

## Da Hemoterapia dessensibilizante do passado à Terapia imunomoduladora atual por Imunoglobulina Endovenosa em altas doses

### *From desensitizing bemothytherapy of the past to current immunomodulating therapy with high doses of EV immunoglobulin*

Evandro A. Rivitti<sup>1</sup>

Há 80 anos, Hildebrando Portugal escreveu artigo para os Anais Brasileiros de Dermatologia intitulado "A desensibilização na Therapêutica Dermatológica",<sup>1</sup> no qual tece considerações sobre anafilaxia, intoxicação, sensibilização e dessensibilização.

Com relação à sensibilização, apresenta as idéias de Ravaut<sup>2,3</sup> e Spillmann, que atribuíam grande importância à sensibilização na gênese de algumas dermatoses.

"De acordo com Ravaut, as dermatoses que se originam de taes phenomenos classificam-se em 5 grupos e são os seguintes:

1º.grupo.-urticária, doença de Quinke e pruridos.

2º.grupo.-prurigo, strophulos e eczema.

3º.grupo.-dermites artificiaes.

4º.grupo.-dermatoses bolhosas, recidivantes, doença de Dühring, dermatoses da gravidez.

5º.grupo.-doenças infecciosas cutaneas, herpes recidivante, furunculos.

Vejamos primeiro quaes as condições do organismo que favorecem esse estado, as causas determinantes que sobre elle actum e por ultimo a therapeutica aconselhada.

A sensibilização depende de dois fatores, o organismo e o antígeno. De condições especiaes do primeiro e da acção repetida do segundo, rezulta esse modo differente delle reagir - a hypersensibilidade ou sensibilização.

Ravaut define do seguinte modo: "o individuo sensibilizado é aquelle cujo organismo adquiriu, sob a influencia repetida de um antígeno a propriedade

de reagir constantemente a doses que elle supportaria bem outr'ora e que nas mesmas condições deixam insensíveis individuos normaes". E a sensibilização "são as manifestações clinicas e humoraes que traduzem, essa nova propriedade do organismo".

Provavelmente, as dermites artificiais que Ravaut cataloga no 3º grupo de dermatoses originadas de sensibilização referem-se a dermatites de contato alérgicas. Ainda, com relação à classificação destas dermatoses proposta por Ravaut, é extremamente interessante observar-se que o autor colocou, no 4º grupo, dermatoses bolhosas entre as doenças por sensibilização. Reconheceu, portanto, para essas doenças, substrato imunológico que somente foi demonstrado na década de 60, através dos trabalhos de imunofluorescência indireta de Beutner e Jordan,<sup>4</sup> que demonstraram a existência de autoanticorpos dirigidos contra a superfície dos queratinócitos nos pênfigos. Mais adiante, no mesmo artigo, Portugal discorre sobre dessensibilização.

"Desensibilização - A therapeutica da desensibilização consiste em restabelecer o equilibrio perturbado, em supprimir essa capacidade anormal de reacção, conduzindo o organismo á sensibilidade normal.

Conhecido o antígeno causador do disturbio, pode-se aplicar um processo especifico, suprimindo-o ou se isso não é bastante, submetendo o organismo á acção de doses pequenas e repetidas dessa substancia.

Alguns successos têm sido registrados com esse methodo por Widal e Pasteur Vallery-Radot com antipyrina, por Labbé e Haguenu igualmente com a antipyrina, por Heran Saint Girons com a quinina, por

Recebido em 21.12.2005.

Aprovado pelo Conselho Editorial e aceito para publicação em 21.12.2005.

<sup>1</sup> Titular do Departamento de Dermatologia da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo - USP - São Paulo (SP), Brasil.

Pagniez e Pasteur Vallery-Tadot com a clara de ovo e muitos outros casos.

A via de introdução do agente desensibilizante pode ser cutânea (cuti-reação repetida), subcutânea, intra-venosa ou oral.

A natureza do antígeno na maioria dos casos escapa ao conhecimento dos clínicos. Recorre-se nesse caso a substâncias diferentes para desensibilizar o organismo.

Passemos uma breve revista nos diversos medicamentos usados para tal fim, valendo-nos da discriminação feita por Dracoulidés.

Os agentes não específicos agem pela desensibilização lenta ou aproveitando os efeitos do choque que elles provocam.

Para obter esse ultimo efeito, injectam-se nas veias substâncias estranhas, taes como peptona a 10% (Nolf), o leite, vaccinas bacterianas, ou o proprio soro (auto-soro-terapia).

Na desensibilização lenta, a via venosa não é empregada, sendo preferidas a muscular e a oral e a administração do antígeno deve ser repetida. As substâncias mais empregadas commumente são a peptona, o leite, o sangue, as vaccinas autogenas e substâncias crystalloides (hyposulfito de sodio, chloreto de calcio, carbonato de sodio).

A peptona é um excellente medicamento. Póde ser usado como aconselham Pagniez e Pasteur Vallery-Radot por via gastrica, a seguinte formula:

	uso int.º	
Peptona		0,50
Magnesia calcinada		0,25
Pó de .....		q. s.

Em 1 capsula. Tomar 1, uma hora antes das refeições.

A peptonoterapia é indicada na urticaria, no edema de Quincke, nos pruridos e eczemas.

O leite é administrado na dose de 5 c. c. por via intra-muscular.

Alguns resultados satisfatorios com a sua applicação foram registrados por J. M. Peyry no psoriase, nos eczemas, nas pyodermites e prurigos.

O sangue é usado, quer com seus elementos totaes (hemoterapia), ou somente o soro (soro-terapia). E esse soro pode provir de outro individuo (heterosoro-terapia) ou do proprio individuo (auto-soro-terapia).

Da mesma forma, o sangue a ser empregado provem ou de outro individuo (heterohemoterapia) ou do proprio individuo (auto-hemoterapia). Este ultimo é o processo mais empregado actualmente.

A technica consiste em retirar certa quantidade de sangue da veia da prega do cotovello e injectar logo em seguida na massa muscular glutea. Começa-se com 5 c. c. e attinge-se progressivamente a doses superiores a 20 c. c.

A Ravaut devem-se os primeiros resultados colhidos com esse processo, do qual elle foi o creador. É indicado por esse auctor nas affecções pruriginosas, nas affecções bolhosas, na urticaria e certas formas de acne com prurido.

As auto-vaccinas têm sido usadas no tratamento de algumas dermatoses, preparadas com germens provenientes do intestino (Danysz) ou da urina (Darier). Os resultados mais animadores foram verificados no eczema, no psoriase e na urticaria."

Destas técnicas de dessensibilização, citadas por Portugal, a peptonoterapia foi muito empregada, mas a falta de substrato científico fez com que seu emprego cessasse completamente, desaparecendo do arsenal terapêutico da medicina. As autovaccinas, ainda que tenham sido empregadas até recentemente por alguns alergistas como imunoterapia inespecífica, também não mais são empregadas.

O último vestígio da utilização de autovaccinas ou de anatoxinas bacterianas em dermatologia, foi a utilização, por alguns dermatologistas, de autovaccinas ou da anatoxina estafilocócica para tratamento de furunculose, terapia hoje totalmente abandonada por falta de comprovação científica da sua utilização. Da mesma forma, as vacinas com extratos de insetos para tratamento do estrófulo foram completamente abandonadas.

Finalmente, das técnicas de dessensibilização empregadas por Ravaut, Hildebrando Portugal cita, no seu artigo, a utilização do sangue total (hemoterapia) ou somente do soro (soro-terapia), que pode ser do próprio indivíduo (autosoro-terapia ou autohemoterapia) ou de outro indivíduo (heterohemoterapia ou heterosoro-terapia).

Ravaut indicava este tipo de terapêutica em afecções pruriginosas, afecções bolhosas, urticária e certas formas de acne com prurido.

Evidentemente, estas formas de terapia foram completamente abandonadas por carência de resultados cientificamente comprovados, pela evolução dos recursos terapêuticos e seriam, hoje, inaceitáveis, pelo risco de transmissão de infecções graves como a síndrome da imunodeficiência adquirida e a hepatite C.

O único elo que resta destas terapêuticas com sangue ou parte do sangue, actualmente, são a utilização do sangue e hemoderivados em várias condições médicas e o uso de imunoglobulinas em deficiências específicas destas proteínas ou como terapêutica imunomoduladora. Assim, utiliza-se a transfusão de

hemácias para correção de perdas sanguíneas agudas ou para anemias crônicas severas com descompensação cardíaca. Ocasionalmente, podem ser transfundidos granulócitos para doentes neutropênicos com infecções bacterianas ou fúngicas com resposta pobre a antibióticos. Utiliza-se transfusão de plaquetas em pacientes com sangramento e plaquetopenia, por exemplo, doentes com leucemia aguda e plaquetas abaixo de 20.000/mm<sup>3</sup> para profilaxia de hemorragias ou ainda em doentes trombocitopênicos que necessitam cirurgia.

O plasma e suas frações também são empregados. A indicação para transfusão de plasma é o choque hipovolêmico devido à perda de plasma como em queimaduras ou em doentes com diatese hemorrágica tipo coagulação intravascular disseminada, superdosagem de anticoagulantes orais e doenças hepáticas.

São ainda empregados, na prática médica atual, frações do plasma como crioprecipitado, concentrados do complexo da protrombina e albumina.

O crioprecipitado que contém o fator VIII e fibrinogênio é amplamente utilizado no controle dos episódios hemorrágicos da hemofilia clássica.

O crioprecipitado também é empregado como fonte de fibrinogênio em doentes com coagulação intravascular disseminada e disfibrinogenemia.

Os concentrados do complexo protrombínico contêm os fatores II, VII, IX e X e, além do uso em doentes com deficiências específicas destes fatores, podem ser usados em pacientes com hemorragias decorrentes da superdosagem de anticoagulantes orais e em doentes com hemofilia clássica com anticorpos antifator VIII.

A albumina pode ser empregada em pacientes com choque hipovolêmico por queimaduras ou hemorragias e em doentes com hipoproteinemia grave.

Outros hemoderivados que são utilizados na prática médica são imunoglobulinas séricas e imunoglobulinas específicas contra numerosos agentes infecciosos e na prevenção de doenças hemolíticas do recém-nascido.

Com relação ao emprego de hemoderivados em dermatologia, especificamente, o que existe hoje é a utilização de imunoglobulina endovenosa em altas doses (IGEV) cujas indicações em dermatologia vêm aumentando, englobando algumas condições para as quais no passado se indicou a auto ou hetero hemo ou soroterapia, como afecções bolhosas e urticária.

Podemos considerar as tentativas de dessensibilização pela hemoterapia ou soroterapia como o germe inicial do atual emprego da imunoglobulina endovenosa em altas doses (IGEV) que será objeto de revisão sintética.

A primeira forma de imunoglobulina empregada foi gamaglobulina obtida de "pool" de múltiplos doadores contendo 95% a 99% de IgG com especificidade para amplo espectro de antígenos e que era depurada de partículas infecciosas e de outras proteínas séricas. Algumas destas preparações purificadas continham complexos de IgG de alto peso molecular com tendência a agregação "in vitro" e que utilizadas endovenosamente podiam ativar complemento, produzindo reações anafiláticas graves, sendo portanto possível usar estas preparações apenas por via subcutânea ou intramuscular, condição que tornava as aplicações extremamente dolorosas.

A partir de 1981, tornaram-se disponíveis nos Estados Unidos, preparações de imunoglobulinas passíveis de uso endovenoso seguras, livres de complexos de peso molecular elevado e que são as atualmente empregadas.

Estas preparações são obtidas a partir do plasma de 10.000 a 20.000 doadores por lote. Para garantir a segurança destas preparações são importantes a cuidadosa seleção de doadores, o exame de cada plasma doado para antígenos de superfície de hepatite B, anticorpos antivírus da hepatite C, anticorpos anti-HIV1 e HIV2, sorologia para sífilis e verificação da função hepática. Além disso é realizada a inativação viral do material.<sup>5</sup> Na década de 80, alguns doentes foram infectados pelo vírus da hepatite C, portanto anteriormente à introdução de exames para exclusão desta virose. Nunca ocorreu infecção pelo HIV,<sup>6</sup> mas é evidente que sempre existe a possibilidade de transmissão de patógenos ainda não identificados.<sup>6</sup>

São critérios da Organização Mundial da Saúde (WHO) para terapia por IGEV, a presença, nas preparações, de pelo menos 90% de IgG intacta, com distribuição normal das subclasses de IgG, o mínimo possível de IgA e ausência de fragmentos e agregados protéicos.<sup>7</sup>

## MECANISMOS DA AÇÃO IMUNOMODULADORA DA IGEV

A ação imunomoduladora da IGEV é mediada pela porção Fc da IgG que interage com receptores Fc e complemento ou através dos sítios de ligação antigênica ou através das regiões variáveis da molécula do anticorpo F(ab')<sub>2</sub>.<sup>8</sup> Os seguintes mecanismos de imunomodulação são considerados:

**1. Bloqueio funcional dos receptores Fc nos macrófagos esplênicos.** O bloqueio dos receptores Fc, especialmente nos macrófagos esplênicos, reduz a depuração de elementos celulares recobertos por autoanticorpos como plaquetas, hemácias e neutrófilos. Aparentemente, há proteção destas estruturas recobertas por autoanticorpos. A saturação dos receptores esplênicos Fc tem

papel crítico no mecanismo de ação da IGEV no tratamento da púrpura trombocitopênica e de outras citopenias.<sup>9</sup>

**2. Inibição das lesões mediadas por complemento.** A região Fc das IgG liga-se aos componentes C3b e C4b do complemento, impedindo a deposição de fragmentos ativados de C3. Este deve ser um dos mecanismos de ação na dermatomiosite.<sup>10,11</sup>

**3. Modulação da produção de citocinas e de antagonistas das citocinas.** Estudos "in vitro" indicam ação moduladora da IGEV na produção de citocinas pelas células T, B, monócitos e macrófagos, mostrando regulação negativa de IL-1, IL-2, IL-3, IL-4, IL-5, IL-10, TNFalfa e GM-CSF, efeitos variáveis no Interferon gama e regulação positiva sobre o antagonista do receptor de IL-1. A resposta proliferativa dos linfócitos frente aos mitógenos é diminuída pela IGEV.<sup>12</sup>

**4. Neutralização de anticorpos circulantes por anticorpos anti-idiotípicos.** A IGEV em altas doses contém anticorpos anti-idiotípicos que se ligam a anticorpos circulantes, podendo neutralizá-los e podendo, ainda, modular a síntese de anticorpos por suas ligações com células B autorreativas. É exemplo desta ação, o desaparecimento de anticorpos antifator VIII, 36 horas após a infusão de IGEV.<sup>13</sup> Este mesmo mecanismo deve atuar sobre outros autoanticorpos, anti DNA, anti fator intrínseco, antitireoglobulinas e anticitoplasma de neutrófilos.<sup>14</sup> Estes mecanismos dependem da interação das regiões variáveis das imunoglobulinas e ocorrem também com outras moléculas imunologicamente importantes como CD4, antígeno leucocitário humano e receptor de células T.<sup>15</sup>

**5. Neutralização de patógenos possivelmente envolvidos na etiologia de doenças autoimunes.** Os mesmos mecanismos de interação das regiões variáveis das imunoglobulinas podem ocorrer com agentes infecciosos ou superantígenos envolvidos na gênese das doenças autoimunes.<sup>9,15</sup>

#### **EFEITOS ADVERSOS DA TERAPIA ENDOVENOSA POR IMUNOGLOBULINAS EM ALTAS DOSES (IGEV)**

Estes efeitos colaterais são, em geral, leves, ocorrendo 30 a 60 minutos após o início da infusão e caracterizam-se por "flushing", mialgias, cefaléia, febre, calafrios, dores lombares, náuseas e vômitos, alterações da pressão sanguínea e taquicardia. Admite-se que tais reações ocorram em função da presença de agregados de imunoglobulinas e complexos antígeno-anticorpo que ativam o complemento.<sup>8</sup> Podem ser controlados por interrupção da infusão ou administração mais lenta do preparado ou, ainda, pela administração de analgésicos, anti-histamínicos ou hidrocortisona, que pode ser feita até mesmo

antes da infusão da imunoglobulina.<sup>7</sup>

Anafilaxia foi muito raramente observada e ocorre mais freqüentemente pela infusão de preparações contendo IgA em indivíduos com deficiência de IgA, o que é relativamente freqüente (1:700 indivíduos da população geral) e que produzem anticorpos anti-IgA. As preparações atuais são depletadas de IgA para evitar-se esta possível reação.<sup>7,16</sup>

Existem casos de hemólise pela presença, nas preparações, de anticorpos contra o sistema ABO e Rh. O risco desta complicação rara é menor se forem utilizados esquemas de administração de IGEV em 5 dias e através do controle da haptoglobina e hemoglobina ao longo do tratamento. Queda da haptoglobina associada à reticulose indica hemólise.<sup>16</sup> Também foram relatadas neutropenias transitórias bem como insuficiência renal reversível por lesão dos túbulos proximais pelo excesso de solutos ministrados durante a infusão.<sup>18</sup> Também se descreveram raramente casos de meningite asséptica e existem relatos esporádicos de efeitos colaterais dermatológicos, eczema, alopecia e eritema multiforme.<sup>19,21</sup>

#### **Precauções prévias à administração de IGEV<sup>8</sup>**

1. Verificar funções hepática e renal e analisar o hemograma.

2. Dosar as imunoglobulinas para exclusão das deficiências de IgA. Constatada a deficiência de IgA, verificar a presença de anticorpos anti-IgA.

3. Dosar o fator reumatóide. Se presente em títulos altos, o doente deve ser excluído da terapêutica pela possibilidade da combinação do fator reumatóide em títulos altos com a fração Fc das imunoglobulinas, o que pode propiciar a formação de complexos capazes de precipitar-se nos tecidos renais levando à insuficiência renal grave. O mesmo pode ocorrer em relação à presença de crioglobulinemia que deve portanto ser excluída previamente à terapêutica.

4. Preferencialmente, utilizar preparações procedentes de um único lote para expor o paciente a um número mínimo de doadores.

5. Armazenar alíquotas de soro dos doentes para possíveis futuras investigações em relação a agentes infecciosos ainda não conhecidos.

Os custos da IGEV são elevados. Considerando-se os tratamentos de reposição para os indivíduos com deficiências de imunoglobulinas, um paciente de 60kg deve receber 2g/kg/mês. Ao custo de US\$25.00 a grama, seu tratamento terá um custo anual de US\$36,000.00.

As indicações atuais da IGEV compreendem a terapêutica de reposição para os indivíduos com deficiências de imunoglobulinas e as terapêuticas de imunomodulação cujas indicações vêm-se ampliando, inclusive em dermatologia.

### 1. Indicações da IGEV como terapêutica de reposição:<sup>22</sup>

- deficiência primária de anticorpos
- agamaglobulinemia ligada ao cromossomo X
- imunodeficiência com hipoimunoglobulinemia M ligada ao cromossomo X
- imunodeficiência comum variável
- imunodeficiência de subclasses de IgG com infecção
- imunodeficiência combinada grave previamente a transplante de medula óssea
- falha da enxertia de células B após transplante de medula para imunodeficiência combinada grave
- casos selecionados de deficiência de anticorpos secundária a linfangectasia intestinal
- leucemia linfocítica crônica e linfopenia de células B como hipogamaglobulinemia
- mieloma com deficiência específica de anticorpos
- recém-nascidos de baixo peso com risco de septicemia
- crianças com infecção pelo HIV

Nas reposições, as doses recomendadas são de 0,2g/kg/mês a 0,8g/kg/mês em função da intensidade da deficiência e da susceptibilidade a infecções.

### 2. Indicações da IGEV como terapêutica imunomoduladora<sup>23</sup>

- Púrpura trombocitopênica autoimune
- Doença de Kawasaki
- Síndrome de Guillan Barre
- Neuropatia inflamatória desmielinizante crônica
- Hemofilia adquirida
- Dermatomiosite
- Necrólise epidérmica tóxica
- Doenças bolhosas autoimunes

Nestes casos, as doses empregadas são maiores relativamente às utilizadas para reposição, sendo em geral empregadas 2 doses de 1g/kg/dia ou 5 doses de 0,4g/kg/dia por 5 dias.

A utilização da IGEV em dermatologia compreende indicações em que a eficácia está completamente estabelecida e outras indicações em que a real efetividade desta terapêutica ainda não foi definitivamente demonstrada. A IGEV tem sido utilizada nas seguintes condições de interesse dermatológico:

- Doença de Kawasaki
- Dermatomiosite
- Doenças bolhosas autoimunes
- Pênfigo vulgar
- Pênfigo foliáceo
- Penfigóide bolhoso
- Penfigóide das membranas mucosas
- Epidermólise bolhosa adquirida
- Necrólise epidérmica tóxica

Existem relatos da utilização da IGEV em outras dermatoses, mas os dados são ainda insuficientes para reconhecimento de seu uso. É o caso de urticárias crônicas, pioderma gangrenoso, dermatite atópica, síndrome de Stevens-Johnson e fasciíte necrotizante.

### Dermatomiosite

É a condição dermatológica em que a utilização da IGEV foi mais estudada,<sup>8,24-26</sup> através de relatos de casos, ensaios não controlados e mesmo estudos com placebo. A experiência existente permite considerar-se a IGEV como tratamento eficiente na dermatomiosite.

A dose recomendada é de 2g/kg administrada em dois dias; depois, repetida mensalmente. Depois de obtida a resposta, a dose é individualizada. Esta terapêutica deve ser considerada nos doentes em que as terapêuticas clássicas falharam ou quando efeitos colaterais tornam o tratamento intolerável. Se não houver resposta após 4 tratamentos com IGEV, este tratamento deve ser interrompido. Se houver resposta com a IGEV, os tratamentos convencionais devem ter suas doses reduzidas até obtenção de controle da doença com doses mínimas.

### Doença de Kawasaki

O uso da IGEV na doença de Kawasaki foi iniciado em 1984 por Furusho<sup>27</sup> e colaboradores e a eficácia desta terapêutica foi confirmada por ensaios randomizados multicêntricos realizados nos Estados Unidos em 1986.<sup>28</sup>

A dose atualmente indicada é de 2g/kg infundida em 8 a 12 horas em associação com 30 a 40mg/kg de aspirina. A administração de uma única dose demonstrou-se superior na rapidez da resposta e na prevenção de lesões coronarianas.<sup>29</sup> Para a máxima eficiência, a IGEV deve ser iniciada nos primeiros 10 dias da enfermidade. Em apenas 10% dos doentes observa-se resistência a esta terapêutica e são justamente os doentes com maior risco de doença coronária e, nestes casos, recorre-se aos pulsos de corticosteróides.

### Necrólise epidérmica tóxica

Existem relatos de casos esporádicos e de séries de casos com boas respostas à IGEV na necrólise epidérmica tóxica., mas as evidências desta terapêutica na NET ainda não foram completamente estabelecidas.<sup>30-33</sup>

O racional para a utilização da IGEV na necrólise epidérmica tóxica prende-se à demonstração da existência, nestas preparações, de anticorpos anti Fas, que são capazes de bloquear a ligação Fas-FasL, que

determina apoptose dos queratinócitos.

A dose preconizada é de 1g/kg/dia por três dias consecutivos.

### Doenças bolhosas autoimunes

A IGEV tem sido utilizada no pênfigo vulgar,<sup>34-37</sup> pênfigo foliáceo,<sup>34,38,39</sup> penfigóide bolhoso,<sup>34,40,41</sup> penfigóide das membranas mucosas<sup>34,42-44</sup> e na epidermólise bolhosa adquirida.<sup>34,45-47</sup> Existem estudos caracterizados por relatos de casos e séries de doentes tratados por esta terapêutica com bons resultados, mas são necessários ainda mais estudos controlados, mas já foi inclusive publicado recentemente em 2003 um consenso<sup>34</sup> relativo à utilização de IGEV nesta enfermidade que aponta as seguintes indicações:

#### 1. Falha na resposta à terapêutica convencional

Considera-se falha da resposta à terapêutica convencional quando doses de 1mg/kg/dia de prednisona por 6 semanas, associada à administração de imunossuppressores em doses adequadas por 10 a 12 semanas não conseguem o controle da doença.

#### 2. Efeitos adversos da terapêutica convencional muito intensos

Consideram-se os efeitos colaterais que colocam em risco a vida do doente ou causam morbidade significativa que comprometa a qualidade de vida cotidiana do doente. Estas condições ocorrem quando as doses necessárias para o controle da enfermidade são muito elevadas.

#### 3. Contraindicações relativas ou absolutas à terapêutica clássica

Quando, pela presença de outras comorbidades, torna-se impossível o uso das drogas que compõem a terapia clássica, corticosteróides em doses altas e imunossuppressores.

#### 4. Doença progressiva

Quando, apesar das doses altas da terapêutica convencional, a doença progride, ameaça a vida do doente ou compromete gravemente sua qualidade de vida.

#### 5. Doença debilitante rapidamente progressiva

Neste caso, a terapêutica convencional não consegue impedir o avanço muito rápido da doença.

#### 6. Epidermólise bolhosa com lesões generalizadas de progressão rápida

Quanto a idade do doente e presença de gravidez, não são contra-indicações para a IGEV.

A dose recomendada nas doenças bolhosas autoimunes é de 2g/kg por ciclo, sendo a dose total dividida em 3 doses administradas em 3 dias consecutivos. As infusões devem ser feitas em 4 a 4 e meia horas.

A frequência recomendada é de 1 ciclo a cada 3 ou 4 semanas, mas, em doentes com penfigóide das membranas mucosas e lesões oculares graves, podem ser feitas infusões a cada 2 semanas. Uma vez conseguido o controle da doença, as infusões são espaçadas a cada 6, 8, 10, 12, 14 e até 16 semanas, sendo este processo individualizado para cada doente.

Existem, ainda, relatos de utilização da IGEV em fasciíte necrotizante, mas a eficácia desta terapêutica ainda não está comprovada na afecção. Foram utilizadas doses de 2g/kg em 6 a 12 horas, repetindo-se 1 a 2g/kg por 2 a 5 dias se a doença continuar progredindo.

Também foi utilizada, sem comprovação de sua efetividade, a IGEV em pioderma gangrenoso,<sup>48</sup> na dose de 2g/kg em 2 dias.

Existem relatos do emprego da IGEV na dose de 2g/kg em 2 a 3 dias em urticária crônica autoimune<sup>50,51</sup> e em urticária de pressão tardia.<sup>51</sup> Nestes casos, a atuação da IGEV seria através da ação de anticorpos anti-idiotípicos anti-IgE ou anti-receptor de IgE. São necessários estudos maiores para verificação do real valor desta terapêutica.

Também existem relatos da utilização da IGEV em dermatite atópica porém são escassos e não há ainda comprovação da eficácia da IGEV nesta afecção.

Portanto, a terapêutica por imunoglobulina endovenosa em altas doses está tendo suas indicações progressivamente ampliadas em dermatologia, sendo aceita como terapêutica comprovadamente eficiente na dermatomiosite e na doença de Kawasaki. Já é aceita como terapêutica alternativa nas doenças bolhosas autoimunes e na necrólise epidérmica tóxica. Permanece por ser estabelecida sua utilidade em outras afecções como fasciíte necrotizante, pioderma gangrenoso, urticária crônica, dermatite atópica<sup>49</sup> e síndrome de Stevens-Johnson<sup>33</sup> onde tem sido usada excepcionalmente. □

## REFERÊNCIAS

1. Hildebrando Portugal. A desensibilização na therapeutica dermatologica. *Annaes Bras de Dermatologia e Syphilographia*. 1925;15-22.
2. Ravaut. Essai sur l'auto-hemotherapie dans quelques dermatoses. *Annales de Dermatologie et Syphilographie* Maio, 1913.
3. Ravaut. Auto-hemotherapie (Therapeutique et Technique). *Presse Medicale*. 1920;80.
4. Beutner E, Jordan RE. Demonstration of skin antibodies in sera of Pemphigus Vulgaris patients by indirect immunofluorescent staining. *Proc Soc Exp Bio Med*. 1964;117:505.
5. Rütger GH. Requirements for safety and quality of intravenous immunoglobulin G preparations. *J Neurol Neurosurg Psichiatri*. 1994;57:2-5.
6. Yap PL. The vital safety of intravenous immunoglobulin. *Clin Exp Immunol* 1996;104(supl 1):35-43.
7. Misbah SA, Chapel HM. Adverse effects of intravenous immunoglobulin. *Drug Saf*. 1993; 9:254-62.
8. Jolles S, Hughes J, Whittaker S. Dermatological uses of high-dose intravenous immunoglobulin. *Arch Dermatol*. 1998;134:80-6.
9. Mouthon L, Kaveri SV, Spalter SH, Lacroix-Desmazes S, Lefranc C, Desai R, et al. Mechanisms of action of intravenous immune globulin in immune-mediated diseases. *Clin Exp Immunol*. 1996;104(Suppl 1):3-9. Review.
10. Basta M, Dalakas MC. High-dose intravenous immunoglobulin exerts: its beneficial effect in patients with dermatomyositis by blocking endomysial deposition of activated complement fragments. *J Clin Invest*. 1994; 54:1729-35.
11. Basta M. Modulation of complement-mediated immunodamage by intravenous immunoglobulin. *Clin Exp Immunol*. 1996;104:21-6.
12. Anderson J, Skansen-Saphir U, Sparrelid E, Anderson U. Intravenous immunoglobulin affects cytokine production in T lymphocytes and monocytes/macrophages. *Clin Exp Immunol*. 1996;104:10-21.
13. Sulton Y, Kazatchkine MD, Maisonneuve P, Nydegger UE. Anti-idiotypic suppression of autoantibodies to factor VIII (antihemophilic factor) by high-dose intravenous gammaglobulin. *Lancet*. 1984;2:765-8.
14. Dweyer JM. Manipulating the immune system with immunoglobulin. *N Engl J Med*. 1992;326:107-16.
15. Hurez V, Kaveri SV, Mouhoub A, Dietrich G, Mani JC, Klatzmann D, et al. Anti-CD4 activity of normal human immunoglobulin G for therapeutic use. (Intravenous immunoglobulin, IVIg). *Ther Immunol*. 1994;1:269-77.
16. Duhem C, Dicato MA, Ries F. Side effects of intravenous immunoglobulins. *Clin Exp Immunol*. 1994;97(suppl1): 79-83.
17. Ben-Chekrit E, Putterman C. Transient neutropenia induced by intravenous immunoglobulin. *N Engl J Med*. 1992; 326:270-1.
18. Tan E, Hajinazarian M, Bay W, Neff J, Mendell JR. Acute renal failure resulting from intravenous immunoglobulin therapy. *Arch Neurol*. 1993; 50:137-9.
19. Barucha C, McMillan JC. Eczema after intravenous infusion of immunoglobulin. *B M J*. 1987;295:1141.
20. Chan-Lam D, Fitzsimons EJ, Douglas WS. Alopecia after immunoglobulin infusion. *Lancet*. 1987;1:1436.
21. Roveghiero F, Castaman G, Vespignani M, Dimi E, Bertazzoni M. Erythema multiforme after intravenous immunoglobulin. *Blut*. 1988;56:145.
22. Sworos S, Laver SJ, Nopper AJ. Gammaglobulins. 3rd ed. In: Schachner L, Hansen R, editors. *Pediatric Dermatology*. Hardbound: Elsevier; 2003. p. 124-6.
23. Rutter A, Luger TA. Intravenous immunoglobulin: an emerging treatment for immune-mediated skin diseases. *Curr Opin Invest Drugs*. 2002; 3:713-9.
24. Cherin P, Piette JC, Wechsler B, Bletry O, Ziza JM, Laraki R, et al. Intravenous gamma globulin as first line therapy in polymyositis and dermatomyositis: an open study in 11 adult patients. *J Rheumatol*. 1994;21:1092-7.
25. Collet E, Dalac S, Maerensd B, Coutois JM, Izac M, Lambert D. Juvenile dermatomyositis: treatment with intravenous gammaglobulin. *Br J Dermat*. 1994; 130:231-4.
26. Sansome A, Dubowitz V. Intravenous immunoglobulin in juvenile dermatomyositis: four years review of nine cases. *Arch Dis Child*. 1995;72:25-8.
27. Furusho K, Kamiya T, Nakano H, Kiyosawa N, Shinomiya K, Hayashidera T, et al. High dose intravenous gamma-globulin for Kawasaki disease. *Lancet*. 1984;2:1055-8.
28. Newburger JW, 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;315:341-7.
29. Newburger JW, Takahashi M, Beiser AS, Burns JC, Bastian J, Chung KJ, et al. A single intravenous infusion of gamma globulin as compared with four infusions in the treatment of acute Kawasaki syndrome. *N Engl J Med*. 1991;324:1633-9.
30. Prins C, Kerdel FA, Padilla RS, Hunziker T, Chimenti S, Viard I, et al. Treatment of toxic epidermal necrolysis with high-dose intravenous immunoglobulin. *Arch Dermatol*. 2003;139:26-32.
31. Lisboa MS, Gonçalves E, Conceição F, Leal V, Mesquita Guimarães J. A case of toxic epidermal necrolysis treated with intravenous immunoglobulin. *Br J Dermatol*. 2000; 142:191-2.
32. Bachut N, Revuz J, Roujean JC. Intravenous immunoglobulin treatment for Stevens-Johnson syndrome and Toxic Epidermal Necrolysis. A prospective noncomparative study showing no benefit on mortality as progression. *Arch Dermatol*. 2003;139:33-6.
33. Sten RS. Improving the outcome of patients with toxic epidermal necrolysis and Stevens-Johnson syndrome. *Arch Dermatol*. 2000;136:1410-1.
34. Ahmed AR, Dahl MV. Consensus statement on the use

- of intravenous immunoglobulin therapy in the treatment of autoimmune mucocutaneous blistering diseases. *Arch Dermatol.* 2003;139:1051-9.
35. Jolles S, Huges J, Rustin M. Therapeutic failure of high-dose intravenous immunoglobulin in pemphigus vulgaris. *J Am Acad Dermatol.* 1999;40:499-500.
  36. Harman KE, Black MM. High-dose intravenous immunoglobulin for the treatment of autoimmune blistering diseases: an evaluation of its use in 14 cases. *Br J Dermatol.* 1999;140:865-74.
  37. Sami N, Oureshi A, Ruono E, Ahmend AR. Corticosteroid-sparing effect of intravenous immunoglobulin therapy in patients with pemphigus vulgaris. Corticosteroid-sparing effect of intravenous immunoglobulin therapy in patients with pemphigus vulgaris. *Arch Dermatol.* 2002;138:1158-62.
  38. Ahmed AR, Sami N. Intravenous immunoglobulin therapy for patients with pemphigus foliaceus unresponsive to conventional therapy. *J Am Acad Dermatol.* 2002;46:42-9.
  39. Sami N, Bhol K, Ahmed AR. Diagnostic features of pemphigus vulgaris in patients with pemphigus foliaceus: detection of both autoantibodies, long term follow-up and treatment response. *Clin Exp Immunol.* 2001; 125:492-8.
  40. Dall M, Bridges AG. Intravenous immunoglobulin: fighting antibodies with antibodies. *J Am Acad Dermatol.* 2001;45:775-83.
  41. Ahmed AR. Intravenous immunoglobulin therapy for patients with bullous pemphigoid unresponsive to conventional immunosuppressive treatment. *J Am Acad Dermatol.* 2001;45:825-35.
  42. Foster CS, Ahmed AR. Intravenous immunoglobulin therapy for ocular cicatricial pemphigoid: a preliminary study. *Ophthalmology.* 1999;106:2136-43.
  43. Sami N, Bhol KC, Ahmed AR. Treatment of oral pemphigoid with intravenous immunoglobulin as monotherapy long term follow-up: influence of treatment on autoantibodies titers to human alpha G integrin. *Clin Exp Immunol.* 2002;129:533-40.
  44. Sami N, Bhol KC, Ahmed AR. Intravenous immunoglobulin therapy in patients with multiple mucosal involvement in mucous membrane pemphigoid. *Clin Immunol.* 2002;102:59-67.
  45. Gourgiotou K, Exadaktylou D, Aroni K, Rallis E, Nicolaidou E, Paraskevakiou H, et al. Epydermolysis bullosa acquisita: treatment with intravenous immunoglobulin. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2002;16:77-80.
  46. Engineer L, Ahmed AR. Epydermolysis bullosa acquisita and multiple myeloma. *J Am Acad Dermatol.* 2001; 47:943-6.
  47. Harman KE, Whitman LR, Wakeling SH, Black MM. Severe refractory epidermolysis bullosa complicated by a aesophageal stricture responding to intravenous immunoglobulin. *Br J Dermatol.* 1998;139:1126-7.
  48. Hagman JH, Carrozzo AM, Campione E, Romanelli P, Chimenti S. The use of high-dose immunoglobulin in the treatment of pyoderma gangrenosus. *J Dermatolog Treat.* 2001;12:19-22.
  49. Paul C, Lahfa M, Bachelez H, Chevret S, Dubertret L. A randomized controlled evaluator-blinded trial of intravenous immunoglobulin in adults with severe atopic dermatitis. *Br J Dermatol.* 2002;147:518-22.
  50. Kroiss M, Vogt T, Landthaler M, et al. The effectiveness of low-dose intravenous immunoglobulin in chronic urticaria. *Acta Derm Venereol.* 2000; 80:225.
  51. Donnel BF, Barr RM, Black AK, Francis DM, Kermani F, Niimi N, et al. Intravenous immunoglobulin in autoimmune chronic urticaria. *Br J Dermatol.* 1999;138:101-6.
  52. Dawn G, Urcelay M, Ah-Weng A, O'Neill SM, Douglas WS. Effect of high-dose intravenous immunoglobulin in delayed pressure urticaria. *Br J Dermatol.* 2003;149:836-40.

---

ENDEREÇO PARA CORRESPONDÊNCIA:

*Evandro A. Rivitti*

*Rua Cincinato Braga, 59 / 1º andar - cj. 1 F2*

*01333-011 São Paulo SP*

*Tel./Fax: (11) 3285-2653*