no nível sérico das enzimas musculares depois do uso das imunoglobulinas; um destes estudos mostra que em mais da metade dos pacientes refratários a outras terapias há uma resposta clínica prolongada às imunoglobulinas<sup>59</sup>.

O pequeno número de estudos controlados para a dermatomiosite (apenas um, e com pequeno número de pacientes) e a existência apenas de estudos abertos para a polimiosite, dos quais apenas um tem um número relativamente alto de pacientes acompanhados (35), impedem que a dermato/polimiosite seja incluída entre as indicações formais. Além disto, todos os estudos foram feitos nas poli/dermatomiosites refratárias.

As dermatomiosites e as polimiosites refratárias ao tratamento imunossupressor e antiinflamatório podem todavia ser incluídas entre as indicações aceitáveis, em face dos relatos que indicam que este hemoderivado parece ser útil nesta situação clínica.

#### 4.2.4 DOENÇA DO NEURÔNIO MOTOR

Nesta entidade mórbida, que difere das polirradiculoneuropatias desmielinizantes crônicas pelo acometimento predominantemente motor distal, geralmente associado a câimbras e a fasciculações, as imunoglobulinas se mostram capazes de atenuar os sintomas na maioria dos pacientes tratados, ao contrário do que acontecia com o placebo, no único estudo controlado publicado em 2001 sobre o tema, e que incluiu 19 pacientes<sup>60</sup>.

Um estudo aberto, feito em 5 pacientes, em 1994<sup>61</sup>, já havia sugerido que as imunoglobulinas eram capazes de induzir resposta clínica nos pacientes com a doença do neurônio motor.

Uma meta-análise do grupo Cochrane, publicada em 2002, não havia encontrado nenhum trabalho randomizado sobre o assunto, e por isto mesmo, concluía que não havia elementos para julgar se a terapia com imunoglobulinas era ou não eficaz<sup>62</sup>.

A publicação posterior de um *trial*<sup>60</sup>, com resultados favoráveis às imunoglobulinas, o que veio reforçar as observações feitas em estudos abertos de pequenas séries, indicam que a doença do neurônio motor pode ser considerada uma indicação aceitável para o uso das imunoglobulinas.

A dose mais utilizada tem sido de 2g/Kg de peso, em cursos iterativos, em função da evolução dos sintomas.

#### 4.2.5 ESCLEROSE MÚLTIPLA

Há três estudos controlados que analisaram o tratamento desta doença pelas imunoglobulinas. O primeiro, feito por Achiron e col.<sup>63</sup>, incluiu 40 pacientes, que recebiam imunoglobulina ou placebo, de forma randomizada. 33%

dos pacientes tratados pelas imunoglobulinas apresentaram remissão durante um período de 2 anos, ao passo que nenhum paciente do grupo placebo remitiu.

Em um estudo aberto, publicado em 2003, e feito em 18 pacientes com doença refratária às demais formas de tratamento, Lebrun e col.<sup>64</sup> verificaram uma melhora clínica em 61% dos casos; esta melhora era bastante significativa, segundo os critérios de avaliação neurológica utilizados no protocolo clínico.

Um grande estudo controlado e multicêntrico, realizado na Áustria, e que incluiu 148 pacientes, concluiu que as imunoglobulinas promovem uma melhora significativa no score de comprometimento neurológico e diminuem consideravelmente a freqüência das recidivas<sup>65</sup>.

Um outro estudo, feito pelo mesmo grupo Fazekas<sup>66</sup> e publicado pouco depois, incluiu 243 pacientes e chegou às mesmas conclusões do primeiro estudo.

Um outro trabalho controlado, feito por Sorensen e col.<sup>67</sup>, na Dinamarca (com um total de 25 pacientes), sugeriu que as imunoglobulinas reduzem a freqüência de agudizações da esclerose múltipla.

Estes relatos, cujos resultados são bastante convergentes, sugerem uma ação eficaz, embora relativamente modesta das imunoglobulinas, o que também é apontado por uma meta-análise publicada sobre o assunto<sup>68</sup>. A principal ação das imunoglobulinas parece ser a diminuição na freqüência das exacerbações da doença. Deve ser mencionado que todos os estudos sobre o uso da imunoglobulina na esclerose múltipla avaliaram sua eficácia, apenas, nos casos de doença que evolui por surtos e remissões.

A dose mais utilizada é de 400 mg/Kg de peso, durante 5 dias; esta dose pode ser seguida por aplicações únicas de 400 mg/Kg de peso, em intervalos a serem definidos caso a caso.

A esclerose múltipla que evolui por surtos e remissões pode ser incluída entre as indicações aceitáveis de imunoglobulinas; esta indicação ainda não pode ser considerada formal devido ao fato de que faltam estudos que definam melhor as situações, ao longo da evolução da esclerose múltipla, em que a terapia deve ser tentada.

#### 4.2.6 VASCULITES ANCA-POSITIVAS

Um estudo aberto ao qual se seguiu um estudo randomizado, feito pelos mesmos autores, mostrou que as imunoglobulinas são eficazes nas vasculites refratárias associadas à presença de anticorpos anticitoplasma dos neutrófilos (ANCA), e produzem uma melhora clínica significativa<sup>69</sup>. O estudo randomizado incluiu 34 pacientes com doença persistente e não responsiva aos corticóides<sup>70</sup>. As imunoglobulinas produziram melhora dos sintomas e reduziu a atividade de doença em 85% dos pacientes, contra 23% no grupo controle, que recebeu apenas placebo. No entanto, este efeito não se mantinha por mais do que 3 meses.

A dose utilizada nestes dois estudos foi de 2 g/Kg de peso, em dose única.

A escassez de estudos controlados, com o único estudo disponível interessando-se por uma situação muito específica – doença persistente e refratária – só permite incluir as vasculites ANCA-positivas entre as indicações aceitáveis.

#### 4.2.7 RETINOPATIA DE BIRDSHOT

O tratamento da uveíte de Birdshot, uma doença severa e progressiva, que compromete gravemente a acuidade visual, pode ser feito pelas imunoglobulinas, com bons resultados – similares ou melhores do que aqueles obtidos com o tratamento clássico, à base de corticosteróides e ciclosporina, de acordo com o resultado de um estudo aberto que utilizou uma dose de 1,6g/kg de peso, a cada 4 semanas, por 6 meses, seguida de uma dose de 1,2 a 1,6 g/Kg, a cada 6 a 8 semanas<sup>71</sup>.

Esta indicação deve ser considerada aceitável.

#### 4.2.8 APLASIA DE SÉRIE VERMELHA ASSOCIADA AO PARVOVÍRUS B19

Em pacientes imunossuprimidos, o Parvovírus B19 pode causar aplasia da série vermelha da medula óssea, levando a uma anemia intensa. Esta aplasia é geralmente autolimitada, durando cerca de 2 semanas, mas pode eventualmente tornar-se persistente. As imunoglobulinas têm sido utilizadas tanto para acelerar a recuperação da anemia quanto em casos de aplasias persistentes. Nesta situação clínica, para a qual existe apenas tratamento de

suporte - as transfusões de sangue – as imunoglobulinas podem reduzir a duração da aplasia, pelo efeito neutralizante dos anticorpos anti-B19 contidos nas preparações de imunoglobulinas

Há alguns relatos de pacientes tratados com imunoglobulinas, quase sempre com sucesso<sup>72, 73, 74, 75,76</sup>. Não há, contudo, nenhum estudo randomizado e controlado acerca da utilização das imunoglobulinas para esta situação clínica.

O uso de imunoglobulina para o tratamento da aplasia pura de série vermelha induzida pelo Parvovírus B19 deve ser considerado um tratamento aceitável.

#### 4.2.9 PÚRPURA PÓS-TRANSFUSIONAL

Esta complicação, excepcionalmente rara das transfusões de sangue, tem como um dos tratamentos de escolha as plasmaféreses. Recentemente, as imunoglobulinas começaram a ser empregadas no tratamento da doença.

Existem dois relatos de casos de púrpura pós-transfusional tratados com sucesso pelas imunoglobulinas, em altas doses (500mg a 1g/Kg de peso, 3 a 5 dias); estes relatos tornaram as imunoglobulinas a forma mais aceitável de tratamento das púrpuras pós-transfusionais<sup>77,78</sup>.

Esta indicação é, portanto, aceitável.

#### 4.2.10 DOENÇA INFLAMATÓRIA INTESTINAL

Há dois relatos de casos isolados de Doença de Crohn na qual o uso de imunoglobulina foi eficaz na redução da inflamação intestinal e até das fístulas<sup>79,80</sup>. Um estudo-piloto, aberto e não controlado, publicado em 1992, no qual 12 pacientes com colite ulcerativa ou Crohn receberam altas doses de imunoglobulinas, observou que as imunoglobulinas reduziam a inflamação intestinal e possibilitavam uma redução nas doses de corticóides<sup>81</sup>.

Não há nenhum estudo controlado sobre o assunto.

As doenças inflamatórias intestinais se constituem uma indicação aceitável.

#### 4.2.11 SÍNDROME DA PESSOA RÍGIDA

A síndrome da pessoa rígida é uma doença do sistema nervoso central, caracterizada por rigidez e espasmos musculares associada à presença de anticorpos anti-glutamato decarboxilase (anti-GAD65). Um estudo controlado e randomizado (placebo X imunoglobulina), com *cross over* (n=16), mostrou que a resposta clínica à imunoglobulina era bastante evidente, tanto antes quanto depois do *switch*, inclusive com redução significativa nos títulos de anticorpos anti-GAD65<sup>82</sup>.

Apesar dos brilhantes resultados obtidos com as imunoglobulinas neste estudo, esta indicação ainda deve ser considerada aceitável, porque só existe este *trial*, cujo n<sup>o</sup> foi relativamente pequeno, e ao qual ainda não se seguiu nem mesmo um relato de caso.

#### 4.2.12 OFTALMOPATIA DA DOENÇA DE BASEDOW-GRAVES

A oftalmopatia da Doença de Basedow-Graves pode persistir, mesmo depois de normalizada a função tireoidiana; os corticosteróides são as drogas mais usadas para corrigir a anomalia, porém alguns pesquisadores têm utilizado as imunoglobulinas como alternativa terapêutica.

Dois estudos controlados que incluíram um total de 97 pacientes compararam a eficácia das imunoglobulinas com os corticóides, e observaram que os resultados eram muito semelhantes, mas a incidência de efeitos colaterais era menor no grupo tratado pelas imunoglobulinas<sup>83, 84</sup>. Um estudo aberto com 15 pacientes chegou às mesmas conclusões<sup>85</sup>.

A oftalmopatia de Graves é uma indicação aceitável para o uso de imunoglobulinas.

#### 4.2.13 POLINEUROPATIA DO DIABETES MELLITUS

Diversos estudos têm demonstrado que as imunoglobulinas podem ter um papel relevante no tratamento da neuropatia diabética.

Um estudo aberto, feito em 26 diabéticos com polineuropatia, observou que 80% dos pacientes melhoravam dos sintomas neurológicos com o uso das imunoglobulinas<sup>86</sup>. Diversos relatos de casos ou de pequenas séries, à exceção de um relato de dois casos de plexopatia lombar diabética que não respondeu às imunoglobulinas<sup>87</sup>, sugerem que as imunoglobulinas polivalentes promovem uma melhora nos casos de polineuropatia diabética<sup>88, 89, 90, 91, 92</sup>.

A polineuropatia diabética é uma indicação aceitável para as imunoglobulinas.

#### 4.2.14 SEPSIS

O resultado do uso das imunoglobulinas nas sepsis tem sido controverso. Uma meta-análise, feita pelo grupo Cochrane, de 27 estudos controlados e randomizados, mostrou que o uso das imunoglobulinas reduzia significativamente a mortalidade e era um adjuvante muito promissor no tratamento da sepsis<sup>93</sup>. No entanto, todos os *trials* incluídos na meta-análise tinham um pequeno número de pacientes.

Dois outros estudos não incluídos na meta-análise devem ser mencionados. O primeiro foi feito por Kaul e col<sup>94</sup>, e incluiu 21 pacientes com síndrome do choque tóxico, causada por estreptococos do grupo A que foram tratados com imunoglobulina. Este estudo concluiu que a sobrevivência de 30 dias foi de 67% neste grupo, contra 34% nos controles históricos.

O segundo estudo recrutou 39 pacientes internados por traumas em unidades de terapia intensiva, e randomizados para receber imunoglobulina ou albumina (além de antibioticoterapia), e demonstrou que o grupo tratado com imunoglobulinas apresentava uma redução na frequência das complicações sépticas, embora não houvesse diferença na mortalidade<sup>95</sup>.

Todas estas evidências indicam que o uso das imunoglobulinas nas septicemias pode ser classificado como aceitável.

### 4.3 INDICAÇÕES EXPERIMENTAIS

#### 4.3.1 PREVENÇÃO DE ABORTOS RECORRENTES

Os abortos recorrentes têm quase sempre uma causa imunológica; o recurso a alguma forma de imunoterapia é, por conseguinte, uma das alternativas para o tratamento desta condição. As imunoglobulinas poli-específicas se constituem em uma destas opções.

Entretanto, uma meta-análise feita pelo grupo Cochrane de 19 estudos randomizados e controlados, que comparavam as diversas formas de imunoterapia, não encontrou nenhuma diferença significativa entre qualquer destas formas – e nenhuma delas se mostrou superior aos placebos<sup>96</sup>.

Todavia, estudos isolados continuam a ser feitos, e alguns deles têm mostrado algum resultado com a terapêutica à base de imunoglobulinas, sobretudo quando a causa dos abortos é a síndrome anti-fosfolípida<sup>97, 98</sup>.

Dos quatro maiores estudos randomizados já publicados, e que compararam a imunoglobulina com placebo ou com corticóides, três não encontraram nenhuma diferença estatisticamente significativa entre imunoglobulinas e placebo ou corticóide<sup>99, 100, 101</sup>, e apenas um<sup>102</sup> observou um efeito benéfico das imunoglobulinas (58% de sucesso – criança nasceu viva- contra 24% no grupo-controle).

As evidências disponíveis autorizam a inclusão dos abortos recorrentes como indicação experimental das imunoglobulinas.

#### 4.3.2 ASMA BRÔNQUICA

Na asma brônquica córtico-dependente, o uso das imunoglobulinas pode ter algum efeito na redução da dependência aos corticosteróides. Dois estudos controlados foram feitos em pacientes córtico-dependentes, e visavam a testar a eficácia das imunoglobulinas para diminuir a dependência aos corticosteróides. O primeiro estudo, que incluiu 38 pacientes, observou uma redução significativa na dose de corticóides, após o uso das imunoglobulinas, quando comparada ao efeito do placebo<sup>103</sup>.

No outro estudo (n=40) não só houve nenhuma diferença entre o grupo-controle e o braço das imunoglobulinas, como o emprego de doses mais elevadas (2g/Kg de peso) se associou a um número muito maior de complicações, que levaram inclusive à suspensão do estudo<sup>104</sup>.

Um outro estudo controlado testou a eficácia da imunoglobulina nas crises agudas de asma. A albumina foi usada como placebo no grupo controle, e não houve diferença estatisticamente significativa entre os dois grupos, em termos de melhora clínica ou dos parâmetros de função respiratória <sup>105</sup>.

Os resultados controversos dos estudos controlados feitos nesta situação clínica incluem esta indicação na categoria experimental.

#### 4.3.3 INIBIDOR ADQUIRIDO DE FATOR VIII

O uso das imunoglobulinas em pacientes com hemofilia adquirida (anticorpos anti-Fator VIII de etiologia auto-imune) foi capaz de produzir uma rápida diminuição no título dos auto-anticorpos em uma série de 19 pacientes tratados com doses de imunoglobulina que variou de 400 mg/Kg por 5 dias a 1g/Kg durante dois dias <sup>106</sup>.

Um outro estudo feito em uma série menor de pacientes mostrou que a imunossupressão clássica com corticóides e ciclofosfamida é superior à associação imunoglobulinas/ corticóides na supressão do auto-anticorpo <sup>107</sup>.

Esta indicação deve ser considerada experimental.

#### 4.3.4 INIBIDOR ADQUIRIDO DE FATOR DE VON WILLEBRAND

Há dois estudos disponíveis sobre o uso das imunoglobulinas neste evento, de resto excepcionalmente raro. Em um destes trabalhos, houve resposta em apenas um de três pacientes estudados <sup>108</sup>. No outro estudo, em que 10 pacientes com gamopatia monoclonal e inibidor adquirido do fator de von Willebrand foram incluídos, houve, na maioria dos casos, redução no tempo de sangramento e nos níveis séricos de anticorpos com o uso de imunoglobulinas, comparado com os outros *approaches* terapêuticos utilizados, e que foram a desmopressina e os concentrados de fator de von Willebrand <sup>109</sup>.

O uso das imunoglobulinas em pacientes com inibidores adquiridos do fator de von Willebrand deve ser considerado experimental, em face do reduzido número de trabalhos publicados a respeito, trabalhos que, ademais, mostram resultados controversos.

#### 4.3.5 ANEMIA HEMOLÍTICA AUTO-IMUNE (AHAI)

O uso de imunoglobulinas nas anemias hemolíticas auto-imunes tem sido proposto nos casos de resistência às formas clássicas de tratamento. Há vários relatos de casos ou de pequenas séries de pacientes em que esta forma de tratamento teve êxito, em anemias hemolíticas tanto primárias <sup>110, 111</sup> quanto secundárias <sup>112, 113, 114, 115</sup>.

A maior série de pacientes com AHAI tratados com imunoglobulinas foi relatada por Flores <sup>116</sup>, que acompanhou 36 indivíduos que receberam esta forma de tratamento, e incluiu uma análise retrospectiva de 37 pacientes que também tinham sido tratados do mesmo modo. Flores observou que apenas um terço dos pacientes tinham alguma melhora da anemia com o uso das imunoglobulinas e concluía que a sua utilização não era recomendada nas AHAI.

A indicação das imunoglobulinas nas AHAI auto-imunes é experimental.

#### 4.3.6 NEUTROPENIA AUTO-IMUNE

Há um estudo aberto em que 20 pacientes portadores de neutropenia auto-imune foram tratados com imunoglobulinas; houve resposta, ainda que transitória, em dez casos <sup>117</sup>.

Além deste estudo, há um relato de dois casos de neutropenia auto-imune tratados com sucesso pelas imunoglobulinas <sup>118</sup>.

Esta indicação ainda deve ser considerada como experimental.

#### 4.3.7 LUPUS ERITEMATOSO SISTÊMICO (LES)

Sendo uma doença que se caracteriza, entre outras coisas, pelo aparecimento de auto-anticorpos, o LES seria uma situação em que as imunoglobulinas poderiam estar indicadas.

A maioria dos trabalhos que investigaram esta hipótese foi realizada no contexto da nefropatia lúpica ou da púrpura trombocitopênica, que é tratada em outra seção destas diretrizes (ver PTI).

Em um estudo aberto, o grupo de Levy, em Israel, tratou 20 pacientes com LES com imunoglobulinas, e obteve resposta estatisticamente significativa – melhora clínica- em 17 deles <sup>119</sup>.

Há dois pequenos estudos de pequena potência, com pequeno número de pacientes, embora um deles tenha sido controlado (imunoglobulina X ciclofosfamida) que sugerem que a imunoglobulina pode ser eficaz para o tratamento das exacerbações da doença lúpica <sup>120, 121</sup>.

Algumas manifestações clínicas do LES podem ser consideradas indicações experimentais para as imunoglobulinas.

#### 4.3.8 REJEIÇÃO DE TRANSPLANTE RENAL E DE ÓRGÃOS SÓLIDOS

Um estudo não controlado, com pequeno número de pacientes, sugeriu que as imunoglobulinas contribuem para a reversão da rejeição ao transplante renal resistente às outras formas de imunossupressão <sup>122</sup>. Outros dois relatos de pequenas séries de pacientes indicam que as imunoglobulinas podem contribuir para dessensibilizar os pacientes com alto grau de imunização anti-HLA pré-transplante <sup>123,124</sup>.

Um estudo randomizado e controlado, com 41 pacientes que receberam um transplante renal, comparou o esquema clássico de imunossupressão pós-transplante (quatro drogas) com ou sem um quinto medicamento – as imunoglobulinas <sup>125</sup>. A sobrevivência de 5 anos no grupo que recebeu imunoglobulina foi significativamente maior, provavelmente devido a uma menor rejeição ao rim transplantado.

A utilização das imunoglobulinas em transplantes de órgãos sólidos é uma indicação experimental.

#### 4.3.9 EPILEPSIA PEDIÁTRICA INTRATÁVEL

Uma meta-análise dos artigos dedicados ao tratamento *ad* epilepsia intratável pelas imunoglobulinas, constatou que 368 pacientes já foram tratados com imunoglobulinas para epilepsia refratária e intratável <sup>126</sup>. Destes, 52% apresentava redução nas convulsões, e 45% de melhora no eletroencefalograma.

Em algumas síndromes (West, Lennox-Gastaut, Landau-Kleffner), há relatos de melhora das crises convulsivas com o uso das imunoglobulinas <sup>127, 128, 129, 130</sup>.

As imunoglobulinas podem ser consideradas uma opção terapêutica experimental na epilepsia intratável (e suas variantes).

#### 4.3.10 DOENÇA DE BEHÇET

Há dois relatos na literatura de tratamento à doença de Behçet refratária pelas imunoglobulinas; o primeiro relata 4 casos, e o segundo, um caso, ambos com envolvimento predominantemente ocular <sup>131, 132</sup>. Em ambos os casos, a imunoglobulina produziu importante melhora nas lesões oftalmológicas.

A doença de Behçet deve ser considerada indicação experimental.

#### 4.3.11 PREVENÇÃO E/OU TRATAMENTO DE INFECÇÕES EM RECÉM-NASCIDOS DE ALTO RISCO

Uma extensa meta-análise de 19 estudos controlados, publicada pelo grupo Cochrane, concluiu que não há evidências de que as imunoglobulinas reduzam a frequência de infecções em neonatos de alto risco <sup>133</sup>.

Uma outra meta-análise, feita pelos mesmos autores, concluiu que as imunoglobulinas podem ter alguma ação, ainda que modesta, sobre a taxa de mortalidade em recém-natos de baixo peso <sup>134</sup>. O trabalho que foi determinante para estas conclusões foi feito por Baker, que estudou 588 crianças, e verificou que o tratamento com imunoglobulinas diminuía a virulência e a frequência de infecções- apesar de a diminuição ser de pequena monta <sup>135</sup>.

Esta indicação deve ser considerada como experimental, em face das discordâncias nos resultados dos trabalhos, e em face dos resultados favoráveis, mas muito pouco expressivos, observados em duas meta-análises de excelente qualidade.

#### 4.3.12 ARTRITE REUMATÓIDE

As imunoglobulinas tiveram algum efeito benéfico em pacientes com artrite reumatóide com comprometimento visceral, e também em pacientes com artrite reumatóide juvenil, em alguns estudos abertos <sup>136, 137</sup>, mas não em outros <sup>138</sup>.

Na artrite reumatóide clássica do adulto, as imunoglobulinas não demonstraram ser eficazes <sup>139, 140</sup>.

A artrite reumatóide juvenil é uma indicação experimental, e a artrite reumatóide do adulto é uma indicação não fundamentada para as imunoglobulinas.

#### 4.3.13 DENGUE HEMORRÁGICA

Há um relato de caso, publicado sob forma de carta, em que um paciente com dengue hemorrágica e trombocitopenia foi tratado com imunoglobulina e obteve uma reversão da trombocitopenia <sup>141</sup>.

Este relato, por ser isolado e se referir a um único paciente, não permite uma avaliação do real papel da imunoglobulina, já que a trombocitopenia da dengue é geralmente de curta duração, mesmo sem tratamento. Esta indicação deve ser considerada experimental.

#### 4.3.14 HIPERBILIRRUBINEMIA DA DOENÇA HEMOLÍTICA PERI-NATAL

O uso das imunoglobulinas poli-específicas em crianças com doença hemolítica peri-natal e hiperbilirrubinemias acentuadas poderia reduzir a necessidade de exsangüíneotransfusão, na medida em que as imunoglobulinas promoveriam um *clearance* dos anticorpos. Três estudos controlados randomizados já foram feitos para testar esta abordagem. Estes estudos incluíram um total de 189 recém-natos. Os resultados dos três estudos mostraram que o uso das imunoglobulinas reduzia significativamente a necessidade de exsangüíneotransfusões, embora dois dos estudos estabelecessem, no seu protocolo, que as exsangüíneos seriam realizadas de qualquer maneira, o que, de uma certa forma, elimina os benefícios das imunoglobulinas<sup>142</sup>. Esta indicação ainda deve ser colocada no rol das indicações experimentais.

### 4.4 INDICAÇÕES NÃO FUNDAMENTADAS

#### 4.4.1 ANEMIA APLÁSTICA E ANEMIA DE DIAMOND-BLACKFAN

Alguns relatos esporádicos de tratamento da anemia aplástica e da doença de Diamond Blackfan com imunoglobulinas foram publicados nos anos 90. Os resultados têm sido muito limitados, na anemia aplástica, com um percentual de cerca de 20% dos pacientes apresentando melhora, quase sempre modesta, nos parâmetros hematológicos<sup>143, 144, 145</sup>.

Os resultados das imunoglobulinas na doença de Diamond Blackfan são praticamente nulos<sup>146, 147, 148</sup>.

A anemia aplástica e a doença de Diamond Blackfan são indicações não fundamentadas de imunoglobulinas.

#### 4.4.2 SÍNDROME DA FADIGA CRÔNICA

Um estudo randomizado e controlado Vollmer-Conna, realizado com um número adequado de pacientes (99), mostrou que as imunoglobulinas não trazem nenhum benefício para os pacientes portadores da síndrome da fadiga crônica<sup>149</sup>.

Esta indicação é, assim, considerada não fundamentada.

#### 4.2.3 INFECÇÃO POR ROTAVIRUS E DA ENTEROCOLITE NECROTIZANTE EM NEONATOS

Os rotavirus são a mais freqüente das infecções virais nosocomiais em recém-nascidos, e podem ser muito graves. A imunidade da mucosa intestinal é um fator crítico na proteção do neonato contra por rotavirus. Por este motivo, a administração de imunoglobulina por via oral em recém-nascidos de baixo peso, internados em unidades de terapia intensiva, tem sido proposta.

Há apenas um estudo randomizado, feito em 1982, que abordou esta estratégia. Neste estudo, a imunoglobulina não se mostrou eficaz em reduzir a freqüência e infecções por rotavírus<sup>150</sup>. A utilização das imunoglobulinas para a prevenção das enterocolites necrotizantes dos recém-nascidos também não é efetiva, segundo uma meta-análise feita por Foster e Cole, para o grupo Cochrane<sup>151</sup>.

Esta indicação se inclui na categoria não fundamentada.

#### 4.4.4 AUTISMO

Os pacientes com autismo poderiam, teoricamente, se beneficiar com o uso das imunoglobulinas, partindo-se do princípio de que há diversas anormalidades imunológicas no autismo.

Há um estudo aberto, realizado em 10 crianças autistas, que observou que apenas um paciente mostrou alguma melhora com o uso de imunoglobulinas<sup>152</sup>. Um estudo aberto, feito por Del-Giudice, também não observou resultados significativos com as imunoglobulinas<sup>153</sup>.

O autismo é uma indicação não fundamentada para a terapia com imunoglobulinas.

#### 4.4.5 DIABETES MELLITUS

O diabetes mellitus tipo I é uma doença com um forte componente de auto-imunidade, na sua fase inicial. Logo, é, pelo menos teoricamente, passível de ser tratada com imunoglobulinas.

No entanto, em um *trial* controlado, com 52 pacientes diabéticos tipo I, as imunoglobulinas não induziram nenhuma melhora no controle da glicemia ou na necessidade de insulina<sup>154</sup>.

Em um outro estudo controlado, feito por Romanello, 30 pacientes foram randomizados para receberem imunoglobulinas durante 6 meses (n=10), ciclosporina (n=10) e placebo (n=10)<sup>155</sup>. Não houve resposta significativa às imunoglobulinas, a não ser uma ligeira diminuição nas necessidades de insulina durante os seis meses em que os pacientes receberam este hemoderivado.

Uma meta-análise feita por Heinze a propósito de seis estudos controlados concluiu que as imunoglobulinas não são eficazes no diabetes tipo I<sup>156</sup>.

Esta indicação deve ser considerada como não fundamentada.

#### 4.4.6 CARDITE REUMÁTICA

Já houve tentativa de utilizar as imunoglobulinas para tratamento das cardites reumáticas; uma extensa meta-análise dedicada ao assunto mostrou que este hemoderivado não produzia nenhum resultado nesta situação clínica<sup>157</sup>.

Esta indicação não é fundamentada.

#### 4.4.7 FIBROSE CÍSTICA

O uso das imunoglobulinas para tratamento das exacerbações da fibrose cística foi ineficaz<sup>158</sup>.

Esta indicação não é fundamentada.

### 5. ASPECTOS PRÁTICOS DA ADMINISTRAÇÃO DE IMUNOGLOBULINAS

A maioria das preparações de imunoglobulinas produzidas pela indústria de hemoderivados têm uma concentração de 5%; a velocidade de infusão usual das imunoglobulinas é de 4 mL/Kg/hora<sup>159</sup>.

Com esta velocidade de infusão, a dose mais utilizada, que é de 400 mg/Kg, geralmente é administrada em cerca de 2 horas. Doses mais elevadas (2g/Kg de peso, por exemplo) requerem um tempo de infusão que pode ser excessivamente longo, mas é absolutamente necessário, a fim de minimizar a incidência de efeitos colaterais. Recomenda-se que a infusão de imunoglobulinas se inicie lentamente, sobretudo se for a primeira vez que o paciente recebe este tipo de hemoderivado. A infusão deve ser iniciada a uma velocidade de 0,4 a 0,6 mL/Kg/hora, o equivalente a 0,01 mL/Kg/minuto<sup>160</sup>.

As imunoglobulinas poli-específicas são quase sempre administradas por via intravenosa. Pode-se usar veias periféricas ou cateteres em veias centrais para a infusão. Em circunstâncias especiais, porém, podem ser administradas por via oral, por via subcutânea ou até por via intratecal.

### 6. EFEITOS COLATERAIS DAS IMUNOGLOBULINAS

As imunoglobulinas poli-específicas são produtos relativamente seguros, sobretudo em relação à transmissão de vírus. Entretanto, sua administração está associada ao aparecimento de diversos colaterais, a maioria dos quais sem grande repercussão clínica. Estima-se que entre 2 a 10% das infusões de imunoglobulinas se acompanhem de efeitos adversos<sup>161</sup>.

Os principais efeitos colaterais já observados com a administração das imunoglobulinas são os seguintes:

#### \* Reações alérgicas e anafiláticas

A frequência de choque anafilático parece ser diretamente proporcional ao teor de agregados contidos nas preparações de imunoglobulina. Como este teor é cada vez menor, em função dos cuidados tomados pelas empresas fracionadoras de plasma durante o processo de produção, a incidência de reações anafiláticas é ínfima. Os pacientes com agamaglobulinemia congênita ou com deficiência de IgA são os mais sujeitos a apresentarem reações anafiláticas graves<sup>162</sup>.

Outras reações alérgicas que têm sido observadas são urticária, angioedema, cefaléia, rubor facial, dispnéia, náuseas, vômitos e diarreia e sensação de opressão precordial. Estas reações alérgicas são freqüentes, e na maioria das vezes, leves.

#### \* Toxicidade renal

Insuficiência renal aguda causada por lesão tubular aguda, que se manifesta clinicamente por oligo-anúria, tem sido uma complicação relatada com uma certa frequência após o uso de imunoglobulinas poli-específicas. Entre 1981 e 1998 o FDA americano recebeu 114 notificações de insuficiência renal por uso de imunoglobulinas, dos quais 17 resultaram em morte do paciente<sup>163</sup>.

Esta complicação está associada com o uso de imunoglobulinas que contêm açúcar na sua formulação. Por este motivo, o FDA limitou a velocidade de infusão das imunoglobulinas que contêm açúcar em 2 mg de imunoglobulina/Kg/hora, ao passo que nas fórmulas que não contêm açúcar esta velocidade pode ser de até 3 mg de imunoglobulina/kg/hora<sup>160</sup>.

Além disto, o estado clínico dos pacientes no momento da infusão também está relacionado ao surgimento desta complicação. Lesão renal pré-existente, diabetes mellitus, desidratação ou hipovolemia, sepsis, paraproteinemia e uso concomitante de drogas nefrotóxicas são condições predisponentes para a eclosão de insuficiência renal aguda após a administração de imunoglobulinas, e devem ser avaliadas e, se possível, corrigidas, antes da utilização do produto. Caso não seja possível afastar o fator predisponente, devem ser tomados cuidados suplementares, tais como diminuição na velocidade de infusão e/ou da dose a ser administrada. \* Efeitos trombo-embólicos

Alguns casos de trombose venosa profunda, embolia pulmonar e AVC isquêmico associados à administração de imunoglobulinas poli-específicas têm sido relatados na literatura médica<sup>164, 165</sup>. Estes casos têm sido atribuídos à hiperviscosidade apresentada por alguns pacientes que recebem imunoglobulinas<sup>166</sup> e também à presença de fatores da coagulação, notadamente o fator XI, nas preparações de imunoglobulinas- uma eventualidade cada vez mais rara, graças às exigências cada vez maiores na produção destes medicamentos<sup>167</sup>.

#### \* Hiper e Hipotensão arterial

Tanto a hipertensão quanto a hipotensão arterial são complicações relativamente comuns, e geralmente auto-limitadas, do uso de imunoglobulinas. A hipotensão também está associada ao teor de fator XI nas preparações de imunoglobulinas<sup>168</sup>.

#### \* Toxicidade neurológica



Meningite asséptica é um efeito colateral das imunoglobulinas, que pode ser mitigado ou até prevenido utilizando-se baixas velocidades de infusão, ou aumentando-se a diluição do produto, além de manter o paciente bem hidratado<sup>169</sup>. Mais de 40 casos de meningite asséptica por uso de imunoglobulina já foram relatados, sem nenhum óbito<sup>170,171</sup>.

Cefaléia é um outro efeito colateral neurológico, bastante comum, com uma freqüência que pode variar de 26 a 61%<sup>172</sup>. A cefaléia parece ser dose-dependente.

\* Lesões cutâneas

Diversos tipos de alterações cutâneas, a maioria de etiologia alérgica, têm sido descritos. Entre estas alterações, estão rashes (rushes ?) máculo-papulares, urticária, eczema, eritema polimorfo, e síndrome de Lyell<sup>173</sup>.

\* Alterações hematológicas

Neutropenias transitórias e autolimitadas têm sido descritas<sup>174, 175</sup>, assim como hemólise. A hemólise é causada pela presença de anticorpos dirigidos contra os antígenos eritrocitários, sobretudo do sistema ABO, nas preparações de imunoglobulinas<sup>176, 177</sup>. A indústria de hemoderivados tem hoje limites estritos em relação ao teor de anticorpo anti-A e anti-B aceitáveis na formulação das imunoglobulinas poli-específicas.

\* TRALI

Dois relatos de edema pulmonar agudo não cardiogênico (TRALI, sigla inglesa para Transfusion Related Acute Lung Injury), ligados à infusão de imunoglobulinas, foram publicados na literatura<sup>178, 179</sup>. O TRALI é causado, pela presença, nas imunoglobulinas, de anticorpos anti-HLA altamente potentes.

Transmissão de doenças infecciosas

Todas as empresas que produzem imunoglobulinas incorporaram, no processo de fracionamento do plasma para a produção de hemoderivados, diversas duas ou mais etapas capazes de inativar ou eliminar os vírus eventualmente presentes no plasma que dará origem aos hemoderivados. Os métodos de inativação/eliminação viral são altamente eficientes contra vírus com envelope lipídico – HIV, HCV, HBsAg – mas não são totalmente eficazes contra vírus sem envelope lipídico, especialmente o vírus da Hepatite A e o Parvovírus B19. Além disto, testes em mini-pool do plasma por métodos de detecção de genoma viral, inclusive para vírus como o HAV e Parvovírus B19, também foram uma contribuição importante para a redução dos riscos virais das imunoglobulinas<sup>180</sup>.

Pode-se afirmar que as imunoglobulinas são isentas de risco de transmissão de hepatite B e C, assim como de transmissão de HIV.

## RESUMO DAS RECOMENDAÇÕES PARA O USO DAS IMUNOGLOBULINAS

### INDICAÇÕES FORMAIS

#### 1. TERAPIA DE REPOSIÇÃO EM PACIENTES COM HIPO OU AGAMAGLOBULINEMIA CONGÊNITA OU ADQUIRIDA

Doses recomendadas: 300 a 400 mg/Kg de peso, a cada 3 a 4 semanas

#### 2. INFECÇÕES RECORRENTES EM CRIANÇAS COM AIDS

Prevenção das infecções recorrentes em crianças com AIDS. Não está indicada em adultos com AIDS. Doses recomendadas: 200 a 400 mg/Kg de peso a cada 2 a 4 semanas

#### 3. PREVENÇÃO DA DOENÇA DO ENXERTO CONTRA HOSPEDEIRO E DE INFECÇÕES EM TRANSPLANTES DE MEDULA ÓSSEA ALOGÊNICOS

Utilizada para prevenção das infecções por CMV e da DECH, e também para a prevenção ou atenuação das infecções em geral. Os transplantes autólogos não são indicação formal. Doses recomendadas: 200 a 400 mg/Kg de peso semanalmente, até 3 meses após o transplante

#### 4. DOENÇA DE KAWASAKI

Dose recomendada: 2g/Kg de peso em dose única

#### 5. PÚRPURA TROMBOCITOPÊNICA IDIOPÁTICA

Recomendada como tratamento de primeira ou de segunda escolha nas PTI dos adultos e das crianças. Doses recomendadas: 400 mg a 1 g/Kg de peso, durante 2 a 5 dias

#### 6. SÍNDROME DE GUILLAIN BARRÉ

Possui eficácia semelhante à das plasmaféreses. Doses recomendadas: 400 mg/Kg de peso, 3 a 7 dias

#### 7. PÚRPURA NEONATAL ALO-IMUNE

Indicada para uso nas gestantes cujo feto apresenta a doença. Seu uso visa a prevenir as hemorragias fetais intra-uterinas. Dose recomendada: 400 mg/Kg de peso por 3 a 5 dias ou 1g/Kg de peso por semana, até o parto. O uso, em recém-nascidos com púrpura alo-imune grave, é experimental

#### 8. NECRÓLISE EPIDÉRMICA TÓXICA (SÍNDROME DE LYELL)

Doses recomendadas: 750 mg a 1 g/Kg/4 dias, ou 2 g/Kg de peso em dose única

---

#### INDICAÇÕES ACEITÁVEIS

---

1. Polirradiculoneuropatias desmielinizantes crônicas
  2. Miastenia Gravis
  3. Dermato/polimiosite
  4. Doença do Neurônio Motor
  5. Esclerose múltipla
  6. Vasculites ANCA-positivas
  7. Retinopatia de Birdshot
  8. Aplasia de medula óssea por Parvovirus B19
  9. Púrpura pós-transfusional
  10. Doença Inflamatória intestinal
  11. Sepsis
  12. Síndrome da pessoa rígida
  13. Oftalmopatia de Graves
  14. Polineuropatia diabética
- 

---

#### INDICAÇÕES EXPERIMENTAIS

---

1. Prevenção de abortos recorrentes
  2. Asma brônquica
  3. Inibidor adquirido de fator VIII
  4. Inibidor adquirido de fator de von Willebrand
  5. Anemia Hemolítica Auto-imune
  6. Neutropenia Auto-imune
  7. Lupus eritematoso sistêmico
  8. Rejeição de transplante renal e de órgãos sólidos
  9. Epilepsia pediátrica intratável
  10. Dengue Hemorrágica
  11. Doença de Behçet
  12. Artrite reumatóide juvenil grave
  13. Doença Hemolítica Peri-Natal
  14. Prevenção de infecções em recém-nascidos
- 

---

#### INDICAÇÕES NÃO FUNDAMENTADAS

---

1. Autismo
  2. Anemia aplástica
  3. Anemia de Diamond-Blackfan
  4. AIDS em adultos
  5. Infecção por rotavirus e enterocolite necrotizante em neonatos
  6. Síndrome da fadiga crônica
  7. Fibrose cística
- 

---

#### Aspectos práticos para a administração de imunoglobulinas

---

Assegurar acesso venoso adequado (veia periférica de bom calibre ou veia central)

Manter o paciente bem hidratado

Checar e controlar glicemia e função renal antes e após a infusão

Não infundir a velocidades superiores a 2 mg Imunoglobulina/Kg/minuto, se a imunoglobulina contiver açúcar

Não infundir a velocidades superiores a 10 mg/Kg/minuto para imunoglobulinas que não contêm açúcar

Monitorar cuidadosamente os efeitos colaterais e relatá-los à ANVISA, caso ocorram

---

#### REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Strand V. Proposed mechanisms for the efficacy of intravenous immunoglobulin treatment. In: Martin Lee and Vibeke Strand. Intravenous Immunoglobulins in clinical practice. Marcel Dekker, Inc, New York, 1997.

2. Optimisation de l'utilisation des immunoglobulines intraveineuses: vers un consensus. Rapport du groupe d'experts de la Conférence, Juin 2002. [www.cbs.ca](http://www.cbs.ca). Acesso em fevereiro 2003.
3. Penny R. Intravenous immunoglobulin in Australia. Supply and demand. *Vox Sang* 2002; 83 Suppl 1:447-51.
4. Hanna K, Poulin-Costello M, Preston M et al. Intravenous immune globulin use in Canada. *Can J Clin Pharmacol* 2003; 10: 1-16.
5. Core SPC for Human Normal Immunoglobulin for intravenous Administration (IVIg). The European Agency for the Evaluation of Medicinal Products (EMA). CPMP/BPWG/859/95 rev 1.
6. Knezevic-Maramica I, Kruskall MS. Intravenous immune globulins: an update for clinicians. *Transfusion* 2003; 43: 1460-1480.
7. Buckley RH, Schiff RI. The use of intravenous immune globulin in immunodeficiency diseases. *N Engl J Med* 1991; 325: 110-7.
8. Nydegger UE, Mohacsi PJ, Escher R et al. Clinical use of intravenous immunoglobulins. *Vox Sang* 2000; 78 Suppl 2: 191-5.
9. Ratko, Ta, Burnett DA, Garrett E et al. Recommendations for off-label use of intravenously administered immunoglobulin preparations. *JAMA* 1995; 273: 1865-1870.
10. Gamm H, Huber C, Chapel H et al. Intravenous immune globulin in chronic lymphocytic leukaemia. *Clin Exp Immunol* 1994; 97 Suppl 1: 17-20.
11. Lee ML, Gale RP, Yap PL. Use of intravenous immunoglobulin to prevent or treat infections in persons with immune deficiency. *Annu Rev Med* 1997; 48: 93-102.
12. Mofenson LM, Moya J Jr, Bethel J et al. Prophylactic intravenous immunoglobulin in HIV-infected children with CD4+ counts of 0.20 x 10<sup>9</sup>/L or more. Effect on viral, opportunistic, and bacterial infections. The National Institute of Child Health and Human Development Intravenous Immunoglobulin Clinical Trial Study Group. *JAMA*. 1992; 268: 483-489.
13. Mofenson LM, Bethel J, Moya J Jr et al. Effect of intravenous immunoglobulin (IVIg) on CD4+ lymphocyte decline in HIV-infected children in a clinical trial of IVIG infection prophylaxis. The National Institute of Child Health and Human Development Intravenous Immunoglobulin Clinical Trial Study Group. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 1993 ; 6: 1103-13.
14. Mofenson LM, Moya J Jr, Korelitz J et al. Crossover of placebo patients to intravenous immunoglobulin confirms efficacy for prophylaxis of bacterial infections and reduction of hospitalizations in human immunodeficiency virus-infected children. The National Institute of Child Health and Human Development intravenous Immunoglobulin Clinical Trial Study Group. *Pediatr Infect Dis J*. 1994; 13: 477-484
15. Spector SA, Gelber RD, McGrath N et al. A controlled trial of intravenous immune globulin for the prevention of serious bacterial infections in children receiving zidovudine for advanced human immunodeficiency virus infection. Pediatric AIDS Clinical Trials Group. *N Engl J Med*. 1994; 331:1181-1187.
16. Jablonowski H, Sander O, Willers R et al. The use of intravenous immunoglobulins in symptomatic HIV infection. Results of a randomized study. *Clin Investig*. 1994; 72: 220-4.
17. Yap PL. Does intravenous immune globulin have a role in HIV-infected patients? *Clin Exp Immunol* 1994; 97 Suppl 1: 59-67.
18. Tellier Z, Mputhon L. Les indications thérapeutiques des immunoglobulines intraveineuses. *Transfus Clin Biol* 2003; 179-184.
19. Sullivan KM, Kopecky KJ, Jocom J et al. Immunomodulatory and antimicrobial efficacy of intravenous immunoglobulin in bone marrow transplantation. *N Engl J Med* 1990; 323: 705-12.

20. Sullivan KM, Storek J, Kopecky KJ et al. A controlled trial of long-term administration of intravenous immunoglobulin to prevent late infection and chronic graft-vs.-host disease after marrow transplantation: clinical outcome and effect on subsequent immune recovery. *Biol Blood Marrow Transplant* 1996; 2: 44-53.
21. CDC, Infectious Disease Society of America, and the American Society of Blood and Marrow Transplantation. Guidelines for preventing opportunistic infections among hematopoietic stem cell transplant recipients. Recommendations of CDC, the Infectious Disease Society of America, and the American Society of Blood and Marrow Transplantation. *Cytotherapy*. 2001; 3: 41-54.
22. Newburger JW, Takahashi M, Burns JC et al. The treatment of Kawasaki syndrome with intravenous gamma globulin. *N Engl J Med*. 1986; 315: 341-7.
23. Oates-Whitehead R, Baumer J, Haines L et al. Intravenous immunoglobulin for the treatment of Kawasaki disease in children. *Cochrane Database Syst Rev*. 2003; (4):CD004000.
24. Newburger JW, Takahashi M, Beiser AS et al. A single intravenous infusion of gamma globulin as compared with four infusions in the treatment of acute Kawasaki syndrome. *N Engl J Med* 1991; 324: 1633-1639.
25. Imbach P, Barandun S, d'Apuzzo V et al. High-dose intravenous gammaglobulin for idiopathic thrombocytopenic purpura in childhood. *Lancet* 1981; 1: 1228-31.
26. Imbach P, Wagner HP, Berchtold W et al. Intravenous immunoglobulin versus oral corticosteroids in acute immune thrombocytopenic purpura in childhood. *Lancet*. 1985; 2: 464-8.
27. Blanchette VS, Luke B, Andrew M et al. A prospective, randomized trial of high-dose intravenous immune globulin G therapy, oral prednisone therapy, and no therapy in childhood acute immune thrombocytopenic purpura. *J Pediatr* 1993; 123: 989-95.
28. Godeau B, Chevret S, Varet B et al. Intravenous immunoglobulin or high-dose methylprednisolone, with or without oral prednisone, for adults with untreated severe autoimmune thrombocytopenic purpura: a randomised, multicentre trial. *Lancet* 2002; 359: 23-9.
29. George JN, Woolf SH, Raskob GE et al. Idiopathic thrombocytopenic purpura: a practice guideline developed by explicit methods for the American Society of Hematology. *Blood* 1996; 88: 3-40.
30. Bussel JB, Haimi JS. Isolated thrombocytopenia in patients infected with HIV: treatment with intravenous gammaglobulin. *Am J Hematol* 1988; 28: 79-84.
31. Cines DB, Blanchette VS. Immune thrombocytopenic purpura. *N Engl J Med* 2002; 346: 995-1008.
32. van der Meche FG, Schmitz PI. A randomized trial comparing intravenous immune globulin and plasma exchange in Guillain-Barre syndrome. Dutch Guillain-Barre Study Group. *N Engl J Med*. 1992; 326: 1123-1129.
33. Bril V, Ilse WK, Pearce R et al. Pilot trial of immunoglobulin versus plasma exchange in patients with Guillain-Barre syndrome. *Neurology*. 1996; 46: 100-3.
34. Plasma exchange/Sandoglobulin Guillain Barré Syndrome Trial Group. Randomised trial of plasma exchange, intravenous immunoglobulin, and combined treatments in Guillain-Barre syndrome. Plasma Exchange/Sandoglobulin Guillain-Barre Syndrome Trial Group. *Lancet*. 1997; 349: 225-30.
35. Hughes AC, Raphaël JC, Swan AV et al. *Cochrane Database System Review* 2001; CD 002063.
36. Sainio S, Teramo K, Kekomaki R. Prenatal treatment of severe fetomaternal alloimmune thrombocytopenia. *Transfus Med* 1999; 9: 321-30.
37. Birchall JE, Murphy MF, Kaplan C et al. Fetomaternal Alloimmune Thrombocytopenia Study Group. European collaborative study of the antenatal management of feto-maternal alloimmune thrombocytopenia. *Br J Haematol* 2003; 122: 275-88.
38. Bussel JB, Berkowitz RL, Lynch L et al. Antenatal management of alloimmune thrombocytopenia with intravenous gamma-globulin: a randomized trial of the addition of low-dose steroid to intravenous gamma-globulin. *Am J Obstet Gynecol* 1996; 174: 1414-23.

39. Weiner E, Zosmer N, Bajoria R et al. Direct fetal administration of immunoglobulins: another disappointing therapy in alloimmune thrombocytopenia. *Fetal Diagn Ther* 1994; 9: 159-64.
40. Mayorga C, Torres MJ, Corzo JL et al. Improvement of toxic epidermal necrolysis after the early administration of a single high dose of intravenous immunoglobulin. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2003; 91: 86-91.
41. Tan A, Tan HH, Lee CC et al. Treatment of toxic epidermal necrolysis in AIDS with intravenous immunoglobulins. *Clin Exp Dermatol* 2003; 28: 269-71.
42. Tristani-Firouzi P, Petersen MJ, Saffle JR et al. Treatment of toxic epidermal necrolysis with intravenous immunoglobulin in children. *J Am Acad Dermatol* 2002; 47: 548-52.
43. Sidwell RU, Swift S, Yan CL. Treatment of toxic epidermal necrolysis with intravenous immunoglobulin. *Int J Clin Pract* 2003; 57: 643-645.
44. Trent JT, Kirsner RS, Romanelli P et al. Analysis of intravenous immunoglobulin for the treatment of toxic epidermal necrolysis using SCORTEN: The University of Miami Experience. *Arch Dermatol* 2003; 139: 39-43.
45. Prins C, Kerdel FA, Padilla RS et al. Toxic epidermal necrolysis-intravenous immunoglobulin. Treatment of toxic epidermal necrolysis with high-dose intravenous immunoglobulins: multicenter retrospective analysis of 48 consecutive cases. *Arch Dermatol* 2003; 139: 26-32.
46. Bachot N, Revuz J, Roujeau JC. Intravenous immunoglobulin treatment for Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis: a prospective noncomparative study showing no benefit on mortality or progression. *Arch Dermatol* 2003; 139: 33-6.
47. Viard I, Wehrli P, Bullani R et al. Inhibition of toxic epidermal necrolysis by blockade of CD95 human intravenous immunoglobulin. *Science* 1998; 282: 490-493.
48. Mendell JR, Barohn RJ, Freimer ML et al. Randomized controlled trial of IVIg in untreated chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy. *Neurology*. 2001; 56: 445-9.
49. Hughes R, Bensa S, Willison H et al. Randomized controlled trial of intravenous immunoglobulin versus oral prednisolone in chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy. *Ann Neurol*. 2001; 50:195-201.
50. Hahn AF, Bolton CF, Zochodne D et al. Intravenous immunoglobulin treatment in chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy. A double-blind, placebo-controlled, cross-over study. *Brain*. 1996; 119:1067-77.
51. Vermeulen M, van Doorn PA, Brand A et al. Intravenous immunoglobulin treatment in patients with chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy: a double blind, placebo controlled study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1993; 56: 36-9.
52. Van schaik IN, Winer JB, de Haan R et al. Intravenous immunoglobulin for chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy (cochrane review). In: *The Cochrane Library*, Issue 3, 2003. Oxford: update Software.
53. Arsura EL, Bick A, Brunner NG et al. High-dose intravenous immunoglobulin in the management of myasthenia gravis. *Arch Intern Med* 1986; 146: 1365-8.
54. Wolfe GI, Barohn RJ, Foster BM et al. Randomized, controlled trial of intravenous immunoglobulin in myasthenia gravis. *Muscle Nerve* 2002; 26: 549-52
55. Ronager J, Ravnborg M, Hermansen I et al. Immunoglobulin treatment versus plasma exchange in patients with chronic moderate to severe myasthenia gravis. *Artif Organs*. 2001; 25: 967-73.
56. Gajdos P, Chevret S, Clair B et al. Clinical trial of plasma exchange and high-dose intravenous immunoglobulin in myasthenia gravis. Myasthenia Gravis Clinical Study Group. *Ann Neurol* 1997; 41: 789-96.
57. Dalakas MC, Illa I, Dambrosia JM et al. A controlled trial of high-dose intravenous immune globulin infusions as treatment for dermatomyositis. *N Engl J Med* 1993; 329: 1993-2000.

58. Cherin P, Pelletier S, Teixeira A et al. Results and long-term followup of intravenous immunoglobulin infusions in chronic, refractory polymyositis: an open study with thirty-five adult patients. *Arthritis Rheum* 2002; 46: 467-74.
59. Cherin P, Piette JC, Wechsler B et al. Intravenous gamma globulin as first line therapy in polymyositis and dermatomyositis: an open study in 11 adult patients. *J Rheumatol* 1994;21: 1092-7.
60. Leger JM, Chassande B, Musset L et al. Intravenous immunoglobulin therapy in multifocal motor neuropathy: a double-blind, placebo-controlled study. *Brain*. 2001; 124: 145-53.
61. Comi G, Amadio S, Galardi G et al. Clinical and neurophysiological assessment of immunoglobulin therapy in five patients with multifocal motor neuropathy. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1994; 57 Suppl: 35-7.
62. Umapathi T, Hughes Ra, Nobile-Orazio M et al. Immunossuppressive treatment for multifocal moptor neuropathy. *Cochrane Database Syst Rev*. 2002;(2):CD003217.
63. Achiron A, Gabbay U, Gilad R et al. Intravenous immunoglobulin treatment in multiple sclerosis on relapses. *Neurology* 1998; 50: 398-402.
64. Lebrun C, Ghetau G, Bourg V et al. intravenous immunoglobulis for relapsing-remitting multiple sclerosis after failure of treatment with other immuno-modulators. *Rev Neurol* 2003; 159: 648-651.
65. Fazekas F, Deisenhammer F, Strasser-Fuchs S et al. Randomised placebo-controlled trial of monthly intravenous immunoglobulin therapy in relapsing-remitting multiple sclerosis. *Austrian Immunoglobulin in Multiple Sclerosis Study Group. Lancet*. 1997; 349: 589-93.
66. Fazekas F, Deisenhammer F, Strasser-Fuchs S et al. Treatment effects of monthly intravenous immunoglobulin on patients with relapsing-remitting multiple sclerosis: further analyses of the Austrian Immunoglobulin in MS study. *Mult Scler* 1997; 3: 137-41.
67. Sorensen PS, Wanscher B, Schreiber K et al. A double-blind, cross-over trial of intravenous immunoglobulin G in multiple sclerosis: preliminary results. *Mult Scler*. 1997; 3: 145-8.
68. Sorensen PS. Treatment of multiple sclerosis with intravenous immunoglobulin: review of clinical trials. *Neurol Sci* 2003; Suppl 4: S227-S230.
69. Jayne DR, Lockwood CM. Pooled intravenous immunoglobulin in the management of systemic vasculitis. *Adv Exp Med Biol* 1993; 336: 469-72
70. Jayne DR, Chapel H, Adu D et al. Intravenous immunoglobulin for ANCA-associated systemic vasculitis with persistent disease activity. *QJM*. 2000l; 93: 433-9.
- 71. LeHoang P, Cassoux N, Georges F et al. Intravenous immunoglobulin (IVIg) for the treatment of birdshot retinochoroidopathy. *Ocul Immunol Inflamm* 2000; 8: 49-57.**
- 72. Chuhjo T, Nakao S, Matsuda T. Successful treatment of persistent erythroid aplasia caused by parvovirus B19 infection in a patient with common variable immunodeficiency with a low-dose immunoglobulin. *Am J Hematol* 1999; 60: 222-224.**
- 73. Kerr JR, Cunniffe VS, Kelleher P et al. Successful intravenous immunoglobulin therapy in 3 cases of parvovirus B19-associated chronic fatigue syndrome. *Clin Infect Dis* 2003; 36: 100-6.**
74. Mareschal-Desandes R, Andre JL, Lesesve JF et al. Successful treatment of chronic parvovirus B19 infection by high-dose immunoglobulin. *Clin Nephro*. 2003; 59: 311-2
75. Viguier M, Guillevin L, Laroche L. Treatment of parvovirus B19-associated polyarteritis nodosa with intravenous immune globulin. *N Engl J Med*. 2001; 344: 1481-2.
76. Castelli R, Vismara A, Pavia G et al. Relapsing pure red cell aplasia associated with B-cell chronic lymphocytic leukemia successfully treated by intravenous immunoglobulin concentrate. *Ann Ital Med Int* 2002; 17: 47-50.
77. Ziman A, Klapper E, Pepkowitz S et al. A second case of post-transfusion caused by HPA-5a antibodies: successful treatment with intravenous immunoglobulin. *Vox sang* 2002; 83: 165-166.
78. Mueller-Eckhardt C, Kiefel V. High-dose IgG for post-transfusion purpura revisited. *Blut* 1995; 57: 163-167.

79. Korber J, Kottgen E, Renz H. A case of Crohn's disease with increased CD8 T-cell activation and remission during therapy with intravenous immunoglobulins. *Scand J Gastroenterol* 1998; 33: 1113-7.
80. Wolf A, Gaedicke G, Leupold D et al. Treatment of Crohn disease with intravenous immunoglobulin. *Monatsschr Kinderheilkd* 1988; 136: 101-3.
81. Levine DS, Fischer SH, Christie DL et al. Intravenous immunoglobulin therapy for active, extensive, and medically refractory idiopathic ulcerative or Crohn's colitis. *Am J Gastroenterol* 1992; 87: 91-100.
82. Dalakas MC, Fujii M, Li M et al. High-dose intravenous immune globulin for stiff-person syndrome. *N Engl J Med* 2001; 345: 1870-1876.
83. Baschieri L, Antonelli A, Nardi S et al. Intravenous immunoglobulin versus corticosteroid in treatment of Graves' ophthalmopathy. *Thyroid* 1997; 7: 579-85.
84. Kahaly G, Pitz S, Muller-Forell W, Hommel G. Randomized trial of intravenous immunoglobulins versus prednisolone in Graves' ophthalmopathy. *Clin Exp Immunol* 1996; 106: 197-202.
85. Antonelli A, Melosi A, Saracino A et al. Parameters of organ-specific and non-specific autoimmunity in patients with Basedow's disease and Basedow's ophthalmopathy. Changes induced by IVIG treatment. *Clin Ter* 1992; 141: 49-54.
86. Sharma KR, Cross J, Ayyar DR et al. Diabetic demyelinating polyneuropathy responsive to intravenous immunoglobulin therapy. *Arch Neurol* 2002; 59: 751-7.
87. Zochodne DW, Isaac D, Jones C. Failure of immunotherapy to prevent, arrest or reverse diabetic lumbosacral plexopathy. *Acta Neurol Scand* 2003; 107: 299-301.
88. Haq RU, Pendlebury WW, Fries TJ et al. Chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy in diabetic patients. *Muscle Nerve* 2003; 27: 465-70.
89. Cocito D, Ciaramitaro P, Isoardo G et al. Intravenous immunoglobulin as first treatment in diabetics with concomitant distal symmetric axonal polyneuropathy and CIDP. *J Neurol* 2002; 249: 719-22.
90. Awada A, Dehoux E, al Jumah M et al. Rapidly evolving diabetic mononeuritis multiplex. Favorable outcome after immunosuppressive treatment. *Rev Neurol* 2001; 157: 1427-9.
91. Romedenne P, Mukendi R, Stasse P et al. An unusual neuropathy in a diabetic patient: evidence for intravenous immunoglobulin-induced effective therapy. *Diabetes Metab* 2001; 27: 155-8.
92. Ogawa T, Taguchi T, Tanaka Y et al. Intravenous immunoglobulin therapy for diabetic amyotrophy. *Intern Med* 2001 ; 40: 349-52
93. Alejandria MM, Lansang MA, Dans LF et al. Intravenous immunoglobulin for treating sepsis and septic shock.
94. Kaul R, Mcgeer A, Norrby-Teglund A et al. Intravenous immunoglobulin therapy for streptococcal toxic syndrome- a comparative observational study. *Clin Infect Dis* 1999; 28: 800-807.
95. Douzinas EE, Pitaridis MT, Louris G et al. Prevention of infection in multiple trauma patients by high-dose intravenous immunoglobulin. *Crit Care Med* 200; 28: 8-15.
96. Scott JR. immunoglobulin for recurrent miscarriage. *Cochrane Database Syst Rev*. 2003; (3):CD003642.
97. Branch DW, Peaceman AM, Druzin M et al. A multicenter, placebo-controlled pilot study of intravenous immune globulin treatment of antiphospholipid syndrome during pregnancy. The Pregnancy Loss Study Group. *Am J Obstet Gynecol* 2000; 182: 122-7.
98. Vaquero E, Lazzarin N, Valensise H et al. Pregnancy outcome in recurrent spontaneous abortion associated with antiphospholipid antibodies: a comparative study of intravenous immunoglobulin versus prednisone plus low-dose aspirin. *Am J Reprod Immunol* 2001; 45: 174-9.

99. Stephenson MD, Dreher K, Houlihan E et al. Prevention of unexplained recurrent spontaneous abortion using intravenous immunoglobulin: a prospective, randomized, double-blinded, placebo-controlled trial. *Am J Reprod Immunol* 1998; 39: 82-8.
100. Triolo G, Ferrante A, Ciccia F et al. Randomized study of subcutaneous low molecular weight heparin plus aspirin versus intravenous immunoglobulin in the treatment of recurrent fetal loss associated with antiphospholipid antibodies. *Arthritis Rheum* 2003; 48: 728-31.
101. Jablonowska B, Selbing A, Palfi M et al. Prevention of recurrent spontaneous abortion by intravenous immunoglobulin: a double-blind placebo-controlled study. *Hum Reprod* 1999; 14: 838-841.
102. Christiansen OB, Pedersen B, Rosgaard A et al. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial of intravenous immunoglobulin in the prevention of recurrent miscarriage: evidence for a therapeutic effect in women with secondary recurrent miscarriage. *Hum Reprod*. 2002; 17: 809-16.
103. Salmun LM, Barlan I, Wolf HM et al. Effect of intravenous immunoglobulin on steroid consumption in patients with severe asthma: a double-blind, placebo-controlled, randomized trial. *J Allergy Clin Immunol* 1999; 103: 810-5.
104. Kishiyama JL, Valacer D, Cunningham-Rundles C et al. A multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled trial of high-dose intravenous immunoglobulin for oral corticosteroid-dependent asthma. *Clin Immunol* 1999; 91: 126-33.
105. Niggemann B, Leupold W, Schuster A et al. Prospective, double-blind, placebo-controlled, multicentre study on the effect of high-dose, intravenous immunoglobulin in children and adolescents with severe bronchial asthma. *Clin Exp Allergy* 1998; 28: 205-10.
106. Schwartz RS, Gabriel DA, Aledort LM et al. A prospective study of treatment of acquired (autoimmune) factor VIII inhibitors with high-dose intravenous gammaglobulin. *Blood* 1995; 86: 797-804.
107. Grunewald M, Beneke H, Guthner c et al. Acquired haemophilia: experience with a standardized approach. *Haemophilia* 2001; 7: 164-169.
108. Viillard JF, Pellegrin JL, Vergnes Cet al. Three cases of acquired von Willebrand disease associated with systemic lupus erythematosus. *Br J Haematol* 1999; 105: 532-7.
109. Federici AB, Stabile F, Castaman G et al. Treatment of acquired von Willebrand syndrome in patients with monoclonal gammopathy of uncertain significance: comparison of three different therapeutic approaches. *Blood* 1998; 92: 2707-11.
110. Petz LD. Treatment of autoimmune hemolytic anemias. *Curr Opin Hematol* 2001; 8: 411-416.
111. Sherer Y, Levy Y, Fabbri F et al. Treatment of hematologic disorders other than immune thrombocytopenic purpura with intravenous immunoglobulin (IVIg) - report of seven cases and review of the literature. *Eur J Intern Med*. 2000;11:85-88.
112. Ames PR, Nardiello S, Tomassino C. efficacy of low dose intravenous immunoglobulin for post-splenectomy treatment of autoimmune haemolytic anaemia in patients with hereditary spherocytosis. *Clin Lab Haematol* 2000; 22: 225-228.
113. Hartert A, Willenbacher W, Gunzelmann S et al. Successful treatment of thrombocytopenia hemolytic anemia with Ivlg in a patient with lupus-like syndrome after mismatchrelated PBSCT. *Bone marrow transplant* 2001; 27: 337-340.
114. Vandenberghe P, Zachee P, Verstraete S et al. Successful control of refractory and life-threatening autoimmune hemolytic anemia with intravenous immunoglobulins in a man with the primary antiphospholipid syndrome. *Ann Hematol* 1996; 73: 253-6
115. Oyefara BI, Kim HC, Danziger RN et al. Autoimmune hemolytic anemia in chronic mucocutaneous candidiasis. *Clin Diagn Lab Immunol* 1994; 1: 38-43.
116. Flores G, Cunningham-Rundles C, Newland AC, et al. Efficacy of intravenous immunoglobulin in the treatment of autoimmune hemolytic anemia: results in 73 patients. *Am J Hematol*. 1993; 44: 237-42.



117. Bux J, Behrens G, Jaeger G. Diagnosis and clinical course of autoimmune neutropenia in infancy: analysis of 240 cases. *Blood* 1998; 91: 181-6.
118. Alliot C, Barrios M, Tabuteau S et al. Autoimmune cytopenias associated with malignancies and successfully treated with intravenous immune globulins: about two cases. *Therapie*. 2000; 55: 371-4.
119. Levy Y, Sherer Y, George J et al. Intravenous immunoglobulin treatment of lupus nephritis. *Semin Arthritis Rheum* 2000; 29: 321-7.
120. Meissner M, Sherer Y, Levy Y et al. Intravenous immunoglobulin therapy in a patient with lupus serositis and nephritis. *Rheumatol Int* 2000; 19: 199-201.
121. Monova D, Belovezhkov N, Altunkova I et al. Intravenous immunoglobulin G in the treatment of patients with chronic glomerulonephritis: clinical experience lasting 15 years. *Nephron* 2002; 90: 262-6.
122. Jordan SC, Quartel AW, Czer LS et al. Posttransplant therapy using high-dose human immunoglobulin (intravenous gammaglobulin) to control acute humoral rejection in renal and cardiac allograft recipients and potential mechanism of action. *Transplantation* 1998; 66: 800-5.
123. Glotz D, Haymann JP, Sansonetti N et al. Suppression of HLA-specific alloantibodies by high-dose intravenous immunoglobulins (IVIg). A potential tool for transplantation of immunized patients. *Transplantation* 1993; 56: 335-337.
124. Glotz D, Antoine C, Julia P et al. Desensitization and subsequent kidney transplantation of patients using intravenous immunoglobulin. *Am J Transplant* 2002; 2: 758-760.
125. Peraldi MN, Akposso K, Haymann JP et al. Long-term benefit of intravenous immunoglobulins in cadaveric kidney retransplantation. *Transplantation* 1996; 62: 1670-3.
126. van Engelen BG, Renier WO, Weemaes CM et al. Immunoglobulin treatment in epilepsy, a review of the literature. *Epilepsy Res* 1994; 19: 181-90.
127. Espinosa Zacarias J, Gutierrez Moctezuma J, Villegas Pena H et al. Intravenous treatment with immunoglobulins in epileptic syndromes which are difficult to control. *Rev Neurol* 2002; 34: 816-9.
128. Mikati MA, Saab R, Fayad MN et al. Efficacy of intravenous immunoglobulin in Landau-Kleffner syndrome. *Pediatr Neurol* 2002; 26: 298-300.
129. Lagae LG, Silberstein J, Gillis PL et al. Successful use of intravenous immunoglobulins in Landau-Kleffner syndrome. *Pediatr Neurol* 1998; 18: 165-8.
130. Duse M, Notarangelo LD, Tiberti S et al. Intravenous immune globulin in the treatment of intractable childhood epilepsy. *Clin Exp Immunol* 1996 Suppl 1:71-6.
131. Seider N, Beiran I, Scharf J, Miller B. Intravenous immunoglobulin therapy for resistant ocular Behcet's disease. *Br J Ophthalmol* 2001; 85: 1287-8.
132. Rewald E, Jaksic JC. Behcet's syndrome treated with high-dose intravenous IgG and low-dose aspirin. *J R Soc Med* 1990; 83: 652-3.
133. Ohlsson A, Lacy B. Intravenous immunoglobulin for suspected or subsequently proven infections in neonates (cochrane Review). In: the Cochrane Library, Issue 3, 2003.
134. Ohlsson A, Lacy B. Intravenous immunoglobulin for preventing infection in preterm and/or low-birth-weight infants. In: the Cochrane Library, Issue 3, 2003.
135. Baker CJ, Melish ME, Hall RT et al. Intravenous immunoglobulin for the prevention of nosocomial infection in low-birth weight neonates. *N Engl J Med* 1992; 327: 213-219.
136. Vignes S, Wechsler B, Amoura Z et al. Intravenous immunoglobulin in adult Still's disease refractory to non-steroidal anti-inflammatory drugs. *Clin Exp Rheumatol* 1998; 16: 295-8.

137. Maksymowych WP, Avina-Zubieta A, Luong M et al. High dose intravenous immunoglobulin (IVIg) in severe refractory rheumatoid arthritis: no evidence for efficacy. *Clin Exp Rheumatol* 1996; 14: 657-60.
138. Kanik KS, Yarboro CH, Naparstek Y et al. Failure of low-dose intravenous immunoglobulin therapy to suppress disease activity in patients with treatment-refractory rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 1996; 39:1027-9.
139. Matteson EL. Recent clinical trials in the rheumatic diseases. *Curr Opin Rheumatol* 1997; 9: 95-101.
140. Pyne, Ehrenstein M, Morris V. the therapeutic uses of intravenous immunoglobulins in autoimmune rheumatic diseases. *Rheumatology* 2002; 41: 367-374.
141. Ostronoff M, Ostronoff F, Florencio R et al. Serious thrombocytopenia due to dengue hemorrhagic fever with high dosages of immunoglobulin. *Clin Infect Dis* 2003; 36: 1623-1624.
142. Alcock GS, Liley H. Immunoglobulin infusion for isoimmune haemolytic jaundice in neonates. *Cochrane Database Syst Rev.* 2003; (3):CD003313.
143. Miceli Sopo S, Pesaresi MA, Pastore M et al. Intravenous immunoglobulin in Diamond-Blackfan anaemia. *Eur J Pediatr* 1990; 149: 779-80.
144. Sadowitz PD, Dubowy RL. Intravenous immunoglobulin in the treatment of aplastic anemia. *Am J Pediatr Hematol Oncol* 1990; 12: 198-200.
145. Harle JR, Molinier S, David M et al. Central anemia sensitive to intravenous immunoglobulins. *Rev Med Interne* 1993; 14: 957.
146. Massolo F, Flori C, Cellini M et al. Use of high-dose intravenous immunoglobulins in pediatric hematology. *Pediatr Med Chir* 1994; 16: 37-41.
147. Bejaoui M, Fitouri Z, Sfar MT et al. Failure of immunosuppressive therapy and high-dose intravenous immunoglobulins in four transfusion-dependent, steroid-unresponsive Blackfan-Diamond anemia patients. *Haematologica.* 1993; 78: 38-9.
148. Sumimoto S, Kawai M, Kasajima Y et al. Intravenous gamma-globulin therapy in Diamond-Blackfan anemia. *Acta Paediatr Jpn.* 1992; 34: 179-80.
149. Vollmer-Conna U, Hickie I, Hadzi-Pavlovic D et al. Intravenous immunoglobulin is ineffective in the treatment of patients with chronic fatigue syndrome. *Am J Med.* 1997; 103: 38-43.
150. Mohan P, Haque K. Oral immunoglobulin for the prevention of rotavirus infection in low birth weight infants. *Cochrane Database Syst Rev.* 2003; (3):CD003740.
151. Foster J, Cole M. Oral immunoglobulin for preventing necrotizing enterocolitis in preterm and low birth-weight neonates. *Cochrane Database Syst Rev.* 2001;(3):CD001816.
152. Plioplys AV. Intravenous immunoglobulin treatment of children with autism. *J Child Neurol* 1998; 13: 79-82.
153. DelGiudice-Asch G, Simon L, Schmeidler J et al. Brief report: a pilot open clinical trial of intravenous immunoglobulin in childhood autism. *J Autism Dev Disord* 1999; 29:157-60.
154. Colagiuri S, Leong GM, Thayer Z et al. Intravenous immunoglobulin therapy for autoimmune diabetes mellitus. *Clin Exp Rheumatol* 1996; 14 Suppl 15: S93-7
155. Romanello C, Grossi F, Radillo L et al. Comparison of high-dose immunoglobulin and cyclosporine in newly diagnosed diabetic children. *Pediatr Med Chir* 1991; 13: 355-8.
156. Heinze E. Immunoglobulins in children with autoimmune diabetes mellitus. *Clin Exp Rheumatol* 1996; 14 Suppl 15: S99-102.
157. Cilliers AM, manyemba J, saloojee H. Anti-inflammatory treatment for carditis in acute rheumatic fever. *Cochrane Database Syst Rev.* 2003; (2):CD003559

158. Winnie GB, Cowan RG, Wade NA. Intravenous immune globulin treatment of pulmonary exacerbations in cystic fibrosis. *J Pediatr* 1989; 114:309-14.
159. Lee ML. Alternative methods for the administration of intravenous immunoglobulin. In: Lee MI, Strand V: *Intravenous immunoglobulins in Clinical Practice*. Marcel Drekker, New York, 1997.
160. Epstein JS, Gaines A, Kapit R et al. Important drug information. *FDA Medical Bulletin*. Disponível em [www.fda.gov/medbull/summer99.html](http://www.fda.gov/medbull/summer99.html). Acesso em setembro 2003.
161. Wittstock M, Benecke R, Zettl UK. Therapy with intravenous immunoglobulin: complications and side-effects. *Eur Neurol* 2003; 50: 172-175.
162. Ross-Pierce L, Jain N. Risks associated with the use of intravenous immunoglobulin. *Transfus Med Rev* 2003; 17: 241-251.
163. Gaines A, Varricchio F, Kapit R et al. hospital infections Program, National Center for infectious Diseases, CDC. *MMWR* 1999; 48: 518-521.
164. Woodruff RK, Grigg AP, Firkin FC et al. Fatal thrombotic events during treatment of autoimmune thrombocytopenia with intravenous immunoglobulin in elderly patients. *Lancet* 1986; 2: 217-218.
165. Go RS, Call TG. Deep venous thrombosis of the arm after intravenous immunoglobulin infusion. *Mayo Clin Proc* 2000; 75: 83-85.
166. Dalakas MC. High-dose intravenous immunoglobulin and serum viscosity: Risk of precipitating thromboembolic events. *Neurology* 1994; 44: 223-226.
167. Wolberg AS, Kon RH, Monroe DM et al. Coagulation factor XI is a contaminant in intravenous immunoglobulin preparations. *Am J Hematol* 2000; 65: 30-34.
168. Duhem C, Dicato MA, Ries F. Side-effects of intravenous immune globulin. *Clin Exp Immunol* 1994; 97: 79-83.
169. Molina JM, Coffineau A, rain JD et al. Aseptic meningitis following administration of intravenous immune globulin. *Clin Infect Dis* 1992; 15: 564-565.
170. Ozsloylu S. Aseptic meningitis and intravenous gammaglobulin treatment. *Am J Dis Child* 1993; 147: 129-130.
171. Jolles S, Hill H. Management of aseptic meningitis and intravenous gammaglobulin treatment. *BJ* 1998; 316: 936.
172. Bertorini TE, Nance AM, Horner LH et al. Complications of intravenous immunoglobulin in neuromuscular and other diseases. *Muscle Nerve* 1996; 19: 388-391.
173. Stangel, P, Hartung HP, Marx P et al. Side effects of high-dose intravenous immunoglobulin. *Clin neuropharmacol* 1997; 20: 385-393.
174. Tam DA, Morton LD, Stroncek DF et al. Neutropenia in a patient receiving intravenous immunoglobulin. *J Neuroimmunol* 1996; 64: 175-178.
175. Lasiter HA, Bibb KW, Bertolone SJ et al. Neonatal immune neutropenia following the administration of intravenous immune globulin. *Am J Pediatr Hematol Oncol* 1993; 15: 120-123.
176. Wilson JR, Bhoopalam H, Fisher M. Hemolytic anemia associated with intravenous immunoglobulin. *Muscle Nerve* 1996; 20: 142-145.
177. Thomas MJ, Misbah SA, Chapel HM et al. Hemolysis after high- dose intravenous Ig. *Blood* 1993; 15: 3789.
178. Kenney L et al. Transfusion-related acute lung injury after the infusion of IVIG. *Transfusion* 2001; 41: 264-268.
179. Cailleux, N, Levesque H, Basit D. Une cause rare d'hémorragie intra-alvéolaire: l'accident transfusionnel avec leucoagglutination par anticorps antigranuleux (syndrome TRALI). *Ver Méd Interne* 1998; 19: 434-437.

180. Morgenthaler JJ. Securing viral safety for plasma derivatives. *Transfus Med Reviews* 2001; 15: 224-233.