

## **I Consenso Brasileiro sobre o Uso de Imunoglobulina Humana em Pacientes com Imunodeficiências Primárias**

### **Coordenadores:**

#### **Beatriz Tavares Costa Carvalho**

Professora Adjunta da Disciplina de Alergia, Imunologia Clínica e Reumatologia do Departamento de Pediatria, Universidade Federal de São Paulo – Escola Paulista de Medicina (UNIFESP-EPM).

#### **Antonio Condino-Neto**

Professor Titular do Departamento de Imunologia do Instituto de Ciências Biomédicas da Universidade de São Paulo.

#### **Dirceu Solé**

Professor Titular da Disciplina de Alergia, Imunologia Clínica e Reumatologia do Departamento de Pediatria, Universidade Federal de São Paulo – Escola Paulista de Medicina (UNIFESP-EPM).

#### **Nelson Rosário Filho**

Professor Titular do Departamento de Pediatria da Universidade Federal do Paraná (UFPR).

### **Colaboradores:**

**Aluce Loureiro Ouricuri** – Chefe do Setor de Alergia e Imunologia do Hospital dos Servidores do Estado do Rio de Janeiro.

**Anete Grumach** – Disciplina de Pneumologia, Faculdade de Medicina do ABC e Médica do Centro de Controle de Doenças do Município de São Paulo.

**Cristina Miuki A. Jacob** – Professora Associada e Livre Docente do Departamento de Pediatria da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (FMUSP), Chefe da Unidade de Alergia e Imunologia do Instituto da Criança do Hospital de Clínicas FMUSP.

**Cristina Kokron** – Professora colaboradora, Médica do Departamento de Clínica Médica da FMUSP, Médica responsável pelo ambulatório de Imunodeficiências Primárias da Disciplina de Imunologia Clínica e Alergia, HCFMUSP, Vice-coordenadora do Laboratório de Imunologia Clínica e Alergia, LIM-60.

**Dewton Vasconcelos** – Médico responsável pelo ambulatório de manifestações dermatológicas das imunodeficiências (ADEE3003), Médico pesquisador associado ao LIM56 do HCFMUSP.

**Ekaterini Simões Goudouris** – Professora Assistente do Departamento de Pediatria da Universidade Federal do Rio de Janeiro (UFRJ), Médica do Serviço de Alergia e Imunologia do Instituto de Pediatria e Puericultura Martagão Gesteira, UFRJ.

**Fabiola Scancetti Tavares** – Hospital Universitário de Brasília, Hospital de Base do Distrito Federal Brasília, Distrito Federal.

**Gesmar Rodrigues Silva Segundo** – Professor Adjunto do Departamento de Pediatria da Faculdade de Medicina da Universidade Federal de Uberlândia.

**Loreni Kovalhuk** – Mestre em Pediatria pela Universidade Federal do Paraná (UFPR). Especialista em Alergia e Imunologia pela Associação Brasileira de Alergia e Imunologia.

**Maria Marluce S. Vilela** – Professora Titular de Pediatria -Imunologia Departamento de Pediatria, Centro de Investigação em Pediatria (CIPED), Faculdade de Ciências Médicas – Universidade de Campinas.

**Régis A. Campos** – Professor Adjunto da Faculdade de Medicina da Universidade Federal da Bahia, Pesquisador Associado do Serviço de Imunologia do Hospital Universitário Professor Edgard Santos.

**Vera Sales** - Professora da disciplina de Imunologia clínica na Universidade Federal do Rio Grande do Norte.

**Victor Nudelman** – Imunologista da Clínica de Especialidades Pediátricas, Hospital Israelita Albert Einstein Pesquisador associado da Disciplina de Alergia, Imunologia Clínica e Reumatologia do Departamento de Pediatria, UNIFESP-EPM.

**Wilma Carvalho Neves Forte** – Professora Adjunta de Imunologia, Departamento de Ciências Patológicas da Faculdade de Ciências Médicas da Santa Casa de São Paulo, Responsável pelo Setor de Alergia e Imunodeficiências do Departamento de Pediatria e Puericultura da Irmandade da Santa Casa de São Paulo.

## Introdução

A realização deste documento foi uma iniciativa do Grupo de Assessoria Científica sobre Imunodeficiências da Associação Brasileira de Alergia e Imunopatologia (ASBAI), e contou com a participação e colaboração de vários especialistas que atuam nesta área.

Este consenso aborda a utilização da imunoglobulina intravenosa (IgIV) como terapia de reposição de anticorpos da classe IgG em pacientes com Imunodeficiência Primária. Outras indicações cujos mecanismos de ação sejam mais amplos não serão incluídas.

## Objetivos

1. Elaborar documento sobre indicações, dose e eventos adversos da IgIV Humana para pacientes com Imunodeficiência Primária,
2. Orientar os médicos sobre o monitoramento dos pacientes com Imunodeficiência Primária em uso de IgIV Humana, e
3. Fornecer informações atualizadas sobre os diferentes produtos de IgIV Humana disponíveis em nosso meio.

## Considerações gerais

As Imunodeficiências Primárias (IDP) somam mais de 150 doenças, classificadas de acordo com o principal defeito do sistema imunológico. Em sua maioria, resultam em maior suscetibilidade a infecções, doenças autoimunes e neoplasias. Algumas delas caracterizam-se por suscetibilidade específica a certos microorganismos<sup>1</sup>. Aproximadamente 50% das IDP acometem a imunidade mediada por anticorpos, conforme documentado em diferentes registros, inclusive o Latino-americano<sup>2</sup>. A Imunoglobulina humana como terapia de reposição de anticorpos tem sido recomendada nesses casos, assim como em defeitos associados ao prejuízo da produção de anticorpos reduzindo assim o risco de infecções e suas sequelas.

Os primeiros produtos de Imunoglobulina (Ig) foram prescritos para prevenir ou tratar infecções com alta morbimortalidade tais como poliomielite, sarampo, caxumba, coqueluche e hepatite A<sup>3,4</sup>. Esses produtos deixaram de ser indicados em decorrência da prevenção dessas doenças com o uso de vacinas.

O primeiro paciente reconhecido como acometido por IDP foi descrito por Ogden Bruton em 1952, e apresentava infecções de repetição incluindo vários episódios de septicemia. Após a detecção de ausência da fração gama das globulinas em seu soro, o paciente foi tratado com Ig humana por via subcutânea, com melhora dos quadros infecciosos<sup>5</sup>. Desde então, o uso de Ig tornou-se o tratamento padrão para pacientes com deficiência grave de anticorpos. Sua eficácia está bem documentada e esses produtos contêm, quase na totalidade, anticorpos da classe IgG com funções preservadas e traços de IgM e IgA. A possibilidade de tratamento desses pacientes com a reposição de imunoglobulinas melhorou muito o prognóstico dessas

doenças<sup>6</sup> e nenhuma outra forma de tratamento se mostrou tão eficaz no controle dos processos infecciosos<sup>7</sup>.

## Indicações de Imunoglobulina intravenosa (IgIV) em Imunodeficiências Primárias

A IgIV é indicada como terapia de reposição para pacientes com imunodeficiência primária caracterizada pela ausência ou deficiência de produção de anticorpos. Suas indicações, segundo o Comitê de Imunodeficiências Primárias da Academia Americana de Alergia, Asma e Imunologia<sup>8</sup>, são:

### **Benefício comprovado:**

- Defeitos do sistema imunológico com ausência de células B;
- Defeitos primários com hipogamaglobulinemia e produção ineficiente de anticorpo.

### **Benefício provável:**

- Imunoglobulinas normais e defeito de produção específica de anticorpos.

### **Sem benefício:**

- Deficiência de IgA;
- Deficiência de IgG4.

## Doenças primárias do sistema imunológico em que a terapêutica com IgIV têm benefício comprovado ou provável

### **1. Agamaglobulinemias Congênitas (XLA e autossômicas recessivas)**

Esses pacientes não possuem linfócitos B no sangue periférico e, portanto, são incapazes de produzir imunoglobulinas. A avaliação do uso de IgIV nesses pacientes demonstrou claro benefício na redução de infecções graves agudas e crônicas<sup>9,10</sup>. Análises retrospectivas de crianças com agamaglobulinemia mostraram que o número e a gravidade das complicações infecciosas é inversamente proporcional à dose de IgIV administrada. Quando a concentração sérica de IgG é mantida em cerca de 500 mg/dL, infecções bacterianas graves, como as pulmonares, e meningoencefalite podem ser evitadas, melhorando a qualidade de vida e aumentando a sobrevida destes pacientes<sup>10,11</sup>.

### **2. Imunodeficiência comum variável e outras hipogamaglobulinemias primárias**

A deficiência de produção de anticorpos é definida pela redução da concentração sérica de imunoglobulinas e/ou defeito significativo na produção de anticorpos após estímulo específico<sup>8</sup>. O protótipo dessa doença é a Imunodeficiência Comum Variável (ICV) que pode ser resultado de várias alterações genéticas. O tratamento destes pacientes com IgIV reduz de forma significativa o número de infecções<sup>12</sup>. Esses pacientes são propensos a desenvolver pneumonias de repetição e, conseqüentemente, doença pulmonar crônica. O reconhecimento e tratamento precoces com IgIV são fundamentais para melhorar o prognóstico do paciente,

com redução do número de pneumonias e da progressão da doença pulmonar crônica<sup>13,14</sup>.

### **3. Síndromes de Hiper-IgM ou Defeitos de "Switch" ou mudança de classe de Imunoglobulina**

Estas doenças são caracterizadas por concentrações séricas reduzidas de IgA e IgG, com produção inadequada de anticorpos após estímulo e níveis normais ou elevados de IgM. O número de linfócitos B é normal, mas os pacientes apresentam quadro clínico de infecções de repetição que se assemelham aos ocasionados por agamaglobulinemia. Existem diversos distúrbios genéticos associados aos defeitos de comutação isotípica, sendo que alguns deles se caracterizam pela presença de infecções oportunistas. O tratamento com IgIV é fundamental para a redução dos quadros infecciosos<sup>15,16</sup>.

### **4. Deficiência de Anticorpos com concentrações normais de Imunoglobulinas**

A terapia de reposição com IgIV pode ser indicada nestes casos, quando houver deficiência de resposta a antígenos (usualmente polissacarídicos) bem documentada associada a infecções graves e/ou infecções pulmonares de repetição com necessidade de antibioticoterapia e/ou risco de sequelas<sup>17</sup>.

### **5. Deficiência de IgA associada a Deficiência de Subclasse de IgG**

Não há indicação de uso de IgIV para pacientes com Deficiência de IgA, exceto em casos nos quais há associação de deficiência de subclasse de IgG, ou melhor, quando há prejuízo na produção de anticorpos. Nesses casos, deve-se optar por preparados com mínimas concentrações de IgA, pois a possível produção de anticorpos anti-IgA pode resultar em reações graves, principalmente se os anticorpos forem da classe IgE<sup>18</sup>.

### **6. Hipogamaglobulinemia Transitória da Infância**

É a causa mais comum de hipogamaglobulinemia sintomática em crianças com menos de dois anos de idade. O diagnóstico só pode ser feito de forma retrospectiva, quando os níveis de IgG alcançam valores apropriados para a idade. Em geral, a doença tem curso benigno, mas algumas crianças cursam com infecção grave e o uso de IgIV pode ser benéfico por tempo limitado<sup>7,19</sup>.

### **7. Imunodeficiências Combinadas**

Entre as IDP, as Imunodeficiências Combinadas são consideradas as mais graves, isto é, são situações clínicas com defeito da imunidade mediada por linfócitos T e B. Entre elas, as Imunodeficiências Combinadas Graves (IDCG ou "SCID – Severe Combined Immunodeficiency"), que já somam mais de 25 variantes, constituem o fenótipo mais dramático. As células B podem estar presentes em alguns tipos de SCID, porém sem função adequada<sup>20</sup>. Nestas, a imunidade adaptativa é ineficaz e o único tratamento capaz de evitar a evolução fatal do paciente é o transplante de

células-tronco hematopoiéticas. A IgIV deve ser indicada imediatamente após o diagnóstico e deve ser mantida até o paciente adquirir a capacidade de produção de anticorpos<sup>15,21,22</sup>. Muitas vezes, mesmo após o transplante, não há reconstrução das células B e a aplicação de IgIV não poderá ser interrompida<sup>23,24</sup>.

### **8. Síndrome de Hiper-IgE**

Pacientes com síndrome de Hiper-IgE geralmente apresentam concentrações normais de Imunoglobulinas, mas alguns têm deficiência de produção de anticorpos após imunização ativa. Há pacientes com infecções respiratórias graves que podem se beneficiar com infusão de IgIV<sup>25</sup>.

### **9. Síndrome de Wiskott-Aldrich**

Na síndrome de Wiskott-Aldrich também há prejuízo na produção de anticorpos a antígenos proteicos e polissacarídicos e a infusão de IgIV auxilia a redução dos quadros infecciosos até a realização do tratamento definitivo, ou seja, o transplante de células-tronco hematopoiéticas<sup>26,27</sup>.

### **10. Ataxia-telangiectasia**

Uma proporção significativa dos pacientes com ataxia-telangiectasia são deficientes de IgA (70%) e outros apresentam deficiências de subclasses de IgG e produção inadequada de anticorpos ao pneumococo, com infecções de repetição. As alterações da imunidade celular e humoral, quando importantes, sugerem considerar o uso de IgIV<sup>28,29</sup>.

### **11. Síndrome de WHIM**

Pacientes com síndrome de WHIM (verrugas, hipogamaglobulinemia, infecções, mielocatexia) que receberam infusão de IgIV apresentaram melhor controle e redução dos episódios infecciosos<sup>30</sup>.

Atualmente tem sido reconhecido que apenas a prevenção de pneumonia ou infecções graves não é suficiente para que o paciente seja considerado "bem tratado". Tem-se dado muita atenção à manutenção de função pulmonar adequada e à qualidade de vida do paciente<sup>31</sup>.

A Sociedade Europeia de Imunodeficiência (ESID) recomendou uma abordagem prática para indicação de reposição de imunoglobulinas<sup>32</sup>:

- A) IgG < 200 mg/dL: todos os pacientes (excluir crianças em fase de hipogamaglobulinemia fisiológica);
- B) IgG entre 200-500 mg/dL: quando se identifica deficiência de anticorpo associada à presença de infecções;
- C) IgG > 500 mg/dL: quando se identifica deficiência de anticorpo para antígeno específico, com infecções graves ou de repetição.

### **Resultados clínicos**

Atualmente, há evidências clínicas suficientes que mostram que o uso de IgIV nesses pacientes reduz o número e a gravidade das infecções e hospitalizações, e que isso se traduz em redução da mortalidade e em melhora da quali-

dade de vida. Há poucas evidências sobre o papel da IgIV na melhora de doença crônica associada à imunodeficiência primária. No entanto, a prevenção de infecções pulmonares tem o potencial de diminuir a incidência de doença pulmonar crônica<sup>33</sup>.

Como foi mencionado, há diversas condições imunológicas com indicação de tratamento de reposição com IgIV que devem ser avaliadas. Não é recomendado o uso de IgIV com base apenas na dosagem de IgG. Deve-se ter o cuidado de excluir outras causas de hipogamaglobulinemia (Tabela 1). Indica-se a reposição de IgIV para pacientes com leucemia linfocítica crônica e para crianças com HIV, quando há evidências de comprometimento da produção de anticorpos nesses pacientes.

### Considerações sobre dose e intervalo

Antes do início do tratamento com IgIV, alguns exames laboratoriais devem ser realizados<sup>33</sup>:

1. Dosagem das imunoglobulinas séricas (IgG, IgA, IgM e IgE);
2. Dosagem de anticorpo a antígenos vacinais proteicos e polissacarídicos;
3. Hemograma;
4. Contagem de linfócitos T, B, NK e estudo de linfoproliferação, se possível;

5. Avaliação da atividade funcional dos sistemas, especialmente de órgãos com algum comprometimento, tal como os pulmões;
6. Avaliação da função hepática e renal;
7. Estudo genético quando disponível.

A dose recomendada de IgIV para pacientes com IDP vem sendo adequada nos últimos anos, visando cumprir metas estabelecidas para o tratamento desses pacientes. Mais que prevenir infecções, objetiva-se evitar sequelas em órgãos como, por exemplo, os pulmões. Embora o benefício da reposição de imunoglobulina seja indiscutível, a dose ótima a ser recomendada ainda não está definida<sup>35</sup>.

A infusão de IgIV tem sido recomendada a cada 3-4 semanas, na dose inicial de 400-600 mg/kg, de modo que o nível sérico de IgG permaneça acima de 500 mg/dL em pacientes com agamaglobulinemia<sup>36,37</sup>. Alguns pacientes necessitam de doses maiores que 700 mg/kg/mês, particularmente os que já apresentam alguma seqüela pulmonar. Nessa situação, deve-se ter o cuidado de acrescentar ao tratamento: drogas antimicrobianas, broncodilatadores e/ou corticosteroides, mucolíticos e apoio fisioterápico. Doses mais elevadas, de 800 mg/kg, têm potencial para melhorar problemas pulmonares, tendo sido recomendadas para pacientes com doença pulmonar crônica, doença granulomatosa, pneumonite intersticial linfóide, bronquiolite obliterante e sinusite crônica<sup>38-41</sup>.

**Tabela 1 -** Causas de hipogamaglobulinemia, exceto imunodeficiências primárias\*

#### 1. Induzida por droga

Agentes antimaláricos  
Captopril  
Carbamazepina  
Corticosteroides  
Fenclofenaco  
Sais de ouro  
Penicilamina  
Fenitoína  
Sulfasalazina

#### 2. Doenças infecciosas

HIV  
Rubéola congênita  
CMV congênito  
Toxoplasmose congênita  
Infecção pelo vírus Epstein-Barr - mononucleose

#### 3. Doenças sistêmicas

Imunodeficiência causada por hipermetabolismo de imunoglobulinas  
Imunodeficiência causada por perda excessiva de imunoglobulinas (nefrose, queimadura extensa, linfangiectasia, diarreia grave, enteropatia perdedora de proteínas)

#### 4. Neoplasias

Leucemia linfocítica crônica  
Linfoma não-Hodgkin  
Neoplasia de células B

\* Adaptado de Grimbacher et al., 2004<sup>34</sup>.

A monitorização dos níveis de IgG deve ser feita em intervalos de três meses até o máximo de seis meses, na dependência dos quadros infecciosos. Habitualmente, após a sexta infusão, é alcançado um valor estável e a dose e o intervalo devem ser ajustados, de modo a se obter a melhor resposta clínica<sup>8,42</sup>. Três ou mais infecções moderadas por ano justificam o aumento da dose de IgIV infundida para 150 mg/kg/mês ou a redução do intervalo de aplicação<sup>43</sup>. Pacientes com níveis de IgG inferiores a 100 mg/dL podem beneficiar-se de uma primeira infusão com dose de 800 mg/kg, aplicada em duas vezes, com poucos dias de intervalo, seguida de aplicações mensais da dose habitual<sup>7</sup>.

Em trabalho recente, Lucas et al. avaliaram o efeito do uso de imunoglobulina em pacientes com XLA e ICV por um período de 22 anos, e observaram que a grande maioria das infecções era causada por bactérias encapsuladas que acometiam o trato respiratório, apesar de tratamento<sup>43</sup>. Observaram também aumento significativo da dose de IgIV recomendada nesta década quando comparada à década de 80. Pacientes com XLA necessitaram doses maiores de IgIV do que aqueles com ICV para a prevenção das infecções. Os autores concluem que o objetivo da reposição de IgIV em pacientes com deficiência de anticorpos deve ser reduzir as infecções, e a determinação da dose não deve se limitar apenas ao nível sérico de IgG alcançado<sup>43</sup>. Para um paciente com IgG menor que 100 mg/dL ao diagnóstico, a manutenção de concentração ao redor de 600 mg/dL pode ser adequada, mas para um paciente com concentração basal de 300 mg/dL sem anticorpos funcionantes, a concentração de IgG deveria ser mantida ao redor de 900 mg/dL<sup>44</sup>.

Ao término da infusão, a IgG administrada está praticamente toda no compartimento intravascular e sua concentração aumenta cerca de 100 a 200 mg/dL para cada 100 mg/kg, atingindo concentração acima de 1.000 mg/dL após uma dose habitual de 300 a 800 mg/kg. Cerca de 48 a 72 horas após a infusão, a IgG é distribuída no interstício e a sua concentração sérica cai cerca de 25% a 40%. Após esse reequilíbrio, a IgG mantém meia-vida de cerca de 22 dias, motivo pelo qual o intervalo de aplicação é 21 a 28 dias<sup>45</sup>. Entretanto, o metabolismo de IgG varia muito de indivíduo para indivíduo, com interferência de fatores genéticos, bem como em um mesmo indivíduo, dependendo de fatores que aumentam o catabolismo, tais como infecções, doenças endócrinas e autoimunidade<sup>7</sup>.

### Eventos adversos

A frequência de eventos adversos varia de 0,6% a 30%. Essa proporção é maior na presença de infecções, na primeira infusão, em pacientes com ICV e com alguns produtos específicos<sup>46-48</sup> (Figura 1).

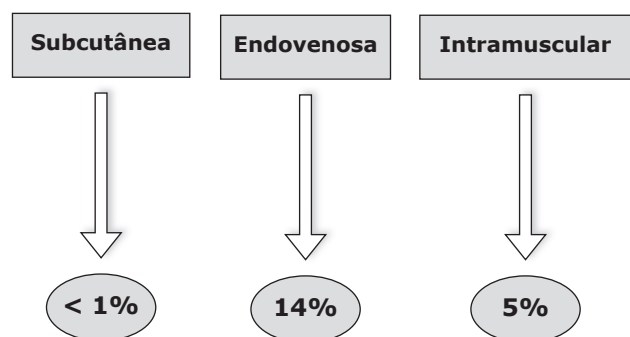
A maioria dos eventos adversos por infusão de IgIV está associada à velocidade de infusão. Pacientes que nunca receberam essa medicação ou aqueles que estão infectados apresentam maior risco de eventos adversos. Estes são, em parte, relacionados com a formação de complexos antígeno-anticorpo e podem ser reduzidos se o paciente estiver afebril ou já estiver recebendo tratamento anti-infeccioso.

Outro fator relacionado é a presença de agregados de imunoglobulina nos produtos liofilizados diluídos antes do uso; a diluição requer alguns cuidados, tais como a temperatura e a observação atenta do produto durante a diluição antes de se iniciar a infusão. Além disso, temos como fator de risco para eventos adversos a troca de produtos comerciais de IgIV<sup>49</sup>, fato bastante comum em nosso meio.

Para minimizar os eventos adversos, a infusão deve ser iniciada lentamente na dose de 0,01 mL/kg/min (equivalente a 0,5 mg/kg/min da solução a 5% ou a 1 mg/kg/min da solução a 10%), utilizando-se, sempre que possível, bomba de infusão. Os sinais vitais devem ser monitorados, e se o paciente sentir-se bem, a velocidade pode ser aumentada em intervalos de 15 a 30 minutos, até o máximo tolerado, geralmente, 0,08 mL/kg/min (equivalente a 4 mg/kg/min da solução a 5% e 8 mg/kg/min da solução a 10%)<sup>45</sup>. Exemplo prático: Paciente de 50 kg que recebe 500 mg/kg/dose = 25 g. Para produtos a 5% = 500 mL. Início da infusão: 0,01 mL/kg/min = 30mL/hora. Após os primeiros 15 a 30 minutos, se o paciente estiver bem, aumentar gradativamente para 0,08 mL/kg/min = 240 mL/hora. Esse paciente precisa de cerca de três horas para receber toda a infusão, caso não apresente nenhuma reação. Se o produto for a 10%, esse tempo é reduzido pela metade.

Entretanto, a velocidade de infusão varia de acordo com o produto, devendo ser seguidas as recomendações do fabricante, de acordo com as orientações presentes na Tabela 4.

Alguns eventos adversos, como tremores e febre durante a infusão, mimetizam quadros infecciosos. Entre outros sintomas mais frequentes, observam-se artralhas, mialgias, dor abdominal, náuseas e cefaléia (Tabela 2). A infusão deve ser interrompida, deve-se hidratar o paciente e administrar analgésicos/antitérmicos, anti-histamínicos e/ou antieméticos, conforme o quadro clínico. Após a melhora dos sintomas, o paciente deve voltar a receber a medicação na velocidade inicial, aumentando-se até a velocidade que seja tolerada. Em algumas situações, pode-se usar pré-medicação como antipiréticos, analgésicos, anti-histamínicos ou corticosteroides nas doses habituais. Podem sobrevir reações do tipo opressão no peito, dispneia e taquicardia.



**Figura 1** - Eventos adversos relacionados às várias formas de administração de imunoglobulinas



**Tabela 2** - Efeitos adversos decorrentes da administração de imunoglobulina intravenosa\*

Comuns	Raros	Muito raros	Teóricos (não documentados)	Alterações de parâmetros laboratoriais
Dor lombar	Meningite asséptica	Anafilaxia sistêmica	Infecção pelo HIV	Aumento da viscosidade sérica
Febre/calafrios	Dor torácica	Acrodinia	Doença de Creutzfeld-Jakob	Diminuição da velocidade de hemossedimentação
Cefaleia	Opressão	Alopécia		Testes sorológicos falso-positivos para anticorpos antivirais, FAN, ANCA e fator reumatoide logo após infusão
Retenção hídrica	Dispneia	Artrites		Hiponatremia dilucional
Hipo/hipertensão	Enxaqueca	Teste de Coombs +		Pseudo-hiponatremia dilucional
Astenia	Insuficiência renal	Crioglobulinemia		Anemia hemolítica
Náuseas/vômitos		Neutropenia		Neutropenia transitória
Prurido		Descamação		
Rubor cutâneo		Hipotermia		
Parestesias		Infecção Vasculite Insuficiência respiratória Morte		

\* Adaptado de Kokron & Barros, 2009<sup>56</sup>.

Entre as reações adversas graves, encontram-se meningites assépticas, insuficiência renal, trombozes, anemia hemolítica, urticária e anafilaxia, mas, felizmente, elas são raras<sup>50,51</sup>. A insuficiência renal é associada ao uso de produtos com sacarose<sup>52</sup>. A cefaleia costuma ter padrão semelhante ao da enxaqueca, estendendo-se por 48 a 72 horas após a infusão<sup>45,51</sup>. Também é rara a ocorrência de anemia hemolítica transitória, sendo recomendável, em algumas situações, a monitorização periódica do Coombs Direto<sup>53</sup> (Tabela 3).

**Tabela 3** - Características variáveis das imunoglobulinas para uso intravenoso

IgG monomérica: 76%-99%
Dímeros de IgG: < 1%-17%
Polímeros de IgG: 0%-2%
Fragmentos: 0%-2%
IgA: 1-6100 µg/mL
IgM: 1-2500 µg/mL
Estabilizadores: açúcares (glicose, maltose, sacarose, sorbitol, manitol) e aminoácido (glicina)
Osmolalidade 192-1074 mOsm/L
pH: 4,25 - 7

Ao indicar o uso da imunoglobulina, o médico deve estar atento a qualquer fator de risco de eventos adversos, tais como uso de contraceptivos orais, tabagismo, presença de infecção aguda e diarreia, entre outros. Muitas vezes, é necessário hidratar o paciente ou administrar medicação analgésica, antieméticos ou mesmo corticosteroide antes do início da infusão<sup>45</sup>.

As primeiras três aplicações da imunoglobulina devem ser feitas, de modo ideal, em um centro qualificado. As demais aplicações, caso não haja eventos adversos importantes, podem ser feitas em centros menores ou no domicílio, com assistência adequada<sup>55</sup>.

Vários estudos analisaram diferenças referentes à eficácia de IgIV de diferentes indústrias e demonstraram que eram insignificantes<sup>42</sup>. Entretanto, há evidências clínicas de que os produtos não são equivalentes. Alguns pacientes apresentam mais reações adversas com determinados produtos e, mesmo que não sejam graves, essas manifestações devem ser consideradas. Além disso, alguns pacientes têm reações graves a produtos com maior quantidade de IgA e a possibilidade de infundir um produto com baixos níveis dessa imunoglobulina deve ser considerada. Portanto, o aparecimento de efeitos colaterais graves de um determinado produto justifica a mudança para outro, ou ainda, mudança da via de administração<sup>42</sup>. De modo geral, quando a IgIV é bem tolerada, os pacientes tornam-se relutantes em trocar a marca do produto.

Situações em que as reações adversas imediatas podem ocorrer com mais frequência:

1. Alta velocidade de infusão;
2. À primeira infusão de imunoglobulina, ou quando há um intervalo grande desde a última infusão;
3. Pacientes com infecção bacteriana aguda;
4. Mudança de apresentação comercial;
5. Pacientes com Hipogamaglobulinemia com presença de anticorpos anti-IgA;
6. Reações mais graves tendem a ocorrer precocemente (nos primeiros 30 minutos após o início da aplicação).

### Monitorização dos efeitos colaterais

Apesar de frequentes, a maioria das reações a IgIV são leves e não se caracterizam como anafiláticas. Manifestam-se por dor abdominal, náusea, febre, tremores, mialgias ou cefaleia. Segundo a *Immune Deficiency Foundation (IDF)*, 44% dos pacientes apresentam alguma reação durante o tratamento. Cerca de 30% dos pacientes manifestam esses sintomas durante a primeira infusão e se tornam menos importantes após a segunda ou terceira infusões se o produto for do mesmo fabricante, o que aumenta a chance de reação caso haja troca de fabricante de IgIV<sup>57</sup>. Nesses casos, a redução da velocidade ou a interrupção por 15 a 30 minutos revertem a maioria das reações.

Não há necessidade de equipamentos de monitorização especiais para o paciente que está recebendo a medicação. O próprio paciente deve ser instruído a referir caso sinta algum mal-estar. Embora a maioria dos eventos adversos não seja grave, é importante a presença de um profissional de saúde capacitado na supervisão do setor onde ocorre a administração.

### Precauções para evitar possíveis complicações

1. Manter o paciente em observação até 20 minutos após o término da administração;
2. Monitorar sintomas durante todo o período de infusão, particularmente nos casos de troca de apresentação comercial ou quando houver um longo intervalo entre doses;
3. Considerar o teor de glicose da solução de IgIV e, em casos de diabetes evitar preparados que contenham açúcar;
4. Considerar fatores de risco de falência renal: insuficiência renal preexistente, *diabetes mellitus*, hipovolemia, obesidade, uso concomitante de medicamentos nefrotóxicos ou idade superior a 65 anos.

**Por se tratar de hemoderivado, sempre devem ser anotados o lote e o nome do produto infundido em cada aplicação<sup>45</sup>.**

As reações adversas que exigem uso de medicação devem ser notificadas à farmacovigilância, no endereço:

<http://portal.anvisa.gov.br/wps/portal/anvisa/posuso/farmacovigilancia> - procurar os centros de farmacovigilância e acessar o de seu Estado: ex São Paulo:

[http://www.cvs.saude.sp.gov.br/eventos\\_adv.asp](http://www.cvs.saude.sp.gov.br/eventos_adv.asp) - onde são encontradas as explicações e formulários para relatos de efeitos adversos.

### Monitorização do paciente

Exames laboratoriais como leucograma, VHS, PCR são utilizados para detecção de infecção subclínica. Embora se recomende a manutenção do nível de IgG acima de 500 mg/dL, o mais importante, como já se mencionou, é o controle clínico do paciente. Também é importante a monitorização da função renal e hepática, que deve ser realizada a cada 6 a 12 meses. A monitorização de doenças infecciosas deve ser feita pelo método de detecção do microorganismo com reação em cadeia de polimerase (*polymerase chain reaction*)<sup>45</sup>.

### Segurança do produto

O padrão rigoroso de segurança desejado para esse produto requer diversidade de anticorpos para uma enorme quantidade de patógenos, tolerância e eficácia em um concentrado que contém de 40.000 a 50.000 unidades de plasma por lote.

As imunoglobulinas humanas para uso intravenoso não são medicamentos genéricos, e, portanto, os estudos de bioequivalência não se aplicam<sup>8,46,54,58,59</sup>. São derivados do plasma humano, cuja fabricação passa pelas etapas de seleção de doadores, obtenção do plasma, quarentena e subsequente fracionamento do plasma, purificação dos produtos, estabilização, inativação e remoção de vírus e outros patógenos, formulação e composição final para oferta pública<sup>54</sup> (Tabela 3).

Há vários fabricantes no mercado mundial, e cada um utiliza seus próprios métodos de fabricação, fornecendo diferentes produtos, cuja eficácia, segurança e tolerância devem ser necessariamente comprovadas por meio de estudos clínicos individualizados, conforme normas internacionais e do Ministério da Saúde do Brasil. Há poucos estudos que comparam a eficácia clínica e a tolerância dos produtos entre si<sup>7</sup>.

As apresentações comerciais das imunoglobulinas para uso intravenoso de que atualmente dispomos no mercado brasileiro encontram-se listadas na Tabela 4. As informações sobre elas foram compiladas a partir das bulas dos fabricantes, dados fornecidos pelos próprios fabricantes e da literatura disponível<sup>54,60</sup>.

No plasma, os anticorpos da classe IgG circulam como monômeros e, quando agregados, não têm qualquer valor clínico, produzindo efeitos adversos graves, como anafilaxia e insuficiência renal. As IgIV contêm veículos como aminoácidos ou açúcares que são incluídos para minimizar a formação desses agregados e preservar a molécula de IgG na forma monomérica. Alguns desses veículos devem ser evitados em certos pacientes. Por exemplo, produtos com sacarose devem ser evitados em pacientes com risco de doença renal<sup>61</sup>. Produtos com prolina devem ser evitados

**Tabela 4 -** Características das imunoglobulinas humanas disponíveis em nosso meio

Nome comercial	Fabricante/distribuidor	Concentração	Forma (líquida ou liofilizada)	Açúcar	Sódio	Osmolaridade (mOsmol/kg)	pH	Processo de inativação viral	IgA	Sub-classes de IgG	Velocidade de infusão (mL/kg)	Temperatura armazenagem
<b>Uso intravenoso</b>												
Endobulin Kiovig	Baxter	10%	Líquida	Não	Não	240 a 300	4,6 - 5,1	Solvente/Detergente, Nanofiltração, Incubação em baixo pH sob temperatura elevada	Concentração máxima: 0,14 mg/mL	IgG1: >56,9 IgG2: >26,6 IgG3: >3,4% IgG4: >1,7%	Máximo 8 ml/kg/h	2 a 8 graus Celsius
Flebogamma 5%	Grifols	5%	Líquida	Sorbitol	< 3,2 mmol/L	240-370		Precipitação com PEG 8%	< 50 mcg/mL	IgG2: 25,9%	0,01 - 0,02 ml/kg peso corporal do paciente/min	
Immunoglobulin	Blausiegel	5%	Líquida	Glicose/maltose				Pasteurização				2 a 8 graus Celsius
Octagam	Octapharma	5%	Líquida	Maltose		> 240	5 a 6	Solvente/Detergente e pH4	0,1 mg/mL	IgG1: 60%, IgG2: 32%, IgG3: 7% IgG4: 1%	1 ml a 3 ml/min	2 a 25 graus Celsius
Pentaglobin	Biotest	5%	Líquida	Glicose	78 mmol/L				< 0,06 mg/mL	IgG1: 63% IgG2: 26% IgG3: 4% IgG4: 7%	0,4 mL/kg/h	2 a 8 graus Celsius
Sandoglobulina Privigen	CSL	10%	Líquida	Não contém	≤ 1 mmol/L	320 mOsmol/kg	4,8	Tratamento a pH 4, nanofiltração e separação físicoquímica dos componentes	0,025 mg/mL	IgG1: 67,8%	7,2 mL/kg de peso/hora	Máximo 25 graus Celsius
Tegeline	LFB	5%	Liofilizada			300 - 480 mOsmol/kg	4,0 - 7,4	Três sucessivas precipitações etanol Tratamento em pH 4,05 ± 0,05 e 37 °C ± 1 °C por 23 horas usando pepsina (1 g por 10 kg total proteína) Nanofiltração em pares de filtros de porosidade de 75 nm e 35 nm	17 mg/g de proteínas	IgG1: 58,8% IgG2: 34,1% IgG3: 5,4% IgG4: 1,7%	Não devem exceder 1 ml/kg/h durante a primeira meia hora. Em seguida, elas podem ser aumentadas gradualmente até um máximo de 4 ml/kg/h	Conservar a uma temperatura inferior a 25 °C e ao abrigo da luz Não congelar
Vigam	Meizler	5%	Líquida	Sucrose	< 160 nmol/L	> 240		Solvente/Detergente, baixo pH	< 0,01 mg/mL	IgG1: 62% IgG2: 30% IgG3: 7% IgG4: 1%	2,5 mL/kg/h	2 a 8 graus Celsius
<b>Uso Intramuscular ou Subcutâneo</b>												
Beriglobina	CSL	16%	Solução injetável e aplicação intramuscular	Glicina	0,8 - 1,6 mg/mL	Hiperosmolar	6,4 - 7,2	Fracionamento por álcool e pasteurização	1,7 mg/mL	IgG1: 61%	Máximo 22 mL/hora	4 a 8 graus Celsius
Hizentra	CSL	20%	Líquida / aplicação subcutânea	Não contém	Traços	380	4,6 - 5,2	Tratamento a pH 4, nanofiltração e separação físicoquímica dos componentes	0,05 mg/mL		Máximo 25 mL/hora	Máximo 25 graus Celsius



em pacientes com doença do metabolismo do aminoácido e produtos contendo sorbitol ou maltose devem ser evitados em pacientes diabéticos e com intolerância à frutose, visto que são metabólitos do sorbitol<sup>62</sup>. Monitores de glicemia sanguínea interpretam erroneamente maltose, icodextrina, galactose e xilose como sendo glicose, levando a leituras equivocadas da glicemia em pacientes que recebem produtos com maltose; assim sendo, é preciso usar monitores e fitas adequadas para medir esse açúcar. A glicose é totalmente contraindicada para pacientes diabéticos<sup>52</sup>. Além disso, produtos hiperosmolares constituem sério risco de ocorrência de distúrbios tromboembólicos, especialmente em pacientes idosos, recém-nascidos, cardiopatas e nefropatas<sup>63</sup>. Os produtos com altas concentrações de sódio constituem risco para pacientes cardiopatas, além de serem hiperosmolares, o que aumenta consideravelmente o risco de distúrbios tromboembólicos e sobrecarga da função renal<sup>54</sup>.

São considerados de maior risco de desenvolvimento de lesões renais, os pacientes com: algum grau de insuficiência renal preexistente, *diabetes mellitus*, idade superior a 65 anos, hidratação inadequada, septicemia, paraproteinemia e/ou em uso de drogas nefrotóxicas. Para esses pacientes, a IgIV deve ser administrada lentamente, e o produto deve conter o mínimo de açúcar em sua composição, com total ausência de sacarose<sup>64-69</sup>.

Pacientes com IDP frequentemente apresentam comorbidades de grande impacto clínico, sendo necessário grande cuidado com sua função renal, cardíaca e hepática (Tabela 5).

Por ser um hemoderivado, a preocupação com transmissão de agentes infecto-contagiosos é pertinente, sendo um importante motivo de preocupação dos pacientes bem como dos profissionais de saúde. Em geral, proteínas de superfície de vírus sem envelope são mais sensíveis à inativação com pH baixo, enzimas proteolíticas e aquecimento. Já os vírus com envelope exigem processos de inativação com dissolução do envelope viral com ácidos graxos, álcool e combinações de solvente/detergente<sup>70</sup>. Alguns produtos também são processados pela passagem por filtros com

poros muito pequenos capazes de remover partículas virais pelo tamanho, independentemente de suas características químicas<sup>45</sup> (Tabela 6).

**Tabela 6** - Métodos utilizados no processamento da IgIV para remoção de vírus<sup>64</sup>

Fracionamento com polietileno glicol
pH baixo
Enzimas
Ultrafiltração
Cromatografia de troca iônica
Solvente/detergente
Pausterização
Nanofiltração
Caprilato

Todos esses métodos são efetivos na remoção de partículas virais e a combinação desses processos aproxima o risco de transmissão viral pela IgIV a zero. As indústrias farmacêuticas utilizam sempre mais de um dos métodos acima para inativação de vírus. Todos esses processos aliados a testes rigorosos de triagem a que os doadores devem ser submetidos, aumentam a segurança do produto. Entretanto, existem vírus não detectáveis e outros patógenos que podem ser transmitidos pela transfusão de hemoderivados. Pacientes, profissionais de saúde e autoridades devem estar alertas para os riscos associados a esses produtos, de modo que a procedência do plasma aliada aos métodos de inativação viral devem ser extremamente rigorosos e exigidos da indústria fornecedora do produto<sup>64</sup>.

O maior risco de neoplasias em algumas IDP é bem conhecido, entretanto, não há dados que correlacionem o uso da IgIV com a incidência dessas doenças<sup>42</sup>. Da mesma forma, há maior frequência de doenças autoimunes entre pacientes com IDP que não são prevenidas com o tratamento com IgIV<sup>71,72</sup>.

**Tabela 5** - Cruzamento de fatores de risco de eventos adversos\*

Fatores de risco do paciente	Fatores de risco da IgIV					
	Volume infundido	Conteúdo de açúcar	Conteúdo de sódio	Osmolaridade	pH	IgA
Cardiopatas	x		x	x		
Disfunção renal	x	x	x	x		
Anticorpo Anti-IgA						x
Risco tromboembólico	x		x	x		
Diabetes		x				
Pacientes idosos	x	x	x	x		
Recém-nascidos	x		x	x	x	

\* Adaptado de Gelfand, 2006<sup>54</sup>.

**Como conseguir o fornecimento de IgIV**

A IgIV faz parte do Componente Especializado da Assistência Farmacêutica, regido, no Brasil, pela portaria do Ministério da Saúde no 2.981, de 26 de novembro de 2009, recentemente alterada pela Portaria GM/MS nº 343, de 22 de fevereiro de 2010, que regulamenta as normas de compra e dispensação de Medicamentos, Órteses, Próteses e Materiais Especiais (BRASIL. Ministério da Saúde. Portaria MS/GM nº 2981, de 26 de novembro de 2009. Diário Oficial da União nº 228, de 30 de novembro de 2009, Seção I, página 725. Brasília; 2009. BRASIL. Ministério da Saúde. Portaria MS/GM nº 343, de 22 de fevereiro de 2010. Diário Oficial da União nº 36 de 24, de fevereiro de 2010, Seção I, página 55. Brasília; 2010). Assim que o diagnóstico do paciente for definido (não é necessário o diagnóstico genético) e recomendado o uso da IGIV, ele deve ser encaminhado ao setor de Dispensação de Medicamentos do Componente Especializado da Assistência Farmacêutica com o formulário (LME) preenchido previamente pelo médico solicitando a medicação, a receita em duas vias e os demais documentos exigidos pela legislação vigente. Abaixo encontram-se listadas as IDP com respectivo código da CID de cada uma, previstas pela portaria ministerial para recebimento da IgIV do Ministério da Saúde (Tabela 7).

O paciente é o responsável por retirar sua medicação e levá-la ao local de aplicação, que pode ser:

1. Internação hospitalar com supervisão médica/enfermagem;

2. Internação em leito/dia ou hospital/dia com supervisão médica/enfermagem;
3. Consultórios médicos (com regulamentação da ANVISA para infusão de medicações) com supervisão médica/enfermagem.

Uma grande dificuldade encontrada por alguns serviços é o local de aplicação da IgIV. A melhor opção é a utilização de hospitais/dia ou leitos/dia. Caso não haja uma dessas unidades em seu serviço, verifique se, em sua cidade, o Hemocentro ou o Serviço de Oncologia poderia prestar esse serviço. Na ausência desses, pode-se internar o paciente para realizar a infusão em enfermagem ou no pronto-atendimento.

A unidade responsável pela infusão da IgIV deve manter um registro com os dados de cada paciente, com avaliação dos sinais vitais antes e depois da infusão, necessidade de pré-medicação, assim como a anotação de possíveis reações adversas e os dados do produto (lote, nome do produto/fabricante, data de validade). Além disso, deve estar equipada e preparada para atender às possíveis intercorrências relacionadas ao procedimento de infusão de IgIV.

O tratamento domiciliar de infusão de IgIV tem sido preferido por vários pacientes, em contraste com a infusão hospitalar. O número de infecções, o uso de antibióticos, efeitos adversos e níveis de IgG foram semelhantes ao se comparar pacientes tratados nos dois lugares de aplicação<sup>73-75</sup>. A infusão domiciliar não tem sido realizada em nosso meio.

**Tabela 7 -** Imunodeficiências Primárias e o Código Internacional de Doenças que as identifica, relacionadas à dispensação de IgIV segundo portaria ministerial

Doença: Deficiência anticorpos c/ imunog. prox. norm. ou c/ hiperim.	CID: D80.6
Doença: Deficiência de adenosina-deaminase	CID: D81.3
Doença: Deficiência de purina-nucleosídeo fosforilase	CID: D81.5
Doença: Deficiência major classe I complexo histocompatibilidade	CID: D81.6
Doença: Deficiência major classe II complexo histocompatibilidade	CID: D81.7
Doença: Deficiência seletiva subclasses imunoglobulina G	CID: D80.3
Doença: Hipogamaglobulinemia hereditária	CID: D80.0
Doença: Hipogamaglobulinemia não-familiar	CID: D80.1
Doença: Hipogamaglobulinemia transitória da infância	CID: D80.7
Doença: Imunodef. com var. predom. anorm. num. func. cél. B	CID: D83.0
Doença: Imunodef. comb. grave c/ disgenesia reticular	CID: D81.0
Doença: Imunodef. comb. grave c/ num baix./norm. cél. B	CID: D81.2
Doença: Imunodef. comb. grave c/ num. baixos células T B	CID: D81.1
Doença: Imunodef. comum var. c/ autoanticorpos cél. B/T	CID: D83.2
Doença: Imunodeficiência c/ aumento imunoglobulina M	CID: D80.5
Doença: Outr. defic. imunitárias combinadas	CID: D81.8
Doença: Outr. imunodef c/ predom. defeitos anticorpos	CID: D80.8
Doença: Outr. imunodeficiências comuns variáveis	CID: D83.8
Doença: Síndr. de Di George	CID: D82.1
Doença: Síndr. de Wiskott-Aldrich	CID: D82.0

### Imunoglobulina por via subcutânea (IgSC)

Nos últimos anos, desenvolveu-se grande interesse pela administração de imunoglobulina humana por via subcutânea, uma vez que essa via não requer acesso venoso que é problemático em alguns pacientes, especialmente crianças, e também, porque evita alguns eventos adversos associados à infusão intravenosa<sup>76,77</sup>. A administração é realizada em intervalos semanais, que possibilita melhor manutenção da concentração sérica de IgG quando comparada com a aplicação intravenosa mensal de mesma dose<sup>77-79</sup>. A possibilidade de aplicação domiciliar sem necessidade de acesso venoso promove autonomia do paciente e permite a autoadministração com melhora da qualidade de vida<sup>80</sup>.

A infusão pela via subcutânea é de fácil aprendizado tanto para adultos quanto crianças, além de ser segura e com raros efeitos adversos sistêmicos<sup>77,81</sup>. A maioria dos efeitos colaterais restringe-se a edema local e vermelhidão que, na maioria dos pacientes, desaparecem em menos de 12 horas e a massagem local ou compressa morna podem acelerar esse processo. Poucos pacientes requerem pré-medicação. Não há relatos de lesão tecidual de longa duração, fibrose ou lipodistrofia no local da aplicação<sup>82</sup>.

Os preparados para uso subcutâneo geralmente apresentam concentração de 10%, 12% ou 16%<sup>82</sup>. A velocidade de infusão recomendada é de 10 mL/hora, podendo ser aumentada de forma lenta (1 a 3 mL/h) até 22 mL/hora, se o paciente não apresentar reação adversa, sendo necessário o uso de bomba de infusão<sup>78</sup>. A imunoglobulina a ser infundida é colocada em seringa de 10 ou 20 mL e por meio de uma agulha tipo "butterfly" de 1,9 cm dobrada num ângulo de 90º faz-se a inserção na pele na parede lateral ou anterior do abdome para evitar a injeção intradérmica<sup>82</sup>. As aplicações são semanais, de forma que se o paciente recebe 400 mg/kg/28 dias de IgIV, passa a receber 100 mg/kg/semana pela via subcutânea. É recomendado não aplicar mais que 20 ml em cada sítio, devendo-se mudar o local da aplicação caso o paciente receba volumes maiores<sup>75</sup>.

O custo da aplicação da IgSC é inferior ao da IgIV aplicada em ambiente hospitalar, gerando economia considerável ao sistema de saúde<sup>83,84</sup>.

Diversos estudos já demonstraram que a aplicação regular de IgSC é tão eficaz quanto a de IgIV na prevenção de infecções em crianças e adultos com IDP<sup>85</sup>. A escolha da via de administração pode e deve levar em consideração as preferências do paciente e/ou seus responsáveis<sup>86</sup>.

### VIA DE ADMINISTRAÇÃO SUBCUTÂNEA

- Segura;
- Melhora a qualidade de vida;
- Níveis séricos mais estáveis de IgG;
- Menor custo quando comparado com a endovenosa.

### Conclusões

O benefício para o paciente com IDP que necessita de reposição de imunoglobulina é indubitável. Nesse contexto

é muito importante conhecer o perfil de eventos adversos e considerar a qualidade do produto, o estado de saúde e fatores de risco para o paciente. Na aplicação da medicação devem ser seguidas rigorosamente as recomendações do fabricante. O intervalo da aplicação deve ser reavaliado para cada paciente, após a terceira infusão. Eventos adversos menores são comuns com a infusão IgIV. A pré-medicação do paciente antes da infusão IgIV pode prevenir as reações indesejáveis. Eventos adversos potencialmente fatais associadas à IgIV são raros e podem ser prevenidos pela supervisão médica cuidadosa com intervenção precoce e interrupção da infusão e administração de terapêutica específica.

### Referências

1. Notarangelo LD, Fischer A, Geha RS, Casanova JL, Chapel H, Conley ME, et al. Primary immunodeficiencies: 2009 update. International Union of Immunological Societies Expert Committee on Primary Immunodeficiencies. *J Allergy Clin Immunol* 2009;124(6):1161-78.
2. Leiva LE, Zelazco M, Oleastro M, Carneiro-Sampaio M, Condino-Neto A, Costa-Carvalho BT, et al. Primary immunodeficiency diseases in Latin America: the second report of the LAGID registry. *J Clin Immunol* 2007;27(1):101-8.
3. Stokes J, Maris EP, Gellis SS. Chemical, clinical, and immunological studies on the products of human plasma fractionation. XI. The use of concentrated normal human serum gamma globulin (human immune serum globulin) in the prophylaxis and treatment of measles. *J Clin Invest* 1944;23:531-40.
4. Stokes J, Neefe JR. The prevention and attenuation of infectious hepatitis by gamma globulin. *JAMA* 1945;127:144-5.
5. Bruton OC. Agammaglobulinemia. *Pediatrics* 1952; 9:722-7.
6. Eibl MM. History of immunoglobulin replacement. *Immunol Allergy Clin N Am* 2008; 28:737-64.
7. Garcia-Lloret M, McGhee S, Chatila TA. Immunoglobulin replacement therapy in children. *Immunol Allergy Clin North Am* 2008;28(4):833-49.
8. Orange JS, Hossny EM, Weiler CR, Ballou M, Berger M, Bonilla FA, Buckley R, et al. Use of intravenous immunoglobulin in human disease: a review of evidence by members of the Primary Immunodeficiency Committee of the American Academy of Allergy, Asthma and Immunology. *J Allergy Clin Immunol* 2006;117(Suppl 4):S525-53.
9. Lederman HM, Winkelstein JA. X-linked agammaglobulinemia: an analysis of 96 patients. *Medicine (Baltimore)* 1985;64:145-56.
10. Quartier P, Debre M, De Blic J, de Saunverzac R, Sayegh N, Jabado N, et al. Early and prolonged intravenous immunoglobulin replacement therapy in childhood agammaglobulinemia: a retrospective survey of 31 patients. *J Pediatr* 1999;134:589-96.
11. Liese JG, Wintergerst U, Tympner KD, Belohradsky BH. High- vs low-dose immunoglobulin therapy in the long-term treatment of X-linked agammaglobulinemia. *Am J Dis Child* 1992;146:335-9.
12. Cunningham-Rundles C, Siegal FP, Smithwick EM, Lion-Boulet A, Cunningham-Rundles S, O'Malley J. Efficacy of intravenous immunoglobulin in primary humoral immunodeficiency disease. *Ann Intern Med* 1984;101:435-9.
13. Busse PJ, Razvi S, Cunningham-Rundles C. Efficacy of intravenous immunoglobulin in the prevention of pneumonia in patients with common variable immunodeficiency. *J Allergy Clin Immunol* 2002;109:1001-4.
14. de Gracia J, Vendrell M, Alvarez A, Pallisa E, Rodrigo MJ, de la Rosa D, et al. Immunoglobulin therapy to control lung damage in patients with common variable immunodeficiency. *Int Immunopharmacol* 2004;4:745-53.

15. García JM, Español T, Gurbindo MD, Casas CC. Update on the treatment of primary immunodeficiencies. *Allergol Immunopathol (Madr)* 2007;35(5):184-92.
16. Winkelstein JA, Marino MC, Ochs H, Fuleihan R, Scholl PR, Geha R, et al. The X-linked hyper-IgM syndrome: clinical and immunologic features of 79 patients. *Medicine (Baltimore)* 2003;82:373-84.
17. Bonilla FA, Bernstein IL, Khan DA, Ballas ZK, Chinen J, Frank MM, et al. Practice parameter for the diagnosis and management of primary immunodeficiency. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2005;94(suppl):S1-63.
18. Bjorkander J, Hammarstrom L, Smith CI, Buckley RH, Cunningham-Rundles C, Hanson LA. Immunoglobulin prophylaxis in patients with antibody deficiency syndromes and anti-IgA antibodies. *J Clin Immunol* 1987;7:8-15.
19. Dorsey MJ, Orange JS. Impaired specific antibody response and increased B-cell population in transient hypogammaglobulinemia of infancy. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2006;97:590-5.
20. Notarangelo L, Casanova JL, Conley ME, Chapel H, Fischer A, Puck J, et al: Primary immunodeficiency diseases: An update from the International Union of Immunological Societies Primary Immunodeficiency Diseases Classification Committee Meeting in Budapest, 2005. *J Allergy Clin Immunol* 2006; 117:883-96.
21. Buckley RH. A historical review of bone marrow transplantation for immunodeficiencies. *J Allergy Clin Immunol* 2004;113(4):793-800.
22. Cole TS, Cant AJ. Clinical experience in T cell deficient patients. *Allergy Asthma Clin Immunol* 2010;6(1):9.
23. Buckley RH. B-cell function in severe combined immunodeficiency after stem cell or gene therapy: a review. *J Allergy Clin Immunol* 2010;125(4):790-7.
24. Neven B, Cavazanna-Calvo M, Fischer A. Late immunologic and clinical outcomes for children with SCID. *Biol Blood Marrow Transplant* 2008;14(Suppl 1):76-8.
25. Wakim M, Alazard M, Yajima A, Speights D, Saxon A, Stiehm ER. High dose intravenous immunoglobulin in atopic dermatitis and hyper-IgE syndrome. *Ann Allergy Asthma Immunol* 1998;81:153-8.
26. Conley ME, Saragoussi D, Notarangelo L, Etzioni A, Casanova JL. An international study examining therapeutic options used in treatment of Wiskott-Aldrich syndrome. *Clin Immunol* 2003;109:272-7.
27. Litzman J, Jones A, Hann I, Chapel H, Strobel S, Morgan G. Intravenous immunoglobulin, splenectomy, and antibiotic prophylaxis in Wiskott-Aldrich syndrome. *Arch Dis Child* 1996;75:436-9.
28. Nowak-Wegrzyn A, Crawford TO, Winkelstein JA, Carson KA, Lederman HM. *J Pediatr* 2004;144(4):505-11.
29. Guerra-Maranhão MC, Costa-Carvalho BT, Nudelman V, Barros-Nunes P, Carneiro-Sampaio MM, Arslanian C et al. Response to polysaccharide antigens in patients with ataxia-telangiectasia. *J Pediatr (Rio J)* 2006;82(2):132-6.
30. Kawai T, Malech HL. WHIM syndrome: congenital immune deficiency disease. *Curr Opin Hematol* 2009;16(1):20-6.
31. Berger M. Goals of therapy in antibody deficiency syndromes. *J Allergy Clin Immunol* 1999;104:911-3.
32. Fasth A. European Society for Immune Deficiency. Budapest, Hungary, October 2006.
33. Shehata N, Palda V, Bowen T, Haddad E, Issekutz TB, Mazer B, et al. The Use of Immunoglobulin Therapy for Patients With Primary Immune Deficiency: An Evidence-Based Practice Guideline. *Transfus Med Rev* 2010;24(Suppl 1):S28-S50.
34. Grimbacher B, Schäffer AA, Peter HH. The genetics of hypogammaglobulinemia. *Curr Allergy Asthma Rep* 2004;4(5):349-58.
35. Busse PJ, Razvi S, Cunningham-Rundles C. Efficacy of intravenous immunoglobulin in the prevention of pneumonia in patients with common variable immunodeficiency. *J Allergy Clin Immunol* 2002;109:1001-4.
36. Nelson RP Jr, Ballow M. Immunomodulation and immunotherapy: drugs, cytokines, cytokine receptors, and antibodies. *J Allergy Clin Immunol* 2003; 111(Suppl):S720-43.
37. Roifman CM, Levison H, Gelfand EW. High-dose versus low-dose intravenous immunoglobulin in hypogammaglobulinemia and chronic lung disease. *Lancet* 1987;1:1075-7.
38. Roifman CM, Schroeder H, Berger M, Sorensen R, Ballow M, Buckley RH, et al. Comparison of the efficacy of IGIV-C, 10% (caprylate/chromatography) and IGIV-SD, 10% as replacement therapy in primary immune deficiency. A randomized double-blind trial. *Int Immunopharmacol* 2003;3:1325-3.
39. Bonilla FA, Bernstein IL, Khan DA, Ballas ZK, Chinen J, Frank MM, et al. Practice parameter for the diagnosis and management of primary immunodeficiency. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2005;94(5 Suppl 1):S1-63.
40. Gelfand EW, Reid B, Roifman CM. Intravenous immune serum globulin replacement in hypogammaglobulinemia. A comparison of high- versus low-dose therapy. *Monogr Allergy* 1988;23:177-86.
41. Eijkhout HW, van Der Meer JW, Kallenberg CG, Weening RS, van Dissel JT, Sanders LA, et al. The effect of two different dosages of intravenous immunoglobulin on the incidence of recurrent infections in patients with primary hypogammaglobulinemia: a randomized, double-blinded, multicenter crossover trial. *Ann Intern Med* 2001;135:165-74.
42. Schellenberg R, Warrington R, Easton D, Anderson D, Heather H. *Transfus Med Rev* 2010;24(Suppl 1):S28-S50.
43. Lucas M, Lee M, Lortan J, Lopez-Granados E, Misbah S, Chapel H. Infection outcomes in patients with common variable immunodeficiency disorders: relationship to immunoglobulin therapy over 22 years. *J Allergy Clin Immunol* 2010;125(6):1354-60.
44. Cunningham-Rundles C. How I treat common variable immune deficiency. *Blood* 2010;116(1):7-15.
45. Berger M. Principles of and Advances in Immunoglobulin Replacement Therapy for Primary Immunodeficiency. *Immunol Allergy Clin North Am* 2008;28:413-37.
46. Siegel J. The product: All intravenous immunoglobulins are not equivalent. *Pharmacotherapy* 2005;25(11 Pt 2):78S-84S.
47. Brennan VM, Salomé-Bentl I, Chapel HM. Immunology Nurses Study. Prospective audit of adverse reactions occurring in 459 primary antibody-deficient patients receiving intravenous immunoglobulin. *Clin Exp Immunol* 2003;133:247-251.
48. Brennan VM, Cochrane S, Fletcher C, Hendy D, Powell P. Surveillance of adverse reactions in patients self-infusing intravenous immunoglobulin at home. *J Clin Immunol* 1995;15:116-9.
49. Berger M, Pinciario PJ, Flebogamma 5% Investigators. Safety, efficacy and pharmacokinetics of Flebogamma 5% for replacement therapy in primary immunodeficiency diseases. *J Clin Immunol* 2004;24:389-96.
50. Pierce LR, Jain N. Risks associated with the use of intravenous immunoglobulin. *Transfus Med Rev* 2003;17:241-54.
51. Schiavotto C, Ruggeri M, Rodeghiero F. Adverse reactions after high-dose intravenous immunoglobulin: incidence in 83 patients treated for idiopathic thrombocytopenic purpura (ITP) and review of the literature. *Haematologica* 1993;78(6 Suppl 2):35-40.
52. <http://www.fda.gov/cber/itr/IgIV101603.htm>. Acessado em Abril de 2010.
53. Yin F, Nesbitt JA, Tobian AA, Holt PA, Mikdashi J. Hemolytic anemia following intravenous immunoglobulin administration. *Am J Hematol* 2008;83(10):825.
54. Gelfand EW. Differences between IGIV products: impact on clinical outcome. *Int Immunopharmacol* 2006;6:592-9.
55. Roifman CM. Intravenous immunoglobulin treatment of immunodeficiency. Preface. *Immunol Allergy Clin North Am* 2008;28(4):xv-xvi.
56. Kokron CM, Barros MT. Imunodeficiências Primárias. In: Martins MA; Carrilho FJ; Avancini V, Alves F; Castilho EA; Cerri GG; Wen CL. (org.). *Clínica Médica*, 1ª ed, Editora Manole, 2009, v. 7, p. 145-164.
57. Immune Deficiency Foundation patient survey. Disponível em: <http://www.primaryimmune.org/pid/survey.htm>

58. Yong PL, Boyle J, Ballow M, Boyle M, Berger M, Blesing J, et al. Use of intravenous immunoglobulin and adjunctive therapies in the treatment of primary immunodeficiencies: A working group report of and study by the Primary Immunodeficiency Committee of the American Academy of Allergy Asthma and Immunology. *Clin Immunol* 2010;135:255-63.
59. Jolles S, Kaveri SV, Orange J. Intravenous immunoglobulins. Current understanding and future directions. *Clin Exp Immunol* 2009;158:S68-70.
60. <http://www.ipopi.org>
61. Renal insufficiency and failure associated with immune globulin intravenous therapy United States, 1985-1998. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 1999;48:518-21.
62. FDA Drug Safety Warning September 24, 1999 IVIG & Acute Renal Failure. Complete prescribing information for all current FDA approved IGIV products).
63. Sorensen R. Expert opinion regarding clinical and other outcome considerations in the formulary review of immune globulin. *J Manag Care Pharm* 2007;13:278-83.
64. Siegel J. Safety considerations in IGIV utilization *Int Immunopharmacol* 2006;6:523-7.
65. Wiles CM, Brown P, Chapel H, Guerrini R, Hughes RA, Martin TD, et al. Intravenous immunoglobulin in neurological disease: a specialist review. *J Neurol Neurosurg Psych* 2002;72:440-8.
66. Marodi L. Regulation of anti-inflammatory activity of intravenous immunoglobulin via inhibitory Fc gamma receptors. *Ped Res* 2001;50(5):551.
67. Kazatchkine MD, Kaveri SV. Immunomodulation of autoimmune and inflammatory diseases with intravenous immune globulin. *N Engl J Med* 2001;345(10):747-55.
68. Shah S. Practical considerations for the use of IGIV therapy: introduction. *Am J Health Syst Pharm.* 2005;62(16 Suppl 3): S3-4.
69. Lemm G. Composition and properties of IVIg preparations that affect tolerability and therapeutic efficacy. *Neurology* 2002;59(12 Suppl 6):S28-S32.
70. Horowitz B, Wiebe ME, Lippin A, Stryker MH. Inactivation of viruses in labile blood derivatives. I. Disruption of lipid-enveloped viruses by tri(n-butyl)phosphate detergent combinations. *Transfusion* 1985;25:516-22.
71. Wang J, Cunningham-Rundles C: Treatment and outcome of autoimmune hematologic disease in common variable immunodeficiency (CVID). *J Autoimmun* 2005;25:57-62.
72. Michel M, Chanet V, Galicier L, Ruivard M, Levy Y, Hermine O, et al: Autoimmune thrombocytopenic purpura and common variable immunodeficiency: analysis of 21 cases and review of the literature. *Medicine (Baltimore)* 2004;83:254-63.
73. Sorensen RU, Kallick MD, Berger M: Home treatment of antibody-deficiency syndromes with intravenous immunoglobulin. *J Allergy Clin Immunol* 1987;80:810-5.
74. Ashida ER, Saxon A: Home intravenous immunoglobulin therapy by self-administration. *J Clin Immunol* 1986;6:306-9.
75. Chapel H, Brennan V: Self-infusion with immunoglobulin at home. *J Clin Pathol* 1991;44:358-9.
76. Stiehm ER, Casillas AM, Finkelstein JZ, Gallagher KT, Groncy PM, Kobayashi RH, et al. Slow subcutaneous human intravenous immunoglobulin in the treatment of antibody immunodeficiency: use of an old method with a new product. *J Allergy Clin Immunol* 1998;101: 848-9.
77. Radinsky S, Bonagura V. Subcutaneous immunoglobulin infusion as an alternative to intravenous immunoglobulin. *J Allergy Clin Immunol* 2003;112:630-3.
78. Gardulf A, Nicolay U, Asensio O, Bernatowska E, Böck A, Carvalho BC, et al. Rapid subcutaneous IgG replacement therapy is effective and safe in children and adults with primary immunodeficiencies - a prospective, multi-national study. *J Clin Immunol* 2006;26(2):177-85.
79. Gardulf A, Björvell H, Andersen V, Björkander J, Ericson D, Frøland SS, et al. Lifelong treatment for primary antibody deficiencies: the patients' experience of subcutaneous self-infusions and home therapy. *J Adv Nurs* 1995;21(5):917-27.
80. Gardulf A, Nicolay U, Math D, Asensio O, Bernatowska E, Böck A, et al. Children and adults with primary antibody deficiencies gain quality of life by subcutaneous IgG self-infusions at home. *J Allergy Clin Immunol* 2004;114(4):936-42.
81. Abrahamsen TG, Sandersen H, Bustnes A. Home therapy with subcutaneous immunoglobulin infusions in children with congenital immunodeficiencies. *Pediatrics* 1996;98:1127-31.
82. Berger M. Subcutaneous immunoglobulin replacement in primary immunodeficiencies. *Clin Immunol* 2004;112(1):1-7.
83. Hogy B, Keinecke H-O, Borte M. Pharmacoeconomic evaluation of immunoglobulin treatment in patients with antibody deficiencies from the perspective of the German Statutory Health Insurance. *Eur J Health Econom* 2005;50:24-9.
84. Gardulf A, Andersen V, Bjorkander J, Ericson D, Frøland SS, Gustafson R, et al. Subcutaneous immunoglobulin replacement in patients with primary antibody deficiencies: Safety and costs. *Lancet* 1995;345:365-9.
85. Chapel HM, Spickett GP, Ericson D, Engl W, Eibl MM, Bjorkander J. The comparison of the efficacy and safety of intravenous versus subcutaneous immunoglobulin replacement therapy. *J Clin Immunol* 2000;20(2):94-100.
86. Nahirniak S, Hume HA. Guidelines for the use of immunoglobulin therapy for primary immune deficiency and solid organ transplantation. *Transfus Med Rev* 2010; 24(Suppl 1):S1-6.