



**INSTITUTO DE MEDICINA INTEGRAL PROF. FERNANDO
FIGUEIRA – IMIP**

**PROGRAMA INSTITUCIONAL DE BOLSAS DE INICIAÇÃO
CIENTÍFICA**

PIBIC - CNPq/IMIP – 2020/2021

**OPORTUNIDADES PERDIDAS PARA O DIAGNÓSTICO DE
ERROS INATOS DA IMUNIDADE EM CRIANÇAS E
ADOLESCENTES INTERNADOS EM UMA UNIDADE DE
TERAPIA INTENSIVA PEDIÁTRICA**

Leonardo Studart Pereira

RECIFE - PE



**INSTITUTO DE MEDICINA INTEGRAL PROF. FERNANDO
FIGUEIRA – IMIP**

**PROGRAMA INSTITUCIONAL DE BOLSAS DE INICIAÇÃO
CIENTÍFICA**

PIBIC - CNPq/IMIP – 2020/2021

**OPORTUNIDADES PERDIDAS PARA O DIAGNÓSTICO DE
ERROS INATOS DA IMUNIDADE EM CRIANÇAS E
ADOLESCENTES INTERNADOS EM UMA UNIDADE DE
TERAPIA INTENSIVA PEDIÁTRICA**

Artigo científico submetido como parte dos requisitos da conclusão do Programa Institucional de Bolsas de Iniciação Científica do Instituto de Medicina Integral Prof. Fernando Figueira (PIBIC - CNPq/IMIP) para o período de 2020/2021

Aluno: Leonardo Studart Pereira

Orientadora: Profa. Dra. Patrícia Gomes de Matos Bezerra

Coorientadoras: Prof. Dra. Maria do Carmo Menezes Bezerra Duarte e Prof. Dra. Paula Teixeira Lyra Marques

Estudantes colaboradores: Victor Peixoto Trummer Aleixo, Pedro Falcão Bradley Araújo e Eduardo Prazeres Carneiro de França

Linha de pesquisa: estudos epidemiológicos, clínicos e cirúrgicos dos agravos prevalentes na infância e adolescência

RECIFE - PE

ARTIGO ORIGINAL

**OPORTUNIDADES PERDIDAS PARA O DIAGNÓSTICO DE ERROS INATOS DA
IMUNIDADE EM CRIANÇAS E ADOLESCENTES INTERNADOS EM UMA
UNIDADE DE TERAPIA INTENSIVA PEDIÁTRICA**

**MISSED OPPORTUNITIES FOR THE DIAGNOSIS OF INBORN ERRORS OF
IMMUNITY IN CHILDREN AND ADOLESCENTS ADMITTED IN A PEDIATRIC
INTENSIVE CARE UNIT**

Leonardo Studart Pereira¹

Victor Peixoto Trummer Aleixo¹

Pedro Falcão Bradley Araújo¹

Eduardo Prazeres Carneiro de França¹

Patrícia Gomes de Matos Bezerra^{1,2}

Maria do Carmo Menezes Bezerra Duarte²

Paula Teixeira Lyra Marques²

¹ Faculdade Pernambucana de Saúde (FPS). Av. Mal. Mascarenhas de Moraes, 4861, Recife - PE, Brasil. CEP: 51150-000

² Instituto de Medicina Integral Prof. Fernando Figueira (IMIP). Rua dos Coelhos, 300, Recife - PE, Brasil. CEP: 50070-550

Autor responsável pela troca de correspondência:

Patrícia Gomes de Matos Bezerra

E-mail: pmvbezerra@gmail.com

Reconhecimento do apoio ao estudante e fonte de auxílio: Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico – CNPq através do Programa Institucional de Bolsas de Iniciação Científica (PIBIC).

Não há conflitos de interesse.

RESUMO

OBJETIVOS: Descrever a frequência de erros inatos na imunidade em crianças e adolescentes admitidos em unidade de terapia intensiva pediátrica que apresentem sinais de alerta, assim como a avaliação imunológica desses pacientes. **MÉTODOS:** Estudo de corte transversal realizado através da coleta de informações de prontuários por meio de formulário construído pelos pesquisadores. Foram incluídos menores de 13 anos de ambos os sexos admitidos na unidade de terapia intensiva pediátrica do Instituto Medicina Integral Prof. Fernando Figueira com sinais de alerta para erros inatos da imunidade entre janeiro e junho de 2019. **RESULTADOS:** Os sinais de alerta mais frequentes em menores de 12 meses foram infecção grave (64,3%) e, em maiores de 12 meses, cardiopatia congênita (81,6%). Apenas 3,2% dos participantes tiveram investigação para erros inatos da imunidade iniciada. Apesar de todos deles apresentarem exames imunológicos alterados, 33,3% foram diagnosticados com erro inato da imunidade e 66,6% tiveram diagnóstico inconclusivo. **CONCLUSÕES:** O amplo espectro de manifestações clínicas e a grande quantidade de doenças, associados a ausência de teste de triagem neonatal instituído, dificulta a suspeição para investigação de erros inatos da imunidade. Portanto, deve-se atentar para os sinais de alerta para diagnóstico precoce, manejo adequado e diminuição na morbimortalidade.

PALAVRAS-CHAVE: Síndromes de Imunodeficiência; Pneumopatias; Pediatria; Unidades de Terapia Intensiva Pediátrica; [Cardiopatias Congênitas](#).

ABSTRACT

OBJECTIVES: Describe the frequency of inborn errors in immunity in children and adolescents admitted to a pediatric intensive care unit with warning signs, as well as the immunological evaluation of these patients. **METHODS:** Cross-sectional study carried out through information gathering from medical records using a form created by the researchers. Were included children under 13 years of age of both genders admitted to the pediatric intensive care unit of Instituto Medicina Integral Prof. Fernando Figueira with warning signs for inborn errors of immunity between January and June 2019. **RESULTS:** The most frequent warning signs in children younger than 12 months were severe infection (64.3%) and, in older ones, congenital heart disease (81.6%). Only 3.2% of participants had been investigated for inborn errors of immunity. Although all of them had altered immunological tests, 33.3% were diagnosed with inborn error of immunity and 66,6% had an inconclusive diagnosis. **CONCLUSIONS:** The wide spectrum of clinical manifestations and the large number of diseases, associated with the absence of an instituted neonatal screening test, makes it difficult to suspect for the investigation of inborn errors of immunity. Therefore, attention should be paid to warning signs for early diagnosis and adequate management to reduce morbidity and mortality.

KEYWORDS: Immunologic Deficiency Syndromes; Lung Diseases; Pediatrics; Intensive Care Units, Pediatric; Heart Defects, Congenital.

INTRODUÇÃO

Os erros inatos da imunidade (EII), também conhecidos como imunodeficiências primárias, são definidos como anormalidades relacionadas ao desenvolvimento ou à função do sistema imunológico humano, de caráter hereditário, e originadas, em sua maioria, de mutações monogênicas.^{1,2}

Apesar dos EII não serem doenças restritas à faixa etária pediátrica, seus primeiros sinais e sintomas geralmente se manifestam ainda na infância e apresentam um amplo espectro clínico.^{3,4} A depender de como a expressão ou de como a função da proteína codificada pelo gene mutante seja afetada, os erros se apresentam de forma bastante heterogênea, refletindo as mais de 400 entidades reconhecidas pela União Internacional das Sociedades de Imunologia.^{1,5-7}

Com o intuito de facilitar o raciocínio clínico acerca desse amplo espectro de manifestações dos EII, a Fundação Jeffrey Modell, em associação com a Cruz Vermelha Americana, criou em 1999, os “Dez Sinais de Alerta”, posteriormente adaptados pelo Grupo Brasileiro para Imunodeficiências (BRAGID) ao nosso meio. São eles: 1) duas ou mais pneumonias no último ano; 2) quatro ou mais otites no último ano; 3) estomatites de repetição ou monilíase por mais de dois meses; 4) abscessos de repetição ou ectima; 5) um episódio de infecção sistêmica grave (meningite, osteomielite, septicemia); 6) infecções intestinais de repetição / diarreia crônica; 7) asma grave, doença do colágeno ou doença autoimune; 8) efeito adverso ao BCG e/ou infecção por micobactéria; 9) fenótipo clínico sugestivo de síndrome associada a imunodeficiência; e 10) história familiar de imunodeficiência.^{8,9}

Posteriormente, Carneiro-Sampaio propôs outros doze sinais de alerta para EII para pacientes no primeiro ano de vida, especificamente: 1) infecções fúngicas, virais e/ou bacterianas persistentes ou graves; 2) reação adversa a vacinas de germe vivo, em especial BCG; 3) diabetes mellitus persistente ou outra doença autoimune e/ou inflamatória; 4) quadro sepse-símile, febril, sem identificação de agente infeccioso; 5) lesões cutâneas

extensas; 6) diarreia persistente; 7) cardiopatia congênita (em especial, anomalias dos vasos da base); 8) atraso na queda do coto umbilical (> 30 dias); 9) história familiar de imunodeficiência ou de óbitos precoces por infecção; 10) linfocitopenia (< 2.500 células/mm³), ou outra citopenia, ou leucocitose sem infecção, persistentes; 11) hipocalcemia com ou sem convulsão; e 12) ausência de imagem tímica à radiografia de tórax.¹⁰

Apesar desses instrumentos, estima-se que entre 70 e 90% dos EII não são diagnosticados.¹¹ Nos Estados Unidos, foi constatado que os EII ocorriam em uma para cada duas mil crianças.¹² Em outro estudo,¹³ dessa vez realizado no Brasil, verificou-se que foram investigadas menos de 15% das crianças admitidas na Unidade de Terapia Intensiva Pediátrica (UTIP) por infecção grave, que constitui um dos sinais de alerta. Desses poucos pacientes investigados, mais de 70% apresentavam exames laboratoriais sugestivos de EII. A real prevalência dessas doenças não é bem definida no Brasil, nem em muitos outros países.^{2,14}

Assim, devido à escassez de pesquisas sobre o tema e à importância da investigação imunológica para a tomada de decisões pela equipe de saúde, é preciso conhecer cada vez melhor essa relação entre a grande quantidade de doenças pediátricas e os EII. Para tanto, é conhecer saber a frequência de ocorrência dessas patologias no Brasil e a forma como é realizada a investigação imunológica, a fim de reduzir o tempo entre o diagnóstico e o tratamento. Em pesquisa realizada no Hospital das Clínicas da Universidade Federal do Paraná,¹⁵ foi encontrado um atraso médio de diagnóstico de 66,1 meses nos pacientes com EII, implicando diagnóstico tardio e aumento na possibilidade de complicações.

Partindo da necessidade de aumentar a compreensão sobre o tema, a presente pesquisa teve como objetivo descrever a frequência de EII em crianças e adolescentes admitidos em UTIP que apresentaram sinais de alerta, assim como a avaliação imunológica desses.

MÉTODOS

Tratou-se de um estudo de caráter observacional e descritivo, de corte transversal com metodologia quantitativa, realizado no Setor de Arquivo Médico e Estatística (SAME) do Instituto de Medicina Integral Prof. Fernando Figueira (IMIP).

Para seleção dos participantes utilizou-se o livro de registro de pacientes admitidos na unidade de terapia intensiva pediátrica (UTIP) do IMIP. De posse do número dos prontuários, houve a solicitação dos mesmos ao SAME, onde foram coletados os dados através de preenchimento de formulário elaborado pelos pesquisadores, no período de novembro de 2020 a julho de 2021. A amostra foi obtida por conveniência e constituiu-se por crianças menores de 13 anos, de ambos os sexos, admitidas na UTIP com sinais de alerta para EII, entre janeiro e junho 2019. Utilizou-se como critério de exclusão os pacientes cujos prontuários não foram localizados.

O instrumento de coleta de dados contemplou as variáveis do estudo, descritas em quatro eixos a seguir: 1) Variáveis biológicas e clínicas (idade; sexo; procedência; peso; altura ou comprimento; estado nutricional; consanguinidade dos genitores; diagnósticos à admissão e à alta elencados em grandes grupos); 2) Variáveis de sinais de alerta para EII em crianças menores de 12 meses de idade: 1- infecções fúngicas, virais e/ou bacterianas persistentes ou graves; 2- reação adversa a vacinas de germe vivo, em especial BCG; 3- diabetes mellitus persistente ou outra doença autoimune e/ou inflamatória; 4- quadro sepse-símile, febril, sem identificação de agente infeccioso; 5- lesões cutâneas extensas; 6- diarreia persistente; 7- cardiopatia congênita (em especial, anomalias dos vasos da base); 8- atraso na queda do coto umbilical (> 30 dias); 9- história familiar de imunodeficiência ou de óbitos precoces por infecção; 10- linfocitopenia (< 2.500 células/mm³), ou outra citopenia, ou leucocitose sem infecção, persistentes; 11- hipocalcemia com ou sem convulsão; e 12- ausência de imagem tímica à radiografia de tórax); 3) Variáveis de sinais de alerta para EII em crianças maiores ou igual a 12 meses de idade: 1- duas ou mais pneumonias no último ano; 2- quatro ou mais otites no último ano; 3- estomatites de repetição ou monilíase por

mais de dois meses; 4- abscessos de repetição ou ectima; 5- um episódio de infecção sistêmica grave (meningite, osteomielite, septicemia); 6- infecções intestinais de repetição / diarreia crônica; 7- asma grave, doença do colágeno ou doença autoimune; 8- efeito adverso ao BCG e/ou infecção por micobactéria; 9- fenótipo clínico sugestivo de síndrome associada a imunodeficiência; e 10- história familiar de imunodeficiência); e 4) Variáveis para investigação imunológica de EII (encaminhamento para serviço de imunologia; diagnóstico final pós investigação imunológica; exames para investigação imunológica inicial).

Foi realizada a digitação dos dados em planilha no programa Microsoft Excel. Após verificação e correção das inconsistências, construiu-se o banco de dados definitivo, sendo analisado no mesmo programa. Foi feita a análise descritiva dos dados com construção de tabela de distribuição de frequência absoluta e relativa (n/%) e medidas de tendência central e de dispersão (média e mediana).

O projeto foi aprovado pelo Comitê de Ética e Pesquisa do IMIP, seguindo as orientações das resoluções 466/2012 do CNS, sob o número de parecer 4.367.599. Para os pacientes que conseguiram ser contactados pelos pesquisadores e convidados a participar da pesquisa, foi solicitado o consentimento e assinatura do TCLE e também o TALE para os participantes de oito a 13 anos. Para os pacientes que não foram contactados, solicitou-se a dispensa do TCLE, e foi assinado o Termo de Confidencialidade para o manuseio dos dados dos pacientes.

RESULTADOS

Foram admitidos na UTIP 208 pacientes entre janeiro e junho de 2019. Os dados foram coletados de 132 deles, por indisponibilidade dos demais prontuários. Desses, 94 preencheram critérios de inclusão e 38 foram excluídos.

Quanto ao perfil dos participantes (tabela 1), 43 (45,7%) eram do sexo masculino, a mediana de idade foi de 6,5 meses, o desvio padrão da idade foi de 31,3 e 64 (68,1%) eram procedentes de Recife e do estado de Pernambuco.

A tabela 1 também informa os diagnósticos à alta da UTIP. Os mais frequentes compreenderam cardiopatia congênita (CC) sem anomalia dos vasos da base em 34 pacientes (36,2%), CC com anomalia dos vasos da base em 26 pacientes (27,6%), infecção relacionada a assistência em saúde em 24 pacientes (25,5%) e infecção sistêmica grave em 24 pacientes (25,5%).

Em relação à frequência dos sinais de alerta para EII em menores de 12 meses (tabela 2), o que mais frequentemente foi identificado foram infecções fúngicas, virais e/ou bacterianas persistentes ou graves, que ocorreram em 36 (64,3%) pacientes. CC ocorreu em 29 casos (51,8%); quadro sepse-símile, febril, sem identificação do agente infeccioso ocorreu em sete casos (12,5%); linfocitopenia (< 2500 células/mm³) ou outra citopenia, ou leucocitose sem infecção, persistentes ocorreu em seis casos (10,7%); e lesões cutâneas extensas ocorreu em dois casos (3,6%). Outros sinais de alerta não foram identificados.

Levando em conta os pacientes com 12 meses de idade ou mais (tabela 3), 31 (81,6) apresentaram CC e 13 (34,2%) apresentaram um episódio de infecção sistema grave (meningite, osteomielite, sepse). Outros sinais de alerta não ocorreram.

Dos 60 pacientes que possuíam CC, 29 (48,3%) tinham menos que 12 meses de idade, enquanto 31 (51,7%) tinham 12 meses de idade ou mais. 26 (43,3%) portavam CC com alguma anomalia dos vasos da base e 34 (56,7%) CC sem anomalia dos vasos da base. A tabela 4 cita a frequência desses diagnósticos.

Dos 94 pacientes incluídos neste estudo, apenas três (3,2%) tiveram investigação imunológica para EII iniciada na UTIP. Todos esses apresentaram anormalidades em seus exames laboratoriais imunológicos, envolvendo alterações no hemograma, na contagem de linfócitos, no complemento, nas imunoglobulinas e na eletroforese de proteínas. Desses pacientes, um (33,3%) foi diagnosticado com EII (agamaglobulinemia ligada ao X) e dois (66,6%) tiveram diagnóstico inconclusivo após a investigação inicial. Os três pacientes investigados inicialmente na UTIP foram encaminhados para serviços onde prosseguiram com a investigação imunológica.

Nove pacientes (9,6%) incluídos neste estudo evoluíram para óbito durante o internamento na UTIP (quadro 1). Quatro (44,4%) eram do sexo masculino, sete (77,7%) tinham menos de 12 meses de idade e os sinais de alerta para EII apresentados por esses pacientes envolviam quadros infecciosos, citopênicos e CC. Nenhum desses pacientes foram investigados para EII.

DISCUSSÃO

Os EII representam um desafio para os profissionais de saúde. Estima-se que entre 70% e 90% dos EII permanecem sem diagnóstico, sugerindo que a quantidade de pacientes acometidos por essas doenças pode ser até dez vezes maior do que o total de casos diagnosticados.^{11,16} Nesta pesquisa, foi verificado que quase três quartos dos pacientes que tiveram seus prontuários disponíveis para coleta tinham um ou mais sinais de alerta para EII. No entanto, uma diminuta quantidade deles teve investigação imunológica iniciada na UTIP, e, dentre esses, EII não pôde ser descartando em nenhum dos casos.

Essa deficiência no que diz respeito à investigação para EII em pacientes com sinais de alerta internados na UTIP, identificada no presente trabalho, não se trata de um dado isolado na literatura. Em estudo realizado na UTIP de um hospital em Uberlândia,¹³ 53 crianças foram internadas com sinais de alerta para EII, sendo que apenas sete (13,20%) realizaram investigação inicial. Dessas, cinco (71,42%) tiveram o diagnóstico de EII confirmado. Dessa forma, fica evidente a deficiência na investigação imunológica para EII em crianças e adolescentes que apresentam sinais de alerta.

Além da deficiência na suspeição e no início da investigação imunológica, quando realizada, essa geralmente ocorre com atraso, independente do lugar e do setor da investigação. Uma pesquisa nacional mostrou um número elevado de pacientes diagnosticados com EII em idade acima da esperada, tendo 38% idade entre cinco e 20 anos, e 35% idade superior a 20 anos.¹⁷ Em nossa pesquisa, por outro lado, a maior parte dos

pacientes que apresentaram sinais de alerta eram menores de 12 meses de idade, o que mostra, em consonância com a literatura, uma perda de oportunidade de investigação precoce para EII, já que esses pacientes costumam chegar a idades avançadas sem esse diagnóstico. Esse é um dado significativo, já que é sabido que a morbimortalidade em pacientes com EII é consideravelmente maior quanto mais tarde são diagnosticados, indicando que o diagnóstico precoce aumenta a sobrevida desses pacientes e diminui os custos em saúde.¹⁸

Outro ponto relevante diz respeito a grande quantidade de pacientes com CC. Isso pode ser justificado pelo fato da UTIP do IMIP ter leitos dedicados para pacientes cardiopatas e pós-operatório de cirurgias corretivas. Mais da metade dos participantes em nosso estudo possuía alguma cardiopatia congênita, e, grande parte desses, com anomalias de vasos da base.

É válido dizer que as CC representam uma das malformações mais comuns, incidindo em oito a dez a cada 1.000 nascidos vivos, representando uma importante causa de morbimortalidade nos primeiros 12 meses de vida.¹⁹ Em um estudo realizado na UTI neonatal de um hospital em Sarajevo,²⁰ observou-se que 28,57% dos recém nascidos prematuros com CC apresentaram quadro de sepse, ao passo que apenas 12,12% dos prematuros sem CC apresentaram-na. Assim, considerando que quadros infecciosos ocorrem mais frequentemente em pacientes com EII, observa-se um aumento na relação entre CC e EII.

Sabe-se, ainda, que algumas CC são associadas a distúrbios genéticos imunes. Dentre essas condições, cita-se, como exemplos a síndrome DiGeorge a síndrome de Down.²¹ Em nossa pesquisa, sete pacientes tinham, concomitantemente, CC e síndrome de Down, e nenhum desses casos foi investigado para EII. No tocante à Síndrome de DiGeorge, embora não tenhamos identificado nenhum caso, estima-se que até 80% desses pacientes podem ter CC, comprovando a relação entre EII e CC.^{22,23}

Seguindo a linha de aumentar a eficiência no diagnóstico precoce de EII, pesquisadores desenvolveram um teste de triagem neonatal para imunodeficiências combinadas graves,²⁴ os TRECS (do inglês *T-cell Receptor Excision Circles*). Entretanto, o Brasil ainda não conta com testes semelhantes aplicados à rotina médica e pública, o que fortalece o alerta para a urgência no conhecimento dos sinais de alerta para EII.

Dessa forma, apesar de limitações encontradas em nosso estudo, como a indisponibilidade de alguns prontuários e a carência de informações contidas neles, conclui-se que o presente estudo mostra a relevância da necessidade de identificar os sinais de alerta de EII e da solicitação de exames de investigação imunológica para os pacientes indicados, sobretudo em serviços onde não foi implantada a triagem neonatal como rotina, além do aumento na oferta de conhecimento para profissionais de saúde acerca desse tema.

REFERÊNCIAS

1. Tangye SG, Al-Herz W, Bousfiha A, Chatila T, 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(1): 24-64.
2. Galal N, Ohida M, Meshaal S, Abd Elaziz D, Elhawary I. Targeted screening for primary immunodeficiency disorders in the neonatal period and early infancy. *Afr Health Sci.* 2019; 19(1): 1449-1459.
3. Roxo Júnior P. Imunodeficiências primárias: aspectos relevantes para o pneumologista. *J Bras Pneumol.* 2009; 35(10): 1008-1017.
4. Bonilla FA, Geha RS. 12. Primary immunodeficiency diseases. *J Allergy Clin Immunol.* 2003; 111(2): S571-S581.
5. Collanieri AC. Imunodeficiência comum variável: distúrbio de diferenciação dos linfócitos B ou distúrbio de ativação dos linfócitos T? [tese]. São Paulo: Faculdade de Medicina; 2010.

6. Notarangelo L, Casanova J, Conley M, Chapel H, Fischer A, Puck J, et al. Primary immunodeficiency diseases: An Update from the International Union of Immunological Diseases Classification Committee Meeting in Budapest, 2005. *J Allergy Clin Immunol*. 2006; 117(4): 883-896.
7. Bousfiha A, Jeddane L, Picard C, Al-Herz W, Ailal F, Chatila T, et al. Human Inborn Errors of Immunity: 2019 Update of the IUIS Phenotypical Classification. *J Clin Immunol*. 2020; 40(1): 66-81.
8. Jeffrey Modell Foundation. 10 Warning Signs [Internet]. New York, United States of America; 2016 [acesso 20 mai 2020]. Disponível em: <http://www.info4pi.org/library/educational-materials/10-warning-signs>.
9. Brazilian Group for Immunodeficiency. Os 10 Sinais de Alerta para Imunodeficiência Primária [Internet]. São Paulo, Brasil; 2019 [acesso 20 mai 2020]. Disponível em: <http://bragid.org.br/>.
10. Carneiro-Sampaio M, Jacob CMA, Leone CR. A proposal of warning signs for primary immunodeficiencies in the first year of life [carta]. *Pediatr Allergy Immunol*. 2011; 22(3): 345-346.
11. Dantas EO, Aranda CS, Nobre FA, Fahl K, Mazzucchelli JTL, Feliz E, et al. Medical awareness concerning primary immunodeficiency diseases in the city of São Paulo, Brazil. *Einstein (São Paulo)*. 2013; 11(4): 479-485.
12. Boyle JM, Buckley RH. Population Prevalence of Diagnosed Primary Immunodeficiency Diseases in the United States. *J Clin Immunol*. 2007; 27(5): 497-502.
13. Suavinho É, Nápolis ACR, Segundo GRS. Investigação de imunodeficiências primárias em pacientes durante e após hospitalização em uma Unidade de Terapia Intensiva Pediátrica. *Rev Paul Pediatr*. 2014; 32 (1): 32-36.
14. Kanegae MPP, Barreiros LA, Mazzucchelli JTL, Hadachi SM, Guilhoto LMFF, Acquesta AL, et al. Neonatal screening for severe combined immunodeficiency in

- Brazil. *J Pediatr*. 2016; 92(4): 374-380.
15. Pazian NO, Cogo LL, Eli D, Riedi CA, Chong-Neto HJ, Rosario-Filho NA. Erros inatos de imunidade: tempo de diagnóstico e episódios infecciosos em pacientes ambulatoriais. *Arq Asmas Alerg e Imunol*. 2020; 4(1): 93-98.
 16. Bousfiha AA, Jeddane L, Ailal F, Benhsaien I, Mahlaoui N, Casanova J-L, et al. Primary Immunodeficiency Diseases Worldwide: More common than Generally Thought. *J Clin Immunol*. 2013; 33(1): 1-7.
 17. Carneiro-Sampaio M, Moraes-Vasconcelos D, Kokron CM, Jacob CMA, Toledo-Barros M, Dorna MB, et al. Primary Immunodeficiency Diseases in Different Age Groups: A report on 1,008 Cases from a Single Brazilian Reference Center. *J Clin Immunol*. 2013; 33(4): 716-724.
 18. Elsink K, van Montfrans JM, van Gijn ME, Blom M, van Hagen PM, Kuijpers TW, et al. Cost and impact of early diagnosis in primary immunodeficiency disease: A literature review. *Clin Immunol*. 2020; 213: 108359.
 19. Grassi MS, Jacob CMA, Kulikowski LD, Pastorino AC, Dutra RL, Miura N, et al. Congenital Heart Disease as a Warning Sign for the diagnosis of the 22q11.2 deletion. *Arq Bras Cardiol*. 2014; 103(5): 382-390.
 20. Hadzimuratovic E, Dinarevic SM, Hadzimuratovic A. Sepsis in Premature Newborns with Congenital Heart Disease. *Congenit Heart Dis*. 2010; 5(5): 435-438.
 21. Fahed AC, Gelb BD, Seidman JG, Seidman CE. Genetics of Congenital Heart Disease: The Glass Half Empty. *Circ Res*. 2013; 112(4): 707-720.
 22. Goldmuntz E. DiGeorge Syndrome: New insights. *Clin Perinatol*. 2005; 32(4): 963-978.
 23. Fomin ABF, Pastorino AC, Kim CA, Pereira AC, Carneiro-Sampaio M, Jacob CMA. DiGeorge Syndrome: A not so rare disease. *Clinics*. 2010; 65(9): 865-869.
 24. Baker MW, Grossman WJ, Laessig RH, Hoffman GL, Brokopp CD, Kurtycz DF, et al. Development of a routine newborn screening protocol for severe combined

immunodeficiency. *J Allergy Clin Immunol.* 2009; 124(3): 522-527.

Tabela 1. Características e diagnóstico à internação de 94 pacientes com sinais de alerta para Erro Inato da Imunidade internados na Unidade de Terapia Intensiva Pediátrica do Instituto de Medicina Integral Prof. Fernando Figueira.

Variáveis	Participantes (n=94)	Porcentagem válida (%)	
Idade (meses)			
- Menor que 12	56	59,6	
- 12 ou mais	38	40,4	
Sexo			
- Sexo masculino	43	45,7	
- Sexo feminino	49	52,2	
- Sexo sem informação	2	2,1	
Procedência			
- Recife e região metropolitana	31	33,0	
- Interior de Pernambuco	33	35,1	
- Outro estado	4	4,2	
- Local sem informação	26	27,6	
Diagnóstico à alta			
- Cardiopatia congênita não vasos da base	34	36,2	
- Cardiopatia congênita vasos da base	26	27,6	
- Infecção relacionada a assistência em saúde	24	25,5	
- Infecção sistêmica grave	24	25,5	
- Doenças respiratórias (inclusive infecciosas)	18	19,1	
- Doenças gastrintestinais clínicas e cirúrgicas (incluindo infecciosas)	14	14,9	
- Outras doenças infecciosas	8	8,5	
- Doenças geniturinárias, urológicas e nefrológicas	7	7,4	
- Síndrome de Down	7	7,4	
- Doenças neurológicas e neurocirúrgicas (exceto infecciosas)	3	3,2	
- Outros diagnósticos	3	3,2	
Investigação imunológica			
- Normal	0	0	
- Alterados	3	100	
Óbitos durante internação	9	9,6	
	Média ± DP	Mediana	Intervalo
Idade (meses)	21,36 ± 31,34	6,5	0 - 146

Tabela 2. Distribuição de frequência das crianças menores de um ano suspeitas de Erro Inato da Imunidade de acordo com os sinais de alerta internados na Unidade de Terapia Intensiva Pediátrica do Instituto de Medicina Integral Prof. Fernando Figueira.

Sinal de alerta	N	%
- Infecções fúngicas, virais e/ou bacterianas persistentes ou graves	36	64,3
- Cardiopatia congênita (em especial, anomalias dos vasos da base)	29	51,8
- Quadro sepse-símile, febril, sem identificação do agente infeccioso	7	12,5
- Linfocitopenia (< 2.500 células/mm ³), ou outra citopenia, ou leucocitose sem infecção, persistentes	6	10,7
- Lesões cutâneas extensas	2	3,6
- Reação adversa a vacinas de germe vivo, em especial BCG	0	0
- Diabetes mellitus persistente ou outra doença autoimune e/ou inflamatória	0	0
- Diarreia persistente	0	0
- Atraso na queda do coto umbilical (> 30 dias)	0	0
- História familiar de imunodeficiência ou de óbitos precoce por infecção	0	0
- Hipocalcemia com ou sem convulsão	0	0
- Ausência de imagem tímica à radiografia de tórax	0	0

Tabela 3. Distribuição de frequência das crianças maiores de um ano suspeitas de Erro Inato da Imunidade de acordo com os sinais de alerta internados na Unidade de Terapia Intensiva Pediátrica do Instituto de Medicina Integral Prof. Fernando Figueira.

Sinal de alerta	N	%
- Cardiopatia congênita (em especial, anomalias dos vasos da base)	31	81,6
- Um episódio de infecção sistêmica grave (meningite, osteomielite, sepse)	13	34,2
- Duas ou mais pneumonias no último ano	0	0
- Quatro ou mais otites no último ano	0	0
- Estomatites de repetição ou monilíase por mais de dois meses	0	0
- Abscessos de repetição ou ectima	0	0
- Infecções intestinais de repetição / diarreia crônica	0	0
- Asma grave, doença do colágeno ou doença autoimune	0	0
- Efeito adverso ao BCG e/ou infecção por micobactéria	0	0
- Fenótipo clínico sugestivo de síndrome associada a imunodeficiência	0	0
- História familiar de imunodeficiência	0	0

Tabela 4. Distribuição de frequência dos diagnósticos de cardiopatia congênita das crianças com suspeitas de Erro Inato da Imunidade internados na Unidade de Terapia Intensiva Pediátrica do Instituto de Medicina Integral Prof. Fernando Figueira.

Cardiopatia congênita	N = 60	%
Com anomalia dos vasos da base	26	43,3
- Tetralogia de Fallot	6	23,0
- Coarctação de aorta	6	23,0
- Drenagem anômala de veias pulmonares	5	19,2
- Estenose pulmonar valvar	2	7,7
- Hipoplasia de artéria pulmonar	2	7,7
- Veia cava superior persistente	1	3,8
- Interrupção de arco aórtico	1	3,8
- Duplo arco aórtico	1	3,8
- Origem anômala de artéria coronária	1	3,8
- Complexo de Shone	1	3,8
- Transposição de grandes artérias	1	3,8
- Estenose de veias pulmonares	1	3,8
- Síndrome de cimitarra	1	3,8
Sem anomalia dos vasos da base	34	56,7
- Comunicação interatrial	22	64,7
- Comunicação interventricular	19	55,9
- Persistência do canal arterial	13	38,2
- Defeito do septo atrioventricular	5	14,7
- Atresia tricúspide	3	8,8
- Forame oval patente	1	2,9
- Doença de Ebstein	1	2,9

