

UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO
FACULDADE DE MEDICINA DE RIBEIRÃO PRETO

TALITA VASCONCELOS MOURA ARAÚJO

Aspectos clínicos e laboratoriais sugestivos de Síndrome de DiGeorge em pacientes com cardiopatias congênicas conotrunciais e CIV

Ribeirão Preto

2023

TALITA VASCONCELOS MOURA ARAÚJO

Aspectos clínicos e laboratoriais sugestivos de Síndrome de DiGeorge em pacientes com cardiopatias congênitas conotruncais e CIV

Versão Corrigida

Dissertação apresentada à Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto, da Universidade de São Paulo, para obtenção do título de Mestre em Ciências.

Área de Concentração: Saúde da Criança e do Adolescente.

Orientador: Prof. Dr. Pérsio Roxo-Júnior

Ribeirão Preto

2023

Autorizo a reprodução e divulgação total ou parcial deste trabalho, por qualquer meio convencional ou eletrônico, para fins de estudo e pesquisa, desde que citada a fonte.

FICHA CATALOGRÁFICA

Araújo, Talita Vasconcelos Moura

Aspectos clínicos e laboratoriais sugestivos de Síndrome de DiGeorge em pacientes com cardiopatias congênitas conotrunciais e CIV. Talita Vasconcelos Moura Araújo/
Orientador: Persio Roxo-Junior. Ribeirão Preto, 2023.

61p;

Dissertação (Mestrado) – Universidade de São Paulo, 2023. Área de concentração: Saúde da Criança e do Adolescente.

Versão Original

1. Síndrome de DiGeorge, deleção 22q11.2, Cardiopatias conotrunciais, Imunodeficiência.

Aluna: ARAÚJO, Talita Vasconcelos Moura

Título: Aspectos clínicos e laboratoriais sugestivos de Síndrome de DiGeorge em pacientes com cardiopatias congênitas conotruncais e CIV

Dissertação apresentada à Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto, da Universidade de São Paulo, para obtenção do título de Mestre em Ciências.

Aprovado em:

Banca Examinadora

Prof. Dr. PÉRSIO ROXO-JÚNIOR

Instituição: Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto (FMRP)

Julgamento:

Prof.^a Dr.^a MÔNICA DE FREITAS LEITÃO

Instituição: Pontifícia Universidade Católica de Campinas (PUC/CAMPINAS)

Julgamento:

Prof. Dr. MARCOS TADEU NOLASCO DA SILVA

Instituição: Universidade Estadual de Campinas (UNICAMP)

Julgamento:

AGRADECIMENTOS

Primeiramente a Deus, por sempre se fazer presente em minha vida, fazendo-me acreditar no meu potencial e perseverar nos meus sonhos.

Agradeço à minha mãe, Mary, e ao meu pai, Framartinho, por sempre me apoiarem e nunca me deixarem desistir, apesar de toda distância e saudade enfrentadas ao longo desses seis anos de estudo longe de casa.

Ao meu noivo, Lennon, pelo constante incentivo.

Ao Prof. Dr. Persio Roxo Junior pelos ensinamentos e todo suporte na execução deste projeto.

À Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (CAPES), uma vez que o presente trabalho foi realizado com seu apoio – código de financiameto 001.

RESUMO

ARAÚJO, T. V. M. **Aspectos clínicos e laboratoriais sugestivos de Síndrome de DiGeorge em pacientes com cardiopatias congênitas conotruncais e CIV.** 2023. Dissertação (Mestrado em Ciências) – Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo, São Paulo, 2023.

A Síndrome de DiGeorge (SDG) é considerada uma das síndromes genéticas de microdeleção mais frequentes, afetando, aproximadamente, 1 em cada 4.000 ou 6.000 indivíduos e acometendo, igualmente, ambos os sexos. Resulta da migração anormal das células embrionárias da terceira e quarta bolsas faríngeas, levando à hipoplasia ou aplasia do timo, defeitos da paratireoide, da tireoide e do arco aórtico/fluxo de saída cardíaco, além de dismorfismos faciais. Aproximadamente 90% dos pacientes apresentam deleção heterozigótica no cromossomo 22q11.2. A tríade clássica da SDG é caracterizada por: hipoplasia do timo, hipocalcemia e cardiopatia conotruncal. No entanto, ocorre ampla variabilidade fenotípica, dificultando sua suspeição, tornando-a um desafio diagnóstico. As cardiopatias congênitas apresentam alta incidência em pacientes com SDG (65 a 76%), representando a manifestação mais precoce nos períodos fetal e neonatal. Aproximadamente 75% das crianças apresentam acometimento imunológico, podendo se manifestar como infecções recorrentes, autoimunidade, alergia e asma. **Objetivo:** Caracterizar as manifestações clínicas e alterações laboratoriais sugestivas de SDG em crianças com cardiopatias conotruncais e comunicação interventricular (CIV). **Metodologia:** Estudo transversal, observacional e descritivo. **Resultados:** Foram avaliados 60 pacientes, sendo 24 (40%) enquadrados como casos sugestivos para SDG. Constatou-se a seguinte diversidade clínica no grupo sugestivo de SDG: comorbidades (79%), imunodeficiência (79%), dismorfismo (67%), alterações do timo (50%), hipocalcemia (42%) e tríade clássica (17%). **Conclusão:** A frequência de pacientes com características clínicas e laboratoriais sugestivas de SDG foi de 40% na amostra de pacientes com cardiopatias conotruncais e CIV. O presente estudo destaca a importância de critérios clínicos para a triagem de casos suspeitos de SDG, possibilitando a confirmação precoce do diagnóstico.

Palavras-chave: Síndrome de DiGeorge. Deleção cromossômica. Cardiopatias congênitas. Doenças da imunodeficiência primária.

ABSTRACT

ARAÚJO, T. V. M. **Clinical and laboratory aspects suggestive of DiGeorge Syndrome in patients with conotruncal congenital heart disease and VSD.** 2023. Dissertação (Mestrado em Ciências) – Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo, São Paulo, 2023.

DiGeorge Syndrome (GDS) is considered one of the most frequent genetic microdeletion syndromes, affecting approximately 1 in 4,000 or 6,000 individuals and equally affecting both sexes. It results from abnormal migration of embryonic cells from the third and fourth pharyngeal pouches, leading to thymus hypoplasia or aplasia, parathyroid, thyroid, and aortic arch/cardiac outflow defects, and facial dysmorphisms. Approximately 90% of patients have a heterozygous deletion on chromosome 22q11.2. The classic triad of SDG is characterized by thymic hypoplasia, hypocalcemia, and conotruncal heart disease. However, there is wide phenotypic variability, making it difficult to suspect, making it a diagnostic challenge. Congenital heart diseases have a high incidence in patients with SDG (65 to 76%), representing the earliest manifestation in the fetal and neonatal periods. Approximately 75% of children have immunological impairment, which may manifest as recurrent infections, autoimmunity, allergy and asthma. Objective: To characterize the clinical manifestations and laboratory alterations suggestive of SDG in children with conotruncal heart diseases and interventricular communication (IVC). Methodology: Cross-sectional, observational and descriptive study. Results: Sixty patients were evaluated, of which 24 (40%) were classified as cases suggestive of SDG. The following clinical diversity was observed in the group suggestive of SDG: comorbidities (79%), immunodeficiency (79%), dysmorphism (67%), thymic alterations (50%), hypocalcemia (42%) and classic triad (17%). Conclusion: The frequency of patients with clinical and laboratory characteristics suggestive of SDG was 40% in the sample of patients with conotruncal heart diseases and VSD. The present study highlights the importance of clinical criteria for screening cases suggestive of SDG, enabling early confirmation of the diagnosis.

Keywords: DiGeorge syndrome. Chromosome deletion. Congenital heart disease. Primary immunodeficiency diseases.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 – Fluxograma de caracterização amostral: critérios clínicos sugestivos de SDG x testes genéticos	30
Figura 2 – Fluxograma do perfil clínico, laboratorial e radiológico dos casos sugestivos de SDG	31

LISTA DE QUADROS

Quadro 1 – Dez Sinais de Alerta para Imunodeficiência Primária na criança, adaptados para o nosso meio	26
--	----

LISTA DE GRÁFICOS

Gráfico 1 – Distribuição amostral por faixa etária	28
Gráfico 2 – Distribuição dos pacientes de acordo com sexo x critérios clínicos sugestivos de SDG	29
Gráfico 3 – Testes genéticos dos pacientes com diagnóstico sugestivo de SDG	30
Gráfico 4 – Tipos de cardiopatia congênita observadas na amostra total de pacientes	33
Gráfico 5 – Tipos de cardiopatia congênita no grupo de pacientes com diagnóstico confirmado de SDG por teste genético	34
Gráfico 6 – Tipos de cardiopatia congênita no grupo de pacientes com diagnóstico sugestivo de SDG	34
Gráfico 7 – Análise das alterações da imunidade celular nos pacientes com diagnóstico sugestivo e confirmado de SDG	37
Gráfico 8 – Análise das alterações da imunidade humoral nos pacientes com diagnóstico sugestivo e confirmado de SDG	38
Gráfico 9 – Infecções de repetição no grupo de pacientes com diagnóstico sugestivo de SDG	39
Gráfico 10 – Comparação das infecções de repetição entre os pacientes com e sem diagnósticos sugestivos de SDG	40
Gráfico 11 – Comparação das infecções de repetição nos casos sugestivos de SDG com e sem alterações imunológicas	40

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 – Achados clínicos que sugerem a realização de investigação genética para 22q11.2 del	20
Tabela 2 – Critérios de inclusão na investigação da 22q11.2 del.....	21
Tabela 3 – Principais dismorfismos craniofaciais e alterações fenotípicas observadas nos pacientes com diagnóstico sugestivo e confirmado de SDG	32
Tabela 4 – Comorbidades encontradas nos pacientes com diagnóstico sugestivo e confirmado de SDG	35
Tabela 5 – Análise descritiva das alterações imunológicas nos pacientes com diagnóstico sugestivo e confirmado de SDG	39
Tabela 6 – Relação dos pacientes com história de infecções de repetição	42

LISTA DE ABREVIATURAS

APLV	Alergia à Proteína do Leite de Vaca
BOPI	Bronquiolite Obliterante Pós-infecciosa
BRAGID	Grupo Brasileiro de Imunodeficiência Primária
CAI	Ambulatório de Cardiologia Infantil
CD4+	Linfócito T CD4+
CD8+	Linfócito T CD8+
CEP	Comitê de Ética em Pesquisa
CIV	Comunicação Interventricular
CMV	Citomegalovírus
CNS	Conselho Nacional de Saúde
DA	Dermatite Atópica
DRGE	Doença do Refluxo Gastresofágico
ESID	Sociedade Europeia de Imunodeficiência
FISH	Hibridização Fluorescente <i>in situ</i>
GH	Hormônio do Crescimento
HCFMRP-USP	Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo
H. influenzae	<i>Haemophilus influenzae</i>
IgA	Imunoglobulina A
IgG	Imunoglobulina G
IgM	Imunoglobulina M
ITU	Infecções do Trato Urinário
IVAS	Infecções de Vias Aéreas Superiores
LCR	Repetições de Baixa Cópia
MLPA	Amplificação Multiplex de Sondas Dependente de Ligação
OMA	Otite Média Aguda
OMS	Organização Mundial da Saúde
PNM	Pneumonia
PTI	Púrpura Trombocitopênica Idiopática
RA	Rinite Alérgica
S. aureus	<i>Staphylococcus aureus</i>

SDG	Síndrome de DiGeorge
SHU	Síndrome Hemolítico-Urêmica
TB	Tuberculose
TCLE	Termo de Consentimento Livre e Esclarecido
TDAH	Transtorno de Déficit de Atenção e Hiperatividade
TEA	Transtorno do Espectro Autista
TGA	Transposição de Grandes Artérias
TOC	Transtorno Obsessivo-compulsivo
T4F	Tetralogia de Fallot
22q11.2 del	Deleção no Cromossomo 22q11.2

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO	15
2	EPIDEMIOLOGIA	17
2.1	Etiologia	17
2.2	Base genética e alterações imunológicas	17
2.2	Manifestações Clínicas	18
2.4	Diagnóstico	21
3	JUSTIFICATIVA	23
4	OBJETIVOS	24
4.1	Objetivo Geral	24
4.2	Objetivos Específicos	24
5	PACIENTES E MÉTODOS	25
5.1	Pacientes e Desenho do estudo	25
5.2	Critérios de inclusão	25
5.3	Critérios de não inclusão	25
5.4	Métodos	25
5.5	Aspectos éticos	27
5.6	Análise estatística	27
6	RESULTADOS	28
6.1	Caracterização da população	28
6.2	Aspectos clínicos, laboratoriais e radiológicos	31
6.2.1	Tríade clássica	31
6.2.2	Dismorfismos	31
6.2.3	Cardiopatias congênitas	33
6.2.4	Comorbidades	35
6.2.5	Avaliação do timo	36
6.2.6	Avaliação imunológica	36
6.2.6.1	<i>Imunidade celular</i>	36
6.2.6.2	<i>Imunidade humoral</i>	37
6.2.6.3	<i>Infecções de repetição</i>	39
7	DISCUSSÃO	43
8	CONCLUSÕES	47
	REFERÊNCIAS	48

APÊNDICE A – Protocolo de coleta de dados	53
APÊNDICE B – Ficha de Aprovação CEP / Plataforma Brasil.....	56
APÊNDICE C – Termo de Consentimento Livre e Esclarecido	58
APÊNDICE D – Termo de Assentimento.....	60

1 INTRODUÇÃO

Na década de 1960, o endocrinologista pediátrico Angelo DiGeorge descreveu um pequeno grupo de pacientes avaliados em clínicas de imunologia com características faciais distintas, hipoplasia ou aplasia do timo, hipoplasia ou aplasia das glândulas paratireoides, defeitos cardíacos conotruncais e maior susceptibilidade para infecções, o que foi caracterizado como Síndrome de DiGeorge (SDG) (KIRKPATRICK JR.; DIGEORGE, 1968; MELO; CARVALHO, 2007). Nesse período, as anormalidades encontradas foram atribuídas a defeitos de desenvolvimento da crista neural, afetando a formação das terceira e quarta bolsas faríngeas.

Ao final da década de 1970, duas síndromes adicionais foram descritas, denominadas síndrome velocardiofacial e anomalia conotruncal, cujas populações de pacientes foram encontradas nas clínicas de otorrinolaringologia e cardiologia, respectivamente. Observou-se que pacientes portadores dessas síndromes apresentavam características clínicas e fenotípicas de sobreposição com a SDG (KINOCHI *et al.*, 1976; SHPRINTZEN *et al.*, 1978). Pacientes com síndrome velocardiofacial apresentavam cardiopatia congênita, anomalias de palato, dismorfismos faciais e dificuldades de aprendizagem. Apesar de serem condições diferentes, ambas as síndromes apresentam alterações genéticas semelhantes (ROSA *et al.*, 2009; PARKER *et al.*, 2015).

Em 1981, De La Chappelle descreveu a associação entre a SDG e microdeleção no cromossomo 22q11.2 (22q11.2 del) (PARKER *et al.*, 2015). Subsequentemente, a análise citogenética e molecular de pacientes com síndromes velocardiofacial e de anomalia conotruncal evidenciou que quase 90% desses pacientes compartilhavam etiologia genética comum, ou seja, uma 22q11.2 del (BURN *et al.*, 1993).

Aproximadamente 35% a 90% dos pacientes com diagnóstico clínico da SDG e 80% a 100% de pacientes com o diagnóstico de síndrome velocardiofacial apresentam uma 22q11.2 del em hemizigose (SULLIVAN, 2019). Entretanto, as características clínicas associadas à 22q11.2 del são muito amplas, bem como a heterogeneidade causal, o que resulta em confusão. Essas observações sugerem que os diagnósticos clínicos, descritos anteriormente, eram, na verdade, uma única e mesma condição, com uma etiologia comum (MCDONALD-MCGINN *et al.*, 1997; MCDONALD-MCGINN *et al.*, 2015).

A literatura atual apoia o uso dos nomes dessas síndromes de forma intercambiável. Assim, com a finalidade de unificar, essas síndromes podem ser mais facilmente lembradas usando o mnemônico “CATCH-22” (LACKEY; MUZIO, 2022):

- ✓ Conotruncal cardiac anomalies;
- ✓ Abnormal facies;
- ✓ Thymic hypoplasia;
- ✓ Cleft palate;
- ✓ Hypocalcemia;
- ✓ 22q11.2 microdeletion.

O termo Síndrome de Deleção do Cromossomo 22q11.2 deve ser utilizado, apenas, para pacientes em que a deleção tenha sido identificada, enquanto o termo SDG, é tipicamente utilizado para pacientes com a deleção identificada e que apresentem defeitos cardíacos congênitos, hipocalcemia, comprometimento do sistema imunológico e hipoplasia/aplasia tímica (LACKEY; MUZIO, 2022).

2 EPIDEMIOLOGIA

A SDG é considerada uma das síndromes genéticas mais frequentes, afetando, aproximadamente, 1 em cada 4.000 ou 6.000 indivíduos, acometendo, igualmente, ambos os sexos (HUBER *et al.*, 2014). Estima-se que 5% dos pacientes com cardiopatia congênita apresentem SDG, sendo considerada, em alguns estudos, como a segunda imunodeficiência primária mais comum (PORTO *et al.*, 1988; FOMIN *et al.*, 2010).

Importante ressaltar que a prevalência de SDG pode ser maior do que o apresentado na literatura, devido a vários fatores. Em primeiro lugar, nem todos os pacientes com a doença apresentam anormalidades craniofaciais e endócrinas e, portanto, não são submetidos a testes genéticos. Em segundo lugar, o acesso aos cuidados de saúde, especificamente o teste genético, não está disponível para todos os indivíduos com suspeita de microdeleção, independentemente da gravidade do distúrbio craniofacial. Além disso, muitos neonatos podem ir a óbito, devido a cardiopatias complexas graves, antes da confirmação do diagnóstico. Assim, são necessários mais estudos populacionais para compreender totalmente a extensão e o espectro das 22q11.2 del em diferentes populações.

2.1 Etiologia

Cerca de 90% dos casos de SDG são resultado de uma 22q11.2 del. A maioria dessas mutações é considerada *de novo*, reforçando uma alta taxa de deleção espontânea e sem anormalidades genéticas observadas no genoma dos pais (SULLIVAN, 2019). Foram identificados mais de 90 genes diferentes neste *locus*, porém o mais estudado é o *TBX1*, que está relacionado com graves defeitos no desenvolvimento do coração, timo e glândulas paratireoides. Esse gene também se correlaciona com anomalias neuromicrovasculares, que podem resultar nas anormalidades comportamentais e de desenvolvimento, frequentemente observadas na SDG (CIOFFI *et al.*, 2014).

2.2 Base genética e alterações imunológicas

As 22q11.2 del são as microdeleções mais comuns. Essa região é muito complexa, estruturalmente, contendo vários blocos de repetições de baixa cópia (LCR) (SHAIKH *et al.*, 2000; SAIITTA *et al.*, 2004). Durante a meiose, esses LCRs são amplamente indistinguíveis, levando à recombinação homóloga, com ocorrência de duplicações e deleções (BAILEY *et*

al., 2002; BABCOCK *et al.*, 2003). As duas maiores repetições, LCR22A e LCR22D medeiam a grande deleção observada em cerca de 85% dos pacientes (SULLIVAN, 2019).

Com o objetivo de correlacionar as deleções com alterações imunológicas, Crowley *et al.* (2018) examinaram 52 lactentes com teste de deleção e uma avaliação imunológica completa perto de 1 ano de idade. As contagens de linfócitos foram comparadas entre aqueles com uma deleção em *TBX1* (deleções A – B, A – C, A – D) com aqueles que não tinham deleção em *TBX1* (deleções B – D, C – D, D – E, D – F). As contagens de CD3 e CD4 foram significativamente mais baixas no grupo com deleção, em comparação com o outro grupo. As contagens de CD8, CD19 e NK não foram diferentes entre os grupos.

Esses dados clínicos fornecem informações importantes para o monitoramento imunológico de pacientes com CATCH-22.

2.3 Manifestações Clínicas

As manifestações clínicas que motivam a investigação diagnóstica são apresentadas por autores de acordo com a faixa etária (HACIHAMDIOĞLU; HACIHAMDIOĞLU; DELIL, 2015). No período fetal, a suspeita surge a partir do diagnóstico de cardiopatias congênitas complexas. Neonatos e lactentes frequentemente apresentam dismorfismos craniofaciais característicos. Os achados, nesta faixa etária, incluem: face alongada, malar achatado, hipertelorismo, fissuras palpebrais curtas, base nasal ampla e proeminente, ponte nasal larga, micrognatia, boca e orelhas pequenas e de baixa implantação (SOLOT *et al.*, 2000; KOBRYNSKI; SULLIVAN, 2007; HACIHAMDIOĞLU; HACIHAMDIOĞLU; DELIL 2015).

Monteiro *et al.* (2013) identificaram os dismorfismos faciais mais relevantes para a suspeita da SDG, sendo um dos critérios para a investigação a presença de duas ou mais características (em maiores de 2 anos) ou uma ou mais característica (em menores de 2 anos), como face alongada, fissuras palpebrais curtas, nariz tubular ou outras formas típicas de nariz e hipoplasia malar.

Malformações podem estar presentes em pacientes com SDG, como baixa estatura, doença do refluxo gastroesofágico (com dificuldade de deglutição) e malformação renal em cerca de 30% dos pacientes (rim único, rim policístico, duplicação de ureter). Vários distúrbios psiquiátricos têm sido descritos em crianças e adultos, como alterações de comportamento, dificuldade de aprendizagem, déficit de atenção e hiperatividade, ansiedade, atraso na fala, problemas afetivos e esquizofrenia na adolescência e fase adulta (MONTES *et*

al., 2013).

Tipicamente, os pacientes com SDG apresentam a tríade clássica, caracterizada por hipocalcemia, devido ao hipoparatiroidismo (~50% dos pacientes), imunodeficiência, devido à aplasia/hipoplasia tímica (~75% dos pacientes), e defeitos cardíacos congênitos (~75% dos pacientes) (MCDONALD-MCGINN *et al.*, 2015).

A hipocalcemia neonatal, que ocorre devido à aplasia/hipoplasia das glândulas paratireoides, é característica nesse período da vida, podendo variar em gravidade, desde dificuldade para se alimentar, tetania, até convulsões (MCDONALD-MCGINN *et al.*, 2015). Entretanto, pode ocorrer de forma intermitente, podendo recorrer em momentos de estresse, como adoecimento e período perioperatório (MCDONALD-MCGINN *et al.*, 2015), e melhorar no primeiro ano de vida, uma vez que as glândulas paratireoides podem se hipertrofiar em alguns casos. Hipotireoidismo e surdez são pouco frequentes.

As anormalidades imunológicas apresentam grande variabilidade. A aplasia ou hipoplasia tímica é uma característica marcante da SDG, podendo ser classificada como parcial ou completa. Segundo Vu *et al.* (2013), a grande maioria dos pacientes com SDG apresenta deficiências tímicas menos pronunciadas, sendo classificados como SDG parcial. Por outro lado, aproximadamente 1% dos pacientes apresenta aplasia tímica com número muito baixo de células T *naïve*, sendo classificados como SDG completa.

Os pacientes com SDG completa ainda podem apresentar fenótipos típicos ou atípicos. Os pacientes com fenótipo típico têm baixo número de células T e não apresentam eritrodermia. O fenótipo atípico inclui o desenvolvimento de uma população oligoclonal de células T com eritrodermia e linfadenopatia (VU *et al.*, 2012). Robin e Shprintzen (2005), ao elencarem as anormalidades imunológicas encontradas em pacientes com SDG, além da aplasia/hipoplasia tímica e da redução de células T, incluíram a redução do hormônio tímico e a ocorrência de infecções recorrentes de vias aéreas superiores e inferiores. Aproximadamente 75% das crianças portadoras da SDG apresentam acometimento imunológico, podendo se manifestar como infecções recorrentes, resposta humoral prejudicada a vacinas, deficiência de IgA, alergia e asma (MCDONALD-MCGINN *et al.*, 2015).

As cardiopatias congênitas apresentam alta incidência em pacientes com 22q11.2 del (65 a 76%) (MLYNARSKI; SHERIDAN, 2015; WONKAM *et al.*, 2017), e muito frequentemente representam a manifestação mais precoce no período fetal e neonatal, apresentando relevância para o diagnóstico precoce da síndrome (HACIHAMDIOĞLU; HACIHAMDIOĞLU; DELIL 2015). As cardiopatias congênitas ainda representam a maior causa de mortalidade (~87%) em crianças com 22q11.2 del (MCDONALD-MCGINN *et al.*,

2015; SULLIVAN, 2019).

Dentre as cardiopatias, 15 a 20% correspondem a defeitos conotrunciais, incluindo a tetralogia de Fallot, *truncus arteriosus*, interrupção do arco aórtico, comunicação interventricular (CIV) com atresia pulmonar e a dupla via de saída do ventrículo direito (SRIVASTAVA, 2001; ROSA *et al.*, 2011). A tetralogia de Fallot está associada em 16 a 20% dos casos de SDG, CIV em 14 a 25,5%, interrupção do arco aórtico do tipo B em 13 a 52% e *truncus arteriosus* em 6 a 35% (WONKAM *et al.*, 2017). Anomalias do arco aórtico e/ou das artérias pulmonares podem ocorrer de forma isolada (~40%) ou em associação com alterações conotrunciais (~60%), o que contribui para a relativa especificidade dos padrões cardiovasculares da síndrome (MCDONALD-MCGINN *et al.*, 2015).

Alguns autores propuseram a investigação genética de pacientes com malformações congênitas, especialmente cardiopatias, devido à importância epidemiológica da 22q11.2 del para essa apresentação clínica (ROSA *et al.*, 2011; GANJI *et al.*, 2013; MONTEIRO *et al.*, 2013; HUBER *et al.*, 2014).

Wonkam *et al.* (2017) adaptaram os critérios clínicos para a seleção de pacientes com cardiopatias congênitas a serem submetidos à avaliação genética, separando em características maiores e menores (Tabela 1), os quais foram originalmente estabelecidos por Tobias *et al.* (1999). Monteiro *et al.* (2013) sugeriram a pesquisa da deleção em pacientes de acordo com indicações absolutas, manifestações centrais e manifestações associadas (Tabela 2).

Tabela 1 – Achados clínicos que sugerem a realização de investigação genética para 22q11.2 del

Presença de 1 dos seguintes	Presença de 2 ou mais das seguintes características principais	1 das características principais mais 1 ou mais das seguintes
A- Anormalidades cardíacas conotrunciais	C- Anormalidades faciais características	I- Dedos ou mãos finos e longos
B- Parente de criança afetada	D- Defeito cardíaco não conotruncal	J- Baixa estatura
	E- Dificuldade de linguagem / déficit do desenvolvimento	K- Anormalidades renais ou Sequência de Potter ¹
	F- Fenda palatina, insuficiência velofaríngea, dificuldade de deglutição	L- Anormalidades psiquiátricas (especialmente transtorno bipolar)
	G- Hipocalcemia	M- História familiar de defeitos cardíacos congênitos
	H- Imunodeficiência ou hipoplasia tímica	

Fonte: Wonkam *et al.* (2017).

¹ Sequência de Potter; Síndrome de oligodrânio, hipoplasia pulmonar e anomalias faciais e de extremidades.

Tabela 2 – Critérios de inclusão na investigação da 22q11.2 del

Indicações absolutas	Manifestações Centrais Presença de dois ou mais itens da coluna 2 ou um item da Coluna 2 e ao menos dois da Coluna 3	Manifestações Associadas Presença de dois ou mais itens da coluna 3 e ao menos um da Coluna 2 OU quatro ou mais itens da coluna 3 ²
A- Cardiopatia congênita de alto valor preditivo positivo para a deleção: Interrupção de arco aórtico tipo B, <i>Truncus arteriosus</i> e/ou Defeito de septo interventricular com atresia pulmonar (Tetralogia de Fallot com atresia pulmonar).	C- Outros Defeitos Conotrunciais: Tetralogia de Fallot clássica, Defeito de septo interventricular com mal alinhamento posterior, Defeito de septo interventricular com estenose pulmonar, Defeito de septo interventricular subarterial/subpulmonar e/ou Coarctação aórtica.	H- Alterações neurocognitivas: retardo do DNPM, atraso de linguagem e/ou dificuldade de aprendizagem.
B- Hipocalcemia neonatal secundária a hipoparatiroidismo idiopático.	D- Alterações Palatais: Insuficiência Velofaríngea, fenda palatal aberta ou submucosa e/ou fenda labiopalatal.	I- Alterações cardiovasculares: Alterações de arco aórtico e/ou alterações de vasculatura arterial pulmonar.
	E- Imunodeficiência comprovada laboratorialmente ou alterações tímicas – hipoplasia/aplasia tímica.	J- Dois ou mais distúrbios sugestivos das 22q11.2DS (≥ 2 anos) OU um ou mais distúrbios sugestivos das 22q11.2DS (≤ 2 anos).
	F- Face característica com quatro ou mais distúrbios característicos, sendo, ao menos, três dentre os seguintes: Face alongada, pálpebras <i>hooded</i> , nariz tubular ou outra forma de nariz típico, hipoplasia malar.	K- Voz anasalada.
	G- Esquizofrenia.	L- Outras cardiopatias: outros defeitos de septo interventricular, Dupla saída de ventrículo direito, Transposição de grandes artérias, Comunicação interatrial e/ou Forame oval pérvio.
		M- Outras alterações palatais: Úvula bífida isolada e/ou fenda labial.
		N- Malformações de Trato genitourinário.

Fonte: Adaptado de Monteiro *et al.* (2013).

Estudos mostraram a importância das cardiopatias congênitas como estando presentes em 0,5 a 0,8% dos nascidos vivos (YUAN; ZAIDI; BRUECKNER, 2013; YUE-XU *et al.*, 2014). Nesta perspectiva, estima-se que 15 a 20% sejam defeitos conotrunciais (YUE-XU *et al.*, 2014). Há evidências que, entre 12,8 a 17,8% dos pacientes com defeitos conotrunciais, sejam portadores de 22q11.2 del, sendo essa incidência menor em chineses (6,13%) (YUE-XU *et al.*, 2014).

2.4 Diagnóstico

Um dos primeiros critérios diagnósticos para SDG foi proposto por Conley, Notarangelo e Etzioni (1999). Posteriormente, Notarangelo *et al.* (2006) propuseram novos parâmetros para o diagnóstico de SDG, conforme o que se segue:

² Em pacientes abaixo de um ano de idade: Presença de um ou mais itens da Coluna 3 e, ao menos, um da coluna dois ou quatro, ou mais itens da Coluna 3.

- Número de células T circulantes diminuído ou normal, número de células B circulantes normais, níveis séricos de imunoglobulinas diminuídos ou normais e associação de duas ou três das seguintes características clínicas:
 - ✓ Hipoparatiroidismo;
 - ✓ Malformações cardíacas conotrunciais;
 - ✓ Dismorfismos faciais;
 - ✓ Deleção do cromossomo 22q11.2

A 22q11.2 del pode ser identificada pelo método de hibridização fluorescente *in situ* (FISH), hibridação genômica comparativa (CGH) ou *Multiplex Ligation-dependent Probe Amplification* (MLPA). A deleção é detectada em, aproximadamente, 35-90% dos fenótipos de SDG e cerca de 80-100% nos casos de síndrome velocardiocfacial (KOBRYNSKI; SULLIVAN, 2007). Porém, um teste negativo não exclui o diagnóstico, uma vez que pode haver uma deleção pequena ou atípica, ou ainda uma mutação pontual não detectada pelo método (MONTEIRO *et al.*, 2013).

3 JUSTIFICATIVA

As cardiopatias congênitas (incluindo defeitos conotruncais e CIV) estão presentes em, aproximadamente, 1% dos nascidos vivos, podendo estar associadas em até 76% dos pacientes com SDG, representando a principal causa de morbimortalidade neste grupo.

A identificação precoce de manifestações clínicas e alterações laboratoriais/radiológicas sugestivas de SDG em pacientes com essas cardiopatias congênitas propiciará seu encaminhamento para centros especializados, com intuito de confirmação diagnóstica, melhorando o prognóstico.

4 OBJETIVOS

4.1 Objetivo Geral

Identificar achados clínicos e laboratoriais sugestivos de SDG na população de crianças com cardiopatias congênitas conotruncais e CIV no Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto, da Universidade de São Paulo (HCFMRP-USP).

4.2 Objetivos Específicos

- I. Avaliar a frequência da tríade clássica em pacientes sugestivos de SDG;
- II. Avaliar o padrão das alterações imunológicas nos pacientes sugestivos de SDG;
- III. Avaliar as infecções mais frequentes nos pacientes sugestivos de SDG;
- IV. Comparar as infecções entre os grupos com e sem diagnóstico sugestivo SDG;
- V. Comparar as infecções no grupo de pacientes com diagnóstico sugestivo de SDG com e sem alterações imunológicas.

5 PACIENTES E MÉTODOS

5.1 Pacientes e Desenho do estudo

O estudo proposto foi transversal, observacional e descritivo.

Foram convidados para participar do estudo, os pacientes com idade entre 1 mês e 15 anos, de ambos os sexos, portadores de cardiopatias congênitas conotrunciais e CIV, acompanhados na Divisão de Cardiologia Pediátrica do Departamento de Puericultura e Pediatria do HCFMRP-USP, no período de setembro de 2019 a setembro de 2021.

5.2 Critérios de inclusão

Pacientes com diagnóstico de cardiopatias congênitas conotrunciais (tetralogia de Fallot, interrupção do arco aórtico, *truncus arteriosus*, anel vascular, transposição de grandes artérias, CIV com atresia pulmonar) e CIV, operados ou não, em acompanhamento no ambulatório de Cardiologia Pediátrica do HCFMRP-USP.

5.3 Critérios de não inclusão

- ✓ Outras cardiopatias;
- ✓ Outras síndromes genéticas.

5.4 Métodos

A coleta de dados foi obtida diretamente dos pacientes portadores de cardiopatias congênitas conotrunciais e CIV, no ambulatório de Cardiologia Pediátrica, bem como de seus prontuários médicos.

As informações coletadas foram:

1. Características gerais dos pacientes (idade, sexo, etnia);
2. Tipo de cardiopatia congênita;
3. Aspectos clínicos (dismorfismos, idade de início das infecções, número e tipo de infecções apresentadas, causas infecciosas de hospitalização, histórico familiar de SDG);
4. Exames laboratoriais (hemograma, dosagem de cálcio, dosagem de

imunoglobulinas e quantificação de subpopulação de linfócitos CD4+ e CD8+);

5. Exames de imagens (raio-x ou tomografia computadorizada de tórax).

Caso os pacientes não tivessem os exames laboratoriais realizados, seriam solicitados durante as consultas. O protocolo de coleta de dados está detalhado no Apêndice A.

Para esse estudo, foi considerado como caso sugestivo de SDG a presença de 2 dos 5 critérios abaixo:

- ✓ Dismorfismos/alterações faciais;
- ✓ Infecções de repetição;
- ✓ Imunodeficiência humoral e/ou celular;
- ✓ Redução/ausência do timo (raio-x ou tomografia computadorizada de tórax);
- ✓ Hipocalcemia (dosagem de cálcio iônico e/ou total alterada em 2 ou mais medidas, levando em conta o valor de referência do laboratório).

Foi considerado como caso confirmado de SDG quando da presença de um ou alguns dos critérios acima e identificação de 22q.11.2 del por teste genético.

Imunodeficiência humoral foi definida como níveis de imunoglobulinas séricas abaixo de 2 desvios padrão da média, de acordo com a idade (FUJIMURA, 1991).

Imunodeficiência celular foi definida como presença de linfopenia no hemograma e/ou valores de CD4+ e/ou CD8+ abaixo do percentil 10, de acordo com a idade (MORAES-PINTO *et al.*, 2014).

Foram consideradas infecções de repetição aquelas que se enquadravam nos Dez Sinais de Alarme para Imunodeficiência Primária em crianças, propostos pelo Grupo Brasileiro de Imunodeficiência em 2016 (Quadro 1).

Quadro 1 – Dez Sinais de Alerta para Imunodeficiência Primária na criança, adaptados para o nosso meio

- | |
|--|
| <ul style="list-style-type: none"> - Duas ou mais pneumonias no último ano; - Quatro ou mais otites no último ano; - Estomatites de repetição ou monilíase por mais de 2 meses; - Abscessos de repetição ou ectima; - Um episódio de infecção sistêmica grave (meningite, osteoartrite e septicemia); - Infecções intestinais de repetição ou diarreia crônica; - Asma grave, doença do colágeno ou doença autoimune; - Efeito adverso a BCG ou infecção por micobactéria; - Fenótipo clínico sugestivo de síndrome associada à imunodeficiência; - História familiar de imunodeficiência. |
|--|

Fonte: Grupo Brasileiro de Imunodeficiências (2016).

5.5 Aspectos éticos

O projeto foi submetido ao Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) do HCFMRP-USP (Parecer nº 3.681.229) e aprovado (Protocolo 20791319.0.0000.5440) (Apêndice B). A coleta de dados teve início somente após a aprovação.

Para a participação no estudo, foi obrigatória a concordância, por escrito, dos pais ou responsáveis e/ou das crianças selecionadas, através do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE) (Apêndice C) e do Termo de Assentimento (Apêndice D), conforme Resolução nº 196/96 do Conselho Nacional de Saúde (CNS). Foram obtidas duas vias dos termos, sendo uma retida pelo participante ou responsável e outra arquivada pelo pesquisador.

5.6 Análise estatística

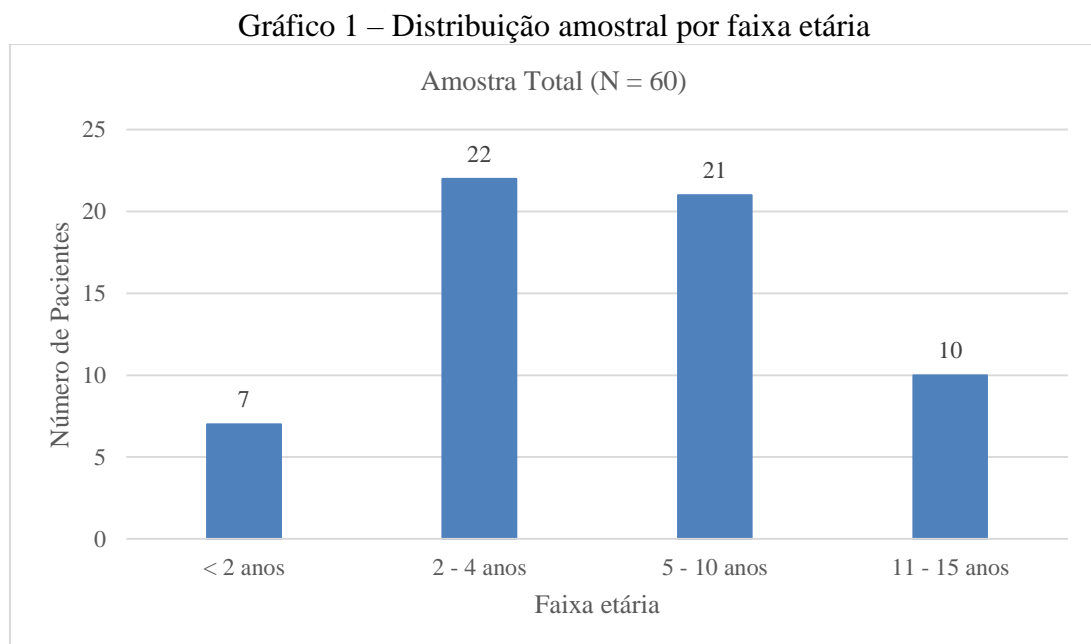
Foi realizada descrição de todos os pacientes incluídos no estudo e os dados relacionados às características clínicas, epidemiológicas e laboratoriais. A caracterização da população estudada foi apresentada em tabelas e gráficos, através do cálculo da média, mediana e da frequência absoluta e relativa (porcentagens).

6 RESULTADOS

6.1 Caracterização da população

O Ambulatório de Cardiologia infantil (CAI) do HCFMRP-USP é referência na cidade de Ribeirão Preto/SP e entornos para diagnóstico, tratamento e seguimento clínico de cardiopatias na faixa etária pediátrica, tendo como maior demanda as cardiopatias congênitas. Foram avaliados 60 pacientes portadores de cardiopatias congênitas conotrunciais e CIV, com idades variando entre 2 meses e 15 anos, no período de setembro de 2019 até setembro de 2021. Deste total, 29 pacientes (48%) são do sexo masculino.

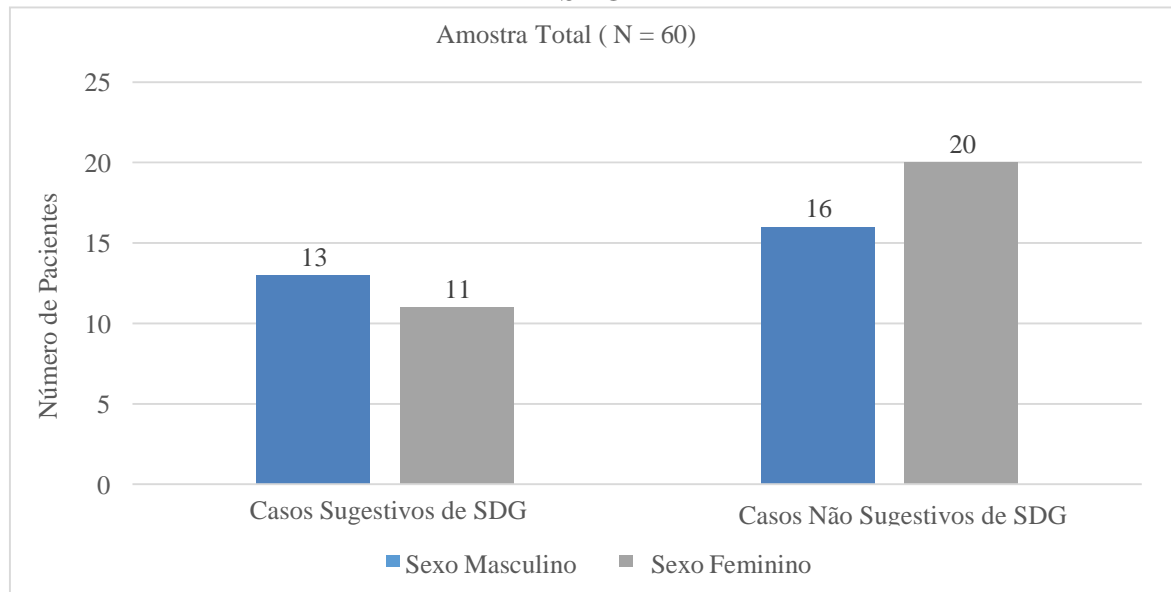
A faixa etária dos pacientes variou entre 0 e 15 anos, sendo 7/60 pacientes (12%) menores de 2 anos, 22/60 (37%) entre 2-4 anos, 21/60 (35%) entre 5-10 anos e 10/60 (17%) entre 11-15 anos, conforme ilustrado no Gráfico 1.



Fonte: Elaborado pela autora.

Com relação ao diagnóstico sugestivo de SDG, 24/60 pacientes (40%) apresentaram características clínicas sugestivas de SDG, de acordo com os critérios estabelecidos. Deste grupo de pacientes, observou-se discreto predomínio no sexo masculino (13/24 – 54%). O restante dos pacientes avaliados, ou seja, 36/60 (60%) não apresentaram características clínicas sugestivas de SDG, conforme pode ser observado no Gráfico 2.

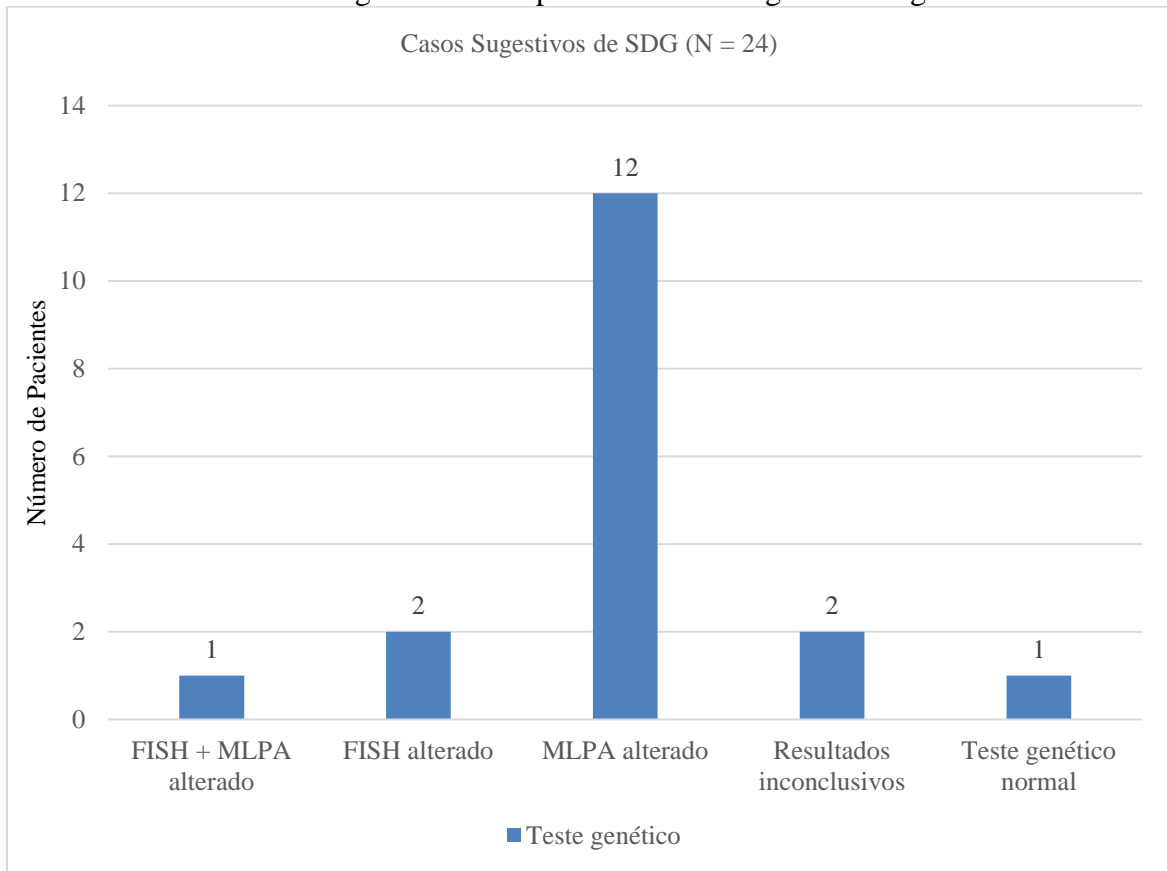
Gráfico 2 – Distribuição dos pacientes de acordo com sexo x critérios clínicos sugestivos de SDG



Fonte: Elaborado pela autora.

Com relação aos 24 pacientes que cumpriram critérios clínicos sugestivos para SDG, 18 (75%) foram submetidos ao teste genético por método de FISH e/ou MLPA. Destes, 15/18 pacientes (83%) apresentaram confirmação da 22q11.2 del, 1/18 pacientes (5%) apresentou teste genético normal e em 2/18 dos pacientes (11%) os resultados foram inconclusivos. A distribuição relativa dos métodos que possibilitaram o diagnóstico genético da SDG está no Gráfico 3. Dos 36 pacientes que não cumpriram critérios para diagnóstico de SDG, apenas 7 (19%) foram submetidos ao teste genético. A presença de 22q11.2 del foi confirmada em 3/7 pacientes (43%), ao passo que 2/7 pacientes (28%) não apresentaram a deleção e em 2/7 pacientes (28%) o resultado foi inconclusivo.

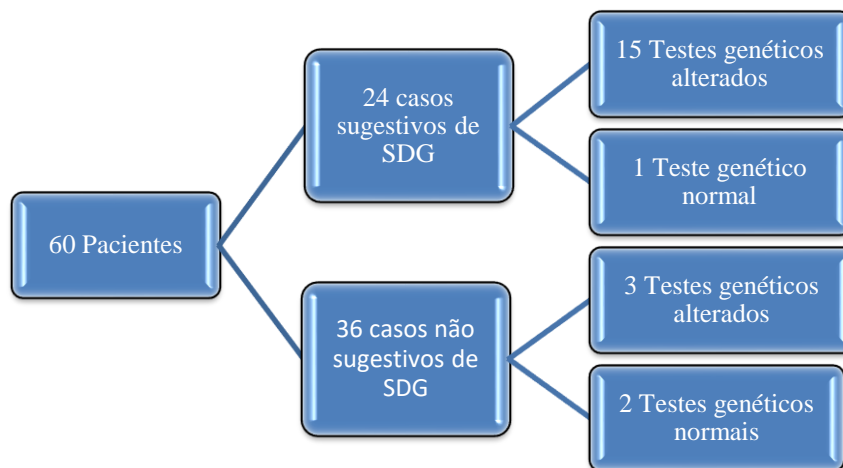
Gráfico 3 – Testes genéticos dos pacientes com diagnóstico sugestivo de SDG



Fonte: Elaborado pela autora.

A Figura 1 apresenta uma sinopse geral dos resultados apresentados acima.

Figura 1 – Fluxograma de caracterização amostral: critérios clínicos sugestivos de SDG x testes genéticos

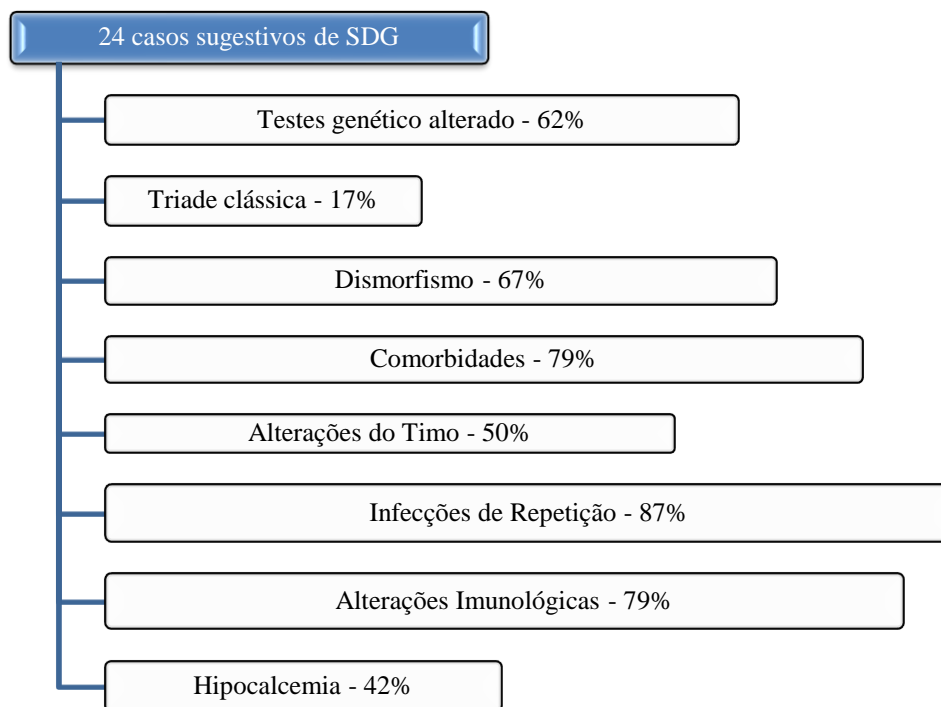


Fonte: Elaborado pela autora.

6.2 Aspectos clínicos, laboratoriais e radiológicos

A Figura 2 apresenta um resumo das alterações clínicas, laboratoriais e radiológicas nos pacientes com diagnóstico sugestivo de SDG.

Figura 2 – Fluxograma do perfil clínico, laboratorial e radiológico dos casos sugestivos de SDG



Fonte: Elaborado pela autora.

6.2.1 Tríade clássica

A tríade clássica da SDG (cardiopatia + hipoplasia de timo + hipocalcemia) foi observada em 4/60 pacientes (7%), sendo que 2/4 (50%) apresentaram diagnóstico confirmado de SDG pelo teste genético.

6.2.2 Dismorfismos

Dismorfismos estiveram presentes em 22/60 pacientes (37%), sendo que 16/22 (73%) apresentaram características clínicas sugestivas de SDG e 15/22 (68%) apresentaram diagnóstico confirmado de SDG. Os dismorfismos observados estão detalhados na Tabela 3.

Tabela 3 – Principais dismorfismos craniofaciais e alterações fenotípicas observadas nos pacientes com diagnóstico sugestivo e confirmado de SDG

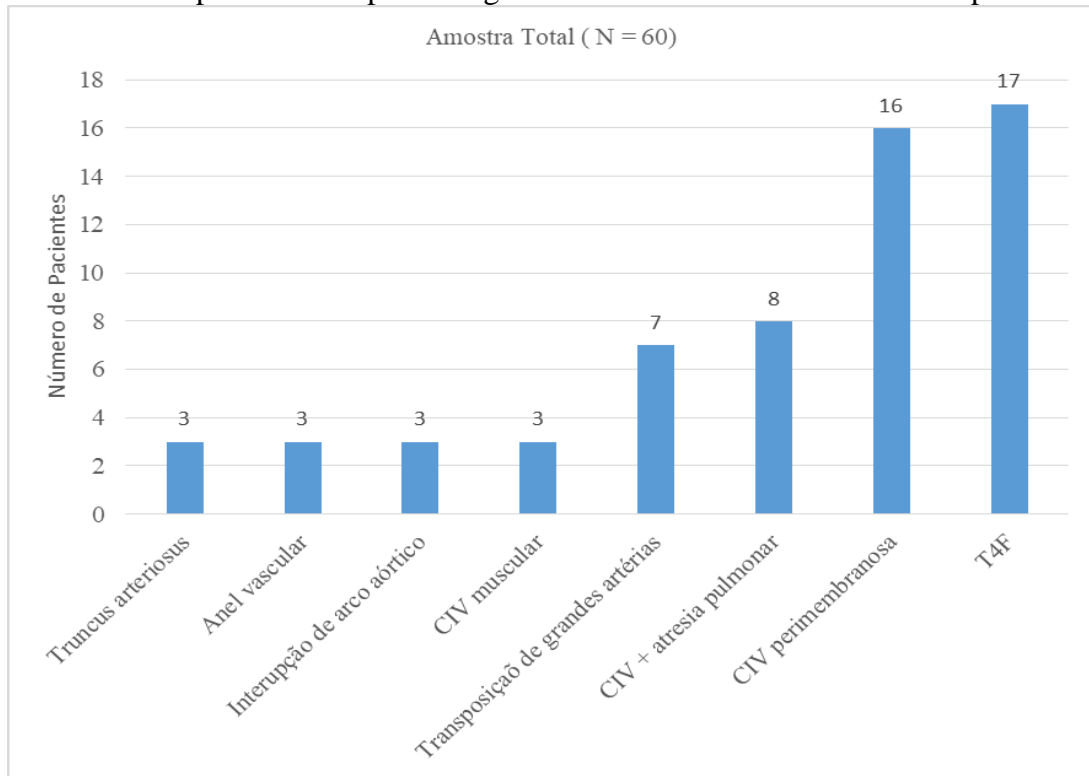
Paciente	Caso sugestivo de SDG	SDG confirmado
GA	Frouxidão ligamentar/ prega palmar única/ fronte curta/telecanto/ baixa estatura/ afilamento dos dedos/ orelhas pequenas/ palato amplo/ fenda palpebral	SIM
HB	Micrognatia/ telecanto/ sinofre/ implantação baixa do cabelo/ palato ogival/ dedos curtos e sobrepostos	NÃO
MJ	Microcefalia/ nariz bulboso/ orelha proeminentes/ narinas antevertidas	SIM
HR	Micrognatia/ afilamento dos dedos	NÃO
JM	Micrognatia/ ponte nasal larga	NÃO
IS	Raiz nasal quadrada/ retrognatia/ baixa estatura/ fenda palpebral oblíqua	SIM
IB	NÃO	SIM Frouxidão ligamentar/ hisurtismo/ cifose/ escápula alada/ dobramento de hélice/ fenda palatina submucosa
DG	NÃO	SIM Epicanto/ orelhas dismórficas/ sobreposição do 2º/3º pododactilos
JP	Retrognatia/ assimetria facial/ afilamento dos dedos/ raiz nasal alta/ orelhas proeminentes e escavadas	SIM
IT	Fenda palpebral oblíqua/ retrognatia/ raiz nasal alta/ ponte larga/ hipoplasia malar	SIM
VB	Afilamento dos dedos/ micrognatia	SIM
SG	Prega palmar única/ epicanto/ implantação capilar baixa/ orelhas proeminentes e rodadas	SIM
TG	Micrognatia/ orelhas pequenas e de baixa implantação/ pé torto congênito	SIM
DE	Micrognatia/ fendas palpebrais oblíquas/ orelhas rodadas e pequenas/ hipoplasia malar/ raiz nasal alta	SIM
AA	Retrognatia/ fronte abaulada/ telecanto/ raiz nasal alargada/ apagamento de antitragus	SIM
DL	Fendas palpebrais oblíquas/ orelhas rodadas e de baixa implantação/ micrognatia	SIM
SS	Epicanto bilateral/ microcefalia/ prega palmar	NÃO
LG	NÃO	SIM Face alongada/ apagamento da proeminência supraorbital/ hipoplasia de face media/ raiz nasal alta/ olhos amendoados/ fenda submucosa
NM	Micrognatia/ baixa implantação das orelhas e dedos alongados	SIM

Fonte: Elaborado pela autora.

6.2.3 Cardiopatias congênicas

A distribuição das cardiopatias congênicas na amostra total de pacientes está no Gráfico 4.

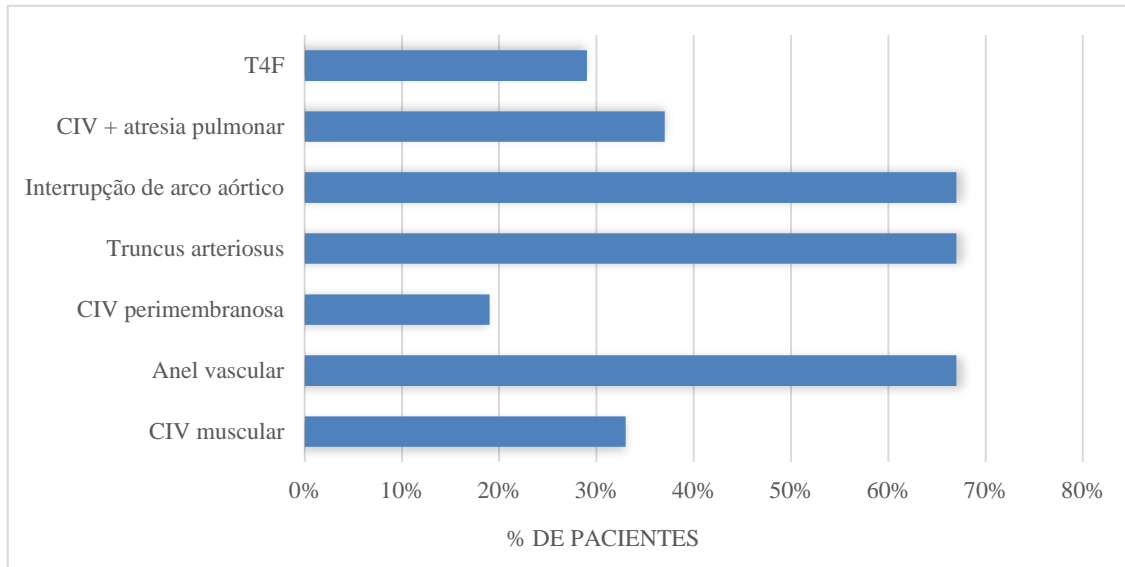
Gráfico 4 – Tipos de cardiopatia congênita observadas na amostra total de pacientes



Fonte: Elaborado pela autora.

Considerando-se a correlação entre o diagnóstico confirmado de SDG por teste genético e o tipo de cardiopatia congênita, a distribuição observada está representada no Gráfico 5.

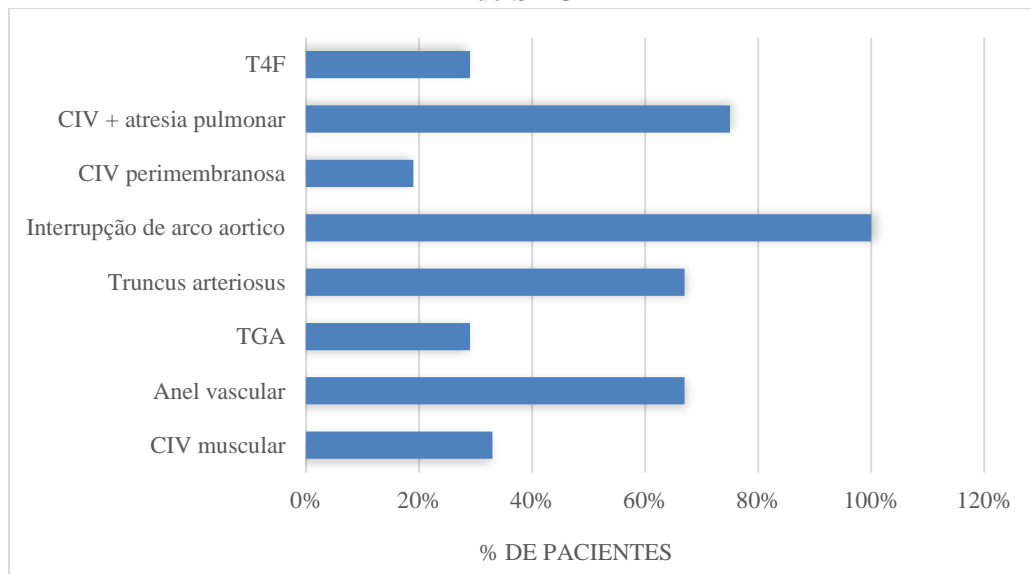
Gráfico 5 – Tipos de cardiopatia congênita no grupo de pacientes com diagnóstico confirmado de SDG por teste genético



Fonte: Elaborado pela autora.

Considerando-se a correlação entre o diagnóstico sugestivo de SDG, de acordo com as características clínicas e o tipo de cardiopatia congênita. A distribuição observada está representada no Gráfico 6.

Gráfico 6 – Tipos de cardiopatia congênita no grupo de pacientes com diagnóstico sugestivo de SDG



Fonte: Elaborado pela autora.

6.2.4 Comorbidades

Foi observada uma variedade de comorbidades em 33/60 pacientes (55%), sendo 14/33 (42%) com SDG confirmado por teste genético e 19/33 (58%) se enquadravam como casos sugestivos de SDG, conforme apresentado na Tabela 4. As principais comorbidades foram: alterações esqueléticas, renais, gastrintestinais, neuropsiquiátricas, alérgicas, endócrinas, autoimunes e hepáticas.

Tabela 4 – Comorbidades encontradas nos pacientes com diagnóstico sugestivo e confirmado de SDG

Paciente	Sugestivo de SDG	Com SDG confirmado
GA	Hipospádia/ Baixa estatura	SIM
HB	Genitália ambígua	NÃO
MJ	Distúrbio da deglutição/ convulsão	SIM
HR	APLV	NÃO
YG	Convulsão	SIM
JM	APLV	NÃO
IS	Deficiência de GH	SIM
CL	Convulsão	NÃO
GB	TOC/ anus anterógrado	SIM
JG	TDAH/ DA/ RA	NÃO
JP	Convulsão	SIM
IT	BOPI	SIM
VB	Bronquiectasia/ convulsão/ hipotireoidismo/ PTI	SIM
SG	Bronquiectasia/ distúrbio da deglutição	SIM
TG	Pé torto congênito	SIM
RI	Convulsão	NÃO
DE	Dilatação pielocalicial/ TEA	SIM
DL	Convulsão/ colestase/ pé torto congênito	SIM
LG	NÃO	SIM Plaquetopenia/déficit intelectual
SS	Epilepsia	NÃO
IB	NÃO	SIM SHU

Fonte: Elaborado pela autora.

6.2.5 Avaliação do timo

Com relação à avaliação do timo, foram observadas alterações (ausência ou redução) em 12/60 pacientes (20%), sendo que todos foram classificados como sugestivos de SDG, e em 8/12 pacientes (67%) o diagnóstico genético foi confirmado.

6.2.6 Avaliação imunológica

6.2.6.1 Imunidade celular

Com relação aos 24 pacientes com diagnóstico sugestivo de SDG, o número absoluto de linfócitos variou entre 1300 a 9200 cel/mm³, com mediana de 2950 cel/mm³ e média de 3295 cel/mm³. Neste grupo, 6/24 pacientes (25%) apresentaram linfopenia, de acordo com valores por faixa etária, que variou de 1300 a 2900 cel/mm³.

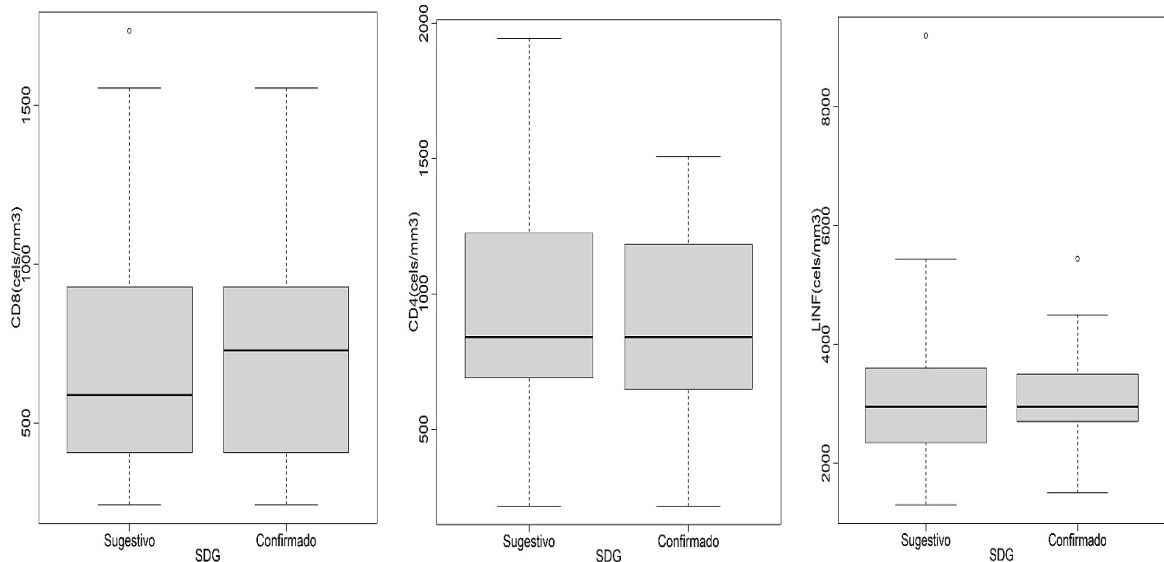
Com relação à análise quantitativa das células CD3+CD4+, o número absoluto variou entre 216 a 1944 cel/mm³, com mediana de 841 cel/mm³ e média de 978 cel/mm³. Neste grupo, 11/24 pacientes (46%) apresentaram número absoluto de CD4+ menor que o percentil 10, com variação entre 537 a 1298 cel/mm³.

Com relação às células CD3+CD8+, o número absoluto variou entre 243 a 1734 cel/mm³, com mediana de 588 cel/mm³ e média de 714 cel/mm³. Neste grupo, 10/24 pacientes (42%) apresentaram número absoluto de CD8+ menor que o percentil 10, com variação entre 243 a 560 cel/mm³. Número absoluto de células CD4+ e CD8+ menor que o percentil 10 foi observado em 7/24 pacientes (29%). Relação CD4/CD8 menor que 1 foi encontrada em 7/24 pacientes (29%). Destes, 2/7 pacientes (28%) por redução isolada de CD4+ e em 5/7 pacientes (72%) por aumento de CD8+ ou ambos.

No tocante aos 18 pacientes com diagnóstico confirmado de SDG por teste genético, o número absoluto de linfócitos variou entre 1500 a 5440 cel/mm³, com mediana de 3500 cel/mm³ e média de 3132 cel/mm³. Neste grupo, 4/18 pacientes (22%) apresentaram linfopenia entre 1500 a 2900 cel/mm³, de acordo com valores por faixa etária. Com relação à análise quantitativa das células CD3+CD4+, o número absoluto variou entre 216 a 1508 cel/mm³, com mediana de 841 cel/mm³ e média de 883 cel/mm³. Neste grupo, 8/18 pacientes (44%) apresentaram número absoluto de células CD4+ menor que o percentil 10, variando entre 537 a 1298 cel/mm³. Com relação às células CD3+CD8+, o número absoluto variou entre 243 a 1554 cel/mm³, com mediana de 729 cel/mm³ e média de 731 cel/mm³. Neste

grupo, 6/18 pacientes (33%) apresentaram número absoluto de células CD8+ menor que o percentil 10, com variação entre 216 a 560 cel/mm³. Número absoluto de células CD4+ e CD8+ menor que o percentil 10 foi observado em 4/18 pacientes (22%). Relação CD4/CD8 menor que 1 foi encontrada em 6/18 pacientes (33%), sendo por redução isolada de CD4+ em 2/6 pacientes (33%) e por aumento de CD8+, ou ambos, em 4/6 pacientes (67%). O resumo da avaliação da imunidade celular está ilustrado no Gráfico 7.

Gráfico 7 – Análise das alterações da imunidade celular nos pacientes com diagnóstico sugestivo e confirmado de SDG



Fonte: Elaborado pela autora.

Na Tabela 5, encontra-se descrita a avaliação numérica dos parâmetros imunológicos avaliados.

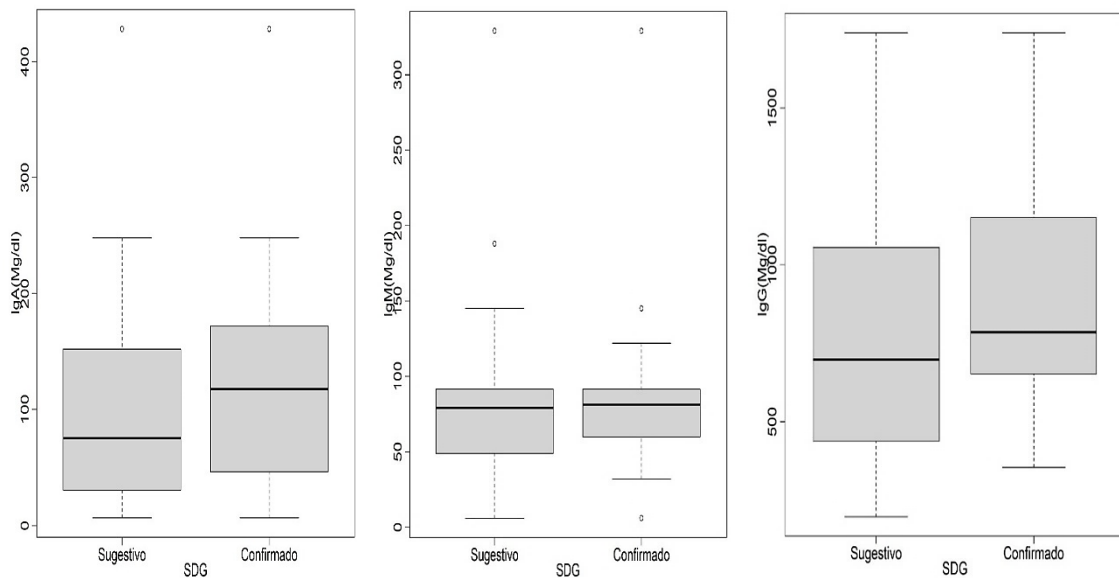
6.2.6.2 Imunidade humoral

Com relação à análise quantitativa dos níveis de imunoglobulinas séricas nos 24 pacientes com diagnóstico sugestivo de SDG, a concentração sérica de IgG variou entre 197 a 1740 mg/dL, com mediana de 697 mg/dL e média de 755 mg/dL. Neste grupo, 6/24 pacientes (25%) apresentaram nível absoluto de IgG menor que o percentil 10, de acordo com valores por faixa etária, com variação entre 197 a 640 mg/dL. Com relação à IgM, os níveis variaram de 6 a 329 mg/dL, com mediana de 79 mg/dL e média de 87 mg/dL. Neste grupo, 3/24 pacientes (12%) apresentaram nível absoluto de IgM menor que o percentil 10, de acordo com valores por faixa etária, com valores de 6, 25 e 59 mg/dL. Quanto à IgA, os níveis

variaram de 6 a 428 mg/dL, com mediana de 75 mg/dL e média de 100 mg/dL. Neste grupo, 3/24 pacientes (12%) apresentaram nível absoluto de IgA menor que o percentil 10, de acordo com valores por faixa etária, com valores de 6, 18 e 71 mg/dL.

No tocante aos 18 pacientes com diagnóstico confirmado de SDG, a concentração sérica de IgG variou entre 355 a 1740 mg/dL, com mediana de 785 mg/dL e média de 855 mg/dL. Neste grupo, 2/18 pacientes (11%) apresentaram nível absoluto de IgG menor que o percentil 10, de acordo com valores por faixa etária, com variação entre 413 e 637mg/dL. Com relação à IgM, os níveis variaram de 6 a 329 mg/dL, com mediana de 81 mg/dL e média de 91 mg/dL. Neste grupo, 2/18 pacientes (11%) apresentaram nível absoluto de IgM menor que o percentil 10, de acordo com valores por faixa etária, com valores de 6 e 59 mg/dL. Quanto à IgA, os níveis variaram de 6 a 428 mg/dL, com mediana de 117 mg/dL e média de 130 mg/dL. Neste grupo, 2/18 pacientes (11%) apresentaram nível absoluto de IgA menor que o percentil 10, de acordo com valores por faixa etária, com valores de 6 e 18 mg/dL. O resumo da avaliação da imunidade humoral está ilustrada no Gráfico 8.

Gráfico 8 – Análise das alterações da imunidade humoral nos pacientes com diagnóstico sugestivo e confirmado de SDG



Fonte: Elaborado pela autora.

Na Tabela 5, encontra-se descrita a avaliação numérica dos parâmetros imunológicos avaliados.

Tabela 5 – Análise descritiva das alterações imunológicas nos pacientes com diagnóstico sugestivo e confirmado de SDG³

Grupo	N Obs	Variável	Média	Mínimo	1° Quartil	Mediana	3° Quartil	Máximo
1	24	IgG	755.05	197.00	438.00	697.50	1055.50	1740.00
		IgM	87.89	6.00	48.85	79.15	91.45	329.00
		IgA	100.90	6.60	30.35	75.20	152.00	428.00
		CD4	978.81	216.00	690.00	841.00	1225.00	1944.00
		CD8	714.43	243.00	407.00	588.00	928.00	1734.00
		LINF	3295.08	1300.00	2346.00	2950.00	3600.00	9200.00
2	18	IgG	885.44	355.00	652.00	785.00	1150.00	1740.00
		IgM	91.42	6.00	59.90	81.15	91.45	329.00
		IgA	130.34	6.60	46.25	117.50	172.00	428.00
		CD4	883.57	216.00	648.00	841.00	1184.00	1508.00
		CD8	731.00	243.00	407.00	729.00	928.00	1554.00
		LINF	3132.78	1500.00	2700.00	2950.00	3500.00	5440.00

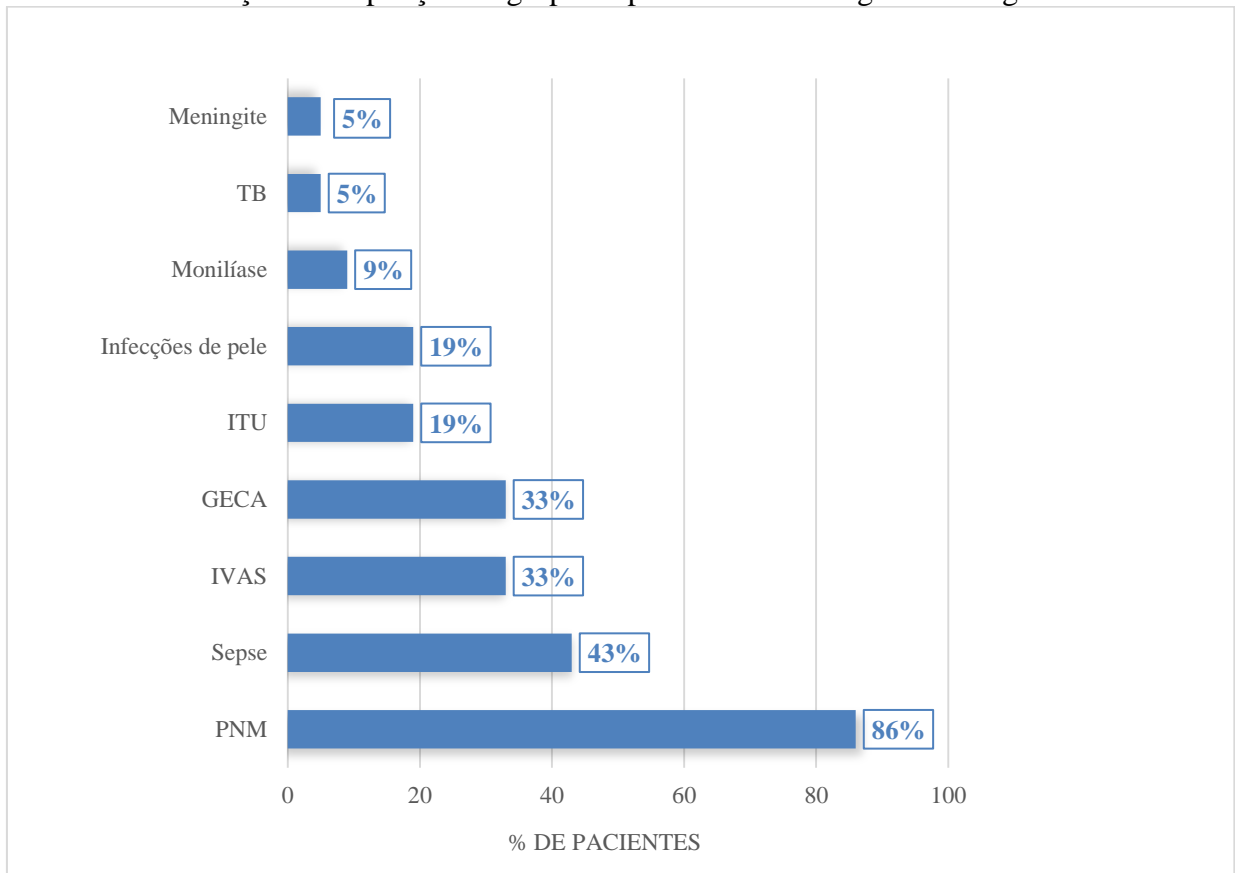
Fonte: Elaborado pela autora.

6.2.6.3 Infecções de repetição

Infecções de repetição foram observadas em 30/60 (50%) dos pacientes. Entre os pacientes com diagnóstico sugestivo de SDG, 21/24 pacientes (87%) apresentaram infecções de repetição. A distribuição das infecções neste grupo de pacientes está representada no Gráfico 9.

³ Grupo 1 = Casos sugestivos de SDG. Grupo 2 = Casos confirmados de SDG por teste genético

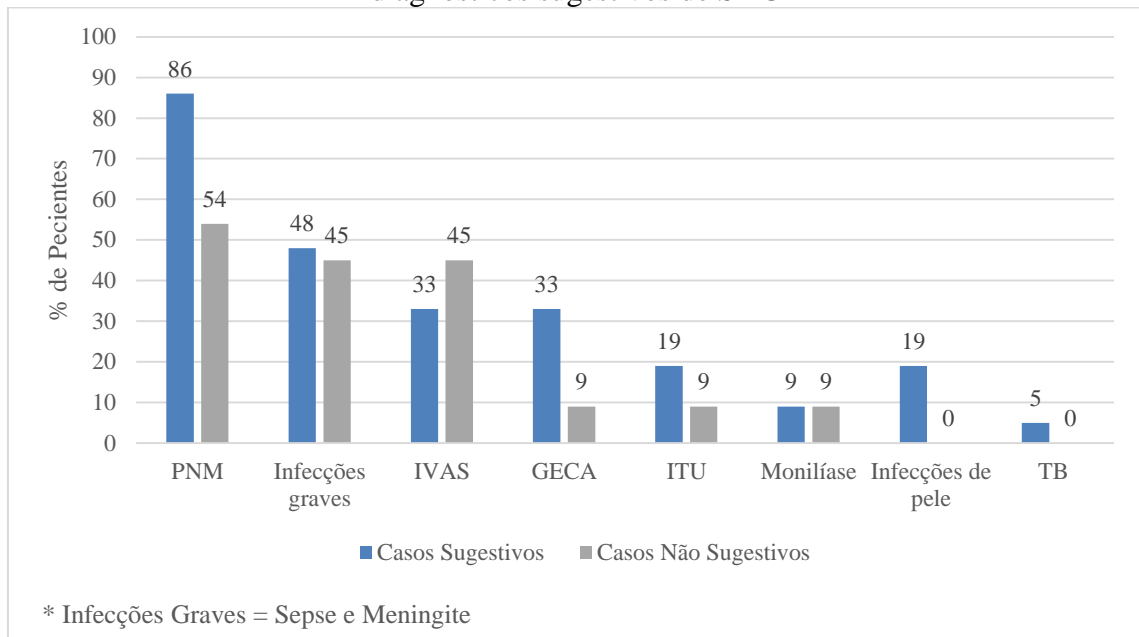
Gráfico 9 – Infecções de repetição no grupo de pacientes com diagnóstico sugestivo de SDG



Fonte: Elaborado pela autora.

No grupo de pacientes sem diagnóstico sugestivo de SDG, 11/36 (30%) apresentaram infecções de repetição. O Gráfico 10 apresenta, comparativamente, as infecções de repetição entre os pacientes com e sem diagnóstico sugestivo de SDG.

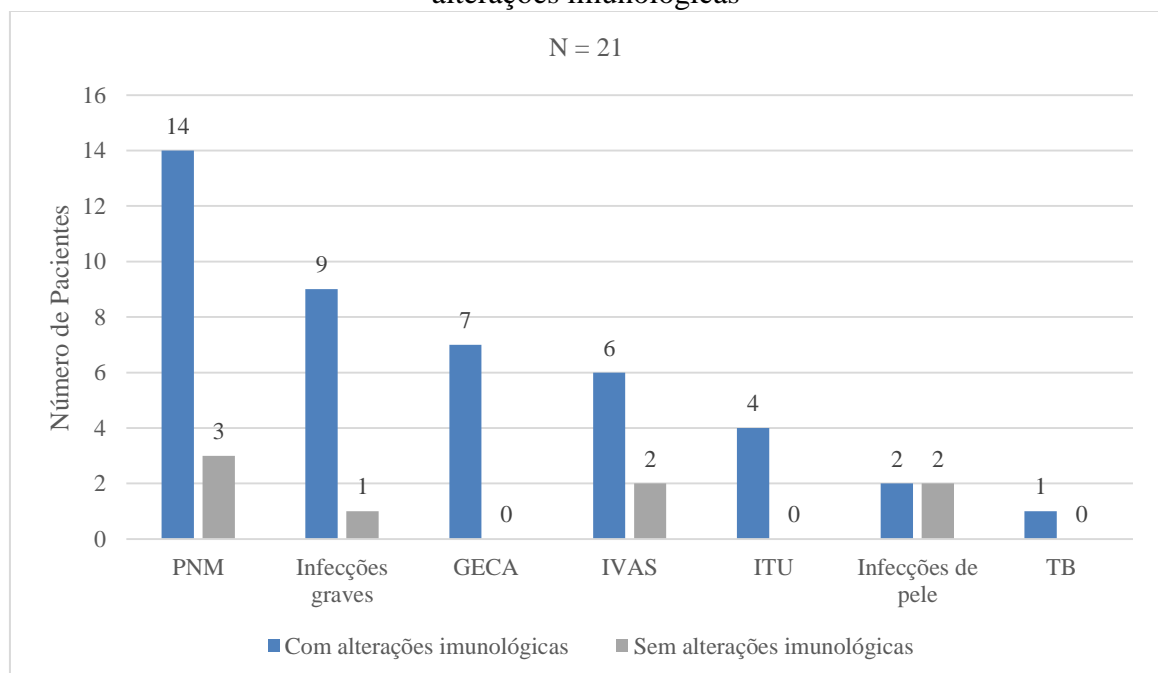
Gráfico 10 – Comparação das infecções de repetição entre os pacientes com e sem diagnósticos sugestivos de SDG



Fonte: Elaborado pela autora.

Com relação aos 21 pacientes com diagnóstico sugestivo de SDG e infecções de repetição, 17 pacientes (81%) apresentaram alterações imunológicas e em 4 pacientes (19%) não foram identificadas alterações imunológicas. A comparação entre os tipos de infecções de repetição entre os 2 grupos está ilustrada no Gráfico 11.

Gráfico 11 – Comparação das infecções de repetição nos casos sugestivos de SDG com e sem alterações imunológicas



Fonte: Elaborado pela autora.

A Tabela 5 apresenta um resumo dos tipos de infecções de repetição, agentes etiológicos isolados, presença ou não de alteração imunológica e diagnóstico sugestivo ou não de SDG.

Tabela 6 – Relação dos pacientes com história de infecções de repetição

Pacientes	Infecções de repetição	Sugestivo de SDG	Agentes etiológicos	Alteração imunológica
HB	ITU/ PNM/ Moniliase	SIM	-----	SIM
MJ	PNM/ GECA	SIM	CMV	SIM
HR	PNM/ GECA/ OMA/ Moniliase	SIM	VSR	SIM
YG	PNM/ Sepse/ Infecções de Pele	SIM	S.aureus Enterobact clocae Pseudomonas klebsiella	SIM
JM	Sepse	SIM	CMV	NÃO
LG	OMA/ Monilíase/ IVAS	NÃO	-----	NÃO
HB	Sepse	NÃO	-----	NÃO
KB	PNM/ OMA/ Amigdalite	SIM	-----	SIM
NR	PNM/ GECA/ Sinusite	NÃO	CMV Herpes zoster Proteus	NÃO
CX	PNM/ OMA/ Amigdalite	NÃO	-----	NÃO
IT	PNM/ Sinusite/ Amigdalite/ Infecções de Pele	SIM	-----	NÃO
CL	PNM/ ITU /Meningite/ Infecções de Pele	SIM	Morganela Acinetobacter	SIM
TO	PNM/ OMA/ Sinusite/ Amigdalite	NÃO	-----	NÃO
EG	TRAQUEITE/ Sepse	NÃO	S.aureus Klebsiella Acinetobacter	NÃO
JP	PNM/ GECA/ Sepse	SIM	-----	SIM
LK	PNM/ Sepse	NÃO	H. Influenzae	NÃO
GB	OMA/ Sepse/ Amigdalite	SIM	-----	SIM
JG	PNM/ Sepse	SIM	-----	SIM
JP	PNM	SIM	-----	NÃO
IV	PNM	SIM	-----	NÃO
VB	PNM/ OMA/ TB	SIM	-----	SIM
SG	PNM/ GECA/ Sepse	SIM	CMV	SIM
TG	PNM	SIM	-----	SIM
RI	PNM	SIM	-----	NÃO
AA	PNM/ Sepse/ ITU	SIM	-----	NÃO
DL	PNM/ Sepse/ ITU	SIM	-----	SIM
LM	OMA/ Sinusite	NÃO	-----	NÃO
HR	Sepse	NÃO	-----	NÃO
NM	PNM/ Sepse / OMA	SIM	-----	SIM
SP	Sepse/ GECA	SIM	-----	SIM

Fonte: Elaborado pela autora.

7 DISCUSSÃO

O estudo da SDG é caracterizado por dificuldades e desafios que vão desde sua nomenclatura, seu amplo espectro fenotípico até às implicações clínicas e laboratoriais advindas desta síndrome. Sua prevalência parece ser maior que a descrita e sua variabilidade clínica e heterogeneidade podem resultar em subnotificação e atraso no diagnóstico. De acordo com a descrição original por Di George *et al.* (1967), as características principais da síndrome eram malformações cardíacas, hipoparatiroidismo e ausência de timo. Assim, observou-se uma grande variedade de expressões fenotípicas.

Até o momento, mais de 180 achados clínicos, incluindo anormalidades físicas e comportamentais, já foram descritos. Contudo, nenhum deles é obrigatório, o que dificulta o diagnóstico (MCDONALD-MCGINN *et al.*, 1997; OSKARSDÓTTIR *et al.*, 2005; HAY, 2007; KOBRYNSKI; SULLIVAN, 2007; SANDRIN-GARCIA *et al.*, 2007; AGERGAARD *et al.*, 2011).

De um modo geral, as imunodeficiências primárias predominam no sexo masculino na faixa pediátrica, devido ao tipo de herança ligada ao cromossomo X. Na maioria dos casos, a SDG é causada por mutações *de novo*, podendo, eventualmente, estar relacionada à herança autossômica dominante. Desta forma, não há predominância por sexo (CHINEN, *et al.*, 2003; KOBRYNSKI; SULLIVAN, 2007). No presente estudo, observou-se distribuição semelhante entre os sexos, conforme descrito na literatura.

Na amostra de 60 pacientes com cardiopatias conotrunciais e CIV, foram observados 24 (40%) pacientes com características clínicas e laboratoriais sugestivas de SDG. Do total de pacientes avaliados (60 pacientes), 18 (30%) apresentaram teste genético (MLPA e/ou FISH) positivo para 22q.11.2 del e características clínicas sugestivas, confirmando o diagnóstico de SDG.

Wonkam *et al.* (2017) avaliaram 100 pacientes portadores de cardiopatias em geral e encontraram incidência de 2,8% de 22q.11.2 del. É provável que a taxa de 22q.11.2 del substancialmente mais elevada observada em nosso estudo se deva ao fato de que a maioria (68%) dos pacientes envolvidos eram portadores de cardiopatias conotrunciais. Na literatura consultada, não foram encontrados estudos que avaliaram especificamente a incidência de SDG na população de pacientes com cardiopatias congênitas.

Cardiopatias congênitas podem estar presentes em, aproximadamente, 49-83% dos pacientes com SDG, com predominância das alterações conotrunciais (MCDONALD-MCGINN; SULLIVAN, 2011; GRASSI *et al.*, 2014; WONKAM *et al.*, 2017; SULLIVAN

2019). No presente estudo, as cardiopatias conotrunciais foram as mais prevalentes entre os pacientes com diagnóstico confirmado de SDG e nos casos sugestivos, representando 78% e 83%, respectivamente.

A tríade de manifestações clássicas da SDG é caracterizada por cardiopatia conotruncal, hipocalcemia/hipoparatiroidismo e aplasia/hipoplasia do timo (BASSETT *et al.*, 2011; MCDONALD-MCGINN *et al.*, 2015). Em nosso estudo, tanto no grupo sugestivo quanto no grupo com diagnóstico confirmado, a tríade clínica mais frequente diferiu da clássica, variando entre cardiopatia conotruncal com: dismorfismos e/ou comorbidades e/ou imunodeficiência.

Com relação à presença de dismorfismos, observou-se ampla diversidade fenotípica na amostra geral e alta prevalência nos pacientes com diagnóstico confirmado de SDG (83%) e nos sugestivos de SDG (67%). Rosa *et al.* (2011) descreveram que os dismorfismos faciais tendem a mudar com a idade e sofrem influência da etnia, o que dificulta o reconhecimento precoce.

Com relação às comorbidades observadas nos pacientes deste estudo, a maioria já foi descrita em estudos anteriores (ROSA *et al.*, 2011; GRASSI *et al.*, 2014). Entretanto, algumas comorbidades encontradas nos pacientes não foram descritas em outros estudos da literatura, como colestase, bronquiolite obliterante, hipospádia e genitália ambígua.

No início da sua descrição, a SDG era reconhecida como imunodeficiência celular, pois, em detrimento do acometimento tímico, a produção de linfócitos T se encontra comprometida. Atualmente, de acordo com Tangye *et al.* (2022), a SDG está classificada na Tabela 2 (Imunodeficiências combinadas associadas a outras síndromes – Defeitos tímicos com outras anomalias congênicas). As anormalidades da imunidade celular nesses pacientes são variáveis.

A maioria dos pacientes com SDG apresenta diminuição do número de células T circulantes, com função celular preservada. Aproximadamente 20% dos pacientes apresentam número normal de células T (CUNEO, 2001; OSKARSDÓTTIR *et al.*, 2005; HAY, 2007; KOBRYNSKI; SULLIVAN, 2007; GENNERY, 2012; SULLIVAN, 2019). Grassi *et al.* (2014) avaliaram 60 crianças brasileiras portadoras de 22q11.2 del e observaram redução na contagem dos linfócitos totais em 40% dos pacientes, redução de linfócitos CD4+ em 53,3% e de CD8+ em 33,3%.

Por outro lado, Sullivan (2019) observou depleção mais acentuada na população de células CD8+, quando comparada com as células CD4+. No presente estudo, foi observada redução no número absoluto de linfócitos T, tanto no grupo sugestivo quanto no grupo com

SDG confirmado por teste genético (67% e 55%, respectivamente). Em relação aos subtipos de linfócitos, houve um predomínio no comprometimento do número absoluto de CD4+ em relação aos CD8+ em ambos os grupos, estando de acordo com estudos anteriores (BASTIAN *et al.*, 1989; JAWAD *et al.*, 2001; CHINEN *et al.*, 2003; GRASSI *et al.*, 2014). Neste estudo, não foi realizada avaliação funcional dos linfócitos. Ademais, alterações tímicas (ausência ou redução) foram observadas em 44% dos pacientes com diagnóstico genético confirmado e em 50% dos pacientes sugestivos. Não se pode descartar que as alterações nas subpopulações de linfócitos tenham sido decorrentes da timectomia realizada durante a cirurgia cardíaca.

Patel *et al.* (2012) avaliaram uma coorte com 1023 pacientes com SDG, procedentes de 21 países, e observaram que 6% eram portadores de hipogamaglobulinemia (19% com IgG abaixo de 500 mg/dL; 27% com IgM abaixo de 40 mg/dL e 1,3% com IgA abaixo de 5 mg/dL) com terapia de reposição de imunoglobulina em 3% dos pacientes. Grassi *et al.* (2014) avaliaram 60 crianças portadoras de 22q.11.2 del e detectaram 2 pacientes (3%) com redução das concentrações de IgM (29,6 mg/dL e 17,6 mg/dL) e 1 paciente (1,5%) com redução de IgG (328 mg/dL). Sullivan (2019) descreveu as alterações humorais em 1000 pacientes portadores de SDG, catalogados do ESID, LASID e USIDNET. Foram observados níveis reduzidos de IgG (abaixo de 500mg/dL) em 6% das crianças acima de 3 anos, níveis reduzidos de IgM (abaixo de 40mg/dL) em 23% das crianças acima de 3 anos e deficiência de IgA em 2,2% dos pacientes.

No presente estudo, foram observadas alterações da imunidade humoral, com redução nas 3 classes de imunoglobulinas, estando em acordo com os estudos citados anteriormente. No grupo sugestivo de SDG, 25% dos pacientes apresentaram redução de IgG, 12% redução de IgM e 12% redução de IgA. No grupo de pacientes com SDG confirmado, 11% dos pacientes apresentaram redução de IgG, 11% redução de IgM e 11% redução de IgA. É possível que a diferença de nossos resultados para os estudos citados seja porque utilizamos como definição de deficiência de imunoglobulinas níveis séricos abaixo de 2 desvios padrão da média, de acordo com a idade, ao passo que os demais estudos utilizaram um valor de corte específico. Desta forma, apesar da SDG ser uma patologia com comprometimento predominante de linfócitos T, também se observa associação com alterações da imunidade humoral.

Nesta investigação, as infecções recorrentes foram mais frequentes nos pacientes com diagnóstico sugestivo de SDG, quando comparados aos pacientes sem diagnóstico sugestivo (87% e 30%, respectivamente). As infecções mais frequentes nos pacientes sugestivos de SDG foram: pneumonias, infecções graves (sepses e meningite), IVAS (sinusites/otites

médias) e GECA, observadas em 86%, 48%, 33% e 33% dos pacientes, respectivamente. Não foram observados pacientes com infecções oportunistas, possivelmente por nenhum paciente da amostra ter apresentado linfopenia grave. Outros estudos demonstraram que as infecções sinopulmonares, especialmente sinusites e otites médias, foram as mais frequentes em pacientes com SDG/deleção 22q.11.2 (GENNERY, 2012; SULLIVAN, 2019).

Tanto nos pacientes com diagnóstico sugestivo como nos pacientes sem diagnóstico sugestivo de SDG, as infecções mais frequentes foram: pneumonias, infecções graves, IVAS e GECA. Vale destacar que no grupo sugestivo, as pneumonias e GECA foram mais expressivas, quando comparadas com o grupo não sugestivo. Já as IVAS, foram mais prevalentes no grupo sem suspeita de SDG.

Com relação à presença ou não de comprometimento imunológico no grupo sugestivo de SDG, as infecções foram significativamente mais frequentes nos pacientes com alterações imunológicas, especialmente pneumonias, infecções graves, IVAS, GECA e ITU.

Este estudo apresenta limitações. O modelo de estudo transversal permite a avaliação pontual dos parâmetros clínicos e laboratoriais, sendo que pacientes com SDG podem apresentar modificações dos mesmos no decorrer da idade. A avaliação imunológica realizada foi incompleta devido à restrição orçamentária. Não foi possível avaliar outras subpopulações de linfócitos (células naïve, ativadoras, reguladoras e de memória), realizar testes funcionais ou quantificação de anticorpos vacinais.

Por outro lado, o estudo apresenta pontos fortes. Considerando-se todas as dificuldades orçamentárias e técnicas inerentes, 42% da amostra (25/60 pacientes) foi submetida ao teste genético, dos quais 18/25 (72%) apresentaram resultados positivos, comprovando a 22q.11.2 del. Levando-se em conta os pacientes testados, os critérios clínicos para definição de casos sugestivos apresentaram sensibilidade de 83,3% (IC 95%, 57,7 - 95,6). Desta forma, os critérios clínicos se mostraram um bom método de triagem para SDG/22q11.2 del. Vários aspectos relacionados à síndrome foram avaliados.

O presente estudo destaca o amplo espectro clínico da SDG que vai além da tríade clássica, ressaltando a elevada frequência de alterações imunológicas nestes pacientes. Desta forma, torna-se necessário ampliar a visão de profissionais médicos quanto ao rastreio clínico e laboratorial dos casos sugestivos de SDG, propiciando o encaminhamento dos mesmos para realização do teste genético.

Considerando-se as dificuldades no reconhecimento da SDG, por parte de pediatras gerais, cardiologistas pediátricos e neonatologistas, além do acesso restrito aos testes genéticos na realidade da saúde pública do Brasil, o estabelecimento de critérios clínicos com

alta sensibilidade para triagem poderá melhorar o rastreio dos casos sugestivos, propiciando o seu encaminhamento precoce para serviços especializados.

8 CONCLUSÕES

A frequência de pacientes com características clínicas e laboratoriais sugestivas de SDG foi de 40% na amostra de pacientes com cardiopatias conotrunciais e CIV.

A tríade clássica foi encontrada em 17% dos pacientes sugestivos de SDG. Vale ressaltar a ampla variabilidade clínica observada, indo além da tríade clássica.

Alterações imunológicas foram encontradas em 79% dos pacientes sugestivos de SDG, predominando a redução dos linfócitos T, especialmente CD4+. Comprometimento da imunidade humoral foi observada em menor porcentagem de pacientes.

Infecções de repetição foram observadas em 87% dos pacientes sugestivos de SDG, com predomínio das pneumonias, infecções graves (sepse e/ou meningite), IVAS (sinusites/otites médias) e GECA.

Infecções de repetição foram significativamente mais frequentes no grupo de pacientes com diagnóstico sugestivo de SDG, quando comparado aos pacientes sem diagnóstico sugestivo (87% e 30%, respectivamente).

Infecções de repetição foram significativamente mais frequentes no grupo de pacientes com diagnóstico sugestivo de SDG com alterações imunológicas, quando comparado ao grupo sem alterações imunológicas (81% e 19%, respectivamente), com predomínio de pneumonias, infecções graves, IVAS e GECA.

REFERÊNCIAS

- AGERGAARD, P. *et al.* Can clinical assessment detect 22q11.2 deletions in patients with cardiac malformations? A review. **Eur J Med Genet.**, v. 54, n. 1, p. 3-8, jan./fev., 2011. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20965293/>. Acesso em: 10 set. 2022.
- BABCOCK, L. *et al.* Nice girls don't ask - Women negotiate less than men - and everyone pays the price. **Harvard Business Review**, v. 81, n. 10, 2003. Disponível em: https://www.researchgate.net/publication/296869908_Nice_girls_don't_ask_-_Women_negotiate_less_than_men_-_and_everyone_pays_the_price. Acesso em: 10 set. 2022.
- BAILEY, J. A. *et al.* Recent segmental duplications in the human genome. **Science**, v. 297, n. 5583, p. 1003-1007, 2002. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12169732/>. Acesso em: 10 set. 2022.
- BASSETT, A. S. *et al.* Practical guidelines for managing patients with 22q11.2 deletion syndrome. **J Pediatr.**, v. 159, n. 2, p. 332-339, ago., 2011. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21570089/>. Acesso em: 10 set. 2022.
- BASTIAN, J. *et al.* Prediction of persistent immunodeficiency in the DiGeorge anomaly. **J Pediatr.**, v. 115, n. 3, p. 391-396, 1989. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/2788728/>. Acesso em: 10 set. 2022.
- BURN, J. *et al.* Conotruncal anomaly face syndrome is associated with a deletion within chromosome 22q11. **J Med Genet**, v. 30, n. 10, p. 822-824, 1993. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1016562/>. Acesso em: 10 set. 2022.
- CHINEN, J. *et al.* Long term assessment of Tcell population in DiGeorge syndrome. **J Allergy Clin Immunol.**, v. 111, n. 3, p. 573-579, 2003. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12642839/>. Acesso em: 10 set. 2022.
- CIOFFI, S. *et al.* TBX1 regulates brain vascularization. **Hum Mol Genet.**, v. 23, n. 1, p. 78-89, 2014. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23945394/>. Acesso em: 10 set. 2022.
- CONLEY, M. E.; NOTARANGELO, L. D.; ETZIONI, A. Diagnostic criteria for primary Immunodeficiencies. Representing PAGID (Pan-American Group for Immunodeficiency) and ESID (European Society for Immunodeficiencies). **Clin Immunol.**, v. 93, n. 3, p. 190-197, 1999. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10600329/>. Acesso em: 10 set. 2022.
- CROWLEY, S. J. *et al.* An update on adolescent sleep: New evidence informing the perfect storm model. **Journal of Adolescence**, v. 67, n. 1, p. 55-65, jun., 2018. Disponível em: https://www.researchgate.net/publication/325812609_An_update_on_adolescent_sleep_New_evidence_informing_the_perfect_storm_model. Acesso em: 10 set. 2022.
- CUNEO, B. F. 22q11.2 deletion syndrome: DiGeorge, velocardiofacial, and conotruncal anomaly face syndromes. **Curr Opin Pediatr.**, v. 13, n. 5, p. 465-472, out., 2001. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11801894/>. Acesso em: 10 set. 2022.

DI GEORGE, A. M. *et al.* Absence of the thymus. **Lancet**, v. 1, n. 7504, 1967. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/4165192/>. Acesso em: 10 set. 2022.

FOMIN, A. F. B. *et al.* DiGeorge Syndrome: a not so rare disease. **Clinics**, São Paulo, v. 65, n. 9, p. 865-869, 2010. Disponível em: <https://www.scielo.br/j/clin/a/vKf7PmyPJxJdf6zPBgHb9jP/?format=pdf&lang=en>. Acesso em: 10 set. 2022.

FUJIMURA, M. D. **Níveis sericos das subclasses de IgG em crianças normais e nefróticas**. 1991. Tese (Doutorado em Medicina) – Universidade de São Paulo, São Paulo, 1991. Disponível em: <https://repositorio.usp.br/item/000732941>. Acesso em: 10 set. 2022.

GANJI, H. *et al.* Investigation of TBX1 gene deletion in Iranian children with 22q11.2 deletion syndrome: correlation with conotruncal heart defects. **Heart Asia**, v. 5, n. 1, p. 200-202, 2013. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27326128/>. Acesso em: 10 set. 2022.

GENNERY, A. R. Immunological aspects of 22q11.2 deletion syndrome. **Cell. Mol. Life Sci.**, v. 69, n. 1, p. 17-27, 2012. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21984609/>. Acesso em: 10 set. 2022.

GRASSI, M. S. *et al.* Cardiopatias Congênitas como um Sinal de Alerta para o Diagnóstico da Deleção do 22q11.2. **Arq Bras Cardiol.**, v. 103, n. 5, p. 382-390, 2014. Disponível em: <https://www.scielo.br/j/abc/a/jVzph6DFYjpGyY3YfFm5Hxj/?format=pdf&lang=en>. Acesso em: 10 set. 2022.

GRUPO BRASILEIRO DE IMUNODFICIÊNCIAS. **Os 10 sinais de alerta para imunodeficiência primária em crianças e adultos**. 2016. Disponível em: <https://www.bragid.org.br/novo/arquivos/sinais-de-alerta-criancas.pdf>. Acesso em: 10 set. 2022.

HACIHAMDIOĞLU, B.; HACIHAMDIOĞLU, D.; DELIL, K. 22q11.2 deletion syndrome: current perspective. **The Application of Clinical Genetics**, v. 18, n. 8, p. 123-132, 2015. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26056486/>. Acesso em: 10 set. 2022.

HAY, B. N. Deletion 22q11: spectrum of associated disorders. **Semin Pediatr Neurol.**, v. 14, n. 3, p. 136-139, set., 2007. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17980310/>. Acesso em: 10 set. 2022.

HUBER, J. *et al.* Molecular screening for 22Q11.2 deletion syndrome in patients with congenital heart disease. **Pediatr Cardiol**, v. 35, n. 8, p. 1356-1362, 2014. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24880467/>. Acesso em: 10 set. 2022.

JAWAD, A. F. *et al.* Immunologic features of chromosome 22q11.2 deletion syndrome (DiGeorge syndrome/velocardiofacial Syndrome). **J Pediatr.**, v. 139, n. 5, p. 715-23, 2001. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11713452/>. Acesso em: 10 set. 2022.

KINOUCI, A. *et al.* Facial appearance of patients with conotruncal abnormalities. **Pediat Jpn**, v. 17, n. 84, 1976.

KIRKPATRICK JR., J. A.; DIGEORGE, A. M. Congenital absence of the thymus. **Am J Roentgenol Radium Ther Nucl Med**, v. 103, n. 1, p. 32-37, maio, 1968. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/5648947/>. Acesso em: 10 set. 2022.

KOBRYNSKI, L. J.; SULLIVAN, K. E. Velocardiofacial syndrome, DiGeorge syndrome: the chromosome 22q11.2 deletion syndromes. **Lancet.**, v. 370, p. 1443-1452, 2007. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17950858/>. Acesso em: 10 set. 2022.

LACKEY, A. E.; MUZIO, M. R. DiGeorge Syndrome. **StatPearls**, jan. 2022. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31747205/>. Acesso em: 10 set. 2022.

MCDONALD-MCGINN, D. M. *et al.* The 22q11.2 deletion: screening, diagnostic workup, and outcome of results; report on 181 patients. **Genet Test.**, v. 1, n. 2, p. 99-108, 1997. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10464633/>. Acesso em: 10 set. 2022.

MCDONALD-MCGINN, D. M. *et al.* 22q11.2 deletion syndrome. **Nat Rev Dis Prim**, v. 1, p. 150-171, 2015.

MCDONALD-MCGINN, D. M.; SULLIVAN, K. E. Chromosome 22q11.2 deletion syndrome (DiGeorge Syndrome/velocardiofacial syndrome). **Medicine**, Baltimore, v. 90, n. 1, p. 1-18, jan., 2011. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21200182/>. Acesso em: 10 set. 2022.

MELO, K. M. de; CARVALHO, B. T. C. Síndrome de DiGeorge: Aspectos clínico-imunológicos e manejo. **Rev. bras. alerg. imunopatol.**, v. 30, n. 2, p. 47-50, 2007. Disponível em: http://www.sbai.org.br/revistas/Vol302/sindrome_de_digeorge.pdf. Acesso em: 10 set. 2022.

MLYNARSKI, E. E. *et al.* Copy-number variation of the glucose transporter gene SLC2A3 and congenital heart defects in the 22q11.2 deletion syndrome. **Am J Hum Genet**, v. 96, n. 5, p. 753-764, 2015. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25892112/>. Acesso em: 10 set. 2022.

MONTEIRO, F. P. V. *et al.* Defining new guidelines for screening the 22q11.2 deletion based on a clinical and dysmorphic evaluation of 194 individuals and review of the literature. **Eur J Pediatr**, v. 172, n. 7, p. 927-945, 2013. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23440478/>. Acesso em: 10 set. 2022.

MONTES, C. C. *et al.* Clinical findings in 32 patients with 22q11.2 microdeletion attended in the city of Córdoba, Argentina. **Arch Argent Pediatr**, v. 111, n. 5, p. 423-427, 2013. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24092030/>. Acesso em: 10 set. 2022.

MORAES-PINTO, M. I. *et al.* Lymphocyte subsets in human immunodeficiency virus-unexposed Brazilian individuals from birth to adulthood. **R. Mem Inst Oswaldo Cruz**, v. 109, n. 8, p. 989-998, dez., 2014. Disponível em: <https://www.scielo.br/j/mioc/a/r93VYfQHPCH95jn6mpWRrTQ/?format=pdf&lang=en>. Acesso em: 10 set. 2022.

NOTARANGELO, L. *et al.* Primary immunodeficiency diseases: An update from the International Union of Immunological Societies Primary Immunodeficiency Diseases

Classification Committee Meeting in Budapest, 2005. **J Allergy Clin Immunol.**, v. 117, n. 4, p. 883-896, 2006. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16680902/>. Acesso em: 10 set. 2022.

OSKARSDÓTTIR, S. *et al.* Presenting phenotype in 100 children with the 22q11 deletion syndrome. **Eur J Pediatr.**, v. 4, n. 3, p. 146-153, mar., 2005. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15565286/>. Acesso em: 10 set. 2022.

PARKER, H. *et al.* Genetic and molecular aspects of DiGeorge syndrome. **BIOS**, v. 86, n. 2, p. 109-117, 2015. Disponível em: <https://bioone.org/journals/bios/volume-86/issue-2/0005-3155-86.2.109/Genetic-and-molecular-aspects-of-DiGeorge-syndrome/10.1893/0005-3155-86.2.109.short>. Acesso em: 10 set. 2022.

PATEL, K. *et al.* Immunoglobulin Deficiencies: The B-Lymphocyte Side of DiGeorge Syndrome. **J Pediatr.**, v. 161, n. 5, p. 950-953, 2012. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22809661/>. Acesso em: 10 set. 2022.

PORTO, M. H. *et al.* Peripheral lymphocyte subpopulations in selective IgA deficiency. **Rev Hosp Clin Fac Med**, São Paulo, v. 43, n. 6, p. 294-297, 1988. Disponível em: <http://bases.bireme.br/cgi-bin/wxislind.exe/iah/online/?IsisScript=iah/iah.xis&src=google&base=ADOLEC&lang=p&nextAction=lnk&exprSearch=65081&indexSearch=ID>. Acesso em: 10 set. 2022.

ROBIN, N. H.; SHPRINTZEN, R. J. Defining the clinical spectrum of deletion 22q11.2. **J Pediatr**, v. 147, p. 90-96, 2005. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16027702/>. Acesso em: 10 set. 2022.

ROSA, R. F. M. *et al.* Síndrome de deleção 22q11.2: compreendendo o CATCH22. **Rev Paul Pediatr**, v. 27, n. 2, p. 211-220, 2009. Disponível em: <https://www.scielo.br/j/rpp/a/6FsYTVRpFkN7T4ZrqDfSTkL/?format=pdf&lang=pt>. Acesso em: 10 set. 2022.

ROSA, R. F. M. *et al.* Síndrome de deleção 22q11.2 e cardiopatias congênitas. **Rev Paul Pediatría**, v. 29, n. 2, p. 251-260, 2011. Disponível em: <https://www.scielo.br/j/rpp/a/ZfSXcrVQ7QjcJhvnPv9sMBz/?format=pdf&lang=pt>. Acesso em: 10 set. 2022.

SAITTA, S. C. *et al.* Aberrant interchromosomal exchanges are the predominant cause of the 22q11.2 deletion. **Hum Mol Genet.**, v. 13, n. 4, p. 417-428, fev., 2004. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/14681306/>. Acesso em: 10 set. 2022.

SANDRIN-GARCIA, P. *et al.* Typical phenotypic spectrum of velocardiofacial syndrome occurs independently of deletion size in chromosome 22q11.2. **Mol Cell Biochem.**, v. 303, n. 1, p. 9-17, set., 2007. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17426930/>. Acesso em: 10 set. 2022.

SHAIKH, T. H. *et al.* Chromosome 22-specific low copy repeats and the 22q11.2 deletion syndrome: genomic organization and deletion endpoint analysis. **Hum Mol Genet.**, v. 9, n. 4, p. 489-501, mar., 2000. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10699172/>. Acesso em: 10 set. 2022.

- SHPRINTZEN, R. J. *et al.* A new syndrome involving cleft palate, cardiac anomalies, typical facies, and learning disabilities: velo-cardio-facial syndrome. **Cleft Palate J**, v. 15, n. 1, p. 56-62, 1978. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/272242/>. Acesso em: 10 set. 2022.
- SOLOT, C. B. *et al.* Communication disorders in the 22Q11.2 microdeletion syndrome. **Commun Disord.**, v. 33, n. 3, p. 187-203, maio/jun., 2000. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10907715/>. Acesso em: 10 set. 2022.
- SRIVASTAVA, D. Genetic assembly of the heart: implications for congenital heart disease. **Annu Rev Physiol**, v. 63, p. 451-469, 2001. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11181963/>. Acesso em: 10 set. 2022.
- SULLIVAN, K. E. Chromosome 22q11.2 deletion syndrome and DiGeorge syndrome. **Immunol Rev.**, v. 287, n. 1, p. 186-201, 2019. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30565249/>. Acesso em: 10 set. 2022.
- TANGYE, S. G. *et al.* Human Inborn Errors of Immunity: 2022 Update on the Classification from the International Union of Immunological Societies Expert Committee. **J Clin Immunol.**, v. 24, p. 1-35, jun., 2022. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35748970/>. Acesso em: 10 set. 2022.
- TOBIAS, E. S. *et al.* Towards earlier diagnosis of 22q11 deletions. **Arch Dis Child**, v. 81, n. 6, p. 513-514, 1999. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10569971/>. Acesso em: 10 set. 2022.
- VU, Q. V. *et al.* Clinical and immunophenotypic features of atypical complete DiGeorge syndrome. **Pediatrics International**, v. 55, n. 1, p. 2-6, 2013. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22978387/>. Acesso em: 10 set. 2022.
- WONKAM, A. *et al.* The 22q11.2 Deletion Syndrome in Congenital Heart Defects: Prevalence of Microdeletion Syndrome in Cameroon. **Global Heart**, v. 12, n. 2, p. 115-120, 2017. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S2211816017300030>. Acesso em: 10 set. 2022.
- YUAN, S.; ZAIDI, S.; BRUECKNER, M. Congenital heart disease: emerging themes linking genetics and development. **Curr Opin Genet Develop**, v. 23, n. 3, p. 352-359, 2013. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23790954/>. Acesso em: 10 set. 2022.
- YUE-XU, Y. J. *et al.* Novel TBX1 loss-of-function mutation causes isolated conotruncal heart defects in Chinese patients without 22q11.2 deletion. **BMC Med Genet**, v. 15, n. 1, 2014. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4099205/>. Acesso em: 10 set. 2022.

APÊNDICE A – Protocolo de coleta de dados

ID: _____

Aspectos gerais

Data de nascimento: _____

Sexo

Feminino ()

Masculino ()

Etnia

Branca ()

Negra ()

Teste genético

Diagnóstico de Síndrome de DiGeorge () sim () não

Idade do diagnóstico:

FISH () sim () não alterado () sim () não

MLPA () sim () não alterado () sim () não

Cardiopatia congênita

Idade do Diagnóstico: Tipo de cardiopatia:

() Tetralogia de Fallot () Truncus arteriosus () Anel vascular

() CIV perimembranosa () CIV muscular () CIV + atresia pulmonar

() Transposição das grandes artérias () Interrupção de arco aórtico

Tratamento cirúrgico () sim () não

Se tratamento cirúrgico - complicações () sim () não Complicações infecciosas () sim

Quais? _____ () Não

Dismorfismos e aspectos clínicos

Dismorfismos craniofaciais () sim () não

() fenda palatina () lábio leporino () Dedos filiformes/ alongados

() face alongada () malar achatado () hipertelorismo

() fissuras palpebrais curtas () base nasal ampla

() ponte nasal larga

() micrognatia () orelhas pequenas/ rodadas/ baixa implantação

OUTRAS: _____

Infecções**Número, Agentes etiológicos e Sítios Bacterianas**

Virais () germes isolados: _____

Fungos () germes isolados : _____

Bacterianas () germes isolados: _____

Pneumonias () OMA () Sinusites () Faringo-amigdalites () GECA ITU

() Abscessos () Infecções cutâneas () Sepses () Artrite sépticas () Osteomielites ()

Estomatites () Reação grave ao BCG () Meningite ()

OUTRAS ()

Alterações endocrinológicas

() Hipotireoidismo () Hipoparatiroidismo

Doença autoimune

() Sim Qual ? _____

() Não

Exames laboratoriais**Hemograma:** Hb Ht Leuc (Linf / Neut / Eos) Plaq**Hipocalcemia** () sim () não

TSH: _____ PTH: _____

Dosagem de Imunoglobulinas

IgG _____

IgM _____

IgA _____

IgE _____

Subpopulação de Linfócitos:

CD4: _____

CD8: _____

CD4/CD8: _____

CD19: _____

Exames laboratoriais**Hemograma:** Hb Ht Leuc (Linf / Neut / Eos) Plaq**Hipocalcemia** () sim () não

TSH: _____ PTH: _____

Dosagem de Imunoglobulinas:

IgG _____

IgM _____

IgA _____

IgE _____

Subpopulação de Linfócitos:

CD4: _____

CD8: _____

CD4/CD8: _____

CD19: _____

Imagem (Raio-x ou CT tórax):

Alteração de timo () Sim _____ () Não

APÊNDICE B – Ficha de Aprovação CEP / Plataforma Brasil

PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: Título da Pesquisa: Instituição Proponente: Versão: CAAE: Aspectos clínicos e laboratoriais sugestivos de Síndrome de DiGeorge em pacientes com cardiopatias congênitas conotruncais e CIV

Pesquisador: TALITA VASCONCELOS MOURA ARAÚJO

Versão: 2

CAAE: 2 20791319.0.0000.5440

Instituição Proponente: Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da USP

Patrocinador Principal: Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da USP – HCFMRP

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 3.681.229

Apresentação do Projeto:

É um projeto de Mestrado é apresentado com fundamentação sobre o tema, justificativa e objetivos claros; metodologia com os quesitos necessários para o esclarecimento da proposta, sendo um estudo observacional, com perfil da população de crianças com problemas cardíacos e alterações genéticas associadas relacionadas a Síndrome de DiGeorge (SDG). Malformações podem estar presentes em pacientes com SDG, como baixa estatura, doença do refluxo gastroesofágico (com dificuldade de deglutição) e malformação renal em cerca de 30% dos pacientes (rim único, rim policístico, duplicação de ureter). Vários distúrbios psiquiátricos têm sido descritas em crianças e adultos, como alterações de comportamento, dificuldade de aprendizagem, déficit de atenção e hiperatividade, ansiedade, atraso na fala, problemas afetivos e risco de esquizofrenia na adolescência e fase adulta (MONTES *et al.*, 2013). Tipicamente, os pacientes com SDG apresentam a tríade clínica caracterizada por hipocalcemia devido ao hipoparatiroidismo (~50% dos pacientes), imunodeficiência (~75% dos pacientes) e defeitos cardíacos congênitos (~75% dos pacientes) (MCDONALD-MCGINN *et al.*, 2015). objetivo principal será caracterizar as manifestações clínicas e alterações laboratoriais sugestivas de SDG em crianças com cardiopatias conotruncais e CIV. A coleta de informações proposta envolve exame clínico e laboratoriais que são rotina no serviço do HC, coletados pelo prontuário ou realizados quando necessários em crianças acompanhadas pelo ambulatório entre 2019 e 2020 de 0 a 15 anos. Apresenta termo de consentimento e de assentimento que necessitam revisão. Caracterizar os achados clínicos e laboratoriais sugestivos de SDG na população de crianças com cardiopatias congênitas conotruncais e CIV no Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto - USP (HCFMRP-USP). Objetivo da Pesquisa: Riscos: - Dor e/ou desconforto durante exame físico. - Estresse emocional durante aplicação do questionário clínico. - Invasão de privacidade e quebra da confidencialidade. Benefícios: Ajudar a ciência a entender mais sobre essa doença (Síndrome de DiGeorge) e suas complicações, somente para fins científicos. Estimular o diagnóstico precoce dos casos de Síndrome de DiGeorge e assim, iniciar precocemente o tratamento, minimizando o risco de morbidades/sequelas. Avaliação dos

Riscos e Benefícios: Metodologia Proposta: Serão convidados para participar do estudo, os pacientes com idade entre 1 mês e 15 anos, de ambos os sexos, portadores de cardiopatias congênitas conotruncais e CIV, acompanhados na Divisão de Cardiologia Pediátrica do Departamento de Puericultura e Pediatria do HCFMRP-USP no período de 2019 e 2020. O estudo proposto é transversal descritivo. A coleta de informações será obtida diretamente dos pacientes portadores de cardiopatias congênitas conotruncais e CIV no ambulatório de Cardiologia Pediátrica, bem como de seus prontuários médicos. As informações coletadas dos pacientes serão: 1. Características gerais dos pacientes (idade, sexo, etnia); 2. Tipo de cardiopatia congênita; 3. Aspectos clínicos (dismorfismos craniofaciais; idade de início das infecções, número e tipo de infecções apresentadas, causas infecciosas de hospitalização, história familiar de SDG). 4. Exames laboratoriais (hemograma, dosagem de cálcio, dosagem de imunoglobulinas, avaliação de resposta vacinal para, pelo menos 1 antígeno, e quantificação de subpopulação de linfócitos); 5. Exames de imagens (raio-x ou tomografia computadorizada de tórax). Caso os pacientes não tenham os exames laboratoriais realizados, os mesmos serão solicitados durante as consultas. O protocolo de coleta de dados encontra-se detalhado no Apêndice A. **Critério de Inclusão:** Pacientes com diagnóstico de cardiopatias congênitas conotruncais (tetralogia de Fallot, interrupção do arco aórtico, truncus arteriosus, anel vascular, transposição de grandes artérias) e CIV, que estejam em acompanhamento no ambulatório de Cardiologia Pediátrica do HCFMRP-USP (ou que tenham sido operados). **Critério de Exclusão:** Outras cardiopatias. Outras síndromes genéticas.

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

Os termos foram corrigidos.

Recomendações:

Não há.

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

Diante do exposto e à luz da Resolução CNS 466/2012, o projeto de pesquisa, assim como o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido ATUALIZADO EM 14/10/2019, podem ser enquadrados na categoria APROVADO.

Considerações Finais a critério do CEP:

Projeto Aprovado: Tendo em vista a legislação vigente, devem ser encaminhados ao CEP, relatórios parciais anuais referentes ao andamento da pesquisa e relatório final ao término do trabalho. Qualquer modificação do projeto original deve ser apresentada a este CEP em nova versão, de forma objetiva e com justificativas, para nova apreciação.

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

APÊNDICE C – Termo de Consentimento Livre e Esclarecido

Você está sendo convidado voluntariamente para participar da pesquisa que avalia as alterações no exame clínico e laboratoriais de pacientes com alterações cardíacas. Essas alterações, em alguns pacientes, podem estar relacionadas com uma doença genética, chamada Síndrome de DiGeorge. A pesquisa terá como título: Aspectos clínicos e laboratoriais sugestivos de Síndrome de DiGeorge em pacientes com cardiopatias congênitas conotruncais e CIV.

Você será questionado, diretamente, sobre aspectos da saúde do menor sob sua responsabilidade. Serão perguntadas sobre alterações no aspecto físico e alterações laboratoriais. Caso seu filho não tenha feito os exames laboratoriais, estes serão realizados sem custo nenhum para você, através de uma coleta de sangue. Não será necessário nenhum procedimento extra (cirurgias, biópsias, etc) para a elaboração desta pesquisa, não trazendo nenhum risco ou sofrimento adicional. Caso tenha alguma dúvida você poderá me procurar pelo telefone (21) 965158335 ou pelo e-mail talita_araujo@msn.com. Esta pesquisa não irá atrapalhar o tratamento.

Você terá o direito de saber os resultados dos exames dessa avaliação.

Os resultados da pesquisa serão divulgados em congressos e publicados em revistas médicas para ajudar a ciência a entender mais sobre essa doença e suas complicações, somente para fins científicos.

Concordando com a participação no estudo, será garantido sigilo, com garantia de que os pesquisadores envolvidos não terão benefícios ou direitos financeiros sobre os resultados decorrentes da pesquisa. Você não terá nenhum gasto participando desta pesquisa. O benefício direto do estudo é alertar sobre a presença de sinais que possam indicar a presença da Síndrome de DiGeorge, indicando ou não alterações compatíveis com a doença e a necessidade de avaliação por especialista.

Porém esta pesquisa também trará benefícios indiretos porque aumentará os conhecimentos sobre a ocorrência das alterações estudadas destas complicações, proporcionando o tratamento precoce e diminuindo as chances de aparecimento de sequelas.

Você tem total liberdade em não participar do estudo ou retirar seu consentimento em qualquer fase da pesquisa, sem penalização alguma ou prejuízo ao seu cuidado.

Reforço que todas as informações coletadas no estudo serão mantidas em segredo absoluto.

Você receberá uma cópia deste documento e o original ficará arquivado com o pesquisador responsável, devidamente assinado por ambos.

Em casos de dúvidas éticas, procurar o Comitê de Ética em Pesquisa(CEP). Este Comitê é composto por um grupo de pessoas que são responsáveis por supervisionarem pesquisas em seres humanos que são realizadas na instituição e tem a função de proteger e garantir os direitos, a segurança e o bem-estar de todos os participantes de pesquisa que se voluntariam a participar da mesma. O CEP do Hospital das Clínicas e da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto é localizado no subsolo do hospital e funciona de segunda a sexta-feira, das 8:00 às 17:00hs, telefone de contato (016) 3602-2228.

Declaro que entendi o termo acima e concordo em participar da pesquisa: Aspectos clínicos e laboratoriais sugestivos de Síndrome de DiGeorge em pacientes com cardiopatias congênitas conotruncais e CIV.

Nome do participante: _____

Assinatura: _____

Data: _____

Pesquisador: _____

Assinatura: _____

Data: _____

APÊNDICE D – Termo de Assentimento

Você está sendo convidado voluntariamente para participar da pesquisa que busca conversar e avaliar os exames laboratoriais de pacientes com problemas no coração como o seu. A pesquisa terá como título: Aspectos clínicos e laboratoriais sugestivos de Síndrome de DiGeorge em pacientes com cardiopatias congênitas conotruncais e CIV.

Queremos fazer uma avaliação clínica (conversar e examinar você) e checar e/ou realizar alguns exames de sangue para avaliar a sua imunidade. Essa pesquisa será muito importante, pois juntos, vamos conhecer como está a defesa do seu organismo e, nós esperamos aprender coisas a partir desta pesquisa que possam ajudar outros pacientes com a mesma doença que você.

Para isso, você será submetido a uma rápida consulta. Primeiramente serão feitas algumas perguntas de um questionário, após você será examinado no consultório e caso você não tenha realizado exames de sangue básicos para avaliar a imunidade, esses serão solicitados. Estes serão realizados sem custo nenhum para você, através de uma coleta de sangue. Quando é feito um exame de sangue, isso pode doer um pouco. A consulta acontecerá no Ambulatório de Cardiologia Pediátrica do Hospital das Clínicas – FMRP.

Ninguém saberá que você está participando da pesquisa, não falaremos a outras pessoas, nem daremos a estranhos as informações que você nos der. Caso você tenha alguma dúvida, você poderá sempre me perguntar.

Você não precisa participar do estudo se não quiser. Se você decidir fazer parte e depois mudar de ideia, você pode sair na hora que você quiser. Se você não quiser participar da pesquisa, ninguém ficará chateado com você.

Não será necessário nenhum procedimento extra (cirurgias, biópsias, etc). Esta pesquisa também não irá atrapalhar o seu tratamento.

Em casos de dúvidas éticas, procurar o Comitê de Ética em Pesquisa (CEP). Este Comitê é composto por um grupo de pessoas que são responsáveis por supervisionarem pesquisas em seres humanos que são realizadas na instituição e tem a função de proteger e garantir os direitos, a segurança e o bem-estar de todos os participantes de pesquisa que se voluntariam a participar da mesma. O CEP do Hospital das Clínicas e da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto é localizado no subsolo do hospital e funciona de segunda a sexta-feira, das 8:00 às 17:00hs, telefone de contato (016) 3602-2228.

Declaro que entendi o termo acima e concordo em participar da pesquisa: Aspectos

clínicos e laboratoriais sugestivos de Síndrome de DiGeorge em pacientes com cardiopatias congênitas conotruncais e CIV.

Nome do participante: _____

Assinatura: _____

Data: _____

Pesquisador: _____

Assinatura: _____

Data: _____