

Análise de prescrições de imunoglobulina humana endovenosa para situações clínicas não referendadas nos protocolos clínicos nacionais

Analysis of intravenous human immunoglobulin prescriptions for clinical situations not referenced in national clinical protocols

Christiane Rodrigues Spacil¹, Denise Bueno^{1,2,3}

RESUMO

Objetivo: Avaliar para quais indicações clínicas a imunoglobulina humana está sendo utilizada, considerando ser esse medicamento de alto custo e autorizado pelos protocolos nacionais para diagnósticos específicos. **Métodos:** Trata-se de um estudo transversal, retrospectivo, baseado na busca de informações através do prontuário eletrônico dos pacientes do Hospital de Clínicas de Porto Alegre no período de janeiro a dezembro de 2015. **Resultados:** Foram identificadas 191 prescrições, totalizando 116 pacientes que tiveram prescrita a imunoglobulina humana endovenosa (IGIV). Desses pacientes, 27 casos foram relacionados a 6 tipos de doenças autoimunes e que apresentam protocolos definidos. Esses protocolos auxiliam os profissionais da saúde quanto aos cuidados necessários de manejo medicamentoso. Os demais casos identificados não constam nas indicações previstas nos protocolos do Ministério da Saúde e representam mais de 75% dos pacientes atendidos. Não foram identificados efeitos colaterais sistêmicos ou periféricos em nenhum caso. **Conclusão:** Foi possível identificar para quais indicações clínicas está sendo realizada a administração de IGIV, evidenciando-se a necessidade de ampliação desse estudo para outras instituições, como forma de sinalizar a necessidade de administração desse hemoderivado devido a segurança e efetividade no tratamento.

Descritores: Imunoglobulina, doenças autoimunes, segurança.

Introdução

No Brasil, o Ministério da Saúde autoriza a dispensação de imunoglobulina humana endovenosa (IGIV) para oito situações clínicas comprovadas: anemia he-

ABSTRACT

Objective: To evaluate clinical indications for human immunoglobulin, taking into consideration that this is a high-cost drug and authorized by national protocols for specific diagnoses. **Methods:** This was a cross-sectional, retrospective study based on information collected from electronic medical records of patients treated at Hospital de Clínicas of Porto Alegre from January to December 2015. **Results:** A total of 191 prescriptions of intravenous human immunoglobulin (IVIG) were identified, totaling 116 patients. Of these patients, 27 presented six types of autoimmune diseases that have established protocols. These protocols assist health professionals in taking all the necessary measures during medication management. The remainder of the cases identified had diseases that are not included in the indications of the protocols of the Brazilian Ministry of Health, and they accounted for more than 75% of the patients treated. No systemic or peripheral side effects were identified in any case. **Conclusion:** It was possible to identify the clinical indications for the prescription of IVIG, evidencing the need to replicate this study in other institutions, as a way of signaling the need to administer this blood product, considering the safety and effectiveness of the treatment.

Keywords: Immunoglobulin, autoimmune diseases, safety.

mólptica autoimune, aplasia pura adquirida crônica da série vermelha, dermatomiosite e poliomiiosite, imunodeficiência primária com predominância de defeitos

1. Programa de Pós-graduação em Assistência Farmacêutica. Faculdade de Farmácia, Universidade Federal do Rio Grande do Sul (UFRGS), Porto Alegre, RS.
2. Programa de Pós-graduação em Ensino em Saúde. Faculdade de Medicina, UFRGS, Porto Alegre, RS.
3. Departamento de Produção e Controle de Medicamentos. Faculdade de Farmácia, UFRGS, Porto Alegre, RS.

Submetido em: 15/06/2017, aceito em: 21/07/2017.

Arq Asma Alerg Imunol. 2017;1(3):293-8.

de anticorpos, imunossupressão no transplante renal, *miastenia gravis*, púrpura trombocitopênica idiopática e Síndrome de Guillain-Barré¹.

Os efeitos adversos podem ser imediatos como anafilaxia, ou tardios como hemólise, meningite asséptica, isquemia cerebral, insuficiência renal ou infarto do miocárdio. As características do produto, como osmolaridade, pH, velocidade de infusão, concentração de açúcar e sódio, devem ser consideradas em relação ao quadro clínico do paciente, pois nenhuma imunoglobulina humana tem aprovação para todas as situações clínicas, como relatos de trombose e nefropatia associada ao açúcar utilizado como estabilizante na formulação, por exemplo^{2,3}.

As particularidades relatadas, o crescente uso off-label e a produção limitada desse hemoderivado, ocasionou a necessidade de criação de diretrizes que orientassem os profissionais e delimitassem a indicação de imunoglobulina humana endovenosa⁴.

Este estudo objetiva analisar as prescrições de IGIV dos pacientes do Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA) que não estão preconizados nos protocolos clínicos do Ministério da Saúde, com o intuito de quantificar para quais as indicações clínicas estão sendo utilizadas e, identificar se o crescente consumo desse hemoderivado está relacionado ao uso off-label.

Método

Trata-se de um estudo com delineamento observacional, transversal, através da análise retrospectiva dos prontuários eletrônicos dos pacientes que foram internados no Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA) durante o ano de 2015.

Para a avaliação da utilização de imunoglobulina humana endovenosa, a amostra estudada foi constituída de 116 pacientes, um total de 191 internações, sendo considerados todos os pacientes que administraram IGIV, abrangendo toda a área hospitalar, sem restrições de idade, sexo ou naturalidade. Para a variável motivo da internação foi utilizada a Classificação Internacional de Doenças (CID-10) para padronização dos resultados.

Foram excluídos do estudo, pacientes que não informavam a justificativa de internação através do CID-10 e, pacientes que atendiam aos protocolos nacionais quanto as exigências clínicas e, por isso autorizavam a dispensação pela Secretaria de Saúde do Estado do Rio Grande do Sul. Também foram excluídos pacientes que reinternaram pelo mesmo motivo no período do estudo.

A tabulação dos dados foi realizada em planilha no software Excel® MS e a análise dos resultados, bem como a comparação de prevalências entre grupos, de acordo com as suas características segundo a análise estatística por meio do programa *Statistical Package for the Social Sciences* (SPSS) 18.

De acordo com as exigências contidas na Resolução nº 466 de 2012, este estudo foi aprovado pela Comissão de Ética e Pesquisa do HCPA, com projeto sob número 15-0621.

Resultados

Foram analisadas as prescrições de 116 pacientes no período de janeiro à dezembro de 2015, totalizando 191 internações, porém 27 pacientes apresentaram o CID-10 que estava contemplado nos protocolos de saúde e que teriam o direito de acesso ao medicamento fornecido pela Secretaria de Saúde do Rio Grande do Sul. Esses 27 pacientes foram diagnosticados com os casos clínicos de Síndrome de Guillain-Barré, púrpura trombocitopênica idiopática, *miastenia gravis*, transplante renal, imunodeficiência com aumento de IgM e outras anemias hemolíticas autoimunes.

Para os diagnósticos não contemplados nos protocolos foram totalizados 90 pacientes, representando mais de 75% dos casos e, que constavam na sua prescrição a administração de imunoglobulina humana endovenosa (IGIV). Na Figura 1 é possível identificar e quantificar para quais indicações clínicas foram prescritas a IGIV, que está representada pela distribuição dos motivos de internação dos pacientes, agrupados de acordo com o sistema afetado para CID-10 que apresentaram mais de 2 casos repetidos.

Considerando o número representativo de dados, para os achados com incidência menor de 2 casos, esses foram agrupados e denominados como “outros”, e estão vinculados a casos clínicos de alergia não especificada, artrite reumatoide juvenil, lúpus eritematoso, cistite e displasia de vulva não especificada, choque cardiogênico, micoses oportunistas, desnutrição proteico-calórica grave não especificada, por exemplo (Figura 2).

Não foram observados efeitos colaterais sistêmicos ou periféricos relacionados a administração de IGIV para nenhum paciente do estudo.

Discussão

A imunoglobulina humana foi a primeira e mais bem estabelecida das indicações para a terapia de

reposição em pacientes portadores de síndromes de imunodeficiência primária, tais como a hipo ou a agamaglobulinemia congênitas, a Síndrome da imunodeficiência combinada grave, a imunodeficiência comum variável 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 padrão ouro para estas situações clínicas⁵⁻⁷.

Foram descritos mais de 250 imunodeficiências primárias distintas e com o advento de sequenciamento genético, novas imunodeficiências serão descobertas a um ritmo muito rápido e, portanto as indicações de imunoglobulina humana precisam acompanhar esse processo para terapêutica desses pacientes, como os relatos identificados na pesquisa, considerando que a maioria das doenças de imunodeficiência primária envolve a deficiência de anticorpos⁵.

O protocolo do Ministério da Saúde preconiza a dispensação de imunoglobulina humana para pacientes com imunodeficiência primária com predominância de defeitos de anticorpos, mas não inclui nessa lista os pacientes com imunodeficiência com predominância de defeitos de anticorpos não especificada, imunodeficiência não especificada e

imunodeficiência comum variável não especificada, porém foi a terapia de escolha para tratar alguns casos encontrados neste estudo. O Canadá reconhece e licencia a imunoglobulina humana endovenosa para o tratamento de imunodeficiência primária e doenças de imunodeficiência secundárias⁸.

Há diversos estudos que demonstram que o uso de imunoglobulinas em pacientes submetidos a transplante de medula óssea reduz a frequência e a gravidade das septicemias, além de diminuir a intensidade da doença do enxerto contra hospedeiro. Esta indicação é hoje considerada uma das indicações formais para o uso das imunoglobulinas, tanto na Europa quanto nos Estados Unidos, porém não consta nos protocolos essa terapia para pacientes com rejeição a transplante de medula óssea, mas foi a terapia de escolha para dois casos encontrados no estudo⁹.

A Portaria nº 712/2014 que aprova o protocolo para imunossupressão no transplante renal autoriza a dispensação de imunoglobulina para esses pacientes, porém não atesta para outros casos submetidos a transplante de fígado ou outros órgãos, como identificados 63 pacientes no estudo e que foram submetidos a terapia com imunoglobulina humana. 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. Outros dois relatos de pequenas séries de pacientes indicam que

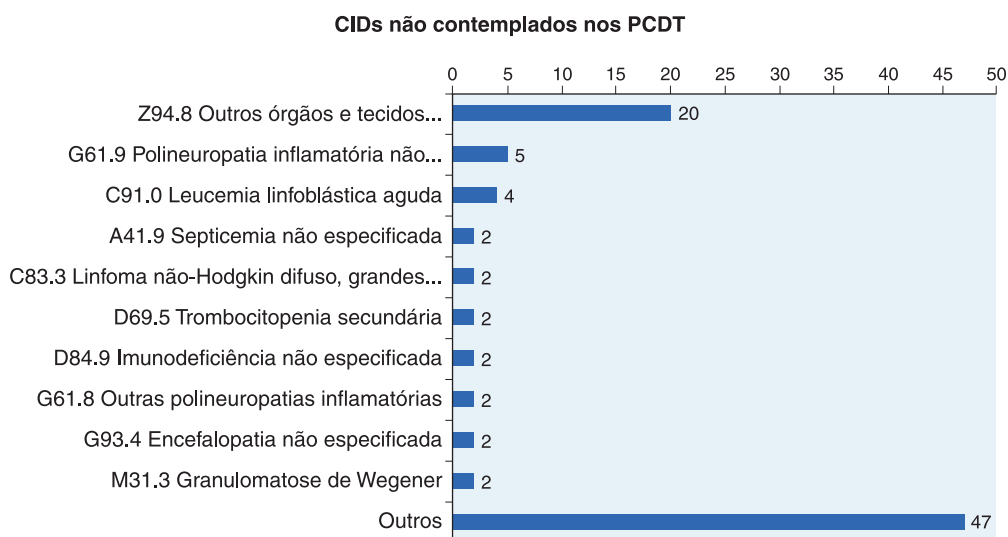


Figura 1

Prevalência dos casos clínicos que não apresentam protocolos para IGIV

as imunoglobulinas podem contribuir para dessensibilizar os pacientes com alto grau de imunização aos anticorpos anti-HLA pré-transplante¹⁰⁻¹².

A evolução da imunoglobulina humana para transplante de órgãos sólidos como fonte de imunidade passiva em pacientes imunodeficientes a atividade imunomoduladora e anti-inflamatória foi notável, e o uso de IGIV em receptores de transplante de órgãos tem crescido significativamente nas últimas décadas. Os protocolos atuais incluem o uso de

IVIG em baixa dose com plasmaférese ou IVIG de dose elevada com ou sem depleção de células B usando rituximab. Apesar desta considerável experiência, ainda não há aprovação do FDA, embora os dados clínicos sejam favoráveis. Em geral, o uso de IVIG para dessensibilização tem sido utilizada como agente de dessensibilização em pacientes aguardando transplantes de coração e pulmão. Os dados não são robustos quanto os observados no transplante renal¹²⁻¹³.

CASOS CLÍNICOS

A41	OUTRAS SEPTICEMIAS
A41.5	SEPTICEMIA POR OUTROS MICRORGANISMOS GRAM-NEGATIVOS
A41.8	OUTRAS SEPTICEMIAS ESPECIFICADAS
A41.9	SEPTICEMIA NÃO ESPECIFICADA
A52.7	OUTRAS FORMAS DE SÍFILIS TARDIA SINTOMÁTICA
B48.7	MICOSES OPORTUNISTAS
C71.6	NEOPLASIA MALIGNA DO CEREBELO
C83.3	LINFOMA NÃO-HODGKIN DIFUSO, GRANDES CÉLULAS (DIFUSO)
C83.9	LINFOMA NÃO-HODGKIN DIFUSO, NÃO ESPECIFICADO
C91.1	LEUCEMIA LINFOCÍTICA CRÔNICA
C92.0	LEUCEMIA MIELOIDE AGUDA
D46.7	OUTRAS SÍNDROMES MIELODISPLÁSICAS
D69.1	DEFEITOS QUALITATIVOS DAS PLAQUETAS
D76.1	LINFOHISTIOCITOSE HEMOFAGOCÍTICA
D80.9	IMUNODEFICIÊNCIA NÃO ESPECIFICADA COM PREDOMINÂNCIA DE DEFEITOS DE ANTICORPOS
D81.9	DEFICIÊNCIAS IMUNITÁRIAS COMBINADAS NÃO ESPECIFICADAS
D83.9	IMUNODEFICIÊNCIA COMUM VARIÁVEL NÃO ESPECIFICADA
D84.8	OUTRAS IMUNODEFICIÊNCIAS ESPECIFICADAS
E43	DESNUTRICÃO PROTEICO-CALÓRICA GRAVE NÃO ESPECIFICADA
E71.1	OUTROS DISTÚRBIOS DO METABOLISMO DE AMINOÁCIDOS DE CADEIA RAMIFICADA
E86	DEPLEÇÃO DE VOLUME
G04.0	ENCEFALITE AGUDA DISSEMINADA
G37.9	DOENÇA DESMIELINIZANTE DO SISTEMA NERVOSO CENTRAL, NÃO ESPECIFICADA
G40.9	EPILEPSIA, NÃO ESPECIFICADA
G61.9	POLINEUROPATIA INFLAMATÓRIA NÃO ESPECIFICADA
G70	MIASTENIA GRAVIS E OUTROS TRANSTORNOS NEUROMUSCULARES
G93.4	ENCEFALOPATIA NÃO ESPECIFICADA
I26.9	EMBOLIA PULMONAR SEM MENÇÃO DE COR PULMONALE AGUDO
I40.9	MIOCARDITE AGUDA NÃO ESPECIFICADA
I50.0	INSUFICIÊNCIA CARDÍACA CONGESTIVA
J01.9	SINUSITE AGUDA NÃO ESPECIFICADA
J21.8	BRONQUIOLITE AGUDA DEVIDA A OUTROS MICRORGANISMOS ESPECIFICADOS
J44.1	DOENÇA PULMONAR OBSTRUTIVA CRÔNICA COM EXACERBAÇÃO AGUDA NÃO ESPECIFICADA
J84.1	OUTRAS DOENÇAS PULMONARES INTERSTICIAIS COM FIBROSE
J96.9	INSUFICIÊNCIA RESPIRATÓRIA NÃO ESPECIFICADA
J98.0	OUTRAS DOENÇAS DOS BRÔNQUIOS NÃO CLASSIFICADAS EM OUTRA PARTE
L51.1	ERITEMA MULTIFORME BOLHOSO
L93	LUPUS ERITEMATOSO
M08.0	ARTRITE REUMATOIDE JUVENIL
M30.3	SÍNDROME DE LINFONODOS MUCOCUTÂNEOS [KAWASAKI]
M31.3	GRANULOMATOSE DE WEGENER
M33.9	DERMATOPOLIMIOSITE NÃO ESPECIFICADA
N18.0	DOENÇA RENAL EM ESTADIO FINAL
N30.9	CISTITE, NÃO ESPECIFICADA
N90.3	DISPLASIA DE VULVA, NÃO ESPECIFICADA
P55.0	ISOIMUNIZAÇÃO RH DO FETO E DO RECÉM-NASCIDO
P59.8	ICTERÍCIA NEONATAL DEVIDA A OUTRAS CAUSAS ESPECIFICADAS
R07.4	DOR TORÁCICA, NÃO ESPECIFICADA
R17	ICTERÍCIA NÃO ESPECIFICADA
R50.9	FEBRE NÃO ESPECIFICADA
R57.0	CHOQUE CARDIOGÊNICO
R57.8	OUTRAS FORMAS DE CHOQUE
T78.4	ALERGIA NÃO ESPECIFICADA
Z37.0	NASCIMENTO ÚNICO, NATIVIVO [NADO-VIVO]

Figura 2

Casos clínicos, conforme CID 10, com menos de duas ocorrências identificados no estudo

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, desaparecendo a febre e prevenindo a formação dos aneurismas em uma grande proporção de casos. Esta conclusão foi obtida em 1986, a partir do estudo de Newburger e colaboradores 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)¹⁴.

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 metanálise feita pelo grupo Cochrane, que concluiu que o uso precoce das imunoglobulinas até 10 dias depois do início dos sintomas diminuiu drasticamente a frequência de aparecimento de aneurismas, mesmo naqueles pacientes que já apresentavam algum aneurisma ao iniciar o tratamento. No Brasil ainda não constam protocolos que autorizam a dispensação de imunoglobulina humana para esses casos clínicos, porém foi a terapia de escolha para dois casos isolados encontrados no estudo realizado¹⁵.

A trombocitopenia neonatal autoimune é uma doença pouco frequente, que acomete 1 em cada 2.000 recém-nascidos. A criança acometida apresenta graus variáveis de trombocitopenia, devido à passagem transplacentária de anticorpos produzidos pela mãe e dirigidos contra antígenos específicos das plaquetas. Nas formas graves pode haver hemorragias espontâneas, inclusive cerebrais, que colocam em risco o prognóstico da criança. A administração materna de imunoglobulinas, nos casos em que a doença é diagnosticada no período pré-natal, é hoje considerada o padrão ouro para o tratamento da doença, reservando-se as transfusões intrauterinas de plaquetas para os casos de trombocitopenia intensa^{16,17}.

O resultado do uso das imunoglobulinas na sepse tem sido controverso. Uma metanálise, 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 sepse.

No entanto, todos os ensaios incluídos na metanálise tinham um pequeno número de pacientes¹⁸.

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. Todas estas evidências indicam que o uso das imunoglobulinas nas septicemias pode ser classificado como aceitável, o que confere a terapêutica adotada para cinco casos de septicemia encontrados no estudo, mas que não constam em protocolos do Ministério da Saúde¹⁹.

A artrite reumatoide juvenil é uma indicação experimental, e a artrite reumatoide do adulto é uma indicação não fundamentada para as imunoglobulinas, porém foi administrado para um caso isolado encontrado no estudo. As imunoglobulinas tiveram algum efeito benéfico em pacientes com artrite reumatoide com comprometimento visceral, e também em pacientes com artrite reumatoide juvenil, em alguns estudos. Na artrite reumatoide clássica do adulto, as imunoglobulinas não demonstraram ser eficazes^{20,21}.

As agências oficiais como a *European Agency for the Evaluation of Medicinal Products* (EMA) e a *Food and Drug Administration* (FDA) reconhecem, apenas, algumas poucas situações como indicações absolutas para a utilização das imunoglobulinas. Estas restrições, porém, não têm impedido o chamado uso *off-label* das imunoglobulinas, em crescimento constante. Para além das diretrizes “oficiais”, muitas associações médicas, sociedades de especialistas e grupos de *experts* têm emitido suas próprias recomendações para a utilização das imunoglobulinas^{22,23}.

Considerando o exposto e mesmo diante de diretrizes e protocolos nacionais que orientem quanto às indicações previstas para o uso adequado desse hemoderivado, o que observamos é o que uso *off-label* permanece vigente e, por isso, mais estudos precisam ser fundamentados para auxiliarmos as agências reguladoras quanto a segurança dos pacientes que usufruem desse medicamento.

Os protocolos clínicos do Ministério da Saúde são fundamentais na saúde pública no Brasil, pois possibilitam o acesso a medicamentos para tratamento de doenças de alta complexidade e, ao mesmo tempo, representam grande impacto financeiro no orçamento das esferas de gestão, por isso precisam estar em

constante transformação, buscando aprimorar as pesquisas baseadas em evidências e estratégias que assegurem e ampliem o acesso da população aos serviços de saúde.

As instituições de saúde precisam dialogar constantemente com as Agências Reguladoras que regulamentam a administração de imunoglobulina humana endovenosa, a fim de formalizar e adequar a administração segura e eficaz, orientando os profissionais da saúde na escolha da terapêutica adotada, considerando a ampliação de acesso ao medicamento quanto a necessidade e melhora do quadro clínico do paciente.

Conclusão

Por meio dessa pesquisa, foi possível identificar a utilização de IGIV para casos clínicos que não apresentam protocolos que regulamentam a dispensação e representam a maioria dos casos atendidos no período do estudo, o que vai ao encontro dos mais de 90 casos considerados *off-label* e, por isso deve ser ampliado esse estudo para outras instituições a fim de argumentar e comprovar uma atenção maior quanto ao acesso a esse medicamento considerando a segurança e eficácia no tratamento.

Agradecimentos

Ao Programa de Pós-graduação em Assistência Farmacêutica da Universidade Federal do Rio Grande do Sul, e ao Hospital de Clínicas de Porto Alegre, em especial ao Serviço de Farmácia, que souberam compartilhar de todo conhecimento para que fosse possível realizar este trabalho.

Referências

1. Brasil. Ministério da Saúde. Documentos e exames necessários para solicitação administrativa de medicamentos do componente especializado da assistência farmacêutica V, jun. 2015.
2. Siegel J. The product: All intravenous immunoglobulins are not equivalent. *Pharmacotherapy*. 2005;25(11Pt2):78S-84S.
3. Nydegger U. (1994). Old and new views on intravenous immunoglobulin therapy. *Schweizerische Medizinische Wochenschrift*. 1994;124(1-2):5-25.
4. Antônio Eduardo Vieira dos Santos. Infusão de imunoglobulina intravenosa em crianças com imunodeficiência primária. Tese (Doutorado em Saúde da Mulher e da Criança), Instituto Fernandes Figueira, Rio de Janeiro, RJ, 2012.
5. Buckley RH, Schiff RI. The use of intravenous immune globulin in immunodeficiency diseases. *N Engl J Med*. 1991;325:110-7.
6. Nydegger UE, Mohacsi PJ, Escher R, Morell A. Clinical use of intravenous immunoglobulins. *Vox Sang*. 2000;78(Suppl2):191-5.
7. Ratko TA, Burnett D A, Foulke GE, Matuszewski KA, Sacher RA. Recommendations for off-label use of intravenously administered immunoglobulin preparations. University Hospital Consortium Expert Panel for Off-Label Use of Polyvalent Intravenously Administered Immunoglobulin Preparations.[comment]. *Jama*. 1995;273(23):1865-70.
8. Anderson D, Ali K, Blanchette V, Brouwers M, Couban S, Radmoor P, Rock G. (2007). Guidelines on the use of intravenous immune globulin for hematologic conditions. *Transfusion Medicine Reviews*. 2007;21(Suppl. 1):S9-S56.
9. Tellier Z, Mouthon L. Les indications therapeutiques des immunoglobulines intraveineuses. In *Transfusion Clinique et Biologique*. 2003;10:179-84.
10. Brasil. Ministério da Saúde. Portaria nº 712, de 13/08/2014.
11. Glotz D, Haymann JP, Sansonetti N, Francois A, Menoyo-Calonge V, Bariety J, et al. Suppression of HLA-specific alloantibodies by high-dose intravenous immunoglobulins (IVIg). A potential tool for transplantation of immunized patients. *Transplantation*. 1993;56:335-7.
12. Glotz D, Antoine C, Julia P, Suberbielle-Boissel C, Boudjeltia S, Fraoui R, et al. Desensitization and subsequent kidney transplantation of patients using intravenous immunoglobulins (IVIg). *American Journal of Transplantation*. 2002;2(8):758-60.
13. Vo A, Lukovsky M, Toyoda M, Wang J, Reinsmoen NL, Lai CH, et al. Rituximab and intravenous immune globulin for desensitization during renal transplantation. *N Engl J Med*. 2008;359(3):242-51.
14. Newburger J, Takahashi M, Burns JC, Beiser AS, Chung KJ, Duffy CE, et al. The treatment of Kawasaki syndrome with intravenous gamma globulin. *N Engl J Med*. 1986;315(6):341-7.
15. Oates-Whitehead R, Baumer J, Haines L, Love S, Maconochie I, Gupta A, Flynn I. Intravenous immunoglobulin for the treatment of Kawasaki disease in children. *Cochrane Database of Systematic Reviews (Online)*. 2003.(4). CD004000.
16. Sainio S, Teramo K, Kekomäki R. Prenatal treatment of severe fetomaternal alloimmune thrombocytopenia. *Transfusion Medicine*. 1999;9(4):321-30.
17. Birchall JE, Murphy MF, Kaplan C, Kroll H. European collaborative study of the antenatal management of feto-maternal alloimmune thrombocytopenia. *British Journal of Haematology*. 2003;122(2):275-88.
18. Alejandria MM, Lansang MA, Dans LF, Mantaring JB. Intravenous immunoglobulin for treating sepsis and septic shock. *Cochrane Database of Systematic Reviews (Online : Update Software)*, (2). 2000. CD001090.
19. Douzinas EE, Pitaridis MT, Louris G, Andrianakis I, Katsouyanni K, Karpaliotis D, Roussos C. Prevention of infection in multiple trauma patients by high-dose intravenous immunoglobulins. *Critical Care Medicine*. 2000;28(1):8-15.
20. Matteson EL. Recent clinical trials in the rheumatic diseases. *Current Opinion in Rheumatology*. 1997;9(2):95-101.
21. Pyne D, Ehrenstein M, Morris V. The therapeutic uses of intravenous immunoglobulins in autoimmune rheumatic diseases. *Rheumatology*. 2002;41:367-74.
22. European Agency for the Evaluation of Medicinal Products (EMA). Core SPC for Human Normal Immunoglobulin for intravenous Administration (IVIg) [Internet]. EMA; Core SPC for Human Normal Immunoglobulin for Intravenous Administration (IVIg) [citado 2016 fev 20]. Disponível em: http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/includes/document/document_detail.jsp?webContentId=WC500067337&url=menus/document-library/document_library.jsp&mid=WC0b01ac058009a3dc&jsenabled=true
23. Knezevic-Maramica I, Kruskall MS. Intravenous immune globulins: an update for clinicians. *Transfusion*. 2003 Oct;43(10):1460-80. Disponível em: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14507280>

Não foram declarados conflitos de interesse associados à publicação deste artigo.

Correspondência:
Christiane Rodrigues Spacil
E-mail: chrisspacil@hotmail.com