



Imunoglobulina endovenosa em pacientes pediátricos e adultos em unidades de terapia intensiva com síndrome de resposta inflamatória sistêmica grave e/ou síndrome de disfunção de múltiplos órgãos

Intravenous immunoglobulin in pediatric and adult patients in intensive care units with systemic inflammatory response syndrome and/or multiple organ dysfunction syndrome

María Claudia Ortega López, MD¹, Janna Dalel Arboleda Salaiman, MD²

RESUMO

A literatura revela benefícios, em termos de sobrevivência, relacionados ao uso da imunoglobulina endovenosa em adultos com sepse hospitalizados em unidades de terapia intensiva, em comparação com pacientes tratados com placebo, ou com os que não sofreram intervenção. Em nossa prática clínica, alguns pacientes com sepse e/ou com síndrome de disfunção de múltiplos órgãos apresentam níveis de imunoglobulinas dentro das faixas utilizadas para interpretação do estado imunológico de indivíduos saudáveis. Desconhecemos se pacientes em estado crítico devido a infecção e inflamação poderiam ter a função das imunoglobulinas diminuída, a despeito de ter níveis de imunoglobulinas dentro da faixa de normalidade. O objetivo do presente artigo foi utilizar as informações dos resultados sobre segurança e eficácia publicados na literatura para intervenção com imunoglobulina humana endovenosa (IGIV), sobretudo em adultos com sepse e internados em unidades de terapia intensiva, numa tentativa de extrapolar os resultados para pacientes pediátricos com sepse e/ou com síndrome de disfunção de múltiplos órgãos, dando suporte ao seu uso durante as primeiras 12 e 24 horas em unidade de terapia intensiva pediátrica como coadjuvante, imunomodulador e anti-inflamatório, juntamente com a intervenção de rotina, em crianças com níveis "fisiologicamente normais" e/ou limítrofes baixos de IgG. Foram consultados os bancos de dados PubMed, MEDLINE e Cochrane de 1995 a 2011, com os seguintes termos: sepse, síndrome de disfunção orgânica múltipla, adultos, população pediátrica, unidade de terapia intensiva, e intervenção ou tratamento com imunoglobulina humana endovenosa.

Descritores: Sepse, síndrome de disfunção de múltiplos órgãos, unidade de terapia intensiva pediátrica, imunoglobulina endovenosa, terapia.

¹ Departamento de Pediatria, Fundação Universitária de Ciências da Saúde, Bogotá, Colômbia.

² Neonatologistas Associados Sincelejo, Colômbia.

Correspondência para:
María Claudia Ortega López
E-mail: mcol19@yahoo.com

ABSTRACT

The literature has described survival benefits associated with the use of intravenous immunoglobulin in adult patients admitted to intensive care units as compared to patients receiving placebo or no intervention. In our clinical practice, some patients with sepsis and/or multiple organ dysfunction syndrome show immunoglobulin levels within the normal ranges used to describe the immune status of healthy patients. It remains to be known whether a critically ill patient due to infection and inflammation could have an impaired immunoglobulin function despite showing normal immunoglobulin levels. The objective of this study was to review data on the safety and effectiveness of the use of intravenous immunoglobulin therapy in adult patients with sepsis

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

Submetido em 17.06.2012,
aceito em 05.11.2013.

admitted to intensive care units, in an attempt to extrapolate results to pediatric patients with sepsis and/or multiple organ dysfunction syndrome. The review focused on data supporting the use of intravenous immunoglobulin in the first 12-24 hours in the pediatric intensive care unit as an adjuvant, immunomodulatory, and anti-inflammatory agent, in addition to the routine intervention in children with “physiologically normal” or borderline low IgG levels. The PubMed, MEDLINE, and Cochrane databases were searched for articles published between 1995 and 2011, using the terms sepsis, multiple organ dysfunction syndrome, adult, pediatric population, intensive care unit, and intervention or treatment with human intravenous immunoglobulin.

Keywords: Sepsis, multiple organ dysfunction syndrome, pediatric intensive care, intravenous immunoglobulin, therapy.

INTRODUÇÃO

O presente trabalho avalia e identifica as propriedades imunomoduladoras e anti-inflamatórias da imunoglobulina endovenosa (IGIV) como coadjuvante em pacientes, sobretudo adultos, com base na melhor evidência corroborativa – devido à insuficiência de evidências em pediatria – para ser aplicada a pacientes pediátricos hospitalizados em unidades de terapia intensiva pediátrica (UTIPs) com resposta inflamatória sistêmica grave e/ou síndrome de disfunção de múltiplos órgãos, em termos de modulação do processo inflamatório concomitante à infecção, substituição de anticorpos protetores e sobrevida^{1,2,17,20}. Nos estudos revisados por Turgeon e Alejandria, foram incluídos principalmente pacientes adultos, além de neonatos e crianças que atendiam aos critérios de qualificação.

Na metanálise de Alejandria, 27 trabalhos atenderam aos critérios de inclusão, representando uma amostra conjunta de 8.856 pacientes (IGIV = 4.949; controles = 3.907). Foi avaliada a mortalidade, demonstrando diminuição significativa do risco de óbito pela intervenção com IGIV *versus* pacientes sem intervenção ou que receberam placebo. Foram excluídos recém-nascidos (0 a 30 dias de vida) na aplicação e análise do presente artigo; no entanto, se constata que a administração de imunoglobulina melhora a opsonização e as funções fagocitárias dos anticorpos nos recém-nascidos^{1,2}.

Na metanálise citada de Turgeon, foram incluídos 20 estudos com 2.621 pacientes que atenderam aos critérios de qualificação: adultos criticamente enfermos com sepse, sepse grave e choque séptico em unidades de terapia intensiva. Ao terminar a análise, os autores concluem que há benefícios secundários à aplicação de IGIV em termos de sobrevida¹.

Em consequência e com base na melhor evidência existente para os resultados de intervenção em população constituída principalmente de adultos criticamente enfermos com características de infecção grave (sepse), e devido à insuficiência de relatos na literatura para pacientes pediátricos, recomendamos a aplicação dos

resultados com a melhor evidência disponível para adultos à população pediátrica hospitalizada em UTIPs com diagnóstico de sepse e/ou síndrome de disfunção de múltiplos órgãos (SDMO), diante da eficácia e segurança de uso da imunoglobulina humana endovenosa, contra o risco da não aplicação, em termos de sobrevida.

A mortalidade de crianças em cidades de países em desenvolvimento é similar ou mesmo maior do que a de adultos, e a resposta inflamatória é a característica primordial da cascata de eventos que envolvem a síndrome da resposta inflamatória sistêmica (SRIS) de origem infecciosa e a síndrome de disfunção de múltiplos órgãos (SDMO)¹⁵.

MÉTODOS

Foram consultados os bancos de dados Pubmed, MEDLINE e Cochrane de 1995 a 2011, com os seguintes termos: *sepse, choque séptico, síndrome de disfunção de múltiplos órgãos, adultos, população pediátrica, unidade de terapia intensiva, e intervenção ou tratamento com imunoglobulina humana endovenosa*.

Foram definidos os conceitos médicos de infecção, bacteremia, sepse, sepse grave, choque séptico, SRIS (síndrome da resposta inflamatória sistêmica grave), síndrome de disfunção de múltiplos (SDMO), para estabelecimento do diagnóstico de ingresso.

SRIS: síndrome de resposta inflamatória sistêmica grave, desencadeada por causas como infecção, trauma, isquemia, choque hemorrágico, ou lesão orgânica mediada por causa imune.

SRIS deve reunir *dois* dos seguintes critérios:

- Temperatura > 38 °C ou < 36 °C;
- Taquicardia (frequência cardíaca > percentil 90 para a idade);
- Taquipneia (frequência respiratória > percentil 90 para a idade, ou hiperventilação);

- Contagem de leucócitos $> 12.000 \text{ mm}^3$ ou $< 4.000 \text{ mm}^3$, ou presença de mais de 10% de bastonetes.

Sepse: é a SRIS causada por uma infecção.

Sepse grave: sepsis com hipotensão (pressão sistólica $<$ percentil 5 para a idade ou diminuição $> 40 \text{ mmHg}$ do nível basal, na ausência de outras causas de hipotensão), hipoperfusão (acidose láctica, oligúria, hipoxemia ou

alteração aguda do sensorio) ou disfunção de órgãos associada.

Choque séptico: sepsis com hipotensão refratária à reposição adequada de volume intravascular, com necessidade de inotrópicos.

Síndrome de disfunção de múltiplos órgãos (SDMO): definida como a disfunção simultânea em dois ou mais órgãos com as características descritas na Tabela 1, dependendo do órgão afetado.

Tabela 1 - Definições de alterações em órgãos e sistemas que caracterizam a síndrome de disfunção de múltiplos órgãos

Cardiovascular	Respiratório	Neurológico	Hematológico	Renal	Gastro	Fígado
Pressão sistólica $< 40 \text{ mmHg}$ em menores de 1 ano ou $< 50 \text{ mmHg}$ para maiores de 1 ano	Frequência respiratória > 90 por minuto em menores de 1 ano e > 70 por minuto em maiores de 1 ano	Escala de Glasgow < 5	Hemoglobina $< 5 \text{ g/dl}$	Creatinina $> 2 \text{ mg/dl}$ (sem antecedente de patologia renal)	Transfusão sanguínea $> 20 \text{ ml/kg}$ nas últimas 24 horas, secundária a hemorragia das vias digestivas	Bilirrubina total $> 5 \text{ mg/dl}$, TGO-TGP ou LDH o dobro do valor, sem evidência de hemólise
Frequência cardíaca < 50 ou > 220 para menores de 1 ano e < 40 ou > 200 para maiores de 1 ano	$\text{PaCO}_2 > 65 \text{ mmHg}$	Pupilas fixas e dilatadas	Leucócitos < 3.000 células/ mm^3	Critério de diálise		Encefalopatia hepática
Parada cardíaca	$\text{PaO}_2 < 40 \text{ mmHg}$	Hipertensão endocraniana	Plaquetas < 2.000 células/ mm^3 Coagulação intravascular disseminada (PT > 20 segundos ou PTT > 60 segundos)			
pH $< 7,2$	Ventilação mecânica por mais de 24 horas no pós-operatório					
Necessidade de inotrópicos para manter tensão arterial e consumo cardíaco adequados	$\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 < 250$					
	Intubação orotraqueal (por insuficiência respiratória ou por obstrução da via aérea)					

Modificado de: Goldstein B, et al. Members of the International Consensus Conference on Pediatric Sepsis. International Pediatric sepsis consensus conference: Definitions for sepsis and organ dysfunction in pediatrics. *Pediatr Crit Care Med.* 2005;6:2-8²⁴. Dellinger RP, et al. Surviving Sepsis Campaign: International guidelines for management of severe sepsis and septic shock: 2008. *Intensive Care Med.* 2008;34:17-60²⁵.

RESULTADOS

A metanálise de Turgeon¹, abrangendo 20 estudos com 2.621 pacientes que atenderam aos critérios de qualificação – adultos criticamente enfermos com sepse, sepse grave e choque séptico em unidades de terapia intensiva – concluiu que “IGIV policlonal tem mais ação na redução do risco de óbito *versus* placebo ou não intervenção (razão de risco [RR], 0,74; intervalo de confiança [IC] de 95%, 0,62 a 0,89). A terapia com imunoglobulina humana foi proposta como tratamento coadjuvante em casos de sepse; seus benefícios continuam incertos e atualmente seu uso não está recomendado. São observados benefícios na sobrevivência dos pacientes com sepse tratados com imunoglobulina policlonal intravenosa, em comparação com placebo ou não intervenção”. Em termos de sobrevivência, os benefícios são mais promissores com doses altas e com a administração prolongada de IGIV em pacientes gravemente enfermos. A dose utilizada nos estudos analisados foi 1 g/kg durante mais de dois dias de tratamento.

A revisão de Alejandria² considerou pacientes de qualquer idade com sepse grave ou choque séptico e avaliou se os anticorpos antiendotoxinas de algumas bactérias reduzem a mortalidade e a estadia hospitalar. Vinte e sete (27) de 55 estudos atenderam aos critérios de inclusão. A análise agrupada de todos os tipos de preparações de IGIV revelou uma tendência significativa em favor da redução da mortalidade ($n = 8.856$; $RR = 0,91$; IC de 95%: 0,86 a 0,96). Ocorreu redução na mortalidade global para os pacientes tratados com IGIV policlonal ($n = 492$; $RR = 0,64$; IC de 95%: 0,51 a 0,80). Em dois estudos de alta qualidade envolvendo IGIV policlonal, o RR para mortalidade global foi 0,30, mas o intervalo de confiança foi amplo (IC de 95%: 0,09 a 0,99; $n = 91$). A análise de sensibilidade dos dois estudos de alta qualidade em recém-nascidos revelou uma redução significativa discreta da mortalidade ($n = 91$, $RR = 0,30$, IC de 95%: 0,09 a 0,99), com um intervalo de confiança amplo. Nessa revisão, a quantidade de IGIV aplicada foi de 0,1 mg/kg a 500 mg/kg por dose. O número de doses variou desde um bolo único ou infusão contínua até 9 doses a intervalos de 8 horas. Foram analisados cinco estudos sobre sepse neonatal, um estudo em crianças com choque séptico meningocócico, três estudos envolvendo principalmente adultos com sepse pós-operatória e um estudo em pacientes obstétricas e ginecológicas com choque séptico. O restante dos estudos envolveu adultos com sepse e/ou com choque séptico, tanto por bactérias gram-positivas como gram-negativas²⁻⁴. Como resultado principal, esses estudos demonstraram que as IGIV policlonais diminuem notavelmente a mortalidade entre pacientes com sepse.

Na avaliação da mortalidade por sepse em população pediátrica e em adultos, fica demonstrado que, em

pediatria, a apresentação de SDMO associada a SRIS infecciosa ou sepse ocorre muito precocemente, durante ou inclusive antes do ingresso na UTIP, e a resposta inflamatória⁵ associada à infecção, com aumento das taxas de mortalidade⁶, pode ocorrer mais prematuramente. A mortalidade por sepse grave registrada nos Estados Unidos é de 10,3%; no Canadá (Montreal), a mortalidade global fica em 6%; na Malásia, 80% por choque séptico, 22,2% por sepse, 65% por sepse grave; em Nova York, 13,5%; e na Índia (Nova Delhi), uma média de 7,9-25,8% por SDMO. Na América Latina, a mortalidade pediátrica foi informada no Ceará (Brasil), 56,1%⁷; Panamá, 36,9% para infecções adquiridas na comunidade e 42,5% para infecções nosocomiais⁵; Lima (Peru), 25,7%⁶; Porto Alegre (Brasil), 15%⁸. O restante da América Latina não apresenta dados de mortalidade por sepse em UTIPs⁹.

As publicações de mortalidade infantil por sepse registram que aproximadamente 23% das crianças que ingressam nas UTIPs apresentam-se com sepse; entre elas, 4% têm diagnóstico de sepse grave e 2% apresentam choque séptico. Na Colômbia, a mortalidade geral em menores de 5 anos por 1.000 nascidos vivos durante 1990 a 2009 diminuiu de 24 para 17¹⁰; durante o mesmo período, a mortalidade geral em menores de 1 ano por 1.000 nascidos vivos diminuiu de 28 para 16; respectivamente, 13 meninas e 19 meninos por 1.000 nascidos vivos¹¹. Dados de 2002 mostraram que a mortalidade nas Américas chegou a 135 mil óbitos em menores de 5 anos, tendo sido registrados 12 mil óbitos por sepse em crianças, equivalendo a 6%¹². Em 2009 o total de óbitos foi de 13,69 por cada 1.000 nascidos vivos¹³. Ainda nesse ano, foi informada uma taxa anual média de 4,3% para a redução da mortalidade nas Américas em menores de 5 anos¹⁴.

Crianças que vivem em cidades em países do primeiro mundo morrem por SRIS infecciosa e/ou SDMO em menor proporção do que adultos nas UTIs. No entanto, os percentuais de óbito entre crianças de cidades de países em desenvolvimento são similares ou mesmo maiores que os dos adultos; e a resposta inflamatória é a característica primordial da cascata de eventos que envolvem a síndrome de resposta inflamatória sistêmica (SRIS) de origem infecciosa e a síndrome de disfunção de múltiplos órgãos (SDMO). A mortalidade de adultos por sepse é a 13ª causa de mortalidade nos Estados Unidos, representa 33% da mortalidade geral, 20% da mortalidade por sepse e 50% por choque séptico¹⁵.

DISCUSSÃO

Na última década tem havido grande interesse no uso de agentes imunoterápicos novos para combater

excessos importantes de endotoxinas e de mediadores na sepse (por exemplo, antiendotoxinas e anticitocinas). Com base nos achados da literatura e nos critérios de avaliação e tratamento de pacientes pediátricos criticamente enfermos hospitalizados em UTIPs com:

- diagnóstico clínico de SRIS e/ou SDMO,
- diagnóstico laboratorial,
- intervenção segundo os protocolos da UTI-P,

e nas informações obtidas nos artigos de revisão e em metanálises, em que se observa o benefício em termos de sobrevivência e uma redução significativa de 26% no desenlace de letalidade dos pacientes (principalmente adultos) com diagnóstico de sepse e que foram tratados com imunoglobulina humana endovenosa como alternativa coadjuvante, imunomoduladora e anti-inflamatória^{1-4,16-20}, se propõe a adoção da aplicação de imunoglobulina humana endovenosa como complemento terapêutico nas primeiras 12 e 24 horas de ingresso nas UTIPs em crianças com diagnóstico de sepse, SRIS infecciosa e/ou SDMO (2 doses de 1g/kg/dose, respectivamente)²¹, com base nas evidências e nos resultados publicados sobre eficácia e segurança em adultos – estratégia a ser considerada como parte dos protocolos de atenção e intervenção em crianças hospitalizadas nas UTIPs.

RECOMENDAÇÃO

Visto não existirem evidências suficientes de eficácia e segurança para o uso da imunoglobulina humana endovenosa em pacientes pediátricos hospitalizados em UTIPs por sepse e/ou SDMO²², essa revisão pretendeu utilizar os resultados favoráveis obtidos com a intervenção com imunoglobulina humana endovenosa principalmente em pacientes adultos com sepse hospitalizados em UTIs, para pacientes pediátricos criticamente enfermos com sepse ou SRIS infecciosa e/ou SDMO hospitalizados em UTIPs, como base para que tal estratégia passe a fazer parte dos protocolos existentes de atenção e intervenção.

A recomendação é de utilizar imunoglobulina humana endovenosa como complemento terapêutico nas primeiras 12 e 24 horas de ingresso nas UTIPs na dose de 1 g/kg/dose com um mínimo de 2 doses de intervenção, em decorrência da eficácia e segurança demonstradas, para aplicação em crianças hospitalizadas, criticamente enfermas por sepse ou SRIS infecciosa e/ou SDMO (Recomendação B)²³.

REFERÊNCIAS

1. Turgeon AF, Huntin B, Fergusson DA, Mcintyre I, Tinmouth AA, Cameron DW, Hébert PC. Meta-analysis: Intravenous immunoglobulin in critically adult with sepsis. *Ann Intern Med.* 2007;146(3):193-202.
2. Alejandria MM, Lansang MA, Dans LF, Mantaring JB. Intravenous immunoglobulin for treating sepsis and septic shock. *Cochrane Database Syst Rev.* 2002;(1):CD001090. Essaversion foi originalmente publicada online: 26 de abril de 1999. Último acesso como atualização: 16 de novembro de 2010. Revisión Cochrane traducida. 2008 Número 4. Oxford: Update Software Ltd. Disponível em: <http://www.update-software.com>. (Traduzida de 2008 número 3. Chichester, Inglaterra: John Wiley & Sons, Ltd.).
3. Pildal J, Gotzsche PC. Polyclonal immunoglobulin for treatment of bacterial sepsis: A systematic review. *Clinical Infectious Diseases.* 2004;39:38-46.
4. Laupland. Immunoglobulin for the treatment of severe sepsis and septic shock in critically ill adults: A systematic review and meta-analysis. *Crit Care Med.* 2007;35:2686-92.
5. Sáenz-Llorens X, Vargas S, Guerra F, Coronado L. Application of new sepsis definitions to evaluate outcome of pediatric patients with severe systemic infections. *Pediatr Infect Dis J.* 1995;14(7):557-61.
6. Tantaleán JA, León RJ, Santos AA, Sánchez E. Multiple organ dysfunction syndrome in children. *Pediatr Crit Care Med.* 2003;4(2):1-9.
7. Ribeiro AM, Moreira JLB. Sepsis in childhood: Epidemiological profile and microbiologic diagnosis. *J Pediatr (Rio J).* 1999;75(1):39-44.
8. Carvalho RA Paulo, Feldens L, Seitz EE, Rocha TS, Soledade MA, Trotta EA. Prevalence of systemic inflammatory syndromes at a tertiary pediatric intensive care unit. *J Pediatr (Rio J).* 2005;81:143-8.
9. Jaramillo-Bustamante JC, Marín-Agudelo A, Fernández-Laverde M, Bareño-Silva J. Epidemiología de la sepsis en pediatría: primer estudio colombiano multicéntrico. *Revista CES Medicina.* 2009;23(1):85-92.
10. Así vamos en salud. Tendencias de la Salud en Colombia. Fundación Santa Fe de Bogotá, Fundación Corona. Relatório anual de 2009.
11. Observatorio en Salud. Estadísticas Sanitarias Mundiales 2011: Colombia y América desde una perspectiva comparativa. 2011; 4(2):1-8.
12. AIEPI-Clase III. Disponível em: www.scribd.com
13. Programa de las Naciones Unidas para el Desarrollo. Informe Desarrollo objetivos del milenio: Buenas Prácticas En Lo Local Objetivo 4. <http://www.pnud.org.co>. Outubro de 2011.
14. Organización Mundial de la Salud. Estadísticas Sanitarias Mundiales 2011 [Internet]. Ginebra: OMS; 2011. [Citado em 22 de junho de 2011]. Disponível em: <http://www.who.int/whosis/whostat/2011/es/index.html>.
15. Slade E, Tamber PS, Vincent JL. The Surviving Sepsis Campaign: raising awareness to reduce mortality. *Crit Care.* 2003;7:1-2.
16. Isabel Martínez Grau. Inmunoglobulina intravenosa: sus aplicaciones. Trabajo de revisión. Hospital pediátrico de centro Habana. *Rev Cubana Invest Biomed.* 2003;22(4):259-66.
17. Salinas J, Fica A. Inmunoglobulinas en sepsis y shock séptico. *Rev Chil Infect.* 2005;22(1):21-31.
18. Andrea Martín A, Soler-Palacín P, Pujol M, Oliveras M, Figueras C. Indicaciones sobre el uso de gammaglobulina endovenosa en el paciente pediátrico crítico. HUVG - Hospital Universitario Vall d'Hebron. Barcelona Feb; 2011.
19. Berlot G, Bacer B, Piva M, Lucangelo U, Viviani M. Immunoglobulins in sepsis. *Adv Sepsis.* 2007;6(2):41-6.
20. Loza Vázquez A, León Gil C, León Regidor A. Nuevas alternativas terapéuticas para la sepsis grave en el paciente crítico. *Revisión. Med Intensiva.* 2011;35(4):236-45.
21. Berrón R, Espinosa F, Márquez M, Sainos A, Marfil J, Selva J, Mojica D, Lima V, Hernández V, Espinosa S, Ayometzi M, Berrón A, González V. Consenso de expertos en el uso terapéutico actual de la inmunoglobulina intravenosa. *Revista Alergia México.* 2005;52(1):42-50.

22. El-Nawawy A, El-Kinany H, Hamdy El-Sayed M, Boshra N. Intravenous polyclonal immunoglobulin administration to sepsis syndrome patients: a prospective study in a pediatric intensive care unit. *J Trop Pediatr.* 2005;51(5):271-8.
23. Sackett DL. Evidence based medicine: What it is and what it isn't. *BMJ.* 1996;312:71-2.
24. Goldstein B, Giroir B, Randolph A. Members of the International Consensus Conference on Pediatric Sepsis. International Pediatric sepsis consensus conference: Definitions for sepsis and organ dysfunction in pediatrics. *Pediatr Crit Care Med.* 2005;6:2-8.
25. Dellinger RP et al. Surviving Sepsis Campaign: International guidelines for management of severe sepsis and septic shock: 2008. *Intensive Care Med.* 2008;34:17-60.