

Investigação de imunodeficiências primárias em pacientes durante e após hospitalização em uma Unidade de Terapia Intensiva pediátrica

Primary immunodeficiency investigation in patients during and after hospitalization in a pediatric Intensive Care Unit

Érica Suavinho¹, Ana Carolina R. de Nápolis¹, Gesmar Rodrigues S. Segundo²

RESUMO

Objetivo: Verificar se os pacientes internados na Unidade de Terapia Intensiva Pediátrica do Hospital de Clínicas da Universidade Federal de Uberlândia com infecções graves foram submetidos à busca ativa de imunodeficiências primárias (IDP).

Métodos: Estudo observacional retrospectivo realizado na Unidade de Terapia Intensiva Pediátrica. Incluíram-se pacientes com diagnóstico de qualquer infecção grave admitidos de janeiro de 2011 a janeiro de 2012. Verificou-se se os pacientes admitidos realizaram a investigação inicial para IDP com hemograma e dosagem de imunoglobulinas.

Resultados: No período estudado, 53 crianças foram internadas com infecções graves, sendo que apenas sete (13,2%) realizaram investigação inicial para IDP. Desses pacientes, 3/7 (42,8%) tinham alterações quantitativas dos níveis de imunoglobulina G (IgG), 1/7 (14,3%) apresentou diagnóstico de neutropenia cíclica e 1/7 (14,3%), plaquetopenia e diagnóstico de síndrome de Wiskott-Aldrich. Portanto, o diagnóstico de IDP foi confirmado em 5/7 (71,4%) dos pacientes.

Conclusões: A investigação de IDP em pacientes com infecções graves não tem sido realizada rotineiramente na Unidade de Terapia Intensiva Pediátrica. Nossos achados sugerem a necessidade de investigar as IDP nesse grupo de pacientes.

Palavras-chave: infecção; alergia e imunologia; criança; imunoglobulinas; terapia intensiva; pneumonia.

ABSTRACT

Objective: To analyze whether the patients with severe infections, admitted in the Pediatric Intensive Care Unit of the Hospital de Clínicas of the Universidade Federal de Uberlândia, underwent the active screening for primary immunodeficiencies (PID).

Methods: Retrospective study that assessed the data records of patients with any severe infections admitted in the Pediatric Intensive Care Unit, covering a period from January 2011 to January 2012, in order to confirm if they performed an initial investigation for PID with blood count and immunoglobulin dosage.

Results: In the studied period, 53 children were hospitalized with severe infections in the Pediatric Intensive Care Unit, and only in seven (13.2%) the initial investigation of PID was performed. Among these patients, 3/7 (42.8%) showed quantitative alterations in immunoglobulin G (IgG) levels, 1/7 (14.3%) had the diagnosis of cyclic neutropenia, and 1/7 (14.3%) presented thrombocytopenia and a final diagnosis of Wiskott-Aldrich syndrome. Therefore, the PID diagnosis was confirmed in 5/7 (71.4%) of the patients.

Conclusions: The investigation of PID in patients with severe infections has not been routinely performed in the Pediatric Intensive Care Unit. Our findings suggest the necessity of performing PID investigation in this group of patients.

Key-words: infection; allergy and immunology; child; immunoglobulins; intensive care; pneumonia.

Instituição: Hospital de Clínicas da Universidade Federal de Uberlândia (UFU), Uberlândia, MG, Brasil

¹Hospital de Clínicas da UFU, Uberlândia, MG, Brasil

²Departamento de Pediatria da UFU, Uberlândia, MG, Brasil

Endereço para correspondência:
Gesmar Rodrigues S. Segundo
Avenida Pará, 1.720
CEP 38400-902 – Uberlândia/MG
E-mail: gesmar@famed.ufu.br

Conflito de interesse: nada a declarar

Recebido em: 28/6/2013

Aprovado em: 10/9/2013

Introdução

As imunodeficiências primárias (IDP) são doenças consideradas raras isoladamente; porém, fazem um conjunto de mais de 200 diferentes alterações já descritas e uma prevalência estimada de 1:2.000 nascidos vivos⁽¹⁾. Em geral, as IDP são doenças monogênicas, de caráter hereditário, que acarretam alterações imunológicas e podem expressar maior suscetibilidade a determinados tipos de infecções, tumores ou doenças autoimunes^(1,2).

Os pacientes com IDP apresentam, em geral, infecções recorrentes e/ou mais graves que as habitualmente verificadas para cada faixa etária⁽³⁾. Em levantamentos anteriores da *Primary Immunodeficiency Foundation*, as infecções mais associadas ao diagnóstico posterior de IDP em pacientes nos Estados Unidos foram pneumonias, otites médias agudas, sinusites, traqueobronquites e diarreias agudas, que são comuns na infância⁽⁴⁾. Nesse sentido, a Fundação Jeffrey Modell, em conjunto com outras instituições americanas, formularam sinais de alerta que pudessem chamar a atenção para a necessidade de se investigar uma possível imunodeficiência nesse grupo de pacientes⁽⁵⁾.

No Brasil, esses sinais de alerta sofreram uma adaptação para a realidade local, em um esforço conjunto da Sociedade Brasileira de Pediatria e da Associação Brasileira de Alergia e Imunopatologia, com o surgimento do Grupo Brasileiro

Quadro 1 - Os Dez Sinais de Alerta para Imunodeficiência Primária na Criança adaptados para o Brasil

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 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 sugestivo de síndrome associada a imunodeficiência
10. História familiar de imunodeficiência

Fonte: Adaptado da Fundação Jeffrey Modell e da Cruz Vermelha Americana pela Sociedade Brasileira de Pediatria e Associação Brasileira de Alergia e Imunopatologia

de Imunodeficiência, que se tornou responsável por disseminar esses sinais de alerta no meio médico. Dentre os sinais de alerta (Quadro 1), encontra-se um episódio de infecção sistêmica grave (meningite, osteoartrite e sepsis)^(6,7).

O objetivo do presente estudo foi verificar se os pacientes com infecções graves, internados na Unidade de Terapia Intensiva Pediátrica do Hospital de Clínicas da Universidade Federal de Uberlândia, têm sido submetidos à busca ativa de IDP regularmente na internação ou no seguimento após a mesma.

Método

Estudo observacional e retrospectivo, realizado na Unidade de Terapia Intensiva Pediátrica (UTIP) do Hospital de Clínicas da Universidade Federal de Uberlândia em 2012. Incluíram-se os pacientes com diagnóstico de qualquer infecção grave admitidos na UTIP de janeiro de 2011 a janeiro de 2012, sendo excluídos aqueles com história inicial de internação por trauma ou por pós-operatório de outras causas. Os dados foram obtidos por meio do anuário de internações da própria UTIP e os prontuários foram analisados até o período da coleta de dados, que ocorreu de março a maio de 2012, ou seja, com no mínimo dois meses da data inicial da internação.

Os dados verificados no prontuário manual e digital dos pacientes compreendiam informações sobre idade, sexo, diagnóstico principal e diagnóstico secundário durante a internação, presença de patologias associadas, história de infecções pregressas, exames realizados na internação e posteriormente à internação. Dentro dos exames, considerou-se como investigação inicial para IDP a realização do hemograma e da dosagem de imunoglobulinas G, A e M em conjunto.

Utilizou-se amostra de conveniência, composta pela totalidade de pacientes que preencheram os critérios de inclusão no ano proposto para o estudo. Expressaram-se os resultados por meio de estatística descritiva. O estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Universidade Federal de Uberlândia.

Resultados

No período de janeiro de 2011 a janeiro de 2012, 53 crianças foram admitidas na UTIP envolvida no estudo com diagnóstico principal de alguma doença infecciosa grave. A média da idade foi de 4,3 anos (variação de 0,08 a 12 anos) e 26 (49%) eram do sexo masculino. Desse total, quatro (7,5%) pacientes foram a óbito durante a internação.

Os diagnósticos mais prevalentes associados à internação foram de pneumonia em 22 (41,5%), seguido de sepse/choque séptico em 16 (30,1%) e outros menos prevalentes (Tabela 1). Dezenove (35,8%) pacientes continham em seus prontuários história pregressa de infecções recorrentes como pneumonias, otites e sinusites (Tabela 1).

Dos 53 pacientes, apenas sete (13,2%) realizaram a triagem inicial para IDP por meio da associação da dosagem de imunoglobulina A (IgA), imunoglobulina G (IgG), imunoglobulina M (IgM) e imunoglobulina E (IgE). Um (14,3%) dos sete pacientes triados apresentava alterações nos neutrófilos, as quais confirmaram posteriormente o diagnóstico de neutropenia cíclica. Um (14,3%) apresentou plaquetopenia ($44.000/\text{mm}^3$) com plaquetimetria alterada e IgE elevado (1.760UI/mL) associado a um eczema generalizado de difícil controle, com diagnóstico de síndrome de Wiskott-Aldrich.

Tabela 1 - Características, diagnóstico à internação e infecções progressas em 53 pacientes com infecções graves atendidos na Unidade de Terapia Intensiva Pediátrica do Hospital de Clínicas da Universidade Federal de Uberlândia

	Pacientes
Idade (meses)*	36 (1–144)
Sexo masculino	26 (49,0%)
Óbitos durante internação	4 (7,5%)
História de infecções recorrentes	19 (35,8%)
Investigação imunológica com hemograma e dosagem de imunoglobulinas	7 (13,2%)
Normal	2 (28,5%)
Alterados	5 (71,5%)
Diagnóstico à internação	
Pneumonia	22 (41,5%)
Sepse/choque séptico	16 (30,1%)
Meningite/encefalite	7 (13,2%)
Infecções de pele	5 (9,4%)
Gastroenterites	3 (5,6%)
Miocardite/pericardite	2 (3,7%)
Abscessos	2 (3,7%)
Tipos de infecções recorrentes**	
Pneumonia	11 (57,9%)
Otite média aguda	4 (21,0%)
Sepse	4 (21,0%)
Gastroenterite	3 (15,8%)
Meningite	3 (15,8%)
Infecção urinária	2 (10,5%)
Infecções de pele	2 (10,5%)

*mediana (intervalo); **Descritas nos prontuários de 19 pacientes; os demais 34 prontuários não mencionavam infecções progressas

Outros três (42,8%) dos sete pacientes analisados apresentavam níveis reduzidos de IgG, sendo que, em um deles, os valores de IgA e IgM também encontravam-se reduzidos a níveis de agamaglobulinemia. Os dois pacientes com níveis baixos de IgG isoladamente tiveram diagnóstico de hipogamaglobulinemia transitória da infância e o paciente com déficit global de anticorpos é um dos quatro pacientes que foram a óbito durante a internação, não havendo a possibilidade de terminar a investigação. Os níveis dos anticorpos dos pacientes podem ser visualizados na Figura 1. Dos sete pacientes com investigação inicial, apenas dois (28,5%) apresentavam hemograma e dosagem de imunoglobulinas normais para a faixa etária.

Discussão

As infecções são as principais manifestações das IDP. Podem ocorrer de forma recorrente e, assim, o paciente apresenta um número muito maior de infecções que o habitualmente encontrado para sua faixa etária, ou podem ser mais graves, com risco acentuado à vida do paciente⁽⁸⁾. Os portadores de IDP podem ainda apresentar infecções causadas por patógenos não usuais⁽⁹⁾.

As infecções de maior gravidade nos pacientes com IDP ocorrem pelo déficit em combater os patógenos que se multiplicam de maneira acentuada e, muitas vezes, necessitam do uso de antibióticos em doses maiores e por maior tempo que o usual, para haver resposta clínica adequada⁽¹⁰⁾. No presente estudo, a infecção inicial mais prevalente responsável pela internação na UTI foi a pneumonia, dado equivalente a levantamentos sobre infecções em geral nas crianças com IDP⁽¹¹⁾. Outro dado interessante é que parte dos pacientes já tinha descrição no próprio prontuário médico de infecções repetitivas, que deveriam alertar sobre o diagnóstico de imunodeficiência primária.

Para melhorar o conhecimento médico sobre as IDP, desenvolveram-se os sinais de alerta na infância, que têm sido divulgados junto à classe médica por meio de palestras, cartões e cartazes, além do uso das mídias sociais, para chamar atenção quanto à necessidade de se realizar a investigação desses pacientes, cujo diagnóstico pode proporcionar um tratamento mais eficaz da doença, reduzindo o número de infecções e, conseqüentemente, a sua morbimortalidade⁽¹²⁾.

As UTIPs têm como parte de seu público-alvo os pacientes com infecções graves, justamente um dos sinais sugestivos de IDP e que indicam a investigação imunológica

nessas crianças. Apesar disso, em uma instituição de referência como a aqui apresentada, por ser um hospital terciário com demanda regional e ligado à área de ensino, a investigação dos pacientes não tem sido feita rotineiramente, conforme indicado pelo presente estudo.

Em um levantamento epidemiológico sobre as IDP na América Latina, publicado anteriormente, 53,2% das IDP registradas eram defeitos predominantes de anticorpos e 22,6% eram síndromes genéticas bem definidas que cursam com imunodeficiências⁽³⁾. No presente estudo, nos sete casos investigados, quatro tiveram a confirmação diagnóstica de IDP e outro apresentava baixos níveis de todas as classes de anticorpos, sendo altamente sugestivo de agamaglobulinemia, com distribuição compatível com o levantamento citado.

É importante ressaltar que mais de 70% dos pacientes avaliados foram diagnosticados por meio de exames simples, fornecidos pelo Sistema Único de Saúde e acessíveis à quase totalidade das instituições médicas, como os realizados neste estudo. A investigação imunológica em pacientes com IDP é individualizada, de acordo com os sinais e sintomas que apresentam, e deve ser realizada de forma escalonada, conforme os achados em cada indivíduo⁽²⁾. Sendo assim, mesmo que o hemograma e as imunoglobulinas tenham mostrado resultados normais nos dois outros pacientes investigados, não é possível excluir outras alterações humorais, como as do complemento ou o déficit qualitativo de anticorpos ou, ainda, alterações celulares, como as qualitativas de fagócitos ou linfócitos ou outras mais específicas. Tais pacientes devem ser encaminhados para uma avaliação mais aprofundada em centros de investigação em imunologia, para que possam ser investigados e seguidos adequadamente.

O presente estudo apresenta limitações por levantar dados retrospectivos, com análise dependente do preenchimento do prontuário de cada paciente. Uma coorte prospectiva multicêntrica apresentaria dados mais fidedignos sobre a real necessidade de investigação dessas crianças.

Pode-se concluir que, mesmo em uma UTIP de um hospital terciário que possui um centro de referência para diagnóstico e tratamento de IDP, a investigação de imunodeficiências nos pacientes portadores de infecções aéreas internados não tem sido realizada rotineiramente. Pelo número de pacientes com alterações dentre os investigados, é necessário desenvolver estratégias de educação médica continuada junto às equipes de terapia intensiva pediátrica, para que, nos pacientes com infecções graves, a investigação de IDP seja feita rotineiramente.

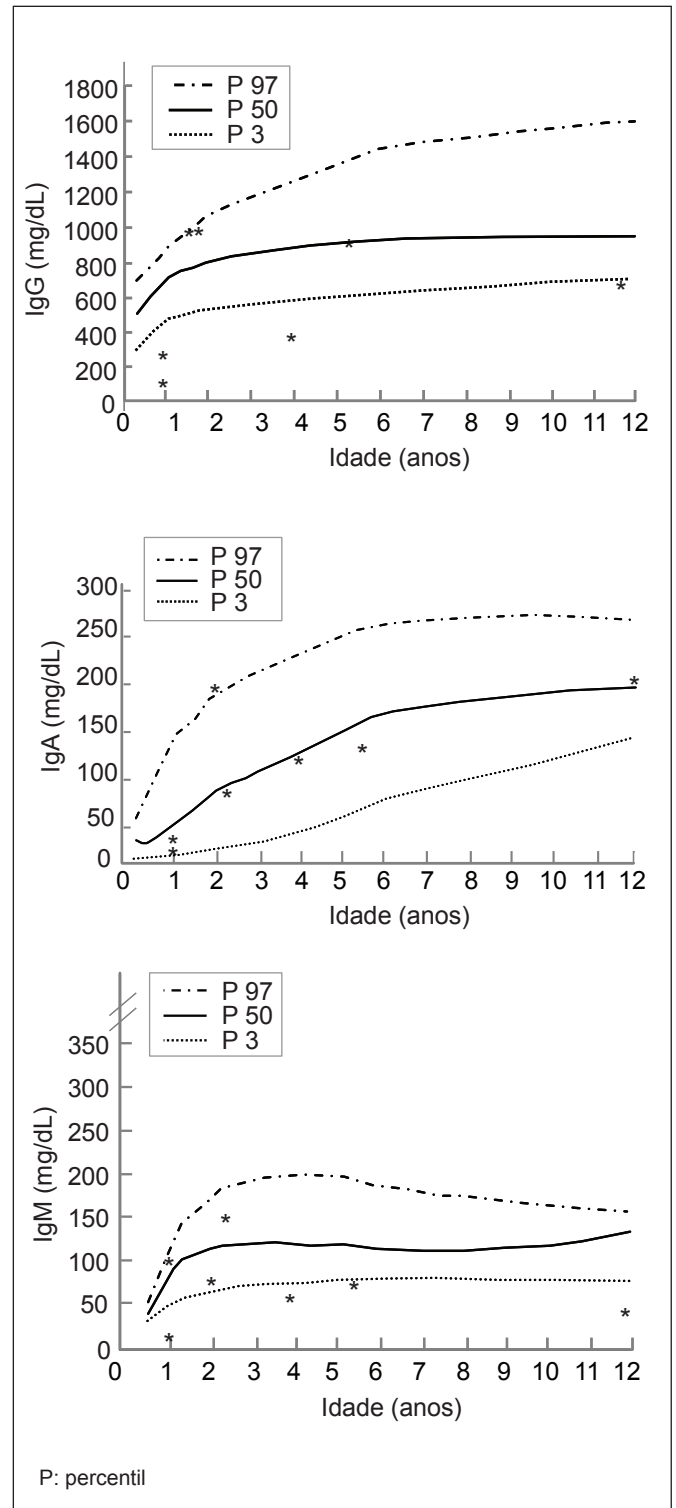


Figura 1 - Níveis de anticorpos das classes imunoglobulina G (IgG), imunoglobulina A (IgA) e imunoglobulina M (IgM) dos pacientes com infecções graves, internados na UTI pediátrica do Hospital de Clínicas da Universidade Federal de Uberlândia, que realizaram investigação inicial para imunodeficiências primárias. Curvas de referência de anticorpos das classes IgG, IgA e IgM na população brasileira proveniente de Fujimura⁽¹³⁾

Referências bibliográficas

1. Geha RS, Notarangelo LD, Casanova JL, Chapel H, Conley ME, Fischer A *et al*. Primary immunodeficiency diseases: an update from the International Union of Immunological Societies Primary Immunodeficiency Diseases Classification Committee. *J Allergy Clin Immunol* 2007;120:776-94.
2. Al-Herz W, Bousfiha A, Casanova JL, Chapel H, Puck JM, Roifman CM *et al*. Primary immunodeficiency diseases: an update on the classification from the international union of immunological societies expert committee for primary immunodeficiency. *Front Immunol* 2011;2:1-26.
3. Leiva LE, Zelazco M, Oleastro M, Carneiro-Sampaio M, Condino-Neto A, Costa-Carvalho BT *et al*. Primary immunodeficiency diseases in Latin America: the second report of the LAGID registry. *J Clin Immunol* 2007;27:101-8.
4. Immune Deficiency Foundation [homepage on the Internet]. Primary Immune Deficiency Diseases in America – The first national survey of patients and specialists. Immune Deficiency Foundation [cited 2013 Feb]. Available from: <http://primaryimmune.org/idf-publications/?aid=1262&pid=275&sa=1>
5. Primary Immunodeficiency Resource Center [homepage on the Internet]. New York: The Jeffrey Modell Foundation 10 Warning Signs for Primary Immunodeficiencies [cited 2013 Feb 01]. Available from: <http://www.info4pi.org/aboutPI/pdf/General10WarningSignsFINAL.pdf>
6. Segundo GR, Fernandes KP. Impaired polysaccharide responsiveness: case reports. *Rev Bras Alerg Immunopatol* 2009;32:194-8.
7. Imunopediatria [homepage on the Internet]. São Paulo. Os 10 sinais de alerta para imunodeficiências primárias modificados pela Sociedade Brasileira de Pediatria e Associação Brasileira de Alergia e Imunologia [cited 2013 Feb 01]. Available from: <http://www.imunopediatria.org.br/download/10sinais.pdf>
8. Conley ME, Notarangelo LD, Etzioni A. Diagnostic criteria for primary immunodeficiencies. Representing PAGID (Pan-American Group for Immunodeficiency) and ESID (European Society for Immunodeficiencies). *Clin Immunol* 1999;3:190-7.
9. Silva GB, Fernandes KP, Segundo GR. Common variable immunodeficiency and isosporiasis: first report case. *Rev Soc Bras Med Trop* 2012;45:768-9.
10. Buckley RH. Advances in the understanding and treatment of human severe combined immunodeficiency. *Immunol Res* 2000;22:237-51.
11. Buckley RH. Pulmonary complications of primary immunodeficiencies. *Paediatr Respir Rev* 2004;5 (Suppl A):S225-33.
12. Lindegren ML, Kobrynski L, Rasmussen SA, Moore CA, Grosse SD, Vanderford ML *et al*. Applying public health strategies to primary immunodeficiency diseases: a potential approach to genetic disorders. *MMWR Recomm Rep* 2004;53:1-29.
13. Fujimura MD. Níveis séricos das subclasses de imunoglobulina G em crianças normais e nefróticas [tese de doutorado]. São Paulo (SP): USP; 1990.