

**PERFIL CLÍNICO-EPIDEMIOLÓGICO E TEMPO PARA O DIAGNÓSTICO DE
PACIENTES PORTADORES DE ERROS INATOS DA IMUNIDADE DO INSTITUTO
DE MEDICINA INTEGRAL PROF. FERNANDO FIGUEIRA.**

Clinical-epidemiological profile and time until diagnosis of patients affected by primary immunodeficiencies in the Institute of Integral Medicine prof. Fernando Figueira

Orientador: Luiz Cláudio Arraes de Alencar ¹

Coorientadoras: Paula Teixeira Lyra ¹

Ana Carla Augusto Moura Falcão¹

Zelina Barbosa de Mesquita¹

Autor: Igor Vicente Silva de Siqueira ²

Colaboradoras: Joana Serpa Brandão de Andrade Lima²

Vanessa Agra de Araújo ²

¹Instituto de Medicina Integral Prof. Fernando Figueira (IMIP). Rua dos Coelhoos, 300. Recife, PE, Brasil. CEP: 50.070-550.

²Faculdade Pernambucana de Saúde. Avenida Mal. Mascarenhas de Moraes, 4861, Imbiribeira, Recife, PE, Brasil. CEP: 51.150-000.

RECIFE

2022

Igor Vicente Silva de Siqueira - Autor

Graduando do 12º período do curso de Medicina da Faculdade Pernambucana de Saúde (FPS).

Telefone: (81) 9.9991-6376. Email: igorsiqueiraa@gmail.com

Joana Serpa Brandão de Andrade Lima

Graduanda do 12º período do curso de Medicina da Faculdade Pernambucana de Saúde. Telefone:

(81) 9.9222-4703. Email: joanasbal@hotmail.com

Vanessa Agra de Araújo

Graduanda do 12º período do curso de Medicina da Faculdade Pernambucana de Saúde. Telefone:

(81) 9.9828-5275. Email: nessagra1996@gmail.com

Luiz Cláudio Arraes de Alencar

Médico formado pela Universidade Federal de Pernambuco (UFPE) em 1985. Residência em clínica médica e doenças infecciosas pela Universidade de Pernambuco (UPE). Mestrado em medicina tropical pela UFPE em 1993. Doutorado em infectologia pela Universidade Federal de São Paulo (UNIFESP) em 2000. Professor da UFPE e médico do Instituto de Medicina Integral Prof. Fernando Figueira (IMIP). Telefone: (81) 9. 9294-4244. Email: lularraes@hotmail.com

Paula Teixeira Lyra

Médica formada pela Universidade de Pernambuco (UPE). Residência em pediatria pelo Instituto de Medicina Integral Prof. Fernando Figueira (IMIP) e em Alergia e Imunologia pelo Hospital das Clínicas da UFPE. Doutorado em Saúde Materno Infantil do IMIP. Preceptora da residência de pediatria do IMIP no Serviço de Imunologia Clínica e no Hospital Universitário Osvaldo Cruz no Ambulatório de Imunodeficiência. Telefone: (81) 9.9239-7900. Email: paulatlyra@gmail.com

Ana Carla Augusto Moura Falcão

Médica formada pela Universidade Federal de Pernambuco (UFPE). Residência em Pediatria e Especialização em Alergia e Imunologia pelo Instituto da Criança – USP.

Mestrado em Saúde da Criança e do Adolescente pela UFPE. Médica preceptora da residência de pediatria e imunologista do Serviço de Imunologia Clínica do Instituto de Medicina Integral Prof.

Fernando Figueira e do ambulatório de Imunodeficiências - DIP Infantil - HUOC - UPE. Médica preceptora da residência em Alergia/Imunologia no Hospital das Clínicas UFPE. Telefone: (81) 9.8888-6482. Email: mouraaca@gmail.com

Zelina Barbosa de Mesquita

Médica formada pela Universidade Federal de Pernambuco (UFPE). Mestrado pela Santa Casa de Misericórdia de São Paulo. Reumatologista pediátrica do Instituto de Medicina Integral Prof. Fernando Figueira. Telefone: (81) 9.9965-7555. Email: zelinabarbosa@terra.com.br

RESUMO

Objetivo: descrever o perfil clínico-epidemiológico e o tempo para o diagnóstico dos pacientes portadores de EII admitidos no Instituto de Medicina Integral Prof. Fernando Figueira (IMIP).

Método: o estudo foi do tipo série de casos retrospectivo. Os dados foram coletados através de formulário a partir de consulta aos prontuários. A pesquisa foi realizada entre agosto de 2021 e setembro de 2022 com coleta entre maio de 2022 e agosto de 2022. Foram verificadas as características sociodemográfica, biológicas, clínicas e alterações de exames de imagem. Os dados foram dispostos em planilha Excel. O estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética do IMIP.

Resultados: foram analisados prontuários de 91 pacientes, sendo 56 (61,5%) do sexo masculino e 35 (38,5%) do sexo feminino. Houve uma média de idade de 15,9 anos ($\pm 12,3$ anos), já a idade do início dos sintomas, verificou-se uma média de 3,3 anos ($\pm 6,55$ anos) com idade média ao diagnóstico de 7,66 anos ($\pm 8,97$). Quanto ao peso, verificou-se uma média de peso de 40,54kg ($\pm 22,87$ kg) e média de altura de 139,9 cm. **Conclusão:** observou-se um longo período entre o início dos sintomas até o diagnóstico quando comparado a outros estudos. Foi visto, também, complicações relacionadas ao diagnóstico tardio, com estas influenciando na morbidade e mortalidade dos pacientes.

Palavras-chave (DeCS): Imunidade; Genética; Síndromes de imunodeficiência.

ABSTRACT

Objective: to determine the clinical and epidemiological profile and time until diagnosis of patients affected by primary immunodeficiencies from the Instituto de Medicina Integral Prof. Fernando Figueira (IMIP). **Method:** retrospective report of series of cases study. The data was collected through forms. The study was carried out between August 2021 and September 2022 with the data being collected between May and August 2022. Sociodemographic, biological, imaging exams alterations and clinical characteristics were verified. The data was logged and arranged into an Excel spreadsheet. Approval was obtained from the Ethics Committee of the IMIP. **Results:** 91 medical records were analyzed, 56 (61,5%) were male and 35 (38,5%) were female. There was a mean age of 15,9 years ($\pm 12,3$ years), as for the age of onset of symptoms, there was a mean age of 3,3 years ($\pm 6,55$ years) as well as a mean age at diagnosis of 7,66 years ($\pm 8,97$). As for weight, it was verified a mean weight of 40,54 kg ($\pm 22,87$ kg) and a mean height of 139,9 cm.

Conclusion: there was a long period between the onset of symptoms and diagnosis when compared to other studies. Complications related to late diagnosis were also seen, with these influencing the morbidity and mortality of patients.

Key words (DeCS): Immunity; Genetics; Immunodeficiency syndromes.

INTRODUÇÃO

Os erros inatos da imunidade (EII), também conhecidos como imunodeficiências primárias (IDP), são um conjunto de diversas doenças genéticas que afetam o sistema imune (SI), podendo cursar com infecções, malignidades, inflamações, alergias e condições autoimunes^{1,2}. Na década de 1970, especialistas em imunologia se reuniram sob comando da Organização Mundial da Saúde (OMS) com o objetivo de classificar os distúrbios da imunidade, resultando em um relatório que identificou 16 imunodeficiências diferentes¹.

Cerca de 20 anos após esta classificação inicial, a União Internacional das Sociedades de Imunologia (IUIS) atualiza a cada dois anos a lista de classificação dos EII, sendo a mais recente publicada em 2022 que traz mais de 400 doenças associadas a defeitos genéticos distintos¹. De acordo com esta classificação, os EII foram divididos em 10 grandes grupos, como as imunodeficiências combinadas e predominantemente de anticorpos^{1,3}.

A incidência dos EII não é amplamente conhecida, contudo estudos prévios demonstram haver a presença de alguma forma de defeito primário da imunidade em um a cada 10.000 nascimentos no mundo³. Apesar do crescente número de diagnóstico em adultos, os EII continuam mais associados à faixa etária pediátrica, com 75% dos pacientes fazendo parte deste grupo^{4,5}.

O reduzido número de médicos treinados e as dificuldades ao acesso a testes de triagem são duas das várias questões que corroboram para a dificuldade no rápido e exato diagnóstico dos EII na América Latina. Dessa forma, objetivando uma base de dados mais completa de pacientes e o incentivo às pesquisas necessárias para maior conscientização sobre as IDP e maior facilidade diagnóstica, foi criada em 2009 a Sociedade Latino-Americana de Imunodeficiências (LASID)^{6,7}.

O Registro LASID, criado também em 2009, tem por finalidade encaminhar os casos de EII documentados dos centros de diversos países para um programa *online*. O resultado da construção dessa base digital, de acordo com estudo, foi o registro de 6.646 casos de EII, provenientes de 15

nacionalidades, no ano de 2016⁷. Esse estudo também evidencia que o país com maior número de casos registrados na América Latina é a Argentina, com aproximadamente 1 a cada 20.000 habitantes, estando o Brasil em segundo lugar, onde os EII são relatados em 1 a cada 146.000 habitantes^{6,7}.

Sendo o país mais populoso da América Latina, o Brasil possui, potencialmente, o maior número de casos de pacientes com EII na região, contradizendo registros do LASID e indicando um provável subdiagnóstico. Ademais, sendo o Brasil um país com alta taxa de consanguinidade, as doenças autossômicas recessivas, como os EII, serão mais frequentes⁸.

A demora no diagnóstico, seja por dificuldades acerca de disponibilidade de testes laboratoriais ou por dificuldade em reconhecer os EII por falta de conhecimento, pode resultar no surgimento de diversas complicações e mau prognóstico, como danos irreversíveis a órgãos e óbitos. Além disso, o sistema de saúde é afetado por consultas desnecessárias a diversos especialistas, pela deterioração da condição clínica do paciente, pelo atraso diagnóstico devido ao acesso a exames laboratoriais para diagnóstico dos EII e pelo desconhecimento de profissionais sobre o tema, resultando em maiores gastos para o Sistema de saúde^{1,2,9,10,11}. Portanto, estudos caracterizando o perfil clínico-epidemiológico dos pacientes podem contribuir com o conhecimento médico nesta área¹².

Entendendo como um desafio para muitos especialistas a suspeição de um paciente com EII, a Fundação *Jeffrey Modell* (JMF), em cooperação com a Cruz Vermelha, destacou 10 sinais de alerta capazes de auxiliar os médicos em busca de um diagnóstico mais precoce (Anexo 1). Além disso, uma vez que os EII mais graves geralmente se manifestam ainda no primeiro ano de vida, com aumento da suscetibilidade a infecções graves e emergências pediátricas, um estudo brasileiro realizado no Hospital das Clínicas da Universidade de São Paulo propôs 12 sinais de

alerta para IDP nessa faixa etária (Anexo 2). Para a faixa etária adulta, também acometida, foram sugeridos pela JMF 10 sinais de alerta para auxiliar no diagnóstico dos EII (Anexo 3)^{11,13,14,15,16}.

No entanto, mesmo com os esforços para a ampliação de programas de conscientização sobre os EII no Brasil, a falta de conhecimento médico foi observada em estudo publicado no estado de São Paulo¹⁰. Todas as especialidades médicas apresentaram deficiência do conhecimento, inclusive a pediátrica, embora esta detenha mais recursos e conhecimento sobre o assunto. A pesquisa realizada com médicos brasileiros apontou que, de todos os 4.026 participantes, 77% não estavam familiarizados com os sinais de alerta da doença¹⁰.

De acordo com estudo do sudeste brasileiro, a falta de conhecimento médico no Brasil acerca das características clínicas e epidemiológicas dos EII estão associadas a dificuldade diagnóstica, favorecendo a evolução para quadros complicados^{9,10}. Dessa forma, e devido a escassez de literatura local, torna-se importante a execução de pesquisas que contribuam para alertar o diagnóstico precoce dos EII no país^{9,10}.

Apesar dos avanços científicos nas últimas décadas, a grande variabilidade fenotípica e as diversas manifestações clínicas fazem com que o diagnóstico, muitas vezes, seja tardio e difícil, potencializando as complicações dos EII. Um dos poucos estudos brasileiros publicados sobre o assunto concluiu que a escassez de centros terapêuticos especializados, em especial no SUS, dificuldade de acesso aos testes genéticos e a deficiência no ensino dos EII durante a graduação e especialização contribuem para o subdiagnóstico^{9,10}.

Os mais de 430 defeitos genéticos encontrados nos EII são manifestados clinicamente em vários sistemas do corpo humano e suas complicações variam de acordo com os diferentes fenótipos dos EII^{1,3}. Manifestações respiratórias, cutâneas, gastrointestinais, hematológicas e osteoarticulares são as mais encontradas na literatura^{17,18}. O tratamento adequado das infecções e

manifestações clínicas de pacientes com EII é essencial para a prevenção de complicações e para a progressão da doença⁵.

A melhor forma de garantir tratamento adequado e reduzir a morbimortalidade dos EII é o diagnóstico precoce. Para tal, faz-se necessário que o profissional de saúde esteja apto a reconhecer as manifestações clínicas e sinais de alerta dos EII. Portanto, a difusão de informações através de pesquisas que tracem o perfil clínico e epidemiológico dos pacientes com EII auxiliará a preencher a lacuna do conhecimento nessa área ¹⁹.

MÉTODOS

Trata-se de um estudo tipo série de casos retrospectivo, realizado através da coleta em formulários dos pacientes com EII ou em investigação admitidos no Serviço de Imunologia Clínica e Reumatologia do IMIP. O período de estudo da pesquisa foi entre agosto de 2021 e setembro de 2022, sendo a coleta de dados realizada entre maio de 2022 a agosto de 2022.

A população do estudo foi composta por pacientes da faixa pediátrica e adulta que apresentam sinais de alerta para EII, forte suspeição clínica, com diagnóstico fenotípico ou com diagnóstico confirmado de EII assistidos no Serviço de Imunologia Clínica do IMIP.

Os critérios de inclusão do estudo consistiram em pacientes admitidos no Serviço de Imunologia Clínica do IMIP com suspeição diagnóstica baseados na 1) clínica, 2) nos 12 sinais de alerta do 1º ano de vida ou 3) nos 10 sinais de alerta definidos pela JMF para crianças e para adultos; assim como pacientes com EII diagnosticados através de dados clínicos e laboratoriais (hemograma, dosagem de imunoglobulinas, imunofenotipagem de linfócitos, teste da diidrorodamina ou estudo genético).

Quanto aos critérios de exclusão, foram afastados os pacientes com imunodeficiência de causas secundárias, como pessoas vivendo com infecção HIV/AIDS, em uso de medicações imunossupressoras ou pacientes com doenças crônicas.

Através da busca ativa dos prontuários dos pacientes elegíveis em arquivo próprio do Hospital-Dia, foram coletadas as informações no local do estudo e inseridas em formulário padronizado. Os dados foram compostos por variáveis sociodemográfica, biológicas, clínicas e achados dos exames de imagem. Durante a coleta, foram listadas como variáveis: idade (em anos); sexo (masculino/feminino); altura (em cm); peso (em kg); consanguinidade (sim ou não); existência de irmãos ou não, e se saudáveis, ou doentes.

Além disso, foi registrado também a idade do início dos sintomas; idade do diagnóstico; critério diagnóstico; avaliação de outra especialidade anteriormente ao diagnóstico e qual; número e tipo de infecções; agente etiológico; número de internações; antecedentes familiares; reação às vacinas vivas; possíveis sequelas por infecções; achados na tomografia, ultrassonografia e radiografia.

Após a coleta dos dados, as informações foram aplicadas em uma planilha no software Excel, preenchida de forma independente por 3 pesquisadores, com verificação e validação da digitação para eliminar quaisquer erros. Foi realizada também a análise descritiva dos dados com construção de tabelas de distribuição de frequências absoluta e relativa (n/%) e medidas de tendência central e de dispersão (média e mediana). Os resultados foram empregados por meio de gráficos e tabelas com suas respectivas frequências absoluta e relativa. As variáveis numéricas foram retratadas por medidas de tendência central.

Esse estudo foi examinado e aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa envolvendo Seres Humanos do IMIP (CAAE: 51258821.8.0000.5201; número do parecer: 5.443.221) e respeitou as normas éticas da Resolução N° 466/2012 do Conselho Nacional de Saúde.

Em relação aos riscos e benefícios que poderiam ocorrer com a pesquisa, inclusive para o preenchimento dos questionários do presente projeto, os riscos para os participantes poderiam ser perda ou possíveis danos aos prontuários. Porém não ocorreram tais episódios, visto que o grupo se comprometeu a utilizar os prontuários para obtenção das devidas informações para pesquisa estritamente no tempo necessário, mantendo a integridade dos documentos e evitando danos físicos do material.

Foi garantida a confidencialidade e o sigilo em todo processo do estudo, bem como a devolução dos documentos de forma segura ao setor de arquivos do serviço. Esperamos que o projeto traga benefícios científicos e sociais, através da difusão do conhecimento sobre o tema, com o objetivo de diminuir complicações e agravos permanentes em uma população crescente de pacientes acometidos com EII.

RESULTADO

Foram identificados 91 pacientes com diagnóstico de erros inatos da imunidade ou em investigação no período do estudo, de acordo com os critérios de inclusão. Foram avaliadas características epidemiológicas dos pacientes (Tabela 1), sendo 56 (61,5%) do sexo masculino e 35 (38,5%) do sexo feminino. Houve uma idade mediana de 12 anos. Com relação a dados antropométricos verificou-se uma média de altura de 139,9 cm, assim como uma média de peso de 40,54kg (\pm 22,87kg).

Foi observado que 65 (71,4%) pacientes não apresentavam história de consanguinidade parental, enquanto 16 (17,6%) apresentaram, e para 10 (11%) não constavam informação em prontuário. Em relação aos irmãos, observou-se que 33 (36,26%) possuíam irmãos e saudáveis, 21 (23%) tinham irmãos, porém doentes, e 21 (23%) não tinham irmãos, e 16 (17,5%) não constam

no prontuário. Quanto aos pais, 70 (77%) não relataram quaisquer doenças, 14 (15,3%) relataram comorbidades previamente, e 7 (7,7%) não possuíam essa informação em prontuário.

Em relação à idade do início dos sintomas, verificou-se a idade média de 3,3 anos (\pm 6,55 anos) e mediana de 2 anos. Além disso, o número de pacientes com reação às vacinas vivas (BCG) foi de apenas 7,7% (7), enquanto 86,8% (79) não tiveram reação à vacina e 5,5% (5) não apresentavam essa informação registrada.

Em relação aos dados referentes ao diagnóstico das doenças (Tabela 1), foi observado que 70,3% (64) dos pacientes foram diagnosticados, enquanto 27,5% (25) ainda estão em investigação e 17,6% (16) foram a óbito. Dentre os óbitos, 87,5% dos pacientes (14) apresentavam diagnóstico confirmado, enquanto 12,5% (2) ainda se encontravam em investigação. Entre os pacientes que tiveram diagnóstico confirmado, a idade média encontrada na data do diagnóstico foi de 7,66 anos (\pm 8,97 anos) e mediana de 4,5 anos. Ademais, o tempo médio do início dos sintomas até o diagnóstico foi de 3,7 anos.

Foi observado nos prontuários que os principais diagnósticos encontrados (Quadro 2) entre os pacientes diagnosticados foram de: agamaglobulinemia congênitas e ligadas ao X (20,3%), Imunodeficiência comum variável (10,9%), Imunodeficiência Combinada (9,3%) e doença granulomatosa crônica (9,3%), Ataxia-telangiectasia (7,8%), Síndrome de Hiper IgM (7,8%), Síndrome de Wiskott-Aldrich (6,2%), Síndrome de Hiper IgE (4,6%), dentre outras síndromes com apenas 1 caso cada que somaram 18,7% dos casos.

Quanto ao acompanhamento com outras especialidades previamente ao diagnóstico de EII (Gráfico 1), constatou-se que 38% dos pacientes tiveram contato com a pediatria, 24% com a pneumologia, 10% com a gastroenterologia, 9% com a neurologia e 8% com a dermatologia. Além disso, 27% dos pacientes tiveram acompanhamento com outras especialidades, a exemplo da cirurgia plástica e da genética, enquanto 2% não tiveram contato com quaisquer outras.

Foi percebido, em relação aos tipos de infecções, que 77% (70) dos pacientes analisados constatavam infecções respiratórias, enquanto 27,5% (25) demonstravam acometimento cutâneo. Além disso, percebeu-se que 24,2% (22) evidenciavam infecções no trato gastrointestinal, ao passo que 16,5% (15) relatavam otite.

Foi visto que 28,8% (15) dos pacientes tiveram passado de infecções por Influenza, 23% (12) por Staphylococcus aureus, 19,2% (10) por mycobacterium tuberculosis, 11,5% (6) por Candida Albicans, 11,5% (6) por Giardia lamblia, 11,5% (6) por citomegalovírus e 11,5% (6) por helicobacter pylori. Outros agentes estudados foram Pseudomonas, estando entre 11,5% (6) dos pacientes, 9,6 % (5) por rinovírus e 5,7 % (3) por toxoplasmose.

Foi identificado que 57,1% (52) dos pacientes não cursaram com sequelas por infecções (Quadro 3), contra 38,46% (35) que apresentaram e 4,39% (4) não apresentavam informações sobre isso em prontuário. Além disso, observou-se que entre dessas complicações os principais tipos foram as bronquiectasias, estando em 18,4% dos pacientes, 11,5% apresentaram hipoacusia e 2,3% passaram a apresentar crises convulsivas, além de outras mencionadas (21,8%).

Em relação aos principais resultados evidenciados nos exames de imagem (radiografia, ultrassonografia e tomografia), houve 16,2% (12) pacientes com hepatoesplenomegalia, 12,5% (9) com bronquiectasias, 11,1% (8) com atelectasias, 11,1% (8) com imagem em vidro fosco, 6,7% (5) com broncograma aéreo. Ademais, 6,7% (5) dos pacientes apresentaram sinais sugestivos de linfonomegalias nos exames de imagem e 2,7% (2) a presença de timo.

DISCUSSÃO

Como já observado em estudo brasileiro, a falta de conhecimento médico no Brasil acerca das características clínicas dos EII está associada a dificuldade diagnóstica.¹⁰ No presente estudo, foi observado que entre a amostragem de 91 pacientes, 87 foram avaliados por outra especialidade

previamente ao diagnóstico, sendo a mais prevalente a pediatria geral seguida da pneumologia e algumas vezes por múltiplas especialidades, sem que se suspeitasse de EII inicialmente, levando ao atraso no diagnóstico.

A média de idade do início dos sintomas foi de 3,3 anos, enquanto a média ao diagnóstico resultou em 7,66 anos, com o tempo até o diagnóstico de 3,7 anos. Entretanto um estudo realizado em 2016 no oriente médio demonstrou uma idade média de início de sintomas de oito meses, com uma média ao diagnóstico de 21 meses apresentando um tempo até o diagnóstico de apenas 13 meses. O longo tempo para o diagnóstico dessas doenças em nossa população contribui ao aumento de morbimortalidade. Tal fato pode estar correlacionado com os dados observados no presente estudo que observou que cerca de 40% dos pacientes apresentaram sequelas por infecções e 17,6% evoluíram para óbito.⁵

Dentre os pacientes analisados, 61,5% se enquadravam no sexo masculino, uma proporção de 1.59/1 entre homens e mulheres. Ao encontro de tais dados, o estudo de Salem Al-Tamemi et al. (2016) demonstrou uma população com proporções de 1.6/1, corroborando com o presente estudo demonstrando a possível associação de risco entre a população masculina para EII.⁵

Os 10 sinais de alerta para imunodeficiências primárias foram criados para facilitar a identificação de crianças que possuem quadro clínico sugestivo de EII. Esses fatores foram observados em vários pacientes do presente estudo, com 27,5% dos pacientes apresentando lesões cutâneas, como abscessos cutâneos e lesões maculopapulares, 24,2% infecções intestinais de repetição, 16,5% otites e 77% infecções respiratórias.^{5,17,18} Tais informações corroboram com achados descritos na literatura, que atentam para a presença dos sinais de alerta a fim de garantir um diagnóstico mais precoce, demonstrando a importância da divulgação dos mesmos para profissionais de saúde.^{11,13,14,15,16}

Dentre os quadros infecciosos de repetição apresentados pelos pacientes do estudo, 57,15% apresentaram relato de identificação de pelo menos um agente etiológico. Desses, o mais prevalente foi o vírus da Influenza com 28,8% dos casos, seguido por *S. aureus* com 23%, *Mycobacterium tuberculosis* com 19,2%, além de *Candida albicans*, *H. pylori*, giárdia, CMV e *Pseudomonas aeruginosa* todos com 11,5%.

Como forma de auxiliar no diagnóstico de infecções, complicações ou sequelas, exames de imagem podem ser realizados a exemplo de tomografias computadorizadas, radiografias e ultrassonografias, os quais foram realizados em 81,31% entre os pacientes estudados. Desses, o achado mais prevalente foi a hepatoesplenomegalia presente em 16,2% dos casos, seguido de bronquiectasias em 12,5%, e em terceiro foram vistas ambas atelectasias e padrão em vidro fosco em 11,1%, seguidos de linfonodomegalias e broncogramas aéreos com 6,7%.

A imunofenotipagem, dosagem de imunoglobulinas e anticorpos e sequenciamento genético são essenciais para o diagnóstico preciso dos EII, sendo a imunofenotipagem o exame mais realizado entre os pacientes (45), seguido por dosagem de imunoglobulinas (33). Entre as síndromes encontradas durante o estudo dos pacientes, foi observada predominância, entre os pacientes diagnosticados, de agamaglobulinemias congênitas (26,5%), Imunodeficiência comum variável (14,2%), imunodeficiência combinada (12,2%) e doença granulomatosa crônica (12,2%).

Além das manifestações clínicas e radiológicas, o conhecimento epidemiológico dos EII também contribui para um desfecho mais favorável destas doenças. A consanguinidade é um fator de risco já descrito na literatura. Foi observado que cerca de 18% dos pacientes no presente estudo apresentam genitores consanguíneos, estando de encontro ao estudo de Salem Al-Tamemi et al. (2016) que demonstrou uma taxa de 76% de consanguinidade em sua amostra.⁵

Outrossim, 23% possuem irmãos doentes e 15,3% tem algum tipo de antecedente familiar sugestivo de imunodeficiência primária, doenças alérgicas ou reumatológicas. Em relação à faixa

etária, confirmando as informações de estudos prévios, a população pediátrica foi a mais afetada, sendo visto que menos de 5% dos pacientes iniciou os sintomas após os 18 anos.⁵ Dessa forma, os resultados encontrados no estudo reforçam a importância de os profissionais de saúde, em especial pediatras, estarem atentos a determinadas características epidemiológicas, que possuem relação direta com estas enfermidades.

CONCLUSÃO

A heterogeneidade de manifestações clínicas dos EII e a falta de conhecimento médico e epidemiológico são fatores cruciais para os entraves na confirmação diagnóstica de defeitos da imunidade, contribuindo, assim, na redução da sobrevida e aumento das sequelas dos portadores destas doenças. Quando comparado a outras pesquisas realizadas, foi observado, neste estudo, longo período entre o início dos sintomas até o diagnóstico. Foi visto, também, complicações relacionadas ao diagnóstico tardio, com estas possivelmente influenciando na morbidade e mortalidade dos pacientes.

O presente estudo teve como objetivo traçar um perfil clínico e epidemiológico a fim de reduzir tais consequências, porém é necessário ressaltar a quantidade reduzida da população estudada. Nota-se a necessidade de ampliar o conhecimento das imunodeficiências primárias com novos estudos, que abranjam maior número de pacientes e que auxiliem a traçar um perfil mais amplo e fidedigno dos portadores destas imunopatologias, visto o impacto direto que estas possuem para os pacientes e para o sistema de saúde.¹⁹

REFERÊNCIAS

1. Stuart G. Tangye, et al. Human Inborn Errors of Immunity: 2022 Update on the classification from the international union of Immunological Societies Expert Committee. *J Clin Immunol.* 2022.
2. Bousfiha A, et al. The 2017 IUIS phenotypic classification for primary immunodeficiencies. *J Clin Immunol.* 2018; 38:129-43.
3. Jesenak M, et al. Pulmonary manifestations of primary immunodeficiency disorders in children. *Front in Pediat.* 2014; 25(2):77.
4. Roxo Junior P, et al. Imunodeficiências primárias: aspectos relevantes para o pneumologista. *J. Bras. Pneumol.* 2009; 35(10)1008-1017.
5. Salem Al-Tamemi A, et al. Primary Immunodeficiency Diseases in Oman: 10-Year Experience in a Tertiary Care Hospital. *J Clin Immuno.* 2016; 36:785–792.
6. Errante P. R., et al. Advances in primary immunodeficiency diseases in Latin America: epidemiology, research, and perspectives. *Ann N Y Acad Sci*, 2012; 1250: 62-72.
7. Costa-Carvalho B., et al. Latin American Challenges with the Diagnosis and Treatment of Primary Immunodeficiency Diseases. *Expert Review of Clin Immunol*, 2016; 483-489.
8. C. van Zelm, M. Editorial: Primary Immunodeficiencies Worldwide. *Frontiers of Immun.* 2020;10: 3148.
9. M Carneiro-Sampaio M, et al. A proposal of warning signs for primary immunodeficiencies in the first year of life. *Pediatric Allergy & Immunology.* 2011; 22:345.
10. Dantas E.O., et al. Doctors' awareness concerning primary immunodeficiencies in Brazil. *Allergol Immunopathol (Madr)*, 2015; 43(3): 272-278.
11. Modell, V et al. Primary immunodeficiencies worldwide: an updated overview from the Jeffrey Modell Centers Global Network. *Immunol Res.* 2016; 64, 736–753.

12. Codino-Neto A, et al. Changing the Lives of people With primary immunodeficiencies (PI) With Early Testing and Diagnosis. *Front of Immunol*, 2018; 9:1439.
13. Leiva L.E., et al. Primary immunodeficiency diseases in Latin America: Proceedings of the Second Latin American Society for Immunodeficiencies (LASID) Advisory Board. *Allergol Immunopathol (Madr)*, 2011; 39(2): 106-110.
14. Fagundes, F. V. B. Aspectos clínicos dos pacientes com imunodeficiência primária submetidos a transplante de células progenitoras hematopoiéticas em um centro de referência do estado do rio de janeiro. *CDD*. 2010; 22.
15. Carneiro-Sampaio M, Jacob CMA, Leone CR. A proposal of warning signs for primary immunodeficiencies in the first year of life [carta]. *Pediatr Allergy Immunol*. 2011; 22(3):345-346.
16. Associação Brasileira de Alergia e Imunologia. Infecções de repetição podem acender o sinal de alerta para as IDPs [carta]. ASBAI. 2017.
17. Bloom KA, Chung D, et al. Osteoarticular infectious complications in patients with primary immunodeficiencies. *Curr Opin Rheumatol*. 2008 Jul; 20(4): 480– 485.
18. Fernandez J, et al. Imunodeficiência combinada grave. Manual MSD (agosto, 2016).
19. Dantas E.O., et al. Medical awareness concerning primary immunodeficiency diseases in the city of São Paulo, Brazil. *Einstein*, 2013; 11(4): 479-485.

APÊNDICES

Tabela 1. Características sociodemográficas e tempo para o diagnóstico de pacientes com EII acompanhados no Hospital-Dia (IMIP), Recife-PE (n=91 pacientes).

| Variáveis | % | n | Médias, medianas e desvio padrão |
|--|--------|----|----------------------------------|
| Características sociais | | | |
| Idade: | | | |
| Média | | | 15,9 anos |
| Mediana | | | 12 anos |
| Desvio padrão | | | 12,3 |
| sexo (%) | | | |
| Feminino | 38,5% | 35 | |
| Masculino | 61,5% | 56 | |
| Peso: | | | |
| Média | | | 40,54 Kg |
| Mediana | | | 18 Kg |
| Desvio padrão | | | 22,87 |
| Consanguinidade (n/%): | | | |
| Sim | 17,6% | 16 | |
| Não | 71,4% | 65 | |
| Sem informações | 11% | 10 | |
| Irmãos (%): | | | |
| Sim e saudáveis | 36,26% | 33 | |
| Sim e doentes | 23% | 21 | |
| Não | 23% | 21 | |
| Sem informações | 17,5% | 16 | |
| Pais com comorbidades | | | |
| Sim | 77% | 70 | |
| Não | 15,3% | 14 | |
| Sem informação | 77% | 7 | |
| Reação às vacinas vivas (BCG) | | | |
| Sim | 7,7% | 7 | |
| Não | 86,8% | 79 | |
| Sem informação | 5,5% | 5 | |
| Diagnóstico | | | |
| Idade de início dos sintomas: 86,8% 79 | | | |
| Média | | | 3,3 anos |
| Mediana | | | 2 anos |
| Desvio padrão | | | 6,55 |
| Indeterminados | 13,2% | 12 | |
| Diagnóstico 70,3% 64 | | | |
| Idade - Média | | | 7,66 anos |
| Idade - Mediana | | | 4,5 anos |
| Desvio padrão | | | 8,97 |
| Em investigação | 27,5% | 25 | |
| Óbito enquanto em investigação | 2,2% | 2 | |
| Tempo para o diagnóstico: | | | |
| Média | | | 3,7 anos |

Fonte: Autor

Quadro 1. Desfecho dos pacientes com EII suspeito ou Diagnosticado acompanhados no Hospital-Dia (IMIP), Recife-PE (n-91 pacientes).

| Desfecho | n | % |
|------------------------------------|----------|----------|
| Em segmento (%) | 50 | 55% |
| Em investigação (%) | 25 | 27,5% |
| Óbito: | | |
| Total (%) | 16 | 17,6% |
| Óbito om diagnóstico (%) | 14 | 87,5% |
| Óbito enquanto em investigação (%) | 2 | 12,5% |

Fonte: Autor

Quadro 2. Principais grupos diagnósticos dos pacientes acompanhados no Hospital-Dia (IMIP), Recife-PE (n-64 pacientes).

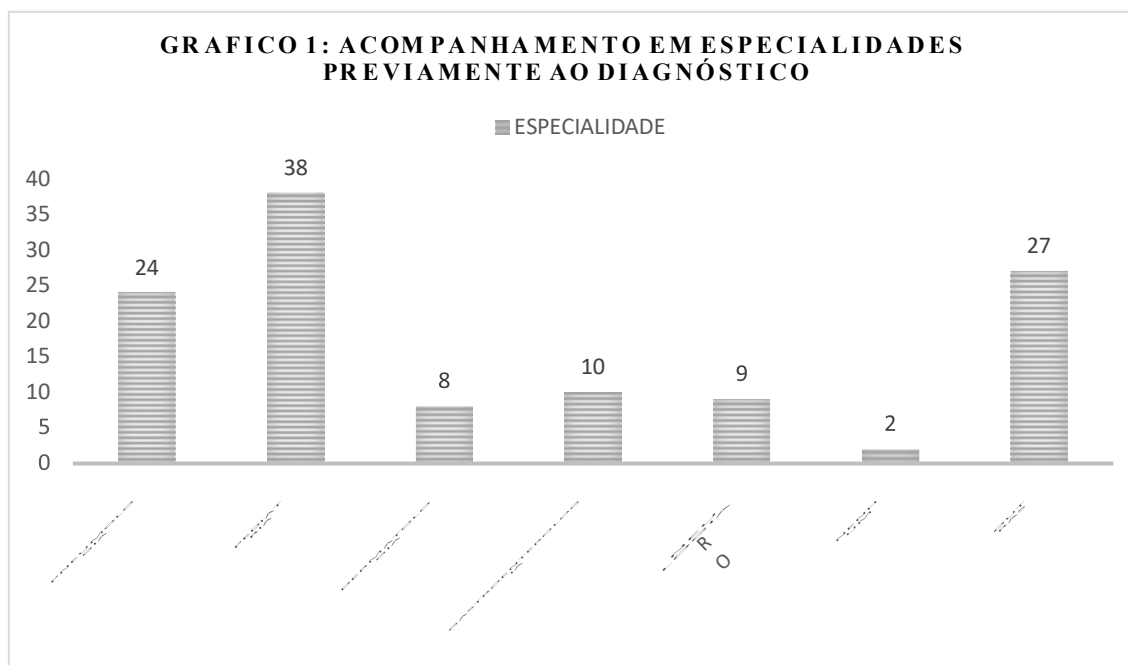
| Diagnóstico | % |
|---|----------|
| Agamaglobulinemia | 20,3 |
| Imunodeficiência comum variável | 10,9 |
| Imunodeficiência combinada | 9,3 |
| Doença granulomatosa crônica | 9,3 |
| Ataxia-telangiectasia | 7,8 |
| Síndrome de Hiper IgM | 7,8 |
| Síndrome de Wiskott-Aldrich | 6,2 |
| Síndrome de Hiper IgE | 4,6 |
| Demais síndromes presentes (apenas 1 paciente com cada) | 18,7 |

Fonte: Autor

Quadro 3. Principais complicações por infecção nos pacientes acompanhados no Hospital-Dia (IMIP), Recife-PE (n-87 pacientes).

| Variáveis | % |
|--|--------|
| Nenhuma complicação | 59,77% |
| Bronquiectasia | 18,4% |
| Hipoacusia | 11,5% |
| Crises convulsivas iniciadas após infecção | 2,3% |
| Outros | 21,8% |

Fonte: Autor



Fonte: Autor

ANEXOS

Anexo 1 - 10 SINAIS DE ALERTA DA FUNDAÇÃO JEFFREY MODELL (JMF), EM COOPERAÇÃO COM A CRUZ VERMELHA.

Os 10 Sinais de Alerta para Imunodeficiência Primária Original warning signs

- 1. Quatro ou mais novas Otites no período de 1 ano**
- 2. Duas ou mais sinusites graves no período de 1 ano**
- 3. Dois ou mais meses com antibiótico com pouca eficácia**
- 4. Duas ou mais Pneumonias no último ano**
- 5. Desenvolvimento pondero-estatural inadequado**
- 6. Abscessos de repetição ou ectima**
- 7. Monilíase por mais de dois meses ou infecção cutânea fúngica**
- 8. Necessidade de antibiótico intravenosa para combater infecção**
- 9. Um episódio de infecção sistêmica grave (meningite, septicemia)**
- 10. História familiar de imunodeficiência**

Adaptado da Fundação Jeffrey Modell e Cruz Vermelha Americana

Anexo 2 - 12 SINAIS DE ALERTA PARA IMUNODEFICIÊNCIAS PRIMÁRIAS NO 1º ANO DE VIDA.



12 SINAIS DE ALERTA PARA IMUNODEFICIÊNCIAS PRIMÁRIAS NO 1º ANO DE VIDA

- 1 Infecções fúngicas, virais e/ou bacterianas persistentes ou graves
- 2 Reação adversa a vacinas de germe vivo, em especial BCG
- 3 Diabetes mellitus persistente ou outra doença autoimune e/ou inflamatória
- 4 Quadro sepse-símile, febril, sem identificação de agente infeccioso
- 5 Lesões cutâneas extensas
- 6 Diarréia persistente
- 7 Cardiopatia congênita (em especial, anomalias dos vasos da 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 células/mm³), ou outra citopenia, ou leucocitose sem infecção, persistentes
- 11 Hipocalcemia com ou sem convulsão
- 12 Ausência de imagem tímica ao raio-X de tórax

Fonte: Carneiro-Sampaio M, Jacob CM & Leone CR. A proposal of warning signs for primary immunodeficiencies in the first year of life. *Pediatr Allergy Immunol* 2011;22:345.

Unidade de Alergia e Imunologia do Instituto da Criança HCFMUSP
E-mail: miuki55@uol.com.br | acpastorino@uol.com.br | moschione@uol.com.br
Tel.: 11 2661-8585 | www.icr.usp.br

Anexo 3 - 10 SINAIS DE ALERTA PARA IMUNODEFICIÊNCIAS PRIMÁRIAS NO ADULTO.

**Os 10 Sinais de Alerta
para Imunodeficiência Primária
no ADULTO adaptados para o nosso meio são:**

1. Duas ou mais novas Otites no período de 1 ano.
2. Duas ou mais novas Sinusites no período de 1 ano na ausência de alergia.
3. Uma pneumonia por ano por mais que 1 ano.
4. Diarréia crônica com perda de peso.
5. Infecções virais de repetição (resfriados, herpes, verrugas, condiloma).
6. Uso de antibiótico intravenoso de repetição para tratar infecção
7. Abscessos profundos de repetição na pele ou órgãos internos.
8. Monilíase persistente ou infecção fungica na pele ou qualquer lugar.
9. Infecção por *Micobacteria tuberculosis* ou atípica
10. História familiar de imunodeficiência

Adaptado da Fundação Jeffrey Modell

Clique aqui para ver o documento completo.