



ARTIGO DE REVISÃO

Deficiências imunológicas: mais frequentes do que aparentam[☆]

Irma Cecília Douglas Paes Barreto ^{a,*}, Bruno Acatauassú Paes Barreto ^{a,b},
Erica Gomes do Nascimento Cavalcante ^{c,d}, Antonio Condino Neto ^e

^a Centro Universitário do Estado do Pará (CESUPA), Departamento de Pediatria, Serviço de Alergia e Imunologia Pediátrica, Belém, PA, Brasil

^b Universidade Federal de São Paulo (UNIFESP), São Paulo, SP, Brasil

^c Universidade de São Paulo (USP), São Paulo, SP, Brasil

^d Centro Universitário do Estado do Pará (CESUPA), Departamento de Pediatria, Serviço de Reumatologia Pediátrica, Belém, PA, Brasil

^e Universidade de São Paulo (USP), Instituto de Ciências Biomédicas, Departamento de Imunologia, São Paulo, SP, Brasil

Recebido em 2 de outubro de 2020; aceito em 13 de outubro de 2020

PALAVRAS-CHAVE:

Síndromes da imunodeficiência primária;
Síndromes de imunodeficiência;
Classificação;
Epidemiologia;
COVID-19;
SARS-CoV-2

Resumo

Objetivo: Abordar, em artigo de revisão, as características clínicas e epidemiológicas das deficiências do sistema imunológico, as quais estão associadas ou predisõem a processos infecciosos recorrentes, doenças autoimunes, autoinflamatórias ou neoplasias, e que se classificam em erros inatos da imunidade (EII) e imunodeficiências secundárias (IS). Deu-se ênfase à classificação dos principais sinais e sintomas para cada órgão e sistema, os quais servirão como sinais de alerta para orientação do pediatra na investigação dos principais EII. Além disso, foram identificadas as principais alterações secundárias do sistema imune, desencadeadas por infecções (com ênfase ao COVID-19), medicamentos, doenças crônicas, distúrbios metabólicos e nutricionais.

Fontes: Artigos publicados nos últimos cinco anos e que estavam incorporados à plataforma MEDLINE (PubMed).

Resumo dos achados: A recorrência dos processos infecciosos, associados à gravidade do quadro e/ou perfil não usual do agente infeccioso, sempre relacionados à faixa etária do início dos sintomas, são os achados mais importantes para a suspeita diagnóstica.

DOI se refere ao artigo:

<https://doi.org/10.1016/j.jpmed.2020.10.009>

^{*}Como citar este artigo: Barreto IC, Barreto BA, Cavalcante EG, Condino Neto A. Immunological deficiencies: more frequent than they seem to be. J Pediatr (Rio J). 2021;97(S1):49-58.

^{*}Autor para correspondência.

E-mail: irmacdouglas@gmail.com (I.C. Barreto).

2255-5536/© 2020 Publicado por Elsevier Editora Ltda. em nome de Sociedade Brasileira de Pediatria. Este é um artigo Open Access sob uma licença CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

Conclusões: Diante desse cenário, devem fazer parte da investigação do pediatra geral os distúrbios da imunidade, quer sejam os erros inatos da imunidade (imunodeficiências primárias) ou as imunodeficiências secundárias, para que o diagnóstico seja efetivado no menor prazo possível, e que sejam instaladas as medidas terapêuticas, reduzindo a morbimortalidade desses pacientes.

© 2020 Publicado por Elsevier Editora Ltda. em nome de Sociedade Brasileira de Pediatria. Este é um artigo Open Access sob uma licença CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

Introdução

As imunodeficiências (ID) são um grupo de doenças que cursam com alterações quantitativas e/ou funcionais dos elementos que compõem a resposta imunológica inata e adaptativa. São classificadas como primárias, quando sua origem é genética - atualmente chamadas de erros inatos da imunidade (EII) - ou secundárias, quando são adquiridas. Ambas as situações estão associadas ou predisõem a processos infecciosos recorrentes, doenças autoimunes ou autoinflamatórias, típicas de processos de imunodesregulação, além de processos linfoproliferativos e/ou neoplásicos.¹

Imunodeficiências primárias

As imunodeficiências primárias (IDP), mais recentemente denominadas EII, incluem cerca de 420 doenças monogênicas que cursam com maior suscetibilidade a infecções, desregulação imunológica levando a formas graves de alergias, autoimunidade ou autoinflamação, suscetibilidade ao câncer, ou integram síndromes complexas que afetam diversos órgãos e sistemas, incluindo transtornos do desenvolvimento, autismo, deficiência intelectual, epilepsia, gastroenteropatias, pneumopatias, dermatoses, anormalidades esqueléticas, anormalidades renais, dentre outras ocorrências clínicas. A prevalência estimada de EII no mundo é de 1:10.000. Esse número é crescente, sobretudo com o avanço do conhecimento e dos recursos diagnósticos, e também em comunidades com alta taxa de consanguinidade. No contexto global, dentro da classificação das IDP, encontramos as seguintes frequências, ratificadas pelas sociedades especializadas (fig. 1).^{2,3}

O estabelecimento da triagem neonatal de ID que cursam com linfopenias T e B, com destaque para o grupo das imunodeficiências combinadas graves e agamaglobulinemias, hoje universal nos Estados Unidos e em processo de implantação em vários países europeus e no Brasil, vem contribuindo para uma mudança significativa no perfil epidemiológico das IDP.⁴

O sistema imunológico se distribui anatomicamente pelo corpo todo, com destaque nas áreas de barreira, como pele, mucosa gastrointestinal e mucosa respiratória. Isso explica o motivo pelo qual o quadro clínico de infecções de repetição ocorre nessas barreiras. Contudo, no caso das ID mais graves, elas tomam um caráter mais invasivo e se manifestam na forma de abscessos profundos, sepse, infecções osteoarticulares, meningites e encefalites. Isso traz uma característica interdisciplinar ao estudo das ID, pois os aspectos de infecção, alergia e autoimunidade afetam os diversos órgãos e sistemas. Na prática, o paciente com EII é visto, em primeira análise,

Tabela 1 Testes laboratoriais de triagem para o especialista não imunologista a fim de detectar pacientes com possível imunodeficiência primária

Possível IDP	Testes de triagem
Imunidade mediada por anticorpos (IMA)	<ul style="list-style-type: none"> • Hemograma • IgG, IgA, IgM séricas • Títulos de anticorpos para vacinas proteicas e polissacarídeas
Imunidade mediada por células (IMC)	<ul style="list-style-type: none"> • Hemograma • Linfócitos: CD3, CD4 e CD8; CD19; CD16 / 56 • Radiografia de tórax
Complemento (C)	<ul style="list-style-type: none"> • C4 (se angioedema sem urticária) • CH50
Fagocitose (F)	<ul style="list-style-type: none"> • Contagem de neutrófilos
Neutropenia	<ul style="list-style-type: none"> • Burst oxidativo por DHR
Função dos neutrófilos	<ul style="list-style-type: none"> • ANA, PCR
Autoimunidade	
Imunidade Inata (II)	<ul style="list-style-type: none"> • Testes especializados (consulte um imunologista)

Os testes de triagem devem fazer parte de qualquer avaliação imunológica inicial. Apenas as abreviaturas entre parênteses serão listadas como testes de triagem sugeridos em todas as tabelas subsequentes. O teste de HIV deve ser um teste de rotina para excluir AIDS. Abreviaturas: ANA, anticorpos antinucleares; CBC, contagem de sangue completo; DHR, teste de oxidação de di-hidro-rodamina; PCR, proteína C-reativa.

Adaptada de Costa-Carvalho, 2014.⁵

pelo pediatra geral, pneumologista, otorrinolaringologista, gastroenterologista, infectologista, hematologista, dermatologista e reumatologista.^{3,4}

A seguir, apresentamos as tabelas 1-7, que mostram os principais sinais e sintomas para cada órgão e sistema, servindo como sinal de alerta que remete o médico à investigação dos EII.⁵

Imunodeficiências secundárias

Várias são as causas de imunodeficiências secundárias (IDS), dentre as quais podemos destacar: doenças crônicas perdedoras de proteínas (p.ex., síndrome nefrótica); doenças autoimunes e onco-hematológicas associadas ou não ao uso de medicações imunossupressoras; alterações nutricionais, quer seja a desnutrição ou a obesidade/síndrome metabólica; esplenectomia pós-trauma ou autoesplenectomia (anemia falciforme), que aumentam o risco de sepsis e as infecções virais crônicas

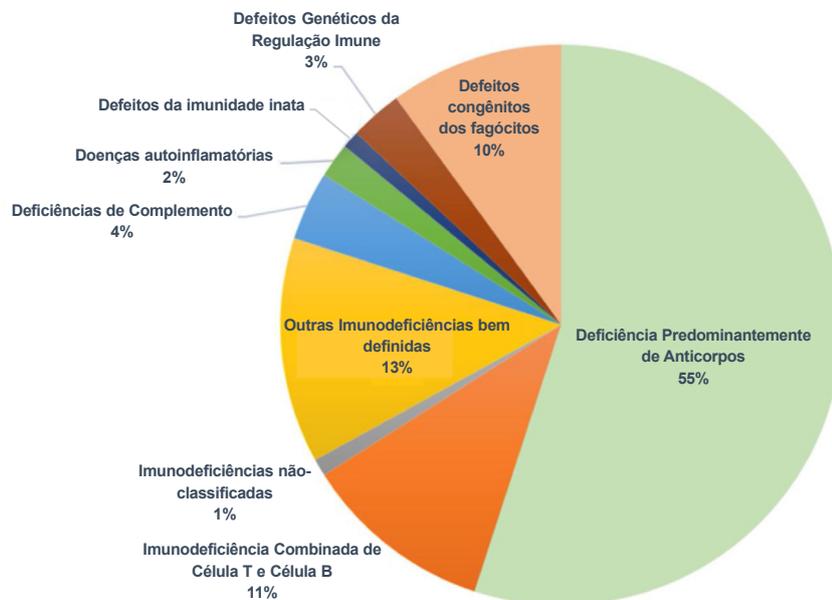


Figura 1 Classificação das imunodeficiências primárias e respectivas frequências relativas. Dados extraídos das principais sociedades especializadas (ESID, LASID, USIDnet) e registros da Ásia, África e Austrália. Adaptado de Rezaei et al. 2017.²

ou prolongadas, como o HIV, o HTLV, o citomegalovírus, o vírus da mononucleose e, mais recentemente, o SARS-CoV-2, que tem provocado alterações imunológicas tanto a curto prazo quanto a médio e longo prazos.^{1,6}

Alterações nutricionais

A desnutrição tem sido tradicionalmente o foco das agendas de nutrição em países não desenvolvidos ou em desenvolvimento. No entanto, o rápido crescimento econômico e a urbanização deram origem a uma transição nutricional, em que dietas densas em energia substituem as dietas tradicionais, e o estilo de vida sedentário prevalece. Nesse sentido, as taxas de obesidade na infância aumentaram dramaticamente. A prevalência global de sobrepeso ou obesidade aumentou em todas as regiões, de 4,2% em 1990 para 6,7% em 2010. Embora a prevalência seja maior em países desenvolvidos, os países em desenvolvimento têm maior número absoluto de crianças afetadas e maiores aumentos relativos. Estima-se que essas tendências crescentes continuem, agora em 2020, com 60 milhões de crianças menores de 5 anos de idade com excesso de peso ou obesidade.⁷

Nas crianças desnutridas, as infecções comuns são as principais causas de morte, o que mostra provável deficiência imunológica subjacente, inata e adaptativa, mesmo em formas leves de desnutrição. Os mecanismos alterados da função imunológica incluem alteração da barreira epitelial cutânea e intestinal; atividade microbicida de granulócitos reduzida; diminuição quantitativa de células dendríticas circulantes, linfócitos B e proteínas do sistema complemento; níveis reduzidos de IgA solúvel na saliva e nas lágrimas; atrofia de órgãos linfoides; prejuízo de respostas de hipersensibilidade tardia; hiporresponsividade de linfócitos com predomínio de resposta Th2. Apesar disso, a maioria das crianças desnutridas parece responder

adequadamente à vacinação, embora o momento, a qualidade e a longevidade das respostas específicas à vacina possam estar prejudicados.⁸

No outro extremo das disfunções nutricionais, obesos apresentam maior número de infecções e com mais gravidade. Esse fato é corroborado por estudos recentes que mostram forte associação entre a obesidade e a gravidade da infecção pelo SARS-CoV-2, na ausência de outras comorbidades. Na obesidade, os adipócitos hipertróficos disfuncionais produzem uma quantidade excessiva de citocinas pró-inflamatórias, tais como IL-6, IL-8, proteína quimioatraente de monócitos-1, leptina e inibidor-1 do ativador do plasminogênio, os quais levam ao aumento do recrutamento de macrófagos, especialmente macrófagos M1 polarizados. Essas células, em parceria com ácidos graxos livres, mantêm a produção elevada de moléculas pró-inflamatórias. Esse efeito cumulativo gera um estado de inflamação crônica e hipercitocinemia, que leva à imunidade inata defeituosa e cria um terreno propício para a resposta hiperinflamatória mediada pela ativação macrofágica, em casos graves de COVID-19.⁹

Síndrome nefrótica

A síndrome nefrótica (SN) primária na infância é uma doença caracterizada pela presença de proteinúria elevada, edema clinicamente significativo, hipoalbuminemia e hiperlipidemia. Acontece na proporção de 2 a 7 casos para cada 100.000 crianças por ano. Dentro do espectro de complicações possíveis da SN estão as infecções de repetição, com variação de incidência entre 8% e 84%, e acontecem principalmente em decorrência de defeito na imunidade mediada por células, uso de terapia imunossupressora, desnutrição e perda urinária de proteínas específicas, como as imunoglobulinas, o fator B da properdina e fatores do complemento.¹⁰

Tabela 2 Infecções como sinais de alerta geral para imunodeficiência primária

Tipo de infecção	Características
Otite média*	<ul style="list-style-type: none"> • Início precoce < 3-4 meses de idade • Recorrência após tratamento com antibióticos • Complicações: mastoidite • Associação com infecções invasivas • Recorrência após colocar tubos de ouvido • Mudança para sinusite após tubos de ouvido • Colocação repetida do tubo de ouvido <p>* O número de episódios de otite que sugerem imunodeficiência primária varia com a idade: ≥ 3 episódios/ano menores de 5 anos; ≥ 2 episódios/ano ≥ 5 anos</p>
Rinossinusite recorrente crônica	<ul style="list-style-type: none"> • Associação com asma persistente • Necessidade de cirurgia sinusal em decorrência de infecções fúngicas <p>Avaliar, após uma única pneumonia, se o paciente apresenta:</p> <ul style="list-style-type: none"> • História pessoal de infecções respiratórias superiores recorrentes (URI), incluindo otite média recorrente • História pessoal de outros problemas imunológicos (autoimunidade, diarreia crônica, febres periódicas, erupção cutânea persistente etc.)
Pneumonia	<ul style="list-style-type: none"> • Pneumonia que requer hospitalização (qualquer: UTI ou serviço regular) • Pneumonia persistente após terapia adequada com antibióticos • Pneumonia que requer antibióticos IV • Pneumonias bilaterais • Pneumonia necrosante • Pneumonite intersticial <p>Avaliar pacientes com duas ou mais pneumonias: Todos os pacientes (opção preferida), ou avalie apenas se:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Pneumonias comprovadas por raios-X em diferentes locais pulmonares • História familiar positiva para morte precoce ou imunodeficiência primária (DIPP) • Pneumonia complicada por pneumatocele ou bronquiectasia
Infecções incomuns ou apresentações incomuns em pacientes HIV negativos*	<ul style="list-style-type: none"> • Micobacteriose atípica • Tuberculose resistente • Histoplasmoze • Neurocriptococose • Aspergilose • Leishmaniose • Blastomicose <p>* Sinais mais relevantes em países desenvolvidos ou não endêmicos para essas doenças</p>
Diarreia crônica ou colite	<p>Avaliar se o paciente apresenta:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Rotavírus • Enterovírus • Campilobacteriose • <i>Cryptosporidium</i> • <i>Salmonella</i> persistente • <i>Clostridium difficile</i> • Giardíase recorrente
Dermatite crônica	<ul style="list-style-type: none"> • Infecções estafilocócicas recorrentes • Candidíase recorrente ou persistente ou infecções fúngicas
Abscessos (fígado, pulmões, cutâneo)	<ul style="list-style-type: none"> • Staphylococcus aureus
Infecções do sistema nervoso central (SNC)	<ul style="list-style-type: none"> • Meningite meningocócica • Encefalite herpética • Infecções fúngicas
Complicações decorrentes de vacinas vivas atenuadas	<ul style="list-style-type: none"> • BCG disseminado (<i>Mycobacterium bovis</i>; Bacillus Calmette- Guérin) • Poliomielite decorrente da vacina de poliomielite • Diarreia decorrente da vacina contra rotavírus

Adaptada de Costa-Carvalho et al.⁵

Tabela 3 Sinais de alerta para imunodeficiência primária para especialistas em doenças infecciosas

Ocorrências clínicas	IDP	Testes de triagem (*ver tabela 2)
Infecções por bactérias extracelulares	Deficiências de anticorpos	Triagem para imunidade mediada por anticorpos (IMA)
	Deficiências do complemento	Complemento (C), anticorpos anti-nucleares (ANA)
	Neutropenia	Triagem para defeitos da fagocitose (F)
	IRAK-4, MyD88	Triagem para imunidade inata (II), proteína C-reativa (PCR)
Infecções por <i>Neisseria meningitidis</i>	Deficiência de componentes terminais do sistema complemento (complexo de ataque à membrana)	C + AP50
Infecção por <i>S. aureus</i> e bactérias Gram negativas: • <i>Serratia marcescens</i> • <i>Burkholderia cepacia</i> e <i>gladioli</i> • <i>Nocardia spp.</i> • <i>Chromobacterium violaceum</i> • <i>Granulobacter bethesdensis</i>	Doença granulomatosa crônica (DGC) Síndrome de hiper-IgE (HIES) Características: pneumonia por <i>S. aureus</i> , eczema, infecção fúngica, hiper mobilidade articular, características faciais ásperas	IgE sérica, eosinofilia Escore específico ^a
Infecção por fungos: Pneumocystis jiroveci Aspergillus Candida albicans	Defeitos de células T Deficiência de ligante de CD40 (L)	Triagem para imunidade mediada por células (IMC)
	HIES	IgE sérica, eosinofilia Escore específico ^a
	DGC	F
Infecção por <i>Candida albicans</i>	Candidíase mucocutânea crônica	IMC + proliferação de linfócitos induzida por <i>Candida</i>
Infecção por micobactérias / <i>Salmonella</i> atípicas e/ou efeitos colaterais do Bacillus Calmette Guérin; <i>Paracoccidioides sp</i> , <i>Leishmania</i> , <i>Cryptococcus</i>	Deficiências de células T	IMC
	Imunodeficiência combinada grave (SCID)	IMA + IMC
	Suscetibilidade mendeliana a doenças micobacterianas	F e/ou II
Infecções por herpes	Deficiências de células T e NK	IMC
Infecção fulminante ou crônica pelo vírus Epstein-Barr	Síndrome linfo-histiocitose hemofagocítica familiar (FHL) Síndromes linfoproliferativas ligadas ao X (XLP), tipos 1 ou 2	CBC, triglicerídeos, ferritina, serologia EBNA
Infecção por <i>Cryptosporidium</i> , <i>Isospora</i> recorrente ou persistente	Deficiência de CD40L	IMA
	Imunodeficiência comum variável (CVID)	IMA
Giardíase	Deficiências de anticorpos	IMA
Complicações decorrentes de vacinas para BCG, rotavírus ou varicela	SCID, DGC	IMC e/ou II e/ou F
Complicações decorrentes de vacina oral da poliomielite	Deficiências de anticorpos	IMA
Febre persistente de origem desconhecida	Doenças auto inflamatórias	ANA, RCP, esfregaço sanguíneo

Adaptada de Costa-Carvalho et al.⁵

Tabela 4 Sinais de alerta de imunodeficiência primária para pneumologistas

Ocorrências clínicas	IDP	Testes laboratoriais (*vide tabela 2)
Pneumonias em decorrência de bactérias extracelulares + otite e sinusite	Deficiências de anticorpos Deficiências de complemento	Triagem para imunidade mediada por anticorpos (IMA) C, ANA
Abscesso pulmonar pneumatocele	Doença granulomatosa crônica (DGC) Síndrome de hiper IgE (HIES) Características: pneumonia por <i>S. aureus</i> , eczema, infecção fúngica, hiper mobilidade articular, características faciais ásperas	IgE sérica, eosinofilia Escore específico ^a
Pneumonias decorrentes de estafilococos ou fungos	Doença granulomatosa crônica (DGC): susceptibilidade a infecções por microrganismos catalase positivos. Outras infecções: adenite, abscesso hepático, osteomielite Deficiência de glicose-6-fosfato desidrogenase (G6PD) Deficiência de mieloperoxidase (comum em diabetes) HIES	F Atividade de G6PD Nível de peroxidase IgE sérica, eosinofilia Escore específico ^a
Pneumonia decorrente de <i>P. jiroveci</i>	Deficiências de células T / linfopenia CD4 Deficiência de ligante de CD40 (L) Síndrome de Wiskott -Aldrich (WAS), eczema + trombocitopenia	Triagem para imunidade mediada por células (IMC), IMA Ensaio de linfoproliferação IMC, IMA CBC incluindo número e tamanho de plaquetas, IMC, IMA
Pneumonia decorrente de <i>Mycobacterium tuberculosis</i> ou micobactérias atípicas	Deficiências de células T/deficiência de CD40L Susceptibilidade mendeliana a doenças micobacterianas	IMC, IMA II

Adaptada de Costa-Carvalho et al.⁵

Anemia falciforme

Até a década de 1990, nos Estados Unidos, até 30% das crianças pequenas com anemia falciforme (AF) morriam de infecções, principalmente causadas por bactérias encapsuladas, em decorrência da deficiência na resposta imune a antígenos polissacarídeos, exacerbada pela eliminação sanguínea deficiente dessas bactérias, visto que existe uma asplenia funcional. A penicilina profilática é estratégia segura e benéfica em pacientes menores de 5 anos de idade, e sua introdução diminuiu a incidência de bacteremia pneumocócica, associada ao comprometimento da função esplênica em 85%. No entanto, o uso universal de vacinas antipneumocócicas também tem ajudado muito a reduzir a mortalidade por essas doenças infecciosas. Com a introdução da primeira vacina pneumocócica conjugada, houve diminuição em 93,4% na taxa de bacteremia pneumocócica em crianças menores de 3 anos de idade, além de proteção adicional nos pacientes que apresentam baixa adesão à terapia profilática com penicilina.¹¹

Medicamentos

Nas últimas décadas, temos visto o crescente uso de substâncias para suprimir as respostas imunológicas indesejáveis do

organismo, principalmente no controle de doenças autoimunes, doenças alérgicas e na prevenção da rejeição de órgãos transplantados. Tais medicamentos são capazes de controlar a resposta imunológica exacerbada, mas deixam o indivíduo mais suscetível a infecções por meio de diversos mecanismos.

Os glicocorticoides são amplamente utilizados na prática clínica para tratamento de doenças imunomediadas, seja em monoterapia ou combinado a outros imunossuppressores. Seus efeitos no sistema imune são secundários a dois mecanismos: imunossupressão com aumento da suscetibilidade a infecções virais, fúngicas e bacterianas, e a ação anti-inflamatória, mascarando os sinais e sintomas infecciosos, retardando o diagnóstico e o início do tratamento.^{12,13} O mecanismo de ação ocorre principalmente nas células T, sobretudo com diminuição da produção de citocinas, a redução da quimiotaxia linfocitária, da adesão celular e da fagocitose.¹⁴ Assim, observa-se também a interferência no teste tuberculínico, além de restrição ao uso de vacinas compostas por microrganismos vivos atenuados.¹³

Outra classe de medicamentos amplamente utilizada no tratamento imunossupressor são os inibidores da calcineurina (ciclosporina, tacrolimus), que inibem a ativação de células T e a produção de IL-2. São consideradas substâncias poupadoras de glicocorticoides e têm a vantagem de não interferir na ação dos

Tabela 5 Sinais de alerta de imunodeficiência primária para gastroenterologistas

Ocorrências clínicas	IDP	Testes laboratoriais (*vide tabela 2)
Diarreia crônica	Deficiências de anticorpos	IMA
Doença inflamatória intestinal	Imunodeficiências combinadas (bebês)	IMA, IMC
Giardíase crônica	Imunodesregulação, poliendocrinopatia e enteropatia, ligada ao X (IPEX)	IMC, Coombs, glicemia e TSH
Enteropatia autoimune + diarreia grave intratável. Outros diagnósticos associados: • hipotireoidismo, eczema, trombocitopenia, anemia hemolítica autoimune, diabetes neonatal		ANA
Candidíase persistente	Imunodeficiências combinadas	IMC Ensaio linfoproliferativo de células T
	Candidíase mucocutânea crônica	Linfoproliferação para <i>Candida</i>
	Poliendocrinopatia autoimune, candidíase distrofia ectodermal (APECED)	Teste de candidina ANA e avaliação endócrina
Dor abdominal intensa emulando um abdômen agudo	Angioedema hereditário	Ensaio de dosagem e/ou atividade funcional de C1INH, C4, C1q
Abscesso hepático principalmente decorrente de <i>S. aureus</i>	Doença granulomatosa crônica (DGC)	F
	Síndrome de hiper-IgE (HIES)	IgE sérica, eosinofilia Ecore específico ^a
Infecção hepatobiliar decorrente de <i>C. parvum</i>	Deficiência de ligante de CD40 (L)	IMA
Doença inflamatória intestinal em bebês	DGC	F
	Deficiências de interleucina 10 (IL-10) ou receptor de interleucina 10 (IL-10R)	II

Adaptada de Costa-Carvalho et al.⁵

macrófagos e neutrófilos, porém aumentam a suscetibilidade às infecções cutâneas e às infecções virais de vias aéreas.^{14,15}

Já as substâncias citotóxicas (azatioprina, ciclofosfamida, metotrexato, leflunomida e micofenolato mofetil) são altamente efetivas em suprimir a resposta imunológica, inibindo a proliferação e a ativação das células T e B. Além disso, esses medicamentos levam a quadros de citopenias, contribuindo ainda mais para a imunossupressão secundária e suscetibilidade a infecções.^{12,14}

Nos últimos anos, agentes imunossupressores com alvos mais específicos foram desenvolvidos em busca da obtenção de medicamentos menos deletérios e altamente eficazes nos tratamentos de doenças autoimunes e na prevenção da rejeição de órgãos transplantados (tabela 8).^{12,16,17}

Levando em consideração as inúmeras vias de imunossupressão secundárias ao uso de medicamentos para controle de doenças autoimunes, devem-se seguir as recomendações de imunização, atualizando o calendário vacinal antes do início do tratamento, sempre que possível. É importante recomendar o acompanhamento em Centros de Referência de Imunobiológicos Especiais (CRIE), mantendo atualizada a imunização contra influenza, infecções pneumocócicas, meningites, HPV, hepatite B e avaliando o risco das vacinas compostas por microrganismos vivos atenuados, individualmente, conforme a substância e a dose utilizadas.^{18,19}

Infecções

Desde o século XX observou-se que o vírus do sarampo leva a um quadro de imunossupressão transitória com anergia e maior suscetibilidade a infecções por outros microrganismos, em decorrência da alteração na função das células T e das células dendríticas.¹⁴ Desde então, diversos microrganismos têm sido implicados em quadros transitórios de imunossupressão, como o citomegalovírus (por alteração nas células T) e o vírus Epstein-Barr (por depleção de células B). Outros agentes causadores de doenças frequentes em algumas regiões brasileiras também podem aumentar o risco de infecções oportunistas com o aumento da morbimortalidade. São elas: a leishmaniose, que leva à disfunção macrófaga, diminuição da produção de citocinas e citopenias; e a malária, por alteração da função das células T.²⁰

Na década de 1980, o vírus da imunodeficiência humana (HIV) foi reconhecido como causa de imunodeficiência adquirida e permanente, na qual há comprometimento progressivo de células T CD4+, o que leva o indivíduo infectado à morte por infecções oportunistas caso não seja tratado. Isso ocorre quando a contagem de células T CD4+ periféricas é inferior a 200 células/mL, e assim o paciente pode apresentar qualquer uma das várias infecções oportunistas presentes na síndrome da imunodeficiência adquirida (AIDS), como pneumonia por *Pneumocystis jirovecii*, histoplasmose, toxoplasmose e tuberculose.¹⁴

Tabela 6 Sinais de alerta de imunodeficiência primária para dermatologistas

Ocorrências clínicas	IDP	Testes laboratoriais
Eczema	Síndrome de Wiskott- Aldrich (WAS)	Hemograma completo, incluindo número e tamanho de plaquetas (plaquetas de pequeno porte); CMI, AMI
	Síndrome de hiper-IgE (HIES)	IgE sérica, eosinofilia Escore específico ^a
	Imunodesregulação, poliendocrinopatia e enteropatia, ligada ao X (IPEX)	IMC, ANA, PCR Coombs, glicemia e TSH
	Imunodeficiência combinada grave (SCID), eritrodermia	IMC
Lesões cutâneas causadas por micobactérias	Imunodeficiências combinadas	IMC
	Síndromes de hiper-IgM	IMA
	Suscetibilidade mendeliana a doenças micobacterianas	II
	Doenças granulomatosas crônicas (DGC)	F
Albinismo parcial, cabelos grisalhos	Síndrome de Chediak -Higashi Síndrome de Griscelli	Grânulos de citoplasma aumentados em esfregaço de sangue
Telangiectasias	Ataxia telangiectasia	IMA; alfafeto proteína sérica
Verrugas disseminadas e molusco	Verrugas, hipogamaglobulinemia, infecções e síndrome de mielocatexia (WHIM)	IMA, ensaio de linfoproliferação, IMC
Infecções cutâneas por herpes	Deficiência de DOCK8 (<i>Dedicator of cytokinesis 8</i>) Linfopenia CD4 idiopática	
Cabelo frágil, dentes cônicos	Displasia ectodérmica	II

Adaptada de Costa-Carvalho et al.⁵**Tabela 7** Sinais de alerta de imunodeficiência primária para hematologistas

Ocorrências clínicas	IDP	Testes laboratoriais
Trombocitopenia com plaquetas de pequeno porte	Síndrome de Wiskott- Aldrich (WAS) Outros sintomas: eczema e infecções recorrentes Trombocitopenia ligada ao X	CBC incluindo número e tamanho de plaquetas (plaquetas de pequeno tamanho); IMC; IMA
Citopenias autoimunes (anemia autoimune, trombocitopenia e neutropenia)	Imunodeficiência comum variável Outras características: infecções recorrentes	IMA, ANA
Febre, esplenomegalia sem evidência de malignidade, citopenias	Linfo-histiocitose hemofagocítica (HLH)	CBC, triglicerídeos, ferritina, EBNA (antígeno nuclear para Epstein-Barr)
Linfadenopatia + esplenomegalia (excluindo neoplasias e infecções)	Doença linfoproliferativa autoimune Defeitos de apoptose	Aumento do número de alfa/beta duplo-negativa células T (CD3 + CD4-CD8-), ANA, PCR
Defeitos quantitativos e qualitativos de neutrófilos (neutropenia e neutrofilia)	Neutropenias	P
	Doença granulomatosa crônica (DGC)	
	Deficiência de adesão de leucócitos Albinismo parcial, síndrome de Chediak-Higashi ou Griscelli	Leucocitose, células CD18+ Grânulos de citoplasma aumentados

Adaptada de Costa-Carvalho et al.⁵

Recentemente, após a pandemia causada pelo novo coronavírus (SARS-CoV-2), tem sido demonstrada a associação entre infecções secundárias com o aumento da mortalidade em pacientes portadores da forma grave de COVID-19. A maior suscetibilidade a essas infecções provavelmente se deve à desregulação do sistema imunológico e a alterações da microbiota

intestinal, além de dano direto aos tecidos causados pelo vírus SARS-CoV-2.^{6,21}

Nesse contexto da COVID-19, infelizmente, não existem estudos que analisem a resposta imune em indivíduos infectados assintomáticos e comparem com os sintomáticos leves, moderados ou graves. Por isso, as informações das alterações

Tabela 8 Imunobiológicos e risco de infecção

Classe/Mecanismo de ação	Medicamentos	Maior risco para infecção
Antagonistas do fator de necrose tumoral (anti-TNF)	Etanercepte Adalimumabe Infliximabe	Tuberculose Infecções fúngicas, bacterianas e virais
Bloqueador da coestimulação do linfócito T (CTLA4-Ig)	Abatacepte	Agravamento de infecções ativas por qualquer patógeno
Depletor de linfócito B (anti-CD20)	Rituximabe	Reativação do vírus da hepatite B
Bloqueador do receptor de interleucina 6 (IL-6)	Tocilizumabe	Agravamento de infecções ativas por qualquer patógeno

Adaptado de da Mota et al.¹⁷

imunológicas que se seguem são baseadas naqueles sintomáticos, as quais seriam:

- **Citopenia:** A diminuição celular mais evidente seria a linfopenia, que é mais pronunciada nos sintomáticos graves e inclui principalmente diminuição de células T (CD8, que quando presente exibe fenótipo funcional anormal; CD4, sobretudo subtipos Th1 e Treg). Células NK e monócitos também podem ter suas taxas diminuídas, sobretudo nos casos moderados e graves.²²
- **Alterações nos níveis de citocinas:** Existe aumento nos níveis de citocinas, sobretudo em casos graves de infecção pelo SARS-CoV-2, onde se destacam as elevações de IL-2, IL-2r, IL-6, IL-7, IL-8, IL-10, MP-10, MP-1A e TNF-alfa. De todas essas citocinas, a IL-6 demonstra ter maior correlação com gravidade, e por isso serve como bom biomarcador de monitoramento da evolução do quadro clínico.²²

Obviamente, essas alterações imunológicas influenciam diretamente na evolução da doença, desde um perfil leve, ou mesmo assintomático, até situações graves com alto índice de mortalidade. Além disso, em curto prazo, tais alterações imunológicas provocadas pelo vírus favorecem a instalação de processos infecciosos secundários, e a médio e longo prazo têm favorecido o surgimento de desregulações autoimunes e inflamatórias, como a síndrome inflamatória multissistêmica pediátrica (SIMP) - *Kawasaki like*.^{22,23}

Em conclusão, diante de quadros clínicos infecciosos e/ou inflamatórios de repetição, sobretudo aqueles que fogem da normalidade etária, os distúrbios da imunidade devem fazer parte da investigação do pediatra geral, quer sejam alterações primárias (erros inatos da imunidade) ou secundárias (imunodeficiências secundárias), para que o diagnóstico seja efetivado no menor prazo possível, e que sejam instaladas as medidas terapêuticas, evitando-se, assim, a repetição dos eventos, as sequelas funcionais e promovendo adequada qualidade de vida para esses pacientes.

Conflitos de interesse

Os autores declaram não haver conflitos de interesse.

Referências

1. Sánchez-Ramón S, Bermudez A, González-Granado LI, Rodríguez-Gallego C, Sastre A, Soler-Palacín P, et al. Primary and

secondary immunodeficiency diseases in oncohaematology: warning signs, diagnosis, and management. *Front Immunol.* 2019;10:586.

2. Rezaei N, Bonilla FA, Seppänen M, de Vries E, Bousfiha AA, Puck J, Orange J. Introduction on Primary Immunodeficiency Diseases. In: Rezaei N, Aghamohammadi A, Notarangelo L. (eds.). *Primary Immunodeficiency Diseases.* Berlin, Heidelberg: Springer; 2017. p.1-81.

3. Bousfiha A, Jeddane L, Picard C, Al-Herz W, Aital F, Chatila T, et al. Human inborn errors of immunity: 2019 update of the IUIS Phenotypical Classification. *J Clin Immunol.* 2020;40:66-81.

4. Tangye SC, Al-Herz W, Bousfiha A, Chatila C, Cunningham-Rundles C, Etzioni A, et al. Human inborn errors of immunity: 2019 update on the classification from the International Union of Immunological Societies Expert Committee. *J Clin Immunol.* 2020;40:24-64.

5. Costa-Carvalho BT, Grumach AS, Franco JL, Espinosa-Rosales FJ, Leiva LE, King A, et al. Attending to warning signs of primary immunodeficiency diseases across the range of clinical practice. *J Clin Immunol.* 2014;34:10-22.

6. Dhar D, Mohanty A. Gut microbiota and Covid-19- possible link and implications. *Virus Res.* 2020;285:198018.

7. Tzioumis E, Adair LS. Childhood dual burden of under- and over-nutrition in low- and middle-income countries: a critical review. *Food Nutr Bull.* 2014;35:230-43.

8. Bourke CD, Berkley JA, Prendergast AJ. Immune dysfunction as a cause and consequence of malnutrition. *Trends Immunol.* 2016;37:386-98.

9. Korakas E, Ikonomidis I, Kousathana F, Balampanis K, Kountouri A, Raptis A, et al. Obesity and COVID-19: immune and metabolic derangement as a possible link to adverse clinical outcomes. *Am J Physiol Endocrinol Metab.* 2020;319: E105-9.

10. Alfakeekh K, Azar M, Sowailmi BA, Alsulaiman S, Makdoub SA, Omair A, et al. Immunosuppressive burden and risk factors of infection in primary childhood nephrotic syndrome. *J Infect Public Health.* 2019;12:90-4.

11. Kato GJ, Piel FB, Reid CD, Gaston MH, Ohene-Frempong K, Krishnamurti K, et al. Sickle cell disease. *Nat Rev Dis Primers.* 2018;4:18010.

12. Becker ML, Lovell D, Leeder SJ. Pharmacology and drug therapy: nonbiologic therapies. In: Petty RE, Laxer RM, Lindsley CB, Wedderburn L. *Textbook of pediatric rheumatology.* 7.ed. Philadelphia: Elsevier; 2016. p.140-59.

13. Van der Goes MC, Jacobs JW, Bijlsma JW. The value of glucocorticoid co-therapy in different rheumatic diseases - positive and adverse effects. *Arthritis Res Ther.* 2014;16:S2.

14. Chinen J, Shearer WT. Secondary immunodeficiencies, including HIV infection. *J Allergy Clin Immunol.* 2010;125:S195-203.

15. Loechelt BJ, Green M, Gottlieb PA, Blumberg E, Weinberg A, Quinlan S, et al. Screening and monitoring for infectious complications when immunosuppressive agents are studied in the

- treatment of autoimmune disorders. *J Pediatric Infect Dis Soc.* 2015;4:198-204.
16. Wiseman AC. Immunosuppressive medications. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2016;11:322-43.
 17. da Mota LM, Cruz BA, Brenol CV, Pollak DF, Pinheiro GR, Laurindo LM, et al. Segurança do uso de terapias imunobiológicas para o tratamento de artrite reumatoide e espondiloartrites. *Rev Bras Reumatol.* 2015;55:281-309.
 18. Bühler S, Hatz C. Vaccinations in patients with autoimmune diseases. *Ther Umsch.* 2016;73:275-80.
 19. Subesinghe S, Bechman K, Rutherford AI, Goldblatt D, Galloway JB. A systematic review and metaanalysis of antirheumatic drugs and vaccine in rheumatoid arthritis. *J Rheumatol.* 2018;45:733-44.
 20. Bonagura VR, Rosenthal DW. Infections that cause secondary immune deficiency. In: Sullivan KE, Stiehm RE. *Stiehm's Immune Deficiencies.* 2.ed. Elsevier; 2020. p.1035-58.
 21. Zhang H, Zhang Y, Wu J, Yang Li, Xian Zhou, Xin Li, et al. Risks and features of secondary infections in severe and critical ill COVID-10 patients. *Emerg Microbes Infect.* 2020;9:1958-64.
 22. García LF. Immune response, inflammation, and the clinical spectrum of COVID-19. *Front. Immunol.* 2020;11:1441.
 23. Kaushik S, Aydin SI, Derespina KR, Bansal PB, Kowalsky S, Trachtman R, et al. Multisystem inflammatory syndrome in children associated with severe acute respiratory Syndrome Coronavirus 2 Infection (MIS-C): A multi-institutional study from New York city. *J Pediatr.* 2020;224:24-9.