



IMUNOGLOBULINA HUMANA INJETÁVEL: CRITÉRIOS DE UTILIZAÇÃO PARA PREVENÇÃO DE INFECÇÕES RECORRENTES NOS PACIENTES PEDIÁTRICOS PORTADORES DO VÍRUS HIV.

1) Introdução¹

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).

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 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.

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), 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.

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 indicações das imunoglobulinas podem ser classificadas 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.

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 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 também demonstrou que as imunoglobulinas reduzem 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.

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. Esta indicação deve, portanto, ser considerada como não fundamentada.



2) Classificação CID-10²

Código	Descrição
B200	Doença pelo HIV resultando em infecções micobacterianas Doença pelo HIV resultando em tuberculose
B201	Doença pelo HIV resultando em outras infecções bacterianas
B202	Doença pelo HIV resultando em doença citomegálica
B203	Doença pelo HIV resultando em outras infecções virais
B204	Doença pelo HIV resultando em candidíase
B205	Doença pelo HIV resultando em outras micoses
B206	Doença pelo HIV resultando em pneumonia por <i>Pneumocystis jirovecii</i> Doença pelo HIV resultando pneumonia por <i>Pneumocystis carinii</i>
B207	Doença pelo HIV resultando em infecções múltiplas
B208	Doença pelo HIV resultando em outras doenças infecciosas e parasitárias
B209	Doença pelo HIV resultando em doença infecciosa ou parasitária não especificada
B220	Doença pelo HIV resultando em encefalopatia Demência pelo HIV
B221	Doença pelo HIV resultando em pneumonite intersticial linfática
B227	Doença pelo HIV resultando em doenças múltiplas classificadas em outra parte
B230	Síndrome de infecção aguda pelo HIV
B231	Doença pelo HIV resultando em linfadenopatias generalizadas (persistentes)
B232	Doença pelo HIV resultando em anomalias hematológicas e imunológicas não classificadas em outra parte
B238	Doença pelo HIV resultando em outras afecções especificadas
B24	Doença pelo vírus da imunodeficiência humana [HIV] não especificada

3) Critérios de Inclusão

- Idade inferior a 12 anos³
- Exame de sorologia de HIV com resultado REAGENTE (positivo)
- Laudo de médico PEDIATRA, ou INFECTOLOGISTA, relatando a ocorrência de infecções recorrentes
- Checar a realização dos seguintes exames⁴:
 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;



4) Critérios de Exclusão⁵

- Crianças que possuem reações anafiláticas ou graves reações sistêmicas para a imunoglobulina ou outros componentes da formulação.
- Crianças com deficiência seletiva de IgA, uma vez que estes indivíduos podem ter anticorpos séricos contra IgA (ou desenvolver anticorpos através da administração de Imunoglobulina Humana) e um quadro de anafilaxia pode resultar da administração de Imunoglobulina Humana ou de outros produtos componentes sanguíneos que contêm IgA.

5) Posologia e Modo de Usar⁵

- Uma dose única de 200 a 400 mg/Kg de peso corporal é administrada com intervalos de 3 a 4 semanas.
- A velocidade de infusão endovenosa varia de acordo com a apresentação comercial segundo cada fabricante:
 - Endobulin Kiovig[®] = 8 ml/kg/h
 - Flebogamma 5%[®] = 0,01-0,02 ml/Kg/ min
 - Octagam[®] = 1-3 ml/min
 - Pentaglobin[®] = 0,4 mL/kg/hora
 - Sandoglobulina[®] = 7,2 ml/Kg /hora
 - Vigam[®] = 2,5 mL/kg/hora
- Precauções para evitar possíveis complicações⁴:
 - a. Manter o paciente em observação até 20 minutos após o término da administração;
 - b. Monitorar sintomas durante todo o período de infusão, particularmente nos casos de troca de apresentação comercial ou quando houver um longo intervalo entre doses;
 - c. Considerar o teor de glicose da solução de IGIV e, em casos de diabetes evitar preparados que contenham açúcar;
 - d. Considerar fatores de risco de falência renal: insuficiência renal preexistente, *diabetes mellitus*, hipovolemia, obesidade, uso



GOVERNO DO ESTADO DO ESPÍRITO SANTO
SECRETARIA DE ESTADO DA SAÚDE

concomitante de medicamentos nefrotóxicos ou idade superior a 65 anos.

- e. Por se tratar de hemoderivado, sempre devem ser anotados o lote e o nome do produto infundido em cada aplicação.

6) Recomendações para Acompanhamento Terapêutico⁶

- A suspensão da IVIG para profilaxia de infecções bacterianas graves pode ser considerada nos pacientes em terapia anti-retroviral eficaz, que evidenciem estabilidade clínica e imunológica e que não tenham apresentado nos últimos 12 meses nenhum episódio de infecção bacteriana grave.
- Os pacientes, após a suspensão da IVIG, deverão ser submetidos a monitoramento laboratorial dos níveis de imunoglobulinas séricas e, se possível, da resposta funcional de anticorpos.
- A reintrodução da IGIV estará indicada caso o paciente apresente redução do percentual de linfócitos T-CD4+ para valores inferiores a 15% e o paciente apresente evidência laboratorial de imunodeficiência humoral ou episódio de infecção bacteriana grave.
- A administração de IGIV pode diminuir a eficácia de vacinas de vírus atenuados, tais como sarampo, rubéola, caxumba e varicela, por períodos de 6 semanas a 3 meses. Com o uso de altas doses, este efeito pode persistir até um ano.⁴
- Monitorização da função renal e hepática, que deve ser realizada a cada 6 a 12 meses.

7) Referências

1. Consulta Pública nº 36, de 20 de maio de 2004. **Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA)**. Brasília, 2004. Disponível em <http://www4.anvisa.gov.br/base/visadoc/CP/CP%5B7489-5-0%5D.PDF>
2. ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DE SAÚDE. CID-10. **Classificação Estatística Internacional de Doenças e Problemas à Saúde**. 10. ed. rev. São Paulo.
3. Estatuto da Criança e do Adolescente. **LEI Nº 8.069, DE 13 DE JULHO DE 1990**. Presidência da República. Brasília, 1990. Disponível em: http://www.planalto.gov.br/ccivil_03/leis/L8069Compilado.htm



GOVERNO DO ESTADO DO ESPÍRITO SANTO
SECRETARIA DE ESTADO DA SAÚDE

4. Carvalho BTC, e colaboradores. I Consenso Brasileiro sobre o Uso de Imunoglobulina Humana em Pacientes com Imunodeficiências Primárias. **Rev. bras. alerg. imunopatol.** – Vol. 33. Nº 3, 2010.
5. IMUNOGLOBULINA HUMANA (VIGAM® LIQUID) **Bulario eletrônico da ANVISA.** Disponível em: <http://www4.anvisa.gov.br/base/visadoc/BM/BM%5B34162-1-0%5D.PDF>
6. Guia de tratamento clínico da infecção pelo HIV em pediatria. 3ª Ed. Ministério da Saúde. **Secretaria de Vigilância em Saúde Programa Nacional de DST e Aids.** Brasília. 2007. Disponível em: http://bvsmms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/consenso_pediatria_2007.pdf