

5. Administração hospitalar de SCIG – em crianças

Todos os países e instituições poderão ter diferentes regulamentos relativamente à administração de terapia com imunoglobulinas. Alguns dos passos/medidas abaixo podem não ser necessários. Siga as suas diretrizes locais e nacionais.

A IgC subcutânea (SCIG), dependendo da indicação, é prescrita e dada regularmente em diversas doses.

A SCIG é bem tolerada pela maioria dos doentes, mas é importante ter em consideração que cada doente poderá reagir de forma diferente aos diversos produtos de imunoglobulina. Cada doente poderá requerer um regime de infusão individualizado de forma a minimizar os eventos adversos e alcançar a resposta terapêutica pretendida (1). A SCIG pode ser administrada com uma frequência que varia de diariamente a uma vez em cada 3-4 semanas; a última é possível somente com a SCIG facilitada (2-4). Assim que for estabelecido um regime com êxito, deverá ser seguido em todas as infusões. Cada consulta de monitorização deverá incluir uma análise da via de administração, pré-medicação e satisfação do doente em termos de tratamento. Poderá ser necessária uma alteração na via ou produto; a localização geográfica da administração da terapêutica poderá também ser alterada (hospitalar ou domiciliar).

As reações locais são observadas em cerca de 80% dos doentes que iniciam a SCIG. As mais comuns são inchaço, vermelhidão e tumefação (5). Contudo, estas reações tendem a desaparecer ao longo do tempo (6). Para mais informações, consulte a secção sobre gestão de eventos adversos (Anexo 4).

A SCIG pode ser administrada *através* de uma bomba ou impulso manual (4, 7, 8).

O doente/representante(s) legal(ais) deve(m):

- Ter conhecimento dos possíveis eventos adversos (incluindo eventos adversos tardios)
- Saber o que fazer em caso de eventos adversos
- Ter um telefone de contacto para ligar para aconselhamento

Para doentes a receber terapêutica de IgG, administre a primeira dose aproximadamente uma semana após a última infusão do seu tratamento anterior. Estão disponíveis diferentes possibilidades para iniciar doentes que nunca receberam tratamento com SCIG (ver caixa Para sua informação).

Para sua informação

Os doentes que nunca receberam tratamento podem iniciar o tratamento com SCIG com uma dose semanal normal. Em alternativa, as doses de IVIG ou SCIG podem ser dadas para ajudar a alcançar níveis estáveis mais rapidamente. Neste caso, a dose semanal completa é administrada todos os dias por 3 ou 5 dias consecutivos.

SCIG – administração por bomba em crianças

Para lógicas detalhadas, consulte as explicações na lista abaixo

Antes da primeira infusão

- Verifique a identidade do doente e a prescrição de acordo com a política do hospital
- Avaliar a compreensão da terapêutica com a criança e o(s) seu(s) representante(s) legal(ais)
- É recomendável obter um consentimento informado por escrito da criança (a partir dos 16 anos, consulte a legislação nacional), e/ou do(s) seu(s) representante(s) legal(ais); consulte as suas diretrizes locais
- Descreva os possíveis eventos adversos ao doente ou representante legal, incluindo possíveis sintomas semelhantes a constipação após as primeiras duas a três infusões, e registre os eventos adversos
- Realize análises ao sangue antes do tratamento (de acordo com o protocolo/acordo local) (Lógica 1)
- Verifique regularmente os níveis mínimos de imunoglobulinas em doentes com deficiência de anticorpos (Lógica 2)
- Avalie a saúde geral do doente, incluindo temperatura, pulsação e pressão arterial (para sinais vitais, consulte as suas diretrizes locais para ver quando é necessária uma avaliação) (Lógica 3)

Avaliação pré-infusão para as infusões seguintes

- Verifique a identidade do doente e a prescrição de acordo com a política do hospital
- Avalie perdas ou ganhos de peso (Lógica 4)
- Avalie se o produto de imunoglobulina encomendado é o produto prescrito para o doente, verificando o nome do produto, dose e data de validade
- Inspeccione o produto em termos de transparência e cor (Lógica 5)
- A imunoglobulina deverá estar à temperatura ambiente antes da infusão (Lógica 6)
- Embora seja raramente necessária com a SCIG, avalie a necessidade de pré-medicação (Lógica 7)
- Avalie a necessidade realizar análises ao sangue antes do tratamento
- Após avaliar cuidadosamente o tecido subcutâneo, pode fazer a infusão de 5-10 mL por local ao longo de uma hora em bebés (1-6 meses), ou 10 mL por local durante 40-60 minutos em crianças com mais de 6 meses. Em crianças mais velhas/jovens, pode fazer a infusão de 10-25 mL durante 40-90 minutos. Poderão ser necessários volumes de 25 mL ou mais divididos em diversos locais (9)

Equipamento

- Um creme/spray anestésico local ou spray criogénico poderá ser aplicado no local SC (10)
- Produto de imunoglobulina para utilização subcutânea. Tenha em consideração: as doses devem ser arredondadas para o tamanho de recipiente completo mais próximo, de forma a evitar desperdício

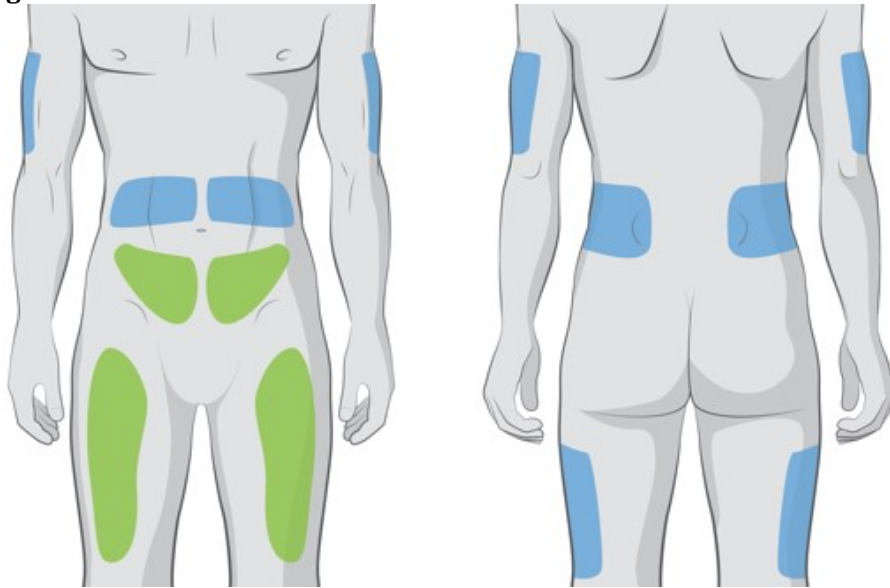
- Bomba de infusão SC, com capacidade de fornecer uma taxa de infusão e pressão adequadas
- Agulhas ou pontas pequenas e seringas para preparar a solução de imunoglobulina
- Conjunto de infusão
- Agulha para utilização subcutânea, ângulo de 45° a 90°, tamanho de medidor de 24G a 27G, comprimento de 6-14 mm
- Desinfetante
- Gaze
- Fita adesiva
- Recipiente para objetos cortantes

Infusão (11)

(Consulte a secção de resolução de problemas no Anexo 6)

- Lave e desinfete devidamente as suas mãos e superfície de trabalho (Lógica 8)
- Use a técnica asséptica ao preparar e administrar a infusão
- Coloque a imunoglobulina numa seringa
- Prepare o conjunto de infusão SC com a imunoglobulina até 1 cm antes da ponta da agulha (Lógica 9)
- O(s) local(ais) sugerido(s) para a infusão SCIG são o abdómen e as coxas (ver imagem). Se forem necessários os dois locais, os lados opostos do corpo devem ser usados. Evite relevos ósseos, ou zonas com cicatrizes, inflamação ou infeção.

Imagem: Locais de infusão SCIG



As zonas a verde são os locais de infusão de preferência; outras alternativas são indicadas a azul.

- Limpe os locais de infusão com toalhetes com álcool e deixe secar (não é uma prática padrão em todos os países)
- Crie uma dobra na pele e insira a agulha de utilização subcutânea no tecido subcutâneo na zona que foi anestesiada (num ângulo de 45° a 90°, dependendo da agulha)
- Quando a agulha for colocada, recue suavemente o êmbolo da seringa para ver se o sangue flui para dentro da linha. Retire a seringa do conjunto de infusão para verificar se existe sangue (não é prática padrão em todos os países). Se observar sangue, altere o conjunto de infusão e insira uma nova agulha num novo local (Lógica 10)
- Fixe a agulha com um penso adesivo ou utilize o penso fornecido com a agulha

- Anexe o conjunto de infusão à bomba
- Não deixe a criança sozinha durante a infusão
- No final da infusão, remova as agulhas e elimine todos os materiais descartáveis de acordo com a política do hospital
- Verifique o local da infusão em termos de reações locais
- Avalie se o doente apresenta outros eventos adversos
- Aplique um penso pós-infusão, se necessário
- Avalie os níveis de conforto e satisfação do doente

A documentação criteriosa de cada infusão SCIG deverá incluir:

- Estado de saúde atual do doente, medicação e alterações a este estado no período entre infusões
- O nome do produto, dose e números de lote dos produtos usados (Lógica 11)
- Quaisquer pré-medicações administradas
- Duração da infusão e titulações feitas
- Problemas sentidos pelo doente durante a infusão e o que foi feito para abordar os problemas
- Satisfação do doente em termos de tratamento/infusão
- Próxima consulta

Lógica 1

Os doentes devem ser analisados em termos de exposição a agentes patogénicos transmitidos por via sanguínea **antes** de iniciar a terapêutica SCIG. Assim que a terapia com imunoglobulinas é iniciada, os exames sorológicos podem tornar-se positivos devido aos anticorpos passivamente transferidos e não devem ser considerados informativos em relação ao estado de infeção do doente. Normalmente, os centros de saúde realizam testes para VIH e hepatite A, B e C e analisam os hemogramas completos, transaminases hepáticas e função renal antes de iniciar a terapia com imunoglobulinas por qualquer via. Em doenças hematológicas, o teste de Coombs deve ser feito antes da terapêutica SCIG (www.uptodate.com/contents/general-principles-in-the-use-of-immunoglobulin?source=search_result&search=intravenous+immunoglobulin&selectedTitle). Em doentes imunodeficientes, os exames sorológicos são frequentemente considerados não informativos, sendo que os doentes não têm capacidade de formar anticorpos específicos para tais agentes patogénicos. Um exame sorológico negativo num doente com deficiência imunitária não significa que o doente não esteve exposto a agentes patogénicos. Os testes PCR são usados para detetar infeções ativas com vírus de Epstein-Barr, CMV e Hepatite B.

Lógica 2

Monitorizar a eficácia do tratamento.

Lógica 3

Estabelecer aquilo que é normal para cada doente e detetar possíveis anomalias relacionadas com a infusão. Durante a infusão, uma alteração dos sinais vitais poderá indicar um evento adverso. Caso exista a presença de febre e/ou outros sinais de infeção aguda, a infusão poderá ser adiada até que o tratamento com antibiótico seja iniciado ou a febre ceda. Fazer a infusão quando um doente apresenta uma infeção aguda pode levar a eventos adversos, como reações do complexo imunitário.

Diretriz de enfermagem europeia para administração de imunoglobulina

Lógica 4

A terapia com imunoglobulinas depende do peso do doente, entre outros parâmetros. Qualquer alteração no peso pode indicar uma necessidade de aumento de dose ou (menos provável) de redução de dose. O peso também é importante para calcular a taxa de infusão.

Lógica 5

O líquido deve ser transparente; se estiver turvo ou apresentar depósitos, o produto não deve ser usado.

Lógica 6

Os acontecimentos adversos sistémicos são muito raros na administração SC; no entanto, é mais provável ocorrerem com soluções de imunoglobulina frias (à temperatura do frigorífico), com a primeira infusão, uma infusão rápida, uma infusão grande, um longo intervalo desde a infusão anterior, uma mudança para um novo produto ou número de lote ou a presença de uma infeção (12). As reações imediatas mais comuns são cefaleias, suores frios, tonturas ligeiras, calafrios, febre e dores musculares. Normalmente, estas reações são ligeiras e ocorrem dentro de uma hora do início de uma infusão e desaparecem dentro de seis horas. Tanto as intervenções farmacológicas e não farmacológicas (fornecer mantas ou almofadas, almofadas de aquecimento e incentivar a utilização de técnicas de relaxamento) poderão ser indicadas.

Embora as reações locais sejam muito comuns com a administração SC (comichão local, inchaço e vermelhidão), são consideradas normais e não são consideradas como motivo de preocupação.

Lógica 7

A pré-medicação é raramente necessária ao usar a terapêutica SCIG; é administrada somente se tiver ocorrido recentemente um acontecimento adverso sistémico. Muitos eventos adversos podem ser minimizados ou evitados por pré-medicação oral, por exemplo com anti-histamínicos, agentes anti-inflamatórios com esteroides ou sem esteroides (12).

Lógica 8

Uma boa higiene é um aspeto importante na prevenção de infeções.

Lógica 9

Quando em contacto direto com a pele, as imunoglobulinas podem causar reações locais.

Lógica 10

A infusão de IgG acidental num vaso sanguíneo aumenta o risco de acontecimentos adversos sistémicos.

Lógica 11

Embora o risco de transmissão de infeções transmitidas por via sanguínea com produtos SCIG atualmente licenciados ser mínimo, ainda assim existe. A dose, marca, número de lote, data de validade e fabricante de qualquer produto

Diretriz de enfermagem europeia para administração de imunoglobulina

imunitário com globulinas para infusão num doente devem ser cuidadosamente registados num relatório médico, tal como para todos os produtos sanguíneos. Adicionalmente, os doentes devem ser formados para manter os seus próprios registos deste tipo de informações, sendo que são normalmente exigidos por lei para obter dados de dador para beneficiário.

SCIG – administração por impulso manual em crianças

Para lógicas detalhadas, consulte as explicações na lista abaixo

Antes da primeira infusão

- Verifique a identidade do doente e a prescrição de acordo com a política do hospital
- Avaliar a compreensão da terapêutica com a criança e o(s) seu(s) representante(s) legal(ais)
- É recomendável obter um consentimento informado por escrito da criança (a partir dos 16 anos, consulte a legislação nacional), e/ou do(s) seu(s) representante(s) legal(ais); consulte as suas diretrizes locais
- Descreva os possíveis eventos adversos ao doente ou representante legal, incluindo possíveis sintomas semelhantes a constipação após as primeiras duas a três infusões, e registe os eventos adversos
- Realize análises ao sangue antes do tratamento (de acordo com o protocolo/acordo local) (Lógica 1)
- Verifique regularmente os níveis mínimos de imunoglobulinas em doentes com deficiência de anticorpos (Lógica 2)
- Avalie a saúde geral do doente, incluindo temperatura, pulsação e pressão arterial (para sinais vitais, consulte as suas diretrizes locais para ver quando é necessária uma avaliação) (Lógica 3)

Avaliação pré-infusão para as infusões seguintes

- Verifique a identidade do doente e a prescrição de acordo com a política do hospital
- Avalie perdas ou ganhos de peso (Lógica 4)
- Avalie se o produto de imunoglobulina encomendado é o produto prescrito para o doente, verificando o nome do produto, dose e data de validade
- Inspeccione o produto em termos de transparência e cor (Lógica 5)
- A imunoglobulina deverá estar à temperatura ambiente antes da infusão (Lógica 6)
- Embora seja raramente necessária com a SCIG, avalie a necessidade de pré-medicação (Lógica 7)
- Avalie a necessidade realizar análises ao sangue antes do tratamento
- Após uma avaliação cuidadosa do tecido subcutâneo, pode fazer a infusão de 5-10 mL por local em bebés e crianças. Em crianças mais velhas e com um bom tecido subcutâneo, pode fazer a infusão de até 20 mL por local. Em crianças magras, a dose poderá ser dividida em diversos locais (13)

Equipamento

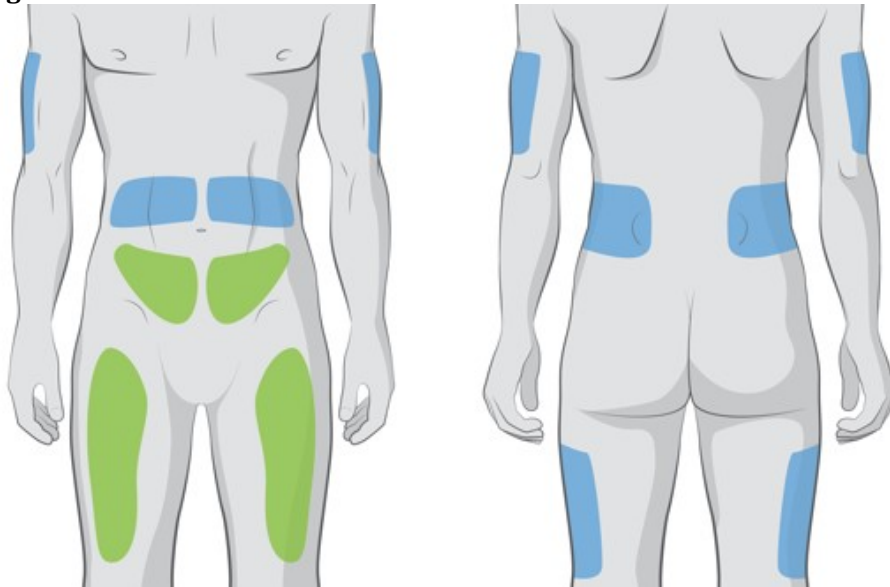
- Um creme/spray anestésico local ou spray criogénico poderá ser aplicado no local SC (10)
- Produto de imunoglobulina para utilização subcutânea. Tenha em consideração: as doses devem ser arredondadas para o tamanho de recipiente completo mais próximo, de forma a evitar desperdício
- Agulhas ou pontas pequenas e seringas para preparar a solução de imunoglobulina
- Agulha tipo borboleta 23G (azul), ângulo de inserção de 45º, aproximadamente
- Desinfetante
- Gaze
- Fita adesiva
- Recipiente para objetos cortantes

Infusão (11)

(Consulte a secção de resolução de problemas no Anexo 6)

- Lave e desinfete devidamente as suas mãos e superfície de trabalho (Lógica 8)
- Use a técnica asséptica ao preparar e administrar a infusão
- Prepare a imunoglobulina numa única seringa
- Remova a agulha (ou ponta pequena) da seringa e substitua-a por uma agulha tipo borboleta
- Não prepare a agulha com a solução de imunoglobulina (Lógica 9)
- O(s) local(ais) sugerido(s) para a infusão SCIG são o abdómen e as coxas (ver imagem). Evite relevos ósseos, ou zonas com cicatrizes, inflamação ou infeção.

Imagem: Locais de infusão SCIG



As zonas a verde são os locais de infusão de preferência; outras alternativas são indicadas a azul.

- Limpe os locais de infusão com toalhetes com álcool e deixe secar (não é uma prática padrão em todos os países)
- Crie uma dobra na pele e insira a agulha de utilização subcutânea no tecido subcutâneo na zona anestesiada (num ângulo de aproximadamente 45º)
- Quando a agulha for colocada, recue suavemente o êmbolo da seringa para ver se o sangue flui para dentro da linha. Se observar sangue, altere o conjunto de infusão e insira uma nova agulha num novo local (Lógica 10)

Diretriz de enfermagem europeia para administração de imunoglobulina

- Injete a imunoglobulina suavemente, com uma taxa de 1 mL por minuto, por local
- No final da infusão, remova as agulhas e elimine todos os materiais descartáveis de acordo com a política do hospital
- Verifique o local da injeção em termos de reações locais
- Avalie se o doente apresenta outros eventos adversos
- Aplique um penso pós-injeção, se necessário
- Avalie os níveis de conforto e satisfação do doente

A documentação criteriosa de cada infusão SCIG deverá incluir:

- Estado de saúde atual do doente, medicação e alterações a este estado no período entre infusões
- O nome do produto, dose e números de lote dos produtos usados (Lógica 11)
- Quaisquer pré-medicações administradas
- Duração da infusão e titulações feitas
- Problemas sentidos pelo doente durante a infusão e o que foi feito para abordar os problemas
- Satisfação do doente em termos de tratamento/infusão
- Próxima consulta

Lógica 1

Os doentes devem ser testados em termos de exposição a agentes patogénicos transmitidos por via sanguínea **antes** de iniciar a terapêutica SCIG. Assim que a terapia com imunoglobulinas é iniciada, os exames sorológicos podem tornar-se positivos devido aos anticorpos passivamente transferidos e não devem ser considerados informativos em relação ao estado de infeção do doente.

Normalmente, os centros de saúde realizam testes para VIH e hepatite A, B e C e analisam os hemogramas completos, transaminases hepáticas e função renal antes de iniciar a terapia com imunoglobulinas por qualquer via. Em doenças hematológicas, deverá ser feito um teste de Coombs antes da terapêutica SCIG (www.uptodate.com/contents/general-principles-in-the-use-of-immunoglobulin?source=search_result&search=intravenous+immunoglobulin&selectedTitle). Em doentes imunodeficientes, os exames sorológicos são frequentemente considerados não informativos, sendo que os doentes não têm capacidade de formar anticorpos específicos para tais agentes patogénicos. Um exame sorológico negativo num doente com deficiência imunitária não significa que o doente não esteve exposto a agentes patogénicos. Os testes PCR são usados para detetar infeções ativas com vírus de Epstein-Barr, CMV e Hepatite B.

Lógica 2

Monitorizar a eficácia do tratamento.

Lógica 3

Estabelecer aquilo que é normal para cada doente e detetar possíveis anomalias relacionadas com a infusão. Durante a infusão, uma alteração dos sinais vitais poderá indicar um evento adverso. Caso exista a presença de febre e/ou outros sinais de infeção aguda, a infusão poderá ser adiada até que o tratamento com antibiótico seja iniciado ou a febre ceda. Fazer a infusão quando um doente apresenta uma infeção aguda pode levar a eventos adversos, como reações do complexo imunitário.

Diretriz de enfermagem europeia para administração de imunoglobulina

Lógica 4

A terapia com imunoglobulinas depende do peso do doente, entre outros parâmetros. Qualquer alteração no peso pode indicar uma necessidade de aumento de dose ou (menos provável) de redução de dose. O peso também é importante para calcular a taxa de infusão.

Lógica 5

O líquido deve ser transparente; se estiver turvo ou apresentar depósitos, o produto não deve ser usado.

Lógica 6

Os acontecimentos adversos sistémicos são muito raros na administração SC; no entanto, é mais provável ocorrerem com soluções de imunoglobulina frias (à temperatura do frigorífico), com a primeira infusão, uma infusão rápida, uma infusão grande, um longo intervalo desde a infusão anterior, uma mudança para um novo produto ou número de lote ou a presença de uma infeção (12). As reações imediatas mais comuns são cefaleias, suores frios, tonturas ligeiras, calafrios, febre e dores musculares. Normalmente, estas reações são ligeiras e ocorrem dentro de uma hora do início de uma infusão e desaparecem dentro de seis horas. Tanto as intervenções farmacológicas e não farmacológicas (fornecer mantas ou almofadas, almofadas de aquecimento e incentivar a utilização de técnicas de relaxamento) poderão ser indicadas.

Embora as reações locais sejam muito comuns com a administração SC (comichão local, inchaço e vermelhidão), são consideradas normais e não são consideradas como motivo de preocupação.

Lógica 7

A pré-medicação é raramente necessária ao usar a terapêutica SCIG; é administrada somente se tiver ocorrido recentemente um acontecimento adverso sistémico. Muitos eventos adversos podem ser minimizados ou evitados por pré-medicação oral, por exemplo com anti-histamínicos, agentes anti-inflamatórios com esteroides ou sem esteroides (12).

Lógica 8

Uma boa higiene é um aspeto importante na prevenção de infeções.

Lógica 9

Quando em contacto direto com a pele, as imunoglobulinas podem causar reações locais.

Lógica 10

A infusão de IgG acidental num vaso sanguíneo aumenta o risco de acontecimentos adversos sistémicos.

Lógica 11

Embora o risco de transmissão de infeções transmitidas por via sanguínea com produtos SCIG atualmente licenciados ser mínimo, ainda assim existe. A dose, marca, número de lote, data de validade e fabricante de qualquer produto imunitário com globulinas para infusão num doente devem ser cuidadosamente

Diretriz de enfermagem europeia para administração de imunoglobulina

registados num relatório médico, tal como para todos os produtos sanguíneos. Adicionalmente, os doentes devem ser formados para manter os seus próprios registos deste tipo de informações, sendo que são normalmente exigidos por lei para obter dados de dador para beneficiário.

Referências

- 1 Jolles, S., Orange, J.S., Gardulf, A., Stein, M.R., Shapiro, R., Borte, M. & Berger, M. (2015) Current treatment options with immunoglobulin G for the individualization of care in patients with primary immunodeficiency disease. *Clin Exp Immunol*, **179**(2), 146-60.
- 2 Gustafson, R., Gardulf, A., Hansen, S., Leibl, H., Engl, W., Lindén, M., Müller, A. & Hammarström, L. (2008) Rapid subcutaneous immunoglobulin administration every second week results in high and stable serum immunoglobulin G levels in patients with primary antibody deficiencies. *Clinical & Experimental Immunology*, **152**(2), 274-279.
- 3 Wasserman, R.L., Melamed, I., Stein, M.R., Gupta, S., Puck, J., Engl, W., Leibl, H., McCoy, B., Empson, V.G., Gelmont, D., Schiff, R.I. & Igsc, w.r.S.G. (2012) Recombinant human hyaluronidase-facilitated subcutaneous infusion of human immunoglobulins for primary immunodeficiency. *J Allergy Clin Immunol*, **130**(4), 951-7 e11.
- 4 Shapiro, R.S. (2013) Subcutaneous immunoglobulin therapy given by subcutaneous rapid push vs infusion pump: a retrospective analysis. *Ann Allergy Asthma Immunol*, **111**(1), 51-5.
- 5 Gardulf, A., Nicolay, U., Asensio, O., Bernatowska, E., Bock, A., Carvalho, B.C., Granert, C., Haag, S., Hernandez, D., Kiessling, P., Kus, J., Pons, J., Niehues, T., Schmidt, S., Schulze, I. & Borte, M. (2006) Rapid subcutaneous IgG replacement therapy is effective and safe in children and adults with primary immunodeficiencies-a prospective, multi-national study. *J Clin Immunol*, **26**(2), 177-85.
- 6 Skoda-Smith, S., Torgerson, T.R. & Ochs, H.D. (2010) Subcutaneous immunoglobulin replacement therapy in the treatment of patients with primary immunodeficiency disease. *Ther Clin Risk Manag*, **6**, 1-10.
- 7 Jolles, S., Stein, M.R., Longhurst, H.J., Borte, M., Ritchie, B., Sturzenegger, M.H. & Berger, M. (2011) New Frontiers in Subcutaneous Immunoglobulin Treatment. *Biol Ther*, **1**, 3.
- 8 Pac, M. & Bernatowska, E. (2013) Rapid push: new opportunities in subcutaneous immunoglobulin replacement therapy. *CENTRAL EUROPEAN JOURNAL OF IMMUNOLOGY*, **38**(3), 388-392.
- 9 Great Ormond Street Hospital – Recommendations;
<http://www.gosh.nhs.uk/health-professionals/clinical-guidelines/immunoglobulin-infusions-intravenous-and-subcutaneous>

Diretriz de enfermagem europeia para administração de imunoglobulina

- 10 Broome, M.E. (1990) Preparation of children for painful procedures. *Pediatr Nurs*, **16**(6), 537-41.
- 11 <http://www.gosh.nhs.uk/health-professionals/clinical-guidelines/immunoglobulin-infusions-intravenous-and-subcutaneous>
- 12 Stiehm, E.R. (2013) Adverse effects of human immunoglobulin therapy. *Transfus Med Rev*, **27**(3), 171-8.
- 13 Shapiro, R.S. (2013) Subcutaneous immunoglobulin: rapid push vs. infusion pump in pediatrics. *Pediatr Allergy Immunol*, **24**(1), 49-53.