

Imunodeficiências primárias na prática clínica do especialista em alergia e imunologia clínica do Brasil

Primary immunodeficiencies in the allergy practice in Brazil

Beatriz Tavares Costa-Carvalho¹, Flávio Sano², Nelson A. Rosario³,
Antônio Condino-Neto⁴, Dirceu Solé¹

Resumo

Objetivos: Avaliar o grau de envolvimento de especialistas em Alergologia e Imunologia Clínica com pacientes com Imunodeficiências Primárias (IDPs) com especial atenção aos esquemas terapêuticos que esses pacientes recebem.

Métodos: A pesquisa foi realizada empregando questionário padronizado online no website da ASBAI (www.sbai.org.br). O questionário composto por 35 perguntas foi disponibilizado online no período de Julho a Outubro de 2010. Para análise comparativa empregou-se testes não paramétricos (Qui-quadrado; Fisher) considerando-se 5% o nível de rejeição para hipótese de nulidade.

Resultados: O número de membros cadastrados na ASBAI na época do questionário era de 1348 e 200 deles (14,8%) participaram da pesquisa. Destes, apenas 12 (6,0%) dedicavam mais que 50% do tempo de sua prática clínica às IDPs e foram denominados de G1 enquanto que a maioria dos respondedores, 188 (94%), dedicou menos que 50% do seu tempo e foram denominados G2. Observamos que o tratamento destes pacientes diferiu de forma significativa entre os grupos G1 e G2.

Conclusão: Pequena proporção de alergistas/imunologistas está envolvida no manejo de pacientes com IDPs. É imprescindível a educação médica continuada para garantir melhor assistência a esse grupo de pacientes graves e complexos.

Rev. bras. alerg. imunopatol. 2011;34(6):241-50: Imunodeficiência primária, imunoglobulina, deficiência de anticorpo, educação continuada.

Abstract

Objective: To determine the commitment of allergy/immunology specialists to manage patients with Primary Immunodeficiency Disease (PID).

Methods: A survey with 35 questions was posted on the website of the Brazilian Society of Allergy and Immunopathology (ASBAI) (www.sbai.org.br) for three months. The Chi-Square test was used to analyze data.

Results: The number of ASBAI members was 1348, and 200 of them (14,8%) answered the questionnaire. Only 12 (6%) devoted over 50% of their time to manage patients with PID and were nominated G1, whereas the majority, 188 (94%), devotes less than 50% of their time to manage patients with PID and were nominated G2. We observed that the treatment of these diseases is different between groups.

Conclusion: A small percentage of Brazilian allergists/immunologists are committed to diagnose and treat patients with PID patients. Continuous education programs are mandatory to improve medical assistance to those patients.

Rev. bras. alerg. imunopatol. 2011;34(6):241-50: Primary immunodeficiency, immunoglobulin, antibody deficiency, continuous education.

Introdução

Nas últimas décadas a medicina tem evoluído muito e, graças às melhores condições de vida, uso de antibióticos e vacinas utilizadas em escala populacional houve aumento significativo da expectativa de vida da população de¹. Algumas doenças infecto-contagiosas como sarampo e poliomielite,

que tinham prevalência elevada nas décadas de 60 e 70, são atualmente doenças raras e restritas a algumas áreas².

Por outro lado, nos deparamos com o aumento de prevalência de doenças crônicas³. Este novo panorama epidemiológico requer a atualização médica constante, porém nem

1. Disciplina de Alergia, Imunologia Clínica e Reumatologia do Departamento de Pediatria da Universidade Federal de São Paulo.
2. Hospital Nipo-Brasileiro, Diretor de Informática da ASBAI.
3. Departamento de Pediatria da Universidade Federal do Paraná.
4. Departamento de Imunologia do Instituto de Ciências Biomédicas da Universidade de São Paulo.

sempre factível para o profissional assoberbado com a prática clínica diária. Apesar das facilidades hoje existentes tais como disponibilidade de artigos científicos na íntegra em bases de dados oferecidas gratuitamente por órgãos governamentais, indústria farmacêutica e associações médicas, ainda vemos grande desinformação da população médica com relação a algumas doenças.

A Associação Brasileira de Alergia e Imunopatologia (ASBAI) congrega médicos especialistas em alergia e imunologia clínica. Estes, após dois anos de treinamento são submetidos à prova com questões relacionadas à especialidade, e se aprovados, recebem o título de especialista desta associação e considerados aptos a assistir pacientes com doenças imuno-alérgicas.

As Imunodeficiências Primárias (IDPs) representam um grupo de doenças reconhecidas há poucas décadas, e cuja lista vem aumentando rapidamente de forma que cerca de 160 diferentes tipos de IDPs já foram descritos⁴. Embora inicialmente apontadas como raras, estas doenças têm sua real prevalência desconhecida, todavia há evidências que seja de aproximadamente 1:2000 indivíduos⁵. O não conhecimento destas doenças leva a retardo de diagnóstico, muitas vezes de anos, com repercussões graves e algumas vezes fatais⁶⁻⁸.

Considerando a incidência/prevalência global estimada de IDPs e o número de casos registrados, é preocupante o seu subdiagnóstico na América Latina⁹. No Brasil, o alergista-imunologista é o especialista responsável pelo atendimento de pacientes com IDP, mas infelizmente poucos centros formadores oferecem treinamento adequado no diagnóstico e tratamento destes pacientes¹⁰.

Com base nas considerações acima, julgamos importante verificar o interesse e o conhecimento dos especialistas com relação às IDPs e assim realizamos esta pesquisa convidando os associados da ASBAI dela participarem, de forma voluntária, tendo como foco principal a abordagem terapêutica das mesmas.

Método

A pesquisa foi realizada empregando-se questionário padronizado *online* disponibilizado com uma chamada específica na página inicial do *website* da ASBAI (www.sbai.org.br) que foi desativada após a conclusão do trabalho. Este questionário foi o mesmo utilizado em estudo semelhante realizado com os membros da *American Academy of Allergy, Asthma and Immunology* (AAAAI)¹¹.

Após tradução para o português, o questionário composto de 35 perguntas foi disponibilizado online no período de Julho a Outubro de 2010. Durante esse período os associados da ASBAI foram convidados a participarem do estudo e receberam quatro *newsletters* informando sobre a pesquisa e sua importância. Não houve qualquer incentivo financeiro para o preenchimento do questionário.

Os participantes não colocavam nome no questionário de forma a manter o sigilo da sua resposta e evitar qualquer constrangimento. Para garantir um único acesso por membro, o número do IP do computador só poderia ser aceito uma

única vez. Toda esta parte da informática foi realizada pelos técnicos responsáveis pela manutenção do site da ASBAI.

Segundo o tempo disponibilizado no manejo de pacientes com IDP foram identificados dois grupos de especialistas: G1 - os que se dedicam 50% ou mais do tempo de sua prática clínica às IDPs e G2 os com menos de 50% do tempo envolvido no acompanhamento desses pacientes. A divisão destes grupos teve o intuito de analisar as diferenças entre estes dois grupos de especialistas com focos distintos.

A análise comparativa entre os dois grupos foi realizada empregando-se testes não paramétricos (Qui-quadrado; Fisher) considerando-se 5% o nível de rejeição para hipótese de nulidade.

Resultados

O número de membros cadastrados na ASBAI na época da disponibilização do questionário era de 1348 e 200 deles (14,8%) responderam o questionário. Destes, apenas 12 (6,0%) dedicaram mais que 50% do tempo de sua prática clínica às IDPs (G1), enquanto que a maioria dos respondedores, 188 (94%), dedicou menos que 50% do seu tempo (G2) (Quadro 1). Embora tenhamos dividido as respostas em apenas dois grupos, vemos que mais de 50% dos especialistas dedicam menos que 5% do seu tempo às IDPs e apenas 2,6% dedicam quase que a totalidade do seu tempo às IDPs, mostrando claramente que a maioria (72,6%) dedica cerca de 90% do seu tempo ao atendimento de pacientes atópicos.

Quadro 1 - Quanto tempo da sua prática clínica é dedicado a pacientes com ou suspeita clínica de imunodeficiência primária?

Tempo dedicado	%
< 1%	29,6%
1-5%	26,6%
6-10%	16,4%
11-25%	14,8%
26-50%	6,6%
51-75%	3,6%
> 75%	2,6%

Na tentativa de verificar quais IDPs os especialistas mais diagnosticam e tratam, foi apresentada uma lista com 17 IDPs diferentes e perguntou-se se em algum momento já haviam tratado estas doenças (Quadro 2). Como esperado, a deficiência de IgA foi a IDP mais referida (92,0% e 62,0% por G1 e G2, respectivamente) seguida pela imunodeficiência comum variável (ICV) com 92,0% e 43,0%, respectivamente para G1 e G2. Proporção significativamente maior de integrantes do G1 (mais que 65,0%) já havia tratado doenças como agamaglobulinemia ligada ao X (XLA), doença granu-

lomatoso crônica (DGC) e imunodeficiência combinada grave (SCID), quando comparados aos do G2 (25,0%, 19,0% e 14,0% respectivamente) ($p < 0,01$) (Quadro 2). Diferença significativa também foi observada para IDPs que apresentam eczema como uma das manifestações clínicas mais proeminentes como na síndrome de Wiskott-Aldrich (WAS) e na síndrome de Hiper IgE que foram tratadas por 50,0% e 75,0% do G1 e por apenas 10,6% e 20,7% do G2, respectivamente ($p < 0,01$). Quando perguntados se atualmente acompanhavam pacientes com XLA, DGC e SCID observamos diferença significativa entre os grupos, sendo 58,0% para G1 para estas três diferentes IDPs comparadas a 16,0%, 11,0% e 5,0% pelo G2, respectivamente ($p < 0,001$). Embora a porcentagem no atendimento de certas IDPs seja significativamente superior no G1, isto não é verdadeiro em número absoluto.

Menos de 2% de especialistas de ambos os grupos consideraram que os pacientes têm alto risco de contrair doenças como HIV, Hepatite B e C, e também doença do *prion* pela imunoglobulina intravenosa (IVIG) (Quadro 3).

Com relação às recomendações para o uso de IVIG, as respostas variaram na dependência das IDPs, em ambos os grupos. Para esta pergunta, podia ser escolhida uma das quatro opções de repostas (Quadro 4). Considerando algumas IDPs como XLA, ICV e Hiper-IgM (HIM), para as quais há indicação absoluta de uso de IVIG, observamos que apenas 76,0%, 66,0% e 59,0% de G1 e 47,0%, 40,0% e 16,0% do G2 recomendam IVIG para todos os pacientes com estes diagnósticos, respectivamente, não havendo diferença entre os grupos. Mesmo para SCID, considerada a mais grave de todas as IDPs, apenas 35,0% do G2 indicariam imunoglobulina para todos os pacientes. Mais que 50% dos médicos

Quadro 2 - Você já tratou pacientes com os seguintes diagnósticos?

	G1 (N=12) (%)	G2 (N=188) (%)
Agamaglobulinemia (XLA)	66,6	25,0
Ataxia telangiectasia	58,3	21,3
Doença granulomatosa crônica (DGC)	66,6	19,2
Candidiase mucocutânea crônica	66,6	18,6
Imunodeficiência comum variável (ICV)	91,6	43,0
Deficiência de complemento	66,6	27,1
Síndrome de DiGeorge	50,0	7,5
Síndrome de Hiper-IgM	50,0	13,8
Síndrome de Hiper-IgE	75,0	20,7
Deficiência de subclasse de IgG	75,0	35,6
Deficiência de IgA	91,6	62,2
Imunodeficiência grave combinada (SCID)	75,0	14,4
Neutropenia congênita grave	50,0	8,5
Deficiência de anticorpo específico	83,3	19,6
Defeitos no eixo das citocinas IFN- γ /IL-12	41,6%	6,4
Síndrome de Wiskott-Aldrich	50,0	10,6
Síndrome linfoproliferativa ligada ao X(XLP)	25,0	3,7
Nenhuma dessas	0,0	14,4

Quadro 3 - Na sua opinião o tratamento com imunoglobulina intravenosa oferece risco de contrair doenças como resultado desse tratamento?

Nível de risco	HIV (%)		Hepatite B (%)		Hepatite C (%)		Príon (%)		Rotavirus (%)	
	G1	G2	G1	G2	G1	G2	G1	G2	G1	G2
Nenhum	48,6	25,6	31,4	20,2	21,4	15,4	17,1	18,1	45,7	38,8
Baixo	34,3	27,7	51,4	32,5	61,4	34,0	75,7	28,7	40,0	15,4
Moderado	10,0	4,8	10,0	5,9	10,0	6,4	0,0	5,3	7,1	1,6
Alto	0,0	1,1	0,0	0,5	0,0	1,6	0,0	0,5	0,0	0,5
Sem resposta	7,1	41,0	7,1	41,0	7,1	42,6	7,1	47,3	7,1	43,6

Quadro 4 - Você recomendaria imunoglobulina intravenosa para todos, maioria, alguns ou poucos pacientes com diagnóstico das seguintes imunodeficiências primárias?

Porcentagem	XLA		ICV		DGC		HIM		SCID	
	G1	G2	G1	G2	G1	G2	G1	G2	G1	G2
Até 5		1,6		1,1	68,6	41,0	7,1	18,6		4,3
> 5 a 50	7,1	0,5		4,8	7,1	4,8		5,9		
> 50 a 95		4,8	17,1	9,6		1,6	17,1	9,0	7,1	6,9
> 95	75,7	47,3	65,7	39,9	7,1		58,6	16,0	75,7	35,1
Não respondeu	17,1	45,8	17,1	44,7	17,1	52,6	17,1	50,5	17,1	50,5

do G2 e 17% do G1 não responderam esta questão e foram excluídos da análise estatística.

Como esperado, o maior número de pacientes que está recebendo IVIG é acompanhado pelo G1, sendo esta diferença significativa ($p=0,003$) (Quadro 5), ou seja, apesar do pequeno número de médicos neste grupo, eles são responsáveis pelo atendimento da maioria dos pacientes com IDPs. Segundo o número de pacientes em acompanhamento, 44,3% do G1 referem ter mais de 20 pacientes em uso de IVIG contra 3,7% do G2, e a maioria destes pacientes recebe a medicação em instituições médicas. A dose normalmente recomendada de IVIG variou entre 400 mg/kg e 600 mg/kg com intervalo de três a quatro semanas em ambos os grupos, sendo que mais de 60,0% do G2 não respondeu esta pergunta (Quadros 6 e 7). Apenas pequena porcentagem de pacientes recebe

Quadro 5 - Quantos pacientes você acompanha (%) e que estão em uso de imunoglobulina intravenosa para prevenir infecção?

	G1 (%)	G2 (%)
Zero	10,0	15,5
1-10	31,4	0
11-20	7,1	2,7
21-30	10,0	1,6
31-40	10,0	1,1
41-50	10,0	0
> 50	14,3	1,1
Não respondeu	7,1	50,5

medicação antes da infusão para reduzir efeitos adversos. A maioria dos médicos que recomendam IVIG dos dois grupos tentam manter os pacientes com níveis séricos de IgG prévios à próxima infusão entre 500 mg/dL e 750 mg/dL (Quadro 8).

Embora a imunoglobulina subcutânea não seja utilizada de rotina no Brasil, metade dos especialistas de ambos os grupos considera esta via de aplicação tão eficaz quanto à intravenosa (Quadro 9).

Embora essa informação seja subjetiva, porção significativa dos médicos dos dois grupos (82,9% e 49% para G1 e G2 respectivamente) acredita que os pacientes estejam satisfeitos com seu tratamento.

A maioria dos médicos do G1 (75,7%) ao contrário dos 30,0% do G2 ($p < 0,05$) recomenda o uso de antibiótico profilático para seus pacientes sendo a amoxicilina a principal escolha (Quadro 10). A DGC foi a IDP para a qual o tratamento

Quadro 6 - Qual a dose inicial de imunoglobulina intravenosa (IVIG) por Kg de peso que você normalmente recomenda para pacientes com deficiência de anticorpo considerando o intervalo de aplicação mencionada?

Dose de IVIG (mg/kg)	G1 (%)	G2 (%)
≤ 200	0	0,5
300	0	1,6
400	48,6	26,6
500	20,0	4,8
600	14,3	3,7
> 600	0	0
Não Considero essa unidade de IVIG	0	0,5
Não respondeu	17,1	62,8

Quadro 7 - Qual o intervalo (média) mais frequente que você recomenda a seus pacientes (%) com deficiência de anticorpo para receberem imunoglobulina intravenosa?

	G1 (%)	G2 (%)
Toda semana	0	0
Cada 2 semanas	0	0
Cada 3 semanas	17,1	11,7
Cada 4 semanas	65,7	24,5
Cada 5 semanas	0	0,5
Cada 6 ou mais semanas	0	0,5
Não respondeu	17,1	62,8

com antibiótico profilático foi mais recomendado (75,7% para G1 e 18,6% para G2), seguido da SCID (68,6% para G1 e 21,2% para G2) e da Hiper-IgE (51,0% para G1 e 7,5% para G2). Um ponto importante é que 72,0% dos médicos do G2 não responderam esta questão. Cerca de 60,0% do G1 e 37,0% do G2 acreditam que vitaminas e suplemento nutricional trazem benefícios aos pacientes com IDP.

Quadro 8 - Que níveis de IgG (mg/dL) dosados antes da infusão da imunoglobulina intravenosa, você tenta manter nos seus pacientes com hipogamaglobulinemia?

Níveis de IgG sérica (mg/dL)	G1 (%)	G2 (%)
300-500	0	2,7
500-600	21,4	12,2
600-750	54,23	10,1
750-900	7,1	6,4
> 900		0,5
Eu não considero níveis com níveis de IgG pré-infusão	0	3,7
Não respondeu	17,1	64,4

Medidas de higiene, em especial a lavagem das mãos, uso de sistema de filtro domiciliar e evitar creche, parecem ser recomendações realizadas pela maioria dos médicos do G1 e boa parte dos do G2 (Quadro 11).

Quando perguntados para quais IDPs a vacinação com vacinas de vírus vivos deveriam ser evitadas verificamos respostas positivas para XLA e SCID em 78,0% e 92,0% entre os médicos do G1 e por 48,0% e 53,0% do G2 respectivamente, sendo a diferença para SCID estatisticamente significativa ($p = 0,013$; Quadro 12).

Quadro 9 - Quão eficaz você acredita que o tratamento com a imunoglobulina subcutânea é em relação à imunoglobulina intravenosa no tratamento de pacientes com deficiência de anticorpo?

	G1 (%)	G2 (%)
Muito mais eficaz	0	1,6
Pouco mais eficaz	7,1	2,7
Eficácia equivalente	55,7	20,7
Muito menos eficaz	0	2,1
Não estou certo	10,0	10,1
Branco	27,1	62,8

Quadro 10 - Você usa antibiótico profilático para alguns dos seus pacientes com imunodeficiência primária para prevenir infecção (excluindo profilaxia para *Pneumocystis jirovecii*)?

	G1 (%)	G2 (%)
Sim	75,7	29,8
Não	7,1	35,1
Não respondeu	17,1	35,1

Discussão

Grande esforço tem sido realizado para melhorar o diagnóstico das IDPs e quantidade significativa de material educativo tem sido publicada em revistas científicas assim como tem sido disponibilizado em *websites* específicos dentro e fora do Brasil¹²⁻¹⁶. 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 a aumento da demanda do generalista e do especialista por conhecimentos nesta área. Além disso, testes cada vez mais específicos¹⁷

na maioria das vezes não disponíveis em muitos centros de referência ou mesmo laboratórios privados¹⁰ contribuem para a dificuldade diagnóstica.

A participação de 15% dos membros associados da ASBAI ao responderem o questionário *online* não foi diferente do observado pelo estudo piloto americano (13,5%)¹¹ e seguramente o percentual pode ser considerado representativo de nossa especialidade. Apenas pequena percentagem dos especialistas dedicam-se ao manejo das IDPs. Algumas razões podem explicar este resultado, mas certamente, um dos mais importantes, é a falta de programas de treinamento para imunologistas clínicos. Poucos são os centros no Brasil que oferecem este treinamento e a maioria está concentrada na região sudeste¹⁰, sendo difícil o seu acesso para muitos profissionais. Observamos variação nas respostas entre os grupos e também dentro de um mesmo grupo, assim como número importante de questões não respondidas pelo G2, reforçando a necessidade de realizar programas de educação continuada para IDPs para os membros da ASBAI.

Um número relevante de especialistas nunca diagnosticou ou tratou IDPs como a XLA, a DCG e a SCID, doenças essas que necessitam diagnóstico precoce para redução de sua morbi-mortalidade¹⁸⁻²⁰, ainda muito elevada nos não diagnosticados. Essas doenças não são consideradas novas IDPs e deveriam ser familiares para o especialista. A deficiência de IgA ocorre numa proporção de 1:50 asmáticos graves em nosso meio²¹ sendo uma doença frequente e de fácil diagnóstico ao alergista.

Quadro 11 - Você acredita que alguma(s) das seguintes medidas de higiene oferecem grande vantagem com relação ao custo/benefício para pacientes com imunodeficiência primária?

	G1 (%)	G2 (%)
Álcool-gel nas mãos para pacientes	48,6	33,5
Álcool-gel nas mãos para familiares	41,4	32,5
Álcool-gel nas mãos para classe da escola	31,4	17,6
Lavar as mãos regularmente com água e sabão	92,9	59,0
Uso de sabonetes bactericidas	14,3	8,5
Evitar creches	68,6	44,7
Escola domiciliar	17,1	3,7
Purificadores de ar como filtro HEPA em casa	24,3	11,2
Sistema de desumidificação em casa	7,1	9,0
Exclusão de animais peludos da casa	34,3	25,5
Exclusão de animais de pena da casa	41,4	24,5
Uso de desinfetantes em casa	31,4	12,2
Uso de sistema de filtragem de água em casa	65,7	39,4

Quadro 12 - Para quais pacientes com imunodeficiência primária você recomenda evitar o uso de vacina de vírus vivo?

	G1 (%)	G2 (%)
Agamaglobulinemia (XLA)	78,6	48,4
Ataxia telangiectasia	48,6	20,2
Doença granulomatosa crônica (DGC)	48,6	22,9
Candidíase mucocutânea crônica	21,4	11,2
Imunodeficiência comum variável (ICV)	61,4	36,2
Deficiência de complemento	7,1	6,9
Síndrome de DiGeorge	65,7	25,5
Síndrome de Hiper-IgM	51,4	23,4
Síndrome de Hiper-IgE	27,1	11,2
Deficiência de subclasse de IgG	0,0	16,5
Deficiência de IgA	10,0	8,0
Imunodeficiência grave combinada (SCID)	92,9	53,7
Neutropenia congênita grave	27,1	24,5
Deficiência de anticorpo específico	0,0	8,0
Defeitos no eixo das citocinas IFN- γ /IL-12	65,7	21,3
Síndrome de Wiskott-Aldrich	65,7	22,3
Síndrome linfoproliferativa ligada ao X(XLP)	65,7	25,5

No Quadro 3 observamos que uma pequena proporção dos médicos considerou elevado o risco de transmissão de algumas doenças infecto-contagiosas pela IVIG. De fato, esta medicação tem se mostrado segura não havendo relato de transmissão de doença há muitos anos²². Outro resultado a destacar, foi a baixa percentagem de recomendação de IVIG por especialistas para algumas doenças que têm indicação absoluta de reposição de anticorpos²³⁻²⁵. O risco de contrair doenças infecciosas pela IVIG foi considerado baixo pelos dois grupos e aqui no Brasil a IVIG é fornecida sem custo pelo governo o que não justifica a pouca indicação desta medicação para essas doenças. Mais preocupante é em relação ao G1, uma vez que este grupo é mais dedicado às IDPs e trata número maior de pacientes com IDPs. A explicação mais razoável para não recomendar IVIG para essas doenças é a falta de conhecimento sobre como tratá-las (Quadros 13 e 14). Defeitos graves de produção de anticorpos como

a XLA, ICV e HIM requerem tratamento com reposição de anticorpos o mais rapidamente possível para redução de sua morbi-mortalidade²⁶ embora um número significativo de pacientes apresentem doença pulmonar mesmo em uso de IVIG^{27,28}. Por outro lado, alguns dos nossos especialistas recomendam erroneamente IVIG para DGC, fato similar ao observado nos EUA¹¹.

Embora o número de especialistas que recomenda IVIG esteja abaixo do desejado, a dose e intervalo de administração da droga são os recomendados por alguns consensos^{29,30} inclusive o da ASBAI²³. A via subcutânea não tem sido utilizada em nosso meio uma vez que a medicação adequada para esta via de administração não está disponível entre os medicamentos de alto custo fornecidos pelo governo. Apesar disso, proporção significativa dos profissionais que respondeu o questionário considera esta via tão eficaz quanto a intravenosa o que também tem sido relatado por outros pesquisadores^{31,32}.

Quadro 13 - Pontos chaves de destaque

1. Recomenda-se que a dosagem das imunoglobulinas séricas (IgG, IGA e IgM) seja realizada de rotina entre os pacientes com asma persistente e nos alérgicos que necessitam antibiótico com frequência maior que a população geral.
2. A Imunoglobulina Humana deve ser prescrita a todos os pacientes onde há defeitos de produção de anticorpos da classe IgG.
3. A infusão de IVIG deve ser prescrita a cada 3-4 semanas, na dose inicial de 400-600 mg/kg, de modo que o nível sérico de IgG permaneça acima de 500 mg/dL em pacientes com agamaglobulinemia ou imunodeficiências combinadas para o controle das infecções.
4. O uso de antibióticos não substitui a infusão de IVIG podendo ser utilizado como adjuvante em alguns pacientes. Para pacientes com DGC é recomendado o uso de sulfametoxazol-trimetropim associado ao itraconazol de forma contínua.
5. Vacinas de microorganismos vivos devem ser evitadas em pacientes com imunodeficiência grave. A vacina oral de poliovírus deve ser evitada também em familiares de pacientes com imunodeficiência grave, sendo neste caso recomendada a vacina Salk, disponível nos centros de referência para imunobiológicos especiais.

Quadro 14 - Indicações absolutas de uso de imunoglobulina humana

Agamaglobulinemias congênitas (XLA e autossômicas recessivas)

Imunodeficiência comum variável e outras hipogamaglobulinemias primárias

Síndromes de Hiper-IgM ou Defeitos de "Switch" ou mudança de classe de Imunoglobulina

Imunodeficiências combinadas graves

Porcentagem relevante de médicos do G1 recomenda o uso de antibiótico profilático para seus pacientes em concordância com os resultados do estudo americano¹¹, e amoxicilina foi a principal escolha para adultos e crianças, embora a recomendação desta terapêutica seja ainda incerta. Para pacientes com DGC o uso de co-trimoxazol de forma contínua é eficaz³³.

Vacinas contendo vírus viáveis devem ser evitadas em pacientes imunocomprometidos^{34,35} pelo risco de contraírem a doença. Vacina oral de poliovírus tem sido usada com sucesso por muitos anos no Brasil em todos os lactentes³⁶. Pacientes com XLA podem excretar poliovírus por longo tempo ou desenvolver a doença pela vacina^{37,38} e mais

recentemente efeitos adversos pela vacina do rotavírus foi relatado em pacientes com SCID, tendo sido recomendado evitá-la nestes pacientes³⁹. Outro problema em nosso meio é a vacina BCG em pacientes com SCID. Cerca de 50% dos casos aqui diagnosticados têm problema com essa vacina (dados não mostrados) à semelhança de outros locais onde ela é administrada rotineiramente a todos os lactentes⁴⁰. Infelizmente, menos que 50% dos especialistas do G2 estão cientes disso. Este levantamento foi de extrema importância para identificar o perfil dos alergistas/imunologistas no manejo de pacientes com IDP, assim como propiciar a criação de estratégias para programas de educação médica da nossa especialidade.

Em conclusão, pequena proporção de alergistas/imunologistas está envolvida no manejo de pacientes com IDPs. O suporte permanente de educação médica continuada é imprescindível para que esses pacientes tenham melhor assistência.

Agradecimentos

À Immune Deficiency Foundation (IDF), Marcia Boyle e à Jordan Orange por disponibilizarem o questionário para uso em nossa Sociedade.

Referências

- Casanova JL, Abel L. Inborn errors of immunity to infection: the rule rather than the exception. *J Exp Med* 2005;202:197-201.
- Centers for Disease Control and Prevention, 2009. Update on Vaccine-Derived Polioviruses Worldwide, January 2008 - June 2009. Disponível em: <http://www.cdc.gov/mmwr/preview/mmwrhtml/mm5836a3.htm>.
- Probst-Hensch NM. Chronic age-related diseases share risk factors: do they share pathophysiological mechanisms and why does that matter? *Swiss Med Wkly* 2010;140:w13072.
- Notarangelo LD, Fischer A, Geha RS, Casanova JL, Chapel H, Conley ME, et al. Primary immunodeficiencies: 2009 update. International Union of Immunological Societies Expert Committee on Primary Immunodeficiencies. *J Allergy Clin Immunol* 2009;124:1161-78.
- Boyle JM, Buckley RH. Population prevalence of diagnosed primary immunodeficiency diseases in the United States *J Clin Immunol* 2007;27:497-502.
- Seymour B, Miles J, Haeney M. Primary antibody deficiency and diagnostic delay. *J Clin Pathol* 2005;58:546-7.
- Winkelstein JA, Marino MC, Lederman HM, Jones SM, Sullivan K, Burks AW, et al. X-linked agammaglobulinemia: report on a United States registry of 201 patients. *Medicine* 2006;85:193-202.
- Melo KM, Carvalho KI, Bruno FR, Ndhlovu LC, Ballan WM, Nixon DF, et al. A decreased frequency of regulatory T cells in patients with common variable immunodeficiency. *PLoS One* 2009;4:e6269.
- 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. Latin American Group for Primary Immunodeficiency Diseases. *J Clin Immunol* 2007;27:101-8.
- Condino-Neto A, Franco JL, Trujillo-Vargas C, Espinosa-Rosales FJ, Leiva LE, Rodriguez-Quiroz F, et al. Critical issues and needs in management of primary immunodeficiency diseases in Latin America. *Allergol Immunopathol (Madr)*. 2011;39:45-51.
- Yong PL, Boyle J, Ballow M, Boyle M, Berger M, Bleesing J, et al. Use of intravenous immunoglobulin and adjunctive therapies in the treatment of primary immunodeficiencies: A working group report of and study by the Primary Immunodeficiency Committee of the American Academy of Allergy Asthma and Immunology. *Clin Immunol* 2010;135:255-63.
- Pickett D, Modell V, Leighton I, Modell F. Impact of a physician education and patient awareness campaign on the diagnosis and management of primary immunodeficiencies. *Immunol Res* 2008;40:93-4.
- de Vries E. Patient-centred screening for primary immunodeficiency: a multi-stage diagnostic protocol designed for non-immunologists. Clinical Working Party of the European Society for Immunodeficiencies (ESID). *Clin Exp Immunol* 2006;145:204-14.
- www.idf.org. Acessado em 05 de maio de 2011
- www.info4pi.org. Acessado em 05 de maio de 2011
- www.bragid.org.br. Acessado em 05 de maio de 2011
- Oliveira JB, Fleisher TA. Laboratory evaluation of primary immunodeficiencies. *J Allergy Clin Immunol* 2010;125(2 Suppl 2):S297-305.
- Griffith LM, Cowan MJ, Notarangelo LD, Puck JM, Buckley RH, Candotti F, et al. Improving cellular therapy for primary immune deficiency diseases: recognition, diagnosis, and management. Workshop Participants. *J Allergy Clin Immunol* 2009;124:1152-60.e12.
- Buckley RH. Molecular defects in human severe combined immunodeficiency and approaches to immune reconstitution. *Annu Rev Immunol* 2004;22:625-55.
- Conley ME, Howard VC. X-Linked Agammaglobulinemia. In: Pagon RA, Bird TC, Dolan CR, Stephens K, editors. *GeneReviews* [Internet]. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993-2001.
- Solé D, Carneiro-Sampaio MMS, Naspitz, CK. Serum levels of immunoglobulins (G, M e A and E) in patients with respiratory allergy. *Rev Assoc Med Bras* 1985;31:236-40.
- Quinti I, Pierdominici M, Marziali M, Giovannetti A, Donnanno S, Chapel H, et al. European surveillance of immunoglobulin safety--results of initial survey of 1243 patients with primary immunodeficiencies in 16 countries. European Study Group for the Surveillance of Immunoglobulin Safety. *Clin Immunol* 2002;104:231-6.
- Costa-Carvalho BT, Condino-Neto A, Solé D, Rosário-Filho N et al. I CONSENSO BRASILEIRO SOBRE USO DE IMUNOGLOBULINA HUMANA. *Rev. bras. alerg. Imunopatol* 2010;33:104-16.
- Orange JS, Hossny EM, Weiler CR, Ballow M, Berger M, Bonilla FA, et al. Use of intravenous immunoglobulin in human disease: a review of evidence by members of the Primary Immunodeficiency Committee of the American Academy of Allergy, Asthma and Immunology. *J Allergy Clin Immunol* 2006;117(4 Suppl):S525-53.
- Garcia-Lloret M, McGhee S, Chatila TA. Immunoglobulin replacement therapy in children. *Immunol Allergy Clin North Am* 2008;28:833-49.
- Lucas M, Lee M, Lortan J, Lopez-Granados E, Misbah S, Chapel H. Infection outcomes in patients with common variable immunodeficiency disorders: relationship to immunoglobulin therapy over 22 years. *J Allergy Clin Immunol* 2010;125:1354-60.
- Quinti I, Soresina A, Spadaro G, Martino S, Donnanno S, Agostini C, et al. Long-term follow-up and outcome of a large cohort of patients with common variable immunodeficiency. Italian Primary Immunodeficiency Network. *J Clin Immunol* 2007;27:308-16.
- Costa-Carvalho BT, Wandalsen GF, Pulici G, Aranda CS, Solé D. Pulmonary complications in patients with antibody deficiency. *Allergol Immunopathol (Madr)* 2011;39:128-32.
- Shehata N, Palda V, Bowen T, Haddad E, Issekutz TB, Mazer B, et al. The use of immunoglobulin therapy for patients with primary immune deficiency: an evidence-based practice guideline. *Transfus Med Rev* 2010;24 (Suppl 1):S28-50.
- Bonilla FA, Bernstein IL, Khan DA, Ballas ZK, Chinen J, Frank MM, et al. Practice parameter for the diagnosis and management of primary immunodeficiency. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2005;94:S1-S63.
- Chapel HM, Spickett GP, Ericson D, Engl W, Eibl MM, Bjorkander J. The comparison of the efficacy and safety of intravenous versus subcutaneous immunoglobulin replacement therapy. *J Clin Immunol* 2000;20:94-100.
- Nahirniak S, Hume HA. Guidelines for the use of immunoglobulin therapy for primary immune deficiency and solid organ transplantation. *Transfus Med Rev* 2010; 24(Suppl 1):S1-6.
- Margolis DM, Melnick DA, Alling DW, Gallin JI. Trimethoprim-sulfamethoxazole prophylaxis in the management of chronic granulomatous disease. *J Infect Dis* 1990;162:723-6.
- Kroger AT, Atkinson WL, Marcuse EK, Pickering LK. General recommendations on immunization: recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP), MMWR. *Recomm Rep* 2006;55:1-48.

35. Bitnun A, Shannon P, Durward A, Rota PA, Bellini WJ, Graham C, et al. Measles inclusion-body encephalitis caused by the vaccine strain of measles virus. *Clin Infect Dis* 1999;29:855-61.
36. Campos ALV, Nascimento DR, Maranhão E. A história da poliomielite no Brasil e seu controle por imunização. *História, Ciências, Saúde - Manguinhos*, 2003;10:573-600.
37. Hidalgo S, Garcia Erro M, Cisterna D, Freire MC. Paralytic poliomyelitis caused by a vaccine-derived polio virus in an antibody-deficient Argentinean child. *Pediatr Infect Dis J* 2003;22:570-2.
38. Shahmahmoodi S, Parvaneh N, Burns C, Asghar H, Mamishi S, Tabatabaie H, et al. Isolation of a type 3 vaccine-derived poliovirus (VDPV) from an Iranian child with X-linked agammaglobulinemia. *Virus Res* 2008;137:168-72.
39. Bakare N, Menschik D, Tiernan R, Hua W, Martin D. Severe combined immunodeficiency (SCID) and rotavirus vaccination: reports to the Vaccine Adverse Events Reporting System (VAERS). *Vaccine* 2010;28:6609-12.
40. Sadeghi-Shanbestari M, Ansarin K, Maljaei SH, Rafeey M, Pezeshki Z, et al. Immunologic aspects of patients with disseminated bacille Calmette-Guerin disease in north-west of Iran. *Ital J Pediatr* 2009;35:42.

Correspondência:
Beatriz Tavares Costa-Carvalho
E-mail: beacarvalho@terra.com.br