



Avaliação da resposta clínica dos pacientes com imunodeficiência comum variável submetidos à vacinação com antígenos proteicos e polissacarídicos

Clinical evaluation of patients with common variable immunodeficiency before and after immunization with polysaccharide and protein antigens

Ana Karolina B.B. Marinho, MD¹, Maíra Pedreschi, BSc, MSc¹, Andrea Cohon, MD, PhD¹, Jorge Kalil, MD, PhD¹, Myrthes T. Barros, MD, PhD¹, Cristina M. Kokron, MD, PhD¹

RESUMO

Objetivo: Avaliar a resposta clínica a imunização com antígenos proteicos e polissacarídicos após administração de vacinas de antígenos específicos (Pneumococo e Influenza H2N3 e H1N1) em pacientes com imunodeficiência comum variável (ICV) acompanhados no ambulatório de Imunodeficiências Primárias do Serviço de Imunologia Clínica e Alergia, Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (HC-FMUSP). **Métodos:** Os pacientes foram diagnosticados segundo critérios da OMS, PAGID e ESID. Os pacientes foram vacinados contra Influenza H2N3, Influenza H1N1 e Pneumococo. A avaliação clínica foi realizada a partir de um escore clínico no qual os parâmetros considerados foram: pneumonias, sinusites, otite média aguda, infecções de vias aéreas superiores virais (IVAS), amigdalite, diarreia, bronquiectasias, hospitalizações, uso de antibiótico terapêutico, uso de antibiótico profilático, sepse e meningite. Avaliação do escore clínico foi realizada durante o ano que precedeu a vacinação e um ano após a administração das vacinas. **Resultados:** Participaram do estudo 45 pacientes (51% mulheres), com idade entre 20 a 78 anos (média 36,3 anos). Observamos mediana de 7 anos de retardo no diagnóstico dos pacientes com ICV. IVAS, pneumonias e sinusites foram as manifestações infecciosas mais frequentes em mulheres (80%, 78% e 55% respectivamente). IVAS, sinusites e pneumonias foram os achados mais frequentes em homens (78%, 65% e 35% respectivamente). Houve redução significativa do escore clínico em relação ao número de sinusites e IVAS após a administração das vacinas ($p < 0,001$). **Conclusões:** Observamos redução do número de infecções, especialmente sinusites e IVAS no ano posterior à vacinação. Esta observação reforça o benefício da vacinação e sugere modificação na orientação quanto às indicações de vacinas nos pacientes com ICV.

Descritores: Imunodeficiência comum variável, vacinas, infecções.

ABSTRACT

Objective: To evaluate clinical response to immunization with polysaccharide and protein antigens following administration of specific antigen vaccines (Pneumococcus and Influenza H2N3 and H1N1) in patients with common variable immunodeficiency (CVID) treated at the Primary Immunodeficiency Outpatient Clinic of the Division of Clinical Immunology and Allergy at the Clinical Hospital of the School of Medicine of University of São Paulo (HC-FMUSP). **Methods:** Patients were diagnosed according to WHO, PAGID, and ESID criteria. Patients were vaccinated against Influenza H2N3, Influenza H1N1, and Pneumococcus. Clinical evaluation was performed using clinical scores for the following parameters: pneumonia, sinusitis, acute otitis media, viral upper respiratory tract infections (URI), tonsillitis, diarrhea, bronchiectasis, hospitalizations, antibiotic therapy, antibiotic prophylaxis, sepsis, and meningitis. Evaluation focused on one year prior to immunization and one year after the administration of vaccines. **Results:** A total of 45 patients (51% women), aged 20 to 78 years (mean 36.3 years), were evaluated. A median delay of 7 years was observed in the diagnosis of patients with CVID. URI, pneumonia, and sinusitis were the most frequent infectious conditions found in women (80%, 78%, and 55%, respectively); URI, sinusitis, and pneumonia were the most frequent findings in men (78%, 65%, and 35%, respectively). There was a significant reduction in the clinical scores assigned to the number of sinusitis and URI episodes following administration of the vaccines ($p < 0.001$). **Conclusions:** A reduction was observed in the number of infections, particularly sinusitis and URI, in the year following immunization. This finding reinforces the benefit of vaccination and suggests modifications to current recommendations for vaccines in patients with CVID.

Keywords: Common variable immunodeficiency, vaccines, infections.

¹ Disciplina de Imunologia Clínica e Alergia, Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (FMUSP), São Paulo, SP.

Correspondência para:

Ana K.B.B. Marinho
E-mail: akbarreto@terra.com.br

Agência financiadora: FAPESP.

Não foram declarados conflitos de interesse associados à publicação deste artigo.

Submetido em 05.02.2013,
aceito em 08.04.2013.

Este trabalho foi vencedor do **Prêmio Antônio Oliveira Lima**, XXXVIII Congresso Brasileiro de Alergia e Imunopatologia 2011.

INTRODUÇÃO

A imunodeficiência comum variável (ICV) faz parte de um grupo de imunodeficiências primárias onde há defeito na produção e função das células B, resultando em hipogamaglobulinemia, maior susceptibilidade a infecções bacterianas e ausência de resposta aos antígenos específicos¹. Acomete um grupo heterogêneo de indivíduos em qualquer idade, porém há maior incidência nas faixas etárias de 6 a 10 anos e 18 a 35 anos de idade, em igual proporção em relação aos gêneros masculino e feminino. Os pacientes apresentam níveis reduzidos de imunoglobulina G, em associação à redução de imunoglobulina A (IgA) e/ou imunoglobulina M (IgM)².

Por se tratar de doença rara, o diagnóstico, tratamento e acompanhamento desses pacientes acarretam custos elevados para o sistema de saúde e grande impacto socioeconômico³.

As manifestações clínicas predominantes da ICV são: infecções bacterianas recorrentes, principalmente do trato respiratório, dentre as quais as sinusites, otites, amigdalites e pneumonias causadas por *Streptococcus pneumoniae* e *Haemophilus influenzae* são as mais frequentes⁴. Diarreia crônica ou intermitente é outro sintoma frequente, decorrente de infecções por micro-organismos como *Giardia lamblia*, *Salmonella*, *Shigella* e *Campylobacter*, podendo levar à síndrome de má-absorção. Alguns pacientes podem apresentar infecções oportunistas envolvendo micro-organismos pouco comuns, como micoplasma e fungos (*Cryptococcus neoformans*) e infecções por protozoários, *Pneumocystis jiroveci*, *Toxoplasma gondii* e *Cryptosporidium spp*^{5,6}. Infecções virais são comuns e herpes simples, Epstein-Barr e Citomegalovírus estão entre os mais frequentemente reportados^{7,8}.

Os estudos mostram que aproximadamente 20 a 50% dos pacientes com ICV irão desenvolver algum fenômeno autoimune (AI), incluindo anemia hemolítica, púrpura trombocitopênica, vitiligo, hepatite autoimune, tireoidite, entre outras⁹.

Os granulomas são comuns em cerca de 10% dos pacientes com ICV, principalmente no sítio pulmonar, embora possamos encontrá-los no fígado, baço e pele³.

Vários estudos mostraram que os pacientes com ICV têm maior risco de desenvolver neoplasias hematológicas ou tumores sólidos (ovário, próstata, pele e cólon). A incidência de linfomas é elevada nos pacientes com ICV, principalmente os linfomas não Hodgkin e gástrico³.

Diversas alterações imunológicas já foram descritas em pacientes com ICV: alterações de linfócitos T, linfócitos B, monócitos, imunidade inata, células reguladoras, produção de citocinas e expressão de receptores celulares⁷.

Nos últimos anos, foram descritos genes relacionados à ICV: ICOS (inducible costimulator), membros do receptor da superfamília do TNF 13B (TNFRSF13B- TACI) e 13C (TNFRSF13C- BAFF) e CD19, Msh5⁷.

Algumas classificações têm sido propostas, principalmente baseadas na distribuição de subtipos de linfócitos B¹⁰⁻¹². Mouillot et al. (2010)¹³ avaliaram o fenótipo de células T e B em pacientes com ICV e observaram associações entre algumas complicações destes pacientes com os fenótipos distintos de células B e T.

O tratamento da ICV baseia-se na reposição de gamaglobulina humana por via endovenosa com intervalos de 3 a 4 semanas, na dose de 300 a 600 mg/Kg/peso. Por se tratar de doença rara, o diagnóstico muitas vezes é dado em estágios avançados em que as complicações já fazem parte do quadro clínico. As bronquiectasias são as complicações encontradas frequentemente devido às infecções pulmonares recorrentes. No tratamento adjuvante devem-se considerar antibioticoterapia profilática, acompanhamentos fisioterápico, nutricional e psicológico do paciente¹⁴.

A segurança e eficácia das vacinas em indivíduos com deficiências imunológicas são determinadas pela natureza e grau de imunossupressão. A experiência com administração de vacinas nos imunocomprometidos é limitada. A grande discussão com relação à indicação de vacinação com patógenos inativados de pacientes com ICV está na capacidade destes pacientes em responder a antígenos específicos e, portanto, na eficácia da vacinação. Estudos recentes demonstraram resultados satisfatórios *in vitro* em pacientes com deficiência de anticorpos que receberam vacinas contra o meningococo. Devido à heterogeneidade da etiologia e mecanismos imunológicos da doença, alguns pacientes teriam a capacidade de resposta a tais antígenos¹⁵.

O foco da vacinação tem sido a produção de anticorpos, mas também geração de resposta T potente e duradoura¹⁶. A administração de vacinas nestes pacientes poderia ser útil no diagnóstico e possivelmente na prevenção de doenças, haja vista os mecanismos imunológicos da ICV. O objetivo deste trabalho foi verificar se podemos caracterizar uma resposta clínica à vacinação em pacientes com ICV, apesar de não esperarmos produção adequada de anticorpos específicos.

CASUÍSTICA E MÉTODOS

Foram selecionados 45 pacientes com diagnóstico de ICV acompanhados no ambulatório de Imunodeficiências Primárias do Serviço de Imunologia Clínica e Alergia do HC-FMUSP. Os critérios diagnósticos utilizados foram os de acordo com a Organização Mundial de Saúde (WHO, 1997)¹⁷, Grupo Panamericano de Imunodeficiências

(PAGID) e Sociedade de Europeia de Imunodeficiências (ESID) (Conley et al., 1999)¹⁸.

Todos os pacientes assinaram o termo de consentimento livre e esclarecido segundo o comitê de ética do HC-FMUSP.

Os pacientes foram orientados a procurar, quinze dias após a reposição de gamaglobulina humana, o Centro de Imunizações do Hospital das Clínicas de São Paulo, para administração das vacinas: antipneumocócica, contra H1N1 e anti-influenza (H2N3) por via intramuscular, simultaneamente. Os lotes das vacinas utilizadas foram: *Influenza* - Lote: VA349400; H1N1 - Lotes: A80CA184-A; 107.058P1 e *S. pneumoniae* - Lotes: TO234.1; NR 5600; NN 14220; NL 15710; P1418.50; YO 237.1.

Avaliação clínica

Para avaliação do número de infecções, os indivíduos foram interrogados sobre o início, frequência anual de infecções e uso de antibioticoterapia. Revisão do prontuário médico também foi realizada. Como critérios de avaliação para infecções recorrentes, foram utilizados parâmetros descritos na literatura¹⁸.

Os pacientes foram avaliados quanto ao número e gravidade de infecções e fatores associados, a partir de um escore de sintomas já validado na literatura e modificado de acordo com as necessidades do presente estudo¹⁹. O tratamento padrão, que consiste na administração de imunoglobulina endovenosa mensalmente, foi mantido para todos os pacientes.

Os parâmetros avaliados foram: pneumonias (BCP), sinusites, otite média aguda (OMA), infecções de vias aéreas superiores virais (IVAS), amigdalite, diarreia, bronquiectasias, hospitalizações, uso de antibiótico terapêutico, uso de antibiótico profilático, sepse e meningite (Tabela 1).

O escore de sintomas foi aplicado em três momentos:

- a) Escore de sintomas antes da instituição do tratamento padrão (reposição de gamaglobulina). Esses dados foram analisados retrospectivamente por entrevista ao paciente e revisão do prontuário. Foi feita uma média do número de infecções em um período de 1 ano;
- b) Escore de sintomas após o início da reposição de gamaglobulina humana, mas durante o ano que precedeu a administração das vacinas;
- c) Escore de sintomas um ano após a administração das vacinas.

Para cada item do escore foi dada uma pontuação. Cada paciente teve um escore pré-gamaglobulina, pré-vacina e pós-vacina.

Análise estatística

Os teste estatísticos utilizados foram obtidos através do programa GraphPad Prism⁵.

Para comparação da frequência entre pacientes foi realizado o teste Kruskal-Wallis. Havendo diferença estatística entre os grupos, foi utilizado o teste Dunn's Multiple Comparison Test.

Para a análise das características clínicas foi realizado teste 2WAY ANOVA, e para a identificação dos grupos que apresentaram diferença estatística foi realizado o teste de Bonferroni post test. Foram considerados valores estatísticos de $p < 0,05$.

RESULTADOS

Caracterização dos pacientes

Em relação aos dados demográficos, 45 pacientes foram selecionados para o estudo. Destes, 37 completaram o estudo, sendo que 19 foram indivíduos do gênero feminino e 18 do gênero masculino. A mediana de idade foi de 33 anos (20 a 78 anos), não havendo diferença entre homens e mulheres. A mediana da idade de início dos sintomas foi 15 anos (1 a 58 anos), e a mediana da idade ao diagnóstico foi 26 anos (8 a 66 anos). Portanto, a mediana de retardo no diagnóstico foi de 7 anos, sendo que em mulheres foi superior aos homens (Tabela 2).

Fenótipo dos pacientes com ICV

Dos 37 pacientes avaliados, todos eram sintomáticos e as manifestações mais frequentes foram as infecções respiratórias de repetição, acometendo 95% dos indivíduos. A manifestação infecciosa mais comum foi pneumonia, seguida de sinusite, diarreia e IVAS. Diarreia crônica foi observada em 27% dos pacientes e em 18,9% observamos outras alterações gastrintestinais, como gastrite crônica e síndrome de má-absorção.

Em relação às bronquiectasias, 40,5% dos pacientes apresentavam imagens radiológicas sugestivas e compatíveis com o quadro clínico. Esplenomegalia foi confirmada por exame de USG abdominal em 48,6% dos pacientes. Linfadenopatia foi encontrada em 37,8% dos pacientes.

Doenças autoimunes foram observadas em 24,3%, dentre elas tireoidite, pancitopenia autoimune, gastrite atrófica e vitiligo. Neoplasias tinham sido diagnosticadas e tratadas em dois pacientes, um com neoplasia intestinal e outro com neoplasia de tireoide. Em nenhum paciente notou-se a presença de granulomas (Tabela 3).

Tabela 1 - Escore de avaliação clínica*

	0	1	2	3	4	5
Amigdalite	nenhum	1	2	3	4	5 ou mais
Sinusite	nenhum	1	2	3	4	5 ou mais
OMA	nenhum	1	2	3	4	5 ou mais
BCP	nenhum	1	2	3	4	5 ou mais
IVAS	nenhum	1	2	3		> 3
Sepse, meningite	não					Presente
Diarreia	não					Presente
ATB	não	1	2	3	4	5 ou mais
ATB profilático	não					Sim
Internações	nenhum	1	2	3	4	5 ou mais
BQ	não					Sim

* Escore de avaliação clínica modificado de Yarmohammadi et al., 2006¹⁹.

OMA = otite média aguda, BCP = pneumonia, IVAS = Infecções de vias aéreas superiores, ATB = antibiótico terapêutico, ATB profilático = antibiótico profilático, BQ = bronquiectasias.

Tabela 2 - Dados demográficos dos pacientes com Imunodeficiência Comum Variável (n =37)

Dados demográficos	Mediana (anos)	Média (anos)
Idade H/M* (faixa)	33/33 (20-78)	35,7/ 36,8
Idade do início dos sintomas H/M (faixa)	16/15 (1-58)	17,6/ 18,1
Idade do diagnóstico H/M (faixa)	27/27 (8-66)	28,1/ 27,9
Retardo no diagnóstico H/M	6,5/8 (1-36)	10,2/ 11,5

* H= homens, M= mulheres.

Tabela 3 - Manifestações clínicas em pacientes com Imunodeficiência Comum Variável (n = 37)

Manifestações clínicas	Número de pacientes	Porcentagem
Infecções de repetição	28	75,6%
Bronquiectasias	15	40,5%
Esplenomegalia	18	48,6%
Citopenias autoimunes	2	5,4%
Manifestações autoimunes	7	18,9%
Linfadenopatia	14	37,8%
Manifestações gastrintestinais	7	18,9%
Diarreia crônica	10	27,0%
Granulomas	0	0%
Neoplasias	2	5,4%
Perda de peso	8	21,6%

Dosagem de imunoglobulinas

A dosagem sérica de imunoglobulinas foi avaliada antes do tratamento padrão (gamaglobulina endovenosa), após o início do tratamento e ao longo do estudo. A dosagem sérica média de IgG durante o estudo foi de 690 mg/dl (Figura 1).

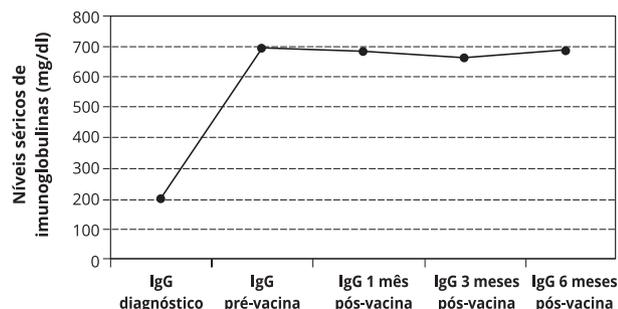


Figura 1 - Gráfico de imunoglobulina G sérica antes do início do tratamento padrão e durante o período do estudo

Análise das manifestações clínicas

Em relação às infecções e outras características, observamos que houve redução significativa do escore de sintomas quando avaliamos as sinusites pré-tratamento com gamaglobulina, pós-tratamento com gamaglobulina e após a administração das vacinas citadas no estudo ($p < 0,001$) (Figura 2).

Quando analisamos o escore de sintomas referente às IVAS, houve redução significativa do número de IVAS em relação ao pré-vacina e pós-vacina demonstrado na Figura 3 ($p < 0,001$).

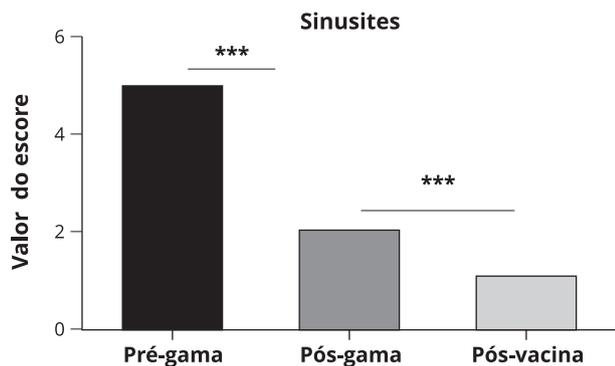


Figura 2 - Escore de sintomas referente a sinusites pré-tratamento com gamaglobulina humana, pós-tratamento com gamaglobulina humana e pós-vacinas. Valores estatisticamente significantes são representados por (***) para $p < 0,001$

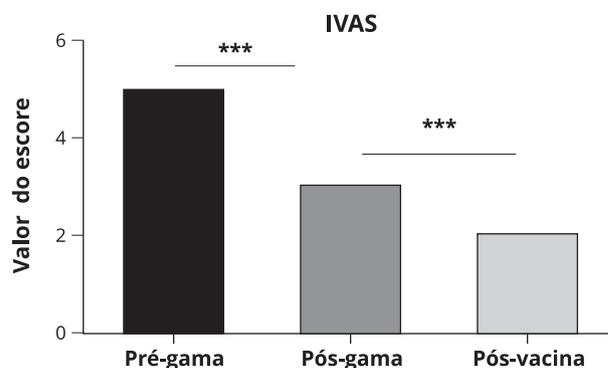


Figura 3 - Escore de sintomas referente a IVAS antes da reposição de gamaglobulina humana, após início da reposição de gamaglobulina humana e um ano após a administração das vacinas. Houve redução estatisticamente significativa entre os scores pré-gamaglobulina e pós-gamaglobulina, e pós-gamaglobulina e pós-vacina. (***) para $p < 0,001$, $n = 37$

Os pacientes apresentaram redução do número de amigdalites após o início do tratamento convencional com gamaglobulina, porém não houve diferença quando comparamos o escore de amigdalites após a administração das vacinas. Os mesmos resultados foram observados em relação às otites.

Em relação ao uso de antibióticos, observamos que houve redução significativa quando comparamos o uso pré-tratamento convencional, pós-tratamento e um ano após uso das vacinas (Figura 4).

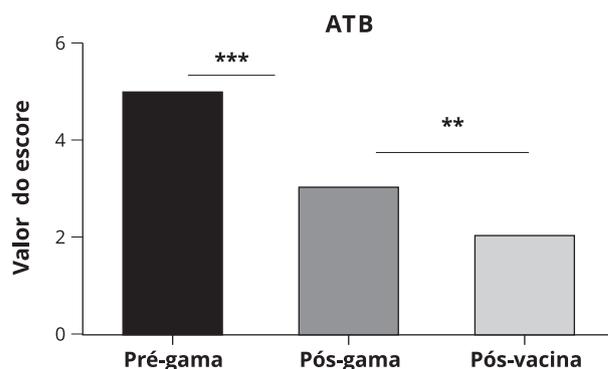


Figura 4 - Escore de sintomas referente a uso de antibiótico (ATB) terapêutico. Observamos redução do uso de antibiótico quando comparamos valores pré-gamaglobulina humana, pós-gamaglobulina humana, e pós-vacina (um ano após vacinas). Esses valores são estatisticamente significantes com $p < 0,001$ (***) e $p < 0,01$ (**) ($n = 37$)

Houve redução do número de hospitalizações quando comparamos o escore pré-tratamento e pós-tratamento; porém, não houve diferença estatisticamente significativa antes e após a administração das vacinas avaliadas no estudo.

Não foram observadas diferenças estatisticamente significantes quando comparamos o escore referente à diarreia, presença de bronquiectasias e ao uso de antibióticos profiláticos entre o pré e pós-vacinas.

Quando comparamos o escore geral de sintomas entre indivíduos do gênero masculino e feminino, observamos que o escore de sintomas das mulheres foi mais elevado do que o dos homens, como observado na Figura 5.

Analisando a frequência de infecções em mulheres, observamos que as IVAS foram mais frequentes pré-gamaglobulina, comparadas às outras infecções e ao escore pós-início do tratamento com reposição de gamaglobulina e um ano pós-vacina (Figura 6).

Quando observamos a frequência de infecções em homens, observamos maior frequência de IVAS, seguidas de pneumonias e sinusites nos três momentos: pré-gamaglobulina, pós-gamaglobulina e pós-vacina, como podemos ver na Figura 7.

DISCUSSÃO

A imunodeficiência comum variável é a imunodeficiência clinicamente relevante mais prevalente. É caracterizada principalmente por infecções de repetição como sinusites, pneumonias, e infecções de vias aéreas superiores⁷. Existem vários estudos que tentam correlacionar fenótipos clínicos e imunológicos destes pacientes com o intuito de caracterizar melhor a doença²⁰. Nosso estudo avaliou a resposta clínica de pacientes com ICV após a imunização com as vacinas pneumocócica 23 valente (PneumoVax), H1N1 e H2N3. Considerando que as infecções mais comuns são as sinusites e pneumonias, esperávamos encontrar um

menor número de infecções nesses indivíduos após a vacinação contra o pneumococo, H1N1 e Influenza, mesmo sabendo que estes pacientes têm pobre produção de anticorpos específicos⁷.

As características epidemiológicas do grupo de pacientes foram semelhantes às encontradas na literatura. Dos pacientes avaliados, não houve predileção por gênero e a média de idade foi de 33 anos, caracterizando adultos jovens, observações que estão de acordo com a literatura.

Um dado que tem nos preocupado é o retardo no diagnóstico, que foi de sete anos. Os custos para o sistema de saúde e o prejuízo para os pacientes são enormes. Além de interferir na qualidade de vida em relação à própria doença, o indivíduo sofre um grande prejuízo no trabalho e nas atividades sociais³.

Em relação às manifestações clínicas, as infecções respiratórias foram as mais frequentes, acometendo cerca de 95% dos pacientes. Fenômenos autoimunes foram observados em 26,6%. Esses dados são semelhantes aos encontrados em outros estudos, embora tenhamos encontrado apenas 6% de pacientes com citopenias autoimunes. Bronquiectasias foram observadas em 40% dos pacientes e foram mais comuns nos indivíduos que tiveram mais pneumonias. Esse dado nos mostra a importância do diagnóstico e tratamento precoce para indivíduos com ICV a fim de se evitar sequelas graves e incapacitantes, como por exemplo, as bronquiectasias. Esplenomegalia foi encontrada em 48,8% dos indivíduos, e linfadenopatia em 37,8%. Esses dados são semelhantes a outros achados e refletem uma provável linfoproliferação benigna, cuja causa poderia ser as infecções recorrentes, ou, talvez, poderia ser o resultado da desregulação imunológica característica da ICV⁹.

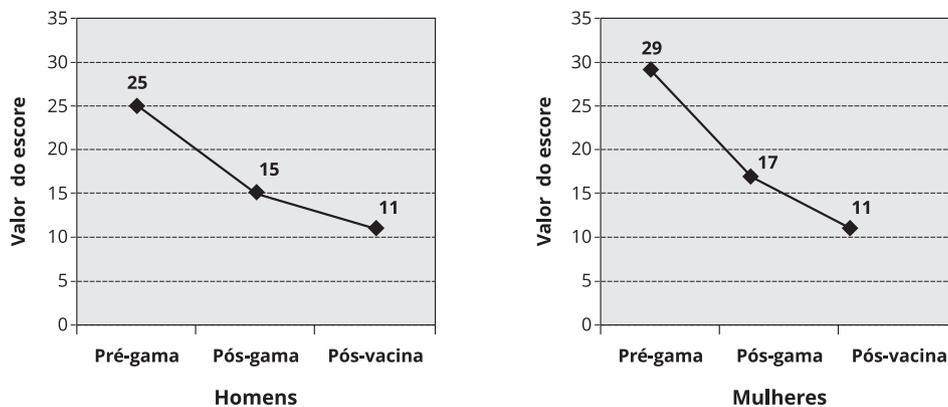
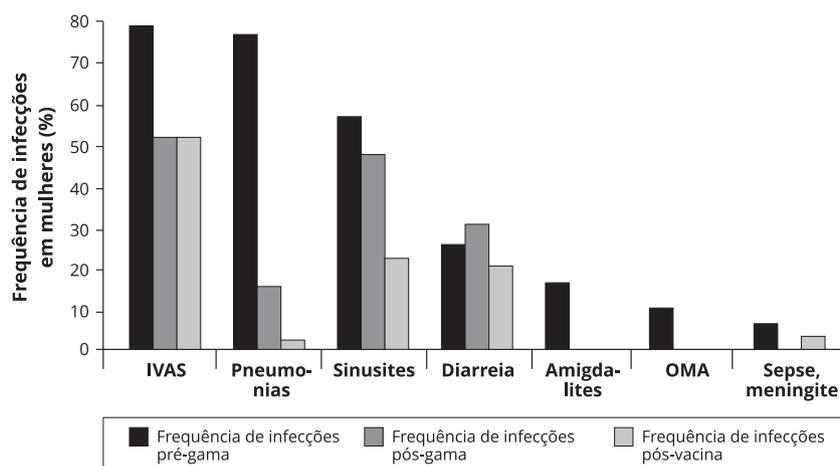


Figura 5 - Escore geral de sintomas comparando homens e mulheres. Observamos que o escore das mulheres apresenta valores maiores do que o dos homens

Em relação aos níveis séricos de imunoglobulinas, observamos que antes da reposição de gama-globulina humana os níveis séricos eram cerca de 200 mg/dl, e após o início do tratamento elevaram-se para 690 mg/dl. Verificamos que os níveis de imunoglobulina G sérica dos pacientes durante o estudo mantiveram-se estáveis, não interferindo na análise do número e gravidade das infecções.

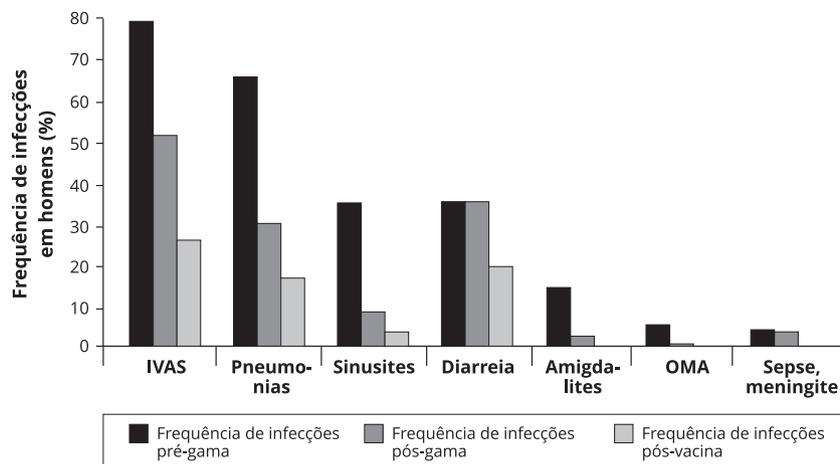
Sousa F. (2007)²¹ avaliou a resposta linfoproliferativa de pacientes com ICV antes e após vacinação antitetânica. Observou que apenas 14% dos pacien-

tes testados não responderam à estimulação com toxoide tetânico após a vacinação, e 66% tiveram resposta excelente, com índice de estimulação acima de 10. São raros os estudos para classificar e avaliar adequadamente a resposta clínica e laboratorial após exposição a antígenos específicos desses pacientes²³. Essas afirmativas reforçam a importância de classificar e entender melhor a ICV, e o estímulo antigênico com vacinas pode contribuir para esse entendimento, além de trazer possíveis benefícios em relação à proteção contra infecções para os pacientes²².



IVAS = infecções das vias aéreas superiores, OMA = otite média aguda.

Figura 6 - Frequência de infecções em mulheres, nos períodos pré-gamaglobulina humana, pós-gamaglobulina humana e pós-vacinas. Observamos maior frequência de IVAS, seguidas de pneumonias. Houve redução importante da frequência após início do tratamento e após as vacinas (n = 19)



IVAS = infecções das vias aéreas superiores, OMA = otite média aguda.

Figura 7 - Frequência de infecções em homens, nos períodos pré-gamaglobulina humana, pós-gamaglobulina humana e pós-vacinas. Observamos maior frequência de IVAS, seguidas de sinusite e pneumonias. Houve redução importante da frequência após início do tratamento e após as vacinas (n = 18)

Rezaei et al. sugeriram classificar os pacientes com ICV com base na resposta à vacina polissacarídica contra o meningococo. Os autores avaliaram 25 pacientes com ICV que receberam a vacina referida. Dezesesseis pacientes tiveram títulos protetores de anticorpos contra o meningococo após três semanas da vacinação. Entre os pacientes em que não foi observada resposta específica, houve maior frequência nos achados de bronquiectasias, doenças autoimunes e esplenomegalia comparados ao outro grupo. Os mesmos autores avaliaram os níveis séricos de anticorpos contra o meningococo C um ano após a vacinação. Dos 23 pacientes vacinados, os autores concluíram que a maioria foi respondedor da vacina e manteve a resposta após um ano. Talvez esse fato esteja relacionado com um melhor prognóstico dos pacientes do ICV^{23,15}.

No presente estudo, quando analisamos as manifestações clínicas infecciosas, observamos uma redução do escore para sinusites quando comparamos os períodos pré-gamaglobulina e pós-gamaglobulina (50%), fato que já poderíamos esperar devido aos benefícios conhecidos da reposição de gamaglobulina humana, e uma redução de cerca de 50% quando comparamos os períodos pré-vacinas e pós-vacinas. Esse achado nos chama atenção para o fato de que mesmo sabendo que a produção de anticorpos é deficiente nos pacientes com ICV, houve redução do número de sinusites um ano após a vacinação, com um resultado estatisticamente significativo. Além disso, a sinusite é a infecção de vias aéreas superiores mais frequente nos pacientes com ICV, mesmo com a reposição de gamaglobulina. Talvez a administração da vacina contra o pneumococo e agentes virais seja de grande auxílio na prevenção de infecções. A mesma redução do escore ocorreu quando analisamos as IVAS. Cerca de 50% de redução no escore ao comparar o número de IVAS antes da reposição de gamaglobulina e após a reposição, e quando comparamos às infecções nos períodos pré e pós-vacinas, ambos os resultados estatisticamente significantes. A redução do escore que encontramos referente ao uso de antibióticos possivelmente se deve à redução do número de eventos infecciosos. Com base nos dados da literatura, possivelmente outros mecanismos imunológicos podem estar envolvidos na proteção do indivíduo após estímulos com polissacarídeos e proteínas. Um desses mecanismos seria que os linfócitos T modulassem uma resposta imune independente da produção de anticorpos²⁴. Outra via seria a resposta imune inata. Hong e cols. (2010) demonstraram que monócitos ativados após estímulo com a Pneumovax 23 foram capazes de produzir IL6, IL-10 e TNF-alfa em pacientes com ICV, caracterizando uma resposta imunológica²⁵.

Outros dados analisados como diarreia, presença de bronquiectasias e uso de antibiótico profilático não sofreram alterações no período do estudo.

Houve redução estatisticamente significativa no número de hospitalizações após o início da reposição da gamaglobulina humana. Esse dado nos mostra mais uma vez os benefícios consideráveis da reposição da gamaglobulina nos pacientes com ICV.

Na avaliação do escore geral de sintomas, vimos que o escore de mulheres foi mais elevado do que o de homens. Avaliando as manifestações clínicas por gênero, observamos que em homens e mulheres há maior frequência de IVAS. Porém, a segunda maior causa de infecções em mulheres foram as pneumonias, e em homens, as sinusites. Ainda não há dados na literatura que justifiquem tal diferença.

Concluindo, houve uma redução do número de infecções, especialmente sinusites e IVAS no ano posterior à vacinação. Esta observação reforça o benefício da vacinação e sugere modificação na orientação quanto às indicações de vacinas nos pacientes com ICV.

REFERÊNCIAS

1. IUIS. Primary Immunodeficiency Diseases: Report of the IUIS Scientific Committee. Clin Exp Immunol. 1999;118(Suppl 1):1-28.
2. Cunningham-Rundles C, Bodian C. Common Variable Immunodeficiency: clinical and immunological features of 248 patients. J Clin Immunol. 1999;92:34-48.
3. Miguel A Park, James T Li, John B Hagan, Daniel E Maddox, Roshini S Abraham. Common Variable Immunodeficiency: a new look at an old disease. Lancet. 2008;372:489-502.
4. Kokron CM, Errante PR, Toledo-Barros M, Barcho GV, Camargo MM, Kalil J, Rizzo LV. Clinical and immunological aspects of common variable immunodeficiency. An Acad Bras Ciênc. 2004;76:1-20.
5. Esolen LM, Fasano MB, Flynn J, Burton A, Lederman HM. Pneumocystis carini osteomyelitis in a patient with Common Variable Immunodeficiency. N Engl J Med. 1992;326:999-1001.
6. Macura Ab, Macura-Biegun A, Pawlik B. Susceptibility to fungal infections of nails in patients with primary antibody deficiency. Obesit Surg. 2003;26:223-32.
7. Bonilla FA, Geha RS. Common Variable Immunodeficiency. Pediatric Res. 2009;65:13-9.
8. Chapel H and Cunningham-Rundles C. Update in understanding Common Variable Immunodeficiency Disorders (CVIDs) and the management of patients with these conditions. Br J Haematol 2009; 145:709-27.
9. Rizzo LV e Silva SL. Autoimmunity in Common Variable Immunodeficiency. J Clin Immunol. 2008;1:S46-S55.
10. Warnatz K, Denz A, Drager R, Braun M, Groth C, Wolff-Vorbeck G, et al. Severe deficiency of switched Memory B Cells (CD27+IgM-IgD-) in subgroups of patients with Common Variable Immunodeficiency: a new approach to classify a heterogeneous disease. Blood. 2002;99:1544-51.
11. Piqueras B, Lavenu-Bombled C, Galicier L, Bergeron-van der Cruyssen F, Mouthon L, Chevret S, et al. Common Variable Immunodeficiency: patient classification based on impaired B cell memory differentiation correlates with clinical aspects. J Clin Immunol. 2003;23:385-400.
12. Wehr C, Kivioja T, Schmitt C, et al. The EUROclass trial: Defining subgroups in Common Variable Immunodeficiency. Blood. 2008;11:77-85.

13. Mouillot G et al. B-Cell and T-Cell Phenotypes in CVID patients correlate with the clinical phenotype of the disease. *J Clin Immunol.* 2010;30:746-55.
14. Muscaritoli M, Fanfarillo F, Luzi G, Sirianni MC, Iebba F, Laviano A, et al. Impaired nutritional status in Common Variable Immunodeficiency patients correlates with reduced levels of serum IgA and of circulating CD4+ T lymphocytes. *Eur J Clin Invest.* 2001;31:544-9.
15. Rezaei N, Aghamohammadi A, Siadat SD, Nejati M, Ahmadi H, Moin M, et al. Serum bactericidal antibody response to serogroup C polysaccharide meningococcal vaccination in children with primary antibody deficiencies. *Vaccine.* 2007;25:5308-14.
16. Seder R A, Darrah P A, Roederer M. T-Cell quality in memory and protection: implications for vaccine design. *Nature Rev Immunol.* 2008;8:247-58.
17. WHO Scientific Group. Primary Immunodeficiency Diseases: Report of a WHO Scientific Group. *Clin Exp Immunol.* 1997;99:1-124.
18. Conley ME, Notarangelo LD, Etzioni A. Diagnostic criteria for the Primary Immunodeficiencies. Representing PAGID (Pan-American Group for Immunodeficiency) and ESID (European Society for Immunodeficiencies). *Clin Immunol.* 1999;93:190-7.
19. Yarmohammadi H, Estrella L, Doucette J, Cunningham-Rudles C. Recognizing Primary Immune Deficiency in clinical practice. *Clin Vaccine Immunol.* 2006;13:329-32.
20. Chapel H, Lucas M, Patel S, Lee M, Cunningham-Rundles C, Resnick E, et al. Confirmation and improvement of criteria for clinical phenotyping in common variable immunodeficiency disorders in replicate cohorts. *J Allergy Clin Immunol.* 2012;130:1197-8.
21. Souza F. Vacinação antitetânica em pacientes com Imunodeficiência Comum variável. Trabalho de aprimoramento. São Paulo (SP): Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo; 2007.
22. Goldacker S, Draeger R, Warnatz K, Huzly D, Salzer U, Thiel J, et al. Active vaccination in patients with Common Variable Immunodeficiency (CVID). *Clin Immunol.* 2007;124:294-303.
23. Rezaei N, Aghamohammadi A, Siadat SD, Moin M, Pourpak Z, Nejati M, et al. Serum bactericidal antibody responses to meningococcal polysaccharide vaccination as a basis for clinical classification of common variable immunodeficiency. *Clin Vaccine Immunol.* 2008; 15:607-11.
24. Rezaei N, Siadat SD, Aghamohammadi A, Moin M, Pourpak Z, Norouzi D, et al. Serum bactericidal antibody response 1 year after meningococcal polysaccharide vaccination of patients with common variable immunodeficiency. *Clin Vaccine Immunol.* 2010;17:524-8.
25. Hong R, Agrawal S, Gollapudi S, Gupta S. Impaired Pneumovax-23-induced monocyte-derived cytokine production in patients with Common Variable Immunodeficiency. *J Clin Immunol.* 2010; 30:435-41.