

UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS

Faculdade de Medicina

Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde – Saúde da Criança e do
Adolescente

Gabriela Assunção Goebel

**DUAS DÉCADAS DE EXPERIÊNCIA
EM IMUNODEFICIÊNCIA COMBINADA GRAVE (SCID) EM UM CENTRO
DE REFERÊNCIA BRASILEIRO**

BELO HORIZONTE

2024

Gabriela Assunção Goebel

**DUAS DÉCADAS DE EXPERIÊNCIA EM
IMUNODEFICIÊNCIA COMBINADA GRAVE (SCID) EM UM CENTRO DE
REFERÊNCIA BRASILEIRO**

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde – Saúde da Criança e Adolescente da Faculdade de Medicina da Universidade Federal de Minas Gerais como requisito parcial para obtenção do título de Mestre em Ciências da Saúde.

Orientador: Dr. Jorge Andrade Pinto

BELO HORIZONTE

2024

Goebel, Gabriela Assunção.
G593d Duas décadas de experiência em imunodeficiência combinada grave (SCID) em um centro de referência brasileiro [recurso eletrônico]. / Gabriela Assunção Goebel. - - Belo Horizonte: 2024.
89f.: il.
Formato: PDF.
Requisitos do Sistema: Adobe Digital Editions.

Orientador (a): Jorge Andrade Pinto.
Área de concentração: Saúde da Criança e do Adolescente.
Dissertação (mestrado): Universidade Federal de Minas Gerais, Faculdade de Medicina.

1. Imunodeficiência Combinada Severa. 2. Mortalidade. 3. Mycobacterium bovis. 4. Transplante de Medula Óssea. 5. Prognóstico. 6. Dissertação Acadêmica. I. Pinto, Jorge Andrade. II. Universidade Federal de Minas Gerais, Faculdade de Medicina. IV. Título.

NLM: QW 740

Bibliotecário responsável: Fabian Rodrigo dos Santos CRB-6/2697



UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS
FACULDADE DE MEDICINA - CENTRO DE PÓS-GRADUAÇÃO
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS DA SAÚDE
SAÚDE DA CRIANÇA E DO ADOLESCENTE
ATA DE DEFESA DE DISSERTAÇÃO

Às dezesseis horas do dia vinte e dois de março de dois mil e vinte e quatro, na sala 62 (sala Prof. Amílcar Vianna), andar térreo da Faculdade de Medicina da Universidade Federal de Minas Gerais, realizou-se a sessão pública para a defesa de dissertação de Mestrado da aluna **GABRIELA ASSUNÇÃO GOEBEL**, número de registro 2022650110, graduada no curso de MEDICINA, como requisito parcial para a obtenção do grau de Mestre em CIÊNCIAS DA SAÚDE, pelo Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde-Saúde da Criança e do Adolescente. A Presidência da sessão coube ao Prof. Jorge Andrade Pinto - Orientador (UFMG). Inicialmente o Presidente após dar conhecimento aos presentes sobre o teor das Normas Regulamentares do trabalho final de Pós-Graduação, fez a apresentação da Comissão Examinadora, assim, constituída pelos seguintes Professores Doutores: Jorge Andrade Pinto - Orientador (UFMG), Gesmar Rodrigues Silva Segundo (UFU) e Fernanda Gontijo Minafra Silveira Santos (UFMG). Em seguida o Presidente autorizou a aluna a iniciar a apresentação de seu trabalho final, intitulado **“DUAS DÉCADAS DE EXPERIÊNCIA EM IMUNODEFICIÊNCIA COMBINADA GRAVE (SCID) EM UM CENTRO DE REFERÊNCIA BRASILEIRO”**. Seguiu-se à arguição pela comissão Examinadora, com a respectiva defesa da aluna. Logo após a Comissão reuniu-se sem a presença da candidata e do público para julgamento e expedição do resultado da avaliação do trabalho final da aluna e considerou a dissertação **Aprovada**. O resultado final foi comunicado publicamente à aluna pelo Presidente da Comissão. Nada mais havendo a tratar, o Presidente encerrou a sessão e lavrou a presente ata que, após lida, será assinada eletronicamente por todos os membros da Comissão Examinadora presente através do SEI (Sistema Eletrônico de Informações) do Governo Federal.

Belo Horizonte, 22 de março de 2024.



Documento assinado eletronicamente por **Jorge Andrade Pinto, Professor do Magistério Superior**, em 25/03/2024, às 11:57, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no art. 5º do [Decreto nº 10.543, de 13 de novembro de 2020](#).



Documento assinado eletronicamente por **Fernanda Gontijo Minafra Silveira Santos, Professora do Magistério Superior**, em 25/03/2024, às 14:53, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no art. 5º do [Decreto nº 10.543, de 13 de novembro de 2020](#).



Documento assinado eletronicamente por **Gesmar Rodrigues Silva Segundo, Usuário Externo**, em 05/04/2024, às 07:44, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no art. 5º do [Decreto nº 10.543, de 13 de novembro de 2020](#).



A autenticidade deste documento pode ser conferida no site https://sei.ufmg.br/sei/controlador_externo.php?acao=documento_conferir&id_orgao_acesso_externo=0, informando o código verificador **3136758** e o código CRC **AEAC80B4**.

AUTORIDADES

UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS

Reitora: Profa. Sandra Regina Goulart Almeida

Vice-Reitor: Prof. Alessandro Fernandes Moreira

Pró-Reitor de Pós-Graduação: Profa. Isabela Almeida Pordeus

Pró-Reitor de Pesquisa: Prof. Fernando Marcos dos Reis

FACULDADE DE MEDICINA

Diretor: Profa. Alamandra Kfoury Pereira

Vice-Diretora: Profa. Cristina Gonçalves Alvim

Coordenador do Centro de Pós-Graduação: Prof. Tarcizo Afonso Nunes

PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS DA SAÚDE – SAÚDE DA CRIANÇA E ADOLESCENTE

Coordenador: Profa. Débora Marques de Miranda

Vice-Coordenadora: Profa. Juliana Gurgel Giannetti

COLEGIADO DO PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS DA SAÚDE DA CRIANÇA E DO ADOLESCENTE

Profa. Ana Cristina Simões e Silva - Titular

Prof. Eduardo Araújo de Oliveira - Suplente

Profa. Débora Marques de Miranda - Titular

Prof. Leandro Fernandes Malloy Diniz - Suplente

Profa. Juliana Gurgel Giannetti - Titular

Profa. Ivani Novato Silva- Suplente

Profa. Maria Cândida Ferrarez Bouzada Vianna – Titular

Profa. Lêni Márcia Anchieta - Suplente

Profa. Luana Caroline dos Santos –Titular

Profa. Roberta Maia de Castro Romanelli – Suplente

Prof. Sérgio Veloso Brant Pinheiro – Titular

Profa. Flávia Cristina Carvalho Mrad - Suplente

Laura Menezes - Discente Titular

AGRADECIMENTOS

Agradeço primeiramente a Deus por me abençoar diariamente com a determinação, persistência, coragem e força que me permitiram chegar até este momento. Obrigada, meu Deus, por se fazer tão presente a cada novo desafio da minha vida.

Agradeço ao meu orientador Dr. Jorge pelos aprendizados durante essa jornada. Muito obrigada às minhas queridas preceptoras da residência médica em Alergia e Imunologia, Dra. Luciana e Dra. Fernanda, com vocês eu aprendi, ainda residente de pediatria, a amar a Imunologia. Para mim, vocês são exemplos de sabedoria, humanidade, acolhimento e compreensão. Obrigada por todos os anos de aprendizado e de amizade. Vocês foram fundamentais para conclusão desse ciclo tão importante da minha vida. Tenho certeza que sou uma melhor médica e pesquisadora graças a contribuição de vocês.

Agradeço também a todos os demais envolvidos da equipe de Alergia e Imunologia com quem eu tive o privilégio de compartilhar a vida ao longo desses anos! Rhai, Laís e Cíntia, obrigada por serem muito mais que colegas, mas minhas companheiras nesse percurso, sempre dispostas a ajudar e com a positividade lá em cima: “vai dar tudo certo!”. Juntamente a essa equipe gostaria de deixar meu agradecimento aos amigos que entraram na minha vida durante os anos do mestrado, Letícia, Antônio, Amanda e Nívia, obrigada pelos risos, cafés e gordices, conselhos, orientações e tantas experiências compartilhadas. Com todos vocês essa caminhada foi muito mais leve!

Aos meus queridos pacientes e suas famílias, por serem a minha grande fonte de inspiração, estudo, aprendizados e motivação para seguir nessa luta diária. Vocês são a razão de eu querer me tornar a cada dia uma médica e uma pessoa melhor.

À minha querida mãe por todo incentivo, colo e por sempre me ajudar a resolver todos os problemas ao redor para facilitar o meu seguimento nos estudos e me manter sempre com a mente positiva e agradecida por toda a minha trajetória. Ao meu pai por todo o apoio, sempre que necessário. Ao meu irmão por ser meu exemplo de profissional médico sério e dedicado à profissão e ao paciente, apesar das dificuldades que a profissão médica nos impõe. À toda minha família e amigos, pela paciência e pela torcida a cada novo passo. Eu amo vocês e espero que, a partir de agora, eu possa me fazer mais presente.

Ao meu marido Bruno, obrigada por toda a paciência e compreensão. Com você ao meu lado me sinto mais forte. Seu amor e seu carinho a cada dia deixam a minha vida mais bonita, me faz enxergar sempre novas possibilidades e acreditar que juntos sempre poderemos ir mais longe.

“Na vida não existe nada a temer, mas a entender.”
(Marie Curie)

RESUMO

A imunodeficiência combinada grave, do inglês *Severe Combined Immunodeficiency Disease* (SCID), é um distúrbio genético heterogêneo caracterizado por linfopenia grave de células T associado a um defeito da resposta imune tanto de células T quanto de células B e, em alguns casos, também de células NK. Apesar de a maioria dos pacientes parecer saudáveis ao nascimento, os bebês afetados apresentam quadros infecciosos graves com elevada mortalidade ainda no primeiro ano de vida. Por esse motivo, a SCID é considerada uma emergência pediátrica. Ampliar o conhecimento sobre a doença é fundamental para o manejo adequado desses pacientes até a realização do transplante de células-tronco hematopoiéticas (TCTH), único tratamento curativo atualmente disponível no Brasil.

Essa pesquisa tem como objetivo descrever o perfil demográfico, fenotípico e genotípico dos pacientes com diagnóstico de SCID acompanhados em um centro de referência brasileiro e avaliar o impacto do diagnóstico e terapêutica precoces na evolução clínica e na sobrevida desses pacientes. Foi realizado um estudo observacional descritivo retrospectivo e prospectivo a partir da análise dos prontuários de 20 pacientes diagnosticados com SCID nesse serviço nas últimas duas décadas (incluindo SCID típico, *leaky*-SCID e Síndrome de *Omenn*). Os dados foram coletados entre novembro de 2021 a julho de 2023.

Dezesseis crianças eram do sexo masculino (80%) e quatro do sexo feminino (20%). A mediana de idade ao diagnóstico foi de 164 dias (variando de 18 a 633 dias). Os pacientes foram divididos em 2 grupos distintos: com diagnóstico precoce (< 3,5 meses de vida), n=7, provenientes de um programa piloto de triagem neonatal para SCID ou com história familiar positiva e outro grupo com diagnóstico tardio ($\geq 3,5$ meses de vida), n=13. Dos treze pacientes diagnosticados tardiamente, cinco apresentaram quadro de infecção muito grave ao diagnóstico, evoluindo para o óbito em poucos meses. Dos demais oito pacientes, um perdeu o seguimento, um faleceu enquanto aguardava o TCTH e os outros seis foram transplantados. A sobrevida geral desse grupo em 2 anos foi de 29,2% contrastando com a sobrevida geral em 2 anos do grupo de diagnóstico precoce que foi de 71,4% ($p = 0,053$). Todos os sete pacientes com diagnóstico precoce foram submetidos ao TCTH. A taxa de sobrevida após o TCTH foi semelhante entre os dois grupos ($p = 0,774$).

Entre os anos de 2020 e 2021, houve um aumento no número de diagnósticos de SCID nesse centro de referência (n=7), coincidindo com a vigência de um programa piloto de triagem neonatal. Com isso, mais crianças foram diagnosticadas e tiveram a oportunidade de chegar ao tratamento antes que desenvolvessem infecções potencialmente fatais. Porém, o atraso entre o diagnóstico e o tratamento curativo com TCTH nos dois grupos foi semelhante, com mediana de 11 meses, o que justifica não ter sido encontrada diferença na sobrevida após o TCTH entre os dois grupos. Como já bem documentado na literatura, esse atraso é um dos principais fatores que influenciam diretamente a sobrevida dessas crianças. Com a implementação oficial da triagem neonatal, espera-se que, além do diagnóstico precoce, seja possível a organização de um fluxo nacional para que esses pacientes consigam chegar ao tratamento curativo até os 3,5 meses de vida e antes do início dos sintomas, o que poderá reduzir significativamente a morbimortalidade da doença no Brasil.

Palavras-chave: Imunodeficiência combinada grave; SCID; infecções; triagem neonatal; TREC; transplante de células tronco hematopoiéticas.

ABSTRACT

Severe combined immunodeficiency (SCID) is a heterogeneous genetic disorder characterized by severe T-cell lymphopenia with a profound impairment of T and B cell function and, in some types, also of NK cells. Although the majority of patients appear healthy at birth, affected babies present with severe infections and high mortality rates in early infancy. For this reason, SCID is considered a pediatric emergency. Increasing knowledge about the disease is essential for the optimal management of these patients until curative treatment with hematopoietic stem cell transplantation (HSCT), the only treatment currently available in Brazil.

This report aims to describe the demographic, phenotypic and genotypic profile of patients diagnosed with SCID followed up at a Brazilian reference center and to correlate early diagnosis and therapy with the clinical evolution and survival of these patients. Medical records of 20 patients diagnosed with SCID over the last two decades were analyzed (including typical SCID, leaky-SCID and Omenn Syndrome). Data was collected between November 2021 and July 2023.

Sixteen children were male (80%) and four female (20%). The median age at diagnosis was 164 days (ranging from 18 to 633 days). Patients were separated into two distinct groups: with early diagnosis at birth, $n=7$, from a pilot newborn screening program for SCID or with positive family history, and another group with late diagnosis by clinical presentation, $n=13$. Of the thirteen patients diagnosed late, five had very severe infections at diagnosis and died within a few months. Of the remaining eight patients, one had lost follow-up, one died while awaiting HSCT, and the other six were transplanted. The 2-year overall survival (OS) of this group was 29,2%, in contrast to the 2-year OS of the early diagnosis group, which was 71,4% ($p = 0.053$). All seven patients with an early diagnosis underwent HSCT. The survival rate after HSCT was similar between the two groups ($p = 0.77$).

Between 2020 and 2021, there was an increase in the number of SCID diagnoses at this referral center ($n=7$), coinciding with the start of a newborn screening pilot program. As a result, more children were diagnosed and had the opportunity to get treatment before potentially fatal infections. However, the delay between diagnosis and curative treatment with HSCT in both groups was similar, with a median of 11 months. As well documented in the literature, this delay is one of the main factors that directly influence the survival of these children. As a result, in this study, there was no difference

in survival after HSCT between the two groups. With the official implementation of neonatal screening, we hope that, in addition to early diagnosis, a national flow can be organized to ensure that these patients receive curative treatment by 3.5 months of age and before the onset of symptoms, which could significantly reduce the morbidity and mortality of the disease in Brazil.

Keywords: Severe combined immunodeficiency; infections; SCID, neonatal screening; TREC; hematopoietic stem cell transplantation.

LISTA DE FIGURAS

Revisão da Literatura

Figure 1 – Flow diagram of study selection

Resultados e Discussão

Figura 1 – Número de diagnósticos de SCID por ano nos últimos 20 anos.

Figura 2 – Número de pacientes de acordo com a contagem absoluta de linfócitos no sangue periférico.

Figura 3 – Distribuição da população estudada de acordo com seu fenótipo em porcentagem.

Figura 4 – Sobrevida geral da população estudada

Figura 5 – Comparação da sobrevida geral nos pacientes com diagnóstico precoce e tardio

Figura 6 – Comparação da sobrevida geral após o TCTH nos pacientes com diagnóstico precoce e tardio

LISTA DE TABELAS

Revisão da Literatura

Table 1 - Data of patients diagnosed with SCID undergoing HSTC from high-income countries and Turkey.

Table 2 - Study characteristics and epidemiological data of patients diagnosed with SCID undergoing HSCT in middle income countries.

Table 3 - List of studies analyzing the influence of the patient's age and infection status on survival after HSCT.

Table 4 - List of studies that analyze the influence of phenotype/genotype on HSCT survival.

Table 5 - List of studies that analyze the influence of donor type and conditioning on survival after HSCT.

Resultados e Discussão

Tabela 1 – PIDTC 2022. Definições para SCID típico, *leaky*-SCID e Síndrome de *Omenn*

Tabela 2 – Sexo e idade ao diagnóstico dos pacientes provenientes da triagem neonatal/história familiar positiva ou devido a história clínica.

Tabela 3 – Perfil demográfico, laboratorial, fenotípico e genotípico da população em estudo

Tabela 4 – Caracterização clínica dos pacientes com diagnóstico até 3,5 meses de vida e desfecho após o TCTH

Tabela 5 – Caracterização clínica dos pacientes com diagnóstico a partir de 3,5 meses de vida com evolução fatal imediata

Tabela 6 – Caracterização clínica dos pacientes com diagnóstico a partir de 3,5 meses de vida (não imediatamente fatais) e desfecho após o TCTH

Tabela 7 – Relação do intervalo de tempo entre o diagnóstico e o TCTH para os pacientes com diagnóstico precoce e tardio.

Tabela 8 – Influência da presença de infecção prévia na sobrevida após o TCTH

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

BCG	Bacilo <i>Calmette–Guérin</i>
CMV	Citomegalovírus
CTRDIP	Centro de Treinamento e Referência em Doenças Infecto-Parasitárias
EII	Erro Inato da Imunidade
HC-UFGM	Hospital das Clínicas da Universidade Federal de Minas Gerais
HSCT	<i>Hematopoietic Stem Cell Transplantation</i>
IQR	Intervalo Interquartílico
LT CD3+	Linfócito T <i>Cluster Differentiation</i> 3+
LT CD4+	Linfócito T <i>Cluster Differentiation</i> 4+
LT CD8+	Linfócito T <i>Cluster Differentiation</i> 8+
LT CD4CD45RA+	Linfócito T <i>helper naive</i>
LT CD3CD4CD45RO+	Linfócito T <i>helper</i> de memória
LB CD19+	Linfócito B <i>Cluster Differentiation</i> 19+
L CD16+/56+	Linfócito <i>Cluster Differentiation</i> 16+/56+
NK	<i>Natural Killer</i>
NUPAD	Núcleo de Ações e Pesquisa em Apoio Diagnóstico
PIDTC	<i>Primary Immune Deficiency Treatment Consortium</i>
RT-qPCR	Quantificação de reação em cadeia de polimerase em tempo real
SCID	<i>Severe Combined Immunodeficiency disease</i>
SUS	Sistema Único de Saúde
TCTH	Transplante de células tronco hematopoiéticas
TCR	<i>T-cell receptor</i> (receptor de célula T)
TN	Triagem neonatal
TREC	Círculos de excisão dos receptores de células T
UTI	Unidade de Terapia Intensiva

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO	16
2. REVISÃO DA LITERATURA	19
<i>Artigo de Revisão – Survival after Hematopoietic Stem Cells Transplantation in Severe Combined Immunodeficiency SCID: a worldwide review of the affecting factors.</i>	
3. JUSTIFICATIVA	47
4. OBJETIVOS	47
4.1 Objetivo geral	47
4.2 Objetivos específicos	47
5. PACIENTES E MÉTODOS	48
5.1 Delineamento	48
5.2 População estudada	48
5.3 Local e período de realização do estudo	48
5.5 Critérios de inclusão	48
5.6 Critérios de exclusão	49
5.7 Coleta de dados	49
5.8 Análise estatística	51
5.9 Considerações éticas	51
6. RESULTADOS E DISCUSSÃO	52
<i>Artigo original – Duas décadas de experiência em imunodeficiência combinada grave (SCID) em um Centro de Referência brasileiro.</i>	
7. CONSIDERAÇÕES FINAIS	72
8. BIBLIOGRAFIA	73
9. ANEXOS	77

1. INTRODUÇÃO

A imunodeficiência combinada grave, do inglês *Severe Combined Immunodeficiency Disease* (SCID), é um erro inato da imunidade (EII) com diversas mutações genéticas envolvidas, caracterizado pela ausência dos linfócitos T com ou sem ausência/disfunção dos linfócitos B com algumas formas da doença apresentando também comprometimento das células *Natural Killer* (NK)¹. A apresentação clínica dos pacientes com SCID é variável. No geral, os pacientes são assintomáticos ao nascimento, mas evoluem com quadros de infecções graves e, muitas vezes, ganho pômbero-estatural comprometido nos primeiros meses de vida. Quando os pacientes não são precocemente diagnosticados e tratados, a mortalidade descrita é de aproximadamente 100% entre o primeiro e o segundo ano de vida^{2,3}.

A doença foi relatada pela primeira vez em 1950 por pesquisadores suíços com a descrição de crianças que apresentavam uma linfopenia severa e evoluíam para óbito nos primeiros anos de vida devido a quadros infecciosos graves³. Em revisões subsequentes, foi visto que a linfopenia absoluta com valores <2.500 linfócitos/mm³ de sangue no 1º ano de vida é frequente em paciente com diagnóstico de SCID^{4,5}. Com o auxílio da citometria de fluxo foi possível fenotipar os linfócitos dos pacientes e classificá-los em quatro fenótipos distintos: ausência de linfócitos T e B (T-B-NK+), ausência de linfócitos T, B e células NK (T-B-NK-), ausência de linfócito T e células NK (T-B+NK-) e ausência apenas de linfócitos T (T-B+NK+)^{2,3}.

A partir de 2010, os Estados Unidos⁶⁻⁸ implementaram a triagem neonatal (TN) para SCID de forma universal por meio da quantificação dos TREC (círculos de excisão dos receptores de células T)^{8,15}. Nos anos seguintes, outros países como Israel⁹, Alemanha¹⁰, Taiwan¹¹, Nova Zelândia¹², Singapura¹³ e algumas regiões da Espanha (Catalunha)¹⁴, Suíça, Noruega, Suécia, Islândia, também oficializaram seus programas TN para SCID. Os TREC são sequências de DNA excisadas após o rearranjo de receptor de células T (*T cell receptor* – TCR) α e β , durante a maturação de células T, refletindo diretamente a produção tímica de células T jovens^{7,16}. O número de cópias de TREC é determinado a partir de manchas de sangue seco em papel filtro onde é realizada a quantificação por reação em cadeia de polimerase em tempo real (RT-qPCR)¹⁷.

Após quatro anos da implementação da TN nos Estados Unidos, em 2014, foi descrito um aumento considerável na incidência de SCID de cerca de 1:100.000 nascidos^{18,19} vivos para 1:58.000^{7,16}. A incidência de SCID com herança autossômica

recessiva pode apresentar-se ainda mais elevada em culturas nas quais o casamento consanguíneo é comum, como demonstrado em Israel⁹ e em um estudo piloto de TN na Arábia Saudita que encontrou uma incidência de 1:2.906 nascidos vivos²⁰. No Brasil, alguns programas pilotos de TN para SCID foram inicialmente desenvolvidos na cidade de São Paulo em 2016²¹ e 2017²². Em 2021, a cidade implementou oficialmente a TN e foram identificados cinco pacientes com SCID em 80.000 recém-nascidos triados²³. Nos anos de 2020-2021, no estado de Minas Gerais, em um programa piloto desenvolvido pelo Núcleo de Ações e Pesquisa em Apoio Diagnóstico da Faculdade de Medicina da UFMG (NUPAD/FM-UFMG), foram triadas cerca de 202.772 crianças e encontrada uma prevalência estimada de SCID de 1:33.795, acima da média mundial estabelecida^{7,16}. Nesse contexto, em 26 de maio de 2021 foi sancionada e publicada no Diário Oficial da União a lei Nº 14.154 que regulamenta a implementação da TN ampliada em todo território nacional, que inclui a triagem para SCID. A implementação da norma deverá ocorrer de forma escalonada, em um prazo regulamentado pelo Ministério da Saúde. Em janeiro de 2024, a TN para SCID foi implementada universalmente pelo SUS (Sistema Único de Saúde) no estado de Minas Gerais.

Infelizmente, a triagem neonatal para SCID ainda não é uma realidade universal para a maioria dos países, inclusive para o Brasil. A complexidade diagnóstica com fenótipos clínicos e laboratoriais variados e uma base genética heterogênea associados a escassez de recursos financeiros, tecnológicos e de pessoal qualificado dificultam o reconhecimento e tratamento da doença. O diagnóstico de SCID, portanto, ainda permanece possível majoritariamente a partir de uma história familiar positiva ou, na maior parte dos casos, de uma história clínica compatível com infecções graves, diarreia persistente e/ou comprometimento importante do ganho pômdero-estatural, o que contribui para a manutenção de uma elevada taxa de mortalidade da doença nos primeiros anos de vida^{5,24-28}

O transplante de células tronco hematopoiéticas (TCTH) é o tratamento curativo para SCID mais utilizado em todo o mundo e o único tratamento atualmente disponível no Brasil. Em alguns países desenvolvidos, a terapia gênica para defeitos específicos e a reposição enzimática para defeitos em ADA (adenosina desaminase) também podem ser opções terapêuticas para esses pacientes^{29,30}. Foi demonstrado em estudos recentes que a idade > 3,5 meses no momento do TCTH principalmente quando associada a infecção ativa relacionam-se a uma menor sobrevida após o procedimento^{6,31}. Portanto, quanto mais precoce o TCTH for realizado, menor a chance de os pacientes desenvolverem

infecções graves e, principalmente, menor a chance da presença de infecções ativas no momento do TCTH, contribuindo para a redução da morbimortalidade da doença e para um melhor prognóstico desses pacientes.

Existem muitos trabalhos publicados com descrição detalhada de grandes coortes que avaliam a sobrevida de pacientes com SCID, porém a maioria de países desenvolvidos^{6,32-37}. Poucas são as descrições encontradas de países em desenvolvimento^{5,24-28}. No Brasil, poucos estudos foram conduzidos abordando detalhadamente o perfil clínico, fenotípico, genotípico e a sobrevida dos pacientes com diagnóstico de SCID, sendo encontrado apenas dois estudos nas plataformas pesquisadas (periódicos CAPES e PubMed)^{23,26}. O objetivo deste trabalho é descrever a classificação fenotípica e genotípica, quando disponível, dos 20 pacientes analisados; avaliar as apresentações e complicações mais comuns na clínica destes pacientes e correlacionar o diagnóstico e início precoce de profilaxias adequadas com o desfecho clínico.

Essa dissertação é composta pelos seguintes capítulos: introdução, revisão da literatura, objetivos, métodos, resultados/discussão e conclusões. Conforme a Resolução 03/2010 que regulamenta o formato de teses e dissertações do Programa de Pós-Graduação em Saúde da Criança e do Adolescente da Faculdade de Medicina da Universidade Federal de Minas Gerais (Disponível em: https://ftp.medicina.ufmg.br/cpg/programas/saude_crianca/arquivos/2013/resolucao_03_2010_regulamenta_formato_de_teses_e_dissertacoes.pdf), o capítulo de revisão da literatura e o capítulo de resultados/discussão foram elaborados em formato de artigos científicos.

- No tópico “Revisão da Literatura” será apresentado um artigo de revisão da literatura sobre os fatores que influenciam a sobrevida após o transplante de medula óssea em pacientes com SCID. Esse artigo foi publicado no *Clinical Review in Allergy & Immunology*.

- No tópico “Resultados e Discussão” será apresentado artigo original a partir da coleta de dados realizada durante o Mestrado/Pós-Graduação stricto sensu.

2. REVISÃO DA LITERATURA – Artigo de Revisão

Survival after Hematopoietic Stem Cells Transplantation in Severe Combined Immunodeficiency (SCID): a Worldwide Review of the prognostic variables.

Gabriela Assunção Goebel¹, Cíntia Silva de Assis¹, Luciana Araújo Oliveira Cunha¹, Fernanda Gontijo Minafra², Jorge Andrade Pinto²

¹Hospital das Clínicas da Universidade Federal de Minas Gerais, Belo Horizonte, Minas Gerais, Brazil

²Department of Pediatrics, Universidade Federal de Minas Gerais, Belo Horizonte, Minas Gerais, Brazil

Abstract

Objective

This study aims to perform an extensive review of the literature that evaluates various factors that affect the survival rates of patients with Severe Combined Immunodeficiency (SCID) after Hematopoietic Stem Cells Transplantation (HSCT) in developed and developing countries.

Source of data

An extensive search of the literature was made in four different Databases (PubMed, Embase, Scopus, and Web of Science). The search was carried out in December 2022 and updated in July 2023, and the terms such as "Hematopoietic Stem Cell Transplantation", "Bone Marrow Transplant", "Mortality", "Opportunistic Infections" and "Survival" associated with "Severe Combined Immunodeficiency" were sought based on the MeSH terms. The language of the articles was "English", and only articles published from 2000 onwards were selected.

Summary of findings

Twenty-three articles fulfilled the inclusion criteria for review and data extraction. The data collected corroborates that early HSCT, but above all, HSCT in patients without active infections, is related to better overall survival. The universal implementation of newborn screening for SCID will be a fundamental pillar for enabling most transplants to be carried out in this "ideal scenario" at an early age and free from infection. HSCT with

an HLA-identical sibling donor is also associated with better survival rates, but this is the least common scenario. For this reason, transplantation with matched unrelated donors (MUD) and mismatched related donors (mMRD/Haploidentical) appear as alternatives. The results obtained with MUD are improving and show survival rates similar to those of MSD, as well as they do not require manipulation of the graft with expensive technologies. However, they still have high rates of complications after HSCT. Transplants with mMRD/Haplo are performed just in a few large centers because of the high costs of the technology to perform CD3/CD19 depletion and TCR $\alpha\beta$ /CD19 depletion or CD34+ selection techniques in vitro. The new possibility of in vivo T-cell depletion using post transplant Cyclophosphamide could also be a viable alternative for performing mMRD transplants in centers that don't have this technology, especially in developing countries.

Keywords: Severe Combined Immunodeficiency, Bone Marrow Transplant, Hematopoietic Stem Cell Transplant, Mortality, Opportunistic Infections, Survival, middle-income countries / developing countries

Main Text

Introduction

Severe Combined Immunodeficiency (SCID) is an inborn error of immunity that presents with a severe defect in cellular immunity, affecting T-lymphocyte differentiation, associated with direct or indirect humoral deficiency, and may also have defects in Natural Killer (NK) cell differentiation. It comprises a heterogeneous group of genetically determined diseases with more than 15 genes already described [1, 2]. In the absence of early diagnosis and definitive treatment, these children develop severe infections with high mortality in the first year of life [3].

Hematopoietic stem cell transplantation (HSCT) has been a curative treatment since 1968 [4] and it is currently the most widely used treatment for patients with SCID. Although enzyme replacement therapy for ADA deficiency and gene therapy for selected cases are available in some reference centers worldwide, there are still a limited number of studies on these therapies [5-8]. Hence, they will not be discussed in this review.

Numerous observational studies are published annually on the development of HSCT in SCID patients and its impact on their overall survival. The literature and international guidelines overwhelmingly supports the use of an HLA-matched sibling

donor (MSD) as the preferred stem cell donor [9]. In this situation, survival rates exceed 90% [10-15], particularly if the transplant is conducted before the onset of opportunistic infections. Nonetheless, this ideal scenario is the least frequent, unless a newborn screening program is conducted, or family history is present. [9, 16] It highlights the importance of identifying other HSCT factors that might enhance patient survival, such as age, infection status at the time of HSCT, phenotype, genotype, and the type of available donor. This evaluation can be helpful to offer the best HSCT scenario for each patient.

This research carries out a comprehensive literature review that evaluates various factors that affect the survival rates of patients with SCID after HSCT in developed and developing countries. The information gathered was used to compare the survival rates of patients who underwent early and late transplants, and to describe the epidemiological and clinical findings related to these outcomes.

Methods

Search strategy

Two independent authors performed a search in four different Databases (PubMed, Embase, Scopus, and Web of Science) in December 2022 and July 2023. The authors used the Medical Subject Headings (MeSH) terms for the research. Terms used were: ("Severe Combined Immunodeficiency" OR " SCID") AND ("Bone Marrow Transplantation" OR "Hematopoietic Stem Cell Transplantation") AND ("Mortality" OR "Opportunistic Infections" OR "Survival"). The reference list of all the studies was checked for additional relevant citations that would otherwise not have been found. The language of the articles was "English" and only articles published from 2000 onwards were selected. Contacting the studies' authors was not necessary to obtain additional information that had not been published or for further clarification on information from the observational studies. The results were exported to EndNote Web (<https://www.myendnoteweb.com>) to expedite the initial screening of the articles.

Study selection

Initially, the authors independently evaluated potentially eligible articles based on the title subject. Articles assessing HSCT restricted to other non-SCID diseases, those that did not address the topic of HSCT in SCID, those that addressed therapies other than HSCT, and

those with nonhuman data studies were excluded. Subsequently, all discrepancies were discussed, and the studies agreed by at least two authors were selected for abstract analysis. All the studies that appeared to meet the inclusion criteria were selected for full article assessment. Independently, both authors decided on the definitive inclusion of the articles by reviewing the texts. There was no conflict between the authors' final selection.

Eligibility criteria

Inclusion criteria:

- Population: pediatric patients (range 0-18 years) with the diagnosis of SCID who underwent HSCT
- The article should describe or evaluate mortality and/or survival of the studied population.
- Studies must provide a follow-up of at least one year after HSCT.
- Study design: retrospective and prospective observational cohort studies, case series, and editorial letter with objective data.

Exclusion criteria

- Pediatric patients with the diagnosis of SCID who underwent treatment other than HSCT (e.g. gene or enzyme replacement therapy).
- Studies that do not assess mortality and/or survival after HSCT of the studied population.
- Studies that do not describe patient follow-up.
- Systematic reviews, meta-analysis, consensus, and case reports with less than 3 cases.

Data extraction

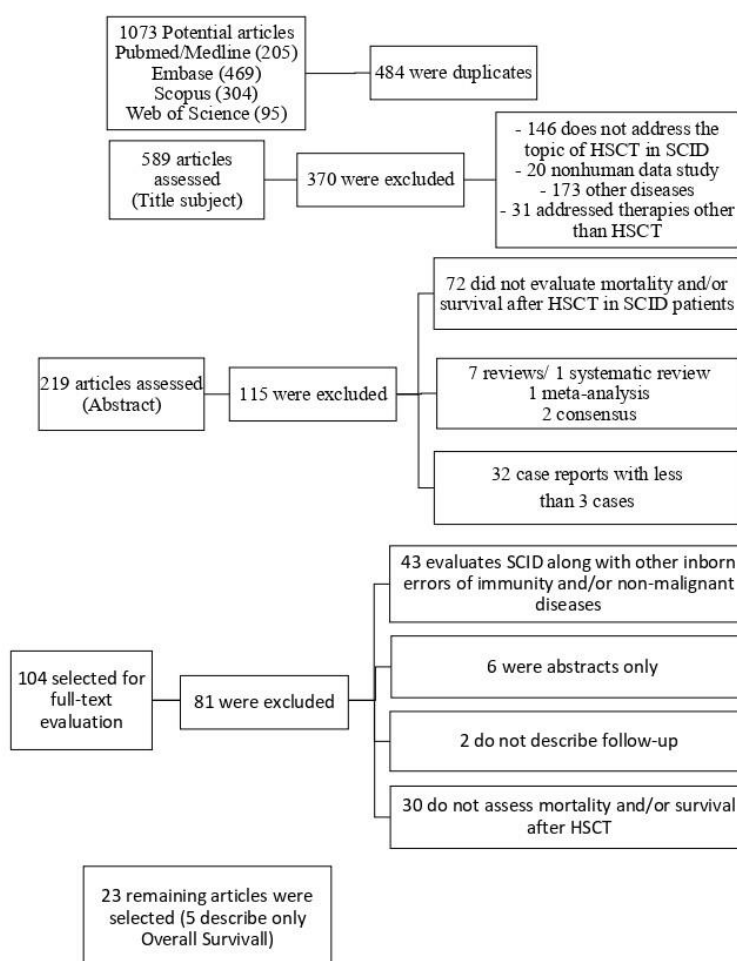
One of the authors extracted data from the selected studies and included the findings in Table 1. The other one reviewed the studies and crossed the information to Table 1 to avoid errors in data extraction. The data extracted consist of:

- Study identification: First author, publication year, country, and type of study.
- Number of patients included in the study, age at diagnosis, age at HSCT, survival after HSCT and period of follow-up.

Results

We found 205 articles in Pubmed, 469 in Embase, 304 in Scopus, and 95 in Web of Science. All 1073 papers were evaluated at Endnote Web. First, we looked for duplicates and found 484 duplicated studies. The 589 remaining articles were assessed by title subject. Three hundred and seventy were excluded in this first evaluation (146 did not address the topic of HSCT in SCID, 20 was a nonhuman data study, 173 addressed other diseases, and 31 addressed therapies other than HSCT). The 219 remaining articles were assessed by abstract. One hundred fifteen were excluded from this evaluation (72 did not evaluate mortality or survival after HSCT in SCID patients, 11 were reviews/systematic reviews, meta-analyses, or consensus, and 32 were case reports). One hundred and four articles were selected for full-text analysis. Eighty-one were excluded (43 evaluated SCID along with other inborn errors of immunity or non-malignant diseases, 6 were abstracts only, 2 did not describe follow-up and 30 did not assess mortality and/or survival after HSCT) (Figure 1). This study included 23 articles, described in Table 1 and Table 2.

Figure 1 – Flow diagram of study selection



Most of the studies were carried out as a multicenter study, by the Stem Cell Transplant in Primary Immune Deficiency in Europe (SCETIDE) (5 articles), and the Primary Immune Deficiency Treatment Consortium (PIDTC) registry in North America (5) databases. Seven other articles were from high-income countries: Canada/Italy (1 article), Italy (1), Japan (1), United Kingdom (1), and USA (3). Seven articles are from developing countries: Brazil (1 article), China (1), Iran (2), India (1), and Turkey (2). Five of them assessed only overall survival (OS). These articles were maintained in the analysis because of the lack of articles in middle-income countries. All of them were retrospective or prospective observational studies, and no randomized clinical trials were found, justifying the heterogeneity of the studies. No studies were found from low-income countries.

Donor type and HLA matching were categorized as matched sibling donor (MSD), matched related donor (MRD), matched unrelated donor (MUD), mismatched related donor (mMRD/Haploidentical), mismatched unrelated donor (mMUD), matched cord blood (MCB) and mismatched cord blood (mMCB). OS was determined in years after HSCT. For statistical analysis, survival probabilities were estimated by the Kaplan-Meier method in all studies, and in some studies a univariate analysis or multivariate Cox regression models were used to examine the risk factors for transplantation outcome (data showed in specific tables). All P values were considered statistically significant when below 0.05.

Epidemiology and overall survival

Most of the articles from developing countries could only be assessed in terms of OS. They were not included in the subsequent analyses because they did not provide complete statistical data on the factors that influence survival. However, these studies were maintained to show the difference in OS between developed and developing countries.

Table 1 and Table 2 show the data of all the patients included in this review. In Table 2, the data of patients from developing countries are described separately. Only two articles from the second list, both from Turkey (Ikinciogullari A et al.[17] and Bayram O et al.[14]), met the inclusion criteria to be part of subsequent analyses.

We observed a variation of 50.0-95.0% in the survival rate of developed countries. Worse rates were found in developing countries, ranging from 0.0-61.5%, except for Turkey, which had a survival rate of 66.0-80.3%.

In middle-income countries, most children do not have access to HSCT. In China, the mortality rate before HSCT is 84%, in Iran it is 79% and in India 78%. Brazil and Turkey have slightly lower mortality rates of 32% and 15%, respectively. In high-income countries most of the analyses are focused on patients who have already received transplantation, which makes it impossible to compare general mortality data before transplantation.

Despite being carried out in developed countries, the work of Haddad E et al.[13] and Thakar MS et al. [16], have statistically shown that race/ethnicity influences patient survival at a 5% significance level, with Black or African American children having the highest risk of death.

Age and infection

Most of the studies in this review corroborate the knowledge that age in transplant, as an isolated factor, impacts the survival of patients with SCID. However, not all the studies corroborate this statement. Data summarized in Table 3.

Myers LA, et al [18], compared the T-cell depleted HSCT, without pretransplantation conditioning or graft-vs-host disease (GVHD) prophylaxis, in the neonatal period to the same treatment in infants older than 28 days of age, and demonstrated that the first offered better prospects of survival. Antoine C, et al [22] found that age < 6 months at transplantation had a significant better survival after HLA identical transplantation ($p=0.0002$), but for HLA mMRD transplants they did not find this statistical difference. Gennery AR, et al. [27] also demonstrated that transplants before 6 months of age had better OS than those over 12 months of age ($p = 0.0008$). In Japan, Miyamoto S, et al. [19], showed that there were significant differences in OS if HSCT was performed before and after 4 months of age ($p=0.02$). Railey MD, et al. [21], in 2008 found a better survival rate in patients transplanted during the first 3.5 months of life than in those transplanted after that age, which was confirmed by Buckley RH, et al. [24] in 2011. The largest cohort analyzing 902 individuals was conducted by Thakar MS, et al. [16] in 2023. This study also found that age < 3.5 months was statistically significant factor involved in better survival in recent years ($HR=2.12$ (1.38-3.24), $P= 0.0005$).

However, in some studies, age, independently, does not make a significant difference in survival rates. Lankester AC, et al. [15], found no significant difference between the group that transplanted < 3.5 months and those that transplanted at an age ≥ 3.5 months

($P = 0.15$). In the study of Bayram O, et al [14], too, older age at the time of transplantation was not associated with a lower survival rate. Nonetheless, they found an influence of infection status on survival. A lower survival rate was described for transplant patients with an active infection (73.9%) compared to those transplanted without infection or with a previous resolved infection (100%, $p = 0.028$).

Pai SY, et al. [25] and Heimall J, et al. [12] found no significant difference between the group that transplanted < 3.5 months (regardless of infection status) and those ≥ 3.5 months with absence of infection, but patients who were transplanted at more than 3.5 months with an active infection had a worse OS. The first group also demonstrated that the survival rate was similar among infants whose infection had resolved at the time of transplant (82%). The second group observed that patients transplanted at less than 3.5 months of age were more commonly without an active infection (66%) in the HSCT compared to those transplanted at > 3.5 months of age (46%; $P = 0.001$). Haddad E et al. [13] confirmed that infection status significantly affected the survival of patients who underwent HSCT at ≥ 3.5 months of age ($P < 0.001$). However, they demonstrated in this study that patients who underwent HSCT younger than 3.5 months did not experience the same negative impact of infections (HR, 0.29; 95% CI, 0.11-0.74; $P = 0.009$). The authors point out that in non-MSD HSCT the presence of growth failure was also significantly associated with worse survival in this population ($P = 0.046$).

Four other authors [15, 16, 22, 27] also describe that a previous infection was associated with a worse outcome. Miyamoto S, et al. (19), showed that bacterial and fungal infection at HSCT and CMV infection prior to HSCT was significantly associated with worse OS. Ikinogullari A, et al.[17] also showed that infection at the time of transplantation is one of the most significant factors contributing to an unfavorable outcome after HSCT ($p = 0.006$). Gennery AR, et al.[27] also emphasizes that simple measures to prevent infections, including a protected environment (HR = 2.0 (95% CI 1.2-3.2); $p = 0.005$) and co-trimoxazole prophylaxis during transplantation (HR = 1.9 (95% CI 1.3-2.8); $p = 0.0007$) remain important predictors of outcome.

Dvorak CC. et al. [11] evaluated patients who received unconditioned HSCT exclusively with closely compatible MUDs. Unlike other authors, he found no significant difference regarding age ($p = 0.75$) or infection status ($p = 0.38$).

The most recent publication in 2023 by Thakar MS, et al. [16] compared three different periods in the evolution of the HSCT process in SCID (1982-89, 1990-99, 2000-09, and 2010-18) and showed that the infection status improved significantly over time.

From 1982 to 1989, 59% of patients received transplants with active infections, which in 2010-18 decreased to 31% ($p < 0.0001$). The proportion of patients with no previous history of infections in HSCT also increased, from 18% during 1982-89 to 49% during 2010-18. This study showed that, in this same recent period, there were fewer active infections previous HSCT in patients diagnosed by newborn screening or family history compared to those diagnosed by clinical disease ($p < 0.0001$). In addition, within the group identified by clinical disease, infection status at HSCT remained unchanged over the 36 years of this study ($p = 0.269$).

BCG vaccination in middle-income countries

In middle-income countries, due to frequent BCG vaccination, many babies with SCID develop disease secondary to this vaccine. In this review, the vaccination frequency in babies before SCID diagnosis in developing countries ranged from 52.7-86% (Table 2). Vignesh P et al. [29] demonstrated that, in their population, BCG was the most commonly isolated organism among bacterial infections. Ulceration at the BCG site was observed in 17% of patients. However, disseminated BCG could only be confirmed in 9.7% of children. Fazlollahi MR et al. [31] describes that localized complications were observed in 44.9%, of which 63% had disseminated infection associate. Mazzucchelli JTL et al. [32] and colleagues are the only group reporting the number of deaths related to disseminated BCG (alone or associated with other causes), representing 19% of vaccinated patients in this population.

Phenotype/Genotype

The authors of this present review found only one study evaluating the immunological phenotype in terms of the presence or absence of NK cells. Hassan A et al. [20] evaluated 77 patients who received HSCT without conditioning and showed a statistically significant difference in OS in the NK-SCID group (87%) compared to the NK+SCID group (62%) ($p < 0.01$). They also found a worse survival rate in the NK+ group with VDJ recombination defects, RAG1, RAG2, and Artemis, (56%), compared to the others (71%). (Table 4).

About the immunological phenotype related to B cells, Antoine C et al. [22] with a cohort of 475 patients and Gennery AR et al. [27] with a cohort of 699 patients from SCETIDE database showed that SCID B- had a worse prognosis than SCID B+. Lankester AC et al. [15] evaluated the data of 338 patients from the same database of Gennery, but

in a more recent period, finding a trend towards greater 2-year OS in the (T-B+) group of 83.6%, but with no statistically significant difference for the (T-B-) group of 79.8%, nor with the ADA group and "other SCIDs" ($p = 0.1$). Other authors also found no significant difference in survival in relation to the immunological phenotype for T-B- and T-B+ patients. [14, 17, 19, 20] (Table 4).

Concerning genotype, Haddad E et al. [13], Gennery AR et al. [27], Mazzolari E et al. [26], and Thakar MS et al. [16] demonstrated a direct influence of genotype on patient survival after HSCT. Other authors showed that genotype did not significantly affect mortality [12, 15, 19]. The most prevalent finding in these studies is that survival is worse in patients with ADA and DCLRE1C (Artemis) and better in patients with IL2RG/JAK3. Some authors also found worse survival in patients with RAG mutations [20, 26] (Table 4).

Haddad E et al. [13], in contrast to these studies, showed that although patients with RAG had a T-B-NK+ phenotype, just like the DCLRE1C, they had a significantly better survival (HR=3.60; 95% CI 1.22-10.61; $P = 0,020$). Furthermore, they found no significant difference in survival between patients with RAG mutations and those with IL2RG/JAK3 defects, endorsed by Thakar MS et al. [16] (Table 4).

Type of donor and conditioning regime

Most authors [10, 11, 13, 17, 22, 25, 27] confirmed a well-established fact that HLA-identical bone marrow recipients, especially matched siblings, have the best survival rate after HSCT. Mazzolari E e al. [26] demonstrated that MUD-HSCT represent a highly successful option for babies with SCID. Antoine C et al. [22], Lankester AC et al. [15] and Roifman CM et al. [10] also found good results with MUD transplantation, finding no statistical difference compared with MSD, MRD. Dvorak CC et al. [11] compared unconditioned HSCT of MSD and MUD, including MCB, and found a relatively benign survival rate in those who received MUD (71%). However, in this study, survival in MSD recipients was still significantly better (92%); $p < 0.01$.

Lankester AC et al. [15] showed that mMRD/Haploidentical was an independent factor strongly associated with unfavorable OS ($P = 0.006$). Other authors reported the same worst outcome. [10, 14, 17] In contrast, Pai SY et al. [25] found that children who received unconditioned mMRD T-cell depleted grafts had the second highest survival rate (79%, $P = 0.07$), lower only than the survival rate of children who received grafts from MSD (97%). In this study, the survival rate was similar among children who received

mMRD/Haploidentical grafts after undergoing any conditioning (66%), cord blood recipients (58%), and recipients of other grafts (74%).

Heimall J et al. [12] found a similar survival rate among all types of donors (MRD, mMRD/Haploidentical with T-cell depletion, MUD, and UCB; $P = 0.102$), and the use of conditioning compared to non-conditioning also had no impact on survival ($P = 0.895$). The same was found by Haddad E et al. [13], except for the better survival rate seen in MSD recipients. Both showed that patients who received conditioning were less likely to need a second treatment: HSCT, enzyme or gene therapy. Gennery AR et al. [27] confirm that chemotherapy conditioning did not significantly affect survival ($P = 0.53$). Thakar M et al. [16] observed that in the contemporary era, there are no survival advantages when comparing different donor options no-MSD ($p=0.567$), conditioning intensities ($p=0.389$), or even stem cell sources ($p=0.096$).

Fernandes JF et al. [23] compared the transplantation of only UCB and mMRD/Haploidentical recipients and showed that the UCB and mMRD/Haploidentical groups did not differ significantly in terms of 5-year survival despite a higher incidence of chronic GVHD in UCB recipients. They also showed that myeloablative preparative regimen was associated with better OS. In Japan, Miyamoto S et al. [19] found satisfactory survival rates among patients receiving MSD and MCB (unrelated). However, they observed worse survival in mMCB recipients ($HR = 19.8$ (95% CI 2.0–197); $p=0.01$). Patients who did not receive conditioning or only received immunosuppression with fludarabine, cyclophosphamide or anti-thymocyte globulin also have worse survival ($HR = 11.7$ (95% CI 2.7–50.7); $P=0.001$).

Year of transplant

Some studies have shown that the year of transplantation may be a factor that affects survival over time. Antoine C et al. [22] in 2003 observed that there were significant improvements over time in survival after transplantation of HLA-identical ($p=0,04$) and non-identical ($p=0,0007$) stem cells. The authors describe that improved survival over time may be related to more effective prevention and treatment of disease and of procedure-related complications – for example, infections and graft-versus-host disease. In 2010, Gennery AR et al. [27] also observed that survival in patients with SCID after transplantation improved over time (1968-1994 with a 5-year OS of 56% (95% CI 51-62%) vs. 1995-1999 with a 5-year OS of 70% (95% CI 63-79%) and 2000-2005 with a 5-year OS of 71% (95% CI 63-80%), although there is no difference in the two most

recent periods ($P < 0,0003$). They also showed a significant improvement in over time in 3-year survival for URD transplants, which could be explained by the accuracy of HLA typing. Ikinçiogullari A et al. [17] also demonstrated that 10-year survival after HSCT improved over time, although the difference was not statistically significant ($p=0,14$).

More recent studies by Bayram O et al. [14] in 2021 and Thakar M et al. [16] in 2023 also describe an increase in OS over time. The first report an increase in OS from 50% (1997–2006) to 85% (2007–2017) during the last ten years ($p=0,041$). The second found that 5-year overall survival for the period of 2010-18 was higher, 87% (95% CI 82,1-90,6) contrasting with 1982-89, 1990-99 and 2000-09, which had lower 5-year overall survival rates ($p=0,0005$). These authors concluded that advances in HSCT approaches alone cannot explain the survival advantage observed after 2010. They demonstrated that this advantage was associated with the babies who received HSCT earlier in life and without active infections. Although these HSCT was not exclusive to the post-2010 period, both circumstances have become more prevalent as newborn screening for SCID has become more widespread.

Discussion

The data found in this review corroborates that association of early and infection-free transplantation is related to better survival rates. Age alone may not be the most significant modifier of the outcome in transplant patients with SCID. [12-15, 25, 33, 34] With this finding, it is recommended to eliminate infections before transplantation in patients over 3,5 months of age. This recommendation is most valuable in countries where newborn screening is not yet established, few specialized transplant centers are available, when the age at HSCT may be an issue, and especially when conditioning is necessary to these infected patients. [10, 17, 25]

There is a lack of data regarding BCG vaccination and its complications and implications for the survival of patients with SCID. International protocols recommend starting prophylaxis with tuberculostatics drugs at the time of diagnosis [9, 35]. Data on the indication of preemptive treatment with a single antimycobacterial agent versus combined therapy are still inconclusive. A recent study evaluated the clinical course of BCG disease in 36 patients with SCID undergoing HSCT who received combined prophylaxis with at least 2 drugs: rifampicin and isoniazid. They found that tuberculostatic treatment initiated before HSCT is generally associated with a better prognosis 1 year after HSCT ($p = 0.006$). There were no differences in the time to

remission of BCG disease in patients who received any kind of conditioning versus no conditioning [36]. The study of Marciano and colleagues [37] evaluated complications of BCG vaccination in patients with SCID from 28 centers in 17 countries. They found a low incidence of vaccine-related complications in patients who received tuberculostatic therapy while asymptomatic (only 2 of 78 patients - 2%), and no deaths caused by BCG-related complications occurred in this group.

In this review, one study [18] demonstrated an excellent outcome in transplantation with T-cell-depleted unconditioned MRD or mMRD recipients in the neonatal period, free of infections. This work hypothesizes that SCID patients who receive transplants in the neonatal period may develop early and superior T-cell reconstitution, because they have an increased thymic production. This finding also supports the idea that the vestigial SCID thymus can support T-cell development from donor stem cells, especially in patients who have not yet had infections or failure to thrive [21, 38]. There are no other studies evaluating the same population to compare the data. Possibly, most transplant services do not have an adequate structure to carry out transplantation without conditioning with strict T-cell-depletion in all donor sources. Another possibility is the lack of neonate transplant specialists. In addition, very young infants have physiologically immature organs, including the lungs and liver. So that, they may be more susceptible to the effects of veno-occlusive disease or GvHD secondary to toxicities from the medications used for conditioning when necessary [39].

In this context, newborn screening for SCID appears to be a fundamental pillar for enabling most transplants to be carried out in an "ideal scenario" at an early age and free from infection [40-42]. With its implementation, children will be diagnosed earlier and referred to specialized centers where appropriate prophylaxis will be initiated, such as immunoglobulin replacement and prescription of specific antimicrobials. In addition, patients will be able to receive early guidance on the need for social isolation until the HSCT to avoid viral and opportunistic infections. The 36-year experience describe by Thakar MS et al. [16] demonstrated that newborn screening, together with a positive family history, was associated with a significant increase in overall survival (HR 0.32, 95% CI 0.15 -0.67; $p=0.003$ and 0.52, 0.37-0.74; $p<0.0001$, respectively), in spite of age and infection status. In developing countries unfortunately, neonatal screening is not yet a universal reality. Most babies are still diagnosed late when they already have severe infections, and the majority die before curative treatment with HSCT is possible (as shown in Table 2 of this study). Therefore, in this countries, special attention should be

paid to the absolute lymphocyte count in all babies who present with fever, chronic diarrhea or developmental delay [18]. Yao CM et al.[28], in their series, described that 85% of patients diagnosed with SCID had lymphocyte counts $<2.8 \times 10^9/L$. Vignesh P et al.[29] found lymphopenia $< 3 \times 10^9/L$ in 81.6% of patients diagnosed with SCID. Mazzucchelli JTL et al. [32] also reported that 73.8% of patients with SCID had absolute lymphocyte counts inadequate for age-specific reference values. This observation may help in the early diagnosis of SCID and assist in the decision to refer suspected patients.

We found a disparity in the influence of both the immunological phenotype and the genotype on post-HSCT patient survival. Regarding the impact of NK cells on post-HSCT survival, only one study demonstrated better survival in patients with a NK(-) phenotype.[20] Other studies have also shown the possible influence of the recipients' NK cells on graft rejection. NK cells participate in the destruction of the graft only after recruitment by the adaptive immune system and are capable of allorecognition, as they can perceive the absence of their own HLA class I molecules on the surface of the graft's endothelial cells. [11, 20, 22, 25, 43]. In this context, it is worth considering that a large proportion of SCID patients with an NK (+) phenotype have mutations in DCLRE1 (Artemis), which have a known worse prognosis due to the defective repair of DNA breaks that can occur after infections and due to the effects of chemotherapy, possibly because of the associated generalized cellular radiosensitivity, not just confined to cells of hematopoietic origin. [22, 26].

Concerning the impact of B lymphocytes on survival after HSCT, we found two older studies that showed better survival for patients with a T-B+ phenotype [22, 27]. However, five other studies did not find this relationship [14, 15, 17, 19, 20]. This difference may be related to the population evaluated, for example, in the cohort of Gennery AR et al., [27] which had a large number of patients with Artemis deficiency in the B-SCID group, a defect associated with a worse outcome, as described above. Therefore, the results do not allow us to independently correlate the immunological phenotype of B lymphocytes with post-HSCT survival. With the data found so far, we cannot independently correlate genotype with post-HSCT survival. In the articles that found this relationship [13, 16, 21, 26], the most prevalent finding in these studies is that survival is worse in patients with ADA and DCLRE1C (Artemis) and better in patients with IL2RG/JAK3.

All the studies evaluated show that unconditioned transplants from sibling donors have the best outcomes, with most showing survival rates above 85% (Table 5). However,

this scenario is the least frequent for most patients. In the absence of HLA identical family donors, transplantation with alternative donors is necessary. Nowadays, MUD transplants have been a good alternative for patients with SCID, and is the second option in the international guidelines [9, 10, 26]. With the improvement of HLA typing techniques, the expansion and improvement of bone marrow donor registries and better clinical care for critically ill patients, it has become possible to achieve clinical stabilization of patients without rushing to perform haploidentical HSCT. In addition, a good advantage of MUD transplants is that they don't require manipulation of the graft with expensive technologies. In our review, the largest European and American cohorts [15, 16] found similar survival rates among patients receiving MSD, MRD and MUD. Contrary to common belief, they did not observe clinical deterioration while waiting for a transplant, and no patient died because of such delay. Despite this, most articles still demonstrate better survival in patients who underwent early transplantation. This finding may be related to the lower rate of infections in transplant patients under 3.5 months of age.

In this review, only four studies analyzed the relationship between cord blood donor recipients and survival. Pai SY et al. [25] found the worst survival rate (58%), while Heimall J et al.[12] and Miyamoto S et al. [19] found better survival rates, 81% and 85%, respectively. This better result may be related to the higher experience of the services in carrying out this type of transplant. Fernandes JF et al. [23] also point out that UCBs may have higher rates of GVHD, especially mMCBs, which could impact the survival of these patients.

As early and infection-free transplantation is what will lead to the best results, parents (mMRD/Haploidentical) would be most accessible donor option due to the advantage of being readily available both for immediate transplantation and for boosters (infusion of additional hematopoietic stem cells from the same donor), if necessary after transplantation, to improve immune recovery. However, most of the studies evaluated in this review found the worst overall survival in mMRD/Haploidentical transplants, ranging from 74.5-56.1%. [10, 17, 22, 26, 27] (Table 5). Historically, CD34+ cell selection was the most frequently used method and has been associated with a lower risk of GVHD. Unfortunately, this necessary T-cell depletion may contribute to delayed and abnormal engraftment, resulting in increased incidence of infection or immune dysregulation after HSCT. [10, 24, 44, 45] During the 3 to 4 months it takes for the donor's stem cells to develop into mature and functional T cells, the child is primarily susceptible to viral infections often caused by Cytomegalovirus, Epstein-Barr virus, and herpes virus.

[10, 46]. More recently, selective depletions such as CD3/CD19 depletion and TCR $\alpha\beta$ /CD19 depletion have been performed. This method does not eliminate $\gamma\delta$ T cells and natural killer (NK) cells from the graft and has been applied to the treatment of malignant and non-malignant diseases, especially in pediatric patients. The engraftment rate is good as long as myeloablative conditioning is administered. As a result, there is an improvement in overall survival, but with an increase in the rate of GVHD, which becomes similar to MUD transplants.[47-49]

Currently mMRD/Haploidentical transplants are performed in just a few large centers. The fact that few centers perform mMRD/Haploidentical transplants can be explained by the high cost of this technology, especially for middle-income countries. More recently, mMRD/Haploidentical transplants with in vivo T-cell depletion (with the use of post-transplant cyclophosphamide) have emerged as a new alternative for patients who do not have compatible donors. Rapidly proliferating cells are preferentially targeted by cyclophosphamide, which depletes alloreactive donor T-lymphocytes, leaving viral specific T-lymphocytes and lymphocyte precursor cells. This strategy is simple, less costly, requires no manipulation of the graft and has had good results described so far, [45, 50-53] making it a possible alternative for countries with fewer resources. However, the question of how to accelerate immune reconstitution following depletion of donor T cells remains a pressing question for the transplant field.

The use of conditioning before HSCT for SCID with alternative donor sources remains controversial. The decision to use conditioning and the degree of myeloablation (fully myeloablative or reduced intensity or just immunosuppression) varies by transplant center, donor type, clinical presentation of the patient (particularly concerning the presence of an active infection), and SCID phenotype/genotype. The risks of conditioning include drug-associated toxicities, like veno-occlusive disease (VOD), organ damage (renal, liver, and lung), neurocognitive effects, abnormal growth and development, and gonadal dysfunction. [33] The latest ESID/EBMT Inborn Error Working Group guideline [9] states that complete myeloid chimerism is not mandatory in SCID patients, but a degree of myeloid engraftment will help support B cell reconstitution and thymic production in the long term. Conditioning increases the likelihood of myeloid engraftment, thymic production, and immunoglobulin independence in these patients. [9, 12,13] Therefore, it is recommended for most cases. Nevertheless, the most studies of this review did not find an independent and direct relationship between conditioning and patients' survival [12, 13, 16, 27]. The use of reduced toxicity myeloablative

conditioning, including targeted busulfan at 50 to 60% of the standard myeloablative dosage, or treosulfan, has been one of the major advances in reducing acute regimen-related toxicity while establishing donor-derived hematopoiesis enough to produce healthy long-term results, immunological reconstitution and good quality of life [46]. In the case of a life-threatening infection, no tolerance to toxicity, and the availability of a compatible genome-identical family donor, infusion of a graft replete with unmanipulated T cells may be attempted. It offers the opportunity to establish a functional T lymphocyte system from donor-derived mature T lymphocytes, which proliferate and expand in the recipient within days and are able to control infections. However, there is a high risk of graft failure, especially in T-B-K+ SCID. In these cases, the unconditioned infusion is associated with the expectation that the patient will undergo a second conditioned procedure once the infection has resolved to ensure good quality, long-term immunological reconstitution [9, 46].

Limitations of the study

SCID is considered a rare disease, so that there is reduced evidence-based knowledge about the disease. One limitation of this review is that all the studies analyzed were observational. Most of them were retrospective. As these are observational studies, they are very heterogeneous, and it was not possible to systematically analyze the data found. However, the review highlighted the impact of early, but above all, infection-free HSCT on the survival of SCID patients. Finally, by conducting a systematic and comprehensive search of all potential sources of evidence, the authors reduced the likelihood of publication bias.

Conclusion

The treatment of children with SCID is an immunological emergency. The data found in this review corroborates that early HSCT, but especially HSCT in patients without active infections, is related to better OS in these patients. This finding is particularly relevant in developing countries, where the scarcity of transplant centers contributes to the delay in curative treatment. In this situation, we emphasize the importance of instituting early specific prophylaxis to prevent infections, but if infection is documented, patients should be treated before being referred for definitive curative treatment with HSCT. In this regard, we stress the importance of establishing universal

newborn screening for SCID and hope that its establishment will reduce ethnic and racial inequalities in HSCT outcomes.

HSCT with an HLA-identical donor is associated with the best survival rates, but this scenario is the least frequent for most patients. Transplantation with MUD may be a good alternative for centers that don't have the technology to perform T-cell depletion or CD34 selection techniques in vitro. The advent of a new possibility of in vivo T-cell depletion using post-transplant cyclophosphamide could also be a viable alternative for performing mMRD transplants in these centers.

Most studies evaluating factors related to survival after HSCT in patients with SCID have been carried out in developed countries. More studies evaluating these factors should also be conducted in developing countries to increase knowledge about the disease in these countries with limited resources. Only in this way will be possible to establish the best treatments for patients with SCID according to the resources available in each country.

Table 1 - Data of patients diagnosed with SCID undergoing HSTC from high-income countries and Turkey

Study	Year of publication (period of study)	Country	Type of study	N° of patients who underwent HSCT	Gender	Median age at diagnosis, months (interval)	Median age at HSCT, months (interval)	Survival after HSCT % (follow-up)
Myers, LA et al. [18]	2002 (1982-2002)	USA (Single Center)	Retrospective Study	21	M= 19 F= 2	at birth (100%)	0 mo (7-24 days*)	95% (8-228 mo)
Miyamoto S et al. [19]	2021 (1974-2016)	Japan (TRUMP)	Retrospective study	181	M=144 F=37	5 mo (0 - 192)	7 mo (0 - 204)	67% (10y. OS) 44% (25y. OS)
Lankester, AC et al. [15]	2021 (2006-2014)	Europe (SCETIDE)	Restrospective cohort study	338	M= 225 F=113	4 mo (0-12)	6,2 mo (0,5-12,6)	83,6% (12 mo) 81,1% (24 mo) 75,8% (36 mo) 81% (2-20 years)
Hassan A, et al.[20]	2014 (1990-2011)	UK (London and Newcastle)	Retrospective cohort	77	M=52 F=25	-	3 mo (0-17)	77% (8y. OS)
Railey MD, et al.[21]	2009 (1982-2008)	USA (Single Center)	Retrospective cohort	161	-	-	-	66% (20y. OS)
Ikinciogullari A, et al.[17]	2019 (1994-2014)	Turkey (multicenter)	Retrospective cohort	234	M=147 F=89	5 mo (0,25-176)	7 mo (0,6-176)	92% (5y. OS) = MSD 71% (5y OS) = URD (1-18,9 years)
Dvorak CC, et al.[11]	2014 (1993-2012)	North America (PIDTC) and (IEWP-EBMT)	Retrospective cohort	103	M=75 F=28	2,7mo (0-28,3)	4,4 mo (0-74) URD 6 mo (1,3-33)	92% (5y. OS) = MSD 71% (5y OS) = URD (1-18,9 years)
Heimall J, et al. [12]	2017 (2010-2014)	USA and Canada (PIDTC 6901)	Prospective cohort	100	M=61 F=39	Typical SCID 0,9 mo (0-50) Leaky SCID 1,4 mo (0-163)	Typical SCID 3,4 mo (0,5-54) Leaky SCID 4,7 mo (1-171,2)	90% (10-51 mo)
Antoine C, et al.[22]	2003 (1968-1999)	Europe (SCETIDE)	Retrospective cohort	475	-	-	-	77% (3y. OS) HLA-identical 54% (3y. OS) HLA-mismatched
Roifman CM, et al.[10]	2007 (1990-2004)	Canada and Italy	Retrospective cohort	81	-	-	-	80.5% (2y. OS) = MUD 52.5% (2y. OS) = mMRD 71% (10y. OS)
Haddad E, et al.[13]	2018 (1982-2012)	PIDTC	Retrospective cohort study	662	M = 471 F = 191	Typical SCID 4,6 mo (1-6,9) Leaky SCID 5,3 mo (2,2-8,5)	Typical SCID 6,2 mo (3,3-8,8) Leaky SCID 7,4 mo (3,7-12,7)	80.3% (20y. OS)
Bayram O, et al.[14]	2021 (1997-2017)	Turkey (single center)	Retrospective cohort	61	M= 47 F= 25	3.5 mo (0 - 15 mo)	5 mo (1-11)	57%±6% (5y. OS) = UCB 62%±4% (5y. OS) = mMRD
Femandes JF, et al.[23]	2012 (1995-2005)	Europe (Eurocord and SCETIDE)	Retrospective analysis	249	M=154 F=95	-	6,45 mo (1-41)	76% (> 1 year) 50% (> 10 years) (2 - 339,6)
Buckley RH, et al.[24]*	2011 (1982-2011)	USA (single center)	Retrospective cohort	166	-	- (0-21 mo)	-	74% (5y. OS)
Pai SY, et al.[25]	2015 (2000-2009)	PIDTC (multicenter - 25 centers)	Retrospective analysis	240	M=173 F=67	4,6 mo (-)	6 mo (-)	71.6% (5y. OS)
Mazzolari E, et al.[26]	2009 (1991-2003)	Italy (single center)	Prospective cohort	74	-	-	-	1982-2009: 72-73% (5y. OS) 2010-2018: 87% (5y. OS)
Thakar MS, et al.[16]**	2023 (1982-2018)	PIDTC	Prospective and Retrospective cohort	902	M=623 F=279	-	-	71% (10y. OS)
Gennery AR, et al.[27]	2010 (1968-2005)	SCETIDE	Retrospective cohort	699	-	-	-	

HSCT: Hematopoietic Stem Cell Transplantation; M: Male; F – Female; MSD: Matched Sibling Donor; URD: Unrelated Donor; UCB: Unrelated Cord Blood; MSD: Matched Sibling Donor; mMRD: mismatched Related Donor

USA: United States of America; TRUMP: Transplant Registry Unified Management Program; SCETIDE: Stem Cell Transplant in Primary Immune Deficiency in Europe; PIDTC: Primary Immune Deficiency Treatment Consortium; IEWP-EBMT: The Inborn Errors Working Party of the European Blood and Marrow Transplant Society

* This study involves patients from the studies from Myers, LA et al. Railey MD, et al

** This study involves patients from the study from Heimall J et al.

- No data available

Table 2 - Study characteristics and epidemiological data of patients diagnosed with SCID undergoing HSCT in middle income countries.

Study	Year of publication (period of study)	Country	N° of patients	Gender	Median age at diagnosis, months (interval)	BCG vaccination prior to diagnosis.	Median age at HSCT, months (interval)	Overall Survival after HSCT % (follow-up)
Yao CM, et al.[28]	2013 (2004-2011)	China	44 (6 underwent HSCT) +	M=40 F=4	7,1 mo (0,6-49)	77%	10,8 mo (3,5-28)	1/6 (16%) (49 months)
Vignesh P, et al.[29]	2021 (2010-2020)	India	254 (23 underwent HSCT)*	M=153 F=52	5 mo (3,5-8)	72%	7 mo (1,5-18)**	11/23 (47,8%) (2-84 mo)
Aluri J, et al.[30]°	2019 (2013-2018)	India	57 (4 underwent HSCT)°°	M=40 F=17	5 mo (0,5-24)	-	7,5 mo (2-12)	0 (0%)
Fazlollahi MR, et al.[31]	2017 (2006-2015)	Iran	63 (13 underwent HSCT)§	M=43 F=20	3,7 mo	77%	8,3 mo	8/13 (61,5%) (2-63 mo)
Ikinciogullari A, et al.[17]	2019 (1994-2014)	Turkey	234***	M=147 F=89	5 mo (0,25-176)	72%	7 mo (0,6-176)	153/234 (66%) (20 years)
Bayram O, et al.[14]	2021 (1997-2017)	Turkey	72 (61 underwent HSCT)^	M=47 F=25	3.5 mo (0 – 15 mo)	52.7%	5 mo (1–11)	49/61 (80.3%) (20-year)
Mazzucchelli JTL, et al.[32]	2014 (2009-2011)	Brazil	70 (30 underwent HSCT)^^	M=49 F=21	6,7 mo (0-22)	86%	11,4 mo (1-41)	18/30 (60%) (no data)

HSCT: Hematopoietic Stem Cell Transplantation; M: Male; F: Female.

+18 children with a positive family history. 32 died before undergoing HSCT. 5 patients did not receive HSCT and were alive (range age, 4–62 months).

*78 children from consanguineous families and 120 with a positive family history. 198 died before undergoing HSCT.

** One patient transplanted at the age of 4

° The entire population already included in the study by Vignesh P, et al

°° 4 undergoing HSCT were leaky SCID (RFXAP, JAK3, AK2, RFX5) 53 patients died before undergoing HSCT (median age 6 months with a range of 1.5 months-3 years)

§ 55 children from consanguineous families and 34 with a positive family history. 50 patients died before undergoing HSCT

***170 children from consanguineous families

^ 49 children from consanguineous families and 47 with a positive family history. 11 died before undergoing HSCT

^^ 16 children of consanguineous families. 39 patients were not transplanted (23 died and 16 were still alive awaiting HSCT). 1 patient was lost to follow-up.

Table 3 - List of studies analyzing the influence of the patient's age and infection status on survival after HSCT

Analyzed data	Studies that assessed the data	Year of publication	Population (n total)	Result	p-value	
Influence of age on HSCT outcome	Myers LA, et al. [18]	2002	117	Survival to HSCT in neonatal period = 95% Survival to HSCT after 28 days = 74%	-	
	Antoine C, et al. [22]	2003	475	3y. OS = 85% (95% CI 77–93%) HSCT < 6 mo 3y. OS = 73% (95% CI 59–86%) HSCT 6-12 mo 3y. OS = 53% (95% CI 35–71%) HSCT > 12mo HR = 8,3 (95% CI 2,7–25,4)	0,0004 0,0002	
	Railey MD, et al. [21]	2008	161	8y. OS = 96% (95% CI 84–99%) HSCT < 3,5 mo 8y. OS = 70% (95% CI 60–77%) HSCT ≥ 3,5 mo HR = 1,032 per 10-day increase in age at transplant (95% CI 1,010-1,056)	0,0017 0,0049	
	Gennery AR, et al. [27]	2010	699	10y. OS = 68% (95% CI 62–74%) HSCT < 6 mo 10y. OS = 59% (95% CI 53–67%) HSCT 6-12 mo 10y. OS = 51% (95% CI 42–61%) HSCT ≥ 12 mo HR = 2,4 (95% CI 1,6–3,5)	0,0008 <0,0001	
	Buckley RH, et al. [24]	2011	166	Survival to HSCT < 3,5 mo: 94% Survival to HSCT ≥ 3,5 mo: 69%	<0,001	
	Dvorak CC, et al. [11]	2014	103	5y. OS = 69%; (95% CI 39–99%) HSCT < 3,5 mo 5y. OS = 72%; (95% CI 54–90%) HSCT ≥ 3,5 mo	0,75	
	Bayram O, et al. [14]	2021	66	Older age at the time of transplantation was not associated with a lower survival rate.	-	
	Miyamoto S, et al. [19]	2021	181	10y. OS = 84% (95% CI 63–94%) HSCT < 4 mo 10y. OS = 56% (95% CI 48–64%) HSCT ≥ 4 mo HR = 25.5 (95% CI 2.2–293)	0,02 0,009	
	Lankester AC, et al. [15]	2021	338	2y. OS = 87,8% HSCT < 3,5 mo 2y. OS = 82% HSCT ≥ 3,5 mo	0,15	
	Thakar MS, et al. [16]	2023	902	Survival HSCT < 3 meses vs. ≥ 3 mo HR = 2,12 (1,38–3,24)	0,0005	
Influence of infection on HSCT outcome	Antoine C, et al. [22]	2003	475	3y. OS = 38% (95% CI 28–48%) with pulmonary infection 3y. OS = 59% (95% CI 51–67%) without pulmonary infection HR = 2,2 (95% CI 1,5–3,2)	0,004 0,0001	
	Gennery AR, et al. [27]	2010	699	10y. OS = 61% (95% CI 56–65%) without septicemia 10y. OS = 46% (95% CI 33–63%) with septicemia HR = 1.8 (95% CI 1.1–2.8%) 10y. OS = 63% (95% CI 58–68%) without viral infection 10y. OS = 52% (95% CI 45–61%) with viral infection HR = 1,4 (95% CI 1,1–2,8)	0,003 0,013 0,002	
	Dvorak CC, et al. [11]	2014	103	5y. OS = 70%; (95% CI 54–86%); in infected 5y. OS = 75%; (95% CI 33–100%) in noninfected	0,041 0,38	
	Ikinciogullari A, et al. [17]	2019	234	HR = 2,281 (95% CI 1,266-4,111) - Infection at transplantation	0,006	
	Lankester AC, et al. [15]	2021	338	2y. OS = 73% (95% CI, 65.9-80.8%) in infected 2y. OS = 86.6% (95% CI, 82.0-91.5%) in noninfected	< 0.001	
	Bayram O, et al. [14]	2021	66	Survival in active infected patients = 73,9% Survival in noninfected patients = 100%	0,028	
	Miyamoto S, et al. [19]	2021	181	10y. OS = 75% (95% CI 62–84%) without bacterial and fungal infection 10y. OS = 50% (95% CI 31–66%) with bacterial and fungal infection 5y. OS = 71% (95% CI 60–79%) without CMV infection prior to HSCT 5y. OS = 33% (95% CI 8–62%) with CMV infection prior to HSCT	0,008 <0,001	
	Thakar MS, et al. [16]	2023	902	HR = 1 (without infection) HR = 2·41 (1·56–3·72) (active infection) HR = 1·24 (0·76–2·03) (infection resolved)	<0,0001 0,382	
	Influence of age and infection status on HSCT outcome	Pai SY, et al. [25]	2015	240	5y. OS = 94% (95% CI 85–98%) HSCT < 3,5 mo (with or without infection) 5y. OS = 90% (95% CI 67–98%) HSCT ≥ 3,5 mo (without infection) 5y. OS = 82% (95% CI 70–90%) HSCT ≥ 3,5 mo (infection resolved)	0,97 0,07
		Heimall J, et al. [12]	2017	100	2y. OS = 92% (95% CI 78–97%) HSCT < 3,5 mo (with or without infection) 2y. OS = 96% (95% CI 76–99%) HSCT ≥ 3,5 mo (without infection)	-
Haddad E, et al. [13]		2018	662	HR = 1 HSCT < 3.5 mo (without infection) HR = 1,02 (95% CI 0,35–3,02) < 3.5 mo (active infection) HR = 0,40 (95% CI 0,05–3,13) < 3.5 mo (infection resolved) HR = 1,37 (95% CI 0,58–3,24) ≥ 3.5 mo (without infection) HR = 2,14 (95% CI 1,11–4,14) ≥ 3.5 mo (infection resolved) HR = 3,55 (95% CI 1,91–6,62) ≥ 3.5 mo (active infection)	0,966 0,386 0,470 0,023 <0,001	

HSCT: Hematopoietic Stem Cell Transplantation; OS: Overall Survival; HR: Hazard ratio; CMV: Cytomegalovirus

Table 4 - List of studies that analyze the influence of phenotype/genotype on HSCT survival.

Analyzed data	Studies that assessed the data	Year of publication	Population (n total)	Result	p-value
Influence of phenotype on HSCT outcome	Antoine C, et al. [22]	2003	475	3y. OS = 64% (95% CI 57-72%) (T-B+) 3y. OS = 36% (95% CI 26-45%) (T-B-) HR = 2,0 (95% CI 1.3-2.9)	0,0001 0,0007
	Gennery AR, et al. [27]	2010	699	10y. OS = 70% (95% CI 64-76) (T-B+) 10y. OS = 51% (95% CI 45-58) (T-B-) 10y. OS = 71% (95% CI 58-87) (others)	< 0.0001
	Hassan A, et al. [20]	2014	77	Survival = 87% (NK-) Survival = 62% (NK+) Transplantation survival for patients with T-B+ or with T-B- were similar	<0,01 -
	Ikinciogullari A, et al. [17]	2019	234	Survival (T-B+) Survival (T-B-)	p > 0,05
	Bayram O, et al. [14]	2021	66	Survival = 86,2% (T-B+) Survival = 75% (T-B-)	-
	Miyamoto S, et al. [19]	2021	181	5-y. OS = 69% (95% CI, 53-81%) (T-B+) 5-y. OS = 60% (95% CI, 35-78%) (T-B-)	0,45
	Lankester AC, et al.[15]	2021	338	2y. OS = 83,6% (95% CI, 72.5-87.7) (T-B+) 2y. OS = 79,8% (95% CI, 78.0-89.7) (T-B-) 2y. OS = 85.7% (95% CI, 75.8-97) (ADA) 2y. OS = 64.3% (others)	0,1
Influence of genotype on HSCT outcome	Mazzolari E, et al. [26]	2009	74	Survival = 60% (RAG ou Artemis) Survival = 80,4% (γ c/JAK3/IL7R)	< 0,005
	Hassan A, et al. [20]	2014	77	Survival = 56 % RAG1, RAG2, Artemis Survival = 71% others NK+	<0,01
	Heimall J, et al. [12]	2017	100	IL2RG/JAK3, RAG-1/2, RMRP, LIG4, Unknown genotypes	0,47
	Haddad E, et al. [13]	2018	662	IL2RG/JAK3 (baseline) HR = 4.78 (95% CI 2.02-11.33) DCLRE1C HR = 2.04 (95% CI 1.12-3.73) ADA HR = 1.22 (95% CI 0.62-2.41) IL7R, CD3 (any), CD45 HR = 1.33 (95% CI 0.61-2.86) RAG HR = 2.18 (95% CI 1.51-3.15) Other/unknown/ND	1 < 0,001 0,02 0,565 0,472 < 0,001
	Lankester AC, et al.[15]	2021	338	2-y. OS = 85.7% in ADA 2-y. OS = 87.1% in IL2Rg 2-y. OS = 84.0% in JAK3 2-y. OS = 64.6% in (IL7R) 2-y. OS = 79.7% in RAG1/2 2-y. OS = 79.4% in DCLRE1C	>0,05
	Miyamoto S et al. [19]	2021	181	10y OS of all genotypes	0,78
	Thakar MS et al. [16]	2023	902	IL2RG/JAK3 RAG1 e RAG 2 DCLRE1C/LIG4/NHEJ1 ADA-SCID pior	1 0,069 0,0002 0,008

HSCT: Hematopoietic Stem Cell Transplantation; OS: Overall Survival; HR: Hazard ratio; NK: Natural killer

Table 5 - List of studies that analyze the influence of donor type and conditioning on survival after HSCT

Analyzed data	Studies that assessed the data	Year of publication	Population (n total)	Result	p-value
Influence of the type of donor	Antoine C, et al. [22]	2003	475	3-y. OS = 77% for MSD/MRD/MUD recipients 3-y. OS = 54% for mMRD recipients	0,002
	Roifman CM, et al. [10]	2007	81	Survival rate for MSD/MRD recipients= 92.3%. Survival rate for MUD recipients = 80,5% Survival rate for mMRD recipients = 52,5%	0,03
	Mazzolari E, et al. [26]	2009	74	10-y. OS = 100% for MSD recipients 10-y. OS = 86,2% for MUD/MRD* recipients 10-y. OS = 56,1% for mMRD recipients	<0,001
	Gennery AR, et al. [27]	2010	699	10-y. OS = 84% (95% CI 77-91%) MSD** 10-y. OS = 64% (95% CI 52-80%) MRD* 10-y. OS = 66% (95% CI 55-79%)for URD 10-y. OS = 54% (95% CI 48-60%) for mMRD	<.0001
				Survival rate for use of chemotherapy conditioning = 61% Survival rate for no use of chemotherapy conditioning = 63%	0,53
	Fernandes JF, et al. [23]	2012	249	5y. OS mMRD vs. UCB HR = 1.15 (95% CI 0.71-1.87)	0,58
	Dvorak CC, et al. [11]	2014	103	5-y. OS = 92% (95% CI 85–98%) for MSD recipients 5-y. OS = 71% (95% CI 56–87%); for URD recipients	< 0.01
	Pai SY, et al. [25]	2015	240	5-y. OS = 97% (95% CI 79–100%) for MSD 5-y. OS = 79% (95% CI 69–87%) for mMRD (no cond.) 5-y. OS = 66% (95% CI 51–77%) for mMRD (with cond.) 5-y. OS = 58% (95% CI 40–72%) for MCB	0,07 0,008 0,01
	Heimall J, et al. [12]	2017	100	2-y. OS =100% for MRD recipients 2-y. OS = 96% for mMRD recipients 2-y. OS = 90% for URD recipients 2-y. OS = 81% for UCB recipients	0,17
	Haddad E, et al. [13]	2018	662	10y. OS = 94% (95% CI, 87-98%) for MSD recipients 10y. OS for MRD (data not shown) 10y. OS for mMRD (data not shown) 10y. OS for UCB (data not shown)	0,042 0,001 0,001
	Ikinciogullari A, et al. [17]	2019	234	Survival rate for MSD recipients = 85,7% Survival rate for MRD recipients = 70,3% Survival rate for MUD recipients = 59% Survival rate for mMRD recipients = 47,5%	< 0.015 < 0.001 < 0.001
	Bayram O, et al. [14]	2021	66	5y. OS = 92,9% for MSD/MRD recipients 5y.OS = 70% for mMRD recipients	0,026
	Miyamoto S, et al. [19]	2021	181	5-y. OS = 86% (95% CI 33–98%) for MSD recipients 5-y. OS = 85% (95% CI 51–96%) for MCB (unrelated) recipients 5-y. OS = 66% (95% CI 48–78%) for mMCB (unrelated) recipients HR = 19.8 (2.0–197) 5-y. OS = 48% (9–80%) for ORD recipients	0.01
				10-y. OS = 80% (95% CI 68–88%) with RIC 10-y. OS = 55% (95% CI 31–74%) with MAC 10-y. OS = 51% (95% CI 39–61%) for no conditioning/IS HR = 11.7 (95% CI 2.7–50.7) for conditioning/IS	0,007 0.001
	Lankester AC, et al. [15]	2021	338	2-y. OS = 90,2% for MSD/MRD/MUD 2-y. OS = 76,7% for mMUD 2-y. OS = 70,3% for mMRD HR = 2,46 (95% CI 1,3-4,67) for mMRD	< 0.001 <0,006

HSCT: Hematopoietic Stem Cell Transplantation; MSD: matched sibling donor; MCB: matched cord blood; UCB: unrelated cord blood; mMCB: mismatched cord blood; ORD, other related donor; URD: unrelated donor; mMRD: mismatched related donor; mMUD: mismatched unrelated donor; OS: Overall Survival; HR: Hazard ratio

**MSD and *MRD – reported in these articles for Related genotypically identical and for Related phenotypically identical respectively
RIC: reduced-intensity conditioning; MAC: myeloablative conditioning; IS: immunosuppression

References

1. Tangye SG, Al-Herz W, Bousfiha A, Cunningham-Rundles C, Franco JL, Holland SM, et al. Human Inborn Errors of Immunity: 2022 Update on the Classification from the International Union of Immunological Societies Expert Committee. *J Clin Immunol.* 2022;42(7):1473-507. Epub 20220624. doi: 10.1007/s10875-022-01289-3. PubMed PMID: 35748970; PubMed Central PMCID: PMC9244088.
2. Dvorak CC, Haddad E, Heimall J, Dunn E, Buckley RH, Kohn DB, et al. The diagnosis of severe combined immunodeficiency (SCID): The Primary Immune Deficiency Treatment Consortium (PIDTC) 2022 Definitions. *J Allergy Clin Immunol.* 2023;151(2):539-46. Epub 20221128. doi: 10.1016/j.jaci.2022.10.022. PubMed PMID: 36456361; PubMed Central PMCID: PMC9905311.
3. Dvorak CC, Cowan MJ, Logan BR, Notarangelo LD, Griffith LM, Puck JM, et al. The natural history of children with severe combined immunodeficiency: Baseline features of the first fifty patients of the primary immune deficiency treatment consortium prospective study 6901. *Journal of Clinical Immunology.* 2013;33(7):1156-64. doi: 10.1007/s10875-013-9917-y.
4. Gatti RA, Meuwissen HJ, Allen HD, Hong R, Good RA. Immunological reconstitution of sex-linked lymphopenic immunological deficiency. *Lancet.* 1968;2(7583):1366-9. doi: 10.1016/s0140-6736(68)92673-1. PubMed PMID: 4177932.
5. Gaspar HB, Aiuti A, Porta F, Candotti F, Hershfield MS, Notarangelo LD. How I treat ADA deficiency. *Blood.* 2009;114(17):3524-32. Epub 20090728. doi: 10.1182/blood-2009-06-189209. PubMed PMID: 19638621; PubMed Central PMCID: PMC2766674.
6. Fischer A, Hacein-Bey-Abina S, Cavazzana-Calvo M. Gene therapy for primary adaptive immune deficiencies. *J Allergy Clin Immunol.* 2011;127(6):1356-9. doi: 10.1016/j.jaci.2011.04.030. PubMed PMID: 21624615.
7. Hacein-Bey-Abina S, Pai SY, Gaspar HB, Armant M, Berry CC, Blanche S, et al. A modified γ -retrovirus vector for X-linked severe combined immunodeficiency. *N Engl J Med.* 2014;371(15):1407-17. doi: 10.1056/NEJMoa1404588. PubMed PMID: 25295500; PubMed Central PMCID: PMC4274995.
8. Kohn DB. Gene therapy outpaces haplo for SCID-X1. *Blood.* 2015;125(23):3521-2. doi: 10.1182/blood-2015-04-641720. PubMed PMID: 26045591.
9. Lankester AC, Albert MH, Booth C, Gennery AR, Güngör T, Hönig M, et al. EBMT/ESID inborn errors working party guidelines for hematopoietic stem cell transplantation for inborn errors of immunity. *Bone Marrow Transplant.* 2021;56(9):2052-62. Epub 20210705. doi: 10.1038/s41409-021-01378-8. PubMed PMID: 34226669; PubMed Central PMCID: PMC8410590.
10. Roifman CM, Grunebaum E, Dalal I, Notarangelo L. Matched unrelated bone marrow transplant for severe combined immunodeficiency. *Immunol Res.* 2007;38(1-3):191-200. doi: 10.1007/s12026-007-0042-y. PubMed PMID: 17917025.
11. Dvorak CC, Hassan A, Slatter MA, Hönig M, Lankester AC, Buckley RH, et al. Comparison of outcomes of hematopoietic stem cell transplantation without chemotherapy conditioning by using matched sibling and unrelated donors for treatment of severe combined immunodeficiency. *Journal of Allergy and Clinical Immunology.* 2014;134(4):935-43.e15. doi: 10.1016/j.jaci.2014.06.021.
12. Heimall J, Logan BR, Cowan MJ, Notarangelo LD, Griffith LM, Puck JM, et al. Immune reconstitution and survival of 100 SCID patients post-hematopoietic cell transplant: A PIDTC natural history study. *Blood.* 2017;130(25):2718-27. doi: 10.1182/blood-2017-05-781849.

13. Haddad E, Logan BR, Griffith LM, Buckley RH, Parrott RE, Prockop SE, et al. SCID genotype and 6-month posttransplant CD4 count predict survival and immune recovery. *Blood*. 2018;132(17):1737-49. doi: 10.1182/blood-2018-03-840702.
14. Bayram O, Haskologlu S, Bayrakoğlu D, Bal SK, Islamoglu C, Cipe FE, et al. Single-Center Study of 72 Patients with Severe Combined Immunodeficiency: Clinical and Laboratory Features and Outcomes. *Journal of Clinical Immunology*. 2021;41(7):1563-73. doi: 10.1007/s10875-021-01062-y.
15. Lankester AC, Neven B, Mahlaoui N, von Asmuth EGJ, Courteille V, Alligon M, et al. Hematopoietic cell transplantation in severe combined immunodeficiency: The SCETIDE 2006-2014 European cohort. *J Allergy Clin Immunol*. 2022;149(5):1744-54.e8. Epub 20211027. doi: 10.1016/j.jaci.2021.10.017. PubMed PMID: 34718043.
16. Thakar MS, Logan BR, Puck JM, Dunn EA, Buckley RH, Cowan MJ, et al. Measuring the effect of newborn screening on survival after haematopoietic cell transplantation for severe combined immunodeficiency: a 36-year longitudinal study from the Primary Immune Deficiency Treatment Consortium. *Lancet*. 2023;402(10396):129-40. Epub 20230620. doi: 10.1016/S0140-6736(23)00731-6. PubMed PMID: 37352885; PubMed Central PMCID: PMC10386791.
17. İkinciogullari A, Cagdas D, Dogu F, Tugrul T, Karasu G, Haskologlu S, et al. Clinical Features and HSCT Outcome for SCID in Turkey. *Journal of Clinical Immunology*. 2019. doi: 10.1007/s10875-019-00610-x.
18. Myers LA, Patel DD, Puck JM, Buckley RH. Hematopoietic stem cell transplantation for severe combined immunodeficiency in the neonatal period leads to superior thymic output and improved survival. *Blood*. 2002;99(3):872-8. doi: 10.1182/blood.V99.3.872.
19. Miyamoto S, Umeda K, Kurata M, Nishimura A, Yanagimachi M, Ishimura M, et al. Hematopoietic Cell Transplantation for Severe Combined Immunodeficiency Patients: a Japanese Retrospective Study. *Journal of Clinical Immunology*. 2021;41(8):1865-77. doi: 10.1007/s10875-021-01112-5.
20. Hassan A, Lee P, Maggina P, Xu JH, Moreira D, Slatter M, et al. Host natural killer immunity is a key indicator of permissiveness for donor cell engraftment in patients with severe combined immunodeficiency. *J Allergy Clin Immunol*. 2014;133(6):1660-6. Epub 20140501. doi: 10.1016/j.jaci.2014.02.042. PubMed PMID: 24794685; PubMed Central PMCID: PMC4048544.
21. Railey MD, Likhnygina Y, Buckley RH. Long-term clinical outcome of patients with severe combined immunodeficiency who received related donor bone marrow transplants without pretransplant chemotherapy or post-transplant GVHD prophylaxis. *J Pediatr*. 2009;155(6):834-40.e1. Epub 20091009. doi: 10.1016/j.jpeds.2009.07.049. PubMed PMID: 19818451; PubMed Central PMCID: PMC2784223.
22. Antoine C, Müller S, Cant A, Cavazzana-Calvo M, Veys P, Vossen J, et al. Long-term survival and transplantation of haemopoietic stem cells for immunodeficiencies: report of the European experience 1968-99. *Lancet*. 2003;361(9357):553-60. doi: 10.1016/s0140-6736(03)12513-5. PubMed PMID: 12598139.
23. Fernandes JF, Rocha V, Labopin M, Neven B, Moshous D, Gennery AR, et al. Transplantation in patients with SCID: mismatched related stem cells or unrelated cord blood? *Blood*. 2012;119(12):2949-55. Epub 20120203. doi: 10.1182/blood-2011-06-363572. PubMed PMID: 22308292.

24. Buckley RH. Transplantation of hematopoietic stem cells in human severe combined immunodeficiency: longterm outcomes. *Immunol Res.* 2011;49(1-3):25-43. doi: 10.1007/s12026-010-8191-9. PubMed PMID: 21116871; PubMed Central PMCID: PMC3798033.
25. Pai SY, Logan BR, Griffith LM, Buckley RH, Parrott RE, Dvorak CC, et al. Transplantation outcomes for severe combined immunodeficiency, 2000-2009. *N Engl J Med.* 2014;371(5):434-46. doi: 10.1056/NEJMoa1401177. PubMed PMID: 25075835; PubMed Central PMCID: PMC4183064.
26. Mazzolari E, De Martiis D, Forino C, Lanfranchi A, Giliani S, Marzollo R, et al. Single-center analysis of long-term outcome after hematopoietic cell transplantation in children with congenital severe T cell immunodeficiency. *Immunologic Research.* 2009;44(1-3):4-17. doi: 10.1007/s12026-008-8022-4.
27. Gennery AR, Slatter MA, Grandin L, Taupin P, Cant AJ, Veys P, et al. Transplantation of hematopoietic stem cells and long-term survival for primary immunodeficiencies in Europe: entering a new century, do we do better? *J Allergy Clin Immunol.* 2010;126(3):602-10.e1-11. Epub 20100731. doi: 10.1016/j.jaci.2010.06.015. PubMed PMID: 20673987.
28. Yao CM, Han XH, Zhang YD, Zhang H, Jin YY, Cao RM, et al. Clinical characteristics and genetic profiles of 44 patients with severe combined immunodeficiency (SCID): Report from Shanghai, China (2004-2011). *Journal of Clinical Immunology.* 2013;33(3):526-39. doi: 10.1007/s10875-012-9854-1.
29. Vignesh P, Rawat A, Kumrah R, Singh A, Gummadi A, Sharma M, et al. Clinical, Immunological, and Molecular Features of Severe Combined Immune Deficiency: A Multi-Institutional Experience From India. *Frontiers in Immunology.* 2021;11. doi: 10.3389/fimmu.2020.619146. PubMed PMID: WOS:000620034200001.
30. Aluri J, Desai M, Gupta M, Dalvi A, Terance A, Rosenzweig SD, et al. Clinical, immunological, and molecular findings in 57 patients with severe combined immunodeficiency (SCID) from India. *Frontiers in Immunology.* 2019;10(FEB). doi: 10.3389/fimmu.2019.00023.
31. Fazlollahi MR, Pourpak Z, Hamidieh AA, Movahedi M, Houshmand M, Badalzadeh M, et al. Clinical, laboratory, and molecular findings for 63 patients with severe combined immunodeficiency: A decade's experience. *Journal of Investigational Allergology and Clinical Immunology.* 2017;27(5):299-304. doi: 10.18176/jiaci.0147.
32. Mazzucchelli JT, Bonfim C, Castro GG, Condino-Neto AA, Costa NM, Cunha L, et al. Severe combined immunodeficiency in Brazil: management, prognosis, and BCG-associated complications. *J Investig Allergol Clin Immunol.* 2014;24(3):184-91. PubMed PMID: 25011356.
33. Heimall J, Puck J, Buckley R, Fleisher TA, Gennery AR, Neven B, et al., editors. Current Knowledge and Priorities for Future Research in Late Effects after Hematopoietic Stem Cell Transplantation (HCT) for Severe Combined Immunodeficiency Patients: A Consensus Statement from the Second Pediatric Blood and Marrow Transplant Consortium International Conference on Late Effects after Pediatric HCT. *Biology of Blood and Marrow Transplantation*; 2017.
34. Pai SY, Cowan MJ. Stem cell transplantation for primary immunodeficiency diseases: The North American experience. *Current Opinion in Allergy and Clinical Immunology.* 2014;14(6):521-6. doi: 10.1097/ACI.0000000000000115.
35. Bustamante Ogando JC, Partida Gaytán A, Aldave Becerra JC, Álvarez Cardona A, Bezrodnik L, Borzutzky A, et al. Latin American consensus on the supportive management of patients with severe combined immunodeficiency. *Journal of Allergy and Clinical Immunology.* 2019;144(4):897-905. doi: 10.1016/j.jaci.2019.08.002.

36. Cocchi N, Jacobsen EM, Hoenig M, Schulz A, Schuetz C. BCG Disease in SCID: Three Decades of Experience in a Pediatric Transplant Center. *Journal of Clinical Immunology*. 2022;42(1):195-8. doi: 10.1007/s10875-021-01143-y.
37. Marciano BE, Huang CY, Joshi G, Rezaei N, Carvalho BC, Allwood Z, et al. BCG vaccination in patients with severe combined immunodeficiency: Complications, risks, and vaccination policies. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*. 2014;133(4):1134-41. doi: 10.1016/j.jaci.2014.02.028.
38. Patel DD, Gooding ME, Parrott RE, Curtis KM, Haynes BF, Buckley RH. Thymic function after hematopoietic stem-cell transplantation for the treatment of severe combined immunodeficiency. *N Engl J Med*. 2000;342(18):1325-32. doi: 10.1056/nejm200005043421804. PubMed PMID: 10793165.
39. Gennery AR, Slatter MA, Grandin L, Taupin P, Cant AJ, Veys P, et al. Transplantation of hematopoietic stem cells and long-term survival for primary immunodeficiencies in Europe: entering a new century, do we do better? *J Allergy Clin Immunol*. 2010;126(3):602-10.e1-11. Epub 20100731. doi: 10.1016/j.jaci.2010.06.015. PubMed PMID: 20673987.
40. Barzaghi F, Aiuti A. Newborn screening for severe combined immunodeficiency: changing the landscape of post-transplantation survival. *The Lancet*. 2023;402(10396):84-5. doi: 10.1016/S0140-6736(23)01057-7.
41. Kwan A, Abraham RS, Currier R, Brower A, Andruszewski K, Abbott JK, et al. Newborn screening for severe combined immunodeficiency in 11 screening programs in the United States. *Jama*. 2014;312(7):729-38. doi: 10.1001/jama.2014.9132. PubMed PMID: 25138334; PubMed Central PMCID: PMC4492158.
42. Lev A, Somech R, Somekh I. Newborn screening for severe combined immunodeficiency and inborn errors of immunity. *Curr Opin Pediatr*. 2023;35(6):692-702. Epub 20230914. doi: 10.1097/mop.0000000000001291. PubMed PMID: 37707504.
43. Hamada S, Dubois V, Koenig A, Thaunat O. Allograft recognition by recipient's natural killer cells: Molecular mechanisms and role in transplant rejection. *Hla*. 2021;98(3):191-9. Epub 20210615. doi: 10.1111/tan.14332. PubMed PMID: 34050618.
44. Roifman CM. Hematopoietic stem cell transplantation for profound T-cell deficiency (combined immunodeficiency). *Immunology and Allergy Clinics of North America*. 2010;30(2):209-19. doi: 10.1016/j.iac.2010.03.001.
45. Fernandes JF, Nichele S, Daudt LE, Tavares RB, Seber A, Kerbauy FR, et al. Transplantation of Hematopoietic Stem Cells for Primary Immunodeficiencies in Brazil: Challenges in Treating Rare Diseases in Developing Countries. *Journal of Clinical Immunology*. 2018;38(8):917-26. doi: 10.1007/s10875-018-0564-1.
46. Slatter MA, Gennery AR. Advances in the treatment of severe combined immunodeficiency. *Clin Immunol*. 2022;242:109084. Epub 20220805. doi: 10.1016/j.clim.2022.109084. PubMed PMID: 35940359.
47. Ouederni M, Mellouli F, Khaled MB, Kaabi H, Picard C, Bejaoui M. Successful Haploidentical Stem Cell Transplantation with Post-Transplant Cyclophosphamide in a Severe Combined Immune Deficiency Patient: a First Report. *J Clin Immunol*. 36. Netherlands2016. p. 437-40.
48. Neven B, Diana JS, Castelle M, Magnani A, Rosain J, Touzot F, et al. Haploidentical Hematopoietic Stem Cell Transplantation with Post-Transplant Cyclophosphamide for Primary Immunodeficiencies and Inherited Disorders in Children. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2019;25(7):1363-73. Epub 20190312. doi: 10.1016/j.bbmt.2019.03.009. PubMed PMID: 30876929.
49. Kurzay M, Hauck F, Schmid I, Wiebking V, Eichinger A, Jung E, et al. T-cell replete haploidentical bone marrow transplantation and post-transplant

cyclophosphamide for patients with inborn errors. *Haematologica*. 104. Italy 2019. p. e478-e82.

50. Uppuluri R, Sivasankaran M, Patel S, Swaminathan VV, Ramanan KM, Ravichandran N, et al. Haploidentical Stem Cell Transplantation with Post-Transplant Cyclophosphamide for Primary Immune Deficiency Disorders in Children: Challenges and Outcome from a Tertiary Care Center in South India. *J Clin Immunol*. 2019;39(2):182-7. Epub 20190218. doi: 10.1007/s10875-019-00600-z. PubMed PMID: 30778805; PubMed Central PMCID: PMC7100782.

51. Buckley RH. Advances in the understanding and treatment of human severe combined immunodeficiency. *Immunol Res*. 2000;22(2-3):237-51. doi: 10.1385/ir:22:2-3:237. PubMed PMID: 11339359.

52. Dvorak CC, Hung GY, Horn B, Dunn E, Oon CY, Cowan MJ. Megadose CD34(+) cell grafts improve recovery of T cell engraftment but not B cell immunity in patients with severe combined immunodeficiency disease undergoing haplocompatible nonmyeloablative transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2008;14(10):1125-33. doi: 10.1016/j.bbmt.2008.07.008. PubMed PMID: 18804042.

53. Rastogi N, Katewa S, Thakkar D, Kohli S, Nivargi S, Yadav SP. Reduced-toxicity alternate-donor stem cell transplantation with posttransplant cyclophosphamide for primary immunodeficiency disorders. *Pediatr Blood Cancer*. 2018;65(1). Epub 20170913. doi: 10.1002/pbc.26783. PubMed PMID: 28901730.

54. Ramanathan S, Lum SH, Nademi Z, Carruthers K, Watson H, Flood T, et al. CD3+TCR $\alpha\beta$ /CD19+-Depleted Mismatched Family or Unrelated Donor Salvage Stem Cell Transplantation for Graft Dysfunction in Inborn Errors of Immunity. *Transplantation and Cellular Therapy*. 2023;29(8):513.e1-.e9. doi: 10.1016/j.jtct.2023.05.019.

55. Locatelli F, Bauquet A, Palumbo G, Moretta F, Bertaina A. Negative depletion of α/β + T cells and of CD19+ B lymphocytes: a novel frontier to optimize the effect of innate immunity in HLA-mismatched hematopoietic stem cell transplantation. *Immunol Lett*. 2013;155(1-2):21-3. Epub 20130930. doi: 10.1016/j.imlet.2013.09.027. PubMed PMID: 24091162.

56. Balashov D, Shcherbina A, Maschan M, Trakhtman P, Skvortsova Y, Shelikhova L, et al. Single-Center Experience of Unrelated and Haploidentical Stem Cell Transplantation with TCR $\alpha\beta$ and CD19 Depletion in Children with Primary Immunodeficiency Syndromes. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2015;21(11):1955-62. Epub 20150715. doi: 10.1016/j.bbmt.2015.07.008. PubMed PMID: 26187864.

3. JUSTIFICATIVA

A SCID, no geral, manifesta-se com infecções graves, recorrentes e potencialmente letais no início da infância, porém poucos profissionais médicos não-imunologistas a reconhecem. Devido à gravidade de sua apresentação clínica, é importante a ampliação do conhecimento com relação à doença para possibilitar um diagnóstico precoce e estabelecimento de acompanhamento especializado, com terapêutica adequada a esses pacientes, reduzindo-se dessa forma a morbimortalidade da doença.

Por ser uma doença rara e com descrição recente, existem no Brasil poucos estudos longitudinais que avaliam o perfil fenotípico, genotípico e a evolução clínica desses pacientes. Como o Ambulatório de Imunologia do Hospital das Clínicas da Universidade Federal de Minas Gerais (HC-UFGM) possui uma casuística relevante de SCID e representa um Centro de Referência para o diagnóstico e seguimento desses pacientes no estado de Minas Gerais, essa pesquisa poderá contribuir na condução clínica desses pacientes.

A partir de uma análise retrospectiva da vivência ao longo de duas décadas de experiência será possível organizar um fluxo adequado de diagnóstico e terapêutica, dentro da realidade de recursos do nosso país. Dessa forma é possível garantir um atendimento de qualidade a esses pacientes, principalmente diante da nova realidade de triagem neonatal para SCID estabelecida em Minas Gerais.

4. OBJETIVOS

4.1. Objetivo geral

Descrever e analisar a evolução clínica dos pacientes com diagnóstico de SCID acompanhados no serviço de Imunologia Clínica do Hospital das Clínicas da Universidade Federal de Minas Gerais (HC-UFGM) nos últimos 20 anos.

4.2. Objetivos específicos

- Descrever e classificar o fenótipo e, quando disponível, o genótipo dos pacientes analisados.
- Descrever as complicações infecciosas mais comuns e relacionar com o desfecho clínico.
- Descrever as complicações relacionadas a vacinação com BCG.
- Comparar a taxa de sobrevivência dos pacientes que receberam diagnóstico precoce (< 3,5 meses de vida) com a taxa de sobrevivência dos que receberam diagnóstico tardio (> 3,5 meses de vida).
- Comparar o impacto na sobrevivência após o TCTH dos pacientes com e sem infecção prévia ao procedimento.

5. PACIENTES E MÉTODOS

5.1. Delineamento

Trata-se um estudo de coorte observacional descritivo com componente retrospectivo e prospectivo envolvendo 20 pacientes com diagnóstico de SCID acompanhados no serviço de Imunologia do HC-UFG.

5.2. População estudada

Pacientes com diagnóstico confirmado de SCID (incluindo SCID típico, *leaky*-SCID e Síndrome de *Omenn*) acompanhados no Ambulatório de Imunologia do HC-UFG.

5.3. Local e período de realização do estudo

A pesquisa foi realizada no Ambulatório de Imunologia do HC-UFG localizado no Centro de Treinamento e Referência em Doenças Infecto-Parasitárias (CTRDIP). Fundado em 1989, O CTRDIP é um órgão vinculado à Secretaria Municipal de Saúde e representa a maior instituição de referência para tratamento de imunodeficiências primárias em Minas Gerais. Desde 2000, é realizado o seguimento sistematizado dos pacientes com imunodeficiências primárias por uma equipe multidisciplinar utilizando prontuário médico específico, sendo observado nos últimos anos um aumento exponencial do número de novos casos e diagnósticos cada vez mais complexos.

O período de coleta de dados para realização desse estudo foi de novembro de 2021 a julho de 2023 e foram analisados os prontuários dos pacientes diagnosticados com SCID nos últimos 20 anos.

5.4. Critérios de inclusão

- Pacientes com diagnóstico confirmado de SCID típico, *leaky*-SCID ou Síndrome de *Omenn*, acompanhados no Ambulatório de Imunologia do HC/UFG nos últimos 20 anos.
- Assinatura de termo de consentimento e termo de assentimento de forma livre e esclarecida (TCLE e TALE). (Anexo 1-4)

Obs.: Como o estudo engloba pacientes que foram diagnosticados e tratados nos últimos 20 anos, em alguns casos houve perda de seguimento e de contato. Para esses casos foi aplicado o Termo de Consentimento para a Utilização de Dados (TCUD), aprovado pela Gerência de Ensino e Pesquisa do HC-UFG/EBSERH e pelo COEP-UFG. (Anexo 5)

5.5. Critérios de exclusão

- Casos em que o diagnóstico não foi confirmado e/ou casos em que não haja dados suficientes no prontuário.
- Recusa dos pacientes ou responsáveis legais em assinar o termo de consentimento ou assentimento.

5.6. Coleta de dados

Foi realizado um levantamento no banco de dados do serviço de Imunologia do HC-UFMG, onde foram encontradas descrições de 23 casos da doença nesse período, sendo 18 SCID típico, 4 *leaky*-SCID e um caso de Síndrome de *Omenn*. Dois casos de SCID típico com diagnóstico em 2004 e 2005 foram excluídos do estudo por não ser possível o acesso aos prontuários físicos para análise de todas as variáveis e um caso de provável *leaky*-SCID de 2013 foi excluído por não ser possível confirmar o diagnóstico com os dados disponíveis.

Na análise dos prontuários dos 20 pacientes que preenchem os critérios de inclusão foram coletados os seguintes dados:

- Idade do diagnóstico
- Sexo
- Presença de consanguinidade ou história família positiva
- Apresentação clínica
- Resultados de exames laboratoriais diagnósticos disponíveis (imunofenotipagem de linfócitos, TREC, estudo genético)
- Número de infecções e agentes etiológicos envolvidos quando descritos
- Data do TCTH
- Tempo entre o diagnóstico e o TCTH
- Evolução após TCTH com cura ou óbito

A avaliação fenotípica dos linfócitos para quantificação absoluta e relativa dos subgrupos de linfócitos (CD3, CD4, CD8, CD16/56 (células NK), CD19) foi realizada por meio da imunofenotipagem de linfócitos por citometria de fluxo. A imunofenotipagem de linfócitos ampliada para diferenciação das subpopulações dos linfócitos em CD3CD4CD45RO (linfócito T *helper* de memória), CD4CD45RA (linfócito T *helper* *naive*) e a pesquisa de mutação genética através do sequenciamento de nova geração também foram realizadas, sempre que disponíveis (Tabela 1). A determinação das faixas consideradas normais para a quantificação dos linfócitos foi baseada em referências para a população brasileira, de

acordo com cada faixa etária.³⁸ Os linfócitos foram classificados fenotipicamente como T- (CD3 < 300 células/mm³), B+ (CD19 >400 células/mm³), B^{low} (CD19 de 50 a 400 células/mm³) ou B- (CD19 <50 células/mm³) e NK+ (>100 células/mm³), NK^{low} (de 40 a 100 células/mm³) ou NK- (< 40 células/mm³) de acordo com o trabalho de Pai e seus colaboradores.³¹

Os pacientes que foram diagnosticados através da Triagem Neonatal (TN) também tiveram a dosagem do TREC realizada pelo NUPAD/FM-UFMG a partir de amostras de sangue seco em papel filtro. A análise do TREC foi realizada por meio da quantificação por reação em cadeia de polimerase em tempo real (RT-qPCR), conforme descrito previamente.¹⁷ O ponto de corte estabelecido para ser considerado “normal” foi maior ou igual a 25 cópias/μL. Os pacientes P11, P13 e P14 apesar de não terem sido diagnosticados através da TN também tiveram a dosagem de TREC realizada.

O diagnóstico da maioria dos pacientes avaliados foi considerado de acordo com os critérios mínimos para o diagnóstico de SCID estabelecidos em 2009^{23,39} e resumidos abaixo:

Presença de pelo menos dois:

- Teste de HIV negativo
- Linfopenia acentuada e/ou linfopenia de células TCD3+ (com base em intervalos de referência adequados à idade para a população brasileira)
- Redução acentuada na resposta proliferativa a mitógenos < 10% do limite inferior de referência
- Diminuição acentuada da função tímica (diminuição/ausência de CD3+CD4+CD45RA+ ou TRECs)

OU

- Análise genética demonstrando uma mutação em um gene previamente associado com a SCID
- Análise genética demonstrando uma mesma mutação em um outro membro da família com SCID confirmado

Em 2014, e mais recentemente em 2022, os critérios para o diagnóstico de SCID foram atualizados pelo “Primary Immune Deficiency Treatment Consortium” (PIDTC)^{40,41} e seguem resumidos abaixo. Utilizamos essa nova atualização para classificar os pacientes nos 3 grupos distintos: SCID típico, *leaky*-SCID e Síndrome de *Omenn*. Esses novos critérios não foram utilizados para confirmação diagnóstica, pois todos os pacientes dessa série histórica foram diagnosticados anteriormente à essa publicação.

Tabela 1 - PIDTC 2022. Definições para SCID típico, *leaky*-SCID e Síndrome de *Omenn*

Subtipo de SCID	Critérios diagnósticos	Critério 1	Critério 2	Critério 3	Critério 4
SCID típico	Critérios 1 + 2 OU critérios 1 + 3 OU Critério 4	Células T muito baixas ($<0,05 \times 10^3/\text{mm}^3$)	Mutação genética patogênica	Nenhuma explicação alternativa para a baixa contagem de células T E/OU: TREC indetectável ou baixo OU $<20\%$ de CD4+ com marcadores de superfície <i>naive</i> (CD3/CD4/CD45RA)	Presença de enxerto materno por via transplacentária
Leaky-SCID	Critérios 1 + 2 + 4 OU Critério 1 + 3 + 4	Dois ou mais de: - Células T baixas ($0,05-1,0 \times 10^3/\text{mm}^3$) - Células T oligoclonais - TRECs anormais OU $<20\%$ das células T CD4+ são <i>naive</i> (CD3/CD4/CD45RA)	Mutação genética patogênica	Redução da resposta proliferativa à PHA $< 50\%$	Não possui: - Outro subtipo de SCID - CID com genótipo conhecido - Distúrbio tímico - Outro distúrbio com baixo número de células T
Síndrome de <i>Omenn</i>	Todos os 4 critérios	$>80\%$ das células TCD4+ possuem fenótipo de memória CD45RO+	Mutação genética patogênica	Rash cutâneo generalizado e ausência de enxerto materno transplacentário	Dois ou mais de: - Eosinofilia $> 0,8 \times 10^3/\text{mm}^3$ - IgE elevada - TRECs alterados - Linfadenopatia - Hepato e/ou esplenomegalia - Células T oligoclonais

PHA: Fitohemglutininina

5.8. Análise estatística

Foi realizada uma análise descritiva da caracterização dos pacientes. As variáveis demográficas, relacionadas à doença e ao transplante foram descritas com o uso de frequências para variáveis categóricas e medianas e intervalos interquartílicos para variáveis quantitativas. As variáveis foram avaliadas quanto a normalidade pelo teste Shapiro-Wilk e detectada distribuição não-Normal. Para comparação de proporções foi utilizado o Teste Exato de Fisher e para comparação de medianas o teste de Mann-Whitney. As probabilidades de sobrevida foram estimadas usando o método Kaplan-Meier. As diferenças com $p \leq 0,05$ foram consideradas significativas. O software utilizado para as análises foi o SPSS versão 25.0.

5.9. Considerações éticas

A pesquisa é aprovada pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Universidade Federal de Minas Gerais (registro CAAE – 54609321.2.0000.5149). Para os pacientes que ainda são acompanhados no serviço foi aplicado o Termo de consentimento livre e esclarecido (TCLE) de forma consecutiva e para aquelas que não são mais acompanhados no serviço ou que faleceram foi feito contato por telefone para assinatura do termo. Para as crianças envolvidas, foi aplicado o Termo de Assentimento Livre e Esclarecido (TALE) adaptado para cada faixa etária (Anexos 1-4). Para aqueles pacientes cujo contato não seja possível por telefone, os pesquisadores utilizaram o Termo de Compromisso para Utilização de Dados (TCUD) - modelo de TCUD disponibilizado pelo COEP-UFMG, disponível em <https://www.ufmg.br/bioética/coep/tcud>. (Anexo 5)

6. RESULTADOS E DISCUSSÃO - Artigo Original

DUAS DÉCADAS DE EXPERIÊNCIA EM IMUNODEFICIÊNCIA COMBINADA GRAVE (SCID) EM UM CENTRO DE REFERÊNCIA BRASILEIRO.

Introdução

A imunodeficiência combinada grave, do inglês *Severe Combined Immunodeficiency Disease* (SCID), é um erro inato da imunidade (EII) com diversas mutações genéticas envolvidas, caracterizado pela ausência dos linfócitos T com ou ausência/disfunção dos linfócitos B com algumas formas da doença apresentando também comprometimento das células *Natural Killer* (NK)¹. A apresentação clínica dos pacientes com SCID é variável. No geral, os pacientes são assintomáticos ao nascimento, mas evoluem com quadros de infecções graves e, muitas vezes, ganho pômdero-estatural comprometido nos primeiros meses de vida. Quando os pacientes não são precocemente diagnosticados e tratados, a mortalidade descrita é de aproximadamente 100% entre o primeiro e o segundo ano de vida^{2,3}.

A doença foi relatada pela primeira vez em 1950 por pesquisadores suíços com a descrição de crianças que apresentavam uma linfopenia severa e evoluíam para óbito nos primeiros anos de vida devido a quadros infecciosos graves³. Em revisões subsequentes, foi visto que a linfopenia absoluta com valores <2.500 linfócitos/mm³ de sangue no 1º ano de vida é frequente em paciente com diagnóstico de SCID^{4,5}. Com o auxílio da citometria de fluxo foi possível fenotipar os linfócitos dos pacientes e classificá-los em quatro fenótipos distintos: ausência de linfócitos T e B (T-B-NK+), ausência de linfócitos T, B e células NK (T-B-NK-), ausência de linfócito T e células NK (T-B+NK-) e ausência apenas de linfócitos T (T-B+NK+)^{2,3}.

A partir de 2010, os Estados Unidos⁶⁻⁸ implementaram a triagem neonatal (TN) para SCID de forma universal por meio da quantificação dos TREC (círculos de excisão dos receptores de células T)^{8,15}. Nos anos seguintes, outros países como Israel⁹, Alemanha¹⁰, Taiwan¹¹, Nova Zelândia¹², Singapura¹³ e algumas regiões da Espanha (Catalunha)¹⁴, Suíça, Noruega, Suécia, Islândia, também oficializaram seus programas TN para SCID. Os TREC são sequências de DNA excisadas após o rearranjo de receptor de células T (*T cell receptor* – TCR) α e β , durante a sua maturação, refletindo diretamente a produção tímica de células T jovens^{7,16}. O número de cópias de TREC é determinado a partir de manchas de sangue seco em papel filtro onde é realizada a quantificação por reação em cadeia de polimerase em tempo real (RT-qPCR)¹⁷.

Após quatro anos da implementação da TN nos Estados Unidos, em 2014, foi descrito um aumento considerável na incidência de SCID de cerca de 1:100.000 nascidos^{18,19} vivos para 1:58.000^{7,16}. A incidência de SCID com herança autossômica recessiva pode apresentar-se ainda mais elevada em culturas nas quais o casamento consanguíneo é comum, como demonstrado em Israel⁹ e em um estudo piloto de TN na Arábia Saudita que encontrou uma incidência de 1:2.906 nascidos vivos²⁰. No Brasil, alguns programas pilotos de TN para SCID foram inicialmente desenvolvidos na cidade de São Paulo em 2016²¹ e 2017²². Em 2021, a cidade implementou oficialmente a TN e foram identificados cinco pacientes com SCID em 80.000 recém-nascidos triados²³. Nos anos de 2020-2021, no estado de Minas Gerais, em um programa piloto desenvolvido pelo Núcleo de Ações e Pesquisa em Apoio Diagnóstico da Faculdade de Medicina da UFMG (NUPAD/FM-UFMG), foram triadas cerca de 202.772 crianças e encontrada uma prevalência estimada de SCID de 1:33.795, acima da média mundial estabelecida^{7,16}. Nesse contexto, em 26 de maio de 2021 foi sancionada e publicada no Diário Oficial da União a lei Nº 14.154 que regulamenta a implementação da TN ampliada em todo território nacional, que inclui a triagem para SCID. A implementação da norma deverá ocorrer de forma escalonada, em um prazo regulamentado pelo Ministério da Saúde. Em janeiro de 2024 a TN para SCID foi implementada universalmente pelo SUS (Sistema Único de Saúde) no estado de Minas Gerais.

Infelizmente, a triagem neonatal para SCID ainda não é uma realidade universal para a maioria dos países, inclusive para o Brasil. A complexidade diagnóstica com fenótipos clínicos e laboratoriais variados e uma base genética heterogênea associados a escassez de recursos financeiros, tecnológicos e de pessoal qualificado dificultam o reconhecimento e tratamento da doença. O diagnóstico de SCID, portanto, ainda permanece possível majoritariamente a partir de uma história familiar positiva ou, na maior parte dos casos, de uma história clínica compatível com infecções graves, diarreia persistente e/ou comprometimento importante do ganho pômbero-estatural, o que contribui para a manutenção de uma elevada taxa de mortalidade da doença nos primeiros anos de vida^{5,24-28}

O transplante de células tronco hematopoiéticas (TCTH) é o tratamento curativo para SCID mais utilizado em todo o mundo e o único tratamento atualmente disponível no Brasil. Em alguns países desenvolvidos, a terapia gênica para defeitos específicos e a reposição enzimática para defeitos em ADA (adenosina desaminase) também podem ser opções terapêuticas para esses pacientes^{29,30}. Foi demonstrado em estudos recentes que a idade > 3,5 meses no momento do TCTH principalmente quando associada a infecção ativa relacionam-se a uma menor sobrevida após o procedimento^{6,31}. Portanto, quanto mais precoce o TCTH for realizado, menor a chance de os pacientes desenvolverem infecções graves e, principalmente, menor a chance da presença de infecções ativas no momento do

TCTH, contribuindo para a redução da morbimortalidade da doença e para um melhor prognóstico desses pacientes.

Existem muitos trabalhos publicados com descrição detalhada de grandes coortes que avaliam a sobrevida de pacientes com SCID, porém a maioria de países desenvolvidos^{6,32-37}. Poucas são as descrições encontradas de países em desenvolvimento^{5,24-28}. No Brasil, poucos estudos foram conduzidos abordando detalhadamente o perfil clínico, fenotípico, genotípico e a sobrevida dos pacientes com diagnóstico de SCID, sendo encontrado apenas dois estudos nas plataformas pesquisadas (periódicos CAPES e PubMed)^{23,26}. O objetivo deste trabalho é descrever a classificação fenotípica e genotípica, quando disponível, dos 20 pacientes analisados; avaliar as apresentações e complicações mais comuns na clínica destes pacientes e correlacionar o diagnóstico e início precoce de profilaxias adequadas com o desfecho clínico.

Métodos

Pacientes

Foi realizado uma análise retrospectiva e prospectiva de prontuários dos pacientes com diagnóstico confirmado de SCID (incluindo SCID típico, *leaky*-SCID e Síndrome de *Omenn*) acompanhados no serviço de Imunologia do Hospital das Clínicas da Universidade Federal de Minas Gerais (HC-UFGM) nas últimas duas décadas. A pesquisa foi realizada no Ambulatório de Imunologia do HC-UFGM localizado no Centro de Treinamento e Referência em Doenças Infecto-Parasitárias, que representa uma das maiores instituições de referência para tratamento de imunodeficiências primárias no estado de Minas Gerais.

O período de coleta de dados para realização desse estudo foi de novembro de 2021 a julho de 2023. Foram encontradas descrições de 23 casos da doença nesse período, sendo 18 SCID típico, 4 *leaky*-SCID e um caso de Síndrome de *Omenn*. Dois casos de SCID típico com diagnóstico em 2004 e 2005 foram excluídos do estudo por não ser possível o acesso aos prontuários desses pacientes para análise de todas as variáveis e um caso de provável *leaky*-SCID de 2013 foi excluído por não ser possível confirmar o diagnóstico com os dados disponíveis no prontuário (Figura 1).

Investigação laboratorial

A avaliação fenotípica dos linfócitos para quantificação absoluta e relativa dos subgrupos de linfócitos (CD3+, CD4+, CD8+, CD16+/56+ (células NK) e CD19+) foi realizada por meio da imunofenotipagem de linfócitos por citometria de fluxo. A imunofenotipagem de linfócitos ampliada para diferenciação das subpopulações dos linfócitos em CD3CD4CD45RO+ (linfócito T *helper* de

memória), CD4CD45RA+ (linfócito T *helper naive*) e a pesquisa de mutação genética através do sequenciamento de nova geração também foram realizadas, sempre que disponíveis (Tabela 1). A determinação das faixas consideradas normais para a quantificação dos linfócitos foi baseada em referências para a população brasileira³⁸, de acordo com cada faixa etária. Os linfócitos foram classificados fenotipicamente como T- (CD3 < 300 células/mm³), B+ (CD19 >400 células/mm³), B^{low} (CD19 de 50 a 400 células/mm³) ou B- (CD19 <50 células/mm³) e NK+ (>100 células/mm³), NK^{low} (de 40 a 100 células/mm³) ou NK- (< 40 células/mm³) de acordo com o trabalho de Pai e seus colaboradores.³¹

Os pacientes que foram diagnosticados através da Triagem Neonatal (TN) também tiveram a dosagem do TREC realizada pelo NUPAD/FM-UFGM a partir de amostras de sangue seco em papel filtro. A análise do TREC foi realizada por meio da quantificação por reação em cadeia de polimerase em tempo real (RT-qPCR), conforme descrito previamente.¹⁷ O ponto de corte estabelecido para ser considerado “normal” foi maior ou igual a 25 cópias/μL. Os pacientes P11, P13 e P14 apesar de não terem sido diagnosticados através da TN também tiveram a dosagem de TREC realizada.

Critérios diagnósticos utilizados para classificação

O diagnóstico da maioria dos pacientes avaliados foi considerado de acordo com os critérios mínimos para o diagnóstico de SCID estabelecidos em 2009^{23,39} e resumidos abaixo:

Presença de pelo menos dois:

- Teste de HIV negativo
- Linfopenia acentuada e/ou linfopenia de células TCD3+ (com base em intervalos de referência adequados à idade para a população brasileira)
- Redução acentuada na resposta proliferativa a mitógenos < 10% do limite inferior de referência
- Diminuição acentuada da função tímica (diminuição/ausência de CD3+CD4+CD45RA+ ou TRECs)

OU

- Análise genética demonstrando uma mutação em um gene previamente associado com a SCID
- Análise genética demonstrando uma mesma mutação em um outro membro da família com SCID confirmado.

Em 2014, e mais recentemente em 2022, os critérios para o diagnóstico de SCID foram atualizados pelo “Primary Immune Deficiency Treatment Consortium” (PIDTC)^{40,41} e seguem resumidos abaixo.

Utilizamos essa nova atualização para classificar os pacientes nos 3 grupos distintos: SCID típico, *leaky*-SCID e Síndrome de *Omenn*. Esses novos critérios não foram utilizados para confirmação diagnóstica, pois todos os pacientes dessa série histórica foram diagnosticados anteriormente à essa publicação.

Tabela 1 - PIDTC 2022. Definições para SCID típico, *leaky*-SCID e Síndrome de *Omenn*

Subtipo de SCID	Critérios diagnósticos	Critério 1	Critério 2	Critério 3	Critério 4
SCID típico	Critérios 1 + 2 OU critérios 1 + 3 OU Critério 4	Células T muito baixas ($<0,05 \times 10^3/\text{mm}^3$)	Mutação genética patogênica	Nenhuma explicação alternativa para a baixa contagem de células T E/OU : TREC indetectável ou baixo OU $<20\%$ de CD4+ com marcadores de superfície <i>naive</i> (CD3/CD4/CD45RA)	Presença de enxerto materno por via transplacentária
Leaky-SCID	Critérios 1 + 2 + 4 OU Critério 1 + 3 + 4	<u>Dois ou mais de:</u> - Células T baixas ($0,05-1,0 \times 10^3/\text{mm}^3$) - Células T oligoclonais - TRECs anormais OU $<20\%$ das células T CD4+ são <i>naive</i> (CD3/CD4/CD45RA)	Mutação genética patogênica	Redução da resposta proliferativa à PHA $< 50\%$	Não possui: - Outro subtipo de SCID - CID com genótipo conhecido - Distúrbio tímico - Outro distúrbio com baixo número de células T
Síndrome de <i>Omenn</i>	Todos os 4 critérios	$>80\%$ das células TCD4+ possuem fenótipo de memória CD45RO+	Mutação genética patogênica	Rash cutâneo generalizado e ausência de enxerto materno transplacentário	<u>Dois ou mais de:</u> - Eosinofilia $> 0,8 \times 10^3/\text{mm}^3$ - IgE elevada - TRECs alterados - Linfadenopatia - Hepato e/ou esplenomegalia - Células T oligoclonais

PHA: Fitoemglutina

Análise estatística

Foi realizada uma análise descritiva da caracterização dos pacientes. As variáveis demográficas, relacionadas à doença e ao transplante foram descritas com o uso de frequências para variáveis categóricas e medianas e intervalos interquartílicos para variáveis quantitativas. As variáveis foram avaliadas quanto a normalidade pelo teste Shapiro-Wilk e detectada distribuição não-Normal. Para comparação de proporções foi utilizado o Teste Exato de Fisher e para comparação de medianas o teste de Mann-Whitney. As probabilidades de sobrevivida foram estimadas usando o método Kaplan-Meier. As diferenças com $p \leq 0,05$ foram consideradas significativas. O software utilizado para as análises foi o SPSS versão 25.0.

Considerações éticas

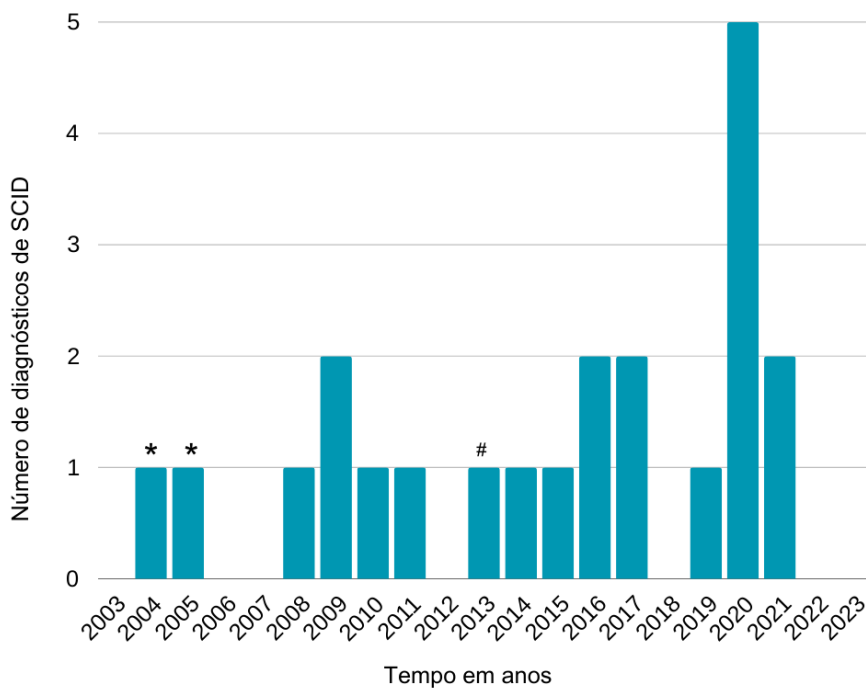
Estudo aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Universidade Federal de Minas Gerais (registro CAAE – 54609321.2.0000.5149).

Resultados

Perfil demográfico

Vinte pacientes com diagnóstico confirmado de SCID foram incluídos para análise dos dados, sendo dezesseis SCID típico, três *leaky*-SCID e um Síndrome de *Omenn*. Foi observado um maior número de diagnósticos nos anos de 2020-2021; n=7, coincidindo com a vigência do programa piloto do NUPAD/FM-UFG de TN para SCID com dosagem dos TREC no teste do pezinho, sendo 6 desses 7 pacientes provenientes do programa (Tabela 3) (Figura 1). Nos anos de 2022 e 2023, após o término do programa, não houve registro de novos diagnósticos.

Figura 1 – Número de diagnósticos de SCID por ano nos últimos 20 anos.



*pacientes com fenótipo clínico de SCID clássico, mas sem prontuário disponível para análise dos dados

#paciente com fenótipo clínico de *leaky*-SCID, mas sem dados suficientes para confirmar o diagnóstico

A proporção entre sexo masculino e sexo feminino encontrada foi de 4:1. Apenas sete pacientes foram diagnosticados antes de completar 3,5 meses de vida. Desses sete, seis foram encaminhados ao serviço provenientes da TN para SCID e um devido a história familiar de 2 irmãos do sexo masculino

falecidos um aos 2 anos e 6 meses e outro aos 4 meses devido a sepse. A mediana da idade geral ao diagnóstico foi de 164 dias (IQR: 47-233), sendo que a maior idade encontrada foi de 633 dias em uma criança diagnosticada como *leaky*-SCID durante investigação de quadro de otites de repetição e BCGíte e a menor idade foi de 18 dias em um paciente proveniente da TN. A mediana de idade do diagnóstico entre os pacientes provenientes da TN ou devido a história familiar positiva para SCID foi de 41 dias (IQR: 28-47; variando de 18 a 50 dias), contrastando com a mediana de idade daqueles pacientes diagnosticados por história clínica de 190 dias (IQR: 175-349; variando de 125 a 633 dias) ($p < 0,001$). (Tabela 2)

Tabela 2 – Sexo e idade ao diagnóstico dos pacientes provenientes da triagem neonatal/história familiar positiva ou devido a história clínica.

	Total (n=20)	Diagnóstico por TN ou HF+ (n=7)	Diagnóstico por clínica (n=13)	Valor-p
Sexo Masculino	16 (80%)	5 (83,3%)	11 (78,5%)	$>0,999^f$
Sexo Feminino	4 (20%)	1 (16,7%)	3 (21,4%)	
Mediana da idade ao diagnóstico, dias (IQR)	164 (IQR: 47-233)	41 (IQR: 28-47)	190 (IQR: 175-349)	$< 0,001^{mw}$

TN: Triagem neonatal; HF+: História Familiar positiva
IQR (intervalo interquartil); f: Teste Exato de Fisher; mw: Teste de Mann-Whitney

A consanguinidade estava presente em mais da metade das famílias avaliadas que tinham esse dado disponível (8 de 15 pacientes). História de mortes precoces na família foram encontradas em 9 de 18 pacientes (50%) com o dado disponível, sendo que apenas uma família (P2) havia sido orientada com aconselhamento genético para não vacinação com vacinas vivas atenuadas e para a necessidade de investigação precoce de imunodeficiência primária nos próximos filhos (Tabela 1).

Vacinação

Todos os pacientes receberam vacina BCG ao nascimento, com exceção do paciente P2, devido à história familiar positiva, como já descrito. Dezoito dos vinte pacientes apresentavam registro clínico em prontuário da presença ou ausência de alterações secundárias a vacinação. Oito destes dezoito pacientes (44,4%) tiveram algum tipo de complicação relacionada a vacina BCG, sendo 5 (62,5%) com reação loco-regional (BCGíte) e 3 (37,5%) com doença disseminada (BCGose). Os seis pacientes provenientes do programa de triagem neonatal iniciaram profilaxia com Rifampicina e Isoniazida ao diagnóstico e apenas um paciente apresentou reação loco-regional, tratado com esquema quádruplo (Rifampicina, Isoniazida, Etambutol e Claritromicina), sem complicações. Pacientes com diagnósticos

mais tardios haviam também recebido outras vacinas de agentes vivos como rotavírus e febre amarela, conforme calendário vacinal estabelecido pelo Programa Nacional de Imunizações (PNI). Um paciente (P14) apresentou quadro grave de encefalite por Febre Amarela após a vacinação contra a doença.

Perfil laboratorial, fenotípico e genotípico

Quinze de dezenove pacientes (78%) apresentavam grave linfopenia absoluta no hemograma com linfócitos < 2.500 células/ μL de sangue no momento do diagnóstico. Um paciente não havia registro do valor absoluto de linfócito no prontuário. Quatro pacientes apresentavam linfócitos > 2.500 células/ μL , mas três desses ainda eram menores que 3.720 células/ μL , considerada a média normal para crianças brasileiras menores de 1 ano de vida.³⁸ Apenas 1 paciente tinha a contagem de linfócitos absoluta > 3.720 células/ μL (Figura 2). Seis pacientes de dezenove (31,5%) apresentavam hipogamaglobulinemia associada à linfopenia ao diagnóstico e um paciente não havia registro do valor de imunoglobulina G (IgG) no prontuário. Dos 9 pacientes que realizaram a dosagem do TREC, 8 apresentaram valores indetectáveis e um paciente apresentou resultado de 2,3 cópias/ μL de sangue periférico.

O fenótipo mais prevalente foi T-B+NK+ com 7 pacientes (35%), seguido de T-B^{low}NK+ com 4 pacientes (20%), T-B+NK- com 3 pacientes (15%), T-B-NK+ com 2 pacientes (10%) e T-B^{low}NK- com 1 paciente (5%). Em três pacientes (15%) não foram realizadas as contagens de CD19+ e NK+ pela indisponibilidade no serviço e gravidade do quadro ao diagnóstico impossibilitando a realização em um segundo momento (Figura 3).

A análise genética pelo sequenciamento de nova geração evidenciou mutações em hemizigose no gene IL2RG (4 pacientes), em homozigose em RAG1 (2), CD3 δ (2), IL7R (1), em heterozigose composta ADA (1) e PNP (1) e em heterozigose simples em JAK3 (1), LIG4 (1), RMRP (1) descritos na Tabela 1. Um paciente não apresentou mutação no painel genético de 17 genes para SCID disponível no serviço no momento do diagnóstico (IL2RG, JAK3, ORAI1, GATA2, RAG1, RAG2, LCK, ADA, PNP, CD3D, CD3G, CD3Z, CD3E, IL7R, LIG4, DCLRE1C, NHEJ1) e 5 pacientes não foram submetidos a análise genética por impossibilidade de realização do exame (Tabela 3).

Figura 2 – Número de pacientes de acordo com a contagem absoluta de linfócitos no sangue periférico

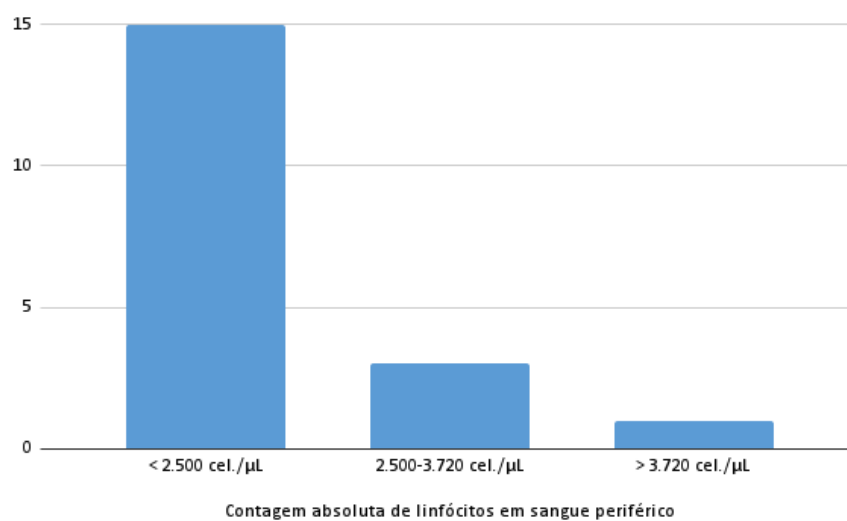


Figura 3 – Distribuição da população estudada de acordo com seu fenótipo em porcentagem

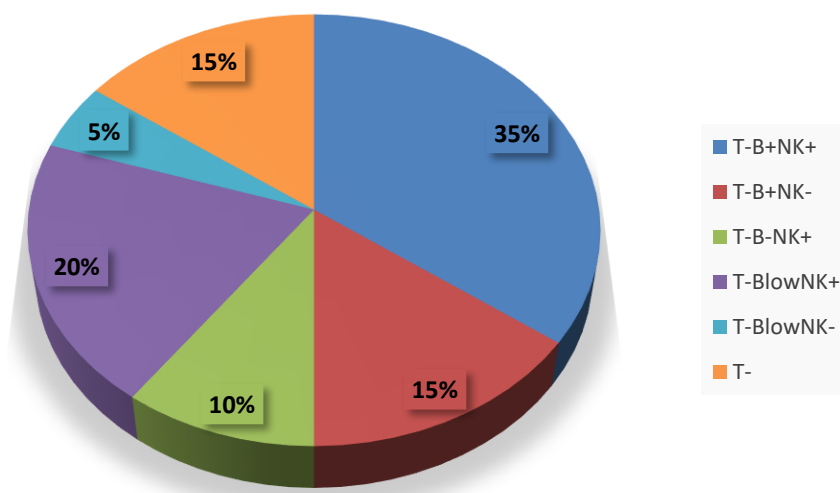


Tabela 3 – Perfil demográfico, laboratorial, fenotípico e genotípico da população em estudo

Paciente	Sexo	Ano do diagnóstico	Idade ao diagnóstico (dias)	História familiar	Linfócito absoluto (cel./ μ L)	Linfócito CD3+ (cel./ μ L)	Linfócito CD4+ (cel./ μ L)	Linfócito CD4/45RA+ (cel./ μ L)	Linfócito CD3/4/45RO+ (cel./ μ L)	Linfócito CD19+ (cel./ μ L)	Células NK (cel./ μ L)	Fenótipo	Genótipo	TREC (cópias/ μ L)	Diagnóstico
P 1	F	2008	153	SIM	-	5396	5039	-	-	858	-	T-B+NK+*	CD3 δ	NR	SCID
P 2	M	2008	433	SIM	1630	175	115	-	-	462	2891	T-B+NK+	-	NR	L- SCID
P 3	M	2009	183	SIM	1964	15		-	-			T-	IL2RG	NR	SCID
P 4	F	2010	184	SIM	2140	0	0	-	-	2630	869	T-B+NK+	CD3 δ	NR	SCID
P 5	M	2011	31	NÃO	3260	7	4	-	-	3073	267	T-B+NK+	IL2RG	NR	SCID
P 6	M	2013	140	-	4750	3017	2093	9	1982	598	1179	T-B-NK+*	-	NR	SO
P 7	M	2014	125	SIM	3.135	933	264	25	457	1667	438	T-B+NK+*	-	NR	SCID
P 8	M	2015	232	NÃO	3180	2350	116	5	116	335	296	T-B ^{low} NK+*	RAG1	NR	SCID
P 9	M	2016	190	NÃO	290	6	5	-	-	373	0	T-B ^{low} NK-	-	NR	SCID
P 10	M	2016	444	NÃO	710	95	86	9	89	392	188	T-B ^{low} NK+	-	NR	SCID
P 11	M	2017	633	-	1470	239	197	128	67	266	923	T-B ^{low} NK+	2 em ADA	indetectável	L-SCID
P 12	M	2017	175	SIM	1120	6	1	3	2	1108	4	T-B+NK-	JAK3	NR	SCID
P 13	M	2019	237	SIM	240	45	23	-	-	-	-	T-	sem mutação ¹	indetectável	SCID
P 14	F	2020	349	NÃO	140	51	40	-	-	-	-	T-	LIG4	indetectável	SCID
P 15 (TN)	M	2020	47	NÃO	779	49	37	-	-	31	503	T-B-NK+	RAG1	indetectável	SCID
P 16 (TN)	F	2020	47	NÃO	1740	57	49	1,26	-	1315	359	T-B+NK+	IL7R	indetectável	SCID
P 17 (TN)	M	2020	18	SIM	1363	840	541	-	-	37	415	T-B-NK+	PNP	2,3	L- SCID
P 18 (TN)	M	2020	41	SIM	1319	147	35	-	-	1047	3	T-B+NK-	3 em IL2RG	indetectável	SCID
P 19 (TN)	M	2021	25	NÃO	1719	9	4	-	-	1596	2	T-B+NK-	IL2RG	indetectável	SCID
P 20 (TN)	M	2021	50	NÃO	680	248	149	-	-	250	163	T-B ^{low} NK-	RMRP	indetectável	SCID

L-SCID: *leaky*-SCID; SO: Síndrome de *Omenn*

(-) não há informação no prontuário

¹ sem mutação encontrada em painel de 17 genes disponível no serviço

*P6, P7 e P8 possuem imunofenotipagem de linfócitos ampliada mostrando predomínio de CD45+RO (marcador de linfócito de memória), podendo inferir que os linfócitos no sangue periférico desse paciente são devido a possível expansão clonal. P1 apesar de não possuir uma imunofenotipagem ampliada confirmatória, é prima de primeiro grau do P4 e possuem mesma mutação genética em homozigose relacionada com SCID, além de clínica compatível.

NR: Não realizado

TN – Paciente proveniente do programa piloto de Triagem Neonatal

Caracterização clínica dos pacientes e desfecho final

Os pacientes foram divididos em 2 grupos: com diagnóstico antes de 3,5 meses de vida e com diagnóstico após os 3,5 meses de vida para avaliação do impacto do diagnóstico precoce no desfecho final da doença. Foi considerado o marco de 3,5 meses de idade baseado nos dados da literatura que apontam melhor desfecho naqueles pacientes que são submetidos ao TCTH até essa idade.^{6,42,43} Também foi considerada a idade para a avaliação se o status da infecção antes do TCTH nas diferentes idades teria um impacto direto a sobrevida desses pacientes após o transplante de medula óssea.

Sete pacientes foram diagnosticados mais precocemente, até 3,5 meses de vida: 6 encaminhados ao serviço devido a TN alterada, sendo 5 dos 6 com quantificação de TREC indetectável (Tabela 1), e 1 por história familiar positiva. Logo após a confirmação diagnóstica com imunofenotipagem de linfócitos, em média uma semana após a primeira consulta no centro de referência, foram iniciadas as profilaxias antimicrobianas preconizadas de acordo com o Consenso Latino-Americano sobre manejo dos pacientes com SCID de 2019⁴⁴. Destes sete pacientes, apenas 1 (P16) havia sido internado antes da confirmação diagnóstica, com 30 dias de vida, devido a otite média aguda de difícil tratamento, com necessidade de antibioticoterapia venosa. Durante o acompanhamento, mesmo em uso das profilaxias adequadas, 5 de 7 pacientes (71,4%) foram internados em enfermaria para tratar intercorrências infecciosas, descritas na tabela 3, com necessidade de antibioticoterapia venosa ou intramuscular, porém todos com boa evolução, sem complicações graves. Cinco dos sete também apresentaram infecção confirmada por RT-PCR para COVID-19 com clínica de quadro gripal leve. O paciente 18 apresentou hepatite medicamentosa aos 7 meses, não sendo possível retorno das profilaxias antimicrobianas após repetidas tentativas, optado por observação rigorosa e mantida profilaxia apenas com imunoglobulina humana venosa até a realização do TCTH (Tabela 4).

Todos os pacientes desse grupo foram submetidos ao tratamento curativo com o TCTH. A mediana da idade dos pacientes no TCTH foi de 380 dias (IQR: 251-571; variando de 185 a 623 dias) e mediana do tempo entre o diagnóstico e a realização do transplante foi de 330 dias (IQR: 226-524; variando de 167 a 582 dias). (Tabela 7) O TCTH mais precoce foi realizado aos 6 meses de vida (185 dias), alogênico aparentado HLA idêntico, com o doador sendo a mãe do paciente, e o mais tardio aos 1 ano e 8 meses (623 dias), alogênico aparentado HLA-haploidêntico, com o doador sendo o pai do paciente. Um paciente (P19) apresentava significativa dificuldade de ganho ponderal desde o nascimento e já havia sido internado em duas ocasiões previamente, aos 6 meses devido a infecção por COVID-19 e aos 7 meses para tratamento de sepse de foco urinário com persistência de RT-PCR para COVID-19 positivo por mais de 2 meses. Esse paciente foi submetido ao TCTH aos 9 meses, alogênico aparentado HLA-haploidêntico com o pai como doador, mas evoluiu para óbito por complicações no

pós-TCTH imediato. Como o paciente foi submetido ao TCTH em outro serviço, não foi possível acesso aos detalhes da evolução clínica. O paciente P15 foi submetido ao TCTH com 11 meses de vida (348 dias) após tratamento de uma gastroenterite aguda por CMV e obteve sucesso no procedimento. No entanto, um ano após o transplante apresentou infecção aguda das vias aéreas, sem agente definido, evoluindo com insuficiência respiratória e óbito com 1 ano e 11 meses. Portanto, neste grupo de pacientes com diagnóstico precoce, 5 de 7 pacientes (71,4%) obtiveram sucesso no TCTH e estão vivos e bem todos com mais de 3 anos de seguimento (Tabela 4).

Apesar de nenhum paciente ter realizado o transplante antes de 3,5 meses de vida, observamos que os 2 pacientes que não apresentaram quadros infecciosos antes do procedimento evoluíram bem e ambos estão vivos com mais de 3 anos de idade. Já entre os 5 pacientes que apresentaram quadros infecciosos previamente ao TCTH, somente três sobreviveram (60%). (Tabela 9)

Tabela 4 – Caracterização clínica dos pacientes com diagnóstico até 3,5 meses de vida e desfecho após o TCTH

Paciente	Idade ao diagnóstico	Idade na infecção	Infecção	Idade no TCTH	Tipo de doador	Desfecho
P5	31 dias	11 meses	Sepse de foco urinário	512 dias	HLA idêntico aparentado (irmão)	Vivo
P 15 (TN)	47 dias	2 meses 8 meses	Difícil cicatrização de BCG e erupção cutânea generalizada infectada Gastroenterite aguda por CMV	348 dias	Haploidêntico (pai)	Óbito
P 16 (TN)	47 dias	2 meses 18 meses	Otite média supurada e candidíase perineal não responsiva a tratamento tópico Sintomas gripais leves com RT-PCR para COVID-19 positivo.	571 dias	Haploidêntico (pai)	Vivo
P 17 (TN)	18 dias	-	-	185 dias	HLA idêntico aparentado (mãe)	Vivo
P 18 (TN)	41 dias	11 meses 12 meses 13 meses 17 meses	Sepse de foco abdominal Sepse sem foco Sinusite bacteriana aguda. Sintomas gripais leves com RT-PCR para COVID-19 positivo.	623 dias	Haploidêntico (pai)	Vivo
P 19 (TN)	25 dias	6 meses 7 meses	Sintomas gripais leves com RT-PCR para COVID-19 positivo Sepse de foco urinário com ganho ponderal inadequado. RT-PCR COVID-19 positivo.	251 dias	HLA idêntico não aparentado	Óbito
P 20 (TN)	50 dias	-	-	380 dias	HLA idêntico não aparentado	Vivo

(-) não apresentaram quadros infecciosos após o diagnóstico e estabelecimento das profilaxias indicadas.

TN – Triagem neonatal; CMV - Citomegalovírus

Treze pacientes dos vinte em estudo (65%) foram diagnosticados mais tardiamente, após os 3,5 meses de vida. Desses treze, seis (46%) apresentaram quadro de infecção muito grave ao diagnóstico, com necessidade de internação em unidade de terapia intensiva (UTI), evoluindo para o óbito ainda na primeira internação. (Tabela 5).

Tabela 5 – Caracterização clínica dos pacientes com diagnóstico a partir de 3,5 meses de vida com evolução fatal imediata

Paciente	Idade ao diagnóstico	Idade ao óbito	Infecção
P 1	5 meses	6 meses	Sepse de foco gastrointestinal + BCGíte
P 3	6 meses	9 meses	BCGose + sepse de foco pulmonar
P 9	6 meses	7 meses	BCGose + Sepse de foco pulmonar
P 10	14 meses	15 meses	Sepse de foco pulmonar
P 14	11 meses	11 meses	Encefalite por Febre Amarela (pós vacinal)

Os demais oito dos treze pacientes diagnosticados após os 3,5 meses de vida receberam o diagnóstico durante a investigação de quadros infecciosos graves, porém não imediatamente fatais. Desses oito, um paciente (P4) faleceu em um segundo quadro infeccioso grave, já em uso de profilaxias, quando aguardava por um doador compatível para o TCTH. Outro paciente (P7) descontinuou o acompanhamento no serviço após o diagnóstico, não sendo possível acessar os dados desse desfecho. Os demais seis pacientes desse grupo foram submetidos ao TCTH. A mediana da idade dos pacientes no TCTH foi de 539 dias (IQR: 400-1022; variando de 328 a 3294 dias), sem diferença significativa para o grupo de diagnóstico precoce (380 dias; $p = 0,234$). (Tabela 7) O TCTH mais precoce foi realizado aos 11 meses de vida (335 dias), alogênico aparentado HLA idêntico, com o doador sendo o pai do paciente, e o mais tardio aos 9 anos (2851 dias), alogênico aparentado HLA-haploidêntico, com o doador também sendo o pai do paciente (Tabela 6). A mediana do tempo entre o diagnóstico e a realização do transplante foi de 322,5 dias (IQR: 225-426; variando de 96 a 2851 dias), semelhante a mediana encontrada no grupo de diagnóstico precoce (330 dias; $p=0,731$) (Tabela 7).

O paciente P13, filho de pais consanguíneos e com história de falecimento do irmão aos 2 meses de vida por causa desconhecida, recebeu o diagnóstico de SCID em uma internação prolongada para tratamento de BCG disseminada. Apresentou várias sepse bacterianas e uma endocardite fúngica. Foi transferido para outro serviço para realização do transplante após estabilização do quadro, mas evoluiu para o óbito após 8 meses do procedimento, aos 2 anos e 1 mês de vida. P8 apresentou quadro de bronquiolite viral aguda grave complicada com anemia hemolítica e disfunção hepática aos 6 meses,

sendo suspeitado de SCID devido a história familiar de 2 irmãos falecidos aos 4 e 5 meses de causa indeterminada. Após confirmado diagnóstico aos 7 meses com imunofenotipagem de linfócitos estendida, foram iniciadas profilaxias e o paciente apresentou mais um episódio de pneumonia bacteriana não complicada. Foi submetido ao TCTH aos 12 meses, mas evoluiu para óbito 1 ano após o procedimento. P6, sexo masculino, apresentou aos 3 meses de vida quadro de celulite periorbitária com evolução para sepse grave e necessidade de internação em UTI, onde apresentou desidratação grave associada a infecção de foco abdominal e eritrodermia generalizada. Durante internação prolongada, recebeu a confirmação diagnóstica de SCID com fenótipo de Síndrome de Omenn. Na análise da imunofenotipagem estendida observou-se redução significativa dos linfócitos CD45RA (Tabela 3), com mais de 80% dos linfócitos CD4 com fenótipo de memória CD45RO, além de IgE > 3000 UI/mL e eosinofilia em sangue periférico. Nessa ocasião foi realizado cariótipo com banda G onde 100% das células (linfócitos) eram 46XY, sugerindo ausência de implante materno por via transplacentária. Iniciadas profilaxias adequadas, paciente ainda necessitou de 2 internações, sem complicações graves. Foi submetido ao TCTH com 1 ano e 7 meses de vida, evoluiu com doença do enxerto versus hospedeiro e complicações pulmonares graves, mantido internado após o procedimento por mais de 3 meses. Em seguimento longitudinal, criança evoluiu com carcinoma papilífero de tireoide aos 5 anos de idade com necessidade de realização de tireoidectomia total. Apresenta ainda alguns quadros de otites médias agudas e gastroenterites infecciosas, com necessidade de uso de antibioticoterapia oral, porém sem necessidade de novas internações. O paciente 2 é filho de pais consanguíneos com história de óbito de 2 irmãos do sexo masculino um aos 7 meses e o outro no período neonatal. Diagnosticado como *leaky*-SCID após quadro de reação vacinal local ou BCG aos 3 meses, pneumonia bacteriana grave com insuficiência respiratória e necessidade de internação em UTI aos 6 meses, sepse grave e anemia autoimune aos 8 e 13 meses. Submetido ao TCTH aos 9 anos de idade, apresentou doença do enxerto versus hospedeiro com internação prolongada após o procedimento. Atualmente com 15 anos, evoluindo sem intercorrências graves (Tabela 6).

Dois pacientes, (P11 e P12), apresentavam ao diagnóstico quadro de otites de repetição de difícil tratamento e BCGíte. Evoluíram sem novos quadros infecciosos após o diagnóstico e início de profilaxias adequadas. Foram submetidos ao TCTH aos 2 anos e 9 meses e 1 ano e 1 mês, respectivamente. Após o transplante, P11 evoluiu com doença do enxerto versus hospedeiro crônica com acometimento de trato gastrointestinal e apresentou quadro de uveíte infecciosa complicada com AVE isquêmico aos 3 anos de vida, com perda visual a direita. P12 segue sem complicações importantes, atualmente com 7 anos de vida (Tabela 6).

Dos 6 pacientes que foram diagnosticados com mais de 3,5 meses de vida e foram submetidos ao TCTH (P2, P6, P8, P11, P12, P13), dois faleceram após o procedimento e quatro (66%) estão vivos

até a última avaliação, com uma mediana de tempo de acompanhamento de 9 anos (variando de 7 anos e 6 meses a 16 anos) (Tabela 6).

Tabela 6 – Caracterização clínica dos pacientes com diagnóstico a partir de 3,5 meses de vida (não imediatamente fatais) e desfecho após o TCTH.

Paciente	Idade ao diagnóstico	Idade da infecção	Infecção	Idade TCTH	Tipo de doador	Desfecho
P 2	14 meses	3 meses 6 meses 8 meses 13 meses 27 meses 35 meses 69 meses	BCGíte Pneumonia bacteriana com insuficiência respiratória aguda Sepse sem foco Anemia autoimune Anemia autoimune Abscessos perianais Diarreia crônica e desnutrição grave	108 meses	Haploidêntico (pai)	Vivo
P 4	6 meses	6 meses 11 meses	Pneumonia bacteriana evoluindo para insuficiência respiratória + BCGíte Sepse sem foco	Não realizado		Óbito
P 6	5 meses	3 meses 5 meses	Celulite periorbitária complicada com sepse Gastroenterite infecciosa com desidratação grave	19 meses	Haploidêntico (pai)	Vivo
P 7	4 meses	4 meses	Insuficiência respiratória aguda	-	-	-
P 8	7 meses	6 meses	Bronquiolite viral aguda complicada com anemia hemolítica autoimune e disfunção hepática	12 meses	HLA idêntico aparentado (pai)	Óbito
P 11	21 meses	4 meses 6 meses	Otites de repetição BCGíte	33 meses	HLA não idêntico não aparentado	Vivo
P 12	4 meses	3 meses 11 meses	BCGíte Otite média aguda	13 meses	HLA idêntico aparentado (irmão)	Vivo
P 13	7 meses	5 meses 7 meses	Sepse de foco urinário e dificuldade de ganho ponderal BCGose + endocardite fúngica	17 meses	-	Óbito

(-) dados não disponíveis em prontuário

Tabela 7 – Relação do intervalo de tempo entre o diagnóstico e o TCTH para os pacientes com diagnóstico precoce e tardio.

	Total de pacientes transplantados (n=13)	Diagnóstico < 3,5 meses de vida (n=7)	Diagnóstico >3,5 meses de vida (n=6)	Valor-p^{mw}
Mediana da idade no TCTH, dias (IQR)	512 (IQR: 348-571)	380 (IQR: 251-571)	539 (IQR: 400-1022)	0,234
Mediana do intervalo de tempo entre o diagnóstico e o TCTH, dias (IQR)	330 (IQR: 226-481)	330 (IQR: 226-524)	322,5 (IQR: 225-426)	0,731

TCTH: Transplante de células tronco hematopoiéticas; IQR: intervalo interquartilico; mw: Teste de Mann-Whitney

Desfecho clínico

A porcentagem de sobreviventes geral da população do estudo foi de 47,3% (9 de 19 pacientes, excluindo um paciente que perdeu seguimento) e a porcentagem de sobreviventes após o TCTH foi de 69,2% (9 de 13 pacientes), com uma mediana de tempo de seguimento de 7 anos (variando de 3 a 15 anos). Como nessa coorte não há nenhum paciente que tenha realizado o TCTH antes de 3,5 meses de vida para avaliarmos o impacto direto do transplante precoce na sobrevida, avaliamos o impacto do diagnóstico precoce (antes de 3,5 meses de vida) na sobrevida.

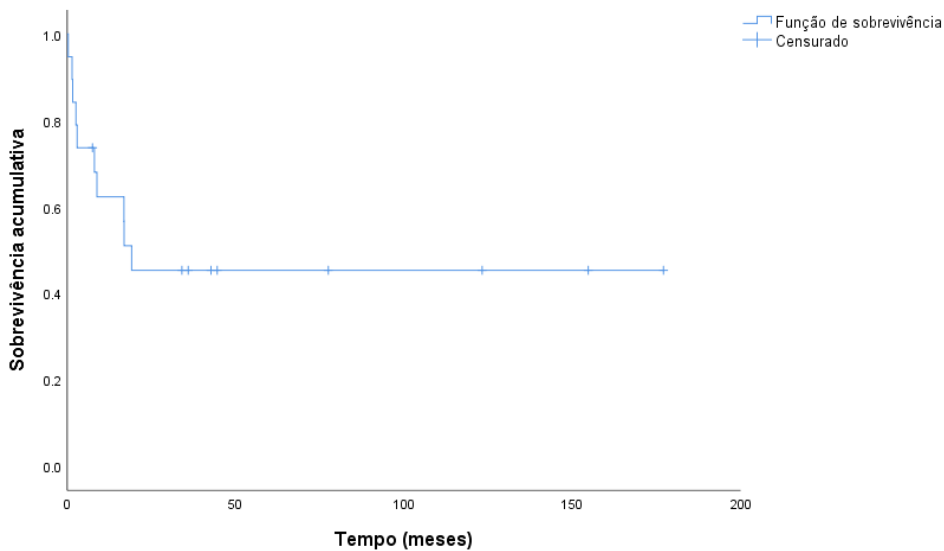
A taxa de sobrevida geral dessa população em 2 anos foi de 45,3% (IC 95% 22,3-68,2%) (Figura 4). Ao compararmos a taxa de sobrevida em 2 anos entre o grupo com diagnóstico antes dos 3,5 meses de vida, 71,4% (IC 95% 37,8-100%) e após os 3,5 meses de vida 29,2% (IC 95% 1,9-56,4%) encontramos uma tendência de diferença estatística significativa entre os 2 grupos ($p=0,053$), mostrando que o diagnóstico precoce pode impactar diretamente a sobrevida dos pacientes com SCID (Figura 5).

A porcentagem de sobreviventes geral dos pacientes que tiveram a oportunidade de chegar ao TCTH foi de 69,2% (9 de 13 pacientes). Ao comparar a taxa de sobrevida em 2 anos desses pacientes, observamos taxas muito semelhantes entre os dois grupos, 71,4% (IC 95% 37,8-100%) para os pacientes do grupo de diagnóstico precoce vs. 60% (IC 95% 17-100%) para os pacientes do grupo de diagnóstico tardio ($p=0,774$), podendo inferir que apenas o diagnóstico precoce, de forma isolada, parece não impactar diretamente a sobrevida após o TCTH (Figura 6).

Ao avaliar a influência da presença de infecções prévias ao TCTH no desfecho clínico, observamos uma grande diferença na porcentagem de sobreviventes entre os pacientes que transplantaram sem infecção prévia e aqueles que transplantaram após a vigência de quadros infecciosos. Nos pacientes que não apresentaram infecção antes do TCTH encontramos uma

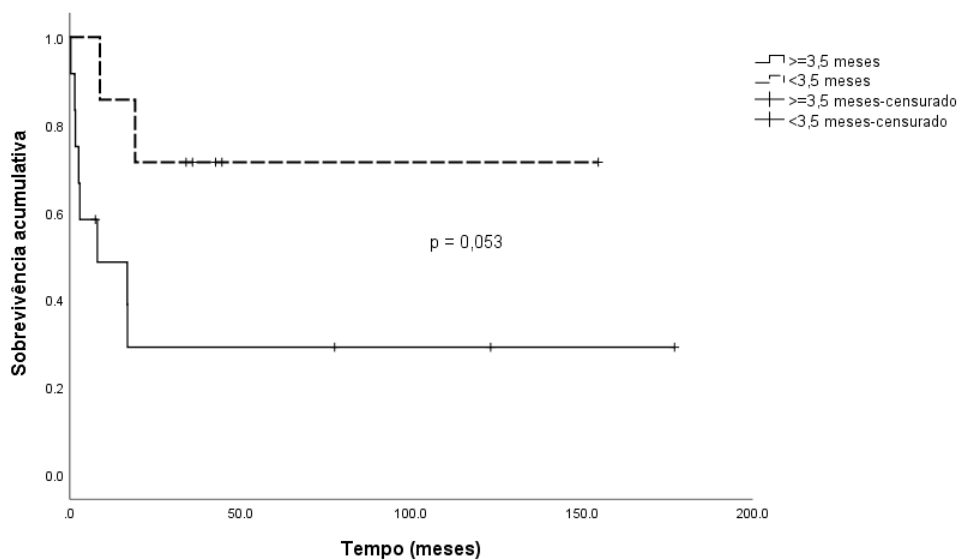
porcentagem de 100% de sobreviventes (2 de 2 pacientes), já naqueles que apresentaram algum quadro infeccioso antes do TCTH, encontramos uma porcentagem de sobreviventes de 60% no grupo de diagnóstico precoce e 66,6% no grupo de diagnóstico tardio. Entretanto, não foi possível realizar uma comparação estatística devido ao n pequeno em cada grupo e pelo fato de o grupo de $\geq 3,5$ meses / sem infecção não possuir representantes.

Figura 4 – Sobrevida geral da população estudada



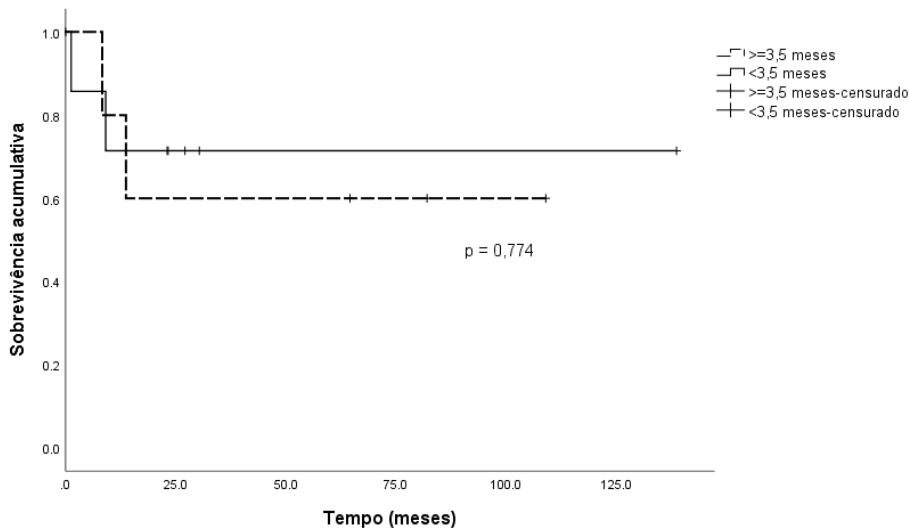
Curva de Kaplan-Meier, teste de Log-rank

Figura 5 – Comparação da sobrevida geral nos pacientes com diagnóstico precoce e tardio



Curva de Kaplan-Meier, teste de Log-rank

Figura 6 – Comparação da sobrevida após o TCTH nos pacientes com diagnóstico precoce e tardio



Curva de Kaplan-Meier, teste de Log-rank

Tabela 8 – Influência da presença de infecção prévia na porcentagem de sobreviventes após o TCTH

Variáveis	N (nº de pacientes)	Taxa de sobrevida
< 3,5 meses / sem infecção	2	2 de 2 (100%)
< 3,5 meses / com infecção prévia	5	3 de 5 (60%)
≥ 3,5 meses / sem infecção	0	-
≥ 3,5 meses / com infecção prévia	6	4 de 6 (66,6%)

Discussão:

Houve um aumento considerável no número de diagnósticos de SCID nos anos de 2020 e 2021 no estado de Minas Gerais, coincidindo com a vigência do programa piloto de triagem neonatal. Considerando a incidência estimada de SCID encontrada a partir desse programa piloto de 0,29 casos para cada 10.000 nascidos vivos (1:33.795) e uma média de 250.000 nascidos vivos por ano no estado, eram esperados cerca de 145 pacientes diagnosticados nas últimas duas décadas. Como apenas 20 pacientes foram documentados nesse centro de referência, pode-se inferir que, apesar de alguns pacientes poderem ter sido diagnosticados e acompanhados em outros centros, cerca de 80% dos casos ocorreram sem diagnóstico e acompanhamento adequados. Por se tratar de uma doença considerada rara, poucos profissionais de saúde a reconhecem somente pela apresentação clínica, o que retarda ou, muitas vezes, impede que o diagnóstico correto seja feito.

A maioria dos pacientes dessa coorte foram diagnosticados a partir da história familiar e/ou suspeição clínica (14 de 20 pacientes). A mediana geral da idade ao diagnóstico foi de 164 dias (5,4

meses), menor que nos 2 últimos trabalhos brasileiros que encontraram uma mediana de 6,5 meses^{23,26} e próximas àquelas encontradas na Turquia, Índia e Japão^{15,34,45}. Porém, ao desconsiderar os pacientes diagnosticados pela triagem neonatal, a mediana sobe para 190 dias (6,3 meses) se aproximando mais da mediana nacional e mostrando a influência da triagem neonatal no diagnóstico precoce desses pacientes.

No Brasil, a vacinação com BCG é obrigatória pela elevada incidência de tuberculose no país, com mais de 78 mil novos casos por ano, segundo o Ministério da Saúde. Ela é administrada nos primeiros 5 dias de vida para bebês a termo e para os bebês prematuros é indicada quando alcançam mais de 2Kg de peso. Dos 20 pacientes do estudo, 19 receberam a vacina ao nascimento e somente um paciente não recebeu devido à história familiar prévia positiva para SCID. Foram descritas complicações relacionadas à vacina em 40% dos pacientes, sendo a maior parte de reações loco-regionais. Ao se comparar os achados com outros estudos brasileiros prévios, observamos que essa taxa é mais próxima da encontrada no estudo conduzido por Barreiros e colaboradores²³ de 28,9%, também com predominância de reações loco-regionais. Já no estudo de Mazzucchelli e colaboradores²⁶ encontrou-se uma taxa de 65% de complicações relacionadas a vacina, sendo 48,3% de reações disseminadas. Essa elevada taxa poderia estar relacionada ao período da coleta dos dados (2009-2011) quando o conhecimento sobre a doença ainda era muito escasso. Entre os seis pacientes diagnosticados pela triagem neonatal e que iniciaram profilaxia precoce com Rifampicina e Isoniazida, apenas um paciente apresentou BCGíte, que foi tratada com esquema quádruplo (Rifampicina, Isoniazida, Etambutol e Claritromicina) e não evoluiu com complicações. O trabalho de Marciano e colaboradores⁴⁶, que avaliou as complicações da vacinação com BCG em pacientes com SCID de 28 centros em 17 países, também encontrou uma baixa incidência de complicações relacionadas a vacina nos pacientes que receberam terapia antimicobacteriana enquanto assintomáticos (apenas 2 dos 78 pacientes) e nenhuma morte causada por complicações associadas ao BCG ocorreu neste grupo. Um estudo desenvolvido em Singapura, onde a tuberculose também é endêmica e a triagem neonatal já foi implementada em vigência da vacinação com BCG nos primeiros dias de vida, demonstrou que pacientes triados com linfopenia de células T transitória (idiopática ou secundária) e sem imunodeficiência primária subjacente foram capazes de tolerar a vacinação com BCG¹³. Porém, no período analisado de 1 ano, não houve nenhum diagnóstico confirmado de SCID nesse estudo. Apenas com esses dados ainda não é possível assegurar que, com a implementação da triagem neonatal em vigência da vacinação mandatória com BCG nos primeiros dias de vida, a incidência de complicações relacionadas a vacina se manterá baixa devido ao início precoce dos tuberculostáticos profiláticos nos bebês assintomáticos. Também não é possível prever a frequência de efeitos adversos dessas medicações iniciadas em idade tão precoce. Mais estudos deverão ser desenvolvidos para avaliar a

segurança de se manter a vacinação com BCG ao nascimento em vigência da triagem neonatal para SCID em todos os países.

A porcentagem de sobreviventes geral dessa população foi de 47,3%, semelhante ao encontrado em outros trabalhos brasileiros como o de Barreiros e colaboradores²³, de 51,1% e de Mazzucchelli e colaboradores²⁶ de 50%. Observamos uma diferença significativa na sobrevida geral em 2 anos entre os pacientes diagnosticados com menos de 3,5 meses de vida para aqueles com diagnóstico após essa idade ($p = 0,053$), corroborando a importância do diagnóstico precoce para a sobrevida desses pacientes. Para aqueles pacientes que foram submetidos ao TCTH, observamos que a mediana do intervalo de tempo entre o diagnóstico e o TCTH foi de aproximadamente 11 meses tanto no grupo com diagnóstico precoce quanto no grupo com diagnóstico tardio. Muitos trabalhos de países desenvolvidos já demonstraram os melhores desfechos nos pacientes que transplantaram antes dos 3,5 meses de idade e sem história de infecções prévias com uma média de sobrevida de 85-96%.^{6,31,32,34,36,42,43,47,48} Em nosso estudo, apesar de os pacientes provenientes do programa piloto de TN ou com história familiar positiva para SCID terem recebido o diagnóstico com uma mediana de 41 dias, nenhum paciente conseguiu chegar ao tratamento curativo antes de 3,5 meses de vida. O transplante mais precoce realizado aconteceu aos 6 meses, o que poderia explicar, em parte, não termos encontrado diferença estatística com relação ao desfecho de sobrevida após o transplante entre os grupos de diagnóstico precoce e de diagnóstico tardio. Observamos na literatura que, para aqueles pacientes que foram transplantados nas mesmas condições encontradas em nossa população, ou seja, transplantes tardios e/ou após quadros infecciosos, as taxas de sobrevida variaram de 50-69%^{31,34,36,43,49}. Esses valores estão de acordo com os encontrados em nossa população, de 69,2%, que também se assemelham aos valores encontrados nos mais recentes trabalhos brasileiros, 70% e 68%^{23,50} e aos de outros países em desenvolvimento como o Irã⁵ e a Turquia⁴⁵. A realização do diagnóstico precoce a partir da implementação da triagem neonatal possibilitará que mais crianças sejam adequadamente conduzidas por especialistas até a realização do tratamento curativo com TCTH, prevenindo-se o desenvolvimento de infecções graves e reduzindo a mortalidade geral da doença. Porém percebemos que, mais do que apenas realizar o diagnóstico precoce, encurtar o tempo entre o diagnóstico e a realização do tratamento curativo é crucial para melhorar a sobrevida desses pacientes após o TCTH.

No Brasil, apesar de o conhecimento da doença ter se ampliado nos últimos anos com o início da implementação da triagem neonatal em alguns estados brasileiros, ainda dispomos de uma escassez de recursos humanos e financeiros para o diagnóstico definitivo e acompanhamento desses pacientes. Além disso, poucos centros transplantadores em nosso país possuem recursos e tecnologia para oferecer o melhor tratamento para todos os pacientes ainda dentro de um “cenário ideal” de idade precoce e livre de infecções. Portanto, para melhorarmos as nossas taxas de sobrevida é preciso que

além do financiamento para o diagnóstico precoce de SCID pela triagem neonatal, também haja um investimento financeiro para equipar os centros transplantadores com profissionais capacitados, tecnologia e suprimentos necessários para oferecer o tratamento no tempo ideal e com as melhores condições para todos os pacientes.

Limitações

Uma limitação desse estudo é que se trata de estudo observacional com a maioria dos pacientes avaliada retrospectivamente. Porém essa limitação foi reduzida com a utilização de prontuário médicos que apresentam uma manutenção de padronização no registro das informações durante as duas décadas avaliadas.

Outra limitação desse estudo é que por se tratar de uma doença rara, o número de pacientes analisados é pequeno, com apenas 20 diagnósticos nas duas últimas décadas. Esse fato inviabiliza que seja conduzido um estudo somente com o componente prospectivo em um período curto de tempo. Além disso, esse número pequeno de pacientes também pode interferir na análise estatística, como no caso da avaliação do impacto do diagnóstico precoce, isoladamente, na sobrevida dos pacientes e da influência da presença de infecções no desfecho após o TCTH.

7. Considerações finais

A análise retrospectiva dos pacientes dessa coorte mostrou que há um déficit de propedêutica básica necessária para o refinamento diagnóstico dos casos de SCID, o que muitas vezes contribui para o atraso do encaminhamento desses pacientes à equipe de transplante de medula óssea. Para estabelecer um diagnóstico adequado conforme os critérios internacionais estabelecidos pelo PIDTC 2022, é necessário que estejam disponíveis alguns instrumentos de investigação: a imunofenotipagem completa de linfócitos com dosagem de CD3, CD4, CD8, CD19, CD16/56, CD4CD45RO, CD4CD45RA; a pesquisa de presença de enxerto materno via transplacentária; a dosagem da resposta à estimulação com PTH e a confirmação genética, se possível para todos os pacientes. Além disso, ainda não há um fluxo bem estabelecido de solicitação de testes de compatibilidade com a coleta do antígeno leucocitário humano (HLA), principalmente nas cidades do interior do estado, contribuindo também para o atraso no encaminhamento desses pacientes ao TCTH. Como mais um complicador, muitos pacientes que não possuem doador HLA-idêntico aparentado ou no banco de medula necessitam de realização de transplante HLA-haploidêntico aparentado. No entanto, apenas poucos serviços no Brasil possuem recursos e tecnologia necessários para esse tipo de transplante, sendo necessário que os pacientes sejam cadastrados em uma fila de espera nacional, o que também contribui

para atrasar a realização do procedimento. Com o atraso no diagnóstico e consequente atraso no encaminhamento à equipe do transplante de medula óssea, os pacientes ficam mais susceptíveis a desenvolverem quadros infecciosos antes do procedimento, o que irá influenciar diretamente a sobrevida dessas crianças, como já bem documentados em vários estudos recentes.

A triagem neonatal para SCID mostra-se fundamental para o diagnóstico precoce e acompanhamento especializado desses pacientes e deverá atuar como um pilar para o encaminhamento de todos os bebês com SCID para tratamento definitivo precoce e livre de infecções. Ampliar o conhecimento sobre a doença é importante para que os centros de referência entendam suas populações e possam conhecer e pontuar as suas limitações no manejo desses pacientes. A partir desse conhecimento, políticas públicas poderão ser estabelecidas a fim de oferecer os instrumentos necessários para confirmação diagnóstica o mais precoce possível e os centros de referência poderão elaborar protocolos assistenciais com um fluxo de tratamento adequado e encaminhamento eficaz desses pacientes até uma equipe de transplante especializada. Esse conhecimento construído e consolidado será fundamental para a implementação consciente da triagem neonatal em todo o território nacional.

8. Bibliografia

1. Tangye SG, Al-Herz W, Bousfiha A, et al. Human Inborn Errors of Immunity: 2022 Update on the Classification from the International Union of Immunological Societies Expert Committee. *J Clin Immunol*. Oct 2022;42(7):1473-1507. doi:10.1007/s10875-022-01289-3
2. Haddad E, Hoenig M. Hematopoietic Stem Cell Transplantation for Severe Combined Immunodeficiency (SCID). *Front Pediatr*. 2019;7:481. doi:10.3389/fped.2019.00481
3. Pfisterer JC, Martini SV, Errante P. Imunodeficiência combinada grave: uma revisão da literatura. *BJAI*. 2014;2(2):56-65.
4. Bayram O, Haskologlu S, Bayrakoğlu D, et al. Single-Center Study of 72 Patients with Severe Combined Immunodeficiency: Clinical and Laboratory Features and Outcomes. Article. *Journal of Clinical Immunology*. 2021;41(7):1563-1573. doi:10.1007/s10875-021-01062-y
5. Fazlollahi MR, Pourpak Z, Hamidieh AA, et al. Clinical, laboratory, and molecular findings for 63 patients with severe combined immunodeficiency: A decade's experience. Article. *Journal of Investigational Allergology and Clinical Immunology*. 2017;27(5):299-304. doi:10.18176/jiaci.0147
6. Thakar MS, Logan BR, Puck JM, et al. Measuring the effect of newborn screening on survival after haematopoietic cell transplantation for severe combined immunodeficiency: a 36-year longitudinal study from the Primary Immune Deficiency Treatment Consortium. *Lancet*. Jul 08 2023;402(10396):129-140. doi:10.1016/S0140-6736(23)00731-6
7. Kwan A, Abraham RS, Currier R, et al. Newborn screening for severe combined immunodeficiency in 11 screening programs in the United States. *Jama*. Aug 20 2014;312(7):729-38. doi:10.1001/jama.2014.9132
8. van der Burg M, Mahlaoui N, Gaspar HB, Pai SY. Universal Newborn Screening for Severe Combined Immunodeficiency (SCID). *Front Pediatr*. 2019;7:373. doi:10.3389/fped.2019.00373
9. Rechavi E, Lev A, Saraf-Levy T, Etzioni A, Almashanu S, Somech R. Newborn Screening for Severe Combined Immunodeficiency in Israel. *International Journal of Neonatal Screening*. 2017;3(2). doi:10.3390/ijns3020013
10. Speckmann C, Nennstiel U, Hönig M, et al. Prospective Newborn Screening for SCID in Germany: A First Analysis by the Pediatric Immunology Working Group (API). *J Clin Immunol*. Jul 2023;43(5):965-978. doi:10.1007/s10875-023-01450-6
11. Chien Y-H, Yu H-H, Lee N-C, et al. Newborn Screening for Severe Combined Immunodeficiency in Taiwan. *International Journal of Neonatal Screening*. 2017;3(3). doi:10.3390/ijns3030016
12. Heather N, de Hora M, Brothers S, Grainger P, Knoll D, Webster D. Introducing Newborn Screening for Severe Combined Immunodeficiency-The New Zealand Experience. *Int J Neonatal Screen*. May 10 2022;8(2)doi:10.3390/ijns8020033
13. Chan SB, Zhong Y, Lim SCJ, et al. Implementation of Universal Newborn Screening for Severe Combined Immunodeficiency in Singapore While Continuing Routine Bacille-Calmette-Guerin Vaccination Given at Birth. *Front Immunol*. 2021;12:794221. doi:10.3389/fimmu.2021.794221
14. Argudo-Ramírez A, Martín-Nalda A, González de Aledo-Castillo JM, et al. Newborn Screening for SCID. Experience in Spain (Catalonia). *Int J Neonatal Screen*. Jul 20 2021;7(3)doi:10.3390/ijns7030046
15. Vignesh P, Rawat A, Kumrah R, et al. Clinical, Immunological, and Molecular Features of Severe Combined Immune Deficiency: A Multi-Institutional Experience From India. *Front Immunol*. 2020;11:619146. doi:10.3389/fimmu.2020.619146
16. Taki M, Miah T, Secord E. Newborn Screening for Severe Combined Immunodeficiency. *Immunol Allergy Clin North Am*. Nov 2021;41(4):543-553. doi:10.1016/j.iac.2021.07.007

17. Baker MW, Grossman WJ, Laessig RH, et al. Development of a routine newborn screening protocol for severe combined immunodeficiency. *J Allergy Clin Immunol*. Sep 2009;124(3):522-7. doi:10.1016/j.jaci.2009.04.007
18. Stephan JL, Vlekova V, Le Deist F, et al. Severe combined immunodeficiency: a retrospective single-center study of clinical presentation and outcome in 117 patients. *J Pediatr*. Oct 1993;123(4):564-72. doi:10.1016/s0022-3476(05)80951-5
19. Fasth A. Primary immunodeficiency disorders in Sweden: cases among children, 1974-1979. *J Clin Immunol*. Apr 1982;2(2):86-92. doi:10.1007/bf00916891
20. Al-Mousa H, Al-Dakheel G, Jabr A, et al. High Incidence of Severe Combined Immunodeficiency Disease in Saudi Arabia Detected Through Combined T Cell Receptor Excision Circle and Next Generation Sequencing of Newborn Dried Blood Spots. *Front Immunol*. 2018;9:782. doi:10.3389/fimmu.2018.00782
21. Kanegae MP, Barreiros LA, Mazzucchelli JT, et al. Neonatal screening for severe combined immunodeficiency in Brazil. *J Pediatr (Rio J)*. Jul-Aug 2016;92(4):374-80. doi:10.1016/j.jped.2015.10.006
22. Kanegae MPP, Barreiros LA, Sousa JL, et al. NEWBORN SCREENING FOR SEVERE COMBINED IMMUNODEFICIENCIES USING TRECS AND KRECS: SECOND PILOT STUDY IN BRAZIL. *Rev Paul Pediatr*. Jan-Mar 2017;35(1):25-32. Triagem neonatal de imunodeficiências graves combinadas por meio de trecs e krecs: segundo estudo piloto no brasil. doi:10.1590/1984-0462/2017;35;1;00013
23. Barreiros LA, Sousa JL, Geier C, et al. SCID and Other Inborn Errors of Immunity with Low TRECs - the Brazilian Experience. *J Clin Immunol*. Aug 2022;42(6):1171-1192. doi:10.1007/s10875-022-01275-9
24. Yao CM, Han XH, Zhang YD, et al. Clinical characteristics and genetic profiles of 44 patients with severe combined immunodeficiency (SCID): Report from Shanghai, China (2004-2011). Review. *Journal of Clinical Immunology*. 2013;33(3):526-539. doi:10.1007/s10875-012-9854-1
25. Vignesh P, Rawat A, Kumrah R, et al. Clinical, Immunological, and Molecular Features of Severe Combined Immune Deficiency: A Multi-Institutional Experience From India. *Frontiers in Immunology*. Feb 2021;11619146. doi:10.3389/fimmu.2020.619146
26. Mazzucchelli JT, Bonfim C, Castro GG, et al. Severe combined immunodeficiency in Brazil: management, prognosis, and BCG-associated complications. *J Investig Allergol Clin Immunol*. 2014;24(3):184-91.
27. Aluri J, Desai M, Gupta M, et al. Clinical, immunological, and molecular findings in 57 patients with severe combined immunodeficiency (SCID) from India. Article. *Frontiers in Immunology*. 2019;10(FEB)23. doi:10.3389/fimmu.2019.00023
28. Al Sukaiti N, Ahmed K, Alshekaili J, Al Kindi M, Cook MC, Farsi TA. A Decade Experience on Severe Combined Immunodeficiency Phenotype in Oman, Bridging to Newborn Screening. Article. *Frontiers in Immunology*. 2021;11623199. doi:10.3389/fimmu.2020.623199
29. Gaspar HB, Aiuti A, Porta F, Candotti F, Hershfield MS, Notarangelo LD. How I treat ADA deficiency. *Blood*. Oct 22 2009;114(17):3524-32. doi:10.1182/blood-2009-06-189209
30. Fischer A, Hacein-Bey-Abina S, Cavazzana-Calvo M. Gene therapy for primary adaptive immune deficiencies. *J Allergy Clin Immunol*. Jun 2011;127(6):1356-9. doi:10.1016/j.jaci.2011.04.030
31. Pai SY, Logan BR, Griffith LM, et al. Transplantation outcomes for severe combined immunodeficiency, 2000-2009. *N Engl J Med*. Jul 31 2014;371(5):434-46. doi:10.1056/NEJMoa1401177
32. Lankester AC, Neven B, Mahlaoui N, et al. Hematopoietic cell transplantation in severe combined immunodeficiency: The SCETIDE 2006-2014 European cohort. *J Allergy Clin Immunol*. May 2022;149(5):1744-1754.e8. doi:10.1016/j.jaci.2021.10.017

33. Gennery AR, Slatter MA, Grandin L, et al. Transplantation of hematopoietic stem cells and long-term survival for primary immunodeficiencies in Europe: entering a new century, do we do better? *J Allergy Clin Immunol*. Sep 2010;126(3):602-10.e1-11. doi:10.1016/j.jaci.2010.06.015
34. Miyamoto S, Umeda K, Kurata M, et al. Hematopoietic Cell Transplantation for Severe Combined Immunodeficiency Patients: a Japanese Retrospective Study. Article. *Journal of Clinical Immunology*. 2021;41(8):1865-1877. doi:10.1007/s10875-021-01112-5
35. Railey MD, Lokhnygina Y, Buckley RH. Long-term clinical outcome of patients with severe combined immunodeficiency who received related donor bone marrow transplants without pretransplant chemotherapy or post-transplant GVHD prophylaxis. Article. *Journal of Pediatrics*. 2009;155(6):834-840.e1. doi:10.1016/j.jpeds.2009.07.049
36. Antoine C, Müller S, Cant A, et al. Long-term survival and transplantation of haemopoietic stem cells for immunodeficiencies: report of the European experience 1968-99. *Lancet*. Feb 15 2003;361(9357):553-60. doi:10.1016/s0140-6736(03)12513-5
37. Dvorak CC, Hassan A, Slatter MA, et al. Comparison of outcomes of hematopoietic stem cell transplantation without chemotherapy conditioning by using matched sibling and unrelated donors for treatment of severe combined immunodeficiency. Article. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*. 2014;134(4):935-943.e15. doi:10.1016/j.jaci.2014.06.021
38. Moraes-Pinto MI, Ono E, Santos-Valente EC, et al. Lymphocyte subsets in human immunodeficiency virus-unexposed Brazilian individuals from birth to adulthood. *Mem Inst Oswaldo Cruz*. Dec 2014;109(8):989-98. doi:10.1590/0074-0276140182
39. Griffith LM, Cowan MJ, Notarangelo LD, et al. Improving cellular therapy for primary immune deficiency diseases: recognition, diagnosis, and management. *J Allergy Clin Immunol*. Dec 2009;124(6):1152-60.e12. doi:10.1016/j.jaci.2009.10.022
40. Shearer WT, Dunn E, Notarangelo LD, et al. Establishing diagnostic criteria for severe combined immunodeficiency disease (SCID), leaky SCID, and Omenn syndrome: the Primary Immune Deficiency Treatment Consortium experience. *J Allergy Clin Immunol*. Apr 2014;133(4):1092-8. doi:10.1016/j.jaci.2013.09.044
41. Dvorak CC, Haddad E, Heimall J, et al. The diagnosis of severe combined immunodeficiency (SCID): The Primary Immune Deficiency Treatment Consortium (PIDTC) 2022 Definitions. *J Allergy Clin Immunol*. Feb 2023;151(2):539-546. doi:10.1016/j.jaci.2022.10.022
42. Railey MD, Lokhnygina Y, Buckley RH. Long-term clinical outcome of patients with severe combined immunodeficiency who received related donor bone marrow transplants without pretransplant chemotherapy or post-transplant GVHD prophylaxis. *J Pediatr*. Dec 2009;155(6):834-840.e1. doi:10.1016/j.jpeds.2009.07.049
43. Buckley RH. Transplantation of hematopoietic stem cells in human severe combined immunodeficiency: longterm outcomes. *Immunol Res*. Apr 2011;49(1-3):25-43. doi:10.1007/s12026-010-8191-9
44. Ogando JCB, Gaytan AP, Becerra JCA, et al. Latin American consensus on the supportive management of patients with severe combined immunodeficiency. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*. Oct 2019;144(4):897-905. doi:10.1016/j.jaci.2019.08.002
45. Ikinciogullari A, Cagdas D, Dogu F, et al. Clinical Features and HSCT Outcome for SCID in Turkey. Article. *Journal of Clinical Immunology*. 2019;doi:10.1007/s10875-019-00610-x
46. Marciano BE, Huang CY, Joshi G, et al. BCG vaccination in patients with severe combined immunodeficiency: Complications, risks, and vaccination policies. Article. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*. 2014;133(4):1134-1141. doi:10.1016/j.jaci.2014.02.028
47. Myers LA, Patel DD, Puck JM, Buckley RH. Hematopoietic stem cell transplantation for severe combined immunodeficiency in the neonatal period leads to superior thymic output and improved survival. Article. *Blood*. 2002;99(3):872-878. doi:10.1182/blood.V99.3.872

48. Heimall J, Logan BR, Cowan MJ, et al. Immune reconstitution and survival of 100 SCID patients post-hematopoietic cell transplant: a PIDTC natural history study. *Blood*. Dec 21 2017;130(25):2718-2727. doi:10.1182/blood-2017-05-781849
49. Gennery AR, Slatter MA, Grandin L, et al. Transplantation of hematopoietic stem cells and long-term survival for primary immunodeficiencies in Europe: entering a new century, do we do better? *J Allergy Clin Immunol*. Sep 2010;126(3):602-10.e1-11. doi:10.1016/j.jaci.2010.06.015
50. Fernandes JF, Nichele S, Daudt LE, et al. Transplantation of Hematopoietic Stem Cells for Primary Immunodeficiencies in Brazil: Challenges in Treating Rare Diseases in Developing Countries. Article. *Journal of Clinical Immunology*. 2018;38(8):917-926. doi:10.1007/s10875-018-0564-1

9. Anexos

Anexo 1

HOSPITAL DAS CLÍNICAS DA UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS

TERMO DE ASSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO PARA PARTICIPANTES ENTRE 4 E 7 ANOS 11 MESES E 29 DIAS

Nome do participante:

Nome do responsável:

Grau de parentesco: _____

N.º Registro COEP:

Data da assinatura:
/ /

Oi! Você está sendo convidado (a) a participar de uma pesquisa que se chama: **Evolução clínica dos pacientes com diagnóstico de imunodeficiência combinada grave (SCID) acompanhados no serviço de Imunologia do Hospital das Clínicas da UFMG nas últimas duas décadas.**



Para que serve esta pesquisa?

Serve para que os pesquisadores possam entender melhor o que acontece com pessoas que têm uma doença da imunidade conhecida como SCID (Imunodeficiência Combinada Grave)



Você pode nos ajudar muito a entender esta doença e melhorar o tratamento de outras pessoas e também o seu.



Tá bom! O que eu preciso fazer?

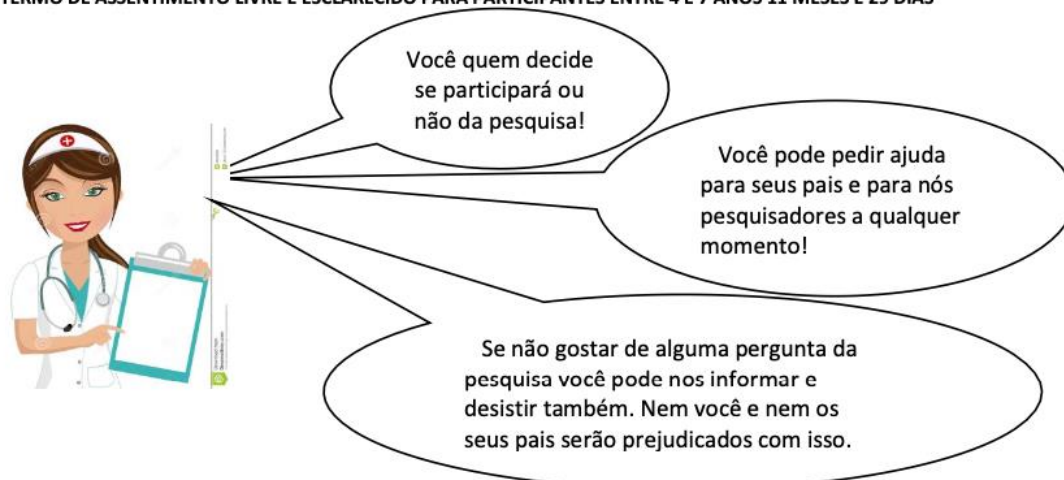
É só você concordar que a gente possa usar o seu prontuário para coletar alguns dados e responder algumas perguntas que você pode ou não saber responder, caso não saiba seu responsável também poderá nos ajudar! Se não souberem responder não tem problema nenhum e isso não modificará o seu tratamento! Vamos anotar esses dados para estudarmos depois!

Rubrica do sujeito de pesquisa ou responsável _____

Rubrica do pesquisador _____

HOSPITAL DAS CLÍNICAS DA UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS

TERMO DE ASSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO PARA PARTICIPANTES ENTRE 4 E 7 ANOS 11 MESES E 29 DIAS



Nós queremos o seu bem e o de outras crianças como você.



Ninguém saberá que você está participando da pesquisa, não falaremos a outras pessoas, somente os pesquisadores envolvidos neste trabalho terá acesso às informações que você nos der. Os dados que encontrarmos poderão ser publicados, mas sem identificação de nenhum participante. Quando terminarmos essa pesquisa você poderá ter acesso ao nosso trabalho na íntegra.

Coloque o seu dedinho nessa folha se nós explicamos tudo para você, se você entendeu e concorda.



Se já sabe assinar, você também pode escrever nesse papel.

Eu _____ aceito participar da pesquisa. Entendi as coisas ruins e as coisas boas que podem acontecer. Entendi que posso dizer "sim" e participar, mas que, a qualquer momento, posso dizer "não" e desistir e que ninguém vai ficar com raiva disso. Os pesquisadores tiraram minhas dúvidas e conversaram com os meus responsáveis. Recebi uma cópia deste termo de assentimento e concordo em participar.

Em caso de dúvidas, seu responsável deve entrar em contato com um membro da equipe do estudo: Dra. Luciana Araújo no telefone: (31) 98760-7061, ou Dra. Gabriela Assunção Goebel, no telefone: (31) 99451-3001. Ou no seguinte endereço: CTRDIP Orestes Diniz – Av. Alameda Vereador Álvaro Celso, 241, Serviço de Alergia e Imunologia do HC-UFGM.

Se tiver quaisquer dúvidas sobre a ética da pesquisa e sobre seus direitos como participante de pesquisa ou quaisquer queixas referentes a este estudo, você poderá entrar em contato com a Comissão de Ética em Pesquisa (UFGM): Av. Antônio Carlos, 6627, Unidade Administrativa II - 2º andar - Sala 2005, Campus Pampulha, Belo Horizonte, MG – Brasil, CEP: 31270-901. Tel.: 31-3409-4592, e-mail: coep@prpq.ufmg.br.

Assinatura do responsável pelo participante do estudo: _____

Assinatura do pesquisador responsável: _____

Rubrica do sujeito de participante ou responsável _____

Rubrica do pesquisador responsável _____

HOSPITAL DAS CLÍNICAS DA UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS

TERMO DE ASSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO PARA PARTICIPANTES ENTRE 8 ANOS E 11 ANOS 11 MESES E 29 DIAS

CONVITE:

Você está sendo convidado a participar voluntariamente de um estudo intitulado: “Evolução clínica dos pacientes com diagnóstico de imunodeficiência combinada grave (SCID) acompanhados no serviço de Imunologia do Hospital das Clínicas da UFMG nas últimas duas décadas”. Antes de decidir se deseja participar deste estudo, é importante entender porque essa pesquisa está sendo realizada. Vamos ler juntos com seus responsáveis e você pode perguntar o que quiser, sem medo ou vergonha. Não precisa ter pressa para decidir se quer ou não participar. O médico do estudo e a equipe estarão à sua disposição para responder qualquer dúvida que você tenha sobre esta pesquisa. Obrigado por ler este material.

1. CONHEÇA NOSSA PESQUISA

PESQUISADOR RESPONSÁVEL: Dra. Luciana Araújo Oliveira Cunha
CARGO/FUNÇÃO: Médica Pediatra e Alergista e Imunologista do Hospital das Clínicas da UFMG.
INSCRIÇÃO CONSELHO REGIONAL: CRM -MG: 31299

EQUIPE DE PESQUISA:

1. Dra. Gabriela Assunção Goebel – Mestranda do Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde – Saúde da Criança e do Adolescente/UFMG.
2. Dra. Fernanda Gontijo Minafra Silveira Santos – Doutora em Ciências da Saúde – Saúde da Criança e do Adolescente/UFMG e Professora da Faculdade de Medicina da UFMG.
3. Dr. Jorge Andrade Pinto – Doutor em Ciências da Saúde – Saúde da Criança e do Adolescente/UFMG e Professor da Faculdade de Medicina da UFMG.

2. DURAÇÃO DA PESQUISA: 1 ano e 6 meses

3. O que é pesquisa? Quais são seus objetivos?

A pesquisa é uma forma de descobrir novas informações sobre alguma coisa. Essa pesquisa tem o objetivo de estudar como as pessoas com imunodeficiência combinada grave (SCID) se comportam, como são as infecções que ocorrem e como podemos melhorar o acompanhamento e tratamento dessas pessoas.

4. Porque você foi escolhido (a)?

Você está sendo convidado (a) a participar desse estudo, porque teve o diagnóstico confirmado de SCID, que é um problema raro na imunidade, e que precisamos estudar e entender melhor para tratarmos outras pessoas como você da melhor forma.

5. O que acontecerá com você se decidir participar?

Nenhum exame, vacina ou tratamento novo está sendo testado nesse trabalho. Vamos coletar as informações do seu prontuário e anotar essas informações em um banco de dados para analisarmos depois. Caso tenhamos alguma dúvida, podemos perguntar para você ou seu responsável por telefone, durante os atendimentos em ambulatório/consultório ou durante sua internação, mas vocês não precisam responder caso não queiram e não precisa ter medo de não saberem a resposta.

6. O que você tem que fazer?

Você só precisa permitir que colemos algumas informações necessárias presentes no seu prontuário. Os dados coletados serão:

- Idade do diagnóstico
- Sexo
- Dados de ancestralidade: consanguinidade (se seus pais são parentes), apresentação clínica e diagnóstico definitivo.
- Número de infecções e quais microrganismos envolvidos.
- Número de internações
- Tempo até o encaminhamento ao transplante de medula óssea (TMO)
- Tempo de sobrevida com e sem TMO
- Evolução após TMO com cura ou óbito

7. Em que esta pesquisa pode ser boa?

As descobertas nessa pesquisa podem beneficiar mais crianças no Brasil e em todo o mundo, pois com o melhor conhecimento da doença dentro das dificuldades que encontramos na nossa realidade podemos indicar as melhores medicações que devem ser usadas desde o início do diagnóstico para evitar infecções, a melhor forma de tratamento das infecções que possam surgir ao longo do

Rubrica do participante de pesquisa ou responsável _____

Rubrica do pesquisador responsável _____

HOSPITAL DAS CLÍNICAS DA UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS

TERMO DE ASSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO PARA PARTICIPANTES ENTRE 8 ANOS E 11 ANOS 11 MESES E 29 DIAS

acompanhamento, além de ajudar os pacientes a chegarem ao transplante de medula óssea o mais rápido possível e com o mínimo de infecções possível. A gente vai mostrar este conhecimento para outros médicos que acompanham pacientes com esse tipo de doença, por trabalhos publicados ou apresentados em congressos, para que todo mundo possa saber mais sobre esse assunto e possa tratar melhor os pacientes.

8. Quais são os possíveis riscos de participar dessa pesquisa?

O principal risco é o seu nome aparecer. Para que isto não aconteça, quando você aceitar entrar no estudo, vai receber um número. Ninguém vai saber seu nome, nada de sua família ou seu endereço, somente o pesquisador responsável que vai guardar tudo isso com ele, sem mostrar para ninguém. Os dados vão ser preenchidos sem colocar seu nome e vão ficar guardados pelos pesquisadores. Você e seu responsável serão comunicados de todas as informações e riscos que passarem a ser conhecidos durante o estudo, podendo retirar seu consentimento a qualquer momento caso não deseje mais participar da pesquisa, sem nenhuma penalidade e sem interferência no seu acompanhamento e tratamento. Em caso de algum dano eventual decorrentes da pesquisa, você tem o direito garantido de buscar indenização.

9. Tudo vai ficar em segredo?

Os dados encontrados poderão ser publicados em congressos e revistas da área médica, mas seu nome será mantido em sigilo e não será possível a sua identificação, pois tomaremos todos os cuidados descritos no item 8. Você terá acesso a todo o trabalho na íntegra após a conclusão do estudo e será informado caso os dados sejam publicados.

10. Você é obrigado a participar?

Você não é obrigado a participar! Você é quem decide se quer participar ou não desse estudo. Se decidir participar, ao assinar este documento (Termo de Assentimento Livre e Esclarecido), você nos “dará o assentimento”, ou seja, você confirma que está de acordo em participar da pesquisa e concorda que os pesquisadores revisem seu prontuário para coleta dos dados descritos acima.

Como você é menor de idade, seu responsável vai ter que assinar um termo também. Mesmo que você decida participar, depois pode resolver sair do estudo a qualquer momento e não precisa explicar o porquê. O seu atendimento ou tratamento não será nada diferente se você não quiser mais participar. Vamos tratar você do mesmo jeito. Se você desistir e quiser sair deste estudo, todos os seus dados vão ser retirados das nossas anotações.

11. Você terá alguma despesa? Você vai ganhar alguma coisa por participar do estudo?

Você não terá que pagar nada para participar do estudo, pois somente avaliaremos o seu prontuário médico. Você não receberá nada em troca da sua participação. Você estará nos ajudando a tratar melhor os pacientes com o diagnóstico de SCID. Caso você seja eventualmente convocado a comparecer ao nosso serviço ou tenha algum gasto por algum motivo que seja exclusivamente para fins da pesquisa, você e seu acompanhante serão ressarcidos pelos pesquisadores em todas as despesas necessárias.

12. Sobre a forma de acompanhamento e assistência, assim como seus responsáveis

Em caso de dúvidas, você ou seu responsável poderão entrar em contato com um membro da equipe do estudo: Dra. Luciana Araújo no telefone: (31) 98760-7061, ou Dra. Gabriela Assunção Goebel, no telefone: (31) 99451-3001. Ou no seguinte endereço: CTRDIP Orestes Diniz – Av. Alameda Vereador Álvaro Celso, 241, Serviço de Alergia e Imunologia do HC-UFGM.

Se tiver quaisquer dúvidas sobre a ética da pesquisa e sobre seus direitos como participante de pesquisa ou quaisquer queixas referentes a este estudo, você poderá entrar em contato com a Comissão de Ética em Pesquisa (UFMG): Av. Antônio Carlos, 6627, Unidade Administrativa II - 2º andar - Sala 2005, Campus Pampulha, Belo Horizonte, MG – Brasil, CEP: 31270-901. Tel.: 31-3409-4592, e-mail: coep@prpq.ufmg.br.

ASSENTIMENTO INFORMADO VOLUNTÁRIO:

Este documento foi explicado para mim e tudo o que perguntei foi respondido. Eu sei que posso fazer qualquer outra pergunta sobre esta pesquisa depois e que todas as minhas perguntas vão ser respondidas pelos pesquisadores. Concordo voluntariamente em participar deste estudo e poderei retirar o meu consentimento a qualquer momento, antes ou durante o mesmo, sem penalidades ou prejuízo ou perda de qualquer benefício que eu possa ter adquirido, ou no meu atendimento neste Serviço. Vou receber uma via deste termo de assentimento para guardar comigo.

Nome legível do participante: _____ Assinatura: _____

Nome do responsável legal: _____ Assinatura: _____

Nome do pesquisador responsável: _____ Assinatura: _____

Belo Horizonte ____ de _____ de 20 ____.

Rubrica do participante de pesquisa ou responsável _____

Rubrica do pesquisador responsável _____

HOSPITAL DAS CLÍNICAS DA UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS

TERMO DE ASSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO PARA PARTICIPANTES ENTRE 12 E 17 ANOS 11 MESES E 29 DIAS

CONVITE:

Você está sendo convidado a participar voluntariamente de um estudo intitulado: “Evolução clínica dos pacientes com diagnóstico de imunodeficiência combinada grave (SCID) acompanhados no serviço de Imunologia do Hospital das Clínicas da UFMG nas últimas duas décadas”. Antes de decidir se deseja participar deste estudo, é importante entender porque essa pesquisa está sendo realizada. Vamos ler juntos com seus responsáveis e você pode perguntar o que quiser, sem medo ou vergonha. Não precisa ter pressa para decidir se quer ou não participar. O médico do estudo e a equipe estarão à sua disposição para responder qualquer dúvida que você tenha sobre esta pesquisa. Obrigado por ler este material.

1. CONHEÇA NOSSA PESQUISA

PESQUISADOR RESPONSÁVEL: Dra. Luciana Araújo Oliveira Cunha
CARGO/FUNÇÃO: Médica Pediatra e Alergista e Imunologista do Hospital das Clínicas da UFMG.
INSCRIÇÃO CONSELHO REGIONAL: CRM -MG: 31299

EQUIPE DE PESQUISA:

1. Dra. Gabriela Assunção Goebel – Mestranda do Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde – Saúde da Criança e do Adolescente/UFMG.
2. Dra. Fernanda Gontijo Minafra Silveira Santos – Doutora em Ciências da Saúde – Saúde da Criança e do Adolescente/UFMG e Professora da Faculdade de Medicina da UFMG.
3. Dr. Jorge Andrade Pinto – Doutor em Ciências da Saúde – Saúde da Criança e do Adolescente/UFMG e Professor da Faculdade de Medicina da UFMG.

2. DURAÇÃO DA PESQUISA: 1 ano e 6 meses

3. O que é pesquisa? Quais são seus objetivos?

A pesquisa é uma forma de descobrir novas informações sobre alguma coisa. Essa pesquisa tem o objetivo de estudar como as pessoas com imunodeficiência combinada grave (SCID) se comportam, como são as infecções que ocorrem e como podemos melhorar o acompanhamento e tratamento dessas pessoas.

4. Porque você foi escolhido (a)?

Você está sendo convidado (a) a participar desse estudo, porque teve o diagnóstico confirmado de SCID, que é um problema raro na imunidade, e que precisamos estudar e entender melhor para tratarmos outras pessoas como você da melhor forma.

5. O que acontecerá com você se decidir participar?

Nenhum exame, vacina ou tratamento novo está sendo testado nesse trabalho.

Vamos coletar as informações do seu prontuário e anotar essas informações em um banco de dados para analisarmos depois. Caso tenhamos alguma dúvida, podemos perguntar para você ou seu responsável por telefone, durante os atendimentos em ambulatório/consultório ou durante sua internação, mas vocês não precisam responder caso não queiram e não precisa ter medo de não saberem a resposta.

6. O que você tem que fazer?

Você só precisa permitir que colemos algumas informações necessárias presentes no seu prontuário. Os dados coletados serão:

- Idade do diagnóstico
- Sexo
- Dados de ancestralidade: consanguinidade (se seus pais são parentes), apresentação clínica e diagnóstico definitivo.
- Número de infecções e quais microrganismos envolvidos.
- Número de internações
- Tempo até o encaminhamento ao transplante de medula óssea (TMO)
- Tempo de sobrevida com e sem TMO
- Evolução após TMO com cura ou óbito

7. Em que esta pesquisa pode ser boa?

As descobertas nessa pesquisa podem beneficiar mais crianças no Brasil e em todo o mundo, pois com o melhor conhecimento da doença dentro das dificuldades que encontramos na nossa realidade podemos indicar as melhores medicações que devem ser usadas desde o início do diagnóstico para evitar infecções, a melhor forma de tratamento das infecções que possam surgir ao longo do

Rubrica do participante de pesquisa ou responsável _____

Rubrica do pesquisador responsável _____

HOSPITAL DAS CLÍNICAS DA UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS

TERMO DE ASSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO PARA PARTICIPANTES ENTRE 12 E 17 ANOS 11 MESES E 29 DIAS

acompanhamento, além de ajudar os pacientes a chegarem ao transplante de medula óssea o mais rápido possível e com o mínimo de infecções possível. A gente vai mostrar este conhecimento para outros médicos que acompanham pacientes com esse tipo de doença, por trabalhos publicados ou apresentados em congressos, para que todo mundo possa saber mais sobre esse assunto e possa tratar melhor os pacientes.

8. Quais são os possíveis riscos de participar dessa pesquisa?

O principal risco é o seu nome aparecer. Para que isto não aconteça, quando você aceitar entrar no estudo, vai receber um número. Ninguém vai saber seu nome, nada de sua família ou seu endereço, somente o pesquisador responsável que vai guardar tudo isso com ele, sem mostrar para ninguém. Os dados vão ser preenchidos sem colocar seu nome e vão ficar guardados pelos pesquisadores. Você e seu responsável serão comunicados de todas as informações e riscos que passarem a ser conhecidos durante o estudo, podendo retirar seu consentimento a qualquer momento caso não deseje mais participar da pesquisa, sem nenhuma penalidade e sem interferência no seu acompanhamento e tratamento. Em caso de algum dano eventual decorrentes da pesquisa, você tem o direito garantido de buscar indenização.

9. Tudo vai ficar em segredo?

Os dados encontrados poderão ser publicados em congressos e revistas da área médica, mas seu nome será mantido em sigilo e não será possível a sua identificação, pois tomaremos todos os cuidados descritos no item 8. Você terá acesso a todo o trabalho na íntegra após a conclusão do estudo e será informado caso os dados sejam publicados.

10. Você é obrigado a participar?

Você não é obrigado a participar! Você é quem decide se quer participar ou não desse estudo. Se decidir participar, ao assinar este documento (Termo de Assentimento Livre e Esclarecido), você nos "dará o assentimento", ou seja, você confirma que está de acordo em participar da pesquisa e concorda que os pesquisadores revisem seu prontuário para coleta dos dados descritos acima.

Como você é menor de idade, seu responsável vai ter que assinar um termo também. Mesmo que você decida participar, depois pode resolver sair do estudo a qualquer momento e não precisa explicar o porquê. O seu atendimento ou tratamento não será nada diferente se você não quiser mais participar. Vamos tratar você do mesmo jeito. Se você desistir e quiser sair deste estudo, todos os seus dados vão ser retirados das nossas anotações.

11. Você terá alguma despesa? Você vai ganhar alguma coisa por participar do estudo?

Você não terá que pagar nada para participar do estudo, pois somente avaliaremos o seu prontuário médico. Você não receberá nada em troca da sua participação. Você estará nos ajudando a tratar melhor os pacientes com o diagnóstico de SCID. Caso você seja eventualmente convocado a comparecer ao nosso serviço ou tenha algum gasto por algum motivo que seja exclusivamente para fins da pesquisa, você e seu acompanhante serão ressarcidos pelos pesquisadores em todas as despesas necessárias.

12. Sobre a forma de acompanhamento e assistência, assim como seus responsáveis

Em caso de dúvidas, você ou seu responsável poderão entrar em contato com um membro da equipe do estudo: Dra. Luciana Araújo no telefone: (31) 98760-7061, ou Dra. Gabriela Assunção Goebel, no telefone: (31) 99451-3001. Ou no seguinte endereço: CTRDIP Orestes Diniz – Av. Alameda Vereador Álvaro Celso, 241, Serviço de Alergia e Imunologia do HC-UFMG.

Se tiver quaisquer dúvidas sobre a ética da pesquisa e sobre seus direitos como participante de pesquisa ou quaisquer queixas referentes a este estudo, você poderá entrar em contato com a Comissão de Ética em Pesquisa (UFMG): Av. Antônio Carlos, 6627, Unidade Administrativa II - 2º andar - Sala 2005, Campus Pampulha, Belo Horizonte, MG – Brasil, CEP: 31270-901. Tel.: 31-3409-4592, e-mail: coep@prpq.ufmg.br.

ASSENTIMENTO INFORMADO VOLUNTÁRIO:

Este documento foi explicado para mim e tudo o que perguntei foi respondido. Eu sei que posso fazer qualquer outra pergunta sobre esta pesquisa depois e que todas as minhas perguntas vão ser respondidas pelos pesquisadores. Concordo voluntariamente em participar deste estudo e poderei retirar o meu consentimento a qualquer momento, antes ou durante o mesmo, sem penalidades ou prejuízo ou perda de qualquer benefício que eu possa ter adquirido, ou no meu atendimento neste Serviço. Vou receber uma via deste termo de assentimento para guardar comigo.

Nome legível do participante: _____ Assinatura: _____
 Nome do responsável legal: _____ Assinatura: _____
 Nome do pesquisador responsável: _____ Assinatura: _____
 Belo Horizonte _____ de _____ de 20_____.

Rubrica do participante de pesquisa ou responsável _____

Rubrica do pesquisador responsável _____

HOSPITAL DAS CLÍNICAS DA UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO PARA RESPONSÁVEIS DE MENORES DE 18 ANOS

CONVITE:

Seu filho (a) está sendo convidado (a) a participar voluntariamente de um estudo intitulado: “Evolução clínica dos pacientes com diagnóstico de imunodeficiência combinada grave (SCID) acompanhados no serviço de Imunologia do Hospital das Clínicas da UFMG nas últimas duas décadas”. Antes de decidir se deseja participar deste estudo é importante entender porque essa pesquisa está sendo realizada e quais são seus possíveis benefícios, riscos e desconfortos. Leve o tempo que precisar para ler as informações presentes neste documento e sinta-se à vontade para fazer perguntas. O médico responsável pelo estudo e sua equipe estarão à sua disposição para responder qualquer dúvida que você tenha sobre esta pesquisa.

1. CONHEÇA A NOSSA PESQUISA:

PESQUISADOR RESPONSÁVEL: Dra. Luciana Araújo Oliveira Cunha
CARGO/FUNÇÃO: Médica Pediatra e Alergista e Imunologista do Hospital das Clínicas da UFMG.
INSCRIÇÃO CONSELHO REGIONAL: CRM -MG: 31299

EQUIPE DE PESQUISA:

1. Dra. Gabriela Assunção Goebel – Mestranda do Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde – Saúde da Criança e do Adolescente/UFMG.
2. Dra. Fernanda Gontijo Minafra Silveira Santos – Doutora em Ciências da Saúde – Saúde da Criança e do Adolescente/UFMG e Professora da Faculdade de Medicina da UFMG.
3. Dr. Jorge Andrade Pinto – Doutor em Ciências da Saúde – Saúde da Criança e do Adolescente/UFMG e Professor da Faculdade de Medicina da UFMG.

DURAÇÃO DA PESQUISA: 1 ano e 6 meses

2. Por que seu filho (a) foi escolhido (a) para participar desse estudo/pesquisa?

Seu filho (a) foi incluído (a) nesse estudo porque teve o diagnóstico confirmado de Imunodeficiência Combinada Grave (SCID), um problema raro na imunidade, que precisamos estudar e entender melhor para aperfeiçoarmos o tratamento de outras crianças com o mesmo diagnóstico e dessa forma mantermos a qualidade do seguimento e acompanhamento do seu filho (a) no nosso serviço.

3. O que é pesquisa? Quais são seus objetivos?

A pesquisa é uma forma de descobrir novas informações sobre alguma coisa. Estamos agora tentando coletar todos os dados dos pacientes com SCID que passaram pelo nosso serviço nos últimos 20 anos com o objetivo de melhorar o entendimento da evolução da doença, com suas características e suas intercorrências, dentro do contexto da nossa realidade, para que possamos aperfeiçoar o cuidado dos pacientes com esse diagnóstico que são encaminhados para o nosso serviço.

A SCID é caracterizada por um defeito grave no sistema imune que afeta tanto a parte celular (redução do número e função dos linfócitos T, células muito importantes no combate a infecções) quanto a parte humoral (resposta defeituosa dos anticorpos, que também são fundamentais na defesa do nosso organismo). Essas alterações irão deixar o organismo sensível a infecções mais graves e oportunistas. Quando não são rapidamente diagnosticados e tratados, os pacientes com SCID têm uma alta taxa de mortalidade, podendo chegar a 100% entre o primeiro e o segundo ano de vida, decorrentes principalmente dessas infecções que podem ser muito graves. O diagnóstico precoce e o acompanhamento especializado regular são essenciais para aumentar a sobrevida desses pacientes até a possibilidade de realização do transplante de medula óssea (TMO), único tratamento curativo disponível até o momento.

4. Como esse estudo será feito?

O estudo será realizado por meio de uma revisão de prontuário médico em que serão obtidos os seguintes dados:

- Idade do diagnóstico
- Sexo
- Dados de ancestralidade: consanguinidade, apresentação clínica e diagnóstico definitivo.
- Número de infecções e agentes etiológicos envolvidos
- Número de internações
- Tempo até o encaminhamento ao transplante de medula óssea (TMO)
- Tempo de sobrevida com e sem TMO
- Evolução após TMO com cura ou óbito

Rubrica do representante legal do participante _____

Rubrica do pesquisador responsável _____

HOSPITAL DAS CLÍNICAS DA UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO PARA RESPONSÁVEIS DE MENORES DE 18 ANOS

Um banco de dados será elaborado utilizando as informações obtidas nos prontuários médicos e exames laboratoriais para caracterização da nossa população de pacientes, o que irá nos ajudar a entender melhor a evolução da doença, com suas características e suas intercorrências mais comuns.

5. O que acontecerá com meu/minha filho (a) se eu decidir participar? Quais procedimentos serão realizados?

Nenhum exame ou procedimento será necessário durante a pesquisa. Se você decidir participar desse estudo, ao assinar este documento (Termo de Consentimento Livre e Esclarecido), você nos “dará o consentimento”, ou seja, você confirma que está de acordo em participar da pesquisa e concorda que os pesquisadores revisem o prontuário do seu filho (a) para coleta dos dados descritos acima.

O estudo terá a duração de 1 ano e 6 meses. Nesse período você poderá receber um telefonema do pesquisador principal ou de algum integrante da equipe da pesquisa que se identificará e solicitará que você responda algumas perguntas caso sejam necessárias para solucionar dúvidas encontradas durante a avaliação do prontuário médico. Estas perguntas serão fáceis e não há problemas se não souber todas as respostas. Você poderá ou não concordar em fornecer tais informações, caso sejam solicitadas.

6. Quais benefícios esta pesquisa pode trazer? Poderia ajudar outras crianças?

As descobertas nessa pesquisa podem beneficiar mais crianças no Brasil e em todo o mundo, pois com o melhor conhecimento da doença dentro das limitações que encontramos na nossa realidade podemos indicar as melhores medicações profiláticas que devem ser usadas desde o início do diagnóstico para evitar infecções, a melhor forma de tratamento das infecções que possam surgir ao longo do acompanhamento, além de contribuir para a criação de um fluxo estruturado para que esses pacientes possam chegar ao transplante de medula óssea o mais rápido possível e com o mínimo de infecções possível.

7. Os desconfortos e riscos possíveis

O principal risco e dano eventual dessa pesquisa é o seu filho ser identificado. Esse risco será evitado ao ser realizada a avaliação dos prontuários apenas pelos envolvidos na pesquisa e que assinaram um termo de compromisso de utilização de dados (TSUD) em que se comprometem a manter a confidencialidade dos dados obtidos. Os dados coletados serão mantidos em sigilo e no banco de dados os participantes serão identificados apenas por números, reduzindo ainda mais a chance de sua identificação. Os prontuários com os dados originais ficam armazenados por 20 anos (após a última utilização) no Serviço de Arquivamento Médico e Estatístico (SAME) do Hospital das Clínicas. Os dados selecionados para a pesquisa a princípio serão utilizados apenas para este estudo e ficarão sob guarda exclusiva do pesquisador responsável por até 15 anos. Caso seja necessário utilizar esses dados em uma nova pesquisa, você será informado e novo consentimento será solicitado, podendo você aceitar ou não, sem nenhuma penalidade.

8. Quem vai ver a informação recolhida sobre o meu filho?

Somente as pessoas que fazem parte da equipe pesquisa e que assinaram o termo de compromisso de utilização de dados (TSUD). Sua participação (e de seu filho (a)) neste estudo será **confidencial**. Os resultados obtidos a partir da coleta dos dados poderão ser publicados, porém quaisquer relatos ou publicações em congressos ou revistas da área médica sobre este estudo não incluirá o nome do seu/sua filho (a) ou qualquer outra informação que possa identificá-lo (a) diretamente. Você será comunicado de todas as possíveis publicações e terá acesso ao estudo final na íntegra.

9. Liberdade do sujeito se recusar a participar ou retirar seu consentimento

A sua participação neste estudo é voluntária e você poderá retirar o seu consentimento a qualquer momento, sem prejuízo ou perda dos benefícios a que você tem direito. Não haverá penalidades e não prejudicará o acompanhamento do seu/sua filho (a) no serviço de Alergia e Imunologia do HC-UFMG.

10. Garantia de esclarecimentos, antes e durante o curso da pesquisa

Você terá acesso, durante todo o estudo, às informações sobre riscos e benefícios relacionados à pesquisa. Você será comunicado de todas as informações e riscos que passarem a ser conhecidos durante o estudo, podendo retirar seu consentimento a qualquer momento caso não deseje mais participar da pesquisa, sem nenhuma penalidade e sem interferência no acompanhamento e tratamento do seu filho. O médico e a equipe do estudo fornecerão explicações sobre o estudo e deverão responder a todas as suas perguntas durante todo o curso da pesquisa. Em caso de danos eventuais decorrentes da pesquisa, você tem o direito garantido de buscar indenização.

Em caso de dúvidas, você deve entrar em contato com um membro da equipe do estudo: Dra. Luciana Araújo no telefone: (31) 98760-7061, ou Dra. Gabriela Assunção Goebel, no telefone: (31) 99451-3001. Ou no seguinte endereço: CTRDIP Orestes Diniz – Av. Alameda Vereador Álvaro Celso, 241, Serviço de Alergia e Imunologia do HC-UFMG.

Se tiver quaisquer dúvidas sobre a ética da pesquisa e sobre seus direitos como participante da pesquisa ou quaisquer queixas

Rubrica do representante legal do participante _____

Rubrica do pesquisador responsável _____

HOSPITAL DAS CLÍNICAS DA UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO PARA RESPONSÁVEIS DE MENORES DE 18 ANOS

referentes a este estudo, você deverá entrar em contato com a Comissão de Ética em Pesquisa (UFMG): Av. Antônio Carlos, 6627, Unidade Administrativa II - 2º andar - Sala 2005, Campus Pampulha, Belo Horizonte, MG – Brasil, CEP: 31270-901. Tel: 31-3409-4592, e-mail: coep@prpq.ufmg.br.

11. Formas de ressarcimento das despesas decorrentes da participação na pesquisa

Você não terá que pagar nada para participar do estudo, pois somente avaliaremos o prontuário médico do seu filho (a). Você não receberá nada em troca da sua participação. Você estará nos ajudando a tratar melhor os pacientes com o diagnóstico de SCID. Caso o seu filho (a) eventualmente seja convocado a comparecer ao serviço de Alergia e Imunologia por algum motivo EXCLUSIVAMENTE para fins da pesquisa, ele e seu acompanhante serão ressarcidos pelos pesquisadores em todas as despesas necessárias.

Ao aceitar participar, este termo de consentimento seguirá em duas vias, sendo que uma será arquivada pelo pesquisador responsável no local de pesquisa e a outra será entregue ao Sr. (a) da maneira escolhida por você: pessoalmente quando possível, digitalizada em PDF (por e-mail) ou pelos Correios, neste último caso com todas as despesas pagas pelos pesquisadores.

Eu _____ discuti com os pesquisadores sobre a minha decisão em participar nesse estudo. Ficaram claros para mim quais são os propósitos do estudo, os procedimentos a serem realizados, seus desconfortos e riscos, as garantias de confidencialidade e de esclarecimentos permanentes. Ficou claro também que minha participação é isenta de despesas e que tenho garantia do acesso a tratamento hospitalar quando necessário. Concordo voluntariamente em participar deste estudo e poderei retirar o meu consentimento a qualquer momento, antes ou durante o mesmo, sem penalidades ou prejuízo ou perda de qualquer benefício que eu possa ter adquirido, ou no meu atendimento neste Serviço.

DADOS DE IDENTIFICAÇÃO DO SUJEITO DA PESQUISA OU RESPONSÁVEL LEGAL

1. NOME: SEXO: M F DATA NASCIMENTO:/...../.....
 ENDEREÇO Nº APTO:
 BAIRRO: CIDADE:
 CEP: TELEFONE: DDD (.....)

RESPONSÁVEL LEGAL SEXO: M F DATA NASCIMENTO:/...../.....
 NATUREZA (grau de parentesco, tutor, curador etc.)
 ENDEREÇO: Nº APTO:
 BAIRRO: CIDADE:
 CEP: TELEFONE: DDD(.....)

 Assinatura do representante legal*

Data ___/___/___

 Assinatura da testemunha

Data ___/___/___

*Para casos de pacientes menores de 18 anos, analfabetos, semi-analfabetos ou portadores de deficiência auditiva ou visual.

(Somente para o responsável do projeto)

Declaro que obtive de forma apropriada e voluntária o Consentimento Livre e Esclarecido deste paciente ou representante legal para a participação neste estudo.

 Assinatura do pesquisador responsável pelo estudo

Data: ___/___/___

Rubrica do representante legal do participante _____

Rubrica do pesquisador responsável _____

Anexo 5 – Termo de Compromisso de Utilização de Dados

Termo de Compromisso de Utilização de Dados (TCUD)

1. Identificação dos membros do grupo de pesquisa

Nome completo (sem abreviação)	RG	Assinatura
Gabriela Assunção Goebel	MG15225718	<i>Gabriela A. Goebel</i>
Fernanda Gontijo Minafra Silveira Santos	MG6592872	<i>Fernanda Gontijo</i>
Luciana Araújo Oliveira Cunha	MG6508895	<i>Luciana A. Oliveira</i>

2. Identificação da pesquisa

- a) Título do Projeto: Evolução clínica dos pacientes com diagnóstico de imunodeficiência combinada grave (SCID) acompanhados no Serviço de Imunologia do Hospital das Clínicas da UFMG nas últimas duas décadas.
- b) Departamento/Faculdade/Curso: Departamento de Pediatria – Residência Médica em Alergia e Imunologia Pediátrica do Hospital das Clínicas da UFMG.
- c) Pesquisador Responsável: Luciana Araújo Oliveira Cunha

Descrição dos Dados

Serão coletados os seguintes dados registrados em prontuário no período de março de 2001 a março de 2021:

- Idade do diagnóstico
- Sexo
- Dados de ancestralidade: consanguinidade, apresentação clínica e diagnóstico definitivo.
- Número de infecções e agentes etiológicos envolvidos
- Número de internações
- Tempo até o encaminhamento ao transplante de medula óssea (TMO)
- Tempo de sobrevida com e sem TMO
- Evolução após TMO com cura ou óbito.

Os dados serão coletados somente após aprovação do projeto de pesquisa pelo Comitê de Ética da Universidade Federal de Minas Gerais (CEP-UFMG) e serão analisados de forma anônima.

Os dados obtidos na pesquisa somente serão utilizados para o projeto vinculado.

3. Declaração dos pesquisadores

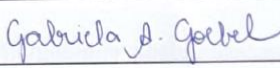
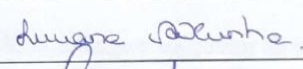
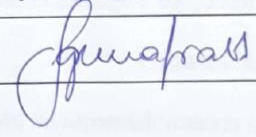
Os pesquisadores envolvidos no projeto se comprometem a manter a confidencialidade sobre os dados coletados nos arquivos do Sistema de Arquivo Médico e Estatístico (SAME) do HC - UFMG, bem como a privacidade de seus conteúdos, como preconizam a Resolução 466/12, e suas complementares, do Conselho Nacional de Saúde.

Declaramos entender que a integridade das informações e a garantia da confidencialidade dos dados e a privacidade dos indivíduos que terão suas informações acessadas estão sob nossa responsabilidade. Também declaramos que não repassaremos os dados coletados ou o banco de dados em sua íntegra, ou parte dele, a pessoas não envolvidas na equipe da pesquisa.

Os dados obtidos na pesquisa somente serão utilizados para este projeto. Todo e qualquer outro uso que venha a ser planejado, será objeto de novo projeto de pesquisa, que será submetido à apreciação do CEP UFMG.

Devido à impossibilidade de obtenção do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido de todos os sujeitos, assinaremos esse Termo de Consentimento de Uso de Banco de Dados, para a salvaguarda dos direitos dos participantes.

Belo Horizonte, 16 de março de 2022.

Nome completo (sem abreviação)	Assinatura
Gabriela Assunção Goebel	
Luciana Araújo Oliveira Cunha	
Fernanda Gontijo Minafra Silveira Santos	

4. Autorização da Instituição

Declaramos para os devidos fins, que cederemos aos pesquisadores apresentados neste termo, o acesso aos dados solicitados para serem utilizados nesta pesquisa.

Esta autorização está condicionada ao cumprimento dos pesquisadores aos requisitos da Resolução 466/12 e suas complementares, comprometendo-se os mesmos a utilizar os dados dos participantes da pesquisa, exclusivamente para os fins científicos, mantendo o sigilo e garantindo a não utilização das informações em prejuízo das pessoas e/ou das comunidades.

Antes de iniciar a coleta de dados os pesquisadores deverão apresentar o Parecer Consubstanciado devidamente aprovado, emitido por Comitê de Ética em Pesquisa Envolvendo Seres Humanos, credenciado ao Sistema CEP/CONEP.

Belo Horizonte, 13 de junho de 2022.



Prof.ª **Fátima Maria Sakuma**
Chefe do Centro de Pesquisa
Ins. 210738 CRM 50708
PT. 821 342 de 20/05/18
FCC-UFMG/ESSETH

Nome legível/assinatura e carimbo do responsável pela anuência da Instituição