

# INFECÇÕES DE REPETIÇÃO EM PACIENTES IMUNODEFICIENTES

Maíra Ribeiro Rodero  
Pérsio Roxo-Júnior

## Definição

As imunodeficiências primárias (IDP) são um grupo heterogêneo de doenças congênitas, caracterizadas por disfunção de um ou mais componentes do sistema imunológico, ocasionando infecções recorrentes, principal manifestação clínica dessas doenças. Essas infecções são responsáveis pela maior morbimortalidade dos pacientes, o que torna fundamental o diagnóstico precoce com intuito de melhorar o prognóstico.<sup>1-4</sup>

As infecções em pacientes imunodeficientes geralmente apresentam-se com maior gravidade e duração; muitas vezes estão associadas a baixo ganho ponderoestatural; são causadas por microrganismos oportunistas, de baixa virulência, por cepas vacinais ou mesmo germes habituais, mas com complicações incomuns e quase sempre pelo mesmo patógeno em cada paciente; têm pobre resposta à terapêutica habitual e muitas vezes há necessidade de internação para antibioticoterapia endovenosa, mais agressiva e prolongada. Os pacientes infectados podem, ainda, apresentar alterações laboratoriais persistentes.<sup>1,3-5</sup>

Apesar de, muitas vezes, as infecções recorrentes não serem as primeiras ou únicas manifestações das IDP, elas são a apresentação clássica dessas doenças e frequentemente se iniciam na infância, cabendo ao pediatra (geralmente, o primeiro médico a entrar em contato com o paciente) a função de estar atento a elas, bem como aos seus demais sinais sugestivos.

Com objetivo de chamar a atenção dos profissionais de saúde para as IDP e promover o diagnóstico precoce, a Fundação Jeffrey Modell, juntamente com a Cruz Vermelha Americana, publicaram os Dez Sinais de Alerta para IDP na criança, que foram adaptados para nosso meio pelo Grupo Brasileiro de Imunodeficiências Primárias (Bragid) e estão listados a seguir:<sup>6</sup>

1. Duas ou mais pneumonias no último ano.
2. Quatro ou mais novas otites no último ano.
3. Estomatites de repetição ou monilíase por mais de 2 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 à vacina Bacillus Calmette-Guérin (BCG) e/ou infecção por micobactéria.
9. Fenótipo clínico sugestivo de síndrome associada à imunodeficiência.
10. História familiar de imunodeficiência.

Por outro lado, no primeiro ano de vida, as infecções de repetição podem ainda não estar presentes. Dessa forma, recentemente, foram propostos Doze Sinais de Alerta para IDP, especificamente para essa faixa etária, destacados a seguir:<sup>7</sup>

1. Infecções fúngicas, virais e/ou bacterianas graves ou persistentes.
2. Reações adversas a vacinas de germe vivo, em especial BCG.
3. Diabetes melito persistente ou outra doença autoimune e/ou inflamatória.
4. Quadro sepse-símile, febril, sem identificação de agente infeccioso.
5. Lesões cutâneas extensas.
6. Diarreia persistente.
7. Cardiopatia congênita (em especial anomalias dos vasos de base).
8. Atraso na queda do coto umbilical (> 30 dias).
9. História familiar de imunodeficiência ou de óbitos precoces por infecção.
10. Linfocitopenia (< 2.500 céls./mm<sup>3</sup>) ou outra citopenia ou leucocitose sem infecção, persistente.
11. Hipocalcemia com ou sem convulsão.
12. Ausência de imagem tímica à radiografia de tórax.

## Epidemiologia

Atualmente, as IDP compreendem cerca de 200 doenças com base genética bem definida, sendo a maioria monogênica, de caráter congênito e hereditário.<sup>8</sup> Têm prevalência geral de 1:2000 nascidos vivos, predominam no sexo masculino (especialmente na faixa pediátrica) e em populações em que casa-

mentos consanguíneos são comuns.<sup>3,5</sup> Nos Estados Unidos, a prevalência das IDP é estimada em aproximadamente 1:1200 nascidos vivos, com exceção da deficiência de IgA, cuja prevalência é de cerca de 1:300 a 1:700 pessoas.<sup>2,5</sup> O Consórcio Brasileiro de Centros de Referência e de Treinamento em Imunodeficiências Primárias (Cobid) estima que, no Brasil, 1 em cada 1.200 pessoas da população geral apresente uma IDP, o que corresponderia a aproximadamente 165.000 afetados no país. Em relação às IDP graves, a estimativa é que acometam 1:10.000 nascidos vivos e, dessa forma, existiriam cerca de 250 casos novos ao ano, a maior parte dos quais deve evoluir para o óbito por infecções, mas sem identificação da doença de base.

### Quadro clínico

Dependendo do componente do sistema imunológico primariamente envolvido, cada IDP tem características clínicas peculiares, inclusive os tipos de microrganismos geralmente envolvidos. Dessa maneira, as IDP foram classificadas em 9 grandes grupos, embora algumas doenças possam aparecer em mais de uma categoria, por apresentarem mais de um mecanismo envolvido. São eles:<sup>9</sup>

1. Imunodeficiências combinadas (sem fenótipos não imunológicos).
2. Outras síndromes bem definidas (outras IDP combinadas associadas a achados sindrômicos).
3. Deficiências predominantemente de anticorpos.
4. Doenças de desregulação imunológica.
5. Defeitos congênitos de fagócitos.
6. Defeitos da imunidade inata.
7. Síndromes autoinflamatórias.
8. Deficiências do sistema complemento.
9. Fenocópias de IDP (condições que se apresentam como imunodeficiências, mas que não são decorrentes de mutações em linhagens germinativas, e sim adquiridas).

Algumas dessas doenças são bastante raras, à exceção das IDP predominantemente de anticorpos, que correspondem a cerca de 50% dos casos,<sup>2,3,5</sup> mas exigem manejo multidisciplinar (pela complexidade do tratamento) e necessidade de diagnóstico precoce.

Os principais grupos de IDP, suas características, tipos de infecções e germes mais comuns, importantes para o conhecimento do pediatra generalista, são apresentados a seguir:<sup>1-3,5,10</sup>

- defeitos predominantemente de anticorpos: suscetibilidade aumentada para infecções do trato respiratório (oto-sino-pulmonares) causadas por bactérias extracelulares capsuladas, como *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae* tipo b, *Moraxella* sp); infecções gastrointestinais (diarreia crônica) causadas por enterovírus e *Giardia lamblia*; e outros sítios e patógenos, como artrites sépticas causadas por *Mycoplasma* sp. Nas formas mais graves, há predisposição para doenças autoimunes, linfoproliferativas, processos granulomatosos e malignidade;
- defeitos da imunidade celular (células T): predisposição para infecções graves causadas por patógenos intracelulares, como

micobactérias, *Salmonella* sp, vírus, fungos, protozoários e germes oportunistas como *Pneumocystis jiroveci*. Comorbidades podem frequentemente estar associadas como rash neonatal, alterações neurológicas, diarreia persistente e falência de crescimento ponderoestatural, especialmente nos casos de imunodeficiência combinada grave (SCID), uma emergência pediátrica que resulta em óbito quando não diagnosticada e tratada precocemente;

- defeitos de fagócitos: suscetibilidade para infecções recorrentes graves causadas por bactérias como *Staphylococcus aureus*, Gram-negativas e alguns fungos (*Aspergillus* sp e *Candida* sp), por vezes formando abscessos, acometendo pele, trato respiratório e sistema reticuloendotelial. Estomatites de repetição são frequentes. Em alguns casos, podem existir anormalidades ósseas, déficit de crescimento e atraso na queda do coto umbilical;
- defeitos de complemento: defeitos dos componentes iniciais podem estar associados a quadros autoimunes (vasculites, lúpus eritematoso sistêmico, entre outros) e infecções por bactérias capsuladas. Deficiências dos componentes terminais do complemento (que compõem o complexo de ataque à membrana) predis põem às infecções graves causadas por *Neisseria* sp como meningites, artrites, uretrites e quadros sépticos. Deficiências quantitativa ou qualitativa do inibidor de C1 podem causar o angioedema hereditário tipo I ou tipo II, respectivamente.

### Diagnóstico

Para a investigação da criança com suspeita de IDP, uma história médica detalhada e exame físico completo são de suma importância.

Quanto à história, é importante questionar sobre idade de início, número, tipo, localização e duração das infecções; presença de complicações; necessidade de internações e resposta ao tratamento habitual. Dados sobre crescimento ponderoestatural, reações vacinais graves, idade de queda de coto umbilical, convulsões e/ou complicações neonatais, comorbidades existentes (inflamatórias, autoimunes, atópicas), uso de medicações imunossupressoras e outras drogas são também importantes.<sup>4,5,10</sup>

Como muitas mutações causadoras de IDP são hereditárias, é importante atentar para história familiar de IDP, consanguinidade parental, abortos espontâneos maternos, morte precoce por causa desconhecida ou por infecções graves em irmãos ou outros parentes próximos, sorologias e comportamento de risco materno na gestação, autoimunidade, infecções recorrentes ou neoplasias em familiares e reações vacinais graves em irmãos.<sup>4,5,10,11</sup>

O exame físico também pode ocasionar suspeição de IDP. Déficit ponderoestatural pode ser observado em grande parte dos pacientes. Ausência de tonsilas e linfonodos são observadas em portadores de agamaglobulinemia ligada ao X. Ataxia e telangiectasias oculares são características em pacientes com síndrome de ataxia-telangiectasia. Albinismo parcial ocular e de cabelos são característicos em portadores de síndrome de Chédiak-Higashi. Hemorragias e petéquias decor-

rentes de plaquetopenia associadas a eczema, sugerem síndrome de Wiskott-Aldrich. Cardiopatias congênitas conotrunciais, dismorfismos faciais e distúrbios eletrolíticos (especialmente hipocalcemia e hipomagnesemia) sugerem síndrome de DiGeorge.<sup>4,5,10</sup>

Tendo em vista que o diagnóstico precoce é essencial para o melhor prognóstico dos portadores de IDP, é importante que o pediatra e demais profissionais da área da saúde tenham sempre em mente os Sinais de Alerta para IDP na criança e no neonato (já citados anteriormente), os quais sugerem quais crianças devam ser investigadas.

A partir do momento em que se aventa a hipótese de IDP, uma triagem laboratorial inicial está indicada. Inicia-se, geralmente, com exames mais simples, de baixo custo e boa disponibilidade. A seguir, uma proposta de triagem laboratorial:<sup>12</sup>

- hemograma completo – evidencia alterações celulares (p.ex., citopenias ou leucocitose extrema); alterações específicas como presença de microplaquetas ou granulações citoplasmáticas em granulócitos;
- dosagem de imunoglobulinas (IgG, IgA, IgM e IgE) ou eletroforese de proteínas, caso a dosagem de imunoglobulinas não seja disponível (observar ausência ou diminuição da fração gama);
- radiografia de tórax (avalia presença ou ausência de sombra tímica) e radiografia de *cavum* (avalia presença ou ausência de tonsilas faríngeas);
- testes cutâneos de hipersensibilidade tardia – avalia resposta celular;
- teste de redução do *nitro blue tetrazolium* (NBT) – avalia a função oxidativa dos fagócitos;
- complemento hemolítico total (CH50) – avalia a função da via clássica do complemento;
- sorologia anti-HIV – descartar síndrome da imunodeficiência adquirida, em razão de sua alta prevalência.

## Tratamento

O diagnóstico precoce e a imediata instituição de tratamento adequado são as chaves para a sobrevivência e melhor qualidade de vida dessas crianças.<sup>5,13</sup>

O tratamento das IDP é complexo e envolve medidas gerais, de suporte e estratégias específicas e definitivas, dependendo da doença. Idealmente, a criança imunodeficiente deve ser acompanhada por equipe multidisciplinar composta por imunologista, pediatra geral, nutricionista, psicoterapeuta, fisioterapeuta, e outros profissionais, na dependência de cada imunodeficiência e suas necessidades.<sup>2,5,13</sup> É imprescindível o seguimento regular pelo imunologista pediatra experiente no manejo de IDP e que será o responsável pelo plano terapêutico, com consultas a cada 6 a 12 meses:

- Medidas gerais: um dos objetivos do tratamento é a prevenção contra infecções. Para tal fim, pacientes e familiares devem ser orientados quanto à técnica correta de lavagem das mãos; uso de sabonetes e desinfetantes de base alcóolica para higienização ambiente; manutenção de boa higiene bucal e dentária; ingestão de água filtrada ou mineral apenas; higiene adequada de alimentos; evitar leito compartilhado.<sup>13</sup> Deve-se

evitar deixar a criança imunocomprometida grave em instituições em que há grande incidência de infecções (p.ex., creches). Durante internações, esses pacientes devem ficar em isolamento protetor, se possível em quartos com pressão positiva.<sup>2</sup>

- Vacinação: vacinas com microrganismos atenuados são contraindicadas para pacientes com IDP grave, pois as cepas vacinais podem causar infecções sistêmicas e graves.<sup>2,5,10,13</sup> Contactantes saudáveis desses pacientes não devem receber a vacina oral contra poliomielite, pois as cepas vacinais são eliminadas nas excretas, mas podem receber as vacinas MMR e varicela.<sup>13</sup> Quanto aos pacientes com IDP leve, a indicação das vacinas deve ser discutida caso a caso.<sup>13</sup> Todos os portadores de IDP devem ter suas vacinas inativadas realizadas de acordo com calendário habitual, bem como seus contactantes, sendo que a vacina contra o vírus influenza deve ser, inclusive, incentivada, mesmo que alguns possam não ter resposta adequada. Pacientes em terapia de reposição regular de imunoglobulina humana apresentam níveis circulantes de anticorpos protetores contra sarampo, caxumba, rubéola, poliomielite e varicela e, portanto, a administração dessas vacinas não é recomendada. Entretanto, a vacina inativada contra influenza pode ser indicada.<sup>5,13</sup>
- Transfusão de hemoderivados: para pacientes com defeitos de células T (inclusive casos suspeitos), quando houver necessidade de transfusão de hemoderivados, recomenda-se que os mesmos sejam irradiados, lavados e deleucotizados, como forma de prevenir reações tipo enxerto hospedeiro.<sup>5,13</sup>
- Antibioticoprofilaxia: terapia antimicrobiana agressiva e prolongada deve ser considerada para alguns pacientes com imunodeficiências humorais, especialmente quando da presença de sequelas pulmonares (bronquiectasias) e sinusites recorrentes. Entretanto, a dose padrão e o tempo de duração da terapêutica não estão estabelecidos nesses pacientes.<sup>10</sup> Os esquemas habitualmente usados são: amoxicilina (20 mg/kg/dia em 1 ou 2 doses), sulfametoxazol-trimetoprima (5 mg/kg/dia de trimetoprima em uma dose diária), azitromicina (10 mg/kg/semana) ou sulfisoxazol (50 mg/kg/dia em dose única diária). Pacientes com SCID devem receber profilaxia para *Pneumocystis jiroveci* e pacientes com doença granulomatosa crônica receber profilaxia para *Aspergillus* sp.<sup>5,13</sup>
- Antibioticoterapia: o tratamento das infecções deve ser mais agressivo, iniciado rapidamente e, muitas vezes, necessita ser de duração mais prolongada que em pacientes eutróficos. Preferencialmente, a terapêutica deve ser direcionada de acordo com o isolamento do agente infeccioso.<sup>5</sup>
- Reposição de imunoglobulina humana: indicada para as IDP com significativa redução na produção de anticorpos (agammaglobulinemias, imunodeficiência comum variável, SCID, síndrome de hiper-IgM) ou na função dos mesmos, visando à redução do número e gravidade das infecções.<sup>5,13</sup> Pode ser utilizada nas formas endovenosa (200 a 800 mg/kg a cada 3 ou 4 semanas) ou subcutânea (100 mg/kg semanalmente), esta última aprovada no Brasil pela Anvisa em 2015.
- Imunoglobulinas específicas: usadas em casos específicos, após contato do imunodeficiente com o agente infeccioso (ci-

tomegalovírus – CMV, varicela, hepatite B, raiva, tétano).<sup>13</sup>

- Palivizumabe: pode ser usado em IDP para prevenir infecção por vírus sincicial respiratório.<sup>13</sup>
- Transplante de células-tronco hematopoéticas: único tratamento de cura permanente disponível atualmente para alguns tipos de IDP, de preferência com células de irmão antígeno leucocitário humano (HLA) idêntico (p.ex., SCID).<sup>5,10</sup>
- Terapia gênica: indicada para alguns pacientes com SCID, quando não há doador HLA-idêntico.<sup>5,10</sup>
- Reposição enzimática: indicada para algumas IDP com defeitos enzimáticos, como deficiência de adenosino-deaminase (ADA).<sup>10</sup>
- Equipe multidisciplinar: acompanhamento nutricional e psicológico é fundamental, especialmente nos casos graves. Educação dos pacientes e familiares quanto à doença, evolução e terapêutica, bem como aconselhamento genético devem ser sempre realizados.<sup>2,5</sup>

### Prognóstico

O prognóstico dos pacientes com IDP varia conforme a doença apresentada e o período do início das manifestações até o diagnóstico e instituição do tratamento. Quanto mais tardia a terapêutica, maior o risco de o paciente apresentar sequelas e infecções crônicas que possam contraindicar um transplante, dentre outras intercorrências que resultam em insucesso terapêutico.

### Prevenção

Não há como se prevenir a ocorrência de IDP, pelo menos no contexto atual. Dessa forma, as medidas mais eficazes são a prevenção de infecções (já descritas acima) e o aconselhamento genético das famílias afetadas.

### Desafios

Atualmente, os principais desafios que dizem respeito às IDP são a divulgação dos sinais de alerta para todas as áreas em que há atendimento médico, especialmente as mais afastadas dos grandes centros; aumentar o índice de suspeição de novos casos de IDP e facilitar o devido encaminhamento de casos suspeitos aos centros especializados no seguimento e tratamento de IDP.

As consequências imediatas dessas ações serão:

1. Diagnóstico mais precoce, fator essencial para melhora do prognóstico desses doentes.
2. Tratamento adequado e precoce aos pacientes, uma vez que para grande parte das doenças há opções terapêuticas que, quando instituídas anteriormente ao surgimento de sequelas, melhoram sobremaneira a evolução dos pacientes. Por exemplo, o transplante de células-tronco hematopoéticas, quando realizado em pacientes com SCID antes de 3,5 meses de vida, apresenta elevada taxa de sucesso.

Conclui-se que o conhecimento abrangente sobre as IDP, suas bases genéticas, fisiopatológicas e opções terapêuticas são um desafio à medicina atual. Apesar dos avanços tecnológicos e dos conhecimentos de biologia molecular, com a descoberta

cada vez maior de novas mutações envolvendo o sistema imunológico, pesquisas na área de imunologia e imunodeficiências ainda são imprescindíveis e devem ser cada vez mais estimuladas.

### Ao final da leitura deste capítulo, o pediatra deve estar apto a:

- Reconhecer os sinais de alerta para IDP.
- Realizar triagem laboratorial de casos suspeitos que se apresentam com esses sinais.
- Encaminhar os casos suspeitos para serviços especializados.
- Reconhecer as principais diferenças clínicas entre os grandes grupos de IDP.
- Conhecer as vacinas indicadas e contraindicadas aos portadores de IDP e seus familiares.
- Conhecer as principais linhas de tratamento.

### Referências bibliográficas

1. Roxo-Júnior P. Quando suspeitar de imunodeficiência primária. Programa Nacional de Educação Continuada em Pediatria (Pronap) 2014; 17(4):15-30.
2. McCusker C, Warrington R. Primary immunodeficiency. *Allergy Asthma Clin Immunol* 2011; 7(Suppl 1):S11.
3. Marimoto Y, Routes JM. Immunodeficiency overview. *Prim Care Clin Office Pract* 2008; 35:159-73.
4. Stiehm ER. Approach to the child with recurrent infections. Disponível em: <http://www.uptodate.com/contents/approach-to-the-child-with-recurrent-infections?>. Acessado em: 07/2015.
5. Bonilla FA, Bernstein IL, Khan DA, Ballas ZK, Chinen J, Frank MM et al. Practice parameter for the diagnosis and management of primary immunodeficiency. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2005; 94(5 Suppl 1):S1-63.
6. Roxo-Júnior P, Carvalho BT, Tavares FS. Recurrent infections: what is important to pediatricians. *Rev Paul Pediatr* 2009; 27(4):430-35.
7. Carneiro-Sampaio M, Jacob CM, Leone C. A proposal of warning signs for primary immunodeficiencies in the first year of life. *Pediatr Allergy Immunol* 2011; 22:345-46.
8. Bousfiha AA, Jeddane L, Ailal F, Al Herz W, Conley ME, Cunningham-Rundles C et al. A phenotypic approach for IUIS PID classification and diagnosis: guidelines for clinicians at the bedside. *J Clin Immunol* 2013; 33(6):1078-87.
9. Al-Herz W, Bousfiha AA, Casanova JL, Chatila T, Conley ME, Cunningham-Rundles C et al. Primary immunodeficiency diseases: an update on the classification from the International Union of Immunological Societies (IUIS) Expert Committee for Primary Immunodeficiency. *Front Immunol* 2014; 5:162.
10. Notarangelo LD. Primary Immunodeficiencies. *J Allergy Clin Immunol* 2010; 125(2):S182-94.
11. Roxo-Júnior P, Silva J, Andrea M, Oliveira L, Ramalho F, Bezerra T et al. A family history of serious complications due to BCG vaccination is a tool for the early diagnosis of severe combined immunodeficiency. *Italian J Pediatr* 2013; 39:54-58.
12. Roxo-Júnior P. Primary immunodeficiency diseases: relevant aspects for pulmonologists. *J Bras Pneumol* 2009; 35(10):1008-17.
13. Bonilla FA. Medical management of immune deficiency. Disponível em: <http://www.uptodate.com/contents/medical-management-of-immunodeficiency>. Acessado em: 07/2015.