



**PRÓ-REITORIA DE PESQUISA E PÓS-GRADUAÇÃO
MESTRADO EM CIÊNCIAS DA SAÚDE**

DENISE HELENA BOTON PEREIRA

**CLASSIFICAÇÃO E BUSCA ATIVA DE PACIENTES COM IMUNODEFICIÊNCIA
PRIMÁRIA ATENDIDOS EM UM HOSPITAL TERCIÁRIO DO OESTE PAULISTA**

Presidente Prudente/SP

2019



**PRÓ-REITORIA DE PESQUISA E PÓS-GRADUAÇÃO
MESTRADO EM CIÊNCIAS DA SAÚDE**

DENISE HELENA BOTON PEREIRA

**CLASSIFICAÇÃO E BUSCA ATIVA DE PACIENTES COM IMUNODEFICIÊNCIA
PRIMÁRIA ATENDIDOS EM UM HOSPITAL TERCIÁRIO DO OESTE PAULISTA**

Dissertação apresentada à Pró-Reitoria de Pesquisa e Pós-Graduação, Universidade do Oeste Paulista, como parte dos requisitos para obtenção do título de mestre. - Área de Concentração: Doenças Infecciosas e Parasitárias

Orientador:
Prof. Dr. Luiz Euribel Prestes Carneiro

Presidente Prudente/SP
2019

616.01
P436c

Pereira, Denise Helena Boton
Classificação e busca ativa de pacientes com
imunodeficiência primária em um Hospital Terciário do
Oeste Paulista. / Denise Helena Boton Pereira –
Presidente Prudente, 2019.
42 f.: il.

Dissertação (Mestrado em Ciências da Saúde) -
Universidade do Oeste Paulista – Unoeste, Presidente
Prudente, SP, 2019.

Bibliografia.

Orientador: Luiz Euribel Prestes Carneiro

1. Resposta Vacinal. 2. Imunodeficiência Comum
Variável. 3. Deficiência Seletiva de IgA. 4. Imunologia. I.
Título.

DENISE HELENA BOTON PEREIRA

CLASSIFICAÇÃO E BUSCA ATIVA DE PACIENTES COM IMUNODEFICIÊNCIA PRIMÁRIA ATENDIDOS EM UM HOSPITAL TERCIÁRIO DO OESTE PAULISTA

Dissertação apresentada à Pró-Reitoria de Pesquisa e Pós-Graduação, Universidade do Oeste Paulista, como parte dos requisitos para obtenção do título de mestre. - Área de Concentração: Doenças Infecciosas e Parasitárias.

Presidente Prudente, 11 de fevereiro de 2019.

BANCA EXAMINADORA

Orientador: Prof. Dr. Luiz Euribel Prestes Carneiro
Universidade do Oeste Paulista - Unoeste
Presidente Prudente - SP

Prof. Dr. Ricardo Alberto Moliterno
Universidade Estadual de Maringá - UEM
Maringá - PR

Prof. Dr. Ricardo Beneti
Universidade do Oeste Paulista – Unoeste
Presidente Prudente – SP

DEDICATÓRIA

Dedico este trabalho a todos àqueles que sonham...que mesmo quando obstáculos aparecem, não os enxergam maiores que seus sonhos: batalham diariamente para alcançá-los e concretizá-los, com fé, persistência, determinação e o coração cheio de esperança!!

Nunca desistam de seus sonhos... Deus vê o nosso esforço e nos ajuda a tornar cada um deles uma bela e gratificante realidade! Vai valer a pena!

AGRADECIMENTOS

Começo agradecendo a Deus, que faz além daquilo que pedimos ou pensamos, realizando um desejo antigo do meu coração em cursar um programa de Mestrado, capacitando-me a cada dia para desenvolver nosso projeto com zelo, capricho, responsabilidade, compromisso e amor! Tudo é Dele e para Ele! A Ti toda honra e toda glória desta conquista!!!

Ao meu querido orientador Dr Luiz Euribel! Confiou em mim sem me conhecer, transformou ainda mais meu amor pela pesquisa. Hoje cresci como pessoa e profissional graças ao senhor não desistir de acreditar que ensinar vale a pena!

Lívia, nossa preciosa aluna de iniciação científica, futura colega de profissão. Muito obrigada por sua dedicação e ajuda no projeto. Visualizo sua carreira promissora tanto na Medicina como na pesquisa!

Aos colegas, professores e funcionários do MCS... vocês tornaram a jornada menos árdua e mais produtiva, com tamanho companheirismo, conhecimentos compartilhados e prestatividade! Aqui, agradeço imensamente também meus colegas e professores do curso de Medicina, que entenderam minhas ausências das atividades acadêmicas para que pudesse cumprir o programa...cada um de vocês (não vou citar os nomes, vocês sabem quem são!!!), minha gratidão eterna!

Aos componentes da banca... obrigada por dispensarem um tempo na agenda preciosa e corrida de vocês para estarem conosco neste momento tão importante, colaborando para meu crescimento e enriquecimento da nossa pesquisa!! Deus os abençoe e recompense!!!

Aos pacientes... que partilharam conosco suas histórias de vida, confiaram sua saúde em nossas mãos! Sem vocês nosso trabalho não faria sentido. Buscar inovações que possam trazer melhorias à qualidade de vida e saúde de vocês foi o foco, é e sempre será o porquê! Obrigada de coração!

Ao meu esposo Wellington... eterno amigo e companheiro de todas as jornadas. Acreditou em mim em mais esta empreitada, incentivando-me, vibrando a cada resultado! Esta é mais uma vitória nossa... agora sendo dividida também com nosso príncipe João Lorenzo!!!

A toda minha família... pelo apoio e orações em tudo que me propus a realizar... muito obrigada!

O presente trabalho foi realizado com apoio da Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior – (Brasil) CAPES – Código de Financiamento 001. À CAPES meu muito obrigada pela bolsa concedida!

*“Naquela mesma noite Deus apareceu a Salomão, e disse-lhe: Pede o que
queres que eu te dê.*

*E Salomão disse a Deus: Dá-me, pois, agora, **sabedoria e conhecimento**,
para que possa sair e entrar perante este povo; pois quem poderia julgar a este tão
grande povo?*

*Então Deus disse a Salomão: Porquanto houve isto no teu coração, e não pediste
riquezas, bens, ou honra, nem a morte dos que te odeiam, nem tampouco pediste
muitos dias de vida, mas pediste para ti **sabedoria e conhecimento**, para poderes
julgar a meu povo, sobre o qual te constituí rei,
Sabedoria e conhecimento te são dados; e te darei riquezas, bens e honra, quais
não teve nenhum rei antes de ti, e nem depois de ti haverá”.*

(2 Crônicas 1:7-8,10-12)

RESUMO

Classificação e busca ativa de pacientes com imunodeficiência primária atendidos em um Hospital Terciário do Oeste Paulista

Objetivo: Classificação das Imunodeficiências Primárias (IDPs) de pacientes acompanhados no Ambulatório de Imunodeficiências/Infecologia; busca ativa de possíveis pacientes portadores de IDPs internados nas enfermarias de Pediatria, Infecologia e Unidade de Terapia Intensiva Pediátrica do Hospital Regional de Presidente Prudente (HR) **Método:** De setembro/2017 a setembro/2018, foram realizadas visitas semanais nas enfermarias à procura de pacientes que possuíssem sinais de alarme para IDPs. Realizou-se a análise dos prontuários dos pacientes atendidos entre janeiro/2014 a agosto/2018. **Resultados:** Na busca ativa, 28 pacientes foram avaliados com um número maior de crianças e adolescentes se comparados a adultos. Dentre os pacientes ambulatoriais 97 foram incluídos e 72 (74,2%) tiveram múltiplas internações hospitalares devido à infecções recorrentes. Dentre os diagnósticos mais prevalentes estão a baixa ou ausência de resposta vacinal e/ou a antígenos polissacarídicos, Imunodeficiência Comum Variável e Deficiência Seletiva de IgA. **Conclusão:** Os resultados mostram a importância da instalação, manutenção e otimização deste serviço, tendo como maior benefício a melhor qualidade de vida de pacientes e familiares com menor gasto à saúde pública.

Palavras- chave: Resposta vacinal, Imunodeficiência Comum Variável, deficiência seletiva de IgA, sinais de alarme.

ABSTRACT

Classification and active search for patients with primary immunodeficiency in a tertiary hospital in the western region of São Paulo, Brazil

Objective: Classification of Primary Immunodeficiencies (PIDs) of patients followed at the Immunodeficiency/ Infectious Diseases outpatient Clinic; the active search for patients candidates to PIDs hospitalized in the pediatrics, infectious diseases wards and in the pediatric intensive care unit (ICU) at the Regional Hospital of Presidente Prudente (HR). **Method:** Between September/2017-September/2018, weekly visits were conducted in search for patients who had been showing alarming signs for PIDs. The medical records analysis was performed in outpatients attended between January/2014-August/2018. **Results:** In the active search, 28 patients were evaluated with a higher number of children and adolescents compared to adults. In the outpatients clinic 97 patients filled the inclusion criteria. Seventy-two (74.2%) had multiple hospital admissions due to recurrent infections. Among the most prevalent diagnoses are low or no vaccine response and/or to polysaccharide antigens, Variable Common Immunodeficiency and selective IgA deficiency. **Conclusion:** The results highlight the importance of the installation, maintenance and optimization of this service. The greatest benefit is the improved quality of life for these patients and families with lower public health expenditure.

Key-words: Vaccine Response, Variable Common Immunodeficiency, Selective IgA Deficiency, Alarm Signals.

LISTAS DE SIGLAS

BRAGID	- Grupo Brasileiro de Imunodeficiências Primárias
CAPES	- Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior
CEP	- Comitê de Ética e Pesquisa
CID	- Código Internacional de Doenças
DII	- Doença Inflamatória Intestinal
HRPP	- Hospital Regional de Presidente Prudente
IBGE	- Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística
IDP	- Imunodeficiência Primária
IDPs	- Imunodeficiências Primárias
ITU	- Infecção do Trato Urinário
IVAS	- Infecção de Vias Aéreas Superiores
LAGID	- Grupo Latino-americano de Imunodeficiências Primárias
OMS	- Organização Mundial da Saúde
RRAS	- Rede Regional de Atenção à Saúde
SNC	- Sistema Nervoso Central
TGI	- Trato Gastrointestinal
UTI	- Unidade de Terapia Intensiva

LISTA DE GRÁFICOS

Gráfico 1 -	Características demográficas de pacientes com Imunodeficiência Primária atendidos no Ambulatório de Imunodeficiências/Infecologia do Hospital Regional de Presidente Prudente/SP.....	31
Gráfico 2 -	Diagnóstico de pacientes com Imunodeficiência Primária atendidos no Ambulatório de Imunodeficiências/Infecologia do Hospital Regional de Presidente Prudente/SP.....	32
Gráfico 3 -	Foco infeccioso de pacientes com Imunodeficiência Primária atendidos no Ambulatório de Imunodeficiências/Infecologia do Hospital Regional de Presidente Prudente/SP	33
Gráfico 4 -	Comorbidades associadas e outras manifestações em pacientes com Imunodeficiência Primária atendidos no Ambulatório de Imunodeficiências/Infecologia do Hospital Regional de Presidente Prudente/SP.....	34
Gráfico 5 -	Idade de pacientes com Imunodeficiência Primária internados nas Enfermarias do Hospital Regional de Presidente Prudente/SP, durante busca ativa.....	35
Gráfico 6 -	Foco infeccioso de pacientes com Imunodeficiência Primária internados nas Enfermarias do Hospital Regional de Presidente Prudente/SP, durante busca ativa.....	36

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 - Classificação das IDPs de acordo com a OMS.....	37
Tabela 2 - Dez Sinais de Alarme para Imunodeficiência Primária.....	38
Tabela 3 - Comparativo entre as populações estudadas.....	39

SUMÁRIO

	ARTIGO CIENTÍFICO.....	14
1	INTRODUÇÃO.....	15
2	MÉTODO.....	17
2.1	Desenho do estudo.....	17
2.2	Classificação das Imunodeficiências primárias de pacientes acompanhados no Ambulatório de imunodeficiências/Infecologia	17
2.3	Busca ativa de IDPs nas enfermarias do Hospital Regional.....	17
2.4	Diagnóstico laboratorial.....	18
2.5	Credenciamento junto ao Grupo Brasileiro de Imunodeficiência – BRAGID.....	18
2.6	Crerios de inclusão e exclusão.....	18
2.7	Análise estatística.....	18
2.8	Aprovação pelo CEP.....	19
3	RESULTADOS.....	19
3.1	Pacientes ambulatoriais.....	19
3.2	Busca ativa.....	20
3.3	Credenciamento.....	21
4	DISCUSSÃO.....	21
4.1	Pacientes ambulatoriais.....	21
4.2	Busca ativa.....	24
4.3	Credenciamento.....	25
5	CONCLUSÃO.....	26
	REFERÊNCIAS.....	27
	ANEXO.....	44
	ANEXO A - PROTOCOLO PARA BUSCA ATIVA EM IDPS NAS ENFERMARIAS DO HOSPITAL REGIONAL DE PRESIDENTE PRUDENTE/SP.....	44

ARTIGO CIENTÍFICO**CLASSIFICAÇÃO E BUSCA ATIVA DE PACIENTES COM IMUNODEFICIÊNCIA PRIMÁRIA ATENDIDOS EM UM HOSPITAL TERCIÁRIO DO OESTE PAULISTA**

Periódicos selecionados para provável submissão:

1º) European Journal of Immunology (FI 2017: 4.539 / Qualis A1)

Revista Acadêmica da Federação Europeia de Sociedades Imunológicas.

2º) PLOS ONE (FI 2017: 3.54 / Qualis A2)

Conjunto de periódicos influentes de todas as áreas da ciência e medicina

3º) Journal of Microbiology, Immunology and Infection (FI 2017: 2,094 / Qualis B1)

É a publicação oficial bimestral da Sociedade de Microbiologia de Taiwan, Sociedade Chinesa de Imunologia, Sociedade de Doenças Infecciosas de Taiwan e da Sociedade de Parasitologia de Taiwan.

Folha de rosto:

Título: CLASSIFICAÇÃO E BUSCA ATIVA DE PACIENTES COM IMUNODEFICIÊNCIA PRIMÁRIA ATENDIDOS EM UM HOSPITAL TERCIÁRIO DE SÃO PAULO

Title: CLASSIFICATION AND ACTIVE SEARCH OF PATIENTS WITH PRIMARY IMMUNODEFICIENCY IN A TERTIARY HOSPITAL IN THE WESTERN REGION OF SÃO PAULO, BRAZIL

Autores: Denise Helena Boton Pereira¹, Livia Souza Primo², Giovana Pelizari², Luiz Euribel Prestes Carneiro^{1,2}.

1 Mestrado em Ciências da Saúde, Universidade do Oeste Paulista, Presidente Prudente, São Paulo, Brasil

2 Faculdade de Medicina de Presidente Prudente, Universidade do Oeste Paulista, Presidente Prudente, São Paulo, Brasil

Autor correspondente:

Luiz Euribel Prestes-Carneiro, MD, PhD. Departamento de Doenças Infecciosas, Universidade do Oeste Paulista. Endereço: Rua José Bongiovani 700, Cidade Universitária, 19050-680, Presidente Prudente, São Paulo, Brasil. Tel/fax: +55 18 229 1013. email:luiz@unoeste.br. **Conflito de interesse:** Ausência de conflito de interesse.

1 INTRODUÇÃO

As imunodeficiências primárias (IDPs) são um grupo de distúrbios heterogêneos com anormalidades imunológicas (BAZREGARI *et al.*, 2017), compostas por doenças que comprometem diversos órgãos e sistemas (PEDRAZA *et al.*, 2018). São causadas por defeitos genéticos e, embora alguns já se manifestem ao nascimento ou na primeira infância, podem afetar todas as faixas etárias, independente do gênero (NABAVI *et al.*, 2016); possuem um fenótipo amplo com aumento da morbidade e mortalidade, e as escolhas de tratamento são frequentemente complexas (RAE *et al.*, 2018).

Nas IDPs, a capacidade do indivíduo em resistir a infecções bacterianas, fúngicas e parasitárias é reduzida ou inexistente (ZENG *et al.*, 2013), sendo a suscetibilidade a elas a sua principal característica (GUANI-GUERRA *et al.*, 2013). De maneira geral, cada classe de IDP é predisponente a um determinado tipo de foco infeccioso. Por exemplo, pacientes com deficiência de anticorpos IgG apresentam predomínio de infecções pulmonares enquanto aqueles com deficiência de IgA mais distúrbios gastrointestinais. Já a Imunodeficiência Comum Variável e outras síndromes mais raras como Wiskott-Aldrich relacionam-se com alterações de proliferação de linfócitos (BONILLA; GEHA, 2003). Além disso, podem ter manifestações não infecciosas como doenças autoimunes, alergias e maior vulnerabilidade aos carcinomas (AL-MOUSA; AL-SAUD, 2017).

Recentemente estimou-se que cerca de seis milhões de pessoas em todo o mundo podem estar vivendo com uma IDP, das quais apenas cerca de 27.000-60.000 (0,45%-1,0%) tem o diagnóstico confirmado. Na Europa, a estimativa foi de 638.000 casos, e apenas 15.052 destes estão atualmente registrados (2,27%). Na África, até 902.631 pessoas podem ter uma IDP, enquanto apenas 1.016 (0,001%) dos casos foram diagnosticados (BOUSFIHA *et al.*, 2013). Poucos dados epidemiológicos acerca das IDPs foram publicados no Brasil, porém centros especializados, com ajuda de órgãos internacionais da área, rumam em busca de uma melhoria nos recursos diagnósticos e nas formas de registros (MAZZUCHELLI *et al.*, 2014).

Em 1952, foi descrito o primeiro caso de agamaglobulinemia (AL-MOUSA, AL-SAUD, 2017). Desde então, mais de 350 distúrbios genéticos de IDPs foram definidos (CINETTO *et al.*, 2018), criando desafios para a manutenção de

classificações atualizadas destas doenças e para diretrizes práticas de gerenciamento de pacientes (BOUSFIHA *et al.*, 2013). A maioria dos países desenvolvidos criou registros para estimar a prevalência, incidência e padrões de IDP, o que é mais difícil nos países em desenvolvimento por seus limitados recursos diagnósticos e de tratamento. Além disso, os profissionais médicos muitas vezes não estão informados sobre sua apresentação clínica e, como consequência, os pacientes morrem ou permanecem não diagnosticados ou não tratados por vários anos (LEIVA *et al.*, 2007). Em 2006, no segundo relatório do Grupo Latino Americano para Imunodeficiências Primárias (LAGID), um total de 3.321 pacientes foi registrado em 12 países da América Latina, porém o número total de pacientes diagnosticados não reflete a real prevalência dessas doenças, uma vez que há uma dependência de recursos diagnósticos nem sempre presentes em cada país e suas regiões e do relato dos casos ao banco de dados do LAGID (LEIVA *et al.*, 2007). A ausência de registro ou subdiagnóstico também acontece em outras regiões e países como o Japão (ISHIMURA *et al.*, 2011). Nos Estados Unidos, através de questionários por ligações telefônicas em residências aleatórias, a prevalência geral de IDPs foi estimada em 86,3/100.000 habitantes (BOUSFIHA *et al.*, 2013; BOYLE, BUCKLEY, 2007). Em registros médicos de prontuários obtidos no período de 1976 a 2006, cujo Código Internacional de Doenças (CID) era IDP, no Condado de Olmsted, Minnesota, a incidência foi estimada em 10,3/100.000 pessoas/ano. Atualmente, em todo o mundo e particularmente no Brasil, há um grande esforço em se divulgar as principais características clínicas da doença, no treinamento de médicos da atenção básica para a triagem e encaminhamento de pacientes apresentando sinais de alarme e na disponibilidade de maiores recursos diagnósticos levando globalmente à diminuição do subdiagnóstico das IDPs (JOSHI *et al.*, 2009).

Esse trabalho tem como objetivos realizar a classificação das Imunodeficiências Primárias de pacientes acompanhados no Ambulatório de Imunodeficiências/Infectologia do Hospital Regional de Presidente Prudente/SP (HRPP); a busca ativa de possíveis pacientes portadores de IDPs internados nas Enfermarias de Pediatria, Infectologia e UTI Pediátrica e credenciamento do serviço junto ao Grupo Brasileiro de Imunodeficiência – BRAGID.

2 MÉTODO

2.1 Desenho do estudo

Trata-se de um estudo clínico retrospectivo e prospectivo primário, observacional, quantitativo, analítico-descritivo, transversal, de prevalência e incidência.

2.2 Classificação das Imunodeficiências Primárias de pacientes acompanhados no Ambulatório de Imunodeficiências/Infecologia

Os dados foram coletados dos prontuários dos pacientes acompanhados entre janeiro/2014 a agosto/2018, no Ambulatório de Imunodeficiências/Infecologia do Hospital Regional de Presidente Prudente/SP, determinando as características demográficas (idade, gênero, idade no momento do diagnóstico, antimicrobianos utilizados, número de internações), diagnóstico de IDPs, focos infecciosos recorrentes, comorbidades associadas e complicações não infecciosas, que corroborassem para a classificação da Imunodeficiência Primária, delineando o perfil destes pacientes. As imunodeficiências primárias foram classificadas de acordo com os critérios da Organização Mundial de Saúde (Tabela 1) (BATALHA, 2011). Os pacientes cujo diagnóstico não foi possível ou necessitou de um acompanhamento imediato com especialista foram encaminhados ao Ambulatório de Imunodeficiências Primárias do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, São Paulo.

2.3 Busca ativa de IDPs nas enfermarias do Hospital Regional

A busca ativa deu-se semanalmente entre setembro/2017 a setembro/2018, visando possíveis pacientes portadores de IDPs internados nas enfermarias de Pediatria, Infecologia e UTI pediátrica do Hospital Regional de Presidente Prudente/SP. Na vigência de pelo menos um dos 10 sinais de alarme (Tabela 2), o paciente era submetido à anamnese dirigida e exame físico minucioso.

Após a alta hospitalar, estes pacientes foram encaminhados ao Ambulatório de Imunodeficiências/Infecologia para seguimento. Os pacientes cujo diagnóstico não foi possível ou necessitou de um acompanhamento imediato com especialista

foram encaminhados ao Ambulatório de Imunodeficiências Primárias do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, São Paulo.

2.4 Diagnóstico laboratorial

A triagem inicial para IDPs foi feita pelos seguintes exames laboratoriais: Hemograma, Eletroforese de Proteínas, Imunoglobulinas Totais A, E, G e M, Complementos 3, 4 e CH50.

O diagnóstico laboratorial foi realizado pelo Laboratório São José, que atende ao Hospital Regional de Presidente Prudente. Alguns exames foram enviados aos laboratórios de suporte (Laboratório Fleury, São Paulo, SP) e Laboratório Hermes Pardini (Belo Horizonte, Minas Gerais). Quando necessário o paciente ou material biológico foi encaminhado ao Laboratório de Investigações Médicas do Instituto de Medicina Tropical de São Paulo (LIM 56), da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, São Paulo.

2.5 Credenciamento junto ao Grupo Brasileiro de Imunodeficiência – BRAGID

O credenciamento do serviço de Imunodeficiência do Hospital Regional de Presidente Prudente/SP realizou-se junto ao Grupo Brasileiro de Imunodeficiência (BRAGID) e ao Grupo Latino-Americano (LAGID) através do preenchimento de formulário.

2.6 Critérios de Inclusão e Exclusão

Na busca ativa foram incluídos todos os pacientes das enfermarias visitadas que apresentaram um ou mais dos 10 sinais de alarme para IDPs (Tabela 2). Foram excluídos todos os pacientes com o diagnóstico de Imunodeficiência Primária confirmado em outros serviços ou que fossem acompanhados por eles; e aqueles com outros diagnósticos definidos que pudessem interferir na classificação da IDP, mesmo que apresentassem algum sinal de alarme. No Ambulatório de Imunodeficiências/Infecologia, foram excluídos os pacientes atendidos que não se enquadram na Classificação de Imunodeficiência Primária de acordo com a OMS ou que tiveram o diagnóstico descartado.

2.7 Análise Estatística

Foram avaliadas variáveis categóricas representadas através de porcentagem, incidência e prevalência e variáveis numéricas através de média com desvio padrão da média.

2.8 Aprovação pelo Comitê de Ética e Pesquisa

O projeto foi aprovado pelo CEP sob número 4041/2017.

3 RESULTADOS

3.1 Pacientes Ambulatoriais

Foram avaliados 117 prontuários, dos quais 97 (82,9%) enquadraram-se nos critérios de inclusão, sendo 54 pacientes (55,6%) do sexo masculino. Quarenta pacientes (42%) possuíam idade entre 1 e 10 anos; 15 (15,4%) entre 11-20 anos; 12 (12,3%) entre 21-30 anos; 11 (11,3%) de 31 a 40 anos, 5 (5,1%) de 41-50 anos; 7 (7,2%) entre 51-60 anos e 6 (6,1%) maior que 60 anos (Gráfico 1A). A idade média dos pacientes ambulatoriais (n=97) foi de $23,64 \pm 2,17$ (erro padrão da média) anos, variando de 1 a 88 anos (IC 95%: 19,32-27,95). Quando separamos as populações em menores e maiores de 18 anos, a idade média foi de $7,90 \pm 0,62$ (IC 95%: 6,64-9,16), variando de 1 a 18 anos e de $41,67 \pm 2,71$ anos (IC 95% 32,60-47,14), variando de 19-88 anos, respectivamente.

Cinquenta e seis pacientes tiveram seu diagnóstico confirmado através de métodos laboratoriais. Destes 27 (48,2%) foram entre 1-10 anos; 7 (12,5%) entre 11-20 anos; 6 (10,7%) entre 21-30 anos; 2 (3,5%) entre 31-40 anos e 2 (3,5%) entre 41-50 anos (Gráfico 1B). Ainda não possuem diagnóstico definido 41 pacientes (42,2%) (Gráfico 2), porém já foram submetidos a algum método diagnóstico e estão a espera dos resultados.

Dentre os diagnósticos mais prevalentes, 22 (39,3%) pacientes apresentaram baixa ou ausência de resposta vacinal e/ou a antígenos polissacarídicos; 12 (21,4%) Imunodeficiência Comum Variável e 7 (12,5%)

Deficiência Seletiva de IgA. Alguns pacientes possuem diagnósticos mais raros como Imunodeficiência Combinada Grave, Agamaglobulinemia ligada ao X e Síndrome linfoproliferativa ligada ao X. Dos 56 pacientes com diagnóstico, segundo a classificação das IDPs proposta pela OMS, temos os seguintes grupos: Desordens predominantemente de Anticorpos 41 (73,2%); 4 pacientes com Deficiência de Complementos (7,1%); 1 paciente com Imunodeficiência Combinada de Células B e T (1,8%) e 7 (12,5%) apresentaram outras síndromes bem definidas de imunodeficiência.

Com relação à data do início dos sintomas até a confirmação diagnóstica não há informações conclusivas suficientes registradas nos prontuários. Um paciente possui história de consanguinidade e 10 (10,3%) apresentam história familiar prévia de alguma IDP.

Um total de 60 (61,8%) pacientes tiveram de 1 a 5 internações hospitalares/ano por infecções recorrentes e todos fizeram uso de pelo menos 1 antimicrobiano, como Penicilinas, Beta-Lactâmicos, Aminoglicosídeos, Macrolídeos, Cefalosporinas de 1^a, 2^a, 3^a e 4^a gerações, Quinolonas e Carbapenêmicos.

Entre os focos infecciosos, as infecções de vias aéreas superiores (IVAS) tiveram a maior prevalência com 37 (38,1%) pacientes, seguido de infecções pulmonares com 34 (35,1%) e com infecções cutâneas 30 (30,9%). Onze pacientes (11,3%) apresentaram infecções sistêmicas (sepse) (Gráfico 3). Vários pacientes apresentaram mais de um foco infeccioso.

Além de doenças infecciosas, características clínicas marcantes das IDPs, existem as complicações não infecciosas. No gráfico 4 encontram-se as comorbidades associadas, sendo as doenças inflamatórias intestinais as mais prevalentes, presentes em 14 (14,4%) pacientes. Foram registradas outras manifestações como neutropenia e esplenomegalia, ambas em 4 (4,1%) pacientes. Em relação ao desfecho, 62 (63,9%) continuam com o seguimento ambulatorial. A mortalidade dos pacientes atendidos no ambulatório no período de 2014 a 2018 foi de 5 pacientes (5,1%), todos tendo a causa mortis algum tipo de infecção.

3.2 Busca Ativa

No período da busca ativa, 28 pacientes foram investigados. Houve um maior número de crianças e adolescentes comparados a jovens e adultos, com 19

(68,0%) apresentando de 1-10 anos, 5 (18%) de 11-20 anos; 3 (10,7%) de 31-40 anos e 1 (3,6%) de 41-50 anos (Gráfico 5). A idade dos pacientes internados nas enfermarias pela busca ativa (n=28) foi de $11,61 \pm 2,35$ (IC 95%: 6,77-16,44) anos, variando de 1 a 47 anos. Quando separamos entre menores e maiores de 18 anos, as idades foram $7,42 \pm 1,03$ (IC 95%: 4,90-9,17) anos e $39,0 \pm 2,97$ (IC 95%: 29.54-48.56) anos, respectivamente.

Durante o período de internação, confirmou-se o diagnóstico de 12 (42,8%) pacientes, sendo 6 (21,4%) com Ausência/Baixa resposta vacinal e/ou a antígenos polissacarídicos, 2 (7,1%) com Síndrome de Hiper IgE, 2 (7,1%) com Ausência/Baixa Proliferação de Linfócitos (7,1%) e 2 (7,1%) com Deficiência de Complemento.

Dentre os focos infecciosos mais prevalentes 10 (35,7%) apresentaram IVAS, 8 (28,5%) foco pulmonar e 7 (25%) foco cutâneo (Gráfico 6).

Após a alta, 21 pacientes (75%) deram seguimento ambulatorial para continuar a investigação de IDPs. Durante a busca ativa 2 (7,1%) óbitos ocorreram, sendo 1 por pneumonia grave e outro por infecção em sistema nervoso central.

3.3 Credenciamento

O Credenciamento do Ambulatório de Imunodeficiências/Infecologia do Hospital Regional de Presidente Prudente junto ao BRAGID e LAGID foi efetuado com sucesso em junho de 2018. Com login próprio passou-se a ter acesso a todos os centros credenciados. Um banco de dados dos pacientes está sendo criado para posterior submissão.

4 DISCUSSÃO

4.1 Pacientes Ambulatoriais

O Ambulatório de Imunodeficiências/Infecologia funciona há 5 anos no Hospital Regional de Presidente Prudente, um hospital público, terciário e universitário que atende pacientes do Sistema Único de Saúde (SUS) pertencentes à Rede Regional de Atenção à Saúde 11 (RRAS-11), formada por 45 municípios dos 56 que compõem o Oeste Paulista, com uma população estimada em 913.858 pessoas (IBGE, 2017).

No período estudado, 97 pacientes foram acompanhados, 56 tiveram seu diagnóstico confirmado, onde 12 tem o diagnóstico de Imunodeficiência Comum Variável e fazem uso mensal de imunoglobulinas.

Uma das principais características desses pacientes foi o número de crianças em acompanhamento ambulatorial e por ocasião do diagnóstico da imunodeficiência, 42% e 61%, respectivamente, o que se justifica pela maior probabilidade de se encontrar doenças genéticas monogênicas em idades mais tenras e da imaturidade do sistema imunológico. Essas características têm sido observadas em estudos conduzidos em diferentes continentes onde os pacientes portadores de IDPs com faixa etária até 10 anos são maioria. Um Centro de Referência em São Paulo realizou uma avaliação de 1.008 indivíduos de acordo com a classificação da União Internacional da Sociedade de Imunologia. Destes, três quartos tinham idade inferior a 2 anos (CARNEIRO-SAMPAIO *et al.*, 2013). Na Coreia, um estudo também mostrou que a prevalência de IDPs é mais elevada na primeira década de vida (RHIM *et al.*, 2012). Em Omã, um país árabe, um estudo prospectivo com duração de 5 anos, a idade do diagnóstico variou da primeira semana de vida aos 16 anos de idade (AL-TAMEMI *et al.*, 2012). Na Suécia, o intervalo de idade das 259 crianças incluídas foi de 1 mês a 17 anos (BRODSZKI *et al.*, 2014). No entanto, como verificado neste estudo, alguns pacientes foram diagnosticados tardiamente, a partir da quarta década de vida, com benefício no tratamento e qualidade de vida. Sobre a história familiar ser um sinal de alarme para investigação, dos pacientes sem um histórico, fica o questionamento se houve óbito de algum parente sem o conhecimento de confirmação diagnóstica prévia; e a necessidade de se aprofundar a base genética destas IDPs.

As desordens predominantemente de anticorpos como baixa ou ausência de resposta vacinal e/ou a antígenos polissacarídicos, Imunodeficiência Comum Variável e Deficiência Seletiva de IgA representaram mais de dois terços dos pacientes atendidos em nosso serviço. Esses dados seguem o perfil de outros estudos internacionais. Na Coreia, no que tange os diagnósticos de imunodeficiência primária, as Deficiências de Anticorpos são mais comuns, constituindo 53,3% dos pacientes (RHIM *et al.*, 2012). A maioria dos pacientes estudados no Sri-Lanka (60,27%) apresentava Deficiência de Anticorpos: clinicamente, a mais significativa foi a Imunodeficiência Comum Variável, assim como na Europa (21,01%) e Irã (20%). Entretanto, já é menos comum no Japão (11%) (DE SILVA *et al.*, 2013). Ao

contrário em Oman, o tipo mais comum de imunodeficiência é o de Distúrbios Fagocitários (42%), seguidos por Distúrbios Predominantemente de Anticorpos (18%).

As doenças infecciosas, recorrentes ou não, são uma preocupação para este grupo, por comprometerem sua qualidade de vida, acarretar em uso indiscriminado de antimicrobianos e um número elevado de internações. Neste sentido 61,8% desses pacientes tiveram de 1 a 5 internações hospitalares/ano por infecções recorrentes e todos fizeram uso de pelo menos 1 antimicrobiano. Em Washington um estudo retrospectivo avaliou o número de internações por infecção em um período de 6 anos, em pacientes cujo Código Internacional de Doenças (CID) da alta foi IDP. Trinta e três pacientes foram admitidos 80 vezes para um total de 1855 pacientes/dia. Dessas 80 internações, 31 foram devidas a uma infecção (HANISH *et al.*, 2018). Há poucos dados descrevendo o tipo de infecção e a frequência que pacientes com IDPs podem adquirir na comunidade (HANISH *et al.*, 2018). Daí a importância da tentativa em elencar os focos infecciosos mais prevalentes neste grupo. A IVAS foi o mais prevalente, seguido do foco pulmonar e cutâneo. Estes dados assemelham-se com cerca de 50 pacientes atendidos e diagnosticados em um consultório médico particular especializado em investigação de imunodeficiências primárias e doenças infecciosas que atende pacientes de Presidente Prudente e região (dados comunicados pelo autor, em processo de publicação). Onze por cento dos pacientes apresentou algum tipo de infecção sistêmica grave. Resultados semelhantes foram encontrados em um estudo retrospectivo feito no Centro Médico Infantil do Teerã, capital do Irã (BAZREGARI *et al.*, 2017). Na Coreia, a primeira manifestação mais comum foi pneumonia, seguida da otite média em pacientes com IDP (RHIM *et al.*, 2012).

Pacientes portadores de IDPs, por serem doenças genéticas, tem grande suscetibilidade a comorbidades como doenças autoimunes e neoplasias. Em nosso estudo, doenças autoimunes como doença inflamatória intestinal e asma seguidas de neoplasias foram as mais presentes. Para mostrar a relevância do tema, em 2017, em Edimburgo (Escócia) a Sociedade Europeia de Imunodeficiências promoveu um encontro internacional “Autoimmunity & Inflammation in PID, beyond the paradox” para discutir diagnóstico e tratamento desses pacientes. Em um estudo feito em Teerã, eczema e hepatoesplenomegalia foram as comorbidades mais prevalentes (BAZREGARI *et al.*, 2017). Em outro estudo, neutropenia pode ser uma

condição tipicamente categorizada da imunodeficiência combinada grave (SULLIVAN, 2018).

4.2 Busca Ativa

No período de 1 ano visitando semanalmente as enfermarias de Pediatria, Infectologia e UTI pediátrica, 28 pacientes foram considerados possíveis portadores de algum tipo de imunodeficiência primária por apresentar um ou mais dos 10 sinais de alarme. No Brasil não encontramos publicações com estudos prospectivos de busca ativa de possíveis pacientes portadores de IDPs. Um estudo retrospectivo avaliou os registros de dados de pacientes com infecções graves internados na Unidade de Terapia Intensiva Pediátrica do Hospital de Clínicas da Faculdade Federal de Uberlândia (2011 a 2012), para confirmar se havia sido realizada uma investigação inicial para IDP com hemograma e dosagem de imunoglobulinas. No período estudado, 53 crianças foram internadas com infecções graves na Unidade de Terapia Intensiva Pediátrica, e somente em 7 (13,2%) foi realizada a investigação inicial e o diagnóstico de IDP foi confirmado em 5 destes 7 pacientes (71,4%) (SUAVINHO; DE NÁPOLI; SEGUNDO, 2014).

O perfil das características demográficas dos pacientes internados nas enfermarias seguiu o mesmo dos pacientes ambulatoriais, já que houve predomínio de crianças e do sexo masculino. Dados semelhantes foram encontrados em um Hospital Universitário em Zagazig no Egito (HUSSIEN *et al.*, 2014). Através da anamnese, verificou-se que não havia histórico familiar de IDP nem de consanguinidade nos pacientes avaliados. Ao contrário, Hussien *et al.* (2014) encontrou uma taxa de consanguinidade de 60%, justificada talvez por fazer parte da cultura egípcia casamentos entre parentes.

No decorrer da internação foi possível a confirmação diagnóstica de IDP em 12 pacientes (42,9%), sendo a ausência ou baixa resposta vacinal o mais prevalente (21,42%). Na busca ativa ocorreram 2 (7,1%) óbitos, inclusive um por complicação de pneumonia durante internação prolongada. Os demais continuam em acompanhamento ambulatorial para elucidar o diagnóstico definitivo. Semelhante aos pacientes ambulatoriais, IVAS foi o foco infeccioso mais prevalente neste grupo. Ao contrário, no Egito, infecções de vias aéreas superiores foram as que menos

acometeram os pacientes. Vinte por cento dos pacientes morreram durante o período devido a infecções graves (HUSSIEN *et al.*, 2014).

No Brasil e em outros países em desenvolvimento e subdesenvolvidos as IDPs ainda são subdiagnosticadas. Por serem classificadas como doenças raras, a falta de profissionais capacitados e de serviços de referência no diagnóstico e tratamento e causam grande sofrimento a esses pacientes e familiares. Poucos profissionais tem conhecimento ou se atentam aos sinais de alarme das IDPs. Pela busca ativa ter sido feita em um hospital escola, foi possível uma educação continuada com os profissionais médicos residentes que atuaram nas enfermarias no período. A princípio, poucos sabiam sobre IDPs e no decorrer da pesquisa passaram a se atentar aos sinais de alarme, solicitando avaliação da equipe quando se deparavam com algum possível caso. O diagnóstico precoce de uma IDP ainda é dificultado por falta de tecnologia. Reflexo disso é que 42% dos pacientes atendidos ainda não tem diagnóstico elucidado pela carência de recursos, não disponíveis em nosso serviço que dependem de encaminhamentos a centros parceiros de referência. Um protocolo de busca ativa para IDPs foi criado e será encaminhado ao comitê responsável do Hospital para aprovação e implantação (Anexo A).

Comparando-se as 2 populações analisadas (Tabela 3), a dos pacientes ambulatoriais onde não foi feita nenhuma intervenção, somente um estudo retrospectivo, e a da busca ativa, onde houve algum tipo de intervenção imediata constatou-se diagnóstico precoce em 42,9% dos pacientes. Provavelmente por contamos com uma equipe multidisciplinar a disposição e a possibilidade de encaminhamento dos pacientes ou do material biológico a um centro de referência.

4.3 Credenciamento

Efetivar o credenciamento do Ambulatório junto aos órgãos BRAGID e LAGID foi um grande passo. Como membro credenciado, o livre acesso ao banco de dados norteará se nosso serviço assemelha-se com o panorama geral de todos os centros de referências participantes, agregando muito ao delineamento feito neste estudo.

Durante as reuniões realizadas, os membros participantes tem a oportunidade de relatar e discutir seus registros. Programas educacionais e encontros científicos nacionais com pediatras melhoraram o reconhecimento

precoce e tratamento de algumas estas doenças. Cooperação entre países com pesquisadores e laboratórios de imunologia e biologia molecular ajudou outros países no diagnóstico de IDPs (LEIVA *et al.*, 2006).

Espera-se conseguir mais parceiros para elucidação diagnóstica de casos raros, mais incentivos à pesquisa e investimentos em recursos tecnológicos que tragam consigo o diagnóstico precoce, diminuição do subdiagnóstico e impacto positivo na qualidade de vida dos pacientes.

5 CONCLUSÃO

Houve prevalência notória de crianças e adolescentes e do diagnóstico de Deficiência Predominante de Anticorpos em ambas as populações analisadas. Não encontramos estudos semelhantes de busca ativa a pacientes que possam ser portadores de uma IDP no Brasil, o que reitera a necessidade de um olhar mais apurado para este grupo que é subdiagnosticado. Os resultados encontrados tanto na busca ativa quanto no atendimento ambulatorial mostram a importância da instalação, manutenção e otimização desta rotina de serviço e chama a atenção à necessidade de maiores investimentos em recursos tecnológicos voltados ao diagnóstico precoce e à capacitação de profissionais da área da saúde. Como maior benefício está a melhor qualidade de vida a estes pacientes com menor gasto à saúde pública.

REFERÊNCIAS

AL-MOUSA, H.; AL-SAUD, B. Primary immunodeficiency diseases in highly consanguineous populations from middle east and north África: epidemiology, diagnosis, and care. **Frontiers in Immunology**, v. 8, n. 2017, Article 678, 2017. DOI: 10.3389/fimmu.2017.00678.

AL-TAMEMI, S. *et al.* primary immunodeficiency diseases in oman: five years' experience at sultan qaboos university hospital. **World Allergy Organization Journal.**, v. 5, n. 5, p. 52-56, 2012. DOI: 10.1097/WOX.0b013e318258830f.

BATALHA, S. *et al.* Imunodeficiências primárias – Revisão da fisiopatologia, classificação, abordagem diagnóstica e terapêutica. **Saúde Infantil**, v. 33, n. 3, p. 97-102, 2011. Disponível em: <https://saudeinfantil.asic.pt/images/download-arquivo/2011%20-%203%20-%20Dezembro/rsi-2011-dezembro.pdf>. Acesso em: 21 jan. 2017.

BAZREGARI, S. *et al.* Evaluation of infectious and non-infectious complications in patients with primary immunodeficiency. **Centr Eur J Immunol**, v. 42, n. 4, p. 336-34, 2017. DOI:10.5114/ceji.2017.72825.

BONILLA, F.A.; GEHA, R.S. Primary immunodeficiency diseases. **J. Allergy Clin. Immunol.**, v. 111, n. 2 (Suppl.), p. S571-81, 2003. DOI: 10.1067/mai.2003.86.

BOUSFIHA, A. A. *et al.* A phenotypic approach for IUIS PID classification and diagnosis: guidelines for clinicians at the bedside. **Journal Clin Immunology**, v. 33, p. 1078–87, 2016. DOI: 10.1007/s10875-013-9901-6.

BOUSFIHA, A. A. *et al.* Primary immunodeficiency diseases worldwide: more common than generally thought. **J Clin Immunol.**, v. 33, p. 1–7, 2013. DOI: 10.1007/s10875-012-9751-7.

BOYLE, J. M.; BUCKLEY, R. H. Population prevalence of diagnosed primary immunodeficiency diseases in the United States. **J Clin Immunol.**, v. 27, p. 497–502, 2007. DOI:10.1007/s10875-007-9103-1.

BRODSZKI, N. *et al.* Primary immunodeficiency in infection-prone children in southern Sweden: occurrence, clinical characteristics and immunological findings. **BMC Immunology**, v. 15, n. 31, p.1-9, 2014. Disponível em: <http://www.biomedcentral.com/1471-2172/15/31>. Acesso em: 21 jan. 2018.

CARNEIRO-SAMPAIO, M. *et al.* Primary immunodeficiency diseases in different age groups: A Report on 1,008 Cases from a Single Brazilian Reference Center. **Journal of Clinical Immunology**, v. 33, n. 4, p 716–724, 2013. DOI: 10.1007/s10875-013-9865-6.

CINETTO, F. *et al.* The broad spectrum of lung diseases in primary antibody deficiencies. **European Respiratory Review.**, v. 27, p. 180019, 2018. DOI: 10.1183/16000617.0019-2018.

RAE, W. *et al.* Clinical efficacy of a next-generation sequencing gene panel for primary immunodeficiency diagnostics. **Clin Genet.**, v. 93, n. 3, p. 647-655. DOI: 10.1111/cge.13163.

SILVA, R. N. *et al.* Spectrum of primary immunodeficiency disorders in Sri Lanka. **Allergy, Asthma & Clinical Immunology**, v. 9, p.1-9, 2013. Disponível em: <http://www.aacijournal.com/content/9/1/50>. Acesso em: 21 jan. 2018.

GUANI-GUERRA, E. *et al.* Primary Immunodeficiency Diseases at Reference and High-Specialty Hospitals in the State of Guanajuato, Mexico. **BioMed Research International.**, v. 2013, p.1-6, 2013. DOI: 10.1155/2013/187254.

GUANI-GUERRA, E. *et al.* Disease burden for patients with primary immunodeficiency diseases identified at reference hospitals in Guanajuato, Mexico. **PLoS One**, v. 12, n. 4, p. e0175867, 2017. DOI: 10.1371/journal.pone.0175867.

HANISCH, B.R. *et al.* High Rates of Community and Hospital Acquired Infections in Patients with Cellular Immunodeficiencies. **J Clin Immunol.**, v. 38, n.7, p. 804-809, 2018. DOI: 10.1007/s10875-018-0552-5.

HUSSIEN, A. S. Assessment of Primary Immunodeficiency Disorders among Children at Zagazig University Hospital. **Z.U.M.J.**, v. 20, n. 2; Mar., 2014. Disponível em: http://zumj.journals.ekb.eg/article_4360.html. Acesso em: 21 jan. 2019.

ISHIMURA, M. *et al.* Nationwide Survey of Patients with Primary Immunodeficiency Diseases in Japan. **J Clin Immunol.**, v. 31, p. 968–976, 2011. DOI: 10.1007/s10875-011-9594-7.

JOSHI, A.Y. Incidence and temporal trends of primary immunodeficiency: a population based cohort study. **Mayo Clin Proc.**, v. 84, n.1, p. 16–22, 2009. DOI: 10.1016/S0025-6196 (11)60802-1.

LEIVA, E. L. *et al.* Primary Immunodeficiency Diseases in Latin America: The Second Report of the LAGID1 Registry. **J Clin Immunol.**, v. 27, n. 1, p.101-108, 2007. DOI: 10.1007/s10875-006-9052-0.

MAARSCHALK-ELLERBROEK, L. J. The spectrum of disease manifestations in patients with common variable immunodeficiency disorders and partial antibody deficiency in a university hospital. **J Clin Immunol.**, v. 32, n.5, p. 907–21, 2012. DOI: 10.1007/s10875-012-9671-6.

MAZZUCHELLI, J.T.L. *et al.* Severe Combined Immunodeficiency in Brazil: Management, Prognosis, and BCG-Associated Complications. **J Investig Allergol Clin Immunol.**, v. 24, n.3, p. 184-191, 2014. Disponível em: <http://observatorio.fm.usp.br/handle/OPI/7736>. Acesso em: 10 jan. 2019.

NABAVI, M. *et al.* Long-term follow-up of ninety eight Iranian patients with primary immune deficiency in a single tertiary centre. **Allergol Immunopathol (Madr)**, v. 44, n.4, p. 322-330, 2016. DOI: 10.1016/j.aller.2015.09.006.

PEDRAZA, A. *et al.* Registro de inmunodeficiências primarias en niños en un hospital de cuarto nivel. Bogotá, 2010-2016. **Rev Alerg Mex.**, v. 65, n. 4, p. 341-348, 2018.

RAE, W. *et al.* Clinical efficacy of a state-of-the-art sequencing genetic panel for primary immunodeficiency diagnoses. **Clinic Genet.**, v. 93, n. 3, p. 647-655, 2018. DOI: 10.1111/cge.13163.

RHIM, W. J. *et al.* Prevalence of Primary Immunodeficiency in Korea. **J Korean Med Sci.**, v. 27, n. 7, p. 788-793, 2012. DOI: 10.3346/jkms.2012.27.7.788.

SUAVINHO, E.; DE NÁPOLIS, A. R.; SEGUNDO, G. R. S. Primary immunodeficiency investigation in patients during and after hospitalization in a pediatric Intensive Care Unit. **Revista paulista de pediatria**, v. 32, n. 1, p.32-6, 2014. DOI: 10.1590/S0103-05822014000100006.

SULLIVAN, K. E. Neutropenia as a sign of immunodeficiency. **Allergy Clin Immunol.**, v. 143, n. 1, 2019. DOI: 10.1016/j.jaci.2018.09.018.

ZENG, H. *et al.* Primary Immunodeficiency in South China: Clinical Features and a Genetic Subanalysis of 138 Children. **Investig Allergol Clin Immunol**, v. 32, n. 5, p.302-308, 2013. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24260974> . Acesso em: 18 jul. 2018.

GRÁFICOS

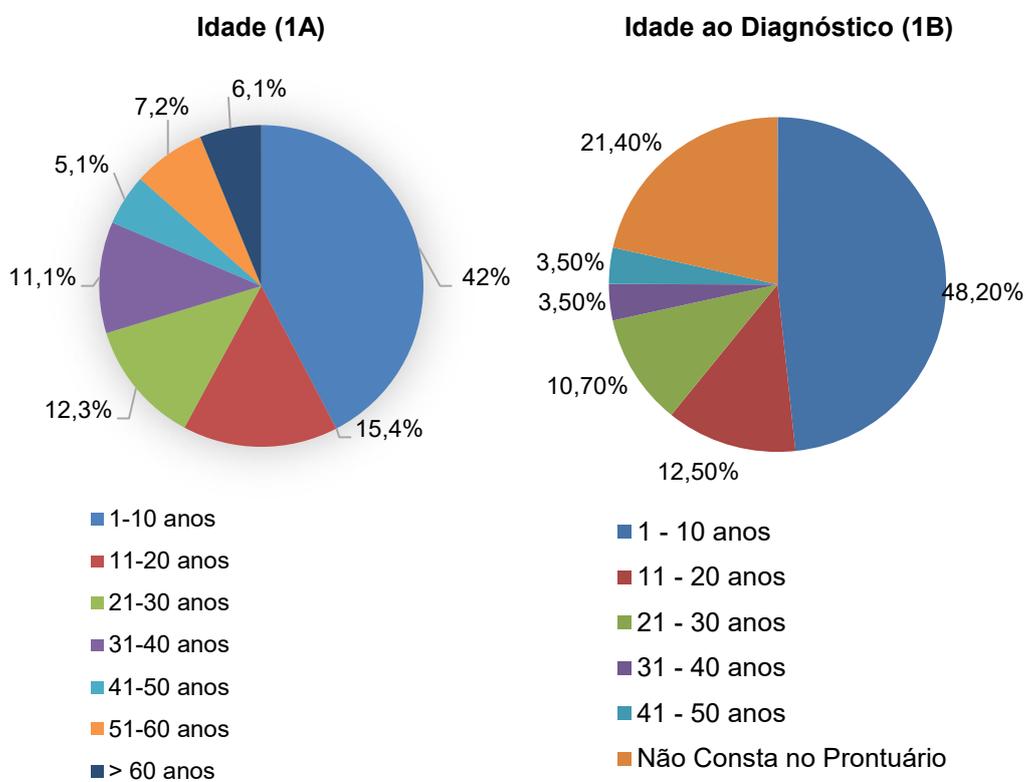


Gráfico 1. Características demográficas de pacientes com Imunodeficiência Primária atendidos no Ambulatório de Imunodeficiências/Infectologia do Hospital Regional de Presidente Prudente/SP.

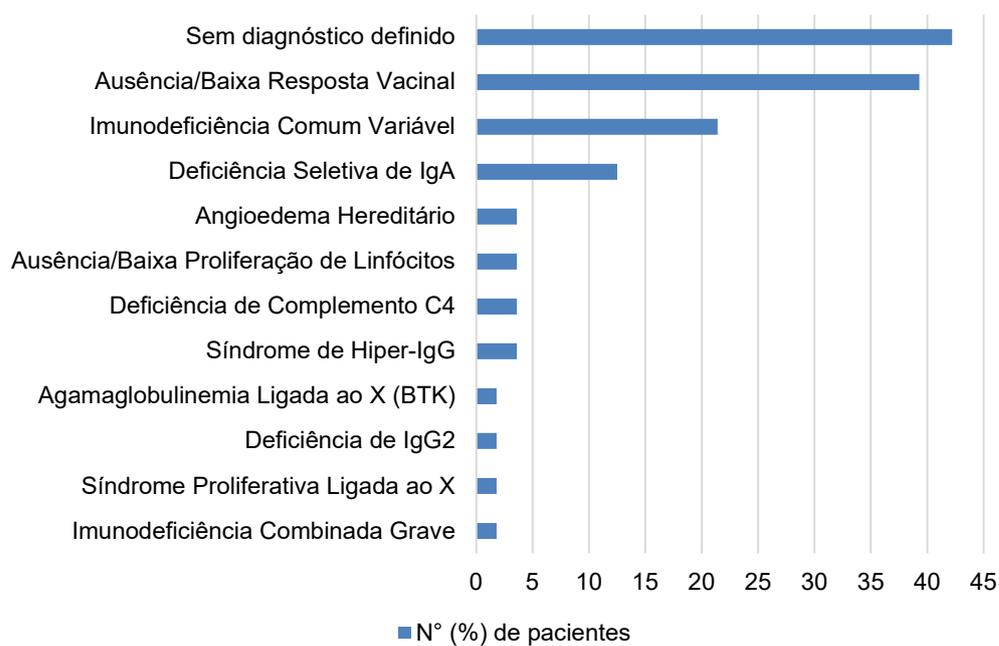


Gráfico 2. Diagnóstico de pacientes com Imunodeficiência Primária atendidos no Ambulatório de Imunodeficiências/Infectologia do Hospital Regional de Presidente Prudente/SP.

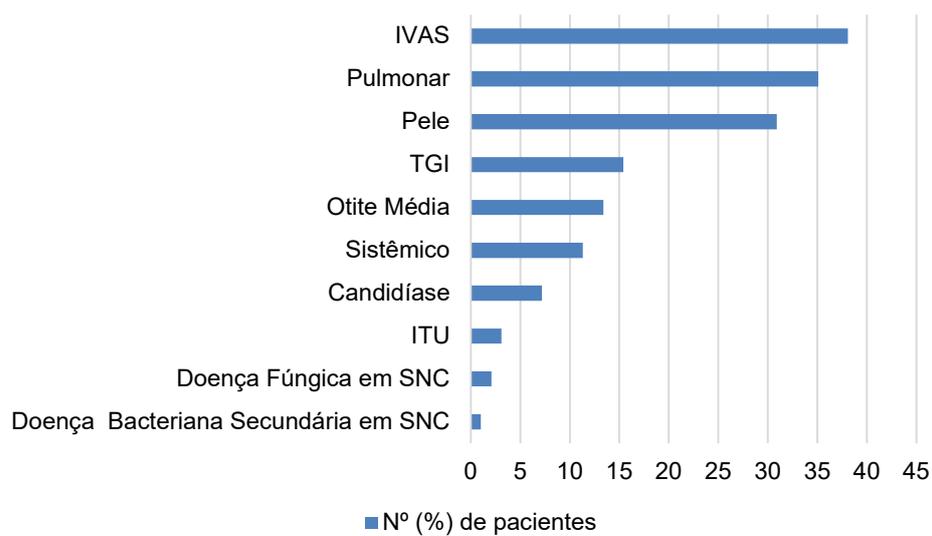


Gráfico 3. Foco infeccioso de pacientes com Imunodeficiência Primária atendidos no Ambulatório de Imunodeficiências/Infecologia do Hospital Regional de Presidente Prudente/SP.

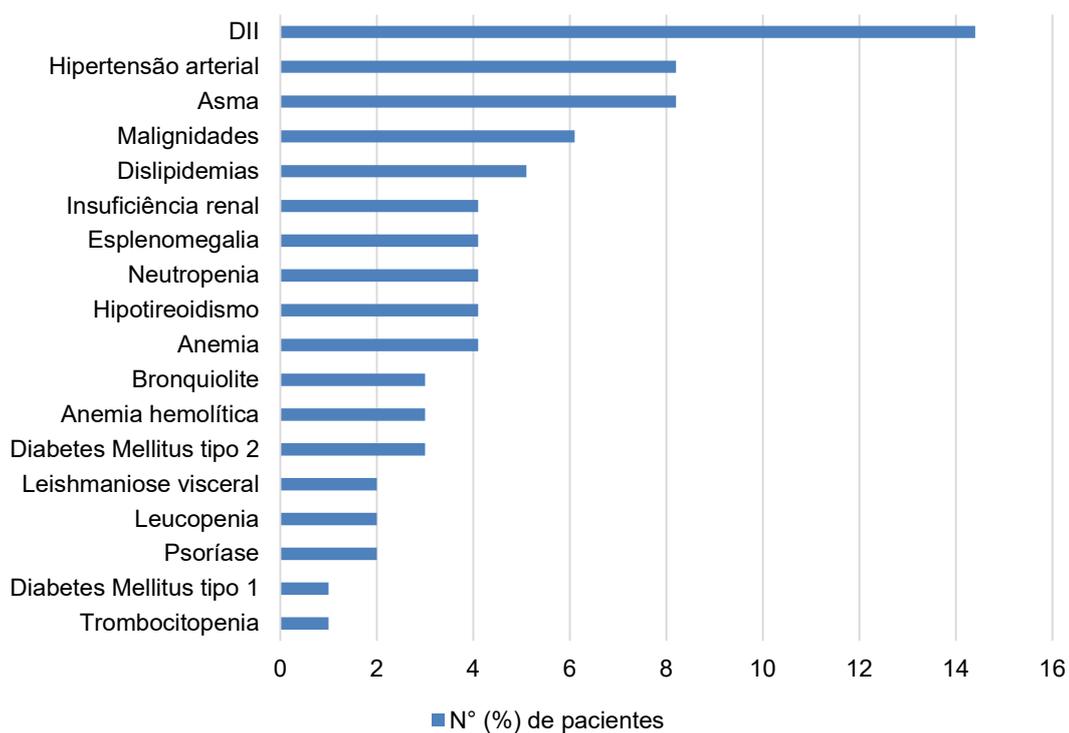


Gráfico 4. Comorbidades associadas e outras manifestações de pacientes com Imunodeficiência Primária atendidos no Ambulatório de Imunodeficiências/Infectologia do Hospital Regional de Presidente Prudente/SP.

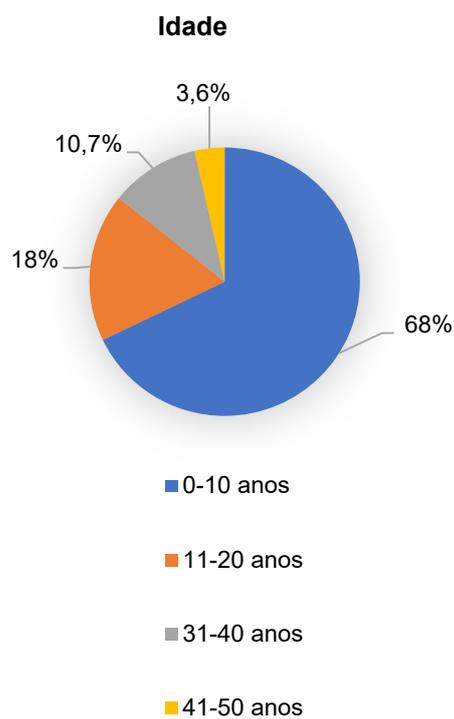


Gráfico 5. Idade de pacientes com Imunodeficiência Primária internados nas Enfermarias do Hospital Regional de Presidente Prudente/SP, durante busca ativa.

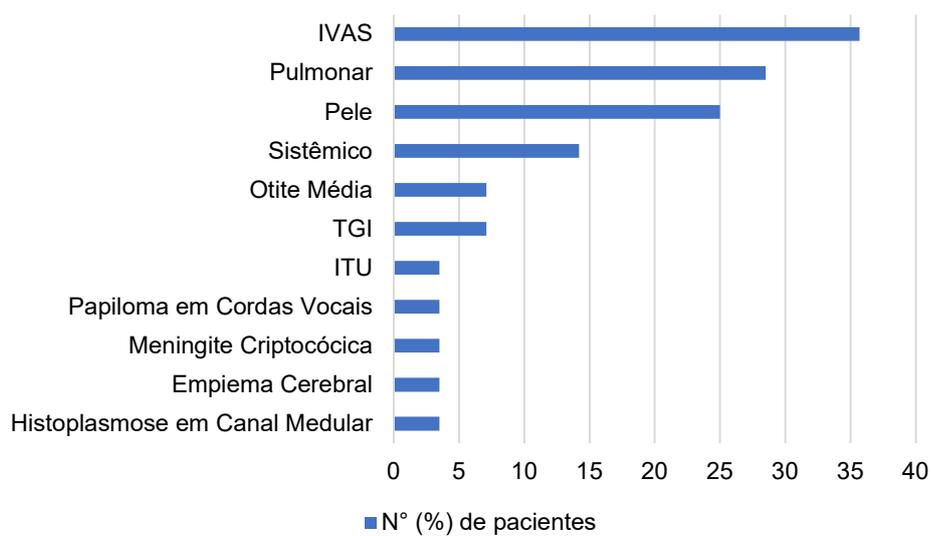


Gráfico 6. Foco infeccioso de pacientes com Imunodeficiência Primária internados nas Enfermarias do Hospital Regional de Presidente Prudente/SP, durante busca ativa.

TABELAS

Tabela 1: Classificação dos diagnósticos de IDPs de acordo com os grupos da OMS.

Categoria

1. Imunodeficiências combinadas de células B e T
2. Deficiências de anticorpos
3. Doenças por imuno desregulação
4. Deficiência de fagocitose
5. Defeitos da imunidade inata
6. Defeitos do complemento
7. Doenças autoinflamatórias
8. Outras síndromes bem definidas de imunodeficiência

(BATALHA *et al.*, 2011)

Tabela 2: Os 10 sinais de alerta de IDP de acordo com o Brazilian Group for Immunodeficiency.

Sinais de alerta

1. Duas ou mais Pneumonias no último ano
 2. Oito ou mais novas Otites no último ano
 3. Estomatites de repetição ou Monilíase por mais de dois meses
 4. Abscessos de repetição ou ectima
 5. Um episódio de infecção sistêmica grave (meningite,
 7. Infecções intestinais de repetição/diarreia crônica
 8. Asma grave, Doença do colágeno ou Doença autoimune
 9. Efeito adverso ao BCG e/ou infecção por Micobactéria
 10. Fenótipo clínico sugestivo de síndrome associada a
 11. História familiar de imunodeficiência
-

** Adaptado da Fundação Jeffrey Modell e Cruz Vermelha Americana

Tabela 3. Comparativo entre as populações estudadas

BUSCA ATIVA	PACIENTES AMBULATORIAIS
Intervenção rápida	Intervenção raramente em curto prazo
Equipe multidisciplinar	Dificuldade ao acesso de outras especialidades
Educação continuada	Conhecimento insuficiente dos profissionais
Diagnóstico precoce	Diagnóstico tardio
Impacto positivo na qualidade de vida e na taxa de mortalidade	Impacto negativo na qualidade de vida e na taxa de mortalidade
Menor taxa de internação hospitalar por infecções e Menor uso de antimicrobianos	Histórico de internações hospitalares por infecções e uso de antimicrobiano
Menor prevalência de comorbidades e outras manifestações	Maior prevalência de comorbidades associadas e outras manifestações

ANEXO

Anexo A - Protocolo para busca ativa em IDPs nas Enfermarias do Hospital Regional de Presidente Prudente/SP

BUSCA ATIVA DE POSSÍVEIS PACIENTES PORTADORES DE IMUNODEFICIÊNCIAS PRIMÁRIAS (IDPs) NAS ENFERMARIAS

1 INTRODUÇÃO

1.1 Conceito

As Imunodeficiências Primárias (IDPs) são um grupo de distúrbios heterogêneos com anormalidades imunológicas (BAZREGARI *et al.*, 2017), compostas por doenças que comprometem diversos órgãos e sistemas (PEDRAZA *et al.*, 2018). São causadas por defeitos genéticos e, embora alguns já se manifestem ao nascimento ou na primeira infância, podem afetar a todas as faixas etárias, independentemente do gênero (NABAVI *et al.*, 2016); possuem um fenótipo amplo com aumento da morbidade e mortalidade, e as escolhas de tratamento são frequentemente complexas (RAE *et al.*, 2018).

1.2 Complicação

Nas IDPs, a capacidade do indivíduo de resistir a infecções bacterianas, fúngicas e parasitárias é reduzida ou inexistente (ZENG *et al.*, 2013), sendo a susceptibilidade a elas sua principal característica (GUANI-GUERRA *et al.*, 2013).

1.3 Os 10 sinais de alerta para Imunodeficiência Primária

De acordo com o BRAGID (Brazilian Group for Immunodeficiency) os 10 sinais de alerta para Imunodeficiência Primária adaptados para o nosso meio são:

1. Duas ou mais pneumonias no último ano;
2. Oito ou mais novas otites no último ano;
3. Estomatites de repetição ou Monilíase por mais de dois meses;
4. Abscessos de repetição ou ectima;
5. Um episódio de infecção sistêmica grave (meningite, osteoartrite, septicemia);
6. Infecções intestinais de repetição/diarreia crônica;
7. Asma grave, Doença do colágeno ou Doença autoimune;
8. Efeito adverso ao BCG e/ou infecção por Micobactéria;
9. Fenótipo clínico de síndrome associada a Imunodeficiência;
10. História familiar de Imunodeficiência.
- 11.

1.4 Classificação das IDPs de acordo com a OMS (categorias e exemplos de diagnósticos)

1. Desordens predominantemente de anticorpos: Agamaglobulinemia Ligada ao X (BTK), Imunodeficiência Comum Variável, Deficiência de IgG2, Deficiência Seletiva de IgA;

2. Imunodeficiências Combinadas de Células B e T: Imunodeficiência Combinada Grave;

3. Deficiência de Complementos: Deficiência de Complemento C4 e Angioedema Hereditário;

4. Deficiência de Fagocitose: Doença Granulomatosa Crônica.

5. Defeitos da imunidade Inata: Displasia Ectodérmica anidrótica, Deficiência do IRAK4, Candidíase Mucocutânea Crônica.

6. Doenças por imunodesregulação: Imunodeficiência por hipopigmentação.

7. Doenças Autoinflamatórias: Síndrome de Hiper IgD.

8. Outras Síndromes bem definidas: Ataxia-telangectasia, Síndrome de Hiper-IgE (BATALHA *et al.*, 2011)

2 OBJETIVO

Identificar possíveis pacientes portadores de Imunodeficiências Primárias (IDPs) internados nas enfermarias do Hospital Regional mediante um ou mais dos 10 sinais de alerta para Imunodeficiência Primária.

3 METODOLOGIA

Através de:

- Anamnese: Identificação, Queixa e duração/História da Moléstia Atual, Antecedentes pessoais e Quadro clínico inicial, Medicamentos em uso, Antecedentes familiares (consanguinidade), Nutrição, Gravidade e qualidade de vida, Infecções, História familiar;
- Exame físico: Descrever fácies, alterações cutâneas e de fâneros, periorifíciais e fenótico geral.

Na presença de um ou mais sintomas de alarme realizar investigação mediante triagem laboratorial inicial, solicitar:

- IgA total;
- IgE total;

- IgG total;
- IgM total;
- Hemograma;
- Eletroforese de proteínas;
- C3;
- C4;
- CH50.

Encaminhar ao ambulatório de Imunodeficiências após alta.

4 CONCLUSÃO

A busca ativa de possíveis pacientes com Imunodeficiência Primária é muito importante para o diagnóstico precoce, visto que as IDPs são subdiagnosticadas, acarretam elevado número de internações e uso recorrente de antibióticos, além de uma péssima qualidade de vida aos pacientes.

BIBLIOGRAFIA

BAZREGARI, S. *et al.* Evaluation of infectious and non-infectious complications in patients with primary immunodeficiency. **Centr Eur J Immunol**, v. 42, n.4, p. 336-341, 2017. DOI: 10.5114/ceji.2017.7282 5

NABAVI, M. *et al.* Long-term follow-up of ninety eight Iranian patients with primary immune deficiency in a single tertiary centre. **Allergol Immunopathol.**, v. 44, p. 322-330, 2016.

ZENG, H. *et al.* Primary Immunodeficiency in South China: Clinical Features and a Genetic Subanalysis of 138 Children. **Investig Allergol Clin Immunol.**, v. 23, n. 5, p. 302-308, 2013.

GUANI-GUERRA, E. *et al.* Primary Immunodeficiency Diseases at Reference and High-Specialty Hospitals in the State of Guanajuato, Mexico. **BioMed Research International.**, v. 2013, Article ID 187254, p.1-6. DOI: 10.1155/2013/187254

PEDRAZA, A. *et al.* Registro de inmunodeficiencias primarias en niños en um hospital de cuarto nível. Bogotá, 2010-2016. **Rev. Alerg Mex.**, v. 65, n. 4, p. 341-348, 2018.