

CENTRO UNIVERSITARIO TIRADENTES – UNIT
CURSO BACHAREL EM BIOMEDICINA

LUCIANO GOMES DA SILVA

**A RELEVÂNCIA DO DIAGNÓSTICO DA IMUNODEFICIÊNCIA PRIMÁRIA EM
RECÉM-NASCIDO (RN): Uma Revisão de Literatura**

MACEIÓ – AL
2017

LUCIANO GOMES DA SILVA

**A RELEVÂNCIA DO DIAGNÓSTICO DA IMUNODEFICIÊNCIA PRIMÁRIA EM
RECÉM-NASCIDO (RN): Uma Revisão de Literatura**

Trabalho de Conclusão de Curso (TCC) apresentado na forma artigo ao Centro Universitário Tiradentes – UNIT como requisito parcial para obtenção do grau de Bacharel no curso de Biomedicina tendo como orientador o Prof. MSc. Wbiratan de Lima Souza e Co-Orientador o Prof. MSc. Carlos Vieira Andrade Júnior. Área de concentração: Imunologia

MACEIÓ – AL

2017

LUCIANO GOMES DA SILVA

**A RELEVÂNCIA DO DIAGNÓSTICO DA IMUNODEFICIÊNCIA PRIMÁRIA EM
RECÉM-NASCIDO (RN): Uma Revisão de Literatura**

Data de defesa: 16 de junho de 2017

Aprovado em: ____/____/____

BANCA EXAMINADORA

Profº Msc. Wbiratan de Lima Souza

Orientador

Profº. Msc. Carlos Vieira Andrade Júnior

Co-Orientador

Profº. MSc. Cristhiano Sibaldo de Almeida

Avaliador

Profª. Esp. Renata de Almeida Rocha Maria

Avaliadora

MACEIÓ – AL

2017

A RELEVÂNCIA DO DIAGNÓSTICO DA IMUNODEFICIÊNCIA PRIMÁRIA EM RECÉM-NASCIDO (RN): Uma Revisão de Literatura

THE RELEVANCE OF THE DIAGNOSIS OF PRIMARY IMMUNODEFICIENCY IN NEWBORN (RN): A Literature Review

Luciano Gomes da silva^{1/} Wbiratan de Lima Souza^{2/}Carlos Vieira Andrade Júnior³

RESUMO

As imunodeficiências primárias são um grupo de doenças geneticamente heterogêneas que afetam diferentes componentes da imunidade inata e adaptativa, onde mais de 120 genes já foram identificados, cujas anormalidades são responsáveis por aproximadamente 180 diferentes formas de imunodeficiências primárias. Essas doenças conduzem a uma diversidade de enfermidades, infecções e altas taxas de mortalidade em crianças acometidas. Este estudo teve como objetivo descrever a relevância do diagnóstico da imunodeficiência primária em recém-nascidos. Trata-se de uma revisão de literatura de caráter exploratório. Evidenciou-se neste estudo que as imunodeficiências primárias são consideradas um grupo de doenças heterogêneas que resultaram de defeitos hereditários no desenvolvimento, na maturação e na função normal de células do sistema imunológico; assim, tornando os indivíduos suscetíveis a infecções recorrentes, alergias, autoimunidade e doenças malignas. Uma vez que essas doenças são condições congênitas, geralmente com defeitos genéticos bem definidos e heranças mendelianas, as crianças são seus pacientes mais frequentes. Portanto, a inclusão da imunodeficiência primária no programa de triagem neonatal é uma medida de extrema importância para a detecção precoce da doença, permitindo assim o tratamento adequado e a minimização das sequelas e o encaminhamento para os transplantes de medula óssea, também poupa tempo e gastos desnecessários com exames de doenças com sintomatologia semelhantes, além de constituir um poderoso instrumento para o entendimento da organização do sistema imunológico.

Palavras-Chave: Imunodeficiência primária. Recém-nascido. Imunologia. Teste do pezinho.

ABSTRACT

Primary immunodeficiencies are a group of genetically heterogeneous diseases that affect different components of innate and adaptive immunity, where more than 120 genes have been identified, the abnormalities of which are responsible for approximately 180 different forms of primary immunodeficiencies. These diseases lead to a variety of illnesses, infections and high mortality rates in affected children. This study aimed to describe the relevance of the diagnosis of primary immunodeficiency in newborns. This is an exploratory literature review. It was evidenced in this study that the primary immunodeficiencies are considered a group

of heterogenous diseases that resulted from defects In the development, maturation and normal function of cells of the immune system; Thus making individuals susceptible to recurrent infections, allergies, autoimmunity, and malignancies. Since these diseases are congenital conditions, usually with well-defined genetic defects and Mendelian inheritances, children are their most frequent patients. Therefore, the inclusion of primary immunodeficiency in the neonatal screening program is an extremely important measure for the early detection of the disease, thus allowing adequate treatment and minimization of sequelae and referral for bone marrow transplants, also saves time and expense Unnecessary with examinations of diseases with similar symptomatology, besides being a powerful instrument for the understanding of the organization of the immune system.

KEYWORDS: Primary immunodeficiency. Newborn. Immunology. Foot test.

¹Graduando do Curso Bacharel em Biomedicina. E-mail: luciannogs3@gmail.com;

²Orientador, Enfermeiro, Mestre em Enfermagem – MPEA/UFF; Especialista em Emergência Geral (Modalidade Residência – UNCISAL); Especialista em Enfermagem do Trabalho – IBPEX; Especialista em Enfermagem Obstétrica – FIP; Especialista em Saúde Pública – CEAP; Especialista em Pediatria e Neonatologia – FIP; docente do UNIT, UFAL e UNCISAL; Tutor da Liga de Urgência e Emergência – UNCISAL; Enfermeiro assistencial da Unidade de Emergência Dr. Daniel Houly – UEDH Arapiraca/AL. E-mail: wbiratansouza@yahoo.com.br;

³Co-Orientador, Mestre Profissional Pesquisa em Saúde – CESMAC, docente do UNIT. E-mail: cvaj_@outlook.com.

1 INTRODUÇÃO

As doenças imunológicas primárias compreendem um grupo geneticamente heterogêneo de doenças raras que são geralmente causadas por defeitos genéticos ou defeitos de desenvolvimento do sistema imunológico. Esses distúrbios são amplamente estudados em imunologia e os resultados de tais estudos forneceram um panorama sobre o funcionamento do sistema imunológico e nas interações dentro deste sistema, bem como nas relações entre o hospedeiro e o agente patogênico (GUZMAN et al., 2007)

Historicamente quando foi descoberta a agamaglobulinemia congênita, da síndrome de Digeorge e da imunodeficiência combinada grave entre os anos de 1950 e 1960 foi uma grande descoberta para divisão da imunidade específica entre resposta mediada por anticorpos (humoral) e a resposta mediada por células (celular), isso 15 anos antes a descoberta de linfócitos T e B (ROXO JÚNIOR, 2009).

Entretanto, foi recentemente que foi enfatizada a importância dos defeitos na função das células *Natural Killer* (NK) e na sinalização de Receptores

semelhantes, no qual tornou-se o foco de atenção da imunodeficiência primária (ROXO JÚNIOR et al., 2009).

De acordo com o mesmo autor estas doenças são desafios constantes para os médicos que trabalham com serviços de atenção primária, em que as infecções recorrentes são razões bastante comuns para procurar atendimento médico. Isso reforça a observação de que o diagnóstico de imunodeficiência primária está atrasado, provavelmente porque a equipe de saúde pode apresentar deficiência de conhecimento sobre essas doenças, o que aumenta o risco de complicações e morte secundária por infecções e outras comorbidades. Além disso, muitos casos são incorretamente diagnosticados, resultando na adoção de medidas terapêuticas inadequadas.

A Sociedade Latino-americana de Imunodeficiência (LASID) apresentou dados estatísticos do registro de imunodeficiência primária referentes aos meses de julho à agosto de 2014, onde 30 instituições (hospitais e universidades) foram autorizadas a participar no registro de causa das imunodeficiências primárias (IDPs) do LASID. Esses registros revelaram que nessas 30 instituições existiram um total de 1198 casos de IDPs (LASID, 2014)

As IDPs podem ser didaticamente divididas em cinco grandes grupos, de acordo com a forma como a resposta imune é afetada, como se segue: imunodeficiência humoral ou deficiência de anticorpos; imunodeficiência celular ou imunodeficiência de células T; imunodeficiências combinadas, afetando a imunidade humoral e imunidade celular; distúrbios fagócitos; e deficiência do complemento (ROXO JÚNIOR, 2009).

Desde sua descoberta em 1950, como mencionando anteriormente, a imunodeficiência primária, vem crescendo em diversas variações de doenças que fazem um conjunto de mais de 200 diferentes alterações já descritas e uma prevalência estimada de 1:2.000 nascidos vivos (SUAVINHO et al., 2014).

É importante que as IDPs sejam diagnosticadas de forma precoce, visando um atendimento rápido e eficaz, capaz de evitar ou reduzir sequelas ainda na fase de recém-nascido (RN). Por isso, vale ressaltar que o Ministério da Saúde (MS) sempre preocupado com o diagnóstico precoce de doenças na população humana elaborou estratégias de detecção precoce de doenças, e no RN existe uma Triagem Neonatal muita conhecida e de extrema importância, conhecido em geral por Teste do Pezinho.

A Triagem Neonatal é um exame preventivo que identifica anomalias congênitas (que nascem com o bebê), com o objetivo de rastrear e detectar patologias na população com idade de 0 a 30 dias. As patologias identificadas pela triagem neonatal implicam em grandes prejuízos para a vida dos indivíduos afetados. Entretanto, seus danos podem ser reduzidos, ou até neutralizados, caso estes indivíduos recebam tratamento e acompanhamento adequados desde os primeiros meses de vida (BENINCASA et al., 2009).

Pensando nisso em 1990, o Estatuto da Criança e do Adolescente (Lei 8.069/1990) definiu a triagem neonatal como sendo uma atividade obrigatória e em 1992, através da portaria 22, o Ministério da Saúde (MS) reafirmou a obrigatoriedade da triagem neonatal (BRASIL, 2002).

Em 2001, foi criado o Programa Nacional de Triagem Neonatal (PNTN) através da Portaria 822, de 6 de junho, do Ministério da Saúde. Assim, observou-se a importância de uma maior atenção para o diagnóstico das IDPs de forma precoce, podendo ser utilizada como uma estratégia a inclusão dessas doenças no programa de triagem neonatal, dada ao seu crescimento e variação de suas anomalias e sua relevância no contexto das repercussões sociais.

A identificação com a temática surgiu a partir de uma pesquisa sobre doenças que acometem os recém-nascidos, no qual se evidenciou que as IDPs são doenças graves e muitas de efeitos letais. Por isso, seguindo as recomendações da Associação Brasileira de Imunodeficiência (ABRI), que informa que a falta de conhecimento por parte da equipe de saúde sobre exames específicos e a dificuldade em interpretá-los adequadamente, acaba dificultando o diagnóstico precoce.

A relevância desse estudo se faz, devido à falta de conhecimento da área de saúde sobre esse conjunto de doenças, que, apesar de ser considerada rara, porém é possível de ser diagnosticada precocemente e quando isso não ocorre, pode causar danos irreversíveis e letais.

Esse estudo justifica-se dado a importância de se diagnosticar a imunodeficiência primária e levar a conhecimento de toda a população e profissionais da área de saúde a gravidade dessa doença, pois, a demora no diagnóstico da doença faz com que a gravidade das infecções seja aumentada e as sequelas se tornem cada vez mais graves, colocando a qualidade e a vida do paciente em risco.

Assim, este estudo teve como objetivo descrever a relevância do diagnóstico da imunodeficiência primária em recém-nascidos.

2. FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA

2.1 HISTORICIDADE

Em 1950, a Imunodeficiência combinada grave foi relatada pela primeira vez por pesquisadores suíços. O relato compreendia crianças que sofreram infecções graves e / ou recorrentes devido à incapacidade intrínseca de produzir anticorpos ou de gerar linfócitos. Com o passar do tempo, O número de tais condições cresceu rapidamente para incluir também defeitos de imunidade inata, tais como doença granulomatosa crônica, neutropênia congênita e deficiência do complemento. Essas diferentes heranças encontradas na doença possibilitaram indicar uma variedade de causas genéticas para seu desenvolvimento. Atualmente, é sabido que as diversas formas de imunodeficiência combinada grave (SCID) são herdadas de forma autossômica recessiva ou de forma ligada ao cromossomo X (PFISTERER et al, 2014).

A agamaglobulinemia ligada ao X (XLA) foi à primeira descrita em 1952 pelo Dr. Ogden Bruton, esta doença às vezes chamada de Agamaglobulinemia de Bruton ou agamaglobulinemia congênita. A XLA é uma doença de imunodeficiência hereditária na qual os doentes não possuem a capacidade de produzir anticorpos (ROXO JÚNIOR, 2009).

Os anticorpos são produzidos por células especializadas no corpo, chamadas de plasmócitos. Os plasmócitos desenvolvem-se numa sequência ordenada de passos começando com células-tronco localizadas na medula óssea. As células-tronco dão origem a linfócitos imaturos, chamados pro-B-linfócitos. Pro-B-linfócitos se desenvolvem em células pré-B, que então dão origem a B-linfócitos. Cada linfócito B apresenta na superfície da sua célula uma pequena quantidade de imunoglobulina que é capaz de produzir. Esta imunoglobulina de superfície celular podem se ligar a substâncias estranhas, (um antígeno). Quando o linfócito B entra em contato com os seus antígenos, é desencadeada na célula plasmocitária uma produção de grandes quantidades desses anticorpos (IPOPI, 2008).

A maioria dos pacientes com XLA tem precursores de linfócitos B, mas muito poucos destes se tornam linfócitos B. Este é o defeito subjacente em XLA, à falha dos precursores de linfócitos B em células (IPOPI, 2008).

O tipo de imunodeficiência primária mais comum na população humana é a relacionada com a imunidade humoral (IH), correspondendo a cerca de 60% dos casos. A forma mais grave de imunodeficiência – a imunodeficiência combinada de linfócitos T (LT) e linfócitos B (LB), é a mais rara sendo encontrada em cerca de 17% dos casos de imunodeficiência primária. A incidência de casos de imunodeficiência de fagócitos é similar (12%) à de imunodeficiência combinada de LT e LB. Os restantes dos casos de imunodeficiências estão relacionados à redução na função de LT (7%), à produção de moléculas do sistema complemento (1%) e outras causas conhecidas ou não (2%) (BALESTIERI, 2006).

Devido a sua complexidade essas doenças representam constantes desafios para os médicos que atuam em serviços de atenção primária, onde infecções recorrentes são causas muito frequentes de procura por atendimento médico. Isso reforça a observação de que o diagnóstico das IDPs tem sido tardio, provavelmente pelo pouco conhecimento dos médicos em relação a essas doenças, o que aumenta o risco de complicações e de morte secundárias, como também de infecções e a outras comorbidades. Além disso, muitos casos têm sido diagnosticados de forma incorreta, resultando na adoção de medidas terapêuticas inapropriadas (ROXO JÚNIOR et al., 2009).

2.2 FISIOPATOLOGIA

Segundo Batalha e colaboradores, (2011) ao nascer, o sistema imunológico da criança encontra-se imaturo e o recém-nascido apresenta uma maior suscetibilidade para contrair infecções. Com o amadurecimento do sistema imunológico que funciona como uma maravilhosa colaboração entre células e proteínas que trabalham em conjunto para fornecer defesa e proteção contra agentes estranhos causadores de infecção, o número de infecções vai diminuindo, de forma que a partir dos 4 anos de idade o uso de antibióticos é bem mais restritos.

O mesmo autor relata que esse sistema que se divide em dois mecanismos de resistência conhecidas como imunidade inata e imunidade adaptativa. A resposta inata é a linha de defesa inicial contra os micro-organismos. É rápida, inespecífica e

limitada. Envolve as barreiras naturais (pele e mucosas), proteínas do complemento que promovem a opsonização de microrganismos extracelulares e três tipos de células: células fagocíticas (neutrófilos e macrófagos), células *Natural Killer* (NK) e células apresentadoras de antígeno.

A resposta adaptativa é mais tardia, específica e tem capacidade de memória. É mediada pelos linfócitos T (imunidade celular) e B (imunidade humoral). As células T atuam nas infecções por microrganismos intracelulares, enquanto as células B, produtoras de anticorpos, são importantes no controle da infecção por agentes extracelulares. Um defeito em qualquer um destes componentes do sistema imune resulta numa incapacidade para controlar a infecção, e por vezes, em fenómenos de imunodesregulação (BATALHA et al., 2011).

As imunodeficiências primárias são consideradas um grupo de doenças heterogêneas que resultaram de defeitos hereditários no desenvolvimento, na maturação e na função normal de células do sistema imunológico; assim, tornando os indivíduos suscetíveis a infecções recorrentes, alergias, autoimunidade e doenças malignas. Uma vez que essas doenças são condições congênitas, geralmente com defeitos genéticos bem definidos e heranças mendelianas, as crianças são seus pacientes mais frequentes (RUGGERO et al., 2016).

Essas anomalias genéticas e heterogêneas das IDPs envolvem distúrbios de vários setores do sistema imunológico ou defeitos em uma única proteína produzida por uma linhagem celular específica. Esses defeitos gênicos podem afetar enzimas, proteínas estruturais, moléculas de transdução de sinais ou proteínas de reparo do ácido desoxirribonucleico (DNA) (ROXO JÚNIOR et al., 2009).

Roxo Júnior (2009) afirma que, as IDPs ocorram em 1 a cada 2.000 nascimentos, devendo ser encarada como qualquer outra doença diagnosticada na rotina ambulatorial.

2.3 DIAGNÓSTICO

As infecções de repetição é o principal motivo de investigações de IDPs. Essa elevada predisposição apresenta-se em uma ou mais dimensões clínicas das infecções, como virulência dos patógenos, sítio de infecção (localizado e generalizado), gravidade (grau de lesão tecidual), persistência ou resistência

terapêutica e frequência de recaídas ou de reinfecções (ROXO JÚNIOR et al., 2009).

Pensando na dificuldade de diagnósticos dessas anomalias e a falta de conhecimento pela área médica pela complexidade que se apresentam e pela semelhança com outras doenças a Jeffrey Modell Foundation e a Cruz Vermelha Norte – Americana lançaram os dez sinais de alerta para imunodeficiência primária que apontam quando se deve investigar as imunodeficiências primárias, que são: oito ou mais novas otites no período de um ano, abscessos cutâneos recorrentes profundos ou em órgãos, duas ou mais sinusites no período de um ano, *monilíase* oral persistente ou cutânea em maiores de um ano de idade, antibioticoterapia por dois ou mais meses com pouca eficácia, necessidade de antibiótico endovenoso para eliminar infecções, duas ou mais pneumonias no período de um ano, duas ou mais infecções invasivas (sepse, meningite, osteomielite, celulite), insuficiência de crescimento pômbero-estatural normal com alimentação adequada para idade e história familiar de imunodeficiência (BRAGANÇA, 2016).

De acordo com o Ministério da Saúde (MS), na consulta pública Nº 22, de 10 de maio de 2010 as IDPs, a predominância de defeitos de anticorpos, as manifestações clínicas, caracterizadas especialmente por processos infecciosos de repetição de vias aéreas superiores, são, na maioria das vezes, de leve a moderada intensidade, com esporádicos casos de maior gravidade ou óbito em idade precoce. Com relação às infecções, estas costumam incidir geralmente após o 7º mês de vida, devido à perda da proteção inicial decorrente dos anticorpos maternos recebidos durante o último trimestre da gestação a IgG (Imunoglobulina G) é o único tipo de imunoglobulina que cruza a barreira transplacentária). As infecções são *Haemophilus influenzae* tipo b ou *Staphylococcus aureus* e *Neisseria meningitidis*. Nos casos de Imunodeficiência grave combinada (SCID), os sintomas costumam iniciar em idade mais precoce, geralmente antes do 6º mês de vida, com infecções virais, bacterianas, fúngicas e por protozoários.

Assim embora a suspeita de uma IDPs seja baseada em dados clínicos, o diagnóstico definitivo depende da realização de exames complementares, dosagem de imunoglobulinas (soro): IgG total, IgA, IgM, IgE, avaliação da função das células B (síntese ativa de anticorpos ou resposta humoral a antígenos específicos). Desta forma a titulação das isohemaglutininas anti-A e anti-B (neste caso, também é necessária a determinação prévia da tipagem ABO do paciente, uma vez que

indivíduos AB não desenvolvem isohemaglutininas anti-A e anti-B, devendo ser avaliados, portanto, por meio da avaliação da função das células B), ou, a titulação dos anticorpos pós-vacinais (anti-tétano ou antidifteria ou anti-rubéola ou anti-hepatite B ou anti-sarampo), caso o indivíduo tenha sido vacinado (BRASIL, 2011).

No artigo *Imunodeficiências primárias – Revisão da fisiopatologia, classificação, abordagem diagnóstica e terapêutica*, os autores descrevem em 3 quadros de exames físicos que podem levar a suspeitar de uma possível IDP, exames complementares de primeira linha onde o quadro 1, descreve os principais sintomas e sinais de alarme no diagnóstico de imunodeficiência primária, quadro 2, descreve exames complementares de diagnóstico de primeira linha na suspeita de imunodeficiências primárias, quadro 3 descreve exames complementares de diagnóstico de segunda linha na suspeita de imunodeficiências primárias (BATALHA et al., 2011).

Quadro 1: principais sintomas e sinais de alarme no diagnóstico de imunodeficiência primária

EXAMES FISICOS	EXEMPLO PATOLOGIA ASSOCIADA
Facies dismórfico	Síndrome de DiGeorge; Síndrome de Hiper IgE
Alterações dentárias (esmalte e implantação)	NEMO, Síndrome de Hiper IgE
Albinismo parcial	Síndrome de Chediak-Higashi, Síndrome de Griscelli
Eritrodermia	SCID – Síndrome de Omenn, IPEX
Eczema grave	Síndrome de Wiskott-Aldrich, Síndrome de Hiper IgE
Abcessos cutâneos; atraso na cicatrização	Defeitos da fagocitose
Telangiectasias oculares e ataxia	Ataxia-telangiectasia
Discrasia hemorrágica	Síndrome de Wiskott-Aldrich
Molusco contagioso generalizado	SCID (défice de células T)
Candidíase mucocutânea	SCID (défice de células T)
Estomatite	Defeitos da fagocitose
Aftas orais/genitais	Defeitos da fagocitose

Onfalite	Defeitos da fagocitose
Rash LES-Like	Defeito do complemento (C1-C3)
Ausência do tecido linfoide	Síndrome de DiGeorge; SCID (défice de células T), Agamaglobulinémia
Linfadenopatias e organomegalias	Défice de anticorpos (Disfunção de células B – ICV), Defeito da fagocitose (DGC)
Sopro cardíaco	Síndrome de DiGeorge
Sinais de doença pulmonar crônica (hipocratismo digital, alterações na auscultação pulmonar)	Defeitos da fagocitose (DGC), Défice de anticorpos (Disfunção de células B)
Síndrome dermatomiosite – like	Défice de anticorpos (Disfunção de células B – Agamaglobulinémia)
Artrite	Défice de anticorpos (Disfunção de células B – Agamaglobulinémia); defeito do complemento

FONTE: (adaptado de E. de Vries et al, Eur J Pediatr; Monica Woroniecka et al, Pediatr Clin North Am, E. de Vries et al, Clin Exp Immun.

Quadro 2: exames complementares de diagnóstico de primeira linha na suspeita de imunodeficiências primárias

EXAMES AUXILIARES DE DIAGNOSTICO DE PRIMEIRA LINHA	NOTAS
1. Hemograma com contagem diferencial das Células	• Linfopenia: pode orientar para um défice combinado (formas T-B+ podem ter número total de linfócitos preservado) • Alteração do número dos neutrófilos nos defeitos da fagocitose • Trombocitopenia/anemia, em doenças autoimunes; Síndrome Wiskott-Aldrich
2. Doseamento das Imunoglobulinas (Igs) (IgA, IgM, IgG)	• Até aos 4-6 meses de vida refletem a passagem transplacentária de Igs. Utilidade após os 4 meses de idade no diagnóstico dos défices combinados ou humorais puros. • Considerar hipogamaglobulinémia fisiológica de infância entre os 3-7 meses. Valorizar défice de IgA apenas em crianças > 4 anos.
3. IgE total	• Aumentado no Síndrome de Hiper-IgE
4. Subclasses de IgG	• Sem indicação em crianças < 18 meses

5. Anticorpos específicos	• Isohemaglutininas: IgM anti-A ou B (exceto se grupo de sangue AB). (presentes à nascença) • Títulos de anticorpos contra antígenos proteicos (anti-toxóide tetânico ou diftérico): dependem da interação entre células T e B; avaliam produção de IgG1; resposta precoce nos primeiros meses de vida. • Títulos de anticorpos contra antígenos polissacarídeos (anti-PCP): avalia produção de IgG2; resposta ausente até aos 2 anos de idade. [se níveis diminuídos, vacinar e repetir níveis 4 semanas após]
6. Radiografia de tórax	• Avaliar presença de tecido tímico nas crianças pequenas; e bronquiectasias ou pneumatocelos.

FONTE: (adaptado de E. de Vries et al, Eur J Pediatr); Monica Woroniecka et al, Pediatr Clin North Am E. de Vries et al, Clin Exp Immun

Quadro 3: exames complementares de diagnóstico de segunda linha na suspeita de imunodeficiências primárias

EXAMES AUXILIARES DE DIAGNÓSTICO DE SEGUNDA LINHA	NOTAS
1. Fenotipagem linfocitária	Técnica de citometria de fluxo que permite quantificar os diferentes tipos de linfócitos existentes no sangue periférico. Devem ser interpretados em número absoluto de acordo com a idade da criança. As moléculas expressas na sua superfície CD– Cluster of Differentiation – são usadas para identificar as populações celulares: • CD3+ (Linfócitos T) • CD3+/CD4+ (LT helper) • CD3+/CD8+ (LT citotóxicos) • CD3+/HLA-DR+ (LT ativados) • CD3+/ CD4-CD8- (Células T “duplamente negativas”) • CD19+ ou CD20+ (Linfócitos B) • CD3-/CD16+ e/ou CD56+ (Células NK)
2. Estudo funcional dos linfócitos T	Avaliação da resposta proliferativa linfocitária após estimulação com mitógenos (inespecíficos: PMA (phorbol-1-myristate-13-acetato), ionomicina ou fitohemaglutinina (PHA)), antígenos (estimulação específica, permite uma

	avaliação mais selectiva) ou células alogénicas.
3. Estudo da fagocitose	• Estudo da quimiotaxia dos neutrófilos (expressão de CD11/CD18) • Estudo da fagocitose após estimulação com E.coli opsonizada • Estudo da capacidade oxidativa dos neutrófilos: - teste da redução com “nitroblue” (NBT) - teste da dihidrorodamina após estimulação com PMA, E.coli ou mieloperoxidase (citometria de fluxo)
4. Estudo do complemento	• Doseamento de CH50: rastreio de um defeito na via clássica do complemento. Se alterado confirmar pela quantificação dos diversos componentes desta via. • Doseamento de AH50: rastreio de um defeito na via alterna Se alterado confirmar pela quantificação dos diversos componentes desta via.

FONTE: (adaptado de E. de Vries et al, Eur J; Monica Woroniecka et al, Pediatr Clin North Am; E. de Vries et al, Clin Exp Immun.

A importância dos exames de segunda linha é de suma importância mesmo quando os exames de primeira linha possam apresentar normalidade diante de casos suspeitos de IDPs, diversos aspectos podem condicionar os resultados obtidos como: (medicação com corticoides ou outros imunossupressores, infecção aguda, incorreto acondicionamento da amostra, etc.) e devem ser valorizados os dez sinais de alerta para imunodeficiência primária e descartar toda e qualquer possibilidade de IDPs, dado a gravidade da doença (BATALHA et al., 2011).

Nos Estados Unidos da América, foi desenvolvido um programa de triagem neonatal para imunodeficiência de células T, o que levou a descoberta da quantificação do número de círculos excisados de células T (TREC).

Através da quantificação do número de círculos excisados de células T (TREC) é possível identificar o espectro mais grave de doenças relacionadas à imunodeficiência primária antes que os primeiros sintomas apareçam. O TREC nos Estados Unidos é um teste de triagem neonatal, onde é feito junto com o teste do pezinho. Aproveitando a coleta normal de sangue para a triagem neonatal é possível determinar a presença ou a ausência de linfócitos T. Com isso, conseguimos determinar se as células do sistema imunológico estão se desenvolvendo bem nas crianças. Esse exame pode ser feito até o primeiro ano de vida e pode detectar até

30 doenças que fazem parte do espectro da imunodeficiência primária. Ele é recomendado quando a criança apresenta infecções de repetição ou problemas de desenvolvimento e crescimento (KANEGAE et al., 2016).

Hoje os recentes avanços em diagnósticos genéticos e molecular têm ajudado a identificação precoce e com isso a um tratamento mais eficaz, esses novos métodos e meios de identificação das (IDPs), que já são utilizados na triagem neonatal de outros países como é o caso dos Estados Unidos da América (EUA) que incorporaram os exames como o TREC, por exemplo, tem apresentado retorno de custo/benefício para seus sistemas de saúde (KANEGAE et al., 2016).

Evidenciam então que a orientação para uma consulta de especialidade é fundamental em todos os casos em que surjam alterações nos exames de rastreio ou resultados duvidosos, sendo que um dos eixos fundamentais para a atenção às imunodeficiências primárias é o diagnóstico e acesso a exames.

Assim, é necessário o reconhecimento da importância do diagnóstico precoce e acesso a exames. A triagem neonatal, conhecido como teste do pezinho, deve ser incorporada como uma ferramenta para diagnóstico precoce das imunodeficiências combinadas grave. Países que incorporaram os exames como a quantificação do número de círculos cortados de receptores de células (TREC), por exemplo, tem apresentado retorno de custo/benefício para seus sistemas de saúde (KANEGAE et al., 2016).

2.4 TRIAGEM NEONATAL

Leão (2008) relata que a Triagem Neonatal (TN), também conhecida como “Teste do Pezinho” (TP), constitui importante estratégia para o rastreamento de doenças metabólicas, genéticas e infecciosas, sendo realizado por meio de um exame laboratorial que analisa gotas de sangue, colhidas do calcanhar de crianças no período neonatal. A triagem neonatal funciona como uma separação, em que através dela, os recém-nascidos são separados nos que podem ter uma doença e dos que não devem possuí-la e funciona com um sistema de cinco etapas, habitualmente organizado e conduzido pelo sistema público de saúde, que tem as condições e a autoridade necessárias à execução da triagem universal.

O mesmo autor cita que na primeira etapa que é triagem universal, ou seja, que todos os recém-nascidos sejam triados e os obstetras e pediatras informe aos pais da importância desse exame. Na segunda etapa conhecida como busca ativa, é o acompanhamento do resultado e a localização do recém-nascido e de sua família principalmente se o resultado acusar alguma anomalia, nesses casos o tempo para tratamento é crucial para evitar e/ou minimizar sequelas ou até mesmo a morte.

A terceira etapa é a realização dos testes diagnósticos, que variam de acordo com a doença e que, frequentemente, requerem laboratórios especializados. Nesta etapa, diferenciam-se os resultados positivos dos falsos-positivos. A quarta etapa é o tratamento, que muitas vezes é por toda a vida. O acompanhamento por equipes multidisciplinares é necessário em grande parte das doenças, em conjunto com o atendimento regular feito pelo pediatra de referência, que tem maiores oportunidades de contato com a família e o paciente. A quinta etapa é a avaliação periódica de todas as etapas e componentes do sistema: validação dos testes utilizados, verificação da eficiência da busca ativa e intervenção, verificação do benefício para o paciente, a família e a sociedade (LEÃO, 2008).

A portaria Nº 822, de 06 de junho de 2001 do Ministério da Saúde estabelece a obrigatoriedade de que os hospitais e demais estabelecimentos de atenção à saúde de gestantes, públicos e particulares, procedam a exames visando o diagnóstico e terapêutica de anormalidades no metabolismo do recém-nascido, bem como prestar orientação aos pais. Esta portaria regulamentou a triagem neonatal da fenilcetonúria, do hipotireoidismo congênito, das doenças falciformes e outras hemoglobinopatias, bem como da fibrose cística, em todo território nacional e objetiva atingir 100% de cobertura dos recém-nascidos vivos (BRASIL, 2001).

Atualmente o exame continua sendo realizado entre o terceiro e o quinto dia de vida do bebê, onde coletado o sangue do pé da criança, por isso o nome do exame. O teste foi ampliado para identificar seis doenças: fenilcetonúria, hipotireoidismo congênito, doença falciforme, fibrose cística, deficiência de biotinidase e hiperplasia adrenal congênita (BENINCASA et al., 2009).

3 METODOLOGIA

Este estudo trata-se de uma revisão de literatura de caráter exploratório.

O levantamento bibliográfico foi desenvolvido a partir de materiais já analisados e publicados por meios escritos e eletrônicos, como livros, artigos científicos e páginas de websites, segundo modelo de Gil (2007).

Para esta revisão foram utilizados como meios de consultas, artigos científicos da base de dados virtuais: PubMed (Public Medline), MEDLINE (Sistema Online de Busca e Análise de Literatura Médica), SciElo (Scientific Eletronic Library Online), LILACS (Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde), via portal BVS (Biblioteca Virtual em Saúde), bem como revistas científicas e consultas complementares ao acervo da biblioteca central do Centro Universitário Tiradentes (UNIT- AL).

Utilizaram-se como palavras chave os termos: “imunodeficiência primária”, “recém-nascido”, “imunologia”, “teste do pezinho”, termo teste do pezinho é uma palavra chave altamente relevante para o assunto em discussão. Por isso as palavras chave foram cruzadas da seguinte forma: “imunologia” AND “imunodeficiência primária”, “recém-nascido” AND “Imunologia” e “imunodeficiência primaria” AND “teste do pezinho”, “recém-nascido” AND “imunodeficiência primária”.

No intuito de reunir todas as informações e avanços na descoberta destas anomalias genéticas com evidências que facilitem a triagem e o direcionamento de exames específicos que determinem o diagnóstico, adotou-se como critério de inclusão artigos na língua portuguesa publicados entre 2006 e 2016, na qual estivessem presentes maiores informações sobre a complexidade dessas disfunções genéticas e as consequências de um diagnóstico tardio e que podem levar um paciente a sérios danos e até a óbito. Excluindo-se artigos incompletos com títulos que não estavam diretamente relacionados ao tema da pesquisa e/ou que não continham dados relevantes relacionados ao objeto de estudo e não estavam na faixa de ano indicado.

No LILACS, a busca resultou em 14 publicações, sendo 12 artigos não contribuíam com os objetivos do estudo. No SciElo, a busca resultou em 65 referências, sendo que 62 não contribuía para pesquisa. No banco de dados MEDLINE, a busca resultou em 370 publicações sendo que 366 estavam em línguas estrangeiras sem publicações traduzidas. No PubMed, foram encontrados 129 artigos sendo que 126 estavam em língua estrangeira sem publicações traduzidas.

Assim, no geral foram encontradas 578 publicações e foram excluídas 566, sendo a amostra constituída de 12 artigos, no entanto, para atender o objetivo do

estudo usamos mais 09 publicações, envolvendo livros e portarias, totalizando 21 referências.

4 DISCUSSÃO

Apesar de todos os esforços que tem sido realizado para melhorar o diagnóstico das IDPs e quantidade significativa de material educativo tem que sido publicada em revistas científicas assim como tem sido disponibilizado em websites específicos dentro e fora do Brasil.

A maior parte deste material tem como foco o médico generalista que é o primeiro a se deparar com esses pacientes e precisa reconhecê-los e, em seguida, encaminhá-los a um especialista ou serviço especializado que confirmará ou não esse diagnóstico, assim como instituirá o tratamento adequado. O reconhecimento de novas IDPs na última década tem levado ao aumento da demanda do generalista e do especialista por conhecimentos nesta área. Além disso, testes cada vez mais específicos na maioria das vezes não disponíveis em muitos centros de referência ou mesmo laboratórios privados que contribuem para a dificuldade diagnóstica.

Segundo Costa Carvalho (2011), um numero relevante de especialistas nunca diagnosticou ou tratou IDPs como à Agamaglobulinemia ligada ao cromossomo X (XLA), a Doença granulomatosa crônica (DCG) e a Imunodeficiência grave combinada (SCID), doenças essas que necessitam diagnóstico precoce para redução de sua morbimortalidade, ainda muito elevada nos não diagnosticados. Essas doenças não são consideradas novas IDPs e deveriam ser familiares para o especialista. A deficiência de IgA (imunoglobulina A), ocorre numa proporção de 1:50 asmáticos graves em nosso meio sendo uma doença frequente e de fácil diagnóstico ao alergista

A triagem neonatal no Brasil começou a ser discutida nos anos de 1990 através do estatuto da infância e adolescência e da portaria GM/MS de nº 22 de 15 janeiro de 1992, onde foram definidas as doenças que fariam parte desse processo; a fenilcetonúria, o hipotireoidismo congênito foram apontadas como patologias a serem triadas em recém-nascido, e a partir da portaria MS nº 822 de junho de 2001 que instituiu o (PNTN), percebeu-se que alguns paradigmas em relação ao programa de rastreamento neonatal ainda necessitam de ampla discussão e divulgação.

Vê-se que com todas as publicações e informativos sobre as IDPs ainda existe uma grande desinformação por parte da área médica, talvez pela timidez da campanha, por ser justamente uma doença de difícil identificação, por ser considerada uma doença rara. Os casos mais graves e com maior urgência atingem os recém-nascidos e por sua não identificação levam a óbito e o mais preocupante, muitos desses casos que levaram a óbito e podem não terem sido reconhecidos como uma das anormalidades das IDPs pela semelhança com outras doenças como é o caso da Imunodeficiência Combinada Grave (SCID), Síndrome DiGeoger, Síndrome de Omenn e tantas outras que tem suas manifestações nos primeiros meses de vida do Recém-nascidos e confundem o diagnostico com sua sintomatologia como exemplo abaixo: de Daniela Nardi.

“Lactente, sexo feminino, 68 dias, nascida de parto cesariana, G1P1A0, Apgar 9 e 10, 4,2kg, consangüinidade ausente. Desde o nascimento, paciente com eritrodermia esfoliativa em todo corpo, edema, com descamação fina e lamelar sendo feita hipótese diagnóstica de estafilococcia. Após avaliação da dermatologia foi aventada hipótese diagnóstica de dermatite seborréica, sendo prescritos vaselina e dexametasona tópicos e prednisolona, com melhora parcial. Após suspensão do corticóide, foi internada novamente devido pústulas em face e couro cabeludo. Paciente com alopecia, hepatoesplenomegalia, linfadenomegalia generalizada. Exames laboratoriais com hipoalbuminemia, eosinofilia, anemia, plaquetopenia. Paciente com hiper IgE e hiper IgM. Feita avaliação pela genética, lactente com provável síndrome de Omenn. Paciente evoluiu com tosse e picos subfebris, iniciando meropenem. Apresentou desconforto respiratório e foi submetida a ventilação mecânica, sendo aspirada grande quantidade de secreção sanguinolenta pelo tubo traqueal, paciente com alterações nas provas de coagulação (INR 3,37), sendo necessárias transfusões e vitamina K. Apesar do tratamento com reposição de imunoglobulinas, corticóide, antibióticos, paciente evoluiu para óbito com 74 dias de vida, sem ter tido condições de realizar transplante [de medula óssea]” (NARDI et al., 2017).

Hoje na literatura e no meio médico e em muitos artigos e website já estão orientando como identificar sinais que levem a desconfiar do que seria uma IDPs, deixando clara a importância que a imunodeficiência primária precisar ser incluída na Triagem Neonatal.

Fica claro que as IDPs estão incluídas na clausula da portaria nº 822 de 06 de junho de 2001 Ministério da Saúde, quando diz: *“Considerando a necessidade de definir e ampliar a gama de doenças congênitas a serem, prioritariamente, incluídas na Triagem Neonatal no País e que isso seja feito dentro de rigorosos critérios*

técnicos que levem em conta, entre outros aspectos, a sua frequência na população, possibilidade de tratamento e benefícios gerados à saúde pública”.

Como comentado anteriormente a Sociedade Latino-americana de Imunodeficiência (LASID) apresentou um registro que entre os meses de julho a agosto de 2014 foram apresentados 1198 casos, que foram verificados 30 instituições na América Latina, esse foram os casos identificados e todos os outros que passaram despercebido, e os casos letais logo nos primeiros meses de vida que foram associados a algum outro tipo de doença (LASID, 2014)

As SCID, uma das doenças mais fatais em recém-nascidos com defeitos tanto na imunidade humoral como na imunidade celular, de difícil identificação, pois, apresentam sintomas similares a outras doenças e que se apresentam entre o segundo e o terceiro mês de vida e com complicações infecciosas oportunistas, e com sinais clínicos inespecíficos incluem infecções do trato respiratório, candidíase mucocutânea resistente à terapia tópica, dermatite eczematosa e infecções bacterianas locais e sistêmicas (otite, mastoidite, rinite purulenta e conjuntivite, doença séptica, meningite, artrite e abscessos locais). Muitas vezes, o primeiro sinal é a reação à vacina de Bacillus Calmette-Guérin (BCG), que pode se apresentar como uma reação localizada ou disseminada. As infecções graves e de repetição levam ao crescimento inadequado. Além disso, parasitas intracelulares (*Listeria*, *Legionella*), assim como vírus (Epstein-Barr e citomegalovírus), podem causar complicações fatais (KANEGAE et al., 2016).

Nos Estados Unidos da América, onde a imunodeficiência primária (IDPs) já são incluídas no programa de triagem neonatal, pesquisadores desenvolveram exames específicos para o diagnóstico de SCID, que seria por meio da quantificação dos TRECs (são pequenos pedaços circulares de DNA formados durante o processamento tímico normal, quando ocorre o rearranjo dos genes do receptor de célula T. Como não se reproduzem durante a divisão celular, funcionam como marcadores para o número de células T) exame feito por proteína C reativa (PCR) e através da detecção da deleção 22q11.2 e síndrome DiGeorge (SDG) já aprovado teste do pezinho constituiria um ganho muito grande para a sociedade, uma vez que essas patologias possuem urgência no diagnóstico e apresentam uma frequência relevante, assim como as outras avaliadas por esse exame. O acréscimo da investigação de SCID e de SDG ao Teste do Pezinho seguiria um conceito de

ampliação que ocorre nos últimos anos, em que o teste inicial para diagnóstico de três doenças evoluiu para mais de 50 enfermidades (KANEAE et al., 2016).

5 CONCLUSÃO

A imunodeficiência primária em sua maioria é considerada rara e geneticamente determinada, e de difícil identificação, sendo predominante em crianças, manifestando-se, frequentemente, logo após o nascimento, enquanto outras são detectadas mais comumente na vida adulta. Quanto à intensidade, estas desordens podem ser apresentadas de forma leve ou até mesmo fatais.

A inclusão do diagnóstico da imunodeficiência primária no programa de triagem neonatal é uma medida de extrema importância para a detecção precoce da doença, permitindo assim o tratamento adequado e a minimização das sequelas e o encaminhamento para os transplantes de medula óssea, também poupa tempo e gastos desnecessários com exames de doenças com sintomatologia semelhantes, além de constituir um poderoso instrumento para o entendimento da organização do sistema imunológico, a proximidade da área médica e o conhecimento, o desenvolvimento, aperfeiçoamento, a partir de cada caso diagnosticado levando aos profissionais de saúde a uma identificação em casos semelhantes e assim potencialização de métodos diagnósticos e terapêuticos destas desordens genéticas.

REFERÊNCIAS

BALESTIERI, F. M. P. **Imunologia**/ Filomena Maria Perrella Balestieri.- Barueri, SP: Monole, 2006.

BATALHA, S.; RUSSO, T.; ALMAIDA, M.; MARQUES, F.; SOFIA, H.; QUEIRÓS, G.; SALVADOR, M.; CORDEIRO, AI. **Imunodeficiências primárias – Revisão da fisiopatologia, classificação, abordagem diagnóstica e terapêutica**. SAÚDE INFANTIL DEZEMBRO, 2011.

BENINCASA, O; OLIVEIRA, C. B.; ZANONI, H.; AUGUSTO, S.O.L.; MARTINS, C. Triagem Neonatal: a percepção teórica da equipe de enfermagem da Unidade de Terapia Intensiva Neonatal, **Rev Inst Ciênc Saúde** 2009; DISPONIVEL EM: < <http://files.bvs.br/upload/S/0104-1894/2009/v27n2/a002.pdf>> ACESSADO EM: 16.04.2017

BRAGANÇA, F. C. R. **Infecções de repetição na criança e os 10 sinais de alerta para imunodeficiência primária**. 2016.

BRASIL, M. S. **Portaria GM/MS nº 822 de 06-06-2001**. 2001. DISPONIVEL: http://bvsms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/gm/2001/prt0822_06_06_2001.html. ACESSADO EM: 07.03.2017

BRASIL. **Estatuto da criança e do adolescente: Lei federal nº 8069, de 13 de julho de 1990**. Rio de Janeiro: Imprensa Oficial, 2002.

COSTA-CARVALHO, B. T.; SANO, F.; ROSARIO, N. A., CONDINO-NETO A.; SOLÉ D. Imunodeficiências primárias na prática clínica do especialista em alergia e imunologia clínica do Brasil. **Rev. bras. alerg. imunopatol.** – Vol. 34. Nº 6, 2011.

DE VRIES, E.; DRIESSEN, G.; Educational paper; primary immunodeficiencies in children: diagnostic challenge. **Eur J Pediatr**. 2011;170:169-177.

ERRANTE, P. R.; PERAZZIO, S. F.; FRAZÃO, J. B.; SILVA, N. P.; ANDRADE, L. E. C. Associação de imunodeficiência primária com lúpus eritematoso sistêmico: revisão da literatura e as lições aprendidas pela Divisão de Reumatologia de um hospital universitário terciário em São Paulo. **revista brasileira reumatol**, 2016.

GIL, A. C. **Métodos e técnicas de pesquisa social**. 5. ed. São Paulo: Atlas, 2007.

GUZMAN ,D.; VEIT, D.; KNERR, V.; KINDLE, G.; GATHMANN, B.; EADES-PERNER, AM. **The ESID Online Database network**. **Bioinformatics**. 2007.

IPOPI, **international Patient Organisation for Primary Immunodeficiencies**. 2008

DISPONIVEL:

http://www.ipopi.org/uploads/media/publication/AGAMMAGLOBIN_06.02.08.pdfaces.

Acesso em 07/03/2017

KANEGAE, Marilia Pyles Patto. Neonatal screening for severe combined immunodeficiency in Brazil,. **J. Pediatr. (Rio J.)**, Porto Alegre, v. 92, n. 4, p. 374-380, Aug. 2016 . DISPONIVEL:

<http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0021-75572016000500374&lng=en&nrm=iso>. ACESSADO

EM: 20.06.2017. <http://dx.doi.org/10.1016/j.jpeds.2015.10.006>.

LASID, Sociedad Latinoamericana de Immunodeficiencias, Estadísticas - Registro de IDPs. 2014.

LEÃO, LL.; AGUIAR, MJ. Newborn screening: what pediatricians should know. **J Pediatr(Rio J)**. 2008.

MONIKA, W.; MARK BALLOW, MD. **Office evaluation of children with recurrent infection**, Volume 47, Issue 6, 1 December 2000, Pages 1211-1224.

NARDI, D.; MONTEIRO, F.; JÁCOMO, S.; ANDRADE, V.; BRITO, S.; VIEIRA, C.; SANTOS, F.; PRATES, T.; RIBEIRO, K. R.; MATOS, A. C. **Imunodeficiência primária e o teste do pezinho ampliado: realmente necessário**. 2017.

DISPONIVEL:

<http://www.paulomargotto.com.br/documentos/Poster%20Sd%20Omenn.pdf>.

ACESSADO EM: 03.03.2017

PFISTERER, J.C.; VARGAS MARTINI, S.; RUGGERO ERRANTE, P.; FRAZÃO, J. B. Imunodeficiência combinada grave: uma revisão da literatura. **Braz J Allergy Immunol**, 2014. DISPONIVEL: http://www.bjai.org.br/detalhe_artigo.asp?id=686.

ACESSADO EM: 25.04.2017

ROXO JÚNIOR, P.; CARVALHO, B. T. C.; TAVARES, F. S. **Infecções de repetição: o que é importante para o pediatra**. 2009 DISPONIVEL: <

<http://www.scielo.br/pdf/rpp/v27n4/v27n4a13.pdf>>

ACESSADO EM: 07.03.2017

ROXO JÚNIOR, P. **Imunodeficiências primárias: aspectos relevantes para o pneumologista**. 2009. DISPONIVEL:

<http://www.scielo.br/pdf/jbpneu/v35n10/v35n10a10.pdf>.

ACESSADO EM: 14.03.2017

SUAVINHO, E.; NÁPOLIS, A. C. R.; SEGUNDO, G. R. S. **Investigação de imunodeficiências primárias em pacientes durante e após hospitalização em uma Unidade de Terapia Intensiva pediátrica**. 2014.