



# Reações adversas à imunoglobulina humana endovenosa no tratamento de pacientes com imunodeficiência primária

*Adverse reactions to intravenous human immunoglobulin for the treatment of patients with primary immunodeficiency*

Danielli C. Bichuetti-Silva, MD, MSc<sup>1</sup>; Fernanda P. Furlan, MD<sup>1</sup>; Fernanda A. Nobre, MD, MSc<sup>1</sup>; Camila T. M. Pereira, MD<sup>1</sup>; Tessa R. T. Gonçalves, MD<sup>1</sup>; Mariana Gouveia-Pereira, MD<sup>1</sup>; Rafael Rota, MD<sup>1</sup>; Juliana T. L. Mazzucchelli, MD, MSc<sup>1</sup>; Beatriz T. Costa-Carvalho, MD, PhD<sup>1</sup>

## RESUMO

**Objetivos:** Avaliar a incidência e gravidade das reações adversas à infusão de imunoglobulina endovenosa (IgEV) em pacientes com imunodeficiência primária (IDP) e identificar fatores de risco associados. **Métodos:** Estudo prospectivo das infusões ocorridas no período de agosto/2011 a junho/2012 em centro de referência para atendimento de pacientes com IDP. Foi realizada análise descritiva e não paramétrica (teste do qui-quadrado) através do *software* Minitab 16<sup>®</sup>. O valor de  $p < 0,05$  foi considerado significativo. **Resultados:** Um total de 741 infusões de IgEV foram realizadas em 93 pacientes, sendo 34% mulheres e 66% homens. A faixa etária variou de 6 meses a 77 anos, e os pacientes foram divididos em 3 grupos: < 10 anos (33,3%); 10–18 anos (21,5%); >18 anos (12,9%). A maioria foi representada por pacientes com deficiências humorais (70,9%). As marcas de IgEV utilizadas foram: Octagam<sup>®</sup> (31,6%), Flebogama<sup>®</sup> (28%), Tegeline<sup>®</sup> (27,2%), Imunoglobulin<sup>®</sup> (8,6%), Vigam<sup>®</sup> (2,6%), e Kiovig<sup>®</sup> (0,9%). A incidência de reações foi 2,8%, ocorrendo em 21 infusões, (IC95% 1,6–4,0%), sendo 86% de intensidade leve/moderada. O grupo com maior incidência de reações adversas foi o de pacientes < 10 anos. Não houve diferença significativa ( $p = 0,743$ ) entre os que receberam IgEV com ou sem processo infeccioso agudo. Quanto às reações adversas, 81,2% (13) ocorreram em infusões com velocidade  $\leq 4$  mg/kg/min, e 18,8% no grupo com velocidade acima desta; não houve diferença significativa entre os grupos ( $p=0,21$ ). O uso de Tegeline<sup>®</sup> quando comparado ao uso de outras preparações de IgEV representou fator de risco significativo para reação ( $p=0,002$ ). **Conclusão:** IgEV mostrou ser uma droga segura, com baixa incidência de reações adversas, sendo a maioria não graves.

**Descritores:** Imunodeficiência, imunoglobulina endovenosa, efeitos adversos.

<sup>1</sup> Escola Paulista de Medicina, Universidade Federal de São Paulo (EPM-UNIFESP), São Paulo, SP.

**Correspondência para:**  
Danielli Christinni Bichuetti Silva  
E-mail: daniellibichuete@gmail.com

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

## ABSTRACT

**Objectives:** To assess the incidence and severity of adverse events (AE) to intravenous immunoglobulin (IVIg) infusion in patients with primary immunodeficiency (PID), and to identify associated risk factors. **Methods:** All infusion records issued from August 2011 to June 2012 at a referral center for patients with PID were prospectively assessed for AE using a descriptive, non-parametric approach (chi-square test). The Minitab 16 software was used for all analyses; significance was set at  $p < 0.05$ . **Results:** Ninety-three patients received 741 infusions; 34% were female and 66% male. Age ranged from 6 months to 77 years and was distributed in three groups: <10 years old (33.3%); 10–18 years old (21.5%); and >18 years old (12.9%). Most patients had antibody deficiencies (70.9%). The following IVIg brands were used: Octagam<sup>®</sup> (31.6%), Flebogama<sup>®</sup> (28%), Tegeline<sup>®</sup> (27.2%), Imunoglobulin<sup>®</sup> (8.6%), Vigam<sup>®</sup> (2.6%), and Kiovig<sup>®</sup> (0.9%). AE were observed in 21 infusions (2.8%, 95%CI 1.6–4.0), mostly classified as mild/moderate (86%). There was a higher incidence of AE in the <10 year-old group. No significant differences were found ( $p=0.743$ ) between the groups with and without infectious conditions. Thirteen adverse reactions (81.2%)

Este trabalho foi agraciado com o Prêmio Antônio Oliveira Lima 2012.

Submetido em 28/01/2014,  
aceito em 02/11/2014.

occurred at an infusion rate of  $\leq 4$  mg/kg/min, whereas 18.8% were associated with higher rates, with no significant differences between the groups ( $p=0.21$ ). The use of Tegeline® was associated with a significantly increased risk for AE ( $p=0.002$ ). **Conclusion:** IVIg infusion in patients with PID seems to be a safe procedure, with a low incidence of AE, mostly non-severe.

**Keywords:** Immunodeficiency, intravenous immunoglobulin, adverse events.

## INTRODUÇÃO

A imunoglobulina humana endovenosa (IgEV) vem sendo usada no tratamento de imunodeficiências primárias e secundárias há mais de 20 anos, e consiste, no momento, na principal terapia disponível para as imunodeficiências primárias (IDP) com defeitos na produção de anticorpos<sup>1-3</sup>, proporcionando melhora na qualidade de vida e reduzindo significativamente a morbidade e mortalidade dos pacientes com IDP<sup>4-7</sup>. Estudos mais recentes sugerem que a IgEV tem um papel modulador no sistema imune, não funcionando somente como uma terapia de reposição de anticorpos<sup>1</sup>.

Visto que a IgEV é um hemoderivado extraído de um *pool* de milhares de doadores humanos, sua utilização vem sendo associada à ocorrência de reações adversas<sup>8,9</sup>. Estudos apontam uma incidência de reações bastante variável, entre 0,6 a 30%. A maioria dos trabalhos sugere a presença de fatores de risco para essas reações, incluindo infecções agudas no momento da infusão, alta velocidade de infusão, primeira infusão ou intervalo grande desde a última infusão, mudança de preparação comercial, e presença de anticorpos anti-IgA no soro dos pacientes<sup>6,9-11</sup>.

Os efeitos adversos durante a infusão podem mimetizar quadros infecciosos, incluindo sintomas como tremores, artralgias/mialgias, febre e cefaleia. Reações do tipo opressão no peito, falta de ar e taquicardia também podem ocorrer. Efeitos adversos graves como lesão renal, hemólise ou trombose são raros<sup>12</sup>. A insuficiência renal é raramente relatada e parece estar associada ao uso de produtos com sucrose<sup>13</sup>.

O presente estudo objetivou avaliar a frequência e gravidade das reações adversas à infusão regular de IgEV e identificar os fatores associados a maior risco para sua ocorrência em pacientes com imunodeficiência primária em um centro de referência no tratamento dessas condições.

## MÉTODOS

O estudo foi realizado no serviço de Imunologia Clínica da Universidade Federal de São Paulo, onde são atendidas crianças e adultos. Pacientes com diagnós-

tico de defeitos na produção de IgG recebem infusões regulares de IgEV sob a supervisão de médicos especialistas e enfermeiras treinados. Todos os diagnósticos foram baseados nos critérios da Sociedade Europeia de Imunodeficiências (ESID) e do Grupo Pan-americano de Imunodeficiências (PAGID)<sup>14</sup>.

Uma planilha de preenchimento dos detalhes de cada infusão foi preparada durante o mês de julho/2011 e teve sua aplicação na rotina iniciada no mês seguinte. A cada infusão, foram anotadas dose administrada, marca e lote da preparação, condições clínicas do paciente incluindo sinais vitais, medicações em uso, medicações utilizadas imediatamente antes da infusão e velocidade de infusão, pelos médicos que assistiam os pacientes durante as infusões. Todas as reações adversas observadas foram anotadas na planilha e no prontuário, e notificadas ao Serviço de Farmacovigilância.

Os pacientes realizaram infusões a cada 3 ou 4 semanas, com doses que variaram de 300 a 900 mg/kg. Foram incluídos no estudo todos os pacientes que fizeram no mínimo uma infusão de IgEV supervisionada no serviço. A velocidade de infusão do medicamento é regulada de forma manual pelo gotejamento, uma vez que o serviço não dispõe de bomba de infusão. A velocidade de infusão pode ser estimada dividindo-se o intervalo de tempo gasto para a infusão da dose total de IgEV pelo peso corporal do paciente. Como rotina do serviço, todos os pacientes recebem solução salina a 0,9% na quantidade de 100 a 250 mL para crianças e adultos, respectivamente, antes da infusão de IgEV.

As seis preparações de IgEV utilizadas foram Vigam® (Bio Products Laboratory Hertfordshire, UK), Kiovig® (Baxter AG, Áustria), Octagam® (Octapharma, Alemanha), Flebogama® (Grifols, Espanha), Imunonoglobulin® (GCC, Coreia) e Tegeline® (LFB-Biomedicaments, França) todas disponibilizadas pela rede pública.

Os dados obtidos no período de agosto/2011 a junho/2012 foram analisados através no *software* de estatística Minitab 16®. A frequência de reações adversas foi categorizada de acordo com a classificação de gravidade baseada nos dados da literatura<sup>6</sup>. As reações adversas foram comparadas nos diferentes grupos (faixa etária, diagnóstico, velocidade de infusão, vigência ou

ausência de infecção aguda, preparação da IgEV) através do teste do qui-quadrado. Um valor de p menor que 0,05 foi considerado significativo. O estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética da instituição.

## RESULTADOS

A população estudada foi composta de 93 pacientes sendo 32 mulheres (34%) e 61 homens (66%), com idade que variou de 6 meses a 77 anos. A estratificação por faixa etária resultou nos seguintes grupos: < 10 anos, 33,3%; 10-18 anos, 21,5%; > 18 anos, 12,9%. Quatro pacientes tinham mais que 60 anos. Os diagnósticos incluíram: 38 pacientes com imunodeficiência comum variável (ICV) (40,8%); 12 com defeitos de reparo de DNA (12,9%); 11 pacientes com hipogamaglobulinemia (11,8%); 9 pacientes com defeitos específicos de anticorpos (9,6%); 8 com agamaglobulinemia ligada ao X (8,6%); 5 com defeito de troca de isotipo de IgG (5,3%); 2 com Síndrome de DiGeorge (2,2%); 2 com imunodeficiência combinada (2,2%); 2 com imunodeficiência combinada grave (2,2%); 2 com Síndrome de Wiskott-Aldrich (2,2%); 1 com deficiência parcial de adenosina deaminase (ADA) (1,1%); e 1 paciente com Síndrome de Hiper-IgE (1,1%). Nenhum dos pacientes do estudo apresentava diabetes, insuficiência renal ou cardíaca.

Durante o período estudado, ocorreram 741 infusões supervisionadas e documentadas de IgEV, sendo 244

em < 10 anos (32,9%), 170 entre 10 e 18 anos (22,9%), e 327 infusões em > 18 anos (44,1%). As marcas de IgEV administradas, em ordem decrescente de frequência, foram: Octagam® (31,6%), Flebogama® (28%), Tegeline® (27,2%), Imunoglobulin® (8,6%), Vigam® (2,6%) e Kiovig® (0,9%). Dois pacientes receberam duas marcas diferentes (Flebogama® e Octagam®; Flebogama® e Imunoglobulin®) numa mesma infusão. Em cinco infusões não foram documentadas as marcas utilizadas.

Dentre as 741 infusões realizadas, 21 infusões foram associadas a reações adversas, que ocorreram em 17 pacientes durante o recebimento de 626 doses (Tabela 1). Por outro lado, 115 infusões, realizadas em 13 pacientes com os seguintes diagnósticos: defeito de troca de isotipo de IgG (5), Síndrome de DiGeorge (2), imunodeficiência combinada grave (2), Síndrome de Wiskott-Aldrich (2), deficiência parcial de adenosina deaminase (1), e Síndrome de Hiper-IgE (1), não estiveram associadas a reações adversas. A incidência de reações adversas foi, portanto, de 2,8%. Por faixa etária, as reações foram distribuídas da seguinte forma: 10 (4%) em 244 infusões em pacientes < 10 anos; 6 (3,5%) em 170 infusões entre 10 e 18 anos; 5 (1,5%) em 327 infusões em pacientes > 18 anos. Não houve associação significativa entre o índice de reações e a idade. Os pacientes apresentavam ICV em 33,3% das reações; agamaglobulinemia em 23,8% das reações; defeitos de reparo de DNA em 23,8% das reações; hipogamaglobulinemia em 9,5% das reações; defeito específico de anticorpo em 4,8% das reações;

**Tabela 1 -** Distribuição das reações adversas à IgEV pelo tipo de imunodeficiência primária

Diagnóstico	Nº total de pacientes	Nº total de infusões*	Pacientes com reações adversas	Infusões com reações adversas
Imunodeficiência comum variável	38	289	7	7 (33,3%)
Hipogamaglobulinemia	11	81	2	2 (9,5%)
Agamaglobulinemia	8	65	2	5 (23,8%)
Deficiência específica de anticorpo	9	69	1	1 (4,8%)
Imunodeficiência combinada	2	27	1	1 (4,8%)
Defeitos de reparo de DNA	12	95	4	5 (23,8%)
<b>Total</b>	<b>80</b>	<b>626</b>	<b>17</b>	<b>21</b>

\* Dados obtidos de 626/741 infusões realizadas em 17 pacientes que tiveram pelo menos uma reação adversa ao longo do período de estudo. Cento e quinze infusões, realizadas em um grupo de 13 pacientes com os seguintes diagnósticos: defeito de troca de isotipo de IgG (5), Síndrome de DiGeorge (2), imunodeficiência combinada grave (2), Síndrome de Wiskott-Aldrich (2), deficiência parcial de adenosina deaminase (1), e Síndrome de Hiper-IgE (1), não estiveram associadas a reações adversas.

e imunodeficiência combinada em 4,8% das reações (Tabela 1).

A vigência de infecções no momento da infusão da IgEV fez-se presente em 7 (33,3%) reações, incluindo infecções de vias respiratórias superiores em 6 casos, infecções de vias respiratórias inferiores (1 caso), e do trato gastrointestinal (1 caso). Não houve diferença significativa ( $p = 0,743$ ) entre os grupos que receberam IgEV na vigência ou na ausência de algum processo infeccioso. Portanto, a presença de distúrbio infeccioso não configurou fator de risco significativo para as reações.

Todos os eventos adversos ocorreram em infusões em que foi utilizada uma única marca da IgEV: 12 (57,1%) reações com Tegeline®, 6 (28,6%) com Flebogama®, 2 (9,5%) com Octagam® e 1 (4,8%) com Imunoglobulin®. (Tabela 2) A utilização da marca Tegeline® representou fator de risco significativo para reações adversas quando comparada a todas as outras marcas ( $p = 0,002$ ).

Das 21 infusões associadas a reações, 16 (76,2%) foram realizadas com o mesmo lote do produto durante toda infusão; 4 (19%) foram realizadas com 2 lotes diferentes, e 1 (4,7%) infusão foi realizada com 3 lotes diferentes.

As reações ocorreram com diferentes velocidades de infusão: 2 (7,1%) reações em 28 infusões com velocidade  $\leq 2$  mg/Kg/min; 11 (3,2%) em 339 infusões com velocidade  $> 2$  e  $\leq 4$  mg/Kg/min; e 3 (2,1%) reações em 142 infusões  $> 4$  e  $\leq 6$  mg/Kg/min. Nas 31 e 12 infusões com taxas de infusão  $> 6$  e  $\leq 8$  mg/Kg/min, e  $\geq 8$  mg/Kg/min, respectivamente, não houve reações adversas. Em cinco reações a velocidade de infusão

não pode ser calculada. Portanto, a maior parte das reações, 81,2% (13 reações), ocorreu em infusões com velocidade  $\leq 4$  mg/Kg/min. O grupo com velocidade maior apresentou 18,8% das reações, entretanto não houve diferença significativa entre os grupos quanto à velocidade de infusão ( $p = 0,216$ ).

Das 21 reações observadas, 9 (42,8%) foram de intensidade leve; 9 (42,8%) de intensidade moderada; e 3 (14,2%) foram reações graves. As reações do tipo leve incluíram episódios de cefaleia (5 casos), rubor (4 casos), febre (3 casos), mal-estar ou tontura (5 casos), tremores ou calafrios (7 casos), sudorese (1 caso), taquicardia (2 casos) e urticária ou angioedema localizados (3 casos). As reações de intensidade moderada foram náuseas ou vômitos (4 casos), dor abdominal (3 casos) e dispneia ou aperto no peito (5 casos). Os eventos considerados graves foram sensação de aperto na garganta (1 caso), hipotensão (1 caso) e convulsão (1 caso). Os três casos de reações graves ocorreram com 3 diferentes marcas do produto. O tempo médio para início dos sintomas foi de 92,3 minutos após o início da infusão da preparação, variando de 20 minutos a 4 horas. (Figura 1). Todas as reações foram revertidas com interrupção temporária (85,7%) ou completa (14,2%) da infusão da medicação, expansão com soro fisiológico a 0,9%, e medicações sintomáticas, dentre elas: antitérmicos/AINES (17,8%), antiemético (8,9%), anti-histamínico (6,6%), corticosteroides (15,5%), broncodilatador inalatório (4,5%), oxigenioterapia através de máscara (4,5%) e diazepam (2,1%).

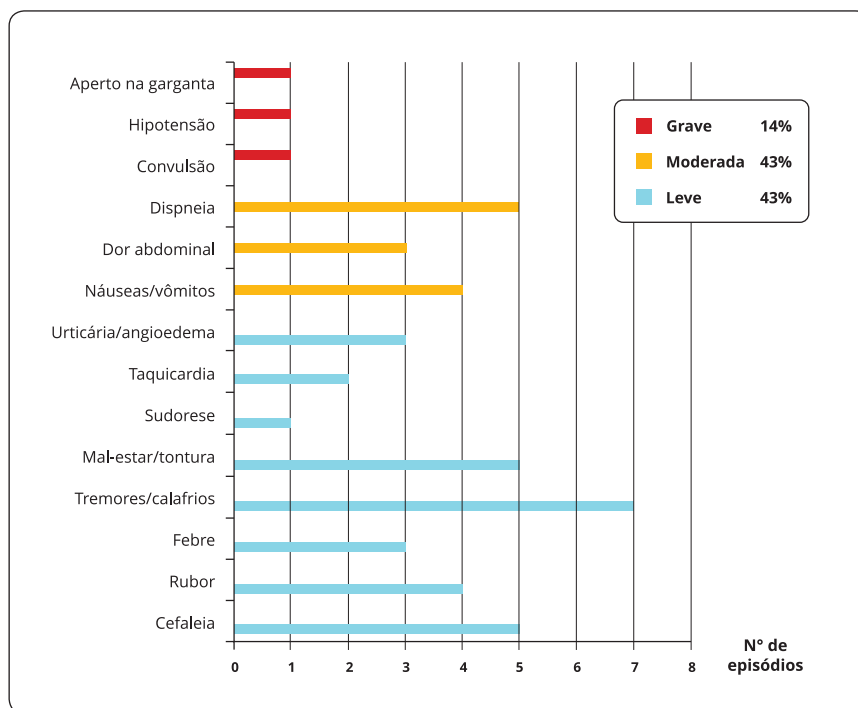
**Tabela 2 -** Distribuição das reações adversas à IgEV de acordo com a preparação utilizada em 741 infusões

Preparação de IgEV	Total de infusões	Nº de reações
Octagam®	234	2 (9,5%)
Flebogama®	208	6 (28,6%)
Tegeline®	202	12 (57,1%)
Imunoglobulin®	64	1 (4,8%)
Vigam®	19	0
Kiovig®	7	0
Octagam® e Flebogama®	1	0
Flebogama® e Imunoglobulin®	1	0
Não documentada	5	0
<b>Total</b>	<b>741</b>	<b>21</b>

## DISCUSSÃO

O número de pacientes com necessidade de terapia com IgEV tem aumentado em todo o mundo e em vários locais esta administração é feita em domicílio com supervisão de um profissional de saúde<sup>5</sup>. No Brasil, a grande maioria das infusões é realizada em serviços de saúde<sup>6</sup>, porém é necessário determinar a frequência e as causas de reações adversas a fim de procurar evitá-las e tratá-las adequadamente. A avaliação de reações adversas entre os pacientes com IDP do centro do estudo, apesar do curto período de registro das reações, pode ser obtida para um número considerável de infusões, dado o grande volume de pacientes atendidos no serviço. A casuística forneceu uma prevalência reduzida de reações, 2,8%, com um intervalo de confiança de 95% variando 1,6 a 4,0%, inferior quando comparada a dados da literatura, que mostram frequência de até 30%<sup>14-17</sup>.

Nosso estudo não mostrou diferença significativa da frequência de reações entre crianças e adultos, da mesma forma que estudos prévios que observaram uma variação de 0,8% de reações em adultos e 0,7%



**Figura 1 -** Sintomas observados nas reações adversas à IgEV

em crianças abaixo dos 10 anos<sup>11</sup>. Em nosso serviço, apenas 3 reações (14,2%) foram consideradas graves, sendo o restante leves (42,8%) e moderadas (42,8%). Um dos pacientes que apresentou reação grave evoluiu com crise convulsiva tônico-clônica generalizada, porém tinha história pregressa de crise convulsiva e seqüela neurológica devido a quadro de encefalite herpética.

A frequência de eventos adversos à infusão endovenosa de imunoglobulina pode ser maior na presença de infecções, na primeira infusão, em pacientes com ICV e com alguns produtos específicos. Nos pacientes infectados, essa maior proporção de eventos adversos é em parte associada à formação de complexos antígeno-anticorpo, e os eventos adversos podem ser reduzidos se o paciente estiver afebril ou recebendo tratamento anti-infeccioso<sup>18</sup>. Identificar infecção durante a administração de IgEV pode então ajudar a prevenir reações adversas. Nestes casos, a carga antigênica deve ser diminuída por tratamento adequado com antibiótico durante 2 a 7 dias antes da infusão da IgEV. Reações graves podem ocorrer em pacientes com infecções crônicas por ativação do complemento com a produção de C3a e C5a<sup>19</sup>. Diferente do observado na literatura, em nosso estudo a maioria das infusões que cursaram com eventos adversos ocorreram em pacientes sem infecção aguda vigente. Esse achado pode refletir a complexidade dos fatores

implicados em uma reação adversa durante a infusão de IgEV. Apesar de infectados, todos os pacientes estavam afebris durante a administração do produto, nenhum deles apresentava uma infecção grave, e 53% estavam sob uso contínuo de antibioticoterapia profilática.

Outro fator associado à maior prevalência de reações é a presença de agregados de imunoglobulina nos produtos liofilizados diluídos antes do uso. A diluição requer alguns cuidados como temperatura adequada e observação atenta do produto durante a diluição antes de se iniciar a infusão<sup>18</sup>. Doze pacientes da nossa casuística apresentaram reação com a imunoglobulina Tegeline®; esta é a única preparação liofilizada e contém alta quantidade de sacarose em sua composição, podendo este ser um dos fatores causadores do aumento da frequência de reações com esta preparação.

Segundo a literatura, a maioria dos eventos está associada à velocidade de infusão<sup>18</sup>. Para minimizar esses eventos, 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<sup>11</sup>. Os sinais vitais devem ser monitorizados e se o paciente sentir-se bem, a velocidade pode ser aumentada em intervalos de 15 a 30 min, até o máxi-



mo 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>20</sup>. Entretanto, a velocidade de infusão varia de acordo com o produto, devendo ser seguidas as recomendações do fabricante. No presente estudo, observamos que 9,2% dos pacientes que apresentaram reações adversas receberam IgEV numa velocidade de infusão igual ou inferior a 2 mg/Kg/min; 52,4% receberam em velocidade maior que 2 mg/Kg/min até 4 mg/Kg/min; e apenas 14,3% com velocidade superior a 4 mg/Kg/min, portanto todos dentro das velocidades consideradas "seguras". Como nosso serviço não dispõe de bombas de infusão, a velocidade de infusão da medicação foi controlada manualmente, calculando-se o tempo de infusão a cada frasco. Essa pode ser considerada uma importante limitação do nosso estudo e talvez possa explicar o inesperado achado de que as altas velocidades de infusão não estiveram associadas às maiores taxas de reações adversas. Por outro lado, nosso estudo demonstra que a ausência de bombas de infusão não proporcionou uma maior frequência de eventos adversos.

As reações adversas são particularmente comuns em pacientes que não receberam IgEV anteriormente. Um estudo feito pela *Immune Deficiency Foundation* mostrou que cerca de 30% das reações ocorreram durante a primeira infusão de IgEV<sup>21</sup>. Portanto, a primeira infusão em um paciente deve ser administrada lentamente, com solução a 3% ou 5%, a partir de 0,5-1,0 mg/Kg/min<sup>5</sup>. Entre os pacientes do nosso estudo, apenas 1 paciente recebeu IgEV pela primeira vez no período estudado, e não apresentou reação adversa durante essa infusão.

Todos os pacientes atendidos em nosso serviço recebem a imunoglobulina fornecida pela Secretaria de Saúde do Estado, de forma que é comum não termos um único lote durante uma mesma infusão, bem como ocorrer a troca da marca comercial em diferentes infusões. Pacientes iniciados em uma preparação podem ser mudados para outras por razões de custo ou de disponibilidade<sup>22</sup>. Um estudo recente aconselhou cautela quando uma preparação de IgEV é substituída por outra, podendo haver um risco aumentado de reações adversas ao se mudar de lote do medicamento<sup>23</sup>. Em nosso estudo, 16 pacientes (76,2%) dentre os que apresentaram alguma reação durante a infusão de IgEV receberam o mesmo lote do produto durante toda infusão; 4 (19%) receberam 2 lotes diferentes na mesma infusão e apenas 1 paciente havia recebido 3 lotes diferentes.

Nossos dados indicam que as reações adversas à infusão de IgEV são pouco frequentes, na maioria das vezes de leve intensidade. Eventos adversos potencialmente fatais associados à IgEV são raros e podem ser prevenidos pela supervisão médica cuidadosa, com

intervenção precoce da infusão e administração de terapêutica específica.

## REFERÊNCIAS

1. Kaveri SV, Maddur MS, Hedge P, Lacroix-Desmazes S, Bayry J. Intravenous immunoglobulin in immunodeficiencies: more than mere replacement therapy. *Clin Exp Immunol*. 2011;164(Suppl.2):2-5.
2. Chapel H, Geha R, Rosen F. Primary immunodeficiency diseases: an update. *Clin Exp Immunol*. 2003;132:9-15.
3. Buckley RH, Schiff RI. The use of intravenous immune globulin in immunodeficiency diseases. *N Engl J Med*. 1991;325:110-7.
4. Bayrakci B, Ersoy F, Sanal O, Kilic S, Metin A, Tezcan I. The efficacy of immunoglobulin replacement therapy in the long-term follow-up of the B-cell deficiencies (XLA, HIM, CVID). *Turk J Pediatr*. 2005;47:239-46.
5. Orange JS, Hossny EM, Weiler CR, Ballow 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.
6. Costa-Carvalho BT, Solé D, Condino-Neta A, Rosário Filho N. I Consenso Brasileiro sobre o uso de Imunoglobulina Humana em pacientes com Imunodeficiência Primária. *Sociedade Brasileira de Alergia e Imunopatologia. Rev Bras Alerg Imunol*. 2010;33(3):104-16.
7. 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.
8. Ballow M. Intravenous immunoglobulins: clinical experience and viral safety. *J Am Pharm Assoc (Wash)*. 2002;42:449-58;quiz 58-9.
9. Fasano MB. Risks and benefits of intravenous immunoglobulin treatment in children. *Curr Opin Pediatr*. 1995;7:688-94.
10. Siegel J. The product: All intravenous immunoglobulins are not equivalent. *Pharmacotherapy*. 2005;25(11 Pt 2):78S-84S.
11. Brennan VM, Salomé-Bentl, Chapel HM. Immunology Nurses Study. Prospective audit of adverse reactions occurring in 459 primary antibody-deficient patients receiving intravenous immunoglobulin. *Clin Exp Immunol*. 2003;133:247-51.
12. Pierce LR, Jain N. Risks associated with the use of intravenous immunoglobulin. *Transfusion Med Rev*. 2003;17:241-54.
13. <http://www.fda.gov/cber/ltr/igiv101603.htm>. Acessado em abril/2010.
14. Primary immunodeficiency diseases. Report of a WHO scientific group. *Clin Exp Immunol*. 1997;109(Suppl 1):1-28.
15. Skull S, Kemp A. Treatment of hypogammaglobulinaemia with intravenous immunoglobulin, 1973-93. *Arch Dis Child*. 1996;74:527-30.
16. 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.
17. Roifman CM, Levison H, Gelfand EW. High-dose versus low-dose intravenous immunoglobulin in hypogammaglobulinaemia and chronic lung disease. *Lancet*. 1987;1:1075-7.
18. 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.
19. Pautard B, Hachulla E, Bagot d'Arc M, Chantreuil L. [Intravenous immunoglobulin (Endobulin) clinical tolerance: prospective therapeutic follow-up of 142 adults and children]. *Rev Med Interne*. 2003;24:505-13.

20. Berger M. Principles of and Advances in Immunoglobulin Replacement Therapy for Primary Immunodeficiency. *Immunol Allergy Clin North Am.* 2008;28:413-37.
21. IDF. Immune Deficiency Foundation patient survey. Disponível em: <http://www.primaryimmune.org>; 2002
22. Gelfand EW, Winkelstein J. Are all IGEVs the same? *J Allergy Clin Immunol.* 2002;110:938.
23. Ameratunga R, Sinclair J, Kolbe J. Increased risk of adverse events when changing intravenous immunoglobulin preparations. *Clin Exp Immunol.* 2004;136:111-3.