

Curso Avançado de Alergologia e Imunologia Clínica

Módulo Diagnóstico e Tratamento em Alergia

Dr. Luiz Piaia Neto
2022

IMUNODEFICIÊNCIAS



Diagnóstico e Tratamento em Alergia

1. Sistema Imune
2. Imunodeficiências
3. Diagnóstico e Tratamento em Alergia
4. Reação a veneno de Insetos himenópteros
5. Dermatite Atópica
6. Reações Adversas a Drogas
7. Urticária e Angioedema
8. Anafilaxia
9. Dermatite de Contato
10. Alergia Alimentar
11. Rinite Alérgica

12. Conjuntivite Alérgica
13. Asma
14. ABPA
15. Pneumonites
16. Alergia Ocupacional
17. Alergia ao Látex
18. Bebê Chiador
19. Vasculites
20. Imunoterapia
21. Asma – GINA
22. Asma – DPOC - ACO
23. O que é um Alergologista

Imunodeficiência

- ❑ **Imunodeficiência é um grupo de doenças, caracterizadas por um ou mais defeitos do sistema imunológico. Como consequência destas alterações, o indivíduo se torna mais propenso a apresentar grande número de infecções.**
- ❑ **Existem dois grupos de alterações imunológicas: imunodeficiências primárias ou congênitas e imunodeficiências secundárias ou adquiridas, sendo essas mais frequentes.**
- ❑ **O primeiro grupo é constituído por defeitos hereditários e resultam em um aumento da suscetibilidade às infecções e que são frequentemente manifestadas na primeira ou na segunda infância, mas algumas vezes são detectadas clinicamente só na vida adulta. O segundo grupo é constituído por defeitos não hereditários, mas secundários a outras condições, como, por exemplo, desnutrição e infecção pelo HIV, doenças auto-imunes ou parasitárias, etc**

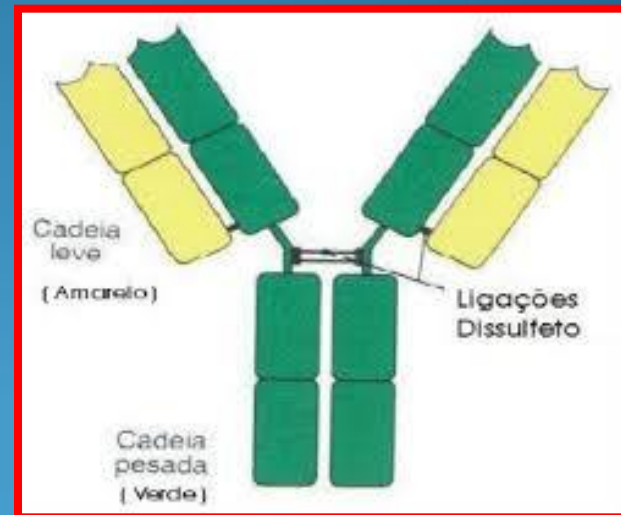
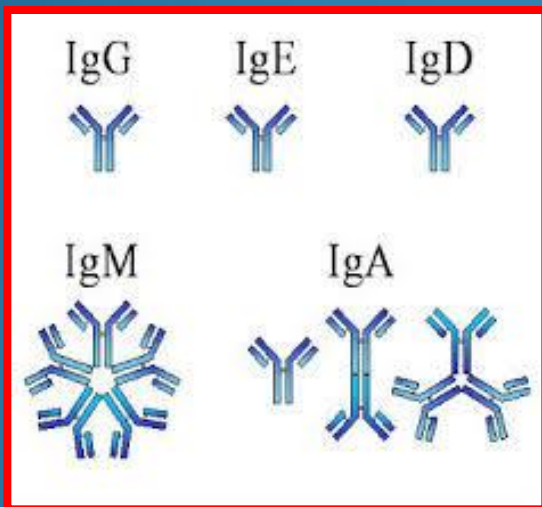
Imunodeficiências Primárias

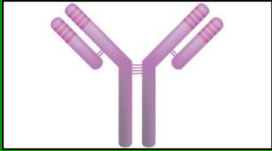
- ❑ **Diagnóstico Diferencial de IDP:** Infecções de repetição podem ter outras causas que não IDP podendo estar ligadas tanto ao patógeno como ao hospedeiro
- ❑ **Alguns sinais para suspeita de IDP**
 1. Oito ou mais otites em um período de 12 meses
 2. Duas ou mais sinusites severas em 12 meses
 3. Uso prolongado de antibióticos com pouco ou nenhum efeito
 4. Duas ou mais pneumonias em 12 meses
 5. Ganho pômdero – estatural inadequado
 6. Infecções cutâneas recorrentes ou abscessos de órgãos internos
 7. Candidíase persistente ou recorrente após 1 ano de idade
 8. Necessidade de antibiótico EV para combater infecções comuns
 9. Presença de infecções como meningite, osteomielite, celulite ou sepse
 10. História familiar de imunodeficiência primária

Imunodeficiências Primárias

(Humoral é a mais frequente das Imunodeficiências Primárias)

a) Deficiências de Anticorpos



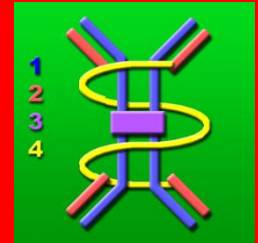


Imunodeficiências Primárias

Deficiências de Anticorpos (Deficiência de IgA)

❑ Deficiência de IgA

- **Conceito** – IgA < 7mg/dl em crianças acima de 4 anos
- **Incidência** – IMP mais frequente
- **Quadro Clínico** – maioria **assintomática**
 - Quando sintomática **infecções de repetição em mucosas, infecções de vias aéreas superiores, giardíase de repetição, enteroviroses.**
 - **Associação com doenças alérgicas** (asma, rinite, alergia ao leite de vaca)
 - Associação com **doenças auto imunes** (Tireoidites, LES, DM, Artrite)
 - Acompanhar se não ocorre evolução para imunodeficiência comum variável
- **Tratamento** – **Tratar precocemente infecções, higiene pessoal, evitar alimentos crus, vacinação vírus mortos, não há indicação de reposição imunoglobulinas**

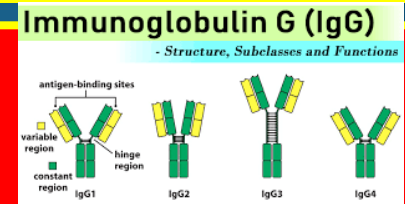


Imunodeficiências Primárias

Deficiências de Anticorpos (Deficiência de subclasses IgG)

❑ Deficiência de subclasses IgG

- **Conceito** – Deficiência de uma ou mais subclasses de IgG
- **Quadro Clínico** – Pode ser assintomática. As vezes vem acompanhada com deficiência de IgA. Quando sintomática pneumonias de repetição (IgG1 e IgG2). IgG3 é menos frequente com sinusopatias e pneumonias de repetição. IgG4 não está associada a presença de infecções
- **Laboratório** – a IgG total pode estar diminuída (na deficiência de IgG1) ou normal subestimando o diagnóstico. (acima dos 4 anos de idade)
- **Tratamento** – reposição de imunoglobulina humana EV, no caso de pneumonias de repetição. 400 a 600mg/kg com intervalos de 4 semanas. Isto previne as pneumonias e evita sequelas como bronquiectasias. Administração lenta e cuidadosa da Ig. É necessário cuidado especial quando há ausência de IgA ou de algumas subclasses IgG pela possibilidade de produção de anticorpos contra o anticorpo presente no soro. A reposição é necessária durante toda a vida permitindo boa qualidade de vida
- **Estão indicadas vacinas para Haemophilus e Streptococcus** para aumentar a resposta a estes patógenos.



Imunodeficiências Primárias

Deficiências de Anticorpos (Deficiência de anticorpos antipolissarídeos)

❑ Deficiência de anticorpos antipolissacarídeos

- **Conceito** – Deficiência da produção de anticorpos antipolissacarídeos (contidos na subclasse IgG2) com imunoglobulinas e células B normais. Estes anticorpos são necessários para a defesa de bactérias encapsuladas (*Streptococcus pneumoniae*, *H. influenzae*)
- **Quadro Clínico** – Pode ser assintomática, ou pneumonias de repetição IVAS, infecções de pele, etc
- **Laboratório** – Imunoglobulinas séricas normais
- **Investigação** – titulação de anticorpos antipolissacarídes antes e após a aplicação da vacina pneumocócica não conjugada (vacina polissacarídica 23). O diagnóstico de certeza é feito após 2 a 4 anos de idade. Consideram-se os valores adequadamente responsivos quando:
 - 1- Vacinação prévia contra *S. pneumoniae* – valores iguais ou superiores a 1,3ug/dl para cada sorotipo em um mínimo de 50% a 70% dos sorotipos analisados
 - 2- Sem vacinação prévia contra *S. pneumoniae* – títulos da resposta vacinal duplicam ou quadruplicam em um mínimo de 50% ou mais dos 23 sorotipos analisados, depois de seis semanas da vacinação.
- **Tratamento** – antibiotico precoce, vacina conjugada com proteínas (diante da ausência da resposta a vacina não conjugada), vacina *H. influenzae* tipo B, imunoglobulina EV (400 a 600mg/kg/dose cada 30 dias)

Imunodeficiências Primárias

Deficiências de Anticorpos (Imunodeficiência Comum Variável)

❑ Imunodeficiência Comum Variável

- **Conceito** – Deficiência de IgG + IgA e ou IgM
- **Quadro Clínico** – Manifestações mais tardias entre 6 a 10 anos ou 18 a 35 anos. IVAS e diarreias. BCP de repetição. Doenças autoimunes. Doenças linfoproliferativas
- **Mecanismo** – Várias hipóteses como problema intrínseco em linfócito B, diminuição da cooperação de Linfócito T, alteração da produção de citocinas, etc
- **Laboratório** – Diminuição de IgG + IgA e ou IgM. Linfócitos B normais (mas são incapazes de se diferenciar em plasmócitos secretores de imunoglobulinas). Em até 50% dos casos inversão da relação CD4/CD8 por aumento de CD8. Imunoglobulinas estão sempre diminuídas porém em níveis maiores que ALX
- **Tratamento** – Semelhante ao da ALX. Imunoglobulina EV de uso regular (400mg/kg/mês). Tratamento de infecções com antibióticos de amplo espectro. Vacina antipneumocócica e anti H. influenzae B

Imunodeficiências Primárias

Deficiências de Anticorpos (Agamaglobulinemia congênita ligada ao X)

❑ Agamaglobulinemia congênita ligada ao X (Doença de Bruton)

- **Conceito** – Deficiência severa de célula B e de imunoglobulinas com infecções recorrentes. Doença hereditária ligada ao X. Deficiência da proteína Btk (tirosina cinase de Bruton) necessária para a produção de células B
- **Quadro Clínico** – Crianças do sexo masculino com início dos sintomas após esgotar IgG materna (placenta) por volta de 9 meses de vida. Infecções de repetição (respiratórias, gastrointestinais, etc). No exame físico observa-se a ausência de tecidos linfóides como amígdalas, adenóides e nódulos linfáticos.
- **Laboratório** – Concentrações séricas de IgG(<200mg/dl), IgA(<7mg/dl), IgM(<10mg/dl) e IgE ou praticamente indetectáveis (imunoglobulinas totais <100mg/dl). O número de linfócitos B é baixo ou ausente (CD19/CD20/CD21 <1%). Diminuição da atividade da Btk. Linfócitos T são normais
- **Tratamento** – Reposição de imunoglobulinas EV (dose mínima 100 a 200mg/kg/mês), antibioticoterapia de amplo espectro precocemente por longo período, contraindicado vacinas com microorganismos vivos

Imunodeficiências Primárias

Deficiências de Anticorpos (Hipogamaglobulinemia transitória da infância)

❑ Hipogamaglobulinemia transitória da infância

- **Conceito** – Na hipogamaglobulinemia transitória da infância há atraso na produção de imunoglobulinas no início da vida de causa não bem esclarecida.
- **Quadro Clínico** – Após alguns meses depois do nascimento começam a aparecer infecções bacterianas agudas de repetição. (início mais tardio da produção de imunoglobulinas). A evolução é boa.
- **Laboratório** – baixas dosagens de imunoglobulinas, mas com valores normais de linfócitos B, exame importante para o diagnóstico diferencial de agamaglobulinemia congênita.
- **Tratamento** – antibioticoterapia em processos infecciosos. Não se administra de rotina imunoglobulina humana para não interferir na produção das mesmas (retroalimentação negativa). Somente em casos mais graves onde a antibioticoterapia não é suficiente.

Imunodeficiências Primárias

Deficiências de Anticorpos (Deficiência seletiva de IgM)

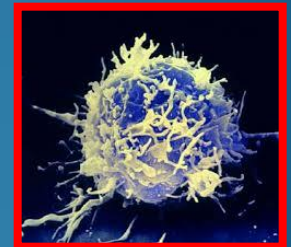
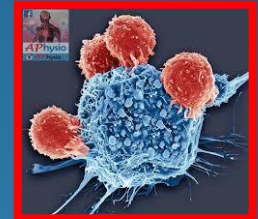
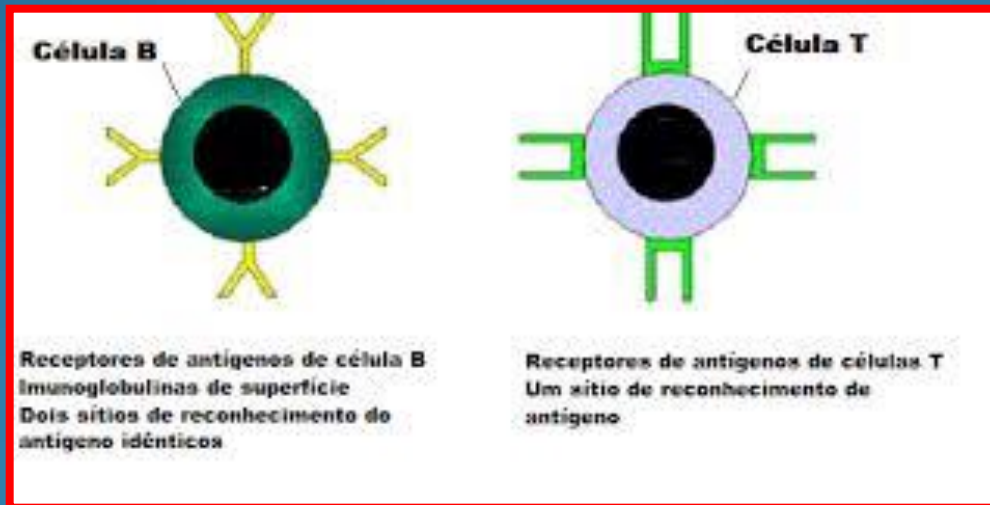
❑ Deficiência seletiva de IgM

- **Conceito** – Baixos níveis séricos de IgM, e outras classes de imunoglobulinas normais.
- **Quadro Clínico** – Doença rara. Os pacientes apresentam infecções bacterianas de repetição ou são assintomáticos. Muitas vezes associação com DA e doenças auto imunes
- **Laboratório** – IgM <20mg/dl ou ausente com IgG e IgA normais. Linfócitos B normais
- **Tratamento** – antibioticoterapia em processos infecciosos. Pacientes com sintomas significativos podem se beneficiar com IGIV.

Imunodeficiências Primárias

Imunodeficiências Combinadas de células T e B

b) Imunodeficiências Combinadas de células T e B



Imunodeficiências Primárias

Imunodeficiências Combinadas de células T e B

Imunodeficiência combinada grave ligada ao X

❑ Imunodeficiência combinada grave ligada ao X

- **Conceito** – É a forma mais frequente das combinadas . Ocorre **ausência de T (CD3)**, presença de B (CD19) com imunoglobulinas diminuídas pela falta de T auxiliar e ausência de células NK (CD3 CD16 CD56).
- **Quadro Clínico** – Infecções de repetição no lactente ou pré escolar (Pneumocystis, citomegalovirus, candidíase, tuberculose, pneumonias, etc)
- **Laboratório** – linfopenia persistente no recém nascido abaixo de 2500 células/mm³, células **CD3 diminuídas**
- **Tratamento** – Reposição de imunoglobulina humana , profilaxia para Pneumocystis jirovecii.(Sulfametoxazol –TMP). Reposição de linfócitos T é o TMO (repopulação da medula)

Imunodeficiências Primárias

Imunodeficiências Combinadas de células T e B

Deficiência de adenosina deaminase (ADA)

❑ Deficiência de adenosina deaminase (ADA)

- **Conceito** – Ocorre deficiência da enzima adenosina deaminase (ADA) ocorrendo alteração no metabolismo da adenosina. (a adenosina é um nucleosídeo formado pela união de uma adenina e uma ribose. Desempenha papel importante na célula como transferência de energia sob a forma de ADP e ATP bem como sinalização AMPc). É a segunda imunodeficiência combinada mais frequente. Com isto, há formação de metabólitos tóxicos para linfócitos T, B, NK. A linfopenia é acentuada (abaixo de 500 células/mm³)
- **Quadro Clínico** – crianças maiores, infecções oportunistas, candidíase, varicela zóster, Pneumocystis, 20% dos casos com displasias condro-ósseas, reações a vacinas com microorganismos vivos.
- **Laboratório** – linfopenia acentuada, Diminuição de T, B, NK, imunoglobulinas, diminuição do ácido úrico (faz parte desta deficiência metabólica), deficiência de ADA intraleucocitária
- **Tratamento** – Gamaglobulina humana, reposição de ADA farmacológica, profilaxia de Pneumocystis e TMO.

Imunodeficiências Primárias

Imunodeficiências Combinadas de células T e B

Deficiência de purina nucleosídeo fosforilase (PNP)

❑ Deficiência de purina nucleosídeo fosforilase (PNP)

- **Conceito** – A purina nucleosídeo fosforilase transforma guanosina em guanina até ácido úrico. (ex: trifosfato de guanosina , GTP – transporte de energia). Com esta deficiência são formados metabólitos tóxicos para linfócitos e células do SNC. Ocorrem alterações em linfócitos T, B e NK.
- **Quadro Clínico** – Infecções de repetição, doenças auto imunes, distúrbios neurológicos
- **Laboratório** – Diminuição do ácido úrico , linfopenia. Diminuição do PNP intracelular
- **Tratamento** – TMO

Imunodeficiências Primárias

Imunodeficiências Combinadas de células T e B

Deficiência de receptor de IL7

❑ Deficiência de receptor de IL7

- **Conceito** – A deficiência do receptor de IL7 não permite a atuação do IL7 que se uniria a linfócitos T promovendo a atuação de linfócitos T (T, B, NK). Interleucina 7 é uma citocina que estimula o crescimento, maturação de linfócito B e ativação de linfócitos T (secretada pela medula óssea)
- **Quadro Clínico** – Há infecções oportunistas, reações a vacinas com microorganismos vivos. É a terceira imunodeficiência combinada mais frequente
- **Laboratório** – Linfopenia (abaixo de 2500 linfócitos por mm^3), CD3 (linfócito T) diminuído, IL7R (CD127) diminuído
- **Tratamento** – Transplante medula óssea

Imunodeficiências Primárias

Imunodeficiências Combinadas de células T e B

Deficiência de RAG1 e RAG2 (Síndrome de Omenn)

❑ Deficiência de RAG1 e RAG2 (Síndrome de Omenn)

- **Conceito** – os genes 1 e 2 ativadores de recombinação (RAG1 e RAG2) são responsáveis pela geração de receptores de linfócitos tanto para superfície de linfócitos B quanto para TCR de linfócitos T ocorrendo então alterações nestas células.
- **Quadro Clínico** – Infecções graves desde o início da vida. Infecções cutâneas, aparelho digestivo, eosinofilia, diminuição de imunoglobulinas com IgE elevada. Pode haver broncoespasmo associado.
- **Laboratório** – sequenciamento dos genes RAG1 e RAG2
- **Tratamento** – TMO

Imunodeficiências Primárias

Imunodeficiências Combinadas de células T e B

Deficiência de CD40 ligante

❑ Deficiência de CD40 ligante

- **Conceito** – anteriormente conhecida como síndrome de hiper IgM ligada ao X. Ocorre defeito na molécula de adesão CD40L de linfócitos T auxiliares. Normalmente CD40 de B une-se a CD40L de T auxiliar resultando na capacidade de células B promoverem a mudança de IgM para as demais imunoglobulinas. Nesta alteração há impossibilidade da mudança de classes de imunoglobulinas, havendo aumento de IgM e diminuição de IgG, IgA e IgE. O paciente responde a infecções que dependam de IgM como por bactérias gram negativas, porém não apresenta defesa para gram positivos.
- **Quadro Clínico** – início em lactentes, infecções por bactérias gram positivas, infecções oportunistas, estomatite, esplenomegalia, doenças linfoproliferativas
- **Laboratório** – Diminuição de IgG, IgA e IgE, IgM elevada ou normal, CD40L baixo
- **Tratamento** – Reposição de imunoglobulina humana, TMO

Imunodeficiências Primárias

Imunodeficiências Combinadas de células T e B

Deficiência de HLA classe I e II

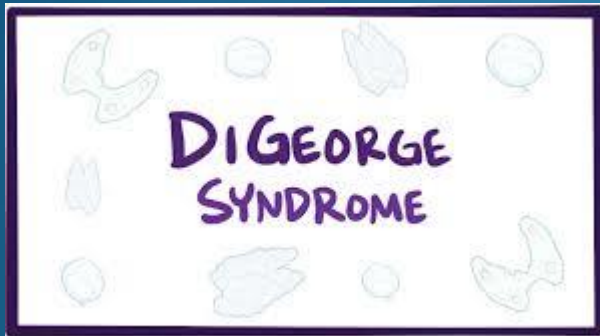
❑ Deficiência de HLA (antígeno leucocitário humano) classe I e II

- **Conceito** – Vários defeitos resultam na falta de HLA (antígeno leucocitário humano) classe I e II em linfócitos sendo coletivamente chamados síndromes dos linfócitos não revestidos . O sistema HLA é denominado MHC em seres humanos (Complexo maior de histocompatibilidade). Ocorrem moléculas MHC classe I (estão presentes na superfície de todas as células nucleadas) e moléculas MHC classe II (normalmente presentes em células do sistema imunológico)
- **Quadro Clínico** – Na deficiência de HLA 1 há falta da atividade de linfócitos T citotóxicos (infecções respiratórias e cutâneas , além de vasculites – TMO). Na deficiência de HLA II (células apresentadoras de antígenos) a apresentação antigênica para linfócitos T auxiliares está prejudicada podendo haver CD4 abaixo de 300 células /mm³. Ocorrem infecções respiratórias e gastrointestinais
- **Laboratório** – Na deficiência de HLAII T auxiliares CD4 abaixo de 300 células/mm³. Linfócito B normais, imunoglobulinas normais ou diminuídas. Tipificação dos antígenos HLA I e II
- **Tratamento** – TMO

Imunodeficiências Primárias

Outras Síndromes de Imunodeficiências Bem Definidas (OMS)

C) Outras Síndromes de Imunodeficiências Bem Definidas



Hiper igE

Imunodeficiências Primárias

Outras Síndromes de Imunodeficiências Bem Definidas (OMS)

Síndrome de DiGeorge

❑ Síndrome de DiGeorge

- **Conceito** – falta de paratireoides (controle do cálcio no organismo) e aplasia tímica tendo como consequência a falta de maturação de linfócitos T. Alteração no cromossomo 22
- **Quadro Clínico** – Anomalias cardíacas, faciais, tremores nos primeiros dias de vida, tetania ou convulsões devido a hipocalcemia. Lábios pequenos, palato em ogiva, micrognatia (mandíbula pequena, hipertelorismo (afastamento dos olhos), baixa inserção de orelhas, tetralogia de Fallot (obstrução da saída do VD, defeito do septo interventricular, dextroposição da aorta, hipertrofia de VD), hidronefrose, fâcies alongada, dedos compridos, distúrbios neurológicos. O lactente apresenta infecções graves que geralmente são a causa do óbito que ocorre no início da vida, na ausência de diagnóstico. Associação com doenças autoimunes, deficiência de imunoglobulinas por falta de T auxiliares. Neoplasias frequentes.
- **Laboratório** – Linfopenia (abaixo de 50 células mm^3 na síndrome completa). Diminuição de células CD3 (região constante de linfócitos T), CD4 (Linfócitos T auxiliares), CD8 (Linfócitos T citotóxicos). O diagnóstico é provável quando há linfócitos abaixo de 500 células mm^3 e hipocalcemia. No neonato a radiologia não mostra o timo. Linfócito B normais, mas as imunoglobulinas podem estar diminuídas. Deleção do cromossomo 22q11 – Teste de FISH.
- **Tratamento** – Transplante de Timo fetal ou TMO, tratamento do hipoparatiroidismo, correção da cardiopatia. Contraindicado vacina com microorganismo vivo

Imunodeficiências Primárias

Outras Síndromes de Imunodeficiências Bem Definidas (OMS)

Ataxia Telangiectasia

❑ Ataxia Teleangiectasia

- **Conceito** – Ataxia (incoordenação de movimentos) cerebelar, teleangiectasias (microvarizes, pequenos vasos dilatados abaixo da pele) e alterações imunológicas. (herança autossômica recessiva)
- **Quadro Clínico** – O primeiro sinal pode ser ataxia observada quando a criança começa a andar, a qual é progressiva e leva a dificuldade de locomoção e atrofia muscular (pode haver oftalmoplegia observado pelo retardo do movimento ocular). As telangiectasias aparecem inicialmente na conjuntiva bulbar, depois pavilhão auricular e base do nariz. Ocorrem também alterações imunológicas. IVAS, seguidas de pneumonias de repetição, levando a bronquiectasias. Pode ocorrer retardo da puberdade. Neoplasias têm incidência elevada. Maior sensibilidade a radiações por fragilidade cromossômica
- **Laboratório** – Deficiência de IgA, subclasses IgG, imunodeficiência combinada (T e B) e defeitos de fagócitos. Alfa 2 fetoproteína está elevada (auxiliar no diagnóstico inicial). Análise citogenética de quebras cromossômicas pode auxiliar o diagnóstico
- **Tratamento** – O tratamento imunológico depende da alteração apresentada. Deficiência de subclasses de IgG e pneumonias de repetição deve-se repor imunoglobulina humana. A terapia para alterações em T é o TMO que muitas vezes deve ser avaliado devido ao comprometimento neurológico

Imunodeficiências Primárias

Outras Síndromes de Imunodeficiências Bem Definidas (OMS)

Síndrome de Wiskott Aldrich

❑ Síndrome de Wiskott Aldrich

- **Conceito** – Esta síndrome é caracterizada pela tríade: eczema, plaquetopenia, e infecções de repetição. Há alteração ou ausência da proteína WASP. Esta proteína participa da transdução de sinais em células hematopoiéticas e o distúrbio acarreta alterações em fagócitos mononucleares, células NK, B e T.
- **Quadro Clínico** – O eczema pode ser localizado ou abranger grandes áreas (importante o diagnóstico diferencial de outras dermatoses). Hemorragias, em especial digestivas. Infecções de repetição, neoplasias e doenças auto imunes.
- **Laboratório** – Plaquetas com diâmetro menor e geralmente abaixo de 70.000. As alterações imunológicas são variadas como incapacidade de produção de anticorpos antipolissacarídeos, seguidos de deficiência de subclasses de IgG e diminuições progressivas de T.
- **Tratamento** – O tratamento é o TMO. Após o transplante ainda pode ser necessário a administração de gamaglobulina para a deficiência de anticorpos antipolissacarídeos. A esplenectomia pode diminuir hemorragias. O óbito é precoce por falta de diagnóstico e tratamento.

Imunodeficiências Primárias

Outras Síndromes de Imunodeficiências Bem Definidas (OMS)

Síndrome de Nijmegen

❑ Síndrome de Nijmegen

- **Conceito** – doença hereditária
- **Quadro Clínico** – fácies descrita como de pássaro, com microcefalia, atraso no desenvolvimento pômbero estatural, estando conservado o desenvolvimento neuropsíquico .
- **Laboratório** – estimulação in vitro com análise do cariotipo. Frequentemente **deficiência de IgA**, seguida de **subclasse IgG**, podendo ocorrer outras imunodeficiências (**linfócitos T**). Maior propensão a linfomas
- **Tratamento** – Depende do comprometimento imunológico.

Imunodeficiências Primárias

Outras Síndromes de Imunodeficiências Bem Definidas (OMS)

Síndrome de Nijmegen

❑ Síndrome de Nijmegen

- **Conceito** – doença hereditária
- **Quadro Clínico** – fácies descrita como de pássaro, com microcefalia, atraso no desenvolvimento pômbero estatural, estando conservado o desenvolvimento neuropsíquico .
- **Laboratório** – estimulação in vitro com análise do cariotipo. Frequentemente **deficiência de IgA**, seguida de **subclasse IgG**, podendo ocorrer outras imunodeficiências (**linfócitos T**). Maior propensão a linfomas
- **Tratamento** – Depende do comprometimento imunológico.

Imunodeficiências Primárias

Outras Síndromes de Imunodeficiências Bem Definidas (OMS)

Candidíase mucocutânea crônica

- ❑ **Candidíase mucocutânea crônica**
 - **Conceito** – ausência de defesa imunológica específica à *Candida albicans* estando conservados o restante da resposta imune. **Causa idiopática**. Frequente em etnia judaica.
 - **Quadro Clínico** – monilíase localizada na pele, mucosas, unhas ou couro cabeludo de difícil tratamento. Associação com endocrinopatias
 - **Laboratório** – Ausência de resposta ao teste cutâneo de hipersensibilidade tardia para candidina (teste intradérmico com 0,1 ml e leitura após 48 hs e 72 hs – enduração em torno de 5mm). **Ausência de transformação blástica frente a candidina**
 - **Tratamento** – antifúngicos sistêmicos ou tópicos dependendo da gravidade. Pesquisa de alterações endócrinas

Imunodeficiências Primárias

Outras Síndromes de Imunodeficiências Bem Definidas (OMS)

Síndrome de Hiper IGE

❑ Síndrome de Hiper IgE

- **Conceito** – aumento acentuado de IgE sérica. Muitas vezes apresenta diminuição da quimiotaxia por neutrófilos (infecções por *Staphylococcus aureus* e *Aspergillus fumigatus*). Pode haver diminuição de fagócitos mononucleares (infecção por *Candida albicans*). Também da imunidade humoral e da celular
- **Quadro Clínico** – dermatose pruriginosa em face e tronco (o quadro pode ser semelhante ao da DA mas com distribuição diferente). Apesar do aumento de IgE nessa síndrome não há concomitância com doenças alérgicas. Pode haver hiper extensibilidade de articulações permanecendo prolongada a dentição primária, escoliose e osteoporose com fraturas repetidas. Com maior frequência há diminuição da quimiotaxia por neutrófilos acarretando infecções por *Staphylococcus aureus* com impetigo, abscessos e pneumonias além de infecções por *Aspergillus fumigatus*.
- **Laboratório** – IgE sérica extremamente elevada
- **Tratamento** – depende da alteração imunológica podendo ser usado antibiótico profilático e tratamento de infecções, reposição de imunoglobulina humana . Anti –histamínicos para as lesões pruriginosas.

Imunodeficiências Primárias

Doenças por Imunodesregulação

d) Doenças por Imunodesregulação

Imunodeficiências Primárias

Doenças por Immunodesregulação

Síndrome de Chediak Higashi

❑ Síndrome de Chediak Higashi

- **Conceito** – Doença autossômica recessiva (mutação do gene de transporte lisossomal). Ocorre fusão dos grânulos lisossomais resultando em grânulos gigantes no citoplasma de fagócitos. Deficiência da atividade bactericida de neutrófilos.
- **Quadro Clínico** – Albinismo parcial (oculocutâneo). Infecções por bactérias piogênicas, com formação de abscessos, gengivite , etc. Sangramentos por diminuição do número e função das plaquetas. Pode ocorrer comprometimento neurológico. É frequente a evolução com a chamada fase acelerada, que é grave, onde ocorre a invasão de leucócitos defeituosos em diferentes locais (linfonodos, baço, fígado, medula, SNC) causando adeno-hepatoesplenomegalia, encefalopatia , muitas vezes fatal
- **Laboratório** – Esfregaço de sangue em lâmina e mielograma encontram-se grânulos citoplasmáticos gigantes em leucócitos
- **Tratamento** – TMO, tratamento de infecções, altas doses de vitamina C (tentativa de corrigir defeitos de microtúbulos- que são o citoesqueleto das células). Metilprednisolona, prednisona com aciclovir, ou ciclofosfamida na fase acelerada.

❑Ciclofosfamida (usado em tumores, transplantes e doenças autoimunes como artrite reumatóide, etc; 1 a 3 mg/kg/dia. Anemia, náuseas, perda de cabelos, apetite. Risco D FDA.. imunossupressor

Imunodeficiências Primárias

Doenças por Imunodesregulação

Síndrome linfoproliferativa ligada ao X (Epstein Barr vírus)

- **Síndrome linfoproliferativa ligada ao X – Epstein Barr vírus (Doença de Duncan)**
 - **Conceito** – Defeitos em genes codificadores de proteínas reguladoras de sinais intracelulares desencadeadas após mononucleose.
 - **Quadro Clínico** – Após a virose, aparecem diferentes **alterações imunológicas**, que podem ser transitórias ou permanentes. **Infecções bacterianas** com má evolução. **Hepatite viral** crônica. **Aplasia de medula** ou **linfomas**.
 - **Laboratório** – **Imunoglobulinas e linfócito B** normais ou **diminuídos**. **Linfócitos T** normais. **Sorologia positiva para Epstein Barr vírus**
 - **Tratamento** – Tratamento restringe –se ao comprometimento clínico e laboratorial. **Tratamento das infecções, etc**

Imunodeficiências Primárias

Doenças por Imunodesregulação

Imunodesregulação, poliendocrinopatia e enteropatia ligada ao X (IPEX)

- ❑ **Imunodesregulação, poliendocrinopatia e enteropatia ligada ao X (IPEX)**
 - **Conceito** – Deficiência de linfócitos T reguladores naturais (CD4/CD25/FoxP3). Defeito genético ocasionando a deficiência de linfócitos reguladores naturais determinando tolerância para linfócitos autorreativos (clones de linfócitos autorreagentes) levando a doenças autoimunes que podem aparecer em baixa faixa etária
 - **Quadro Clínico** – Endocrinopatias (tireóide, diabetes), enteropatia perdedora de proteínas, infecções por *Aspergillus*. O óbito em geral é precoce pela autoimunidade grave
 - **Laboratório** – Diminuição de células CD4/CD25 e da proteína FoxP3 além da presença de autoanticorpos. Immunoglobulinas normais ou aumentadas (IgA, IgE)
 - **Tratamento** – Tratamento das autoimunidades e das intercorrências, não havendo ainda tratamento específico.

Imunodeficiências Primárias

Defeitos Congênitos de Fagócitos

e) Defeitos Congênitos de Fagócitos

Imunodeficiências Primárias

Defeitos congênitos de Fagócitos

Neutropenia Congênita Grave e Síndrome de Kostmann

❑ Neutropenia Congênita Grave e Síndrome de Kostmann

- **Conceito** – Pertencem ao mesmo grupo de doenças raras, ocorrendo por diferentes heranças genéticas, com mutações de gene que codifica a enzima elastase neutrofílica. Ocorre parara de maturação da linhagem mielóide (neutrófilos, etc) na medula óssea , resultando em neutropenia geralmente abaixo de 1000 neutrófilos/mm³.
- **Quadro Clínico** – Neutropenia, estomatites de repetição, periodontites crônicas, comprometimento da dentição, abscessos cutâneos, diarréia persistente, infecções graves até sepse
- **Laboratório** – Neutropenia persistente, aspirado de medula óssea mostra hipoplasia de células granulocíticas.
- **Tratamento** – Fator estimulador de colônias de granulócitos (G-CSF) na dosagem de 3 a 30 microgramas/kg/dia diariamente ou em dias alternados por períodos prolongados, associando – se ao uso de antibióticos de forma intermitente ou contínua, Tratamento definitivo é TMO

Imunodeficiências Primárias

Defeitos congênitos de Fagócitos

Neutropenia Cíclica

❑ Neutropenia Cíclica

- **Conceito** Interrupção temporária da maturação da linhagem pró mielóide. Diminuição periódica de neutrófilos com duração de três a cinco dias até 14 dias. Periodicidade de duas a cinco semanas.
- **Quadro Clínico** – Número de neutrófilos é inferior a 500 ou pouco mais. Sintomas parecidos com a neutropenia congênita grave .
- **Laboratório** – Leucogramas seriados . Em períodos de manifestação da doença, podem ser realizados leucogramas colhidos em dias alternados durante até 15 dias. Em períodos de neutropenia, o mielograma mostra hiperplasia de pró mielócitos e hipoplasia de granulócitos.
- **Tratamento** – Higiene oral com soluções antissépticas . Antibióticos no início das infecções, O GCSF pode ser necessário em casos de infecções graves, de forma esporádica

Imunodeficiências Primárias

Defeitos congênitos de Fagócitos

Doença Granulomatosa Crônica

❑ Doença Granulomatosa Crônica

- **Conceito** - Há mutação genética resultando em deficiência da etapa de digestão da fagocitose em fagócitos e portanto incapacidade de destruir patógenos no interior de fagolisossomos. O resultado é o acúmulo de neutrófilos continuamente atraídos para combater os patógenos formando-se granulomas. Os granulomas frequentemente evoluem para abscessos.
- **Quadro Clínico** – Abscessos em pele e linfonodos, mas podem ser em pulmões, fígado, SNC, de difícil diagnóstico . Pneumonias e estomatites de repetição, hepatomegalia, esplenomegalia, infecções mais graves como septicemia. Na maioria das vezes ocorre até 5 anos de idade, mas pode começar em adultos jovens.
- **Laboratório** – Teste do nitroblue tetrazolium (NBT) mostrando a falta de redução do corante e ou teste do dihidro rodamina (DHR) com diminuição da oxidação. Determinações quantitativas de NADPH oxidase (nicotinamida adenina dinucleotídeo fosfato oxidase) que leva a incapacidade de destruir patógenos no interior do fagolisossomo. Estudos genéticos com alterações dos genes *gp130* confirmam o diagnóstico.
- **Tratamento** – BCG é contra indicado (disseminação). Antibioticoterapia profilática (sulfatrimetopim). Profilaxia antifúngica (itraconazol). TMO indicação relativa. Estudos com IFN gama diminuindo os granulomas (formação de peróxido de hidrogênio)

Imunodeficiências Primárias

Defeitos congênitos de Fagócitos

Deficiência de G6PD em neutrófilos

❑ Deficiência de G6PD em neutrófilos

- **Conceito** - Além da anemia hemolítica por deficiência de G6PD em hemáceas a deficiência de G6PD em neutrófilos e monócitos determina diminuição da etapa de digestão por fagócitos.
- **Quadro Clínico** – O quadro clínico é semelhante ao da doença granulomatosa crônica, com abscessos de repetição, principalmente por *Staphylococcus aureus*.
- **Laboratório** – Quantificação de G6PD intracelular.
- **Tratamento** – Infecções repetitivas graves estão indicados antibióticos profiláticos

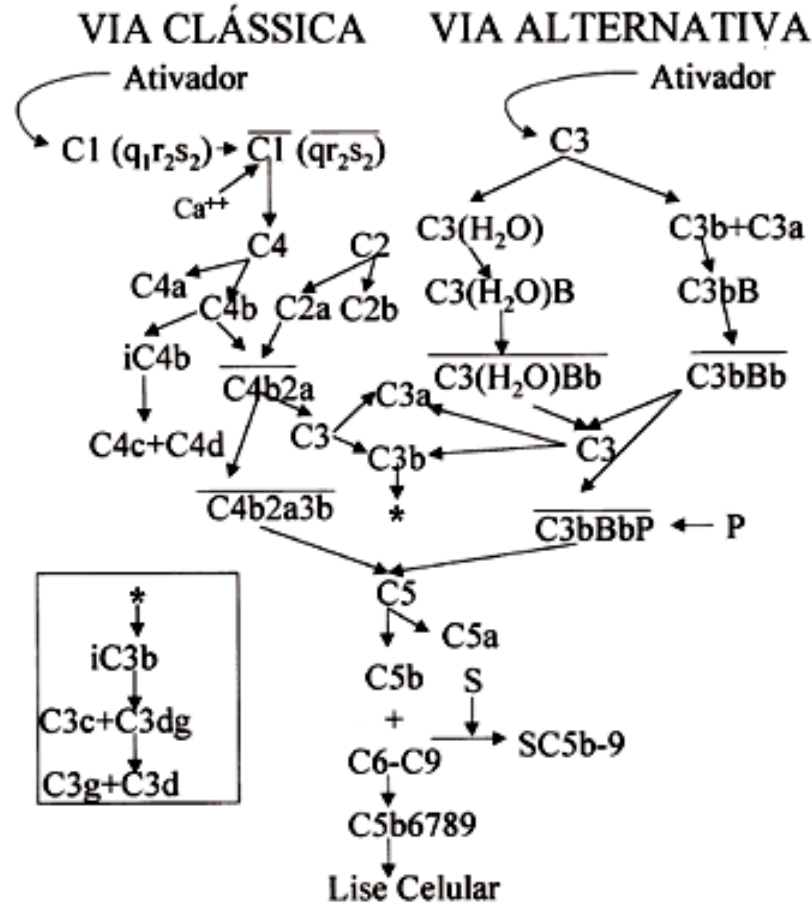
Imunodeficiências Primárias

Defeitos Congênitos de Fagócitos

f) Deficiências de Complemento

As deficiências do complemento iniciais cursam com doenças autoimunes, enquanto os componentes terminais levam a infecções meningocócicas

Figura 2 – Cascata do sistema complemento. As vias clássica e alternativa terminam na via efetora comum, que gera o complexo lítico de membrana.



Complemento

Via Clássica (inibidor da **C1** esterase – anticorpos, vírus, bactérias, etc)

Via alternativa (hidrólise de **C3** – resposta imune inata, não mediada por anticorpos)

Via da Lectina (proteína similar a **C1q** ligada a superfície de patógenos)

Imunodeficiências Primárias

Deficiências de Complemento

Deficiência de C1 ou C2 ou C4

❑ Deficiência de C1 ou C2 ou C4

- **Conceito** - Quadros de autoimunidade que podem aparecer em crianças pequenas, também infecciosos
- **Quadro Clínico** – Quadros que se parecem com Lúpus chamados Lúpus eritematoso simle, com quase toda a sintomatologia lúpica, embora com exames labotatoriais normais. Artite reumatóide idiopática também pode ocorrer sem achados laboratoriais. Podem ocorrer também nefrites. As infecções são menos frequentes nessas deficiências, mas podem ocorrer (Streptococcus pneumoniae e Haemophilus influenzae)
- **Laboratório** – CH50 ou CH100 ou Complemento total (complemento total – alto em respostas a processos inflamatórios ou infecciosos, baixos em deficiência hereditária e doenças auto imunes. Inicialmente C2 (infecções e doenças autoimunes), C3 (infecções e doenças autoimunes) e C4(auto imunidade). O anicorpo C5 está associado mais a doenças infecciosas. Depois, se necessário, componentes terminais. O complemento é termolábil, sendo importante o envio imediato do exame ao laboratório.
- **Tratamento** – Durante infecções usar antibióticos. Administração de plasma fresco congelado (contém componentes do complemento). Vacinas antimeniogócica, antipneumocócica e anti hemophilus inflenxae.

Imunodeficiências Primárias

Deficiências de Complemento

Deficiência de C3

❑ Deficiência de C3

- **Conceito** - Infecções bacterianas de repetição, como *Neisseria meningitidis*, *Neisseria gonorrhoeae*, *Streptococcus pneumoniae* e *Hemophilus influenzae*. Também **doenças auto imunes** como **vasculites**
- **Quadro Clínico** – Casos de meningite meningocócica resistente ao tratamento é necessário lembrar a possível deficiência do complemento C3 e também de complementos terminais e de MBL (lecitina ligadora de manose)
- **Laboratório** – Deficiência do complemento C3 e também de complementos terminais e de MBL (lecitina ligadora de manose). O complemento é termolábil, sendo importante o envio imediato do exame ao laboratório.
- **Tratamento** – Durante infecções usar antibióticos. Administração de **plasma fresco congelado** (contém componentes do complemento). Vacinas antimenigogócica, antipneumocócica e anti *hemophilus influenzae* tipo b

Imunodeficiências Primárias

Deficiências de Complemento

Deficiência de C5 ou C6 ou C7 ou C8 ou C9

- ❑ **Deficiência de C5 ou C6 ou C7 ou C8 ou C9**
 - **Conceito** - Infecções bacterianas de repetição, como *Neisseria* principalmente (meningococcus)
 - **Quadro Clínico** – Quadros infecciosos principalmente por *Neisseria meningitidis*
 - **Laboratório** Deficiência de componentes terminais do complemento. Ensaio AH50 que avalia a capacidade funcional da via alternativa (C3 e seus fatores) e da via comum (C5,C6,C7,C8,C9) so Sistema Complemento. A avaliação combinada de AH50 e CH50 permite avaliar anormalidades específicas (Ex: AH50 e CH50 diminuídos com níveis normais de C3 e C4sugerem deficiência em componentes da via comum final (C5,C6, C7, C8, C9). Os complementos podem ser pedidos individualmente.
 - **Tratamento** – administração de plasma, antibióticos. Vacinas antimeningogócica, antipneumocócica e anti hemophilus influenzae.

Imunodeficiências Adquiridas

- ❑ Imunodeficiência adquirida ou secundária pode ocorrer quando o sistema imunológico apresenta boa funcionalidade mas, com o decorrer do tempo, passa a manifestar algum comprometimento imunológico, consequente a diferentes causas
- ❑ Algumas causas de Imunodeficiências Adquiridas
 1. Infecção por HIV/AIDS
 2. Distrofias (carência ou excesso de alimentos como ocorre na **desnutrição** e obesidade, deficiências de zinco, ferro e vitaminas)
 3. Alcoolismo
 4. Esplenectomia
 5. Doenças Metabólicas
 6. Infecções
 7. Imunossupressores
 8. Neoplasias
 9. Estresse crônico
 10. Etc...

Imunodeficiências Adquiridas

1. Infecção pelo vírus HIV e AIDS

☐ Infecção pelo vírus HIV e AIDS

▪ Etiologia

- A AIDS é causada pelo vírus da imunodeficiência humana (HIV)
- O HIV é um retrovírus (formado por RNA) sendo o tipo I mais frequente nas Américas e na Europa, enquanto o tipo II predomina na África Ocidental e alguns países da Europa. A coinfeção de ambos os vírus torna essa imunodeficiência mais grave e com progressão mais rápida
- O vírus HIV foi descoberto em 1983, dois anos após a descrição do primeiro caso de AIDS, em São Francisco.
- Em 1991, a AIDS era a principal causa de morte em homens entre 22 e 44 anos nos Estados Unidos
- Estudos em soros armazenados desde a década de 1950 de indivíduos africanos revelam positividade ao HIV, sugerindo que o início desta infecção tenha sido na África
- O HIV é encontrado principalmente no sangue e no sêmen
- Também é encontrado na placenta e no leite materno (razão pela qual devemos antecipar o parto e não administrar leite materno ppr mães soropositivas)
- O HIV apresenta citotropismo pelo sistema imunológico e SNC
- Ocorre maior incidência em usuários de drogas injetáveis, homossexuais com vários parceiros, filhos de mães com HIV e receptores de transfusões sanguíneas.

Imunodeficiências Adquiridas

1. Infecção pelo vírus HIV e AIDS

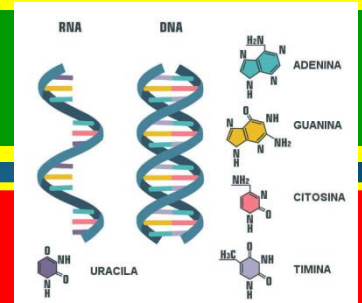
□ Infecção pelo vírus HIV e AIDS

■ Clínica

- A fase aguda ou primária da infecção por HIV é apresentada em até 90% dos pacientes
- Nesta fase, cerca de um mês após o contágio (nem sempre é diagnosticado) ocorre febre, mal estar, fadiga, exantema maculopapular, cefaléia, mialgia, artrite, náuseas, vômitos, diarreia e adenomegalia. É autolimitada, durando cerca de 2 semanas.
- Nesta primeira fase não há manifestações clínicas específicas, portanto ocorre aquilo que é chamado de latência clínica, mas há proliferação viral . Em alguns pacientes há adenomegalia generalizada.
- A segunda fase, (fase sintomática inicial) há sudorese noturna, fadiga, emagrecimento, diarreia, sinusopatias, candidiase oral e vaginal de repetição, lesões esbranquiçadas na borda da língua, mucosa ou palato (leucoplasia pilosa oral), estomatites (aftas), herpes simples, herpes zóster e pequenos sangramentos (plaquetopenia)
- Na terceira fase (AIDS propriamente dita) há doenças oportunistas associadas. Infecções por vírus (citomegalovírus, herpes simples, herpes zóster), bactérias (tuberculose, etc), fungos (pneumocistose, candidiase, histoplasmose), protozoários (toxoplasmose) e neoplasias (sarcoma de Kaposi – neoplasia de células endoteliais, apresentando lesões violáceas ou roxas na pele), e doenças neurológicas
- Em crianças os sintomas são inespecíficos, não havendo as fases observadas em adultos. Um aumento persistente de parótida sugere o diagnóstico

Imunodeficiências Adquiridas

1. Infecção pelo vírus HIV e AIDS



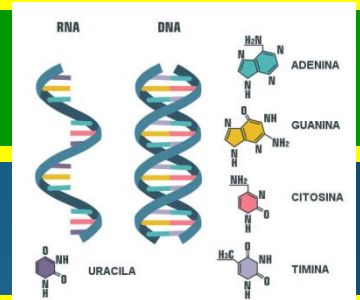
❑ Infecção pelo vírus HIV e AIDS

■ Tropismo pela células CD4 (Th1)

- As glicoprotéínas do HIV acoplam-se às moléculas de superfície CCR5 e CXCR4 das células CD4 do hospedeiro, e estes participam como receptores virais, resultando na entrada do HIV nessas células
- Após a entrada do vírus em CD4 o RNA do HIV é transcrito em DNA por meio de uma enzima transcriptase reversa
- O RNA viral é convertido em DNA dando origem ao DNA pró viral
- Em seguida a integrase (enzima) do HIV forma um complexo com DNA próviral, que é transportado ao núcleo
- A integrase completa sua ação, cortando o DNA da célula infectada e ligando o DNA pró viral na célula CD4 do hospedeiro
- Vários grupos de pesquisa trabalham no desenvolvimento de inibidores da integrase viral e na diminuição das moléculas de superfície CCR5 e CXCR4 na tentativa de melhora ou cura da infecção por HIV
- A célula CD4 infectada não consegue mais se dividir por não mais apresentar DNA e o vírus multiplica-se no organismo atingindo outras células
- A imunodeficiência de células CD4 Th1 acarreta infecções, a diminuição de citocinas sintetizadas por Th1 como interferon gama (regulador de células T, macrófagos, etc)

Imunodeficiências Adquiridas

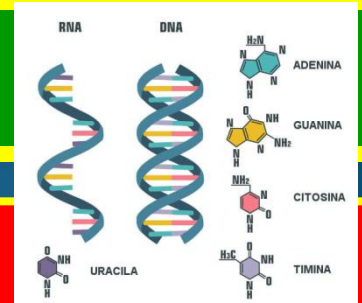
1. Infecção pelo vírus HIV e AIDS



- ❑ **Infecção pelo vírus HIV e AIDS**
 - **Tropismo monócitos/macrófagos**
 - Ocorre contínua replicação do vírus em monócitos/macrófagos o que leva a uma **diminuição da resposta inespecífica** resultando em menor defesa para microorganismos intracelulares (bactérias, vírus, protozoários)
 - **Tropismo para células dendríticas**
 - Ao atingir células dendríticas o HIV provoca menor **apresentação antigênica** a Linfócitos T tanto citotóxicos como Linfócitos T auxiliares acarretando menor eficiência dessas células.

Imunodeficiências Adquiridas

1. Infecção pelo vírus HIV e AIDS

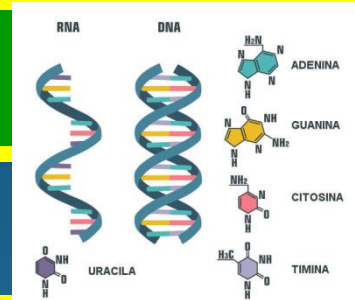


❑ Infecção pelo vírus HIV e AIDS

- **Tropismo por Células CD4 – CD8 e NK**
- Os Linfócitos T citotóxicos (CD8) são afetados (número e função) mas de forma menos intensa que os Linfócitos T auxiliares (CD4) no início do quadro.
- A consequência de uma maior queda das células T (CD4) em relação a células T (CD8) provoca a inversão da relação CD4/CD8 que é característico de pacientes infectados pelo HIV
- No início da infecção, o número total de células T (CD3) permanece constante à custa do desequilíbrio entre CD4/CD8, mas com a progressão da doença, ocorre diminuição das duas subpopulações (CD4/CD8) e de T total (CD3), particularmente em fases mais adiantadas.
- Com a diminuição de células NK ocorre o aparecimento de neoplasias e o crescimento de neoplasias benígnas, mas com comportamento maligno devido a invasão que determinam (Sarcoma de Kaposi).
- A atividade das células NK é poupada no início da doença (?) e encontra-se diminuída em fases mais avançadas.

Imunodeficiências Adquiridas

1. Infecção pelo vírus HIV e AIDS



❑ Infecção pelo vírus HIV e AIDS

■ Tropismo Linfócitos B

- Ocorre ativação anormal de Linfócitos B, com perda progressiva de síntese de anticorpos a novos antígenos. Com isto, ocorrem infecções por bactérias extracelulares além do aparecimento de doenças autoimunes

■ Desvio para Linfócitos CD4 (TH2)

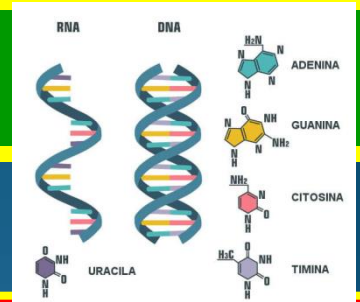
- Com a evolução da doença, o paciente apresenta sintomas de hipersensibilidade IgE mediada. Apresenta sintomas de alergia, inclusive para medicamentos, além de urticárias e outros sintomas de perfil CD4 (TH2)

■ gp 120 do HIV

- Atua como superantígeno (não necessita de HLA – Antígeno leucocitário humano) para ativar Linfócitos T citotóxicos (CD8) e Linfócitos T auxiliares (CD4), promovendo proliferação intensa e desordenada dessas células

Imunodeficiências Adquiridas

1. Infecção pelo vírus HIV e AIDS



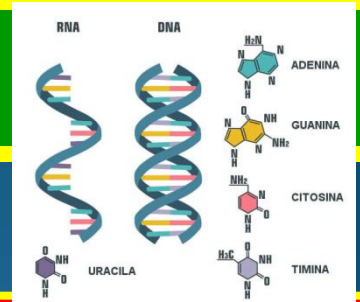
❑ Infecção pelo vírus HIV e AIDS

■ Exames Imunológicos para infecção por HIV

- Leucograma apresenta linfopenia (diminuição de linfócitos T, especialmente CD4). A diminuição de Linfócito T (CD4) está relacionado com o aparecimento de manifestações clínicas
- Inversão da relação CD4/CD8
- Teste imunoenzimático indireto (ELISA indireto) indica a presença de anticorpos. São utilizadas placas com células infectadas por HIV. Se houver anticorpos no soro do paciente, estes se unirão a célula infectada e, colocando-se uma anti- imunoglobulina (anti anti HIV) com um marcador enzimático, a reação se apresenta visível. Este teste por utilizar célula pode acarretar falso positivo quando o paciente produzir algum anticorpo contra a célula (neste caso quando este método sinaliza positivo, determina a obrigatoriedade da realização de outro método para a confirmação. Pode ocorrer também falso negativo quando o contágio, for recente e não houve ainda a formação de anticorpos para a detecção (janela imunológica))
- Teste Western Blot, também imunoenzimático indireto com a mesma técnica anterior. A grande diferença está no método de se usar o próprio HIV, ao invés de célula infectada. Com isso não há como ocorrer falso positivo, mas ainda pode ocorrer falso negativo. A Fiocruz desenvolveu o teste rápido Western blot que pula etapas do método clássico, permitindo o resultado em 20 minutos. Se ocorrer positividade, o teste é repetido ou realizado o Western blot clássico que é mais específico.
- Teste imunoenzimático direto (ELISA direto) detecta a presença do vírus, pois utiliza soluções contendo anticorpos anti HIV, afastando assim o falso negativo.

Imunodeficiências Adquiridas

1. Infecção pelo vírus HIV e AIDS



❑ Infecção pelo vírus HIV e AIDS

- **Exames Imunológicos para infecção por HIV**
- **PCR** (Reação em cadeia de Polimerase – RCP – Polymerase chain reaction) **para HIV** (teste molecular que **identifica a sequência genética do vírus** ou seja o ácido nucléico, **utilizando primers** ou iniciadores, que são segmentos de ácidos nucléicos de RNA do HIV). Este método **pode ser quantitativo** (diz a quantidade de vírus existente no sangue, e monitora tratamento) e **qualitativo** (diz se existem vírus no sangue, mas não monitora tratamento). Ambos podem dar positivo na janela imunológica (média de 15 a 20 dias após exposição de risco detectam infecção)
- **gp 120** determina a quantidade de glicoproteína 120 do envelope viral mostrando a carga viral do portador.
- Testes de 4ª geração identificam proteínas virais como o antígeno p24 que costuma positivar 15 a 20 dias após a exposição , além de identificarem também o aparecimento de anticorpos (janela imunológica)

Imunodeficiências Adquiridas

1. Infecção pelo vírus HIV e AIDS

TRATAMENTO

1 - Inibidores Nucleosídeos da Transcriptase Reversa

Essa classe de medicamentos atua sobre a enzima transcriptase reversa, tornando defeituosa a cadeia de DNA que o vírus HIV cria dentro das células de defesa do organismo. Essa ação impede que o vírus se reproduza.

Inibidores Nucleosídeos da Transcriptase Reversa

Abacavir (ABC)

Didanosina (ddI)

Lamivudina (3TC)

Tenofovir (TDF)

Zidovudina (AZT)

Imunodeficiências Adquiridas

1. Infecção pelo vírus HIV e AIDS

TRATAMENTO

2 - Inibidores Não Nucleosídeos da Transcriptase Reversa

Essa classe de medicamentos também atua sobre a enzima transcriptase reversa, bloqueando diretamente sua ação e a multiplicação do vírus.

Inibidores Não Nucleosídeos da Transcriptase Reversa

Efavirenz (EFZ)

Nevirapina (NVP)

Etravirina (ETR)

Imunodeficiências Adquiridas

1. Infecção pelo vírus HIV e AIDS

TRATAMENTO

3 - Inibidores de Protease

Medicamentos que atuam na enzima protease, bloqueando sua ação e impedindo a produção de novas cópias de células infectadas com HIV.

Inibidores de Protease

Atazanavir (ATV)

Darunavir (DRV)

Fosamprenavir (FPV)

Lopinavir (LPV)

Nelfinavir (NFV)

Ritonavir (RTV)

Saquinavir (SQV)

Tipranavir (TPV)

Imunodeficiências Adquiridas

1. Infecção pelo vírus HIV e AIDS

TRATAMENTO

4 - Inibidores de fusão

Medicamentos que impedem a entrada do vírus HIV nas células de defesa do organismo, impedindo a sua reprodução.

Inibidores de fusão

Enfuvirtida (T20)

Imunodeficiências Adquiridas

1. Infecção pelo vírus HIV e AIDS

TRATAMENTO

5 - Inibidores da Integrase

Medicamentos que bloqueiam a atividade da enzima integrase, responsável pela inserção do DNA do HIV ao DNA humano (código genético da célula). Assim, inibe a replicação do vírus e sua capacidade de infectar novas células.

Inibidores da Integrase

Dolutegravir (DTG) - Distribuído na Rede Pública a partir de Março/17

Raltegravir (RAL)

Imunodeficiências Adquiridas

1. Infecção pelo vírus HIV e AIDS

TRATAMENTO

6 - Inibidores de Entrada

Nova classe de medicamentos que impedem a entrada do vírus HIV nas células de defesa do organismo, impedindo a sua reprodução. No caso específico do Maraviroc, sua atuação se baseia no bloqueio dos receptores CCR5 (proteína localizada na superfície dos macrófagos - células do sistema imunológico) impedindo a entrada do HIV e a infecção destas células.

Inibidores de Entrada

Maraviroc (MRV)

Imunodeficiências Adquiridas

1. Infecção pelo vírus HIV e AIDS

TRATAMENTO

Apresentações em combinação

Combinações de medicamentos

Lamivudina + Zidovudina (3TC + AZT) combinados

Lamivudina + Tenofovir + Efavirenz (3TC + TDF + EFZ) combinados

Imunodeficiências Adquiridas

1. Infecção pelo vírus HIV e AIDS

TRATAMENTO

- ❑ Para combater o HIV é necessário utilizar pelo menos três antirretrovirais combinados, sendo dois medicamentos de classes diferentes, que poderão ser combinados em um só comprimido. O tratamento é complexo, necessita de acompanhamento médico para avaliar as adaptações do organismo ao tratamento, seus efeitos colaterais e as possíveis dificuldades em seguir corretamente as recomendações médicas, ou seja aderir ao tratamento . Por isso, é fundamental manter o diálogo com os profissionais de saúde, compreender todo o esquema de tratamento e nunca ficar com dúvidas.
- ❑ Apesar dos benefícios já comprovados dos medicamentos antirretrovirais, o tratamento não é indicado a todas as pessoas que vivem com HIV. Os remédios aumentam o tempo e a qualidade de vida de quem segue o tratamento corretamente. Mas podem causar alguns efeitos colaterais que, em alguns casos, não compensam os ganhos com a terapia.
- ❑ Depois da indicação do médico e com a receita em mãos, o soropositivo deve retirar os remédios em uma Unidade Dispensadora de Medicamentos (UDM). Geralmente, essa distribuição é feita nos próprios Serviços de Assistência Especializada (SAE), onde ocorrem as consultas. A equipe de atendimento sabe informar a localização da UDM mais próxima.

Imunodeficiências Adquiridas

2. Distrofias

❑ Desnutrição calórico proteica

- Desnutrição é considerada primária quando resulta em falta de ingestão de alimentos
- Em algumas regiões a alimentação é reduzida e ou exclusiva de certos alimentos como mandioca, milho, arroz, etc (baixa ingestão proteica leva ao predomínio do catabolismo)
- A desnutrição leva a diminuição da produção de ATP acarretando falta de energia para diversas atividades celulares. Ocorre hipoproteinemia com diminuição de enzimas em geral.
- A resposta celular está afetada. Há diminuição do número total de linfócitos T (linfopenia). A diminuição é maior em CD4 do que em CD8 com tendência a inversão da relação CD4/CD8. Isto pode acarretar maior possibilidade de infecções como viroses em geral, infecções fúngicas e também por bactérias.
- A resposta humoral normalmente encontra-se preservada (linfócitos B) com IgG, IgM e IgA. Pode ocorrer diminuição de IgA secretora. (infecções em mucosas)
- Comprometimento da atividade de fagócitos (neutrófilos e macrófagos). Observa-se depressão atividade quimiotática e da fagocitose.
- Atividade NK diminuída e sistema complemento pode estar normal ou diminuído
- Diminuição do TNF (macrófagos) acarretando pouca sintomatologia em desnutridos diante de infecções
- A desnutrição e as infecções continuam sendo a principal causa de mortalidade infantil em países subdesenvolvidos ou em desenvolvimento

Imunodeficiências Adquiridas

2. Distrofias

❑ Obesidade

- Entre as complicações da obesidade estão: HA, dislipidemia, resistência a insulina, doenças cardiovasculares, disfunção renal, disfunções respiratórias, alterações imunológicas, estas não bem esclarecidas
- Adipócitos produzem várias substâncias bioativas: leptina (proteína) induz a produção de óxido nítrico, TNF alfa (citocina pró-inflamatória e resistência a insulina), I6 (citocina pró-inflamatória), Também é observado Neutrofilia.
- Desta forma há um estado inflamatório na obesidade, inflamação esta associada ao tecido adiposo que contribue para o desenvolvimento da síndrome metabólica (HA, hiperglicemia, aumento de gordura corporal, aumento de colesterol, provocando risco maior de AVC, IAM)

Imunodeficiências Adquiridas

2. Distrofias

❑ Deficiência de Zinco

- A falta de zinco pode provocar infecções de repetição, atraso no desenvolvimento, alopecia, dermatite, diarreia, diminuição das vilosidades intestinais, anorexia, retardo de cicatrização, oligospermia e alterações emocionais
- O zinco encontra-se distribuído por todo o organismo (eritrócitos, leucócitos, fígado, pâncreas, rins, ossos, músculos, olhos, pele, espermatozóides, etc)
- O zinco faz parte de várias enzimas e participa no metabolismo do DNA e RNA
- Alimentos ricos em fitatos (quelantes de minerais) diminuem a absorção de zinco (principalmente soja, mas também amendoim, feijão, linhaça, milho, etc)
- A cafeína também interfere na absorção de zinco
- Alimentos ricos em zinco: ostras, camarões, vitela, cordeiro, chocolate, gergelim, amendoim, castanha de caju, amêndoas
- O zinco promove a proliferação de linfócitos e na sua deficiência há linfopenia, diminuição da imunidade celular, hipotrofia de linfonodos.
- Ocorre também a diminuição da fagocitose
- A deficiência de zinco não altera a resposta humoral
- O excesso de zinco leva a azoospermia

❑ Deficiência de Ferro

- A falta de ferro é associada à diminuição da imunidade humoral, celular, fagocitária e síntese de citocinas

Imunodeficiências Adquiridas

2. Distrofias

❑ Deficiência de Vitaminas

- A deficiência de **vitamina A** é associada a **maior gravidade de infecções** (respiratórias e digestivas). Provavelmente **diminuição da imunidade celular** (não se sabe o mecanismo)
- **Complexo B** atua nas **funções enzimáticas intracelulares**. A piridoxina (vitamina B6) é a mais estudada. Sua falta pode determinar dermatite em face, pescoço e extremidades, lesões orais e queilite. **Pode ocorrer diminuição da imunidade celular**.
- A falta de **Ácido fólico** (vitamina B9) , **ácido pantotênico** (vitamina B5) e **biotina** (vitamina B7) podem levar a **alterações da resposta humoral**.
- As alterações de **vitamina C** são bem conhecidas, existindo trabalhos mostrando in vitro **aumento da atividade de células T** após a adição de vitamina C
- A suplementação de **vitamina E** potencializou a **fagocitose e a linfoproliferação**
- A **vitamina D** é muito importante para o corpo humano. Além das suas funções mais conhecidas relacionadas aos ossos, também atua no sistema imunológico **auxiliando linfócitos e prevenindo doenças, inclusive alérgicas**

Imunodeficiências Adquiridas

3. Alcoolismo

□ Alcoolismo

- O etanol é rapidamente absorvido pelo sistema digestivo para a circulação sanguínea. É metabolizado e incorporado ao ciclo de Krebs, mas produzindo a chamada energia vazia sem nenhum constituinte importante
- Esta energia vazia e a anorexia são as principais causas da desnutrição secundária do alcoolismo
- É possível que a desnutrição contribua para o comprometimento imunológico apresentado pelo paciente
- Resposta humoral conservada
- Resposta celular diminuída
- Fagócitos com atividade diminuída
- Células NK diminuídas

Imunodeficiências Adquiridas

4. Esplenectomia

□ Esplenectomia

- O baço é um grande produtor de IgG. Após esplenectomia, há diminuição da síntese de anticorpos antipolissacarídeos (IgG2) que revestem bactérias encapsuladas, como *Streptococcus pneumoniae* e *Haemophilus influenzae*.
- As pneumonias são mais frequentes em indivíduos esplenectomizados, podendo levar a septicemias. (principalmente nos dois primeiros anos seguintes a cirurgia)
- A imunização antipneumocócica 23 e contra *Haemophilus influenzae B* está indicada 15 dias antes de esplenectomia eletiva, com manutenção posterior
- Há indicação de reposição de imunoglobulina humana somente durante quadros infecciosos graves (bactérias encapsuladas) para não ser retirado o estímulo de síntese de anticorpos
- Portadores de anemia falciforme, com a evolução da doença, podem apresentar esplenectomia funcional, com sintomas semelhantes da esplenectomia cirúrgica

Imunodeficiências Adquiridas

5. Doenças Metabólicas

❑ Doenças Metabólicas

- **Diabetis mellitus** – mais frequente é a diminuição quimiotática e fagocitária de neutrófilos. Preocupação com furunculoses, e abscessos nesses pacientes
- **Enteropatias e Nefropatias perdedoras de proteínas** – perda de IgG (sem diminuição de IgA e IgM) existente em maior quantidade no plasma. Maior incidência de infecções (pneumonias de repetição). Não é utilizado de rotina, reposição de imunoglobulinas, pois quando administrada é logo perdida, com exceção em casos graves. Na uremia ocorrem alterações na imunidade celular com maior incidência de hepatite por vírus C em pacientes submetidos a diálise

Imunodeficiências Adquiridas

6. Infecções

❑ Infecções

- Além do HIV, outras doenças infecciosas podem provocar imunodeficiência secundária, piorando a própria doença e aumentando a possibilidade de adquirir outras
- Mononucleose (Epstein – Barr vírus): pode desencadear uma “Imunodeficiência primária” em indivíduos predispostos (Síndrome linfoproliferativa ligada ao X) com alterações da imunidade humoral e celular, podendo ser tais distúrbios transitórios ou permanentes. A terapia antiviral pode auxiliar. Alterações hematológicas, como linfomas, podem ocorrer
- Vírus Herpes zóster (varicela zóster): causa ou consequência de imunodeficiência secundária? Pesquisar HIV e Neoplasias
- Tuberculose, Sarampo, Esquistossomose, Leishmaniose visceral: diminuição da imunidade celular e possibilidade de infecções oportunistas.

Imunodeficiências Adquiridas

7. Imunossupressores

□ Imunossupressores

- Ciclosporina, Tacrolimus e Pimecrolimus sistêmicos diminuem linfócitos T (especialmente CD4)
- Corticosteróides em uso prolongado e em altas doses podem provocar linfopenia (apoptose de linfócitos T, com diminuição da imunidade celular, diminuição de citocinas principalmente Th1), diminuição de neutrófilos (menor afluxo para os locais de patógenos), diminuição da atuação de macrófagos e mais raramente atuação em linfócitos B, com diminuição da produção de anticorpos

Imunodeficiências Adquiridas

8. Neoplasias

□ Neoplasias

- As neoplasias frequentemente são acompanhadas de **diminuição de células NK**. Não se sabe ao certo, se essa alteração é causa ou consequência, acarretando maior possibilidade de infecções virais

Imunodeficiências Adquiridas

9. Stress crônico

□ Stress crônico ?

- Muitas doenças são observadas em situação de stress crônico, como herpes simples, herpes zóster, processos gripais, micoses, piora de alergias, aparecimento de doenças auto imunes, etc
- No stress crônico podem estar envolvidos vários fatores, entre eles, a estimulação pelo hipotálamo, levando ao aumento da produção de glicocorticóides, que poderia ser uma grande causa da imunodeficiência. Além disso, é possível ainda uma ação de mediadores neuroquímicos.