

## Relato de Caso

**IMUNOGLOBULINA POLICLONAL INTRAVENOSA ENRIQUECIDA COM IGM COMO TERAPIA ADJUVANTE DA SEPSE: RELATO DE CASO***THE ADJUNCTIVE USE OF IGM-ENRICHED INTRAVENOUS POLYCLONAL IMMUNOGLOBULIN IN THE TREATMENT OF SEPSIS: CASE REPORT*

Lilian Fátima Miguel Acha<sup>1</sup>  
 Humberto Silva Fonseca<sup>2</sup>  
 Marcela Maria Pinheiro Antunes de Siqueira<sup>2</sup>  
 Simone Rocha Conceição<sup>3</sup>  
 Rafael de Carvalho Soares Brum<sup>4</sup>

**RESUMO**

**INTRODUÇÃO:** Sepsis pode ser definida como uma disfunção de órgãos com risco de vida causada por uma resposta desregulada do hospedeiro à infecção, podendo ser causada por uma variedade de microrganismos tais como bactérias, vírus e fungos. O choque séptico pode ocorrer de duas formas: a primeira é caracterizada por uma excessiva resposta pró-inflamatória devido à interação entre o hospedeiro e o microrganismo e a outra está associada com uma progressiva exaustão de ambos os sistemas imunes inato e adaptativo. As preparações de imunoglobulinas intravenosas contêm anticorpos que ajudam o organismo a neutralizar toxinas bacterianas. Nós relatamos um caso de paciente com reativação do lúpus eritematoso sistêmico que evoluiu com choque séptico por *Acinetobacter baumannii complex* e se recuperou após início de antibioticoterapia apropriada associada à administração de imunoglobulina policlonal intravenosa enriquecida com IgM. **RELATO DO CASO:** Uma mulher de 36 anos de idade foi admitida no Centro de Terapia Intensiva com queixa de dor abdominal associada à dispneia, agitação psicomotora e hipoxemia. Após avaliação da reumatologia, foi confirmado reativação severa do lúpus eritematoso sistêmico com comprometimento hepático e renal. Pulsoterapia com metilprednisolona 1-2 mg/kg/dia por 3 dias consecutivos foi indicada. Devido ao isolamento de *Acinetobacter baumannii complex* em hemocultura, disfunção orgânica e terapia imunossupressora com corticoide em altas doses, foi iniciada antibioticoterapia combinada de tigeciclina com meropenem e associada terapia adjuvante com imunoglobulina policlonal intravenosa enriquecida com IgM 0,25 g/kg por 3 dias consecutivos. **CONCLUSÕES:** Nós realizamos uma revisão da literatura para determinar os efeitos da imunoglobulina policlonal como terapia adjuvante da sepsis e choque séptico. No subgrupo de pacientes com

sepsis e disfunção orgânica houve redução na taxa de mortalidade. No caso da imunoglobulina policlonal intravenosa enriquecida com IgM, os estudos em adultos foram pequenos e não há evidência suficiente para dar suporte a uma conclusão robusta de benefício. Entretanto, os estudos atuais suportam dados promissores do uso das preparações de imunoglobulina enriquecida com IgM como terapia adjuvante à terapia antimicrobiana na condução de sepsis e um estudo randomizado prospectivo é necessário para provar isso.

**Descritores:** Imunoglobulina policlonal intravenosa enriquecida com IgM; Sepsis; Lúpus eritematoso sistêmico.

**ABSTRACT**

**BACKGROUND:** Sepsis should be defined as life-threatening organ dysfunction caused by a dysregulated host response to infection, which can be caused by a variety of micro-organisms including bacteria, viruses and fungi. The septic shock can occur in two different forms: the first is characterized by an excessive pro-inflammatory response due to the interaction between the host and the infecting germ whereas the other is associated with the progressive exhaustion of both the innate and adaptive immune system. Intravenous immunoglobulin preparations contain antibodies that help the body to neutralize bacterial toxins. We report a case of patient with relapsed systemic lupus erythematosus who developed septic shock by *Acinetobacter baumannii complex* and recovery after appropriate initial antibiotic associated with administration of intravenous IgGAM (polyclonal IgM-enriched immunoglobulin preparations). **PRESENTATION:** A 36-year-old woman presented with abdominal pain associated with dyspnea, psychomo-

1 - Coronel Médica - Chefe do CTI do Hospital de Força Aérea do Galeão (HFAG).

2 - Major Médico - Assistente do CTI do Hospital de Força Aérea do Galeão (HFAG).

3 - Capitão Médica - Assistente do CTI do Hospital de Força Aérea do Galeão (HFAG).

4 - 1º Tenente Médico - Assistente do CTI do Hospital de Força Aérea do Galeão (HFAG).

Contato: Humberto Silva Fonseca. Estrada do Galeão, 4101. Ilha do Governador. Rio de Janeiro - RJ

CEP: 21941-510. E-mail: humbertofonsecaer@gmail.com.

tor agitation and hypoxemia at the admission in the intensive care unit. After evaluation of rheumatology, evidence of severe reactivation of systemic lupus erythematosus with hepatic and renal impairment was confirmed. Pulse therapy with methylprednisolone 1-2 mg/kg/day for 3 consecutive days was indicated. Due to isolation of *Acinetobacter baumannii* complex in blood culture, organ dysfunction and immunosuppressive therapy with corticosteroids, the combination of tigecycline and meropenem was started and associated with adjuvant therapy with use of IgGAM 0,25 g/kg for 3 consecutive days. CONCLUSIONS: We performed a literature review to determine the effects of polyclonal IVIG (intravenous immunoglobulins preparations) as adjunctive therapy in patients with bacterial sepsis or septic shock. In the subgroup of patients affected by sepsis with organ dysfunction it did reduce the mortality rate. For IgGAM, the trials on adults were small and the totality of the evidence is still insufficient to support a robust conclusion of benefit. However, the present studies provides promising data supporting the use of IgGAM as adjunctive of antimicrobial treatment for the management of sepsis and a prospective randomized trial is warranted to prove it.

Keywords: IgM-enriched intravenous polyclonal immunoglobulin; Intravenous immunoglobulins preparations; Sepsis; Systemic lupus erythematosus.

## INTRODUÇÃO

Sepse pode ser definida como uma disfunção de órgãos com risco de vida causada por uma resposta desregulada do hospedeiro à infecção, podendo ser causada por uma variedade de microrganismos incluindo bactérias, vírus e fungos. Sinais de sepsis incluem febre, hipotermia, aumento da frequência cardíaca e respiratória, além da presença de aumento ou diminuição dos glóbulos brancos.

A taxa de mortalidade pela sepsis e choque séptico permanece elevada apesar do uso de antibióticos, especialmente se as funções de órgãos vitais, tais como os pulmões, coração e rins são afetadas.<sup>1</sup>

Nos últimos anos, tornou-se claro que o choque séptico pode ocorrer de duas formas distintas: a primeira é caracterizada por uma resposta pró-inflamatória excessiva devido à interação entre o hospedeiro e o germe infectante; a segunda está associada ao progressivo esgotamento de ambos os sistemas imunológicos inato e adaptativo.

Foram feitas tentativas para reduzir a taxa de mortalidade com novas terapias adjuvantes que tem um papel modulador na resposta inflamatória do organismo induzido pela sepsis.

Pacientes que apresentam níveis elevados de proteína C-reativa, baixos níveis de IgM ou uma combinação destas anomalias, podem se beneficiar das preparações de imunoglobulina intravenosa. O efeito benéfico de IgM pode ser atribuído a sua

estrutura pentamérica, incluindo a neutralização de exo e endotoxinas, o reforço da opsonização e fagocitose e o aumento da lise bacteriana.<sup>2</sup>

Nós apresentamos um relato de caso e realizamos uma revisão de literatura para avaliar se a imunoglobulina policlonal enriquecida com IgM como terapia adjuvante da sepsis e choque séptico é eficaz em reduzir mortalidade.

## RELATO DO CASO

Paciente do sexo feminino, 36 anos, com antecedentes pessoais de hipotireoidismo, lúpus eritematoso sistêmico (LES) em tratamento com prednisona e hidroxiquina, tuberculose pulmonar com tratamento iniciado em julho de 2017 com rifampicina, isoniazida, pirazinamida e etambutol, pancreatite e hepatotoxicidade induzidas pela pirazinamida e espondilodiscite.

Ao ser admitida em 20/04/2018 no pronto socorro do Hospital de Força Aérea do Galeão (HFAG) no Rio de Janeiro, paciente referia febre vespertina, dor e sinais inflamatórios na articulação do joelho esquerdo, lesões vesico-bolhosas e dor intensa nas regiões dorsal e mamária direita.

Após investigação clínico-laboratorial, incluindo punção articular, foi constatado monoartrite e herpes zoster, sendo iniciado famciclovir. O caso teve apoio e parecer multidisciplinar, conforme segue:

**20/04/2018** - Parecer da Odontologia: Constatada lesão ulcerada em palato duro compatível com herpes simplex e indicado tratamento com ozonioterapia (excluído aciclovir devido à alergia prévia da paciente).

**24/04/2018** - Parecer da Reumatologia: Paciente apresentava boa resposta clínica ao tratamento do LES e foram solicitados novos marcadores de atividade lupica, ecocardiograma, tomografia computadorizada de tórax.

- Resultado de cultura do líquido sinovial: Cultura para bactéria e micobactéria da punção intra-articular de joelho esquerdo foi negativa.

**26/04/2018** - Parecer da Ortopedia: Considerada provável artropatia pelo LES com boa resposta à corticoterapia.

**02/05/2018** - Parecer da Dermatologia: Constatada pele extremamente xerótica associada a placas escoriadas em dorso, na região supra escapular direita.

**15/05/2018** - Parecer da Neurocirurgia: Indicação de biópsia percutânea de T11 pela neurocirurgia devido à espondilodiscite.

**27/05/2018** - Resultados positivos para anticorpos anti-SSA, anti-RNP e anti-SM e P-ANCA reagente 1/160.

**21/05/2018** - Parecer da Otorrinolaringologia: Constatada presença de úlceras orais em palato, mucosa bucal e em vestíbulo nasal.

**07/06/2018** - *Acinetobacter baumannii* complex foi isolada em hemocultura.

**12/06/2018** - Parecer da Oftalmologia: Constatada presença de vasculite e hemorragia retiniana justapapilar e nas arcadas temporais superior e inferior do olho esquerdo, havendo suspeita de retinite por citomegalovírus.

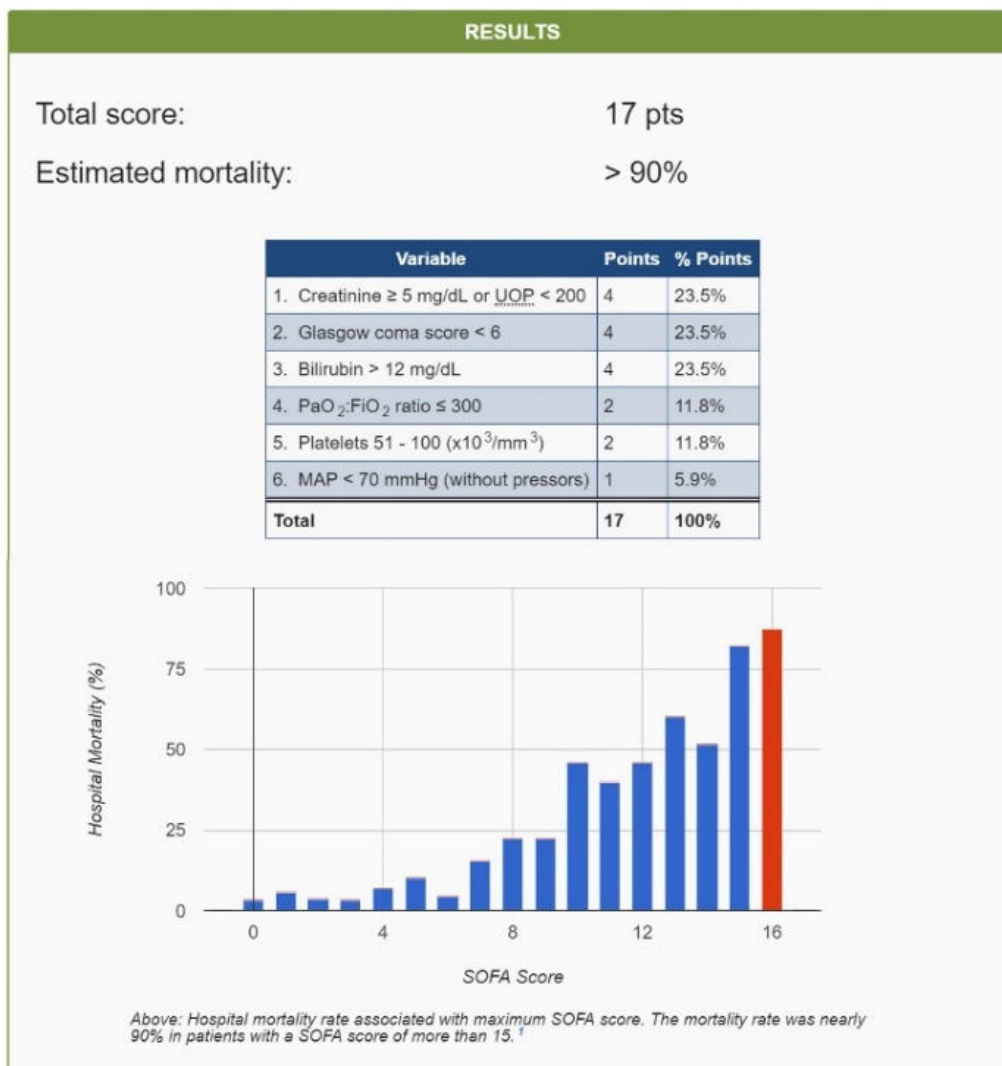
- Parecer da Pneumologia: Realizado mini lavado broncoalveolar e enviado material para análise microbiológica para realização de bacterioscopia, pesquisa direta de fungo e B.A.A.R.

Em 12/06/2018 paciente foi transferida para o Centro de Tratamento Intensivo (CTI) do HFAG devido à piora do quadro clínico, apresentando dor abdominal associada à dispneia, agitação psicomotora, hipoxemia e colestase secundária à hepatotoxicidade e pancreatite induzidas pelo uso de pirazi-

namida.

Fez-se necessária intubação orotraqueal e ventilação mecânica invasiva. Exame de tomografia computadorizada de tórax e abdome constatou infiltrado pulmonar difuso com derrame pleural laminar bilateral, espessamento da parede vesicular e borramento perivesicular. Por suspeita de sepse de foco pulmonar e abdominal, seguindo o SOFA SCORE (Figura 1), foi iniciado tratamento com imipenem, linezolida, ganciclovir e anfotericina lipossomal.

Em 14/06/2018, após reavaliação da reumatologia, foi constatada evidência de reativação grave do LES com comprometimento hepático e renal, sendo indicada pulsoterapia com metilprednisolona 1-2 mg/Kg/dia por 3 dias.



Fonte: SOFA Calculator - Sequential Organ Failure Assessment (SOFA) severity of illness score for hospital mortality <https://clinical.com/ICUMortality/SOFA.aspx>

Figura 1. SOFA SCORE calculado da paciente.

Paciente também apresentou injúria renal aguda com necessidade de terapia renal substitutiva. Devido ao isolamento da *Acinetobacter baumannii complex* em hemocultura, disfunção orgânica e terapia imunossupressora com corticoide em altas doses, foi iniciado tigeciclina e meropenem e associada terapia adjuvante com imunoglobulina

intravenosa enriquecida com IgM (Pentaglobin®) na dose de 0,25 g/kg de peso corporal durante 3 dias consecutivos.

A paciente evoluiu com melhora progressiva dos parâmetros hemodinâmicos e ventilatórios. Após estabilização das provas de função hepática, foi reiniciado esquema alternativo de hepatotoxicida-

de para tuberculose com estreptomicina, levofloxacina e etambutol. Recebeu alta do CTI em 25 de junho de 2018.

**DISCUSSÃO**

Em choque séptico, a desregulação de ambos os braços do sistema imunológico, tanto na fase inicial pró-inflamatória como na subsequente mudança para um estágio mais avançado, na qual uma imunoparalisia pode dominar o curso clínico, eleva o risco do paciente apresentar infecções secundárias por germes multirresistentes e/ou reativação de vírus latentes.<sup>2</sup> Este ciclo pode ser repeti-

do várias vezes durante a internação na unidade de terapia intensiva, conduzindo assim a uma doença crônica e crítica, principalmente entre os pacientes idosos por terem comorbidades, assim como pela debilidade da idade.<sup>2,3</sup>

Atualmente, esteroides e imunoglobulinas são os únicos agentes imunomoduladores disponíveis, enquanto se aguarda os resultados de vários ensaios clínicos com mais agentes inovadores. No entanto, os esteroides podem ser relativamente benéficos na fase inicial da sepse e choque séptico e prejudicial na fase tardia. Já as imunoglobulinas são adequadas tanto no seu início quanto na fase

DATA/ EXAMES	12/ JUN	13/ JUN	14/ JUN	15/ JUN	16/ JUN	17/ JUN	18/ JUN	19/ JUN	20/ JUN	21/ JUN	22/ JUN	23/ JUN	24/ JUN
LEUCÓCITOS	10.300	11.00 0	16.60 0	7.400	8.300	5.300	4.600	5.300	6.300	9.800	5.500	6.300	5.400
HEMÁCIAS	3.27		2.77	2.43	2.89	2.6		2.44	2.4	2,74	2.28	2.48	2.49
HEMOGLOBINA	9.6	9.6	8.3	7.5	9,0	8.1		7.6	7.3	8.2	6.9	7.5	7.4
HEMATÓCRITO	28.1	28.1	24.1	21.1	24.1	22.1		20.7	2.4	23.3	19.5	21.1	21.5
PLAQUETAS	61.000	53.00 0	62.00 0	44.000	50.00 0	35.000	70.000	103.00 0	124.00 0	149.00 0	153.00 0	140.00 0	124.00 0
UREIA	-	33	50	49	54	45	52	51	77	116	58	53	49
CREATININA	-	1.5	1.8	1.3	1.6	1.3	1.8	1.8	2.6	2.9	2.9	2.1	2.3
TGO	472	513	-	142	48	93	78	84	91	79	-	95	-
TGP	86	87	-	30	11	17	17	15	17	17	-	19	-
BILIRRUBINA TOTAL	15.5	15.9	-	18.3	8	12.9	8.7	7	7.1	6.8	-	4,8	-
BILIRRUBINA DIRETA	11.9	12.4	-	13.7	6.5	9.9	6.7	5.6	5,8	5.8	-	4,6	-
BILIRRUBINA INDIRETA	3.6	3.5	--	4.6	1.5	3	2	1.4	1.3	1	-	1,2	-
INR	1.36	1.5	2.55	0.96	0.9	0.9	0.91	0.91	0.99	1.01	1	1.04	0.98
PCR	18.8	21	17.7	9.2	13.9	13.7	14.09	13.6	15.7	13.8	10.07	8	8.35

Tabela 1. Evolução clínico-laboratorial.

avançada, devido as suas propriedades antibacterianas e imunomoduladoras combinadas. A razão biológica para a sua administração pode ser encontrada nos resultados de alguns estudos demonstrando que, não apenas baixos níveis de IgG, IgM e IgA medidos na admissão assim como a falha do seu aumento durante a estadia na unidade de terapia intensiva, foram associados com sepse, choque séptico e uma sobrevida reduzida.<sup>2</sup>

Um efeito de tempo foi demonstrado anteriormente por Berlot et al.<sup>4</sup> que relatou um aumento de 3% na mortalidade a cada 24 horas de atraso no início de infusão da imunoglobulina, assim como Cavazzuti et al.<sup>5</sup> demonstraram uma taxa de mortalidade reduzida em choque séptico nos pacientes tratados com imunoglobulina nas primeiras 24 h do início dos sinais e sintomas. Rodriguez et al.<sup>6</sup> demonstraram em sua publicação que a prescrição inicial adequada do antibiótico foi associada com a sobrevivência de 76,7% dos pacientes e melhorada para mais de 90% quando houve tera-

pia adjuvante com a imunoglobulina policlonal enriquecida com IgM.

Esposito et al.<sup>3</sup>, em uma revisão sobre novas definições, diagnósticos e abordagem terapêutica em sepse e choque séptico, descreveram estudos realizados por Garbett et al.<sup>7</sup> e Rossmann et al.<sup>8</sup> que compararam as diferentes apresentações das imunoglobulinas, contendo somente IgG ou a composição mista de IgG, IgA e IgM, para avaliar qual delas apresentariam maior atividade de opsonização e proteção contra os patógenos mais comuns causadores de sepse e choque séptico: as preparações enriquecidas com IgM mostraram elevado efeito bactericida contra algumas bactérias Gram-negativas (E. coli e P. aeruginosa) e algumas bactérias Gram-positivas (S. aureus) em comparação com as preparações puramente de IgG. Porém, atividade bactericida contra MRSA, E. faecalis e E. faecium foi maior com IgG do que com preparações com IgM.

Buda et al.<sup>9</sup> realizaram um estudo para ava-

liar a eficácia da imunoglobulina policlonal enriquecida com IgM e imunoglobulina policlonal na redução de mortalidade em pacientes com sepse em pós-operatório de cirurgia cardíaca. Sessenta e seis pacientes que desenvolveram sepse no pós-operatório após cirurgia cardíaca foram admitidos na unidade de terapia intensiva de 1º de junho de 2001 a 30 de junho de 2003: 30 pacientes (45.5%)

eram cirurgia valvar, 18 (27.5%) revascularização miocárdica, 14 (21%) cirurgia de aorta torácica e 4 (6%) outras cirurgias. Dos 66 pacientes diagnosticados com sepse, 22 pacientes receberam imunoglobulina policlonal enriquecida com IgM em adição ao tratamento convencional, enquanto os outros 44 pacientes foram tratados somente com a terapia convencional. A decisão, assim como o momento

Marcadores	17/mai	Valores de Referência
Anticorpo ANTI-SSA (RO)	Superior a 240 U/mL	Não reagente <7,0 U/mL Indeterminado 7,0 a 10, 00 U/mL Reagente >10,0 U/mL
Anticorpo ANTI-SSB (LA)	1,0 U/mL	Não reagente <7,0 U/mL Indeterminado 7,0 a 10, 00 U/mL Reagente >10,0 U/mL
Anticorpos Anti-cardiolipina IgG	5,8 GPL-U/mL	Negativo Inferior a 10 GPL-U/mL Fracamente Positivo 10,0 a 40 GPL-U/mL Positivo Superior a 40,0 GPL-U/mL Sensibilidade 0,5 GPL-U/mL Linearidade 418,0 GPL-U/mL
Anticorpo ANTI-CARDIOLIPINA IgM	7,60 MPL-U/mL	Negativo Inferior a 10,0 MPL-U/mL Indeterminado 10,0 a 40, 0 MPL-U/mL Positivo Superior a 40,0 MPL-U/mL Sensibilidade 0,8 MPL-U/mL Linearidade 472,0 MPL-U/mL
Anticorpo ANTI-CARDIOLIPINA IgA	3,2 APL-U/mL	Negativo Inferior a 14,0 APL-U/mL Indeterminado 14,0 a 20, 0 APL-U/mL Positivo Superior a 20,0 APL-U/mL Sensibilidade 0,2 APL-U/mL Linearidade 181,0 APL-U/mL
C-ANCA - Anticorpos Anti-Citoplasma de neutrofilo	não reagente	Negativo não reagente
P-ANCA - Anticorpos Anti-Citoplasma de neutrofilo	reagente até 1/160	Negativo não reagente
Anti-SM	48,0 U/mL	Negativo Inferior a 7,0 U/mL Indeterminado 7,0 a 10, 0 U/mL Positivo Superior a 10,0 U/mL Sensibilidade 0,6 U/mL Linearidade 480,0 U/mL
Anticorpos ANTI-RNP	85,0 U/mL	Não reagente <5,0 U/mL Indeterminado 5,0 a 10, 00 U/mL Reagente >10,0 U/mL
Anticoagulante Lupico	Ausência de anticoagulante lupico	Ausência de anticoagulante lupico
Anticorpos ANTI-DNA	Reagente 1/40	Não reagente

Tabela 2. Resultados de marcadores de autoanticorpos.

para administrar ou não a imunoglobulina, foi estabelecida pelos médicos na unidade de terapia intensiva. A imunoglobulina policlonal enriquecida com IgM não reduziu significativamente a taxa de mortalidade na população total do estudo. Contudo, no subgrupo dos pacientes com sepse e disfunção orgânica, ela melhorou significativamente a taxa de sobrevivência.

Giamarellou-Bourboulis et al.<sup>10</sup> realizaram estudo caso-controle retrospectivo em setembro de 2015, incluindo 232 pacientes com sepse adquirida na unidade de terapia intensiva e tratados com IgGAM (imunoglobulina enriquecida com IgM). Os critérios de inclusão foram: (a) sepse grave ou choque séptico; (b) bacteremia primária ou secundária ou pneumonia associada à ventilação por um patógeno Gram-negativo multirresistente isolado do sangue ou secreções traqueobrônquicas ou de lavado broncoalveolar; isolados de culturas quantitativas de secreções traqueobrônquicas ou de lavado broncoalveolar na contagem  $> 10^5$  UFC/mL ou  $10^4$  UFC/mL, respectivamente, eram elegíveis; e (c) início da IgGAM  $< 24$ h a partir do aparecimento dos primeiros sinais de infecção. Foi considerado multirresistente se o patógeno isolado fosse resistente a pelo menos três diferentes classes de antimicrobianos. O tratamento com IgGAM foi associado com o aumento significativo de sobrevida. Os estudos atuais suportam dados promissores do uso das preparações de imunoglobulina enriquecida com IgM como terapia adjuvante à terapia antimicrobiana na condução de infecções severas causadas por bactérias Gram-negativas multirresistente.

A eficácia do uso de imunoglobulinas policlonais em terapia para sepse e choque séptico foi apoiada por várias publicações, que foram coletadas em uma meta-análise da Cochrane realizada por Alejandria et al.<sup>1</sup> Para esta revisão da Cochrane, foram pesquisados dados da literatura médica até janeiro de 2012. Incluíram 43 estudos randomizados controlados, sendo 25 de imunoglobulina policlonal intravenosa com 17 ensaios em adultos (1958 participantes) e 8 ensaios em neonatos (3831 participantes), incluindo um estudo amplo com imunoglobulina intravenosa (IVIG) policlonal em pacientes pediátricos com sepse publicado em 2011. Os restantes 18 ensaios (um total de 13.413 participantes) foram de anticorpos monoclonais. Os autores concluíram que a imunoglobulina policlonal reduziu a mortalidade entre os adultos com sepse, porém esse benefício não foi observado nos ensaios com baixo risco de viés. Entre os neonatos com sepse, há evidência suficiente de que a imunoglobulina policlonal, como terapia adjuvante, não reduziu mortalidade. A análise de subgrupo de 10 estudos policlonais de IVIG (n=1430) e sete ensaios em IVIG policlonal enriquecida com IgM (n= 528) mostrou reduções significativas na mortalidade em adultos com sepse em comparação com placebo ou nenhuma intervenção (risco relativo (RR) 0,81; intervalo de confiança (IC) 95% de 0,70 para 0,93 e RR de 0,66; IC 95% de 0,51 para 0,85, respectivamente).

## CONCLUSÃO

Na experiência do Centro de Tratamento Intensivo do Hospital de Força Aérea do Galeão, a administração da imunoglobulina policlonal enriquecida com IgM foi segura e bem tolerada. Embora nossa paciente tenha tido choque séptico por bactéria Gram-negativa multirresistente, em vigência de imunossupressão severa por haver indicação formal de pulsoterapia devido reativação do lúpus eritematoso sistêmico, seu desfecho clínico foi favorável com reversão das disfunções orgânicas, controle adequado do processo infeccioso e alta hospitalar após 5 meses de internação.

Segundo Alejandria et al.<sup>1</sup>, para IgG enriquecida com IgM, os ensaios em recém-nascidos e adultos foram pequenos e a totalidade das evidências ainda é insuficiente para sustentar uma conclusão robusta de benefício. Porém, segundo Giamarellou-Bourboulis et al.<sup>10</sup>, os estudos atuais suportam dados promissores do uso das preparações de imunoglobulina enriquecida com IgM como terapia adjuvante à terapia antimicrobiana na condução de infecções severas causadas por bactérias Gram-negativas multirresistentes. Portanto, um estudo randomizado prospectivo é necessário para provar o papel das preparações de imunoglobulinas policlonais enriquecidas com IgM como uma estratégia terapêutica adjuvante na sepse.

## REFERÊNCIAS

1. Alejandria MM, Lansang MA, Dans LF, Mantaring JB 3rd. Intravenous immunoglobulin for treating sepsis, severe sepsis and septic shock. *Cochrane Database Syst Rev.* 2013 Sep 16; (9):CD001090.
2. Berlot G, Vassallo CM, Busetto N, Nieto Yabar M, Istrati T, Baronio S, Quarantotto G, Bixio M, Barbati G, Dattola R, Longo I, Chillemi A, Scamperle A, Iscra F, Tomasini A. Effects of the timing of administration of IgM- and IgA-enriched intravenous polyclonal immunoglobulins on the outcome of septic shock patients *Ann Intensive Care.* 2018 Dec 10;8(1):122.
3. Esposito S, De Simone G, Boccia G, De Caro F, Pagliano P. Sepsis and septic shock: New definitions, new diagnostic and therapeutic approaches. *J Glob Antimicrob Resist.* 2017 Sep;10:204-12.
4. Berlot G, Vassallo MC, Busetto N, Bianchi M, Zornada F, Rosato I, et al. Relationship between the timing of administration of IgM and IgA enriched immunoglobulins in patients with severe sepsis and septic shock and the outcome: a retrospective analysis. *J Crit Care.* 2012 Apr;27(2):167-71.
5. Cavazzuti I, Serafini G, Busani S, Rinaldi L, Biagioni E, Buoncristiano M, et al. Early therapy with IgM-enriched polyclonal immunoglobulin in patients with septic shock. *Intensive Care Med.* 2014 Dec;40(12):1888-96.
6. Rodríguez A, Rello J, Neira J, Maskin B, Ceraso D, Vasta L, et al. Effects of high-dose of intravenous immunoglobulin and antibiotics on survival

for severe sepsis undergoing surgery. *Shock*. 2005 Apr;23(4):298-304.

7. Garbett ND, Munro CS, Cole PJ. Opsonic activity of a new intravenous immunoglobulin preparation: pentaglobin compared with sandoglobulin. *Clin Exp Immunol* 1989;76(1):8-12.
8. Rossmann FS, Kropec A, Laverde D, Saaverda FR, Wobser D, Huebner J. In vitro and in vivo activity of hyperimmune globulin preparations against multi-resistant nosocomial pathogens. *Infection*. 2015;43(2):169–75.
9. Buda S, Riefolo A, Biscione R, Goretti E, Catta-  
briga I, Grillone G, et al. Clinical experience with polyclonal IgM-enriched immunoglobulins in a group of patients affected by sepsis after cardiac surgery. *J Cardiothorac Vasc Anesth*. 2005 Aug;19(4):440-5.
10. Giamarellos-Bourboulis EJ, Tziolos N, Routsis C, Katsenos C, Tsangaris I, Pneumatikos I, et al. Hellenic Sepsis Study Group. Improving outcomes of severe infections by multidrug-resistant pathogens with polyclonal IgM-enriched immunoglobulins. *Clin Microbiol Infect*. 2016 Jun;22(6):499-506.