



UNIVERSIDADE ESTADUAL DE CAMPINAS
FACULDADE DE CIÊNCIAS MÉDICAS

MARINA MAYUMI VENDRAME TAKÁO

INTELIGÊNCIA ARTIFICIAL EM ALERGOLOGIA E IMUNOLOGIA:
DESENVOLVIMENTO DE MODELOS DE PREDIÇÃO DE RISCO PARA
ERROS INATOS DA IMUNIDADE

CAMPINAS

2023

MARINA MAYUMI VENDRAME TAKÁO

INTELIGÊNCIA ARTIFICIAL EM ALERGOLOGIA E IMUNOLOGIA:
DESENVOLVIMENTO DE MODELOS DE PREDIÇÃO DE RISCO PARA
ERROS INATOS DA IMUNIDADE

Tese apresentada à Faculdade de Ciências Médicas da Universidade Estadual de Campinas como parte dos requisitos exigidos para a obtenção do título de Doutora em Ciências, na área de Saúde da Criança e do Adolescente.

ORIENTADORA: PROFESSORA DOUTORA ADRIANA GUT LOPES
RICCETTO

COORIENTADOR: PROFESSOR DOUTOR MARCOS TADEU NOLASCO DA
SILVA

ESTE TRABALHO CORRESPONDE À VERSÃO
FINAL DA DISSERTAÇÃO/TESE DEFENDIDA PELA
ALUNA MARINA MAYUMI VENDRAME TAKÁO,
ORIENTADA PELA PROFA. DRA. ADRIANA GUT LOPES RICCETTO

CAMPINAS

2023

FICHA CATALOGRÁFICA

Ficha catalográfica
Universidade Estadual de Campinas
Biblioteca da Faculdade de Ciências Médicas
Maristella Soares dos Santos - CRB 8/8402

T139i Takáo, Marina Mayumi Vendrame, 1990-
Inteligência artificial em alergologia e imunologia : desenvolvimento de
modelos de predição de risco para erros inatos da imunidade / Marina Mayumi
Vendrame Takáo. – Campinas, SP : [s.n.], 2023.

Orientador: Adriana Gut Lopes Riccetto.
Coorientador: Marcos Tadeu Nolasco da Silva.
Tese (doutorado) – Universidade Estadual de Campinas, Faculdade de
Ciências Médicas.

1. Inteligência artificial. 2. Aprendizado de máquina. 3. Alergia e imunologia.
4. Pediatria. 5. Doenças da imunodeficiência primária. I. Riccetto, Adriana Gut
Lopes, 1965-. II. Silva, Marcos Tadeu Nolasco da, 1960-. III. Universidade
Estadual de Campinas. Faculdade de Ciências Médicas. IV. Título.

Informações Complementares

Título em outro idioma: Artificial intelligence in allergology and immunology : development
of risk prediction models for inborn errors of immunity

Palavras-chave em inglês:

Artificial intelligence

Machine learning

Allergy and immunology

Pediatrics

Primary immunodeficiencies

Área de concentração: Saúde da Criança e do Adolescente

Titulação: Doutora em Ciências

Banca examinadora:

Adriana Gut Lopes Riccetto [Orientador]

Carolina Sanchez Aranda Lago

Dewton de Moraes Vasconcelos

Andrea de Melo Alexandre Fraga

Elizete Maria Lomazi

Data de defesa: 25-04-2023

Programa de Pós-Graduação: Saúde da Criança e do Adolescente

Identificação e informações acadêmicas do(a) aluno(a)

- ORCID do autor: <https://orcid.org/0000-0002-9430-7817>

- Currículo Lattes do autor: <http://lattes.cnpq.br/3408109234380856>

COMISSÃO EXAMINADORA DA DEFESA DE DOUTORADO

MARINA MAYUMI VENDRAME TAKÁO

ORIENTADOR: PROFESSORA DOUTORA ADRIANA GUT LOPES RICCETTO

COORIENTADOR: PROFESSOR DOUTOR MARCOS TADEU NOLASCO DA SILVA

MEMBROS:

1. PROF. DR. DEWTON DE MORAES VASCONCELOS

2. PROFA. DRA. CAROLINA SANCHEZ ARANDA LAGO

3. PROFA. DRA. ANDREA DE MELO ALEXANDRE FRAGA

4. PROFA. DRA. ELIZETE APARECIDA LOMAZI

5. PROFA. DRA. ADRIANA GUT LOPES RICCETTO

Programa de Pós-Graduação em Saúde da Criança e do Adolescente da
Faculdade de Ciências Médicas da Universidade Estadual de Campinas.

A ata de defesa com as respectivas assinaturas dos membros encontra-se no
SIGA/Sistema de Fluxo de Dissertação/Tese e na Secretaria do Programa da
FCM.

Data de Defesa: 25/04/2023

PÁGINA DE DEDICATÓRIA

Este trabalho é dedicado aos portadores de Erros inatos da imunidade e seus familiares.

PÁGINA DE AGRADECIMENTOS

Agradeço imensamente à minha família e meus amigos, que acreditam em minha capacidade. Em especial ao Flavio, que não mediu esforços para me apoiar durante a construção deste trabalho e com quem pude dividir as alegrias e os desafios do processo.

Agradeço à Dra. Adriana, que mais do que uma orientadora, é uma mentora em quem me espelho e que me auxilia nos desafios da vida profissional.

Para além desta tese de doutorado, o trabalho desenvolvido durante estes anos foi o gatilho que nos levou a materializar iniciativas cujo objetivo é criar aplicativos para celulares, também baseados em modelos de inteligência artificial, que constituam auxílio para diagnóstico dos Erros Inatos da Imunidade na prática médica diária. No momento, duas iniciativas estão em andamento, ambas em interface com empresas privadas: Instituto de Ciência e Tecnologia SiDi® (www.sidi.org.br) e Clarity Healthcare Intelligence® (www.clarityhealth.com.br). Na empresa SiDi®, agradeço especialmente a Michel Silvério, Henrique Postal e sua excelente equipe. Na Clarity Healthcare Intelligence, agradeço especialmente à Cientista da Computação e Mestre Marta Duran Fernandez e Prof. Dr. Luiz Sergio Fernandes de Carvalho, com quem muito aprendi em minhas incursões para fora da zona de conforto, as quais este trabalho exigiu.

Estas interações têm me proporcionado conhecer e navegar por vários processos da interação Universidade-empresa, que, quando finalizados e devidamente certificados, tenho esperança de que resultarão em um material útil a colegas médicos, pacientes com Erros Inatos da Imunidade e suas famílias.

RESUMO

A digitalização é um fenômeno contemporâneo que se estende à área da saúde com velocidade cada vez maior, sendo a Inteligência Artificial (IA) uma de suas principais tecnologias. Dentre diversas aplicações, a IA tem sido utilizada como ferramenta para auxílio diagnóstico na prática médica. Os Erros inatos da imunidade (EII) correspondem a um grupo heterogêneo de doenças caracterizadas por defeitos do desenvolvimento e/ou funções do sistema imunológico. Atualmente, são subdiagnosticados, o que reflete no aumento de morbimortalidade dos pacientes e dos gastos do sistema de saúde. Há uma escassez de trabalhos abordando o uso da IA para triagem destas doenças. Frente a esta realidade, este estudo objetivou comparar a performance de modelos de predição de risco (três modelos baseados em *Machine Learning* (ML) e um modelo baseado em Regressões Logísticas (RL) para aferir a chance individual de um diagnóstico confirmado de EII em crianças sob suspeita de terem a doença, de acordo com o julgamento clínico de um médico clínico ou pediatra geral não especialista em Imunologia clínica. Dados de 128 indivíduos foram utilizados para construção das ferramentas de predição de risco. Variáveis com significância estatística foram: anemia, leucopenia, neutropenia e linfopenia, baixos níveis séricos de imunoglobulinas A/G/M e níveis séricos aumentados de imunoglobulina E. Diferentes preditores de risco foram identificados, de acordo com o algoritmo aplicado. Os modelos de ML apresentaram melhor performance do que RLs em geral – especialmente o modelo de ML que utiliza o modelo de regressão estatística com construção de árvores de decisão *Random Forest*; os dados assim obtidos foram analisados utilizando-se a curva ROC (*Receiver Operator Characteristic Curve*) quanto aos valores localizados abaixo da curva – AUC (*area under the ROC-curve*) (ROC AUC 0,88, IC 95% 0,76 – 0,99). Este modelo demonstrou superioridade em quase todas as métricas (acurácia, sensibilidade e valor preditivo negativo). O alto poder preditivo de modelos de ML pode representar um recurso para auxiliar no diagnóstico de EII, promovendo melhores desfechos.

Palavras-chave: Inteligência Artificial; Aprendizado de Máquina; Alergia e Imunologia; Pediatria; Doenças da Imunodeficiência Primária.

ABSTRACT

The digitalization is a contemporary phenomenon that is being fastly extended to healthcare, and Artificial Intelligence (AI) represents one of its main technologies. Among several applications, AI has been used as a tool to help doctors on the diagnostic of diseases. Inborn errors of immunity (IEI) are a heterogeneous group of diseases characterized by defects in the immune system development and/or function. They are currently underdiagnosed, which leads to increased morbimortality and greater expenses for healthcare system. Studies approaching the use of AI to screen IEIs are scarce. In face of this reality, the objective of this study is to compare the performance of risk prediction models (3 machine learning (ML) and Logistic Regressions (LRs) models) to measure the individual chance of a confirmed diagnosis of IEI in children with suspected disorder, according to the general pediatrician/clinician (non-immunologist) judgement. Clinical and laboratory data of 128 individuals were used to derive the risk prediction tools. Variables with statistical significance were anemia, leucopenia, neutropenia and lymphopenia, low levels of immunoglobulins A/G/M and increased levels of immunoglobulin E. Different risk predictors were identified, according to the algorithm applied. ML models performed better than LRs overall – especially ML Random Forest model, which uses the statistical regression model with the construction of decision trees; the data thus obtained were analyzed using the ROC-curve (Receiver Operator Characteristic Curve) regarding the values located below the curve - AUC (Area under the ROC-curve) (ROC AUC 0.88, 95%, CI 0.76 - 0.99). This model was superior on almost all the metrics (accuracy, sensitivity and negative Predictive value). The enhanced predictive power that ML models may provide could be a resource to help achieve the diagnostic of IEI, therefore providing better healthcare outcomes.

Keywords: Artificial Intelligence; Machine Learning; Allergy and Immunology; Pediatrics; Primary Immunodeficiency Diseases.

SUMÁRIO

Introdução	11
Objetivos.....	19
Metodologia	20
Resultados	30
Discussão	37
Conclusão	44
Referências	46
Anexos	52

1. INTRODUÇÃO

A tecnologia modifica diariamente o mundo em que vivemos. O advento da internet, seguido pelo surgimento dos *smartphones* que mantêm todos sempre conectados em todos os lugares – e da computação em nuvem, bem como o desenvolvimento da Inteligência artificial (IA), são fatores que levaram à Digitalização, uma característica dos dias atuais (1). “Digitalização” refere-se ao uso de tecnologias digitais para desenvolvimento e entrega de produtos ou serviços, mas não se limita apenas a um processo técnico, trata-se também de um processo organizacional e cultural (2). Temos vivido intensamente a transição rumo à vida digitalizada, especialmente desde a instalação da pandemia de Covid-19 (3).

Naturalmente, esta tendência estendeu-se à área da saúde. Testemunhamos a transformação digital em todos os cenários de saúde, da indústria às clínicas. A pandemia de Covid-19 acelerou a adoção de tecnologias digitais, bem como foi suportada pelas tecnologias existentes e nascentes, durante um período de isolamento social e de grande aumento de pessoas necessitando de assistência, frente a uma situação que demandou o desenvolvimento urgente de tratamentos, vacinas e novas maneiras de conexão com os pacientes (4, 5).

As principais tecnologias responsáveis pelo sucesso da transformação digital da área da saúde são a computação em nuvem, reconhecimento de voz, inteligência analítica avançada e IA (1, 6), sendo esta última objeto de estudo desse trabalho.

Inteligência Artificial: conceito, história e aplicações

O termo “Inteligência Artificial” recebeu inúmeras definições ao longo de sua história. Russel e Norvig (7) organizaram a definição de IA em duas categorias: abordagem antropocêntrica e abordagem racionalista. A primeira mede a capacidade de um sistema utilizando a inteligência humana como referência, a segunda utiliza a performance ideal de um sistema como referência. Ambas as categorias são ainda subdivididas em como o sistema pensa e como o sistema age. A Figura 1 ilustra esta organização.

Raciocinando como humano “O entusiasmante esforço para fazer computadores pensar... <i>máquinas com mentes</i>, no sentido completo e literal.” (Haugeland, 1985) “[A automação das] atividades que associamos com o raciocínio humano, atividades como tomadas de decisão, resolução de problemas, aprendizado...” (Bellman, 1978)	Raciocinando como um modelo racional ideal “O estudo das faculdades mentais através do uso de modelos computacionais.” (Charniak e McDermott, 1985) “O estudo de computadores que tornam possível perceber, raciocinar e agir.” (Winston, 1992)
Agindo como humano “A arte de criar máquinas que executam funções que requerem inteligência quando executadas por pessoas.” (Kurzweil, 1990) “O estudo de como programar computadores para fazer coisas as quais, no momento, as pessoas fazem melhor.” (Rich e Knight, 1991)	Agindo como um modelo racional ideal “Inteligência computacional é o estudo do desenvolvimento de agentes inteligentes” (Poole et al, 1998) “IA... está interessada no comportamento inteligente em manufaturas.” (Nilsson, 1998)

Figura 1. Definições sobre Inteligência Artificial agrupadas em quatro grupos. Adaptado de Russel e Norvig (7).

De uma perspectiva prática, a IA objetiva programar uma inteligência em máquinas através do aprendizado por experiências e adaptação às mudanças do meio, para simular o processo de raciocínio e tomada de decisão da inteligência humana. A IA otimiza os fluxos de trabalho por meio da simulação, suplementação ou aumento da inteligência humana de maneira eficiente e precisa (8).

A IA ainda é uma área nova dentro da ciência, que tem adquirido mais complexidade à medida que a informática evoluiu, com destaque para os últimos 20 anos. Os primeiros estudos abordando a ideia de IA foram publicados durante a década de 1940. Em outubro de 1950, Alan Turing publicou o trabalho “*Computing Machinery and intelligence*”, que levanta o conceito da inteligência de um modelo e introduz o famoso Teste de Turing, que avalia a capacidade da

máquina de pensar como um humano. O Teste consiste em um interrogador humano cego que questiona a máquina e o ser humano, e o interrogador deve adivinhar quem respondeu à pergunta – se ele não conseguir distinguir o respondente, a máquina passou no teste (7, 8, 9). Ainda nesta década, em 1956, ocorreu a Conferência de Dartmouth, um grande marco na história da IA, considerada o berço desta área da ciência (7, 8, 9, 10). Finalmente, em 1958, Rosenblatt desenvolveu o Perceptron, uma rede neural considerada a precursora as redes neurais modernas (7, 8).

Na década de 60 foram desenvolvidas inovações que representaram a base para tecnologias largamente utilizadas atualmente. Em 1961, a *General Motors* incorporou em sua linha de produção o primeiro braço robótico industrial. EM 1964, Wizenbaum apresentou Eliza, um Sistema baseado em Processamento Natural de Linguagem capaz de reproduzir um diálogo com humanos, uma tecnologia aplicada hoje em assistentes virtuais como Siri (Apple®) e Alexa (Amazon®). Finalmente, em 1966, Nilsson apresentou Shakey, o primeiro robô móvel a interpretar instruções, considerado “a primeira pessoa eletrônica” (7, 9)

Neste ponto, havia uma alta expectativa, porém pouco progresso na prática, levando ao primeiro “Inverno da IA” nos anos 70, um período de reduzido interesse dos investidores nessa tecnologia (7, 8, 9). Apesar disto, em 1973 foi criada a iniciativa “*The Stanford University Medical Experimental Artificial Intelligence in Medicine*”, um sistema computacional compartilhado, que facilitou a interação entre pesquisadores clínicos e biomédicos de diversas instituições. Este foi um grande passo em direção à colaboração para pesquisas no campo da IA, resultando no primeiro curso sobre uso de IA em medicina patrocinado pelo *National Institute of Health* (NIH) em 1975. Em 1976, um sistema direcionado ao cuidado do glaucoma foi lançado; este foi considerado um dos primeiros programas a demonstrar a viabilidade da aplicação da IA na prática médica (9).

Durante a década de 80, a expansão dos estudos, adicionando mais complexidade às redes neurais, pôs fim ao primeiro “Inverno da IA”. Inovações, como a capacidade do sistema de compreender vieses e atribuir pesos às variáveis, bem como o algoritmo de *back-propagation*, trouxeram novo interesse. No campo da medicina, nesta década (1986) foi desenvolvido um sistema de

apoio à decisão clínica, chamado DXplain, que opera até os dias atuais, com capacidade de gerar diagnósticos diferenciais (8, 9)

No início da década de 90, o paradoxo entre os sistemas baseados em redes cada vez mais complexas e o poder computacional limitado levou ao segundo “Inverno da IA”. Ao longo dos anos, entretanto, o desenvolvimento do poder computacional pôde então suportar processamentos mais complexos. Um marco representativo foi o desenvolvimento do *Deep Blue* pela IBM, um supercomputador que derrotou o campeão mundial de xadrez Kasparov em uma partida do jogo. Ao final desta década, foi lançada uma rede utilizada para reconhecimento de imagens denominada Rede neural convolucional, que passou a ser largamente utilizada na área da saúde. (7, 8, 9).

Nos últimos 20 anos, avanços no campo da Ciência da computação, especialmente das Unidades de Processamento Gráfico e os sistemas e equipamentos para armazenagem de grande volume de dados (especialmente a computação em nuvem), permitiram que redes cada vez mais complexas pudessem alcançar melhor desempenho. Marcos importantes do desenvolvimento da IA ocorreram em 2006 e 2007. Em 2006, o *Deep Learning* (DL) foi formalmente apresentado. Em 2007, a IBM lançou o supercomputador Watson, atualmente utilizado como uma plataforma de processamento cognitivo dirigida para negócios (7, 8, 9).

Em resumo, a combinação do aumento do poder computacional, computação em nuvem, o processamento de grandes volumes de dados (*Big Data*) e o desenvolvimento de diferentes campos dentro da IA (especialmente Machine learning e seu subcampo Deep learning), introduziram uma nova era da IA. Todas estas tecnologias sustentaram a transformação digital que experimentamos atualmente (11).

O campo da IA abarca vários subcampos, dos quais um dos mais aplicados na área da saúde é o *Machine Learning* (ML), traduzido como “Aprendizado de máquina”, porém classicamente citado na língua inglesa. Um *software* tradicional depende de instruções explícitas de um indivíduo para trabalhar. Um sistema baseado em ML, por sua vez, é capaz de aprender tarefas complexas a partir dos dados com os quais foi alimentado, e desenvolver previsões em cenários similares, sem ser explicitamente programado para isto. Adicionalmente, o algoritmo é capaz de se recordar do que fez de maneira a

aprender, adaptar-se e melhorar periodicamente. Uma característica que torna o *ML* tão valioso é sua habilidade de apreender padrões complexos em grandes volumes de dados (*Big Data*), volumes estes tão extensos que são impossíveis de serem analisados por seres humanos (8, 9, 12, 13).

A estruturação de um sistema baseado em *ML* se dá em várias etapas. Realizar a coleta de dados e prepará-los, definir os hiperparâmetros e construir o modelo, o que implica em oferecer os dados ao sistema, treinar o algoritmo, avaliá-lo quanto a sua acurácia, reajustar os hiperparâmetros e, então, acessar os resultados da predição do modelo. Os hiperparâmetros são parâmetros ajustáveis que permitem controlar o treinamento do modelo de *ML*, a fim de melhorar o desempenho do modelo em solucionar um problema. Este processo está descrito na Figura 2. O maior desafio é escolher o modelo, ou seja, a criação de algoritmos matemáticos que precisam ser treinados de maneira a reconhecer padrões e replicar sua capacidade de reconhecimento. A escolha do modelo depende principalmente do tipo de problema que se deseja resolver e tipo de dado (rotulado ou não rotulado) (12, 13).

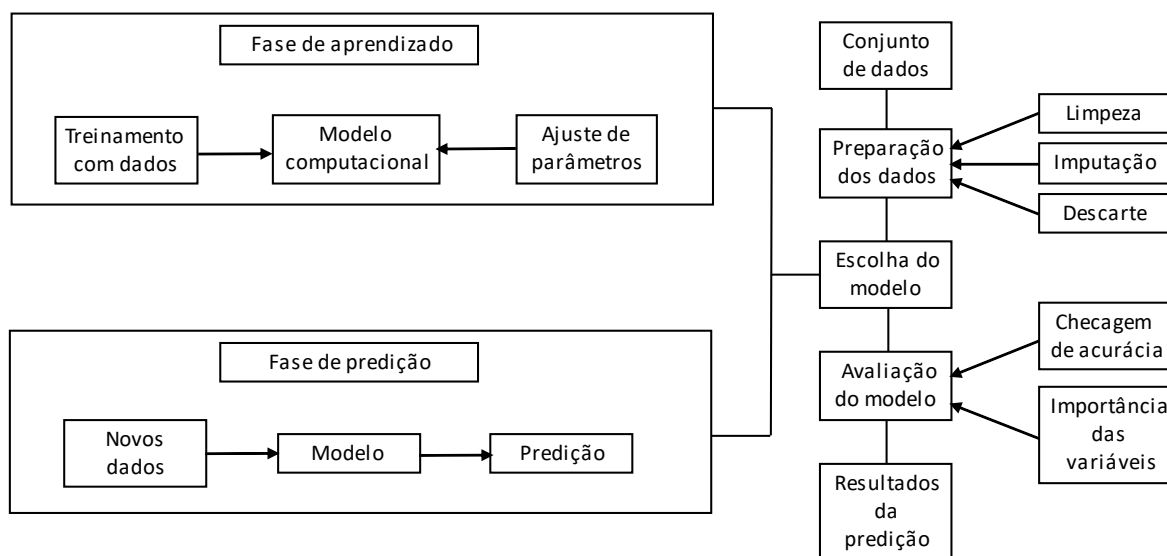


Figura 2. Estruturação de sistema de *Machine Learning*. Adaptado de Fernandez, 2022 (12).

Os métodos de *ML* podem ser divididos em três categorias ou paradigmas de aprendizado, a depender de como o dado é apresentado ao sistema e a tarefa

que o sistema deve desempenhar: aprendizagem supervisionada, aprendizagem não-supervisionada e aprendizagem por reforço; em diversas áreas uma outra categoria também é utilizada, a aprendizagem semisupervisionada. Na aprendizagem supervisionada, o modelo aprende a partir de dados rotulados para que o sistema possa prever resultados em um cenário com dados não-rotulados – um exemplo é o uso de um sistema para prever sepse. Na aprendizagem não-supervisionada, o modelo é capaz de avaliar dados não-rotulados para encontrar padrões ocultos e agrupar dados semelhantes sem treinamento prévio – um exemplo é o tipo de análise de “pacientes-como-eu”. A aprendizagem semisupervisionada combina abordagens supervisionadas e não supervisionadas, indicados para detecção de anomalias; a maioria dos dados não é rotulada, e os dados rotulados são os dados referentes à classe rara – um exemplo é o uso de imagens médicas. Por fim, na aprendizagem por reforço, a máquina é treinada a partir de tentativa e erro em um ambiente interativo com diversas alterações de cenário e os comportamentos desejados são recompensados e/ou os indesejados são punidos, ou seja, o sistema aprende com seus erros – exemplos são modelos usados em quimioterapia (1, 13).

O subcampo mais comum de *ML* atualmente é o *DL*, uma extensão das redes neurais clássicas ou “uma rede neural com muitas camadas” que participam do processo de tomada de decisão e podem explorar padrões não lineares mais complexos em dados. O *DL* tornou-se popular devido ao avanço do poder de computação e sua capacidade de lidar com a *Big Data* (14). A relação entre IA, *ML* e *DL* pode ser vista na Figura 3.

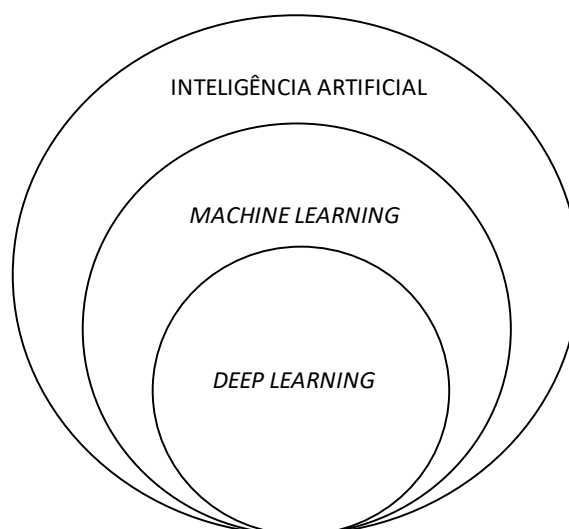


Figura 3. Relação entre Inteligência artificial, *Machine learning* e *Deep learning*. Adaptado de Muthukrishnam et al, 2020 (8).

O *ML* está amplamente presente em nossa rotina. Exemplos de *ML* são texto preditivo, filtragem de spam, sistemas de recomendação. Na área da saúde, uma de suas aplicações é como ferramenta para predição de risco de doenças (13). No campo da Pediatria, o volume e qualidade de trabalhos tem aumentado, em especial na última década (15). Em revisão para esta tese, constatou-se que no campo específico da Alergologia e Imunologia, a maioria das publicações a respeito do uso de IA na solução de problemas se concentra na área de alergia e existe uma escassez de trabalhos que abordam o uso de IA para abordagem de Erros Inatos da Imunidade.

Erros inatos da imunidade

Os Erros Inatos da Imunidade (EIs) correspondem a um grupo heterogêneo de 485 doenças caracterizadas por defeitos no desenvolvimento e/ou função do sistema imunológico, determinados geneticamente (15). Sua apresentação clínica inclui infecções oportunistas/recorrentes/atípicas, linfoproliferação, alergia, autoimunidade e malignidades; as manifestações clínicas e complicações variam de leves ou extremamente graves (16, 17).

Uma revisão sistemática recente de registros mundiais de EII estimou uma prevalência de pacientes sintomáticos de 1:8.500 a 1:100.000; entretanto, os autores enfatizam que em geral os EIIs são subdiagnosticados e subnotificados. No caso da população brasileira, constam 1.879 pacientes registrados, predominantemente com deficiência humoral (60,8%) (18). Em relação ao acometimento por faixa etária, os EIIs são mais comuns em crianças - estima-se que aproximadamente 80% dos indivíduos afetados têm menos de 20 anos de idade (17).

Considerando indivíduos de todas as idades, estima-se que 70-90% dos pacientes com EIIs não são diagnosticados, mesmo em países onde existem programas de triagem e manejo de EIIs (17). O atraso no diagnóstico resulta em um aumento de morbimortalidade e importante queda de qualidade de vida entre os pacientes e de despesas para o sistema de saúde. Uma revisão publicada em 2020 a respeito do impacto financeiro do diagnóstico precoce de EII, incluindo 22 estudos publicados entre 2005 e 2019, demonstrou que, apesar da falta de consistência dos tipos de custos considerados em cada estudo, todos eles demonstraram redução geral nos custos para o sistema de saúde quando o diagnóstico era precocemente estabelecido (16).

No intuito de auxiliar no reconhecimento precoce dos EIIs, em 1994 a *Jeffrey Modell Foundation (JMF)* desenvolveu os “10 Sinais de alerta para imunodeficiência”, os quais tem importância histórica na conscientização para suspeição de EIIs e são amplamente utilizados na prática clínica, especialmente por pediatras. Entretanto, estudos recentes têm questionado a promoção destes sinais como preditores de EIIs, levantando a necessidade de novas ferramentas para triagem dessas condições (20, 21, 22). Mais recentemente, a triagem neonatal para EIIs tem sido também utilizada na prática clínica, realizada através dosagem, no sangue periférico, de *T-cell receptor excision circles (TREC)* e *Kappa-deleting recombination circles (KREC)*, para Imunodeficiência Combinada Grave e Agamaglobulinemia congênita ligada ao X, respectivamente (23). Estes testes, obviamente, não excluem a necessidade de se manter alto nível de suspeição e acompanhamento para todos os demais EIIs, sobretudo considerando que quanto mais precoce o diagnóstico, mais bem-sucedido o

tratamento, inclusive com opções terapêuticas curativas como o transplante de células-tronco hematopoiéticas (24, 25).

A investigação completa para EII, pode ser extensa e de alto custo, incluindo testes que não são facilmente acessíveis em nossa realidade. Assim, é necessário que esforços sejam direcionados no sentido de desenvolver estratégias e ferramentas para auxiliar os médicos no diagnóstico precoce, sem agregar iatrogenia e gastos desnecessários aos pacientes e ao sistema de saúde.

Frente ao contexto apresentado, este estudo objetivou desenvolver modelos de predição de risco utilizando técnicas de *ML*, a fim de avaliar o risco de um indivíduo ser portador de EII, para o desenvolvimento de um *software* a ser empregado na prática clínica para triagem de EIIs.

2. OBJETIVOS

2.1 Geral

- 2.1.1 Desenvolver e comparar modelos de predição de risco utilizando técnicas de *ML*, quanto a sua capacidade de avaliar o risco de um indivíduo ser portador de EII.

2.2 Específicos

- 2.2.1 Realizar revisão bibliográfica abordando os temas de digitalização da saúde, inteligência artificial e erros inatos da imunidade;
- 2.2.2 Descrever amostra de pacientes encaminhados ao Ambulatório de Alergologia e Imunologia Pediátrica do HC-Unicamp no período de janeiro a dezembro de 2018
- 2.2.3 Comparar os grupos caso (sem alteração compatível com EII) e controle (risco de EII)
- 2.2.4 Estimular o desenvolvimento posterior de ferramenta digital (*software*) baseado no uso de inteligência artificial para triagem de EII.

3.0 METODOLOGIA

3.1 Modelo de estudo

Estudo analítico de Acurácia Diagnóstica, com utilização de dados retrospectivos.

3.2 Definição da amostra

Realizada a coleta de dados do prontuário de pacientes atendidos no período de janeiro a dezembro de 2018 no Ambulatório de Alergia e Imunologia Pediátrica do Hospital de Clínicas (HC) da Universidade Estadual de Campinas (Unicamp), situado em Campinas, no Estado de São Paulo. Os dados sobre os pacientes ali atendidos são continuamente coletados e armazenados. A definição do período da coleta de dados permitiu o desenvolvimento do algoritmo, para aplicação nos dados obtidos de janeiro de 2019 em diante.

O estudo incluiu crianças e adolescentes com idade entre zero e 18 anos encaminhados para o ambulatório em questão por um pediatra geral ou clínico geral, devido a hipótese diagnóstica de EII. Os participantes eram provenientes de 51 diferentes cidades, em cinco diferentes estados do Brasil.

Os critérios de inclusão envolveram história clínica e exame físico compatíveis com suspeita de EII no momento do primeiro encaminhamento, realização de investigação imunológica mínima (IIM), de acordo com os protocolos institucionais, sorologia e/ou carga viral de HIV negativos, aceite em participar da pesquisa. A IIM incluiu exames laboratoriais coletados simultaneamente, sendo eles hemograma, dosagem de imunoglobulinas A/E/G/M, dosagem das frações C3 e C4 do complemento, sorologia para avaliar resposta vacinal contra rubéola (IgG) e hepatite B (anti-HBs), sorologia para o Vírus da Imunodeficiência humana – HIV (ou carga viral de HIV se a criança era menor de dois anos de idade). Os critérios de exclusão envolveram história clínica e exame físico incompatíveis com suspeita de EII no momento do primeiro encaminhamento, não realização de investigação imunológica mínima (IIM), a presença de sorologia ou carga viral de HIV positiva, ou recusa em participar do estudo.

A amostra inicialmente incluiu 140 participantes; 12 indivíduos não completaram a avaliação diagnóstica para IEI, portanto, 128 indivíduos foram selecionados para a amostra final (Figura 4).

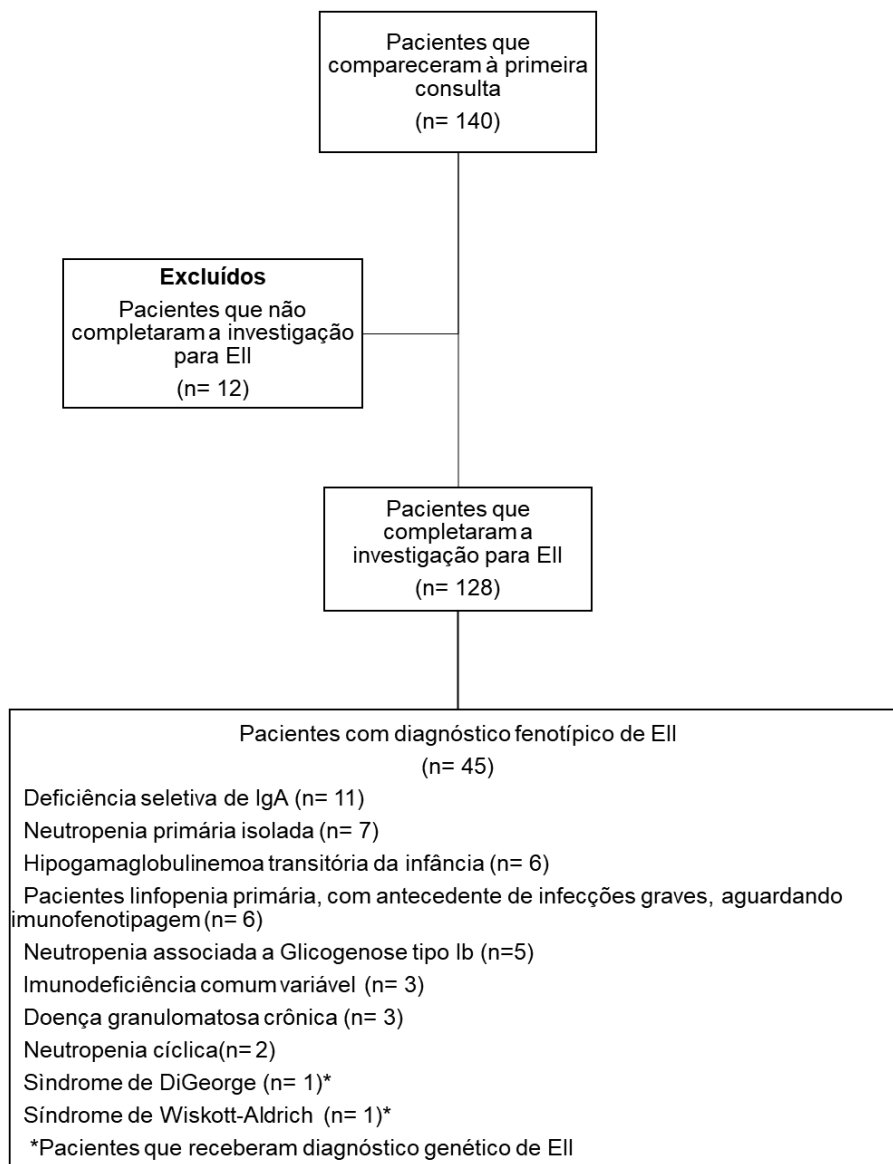


Figura 4. Fluxograma de seleção da amostra.

Os dados coletados foram anonimizados e registrados em planilha do programa Excel®.

O protocolo do estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa institucional (CAAE 22418919.6.0000.5404, parecer 3.660.580, 24 de outubro de 2019) (ANEXO 1) e a coleta de dados só foi iniciada após a aprovação, mediante assinatura dos termos de assentimento ou consentimento. Aos participantes com

idade entre sete e 18 anos foi aplicado o Termo de Assentimento Livre Esclarecido; aos participantes com mais de 18 anos, bem como aos responsáveis daqueles com menos de 18 anos, foi aplicado o Termo de Consentimento Livre Esclarecido (ANEXOS 2 A 5).

3.3 Caracterização dos sinais de EI

Os pacientes cujos dados foram incluídos no estudo haviam sido avaliados em consulta médica, a qual consistiu em anamnese completa e exame físico.

Na primeira consulta, os pacientes e/ou seus acompanhantes foram questionados detalhadamente quanto a história pessoal e familiar de sinais/sintomas que indicassem distúrbios imunológicos, incluindo: infecções graves/recorrentes/atípicas; diagnóstico confirmado ou sinais/sintomas sugestivos de doença autoimune, atopia, neoplasia, autoinflamação, linfoproliferação; histórico de reações vacinais; consanguinidade parental; presença de síndromes genéticas; história de abortos e óbitos precoces entre familiares.

O exame físico de todos os aparelhos orgânicos foi realizado na primeira consulta, incluindo aferição de peso e altura, repetida em todas as consultas. A classificação ponderoestatural dos pacientes foi avaliada utilizando os gráficos de crescimento da Organização Mundial da Saúde. Foram considerados sinais sugestivos de distúrbio imunológico: déficit ponderoestatural (peso e altura para idade abaixo do Z-score -2), hepatomegalia e/ou esplenomegalia, linfadenomegalia, ausculta pulmonar alterada, lesões cutâneas com aspecto crônico, palidez cutaneomucosa, *livedo reticularis*, sinais de artrite, entre outros.

Além da IIM, outros exames foram indicados de acordo com o histórico médico ou exame físico individual de cada paciente, incluindo: velocidade de hemossedimentação (VHS), proteína C reativa (PCR), função tireoidiana, enzimas hepáticas, entre outros. Uma vez que exames mais complexos como imunofenotipagem de linfócitos, teste da dihidrorodamina e testes genéticos foram indicados para casos particulares e não foram facilmente acessados, estes testes não foram incluídos como variáveis em nossos modelos de predição.

Em relação à metodologia utilizada para cada exame, o hemograma foi realizado utilizando contagem eletrônica automatizada e estudo morfológico em

esfregaços corados com corantes panópticos; VHS foi realizada utilizando analisador automatizado. PCR, dosagem sérica de imunoglobulinas A/G/M/E e dosagem de complemento foram determinados por nefelometria. Sorologia para Hepatite B (Anti-HBs) foi determinada por quimioluminescência automatizada e Hormônio Estimulador da Tireoide (TSH) e Fração Ativa do Hormônio Tireoidiano (T4 livre) por eletroquimioluminescência. A contagem de carga viral de HIV foi determinada por *Real time-PCR (Polymerase chain reaction)* e as sorologias para HIV e Rubéola por ELISA, realizados a fim de excluir pacientes cujo exame resultasse positivo. As enzimas hepáticas foram determinadas pelo método automatizado ultravioleta.

Após a análise da anamnese, exame físico e exames laboratoriais, os participantes foram divididos em dois grupos: grupo 0 (controles) , e grupo 1 (risco para EII). No grupo 0 (controle) estavam incluídos pacientes que não apresentavam alterações compatíveis com EII na anamnese e exame físico realizados pelo médico imunologista, bem como nos exames complementares. No grupo 1 (risco para EII) estavam incluídos pacientes nos quais o diagnóstico de EII era altamente suspeito ou foi confirmado, pois apresentavam alterações compatíveis com EII na anamnese e exame físico realizados pelo médico imunologista, bem como em exames complementares. Para predizer o risco de EII, todos os participantes foram divididos aleatoriamente em duas bases: base de treinamento/validação do sistema e base de teste do sistema, utilizando a técnica de *10-fold cross-validation*, (Figura 5), a qual avalia a capacidade de generalização de um modelo a partir de um conjunto de dados, buscando estimar a precisão do modelo em um conjunto de dados diferente do utilizado durante sua construção ou ajuste.

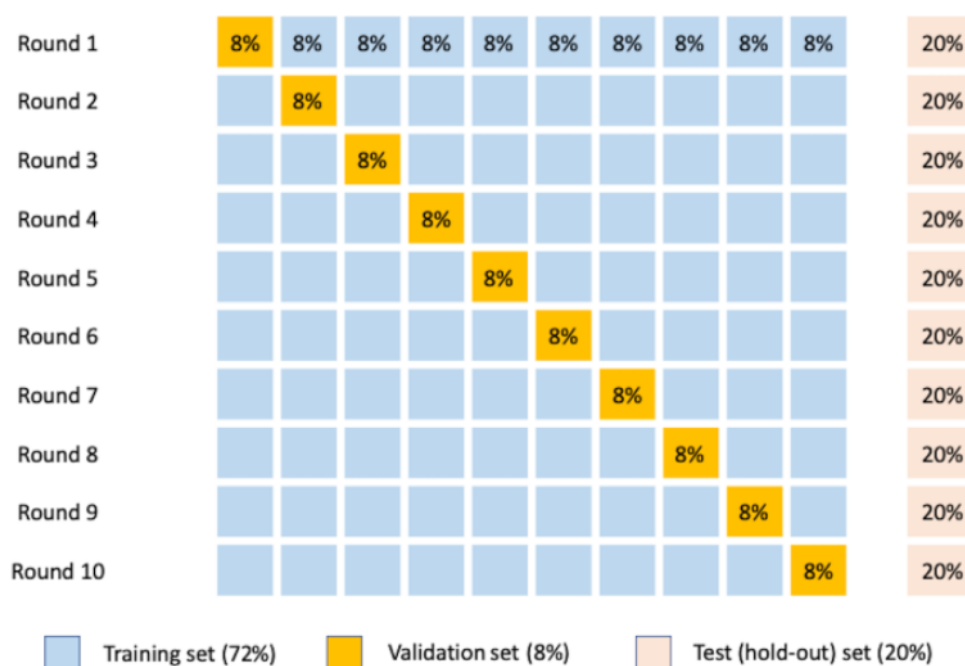


Figura 5. Aplicação do método de *10-fold cross-validation* nas bases de treinamento/validação do sistema e de teste do sistema

Legenda: Training set: cenário de treinamento; Validation set: cenário de validação; Test (hold-out) set: cenário de teste

Os casos verdadeiro positivos (grupo 1) foram confirmados após a avaliação por imunologista experiente, utilizando exames mais complexos quando indicados, como imunofenotipagem de linfócitos, teste da dihidrorodamina e testes genéticos. Entre os casos verdadeiro positivos (45 indivíduos com diagnóstico fenotípico ou genotípico de EII), foram identificados 11 casos de Deficiência seletiva de IgA, sete casos de Neutropenia primária isolada, seis casos de Hipogamaglobulinemia transitória da infância, seis casos de Imunodeficiência celular, cinco casos de Neutropenia associada a Glicogenose tipo 1b, três casos de Doença granulomatosa crônica, três casos de Imunodeficiência comum variável, dois casos de Neutropenia cíclica, um caso de Síndrome de DiGeorge e um caso de Síndrome de Wiskott-Aldrich. Os casos verdadeiro negativos (grupo 0) também foram definidos com base na avaliação clínico-laboratorial por imunologista experiente.

3.4 Seleção de modelos e variáveis

Foram utilizados todos os potenciais preditores para derivar modelos de *ML* (Figura 6). Valores ausentes de variáveis categóricas foram consideradas uma nova classe (identificada como 999). Para o caso de variáveis multicategóricas, todas as categorias foram transformadas em variáveis binárias fictícias (0/1). Entre as variáveis selecionadas, nenhuma demonstrou multicolinearidade estatisticamente significativa. Em todos os modelos, variáveis não-categóricas foram normalizadas utilizando Escores-Z. Após seleção e transformação, 117 variáveis estavam disponíveis para treinar os modelos.

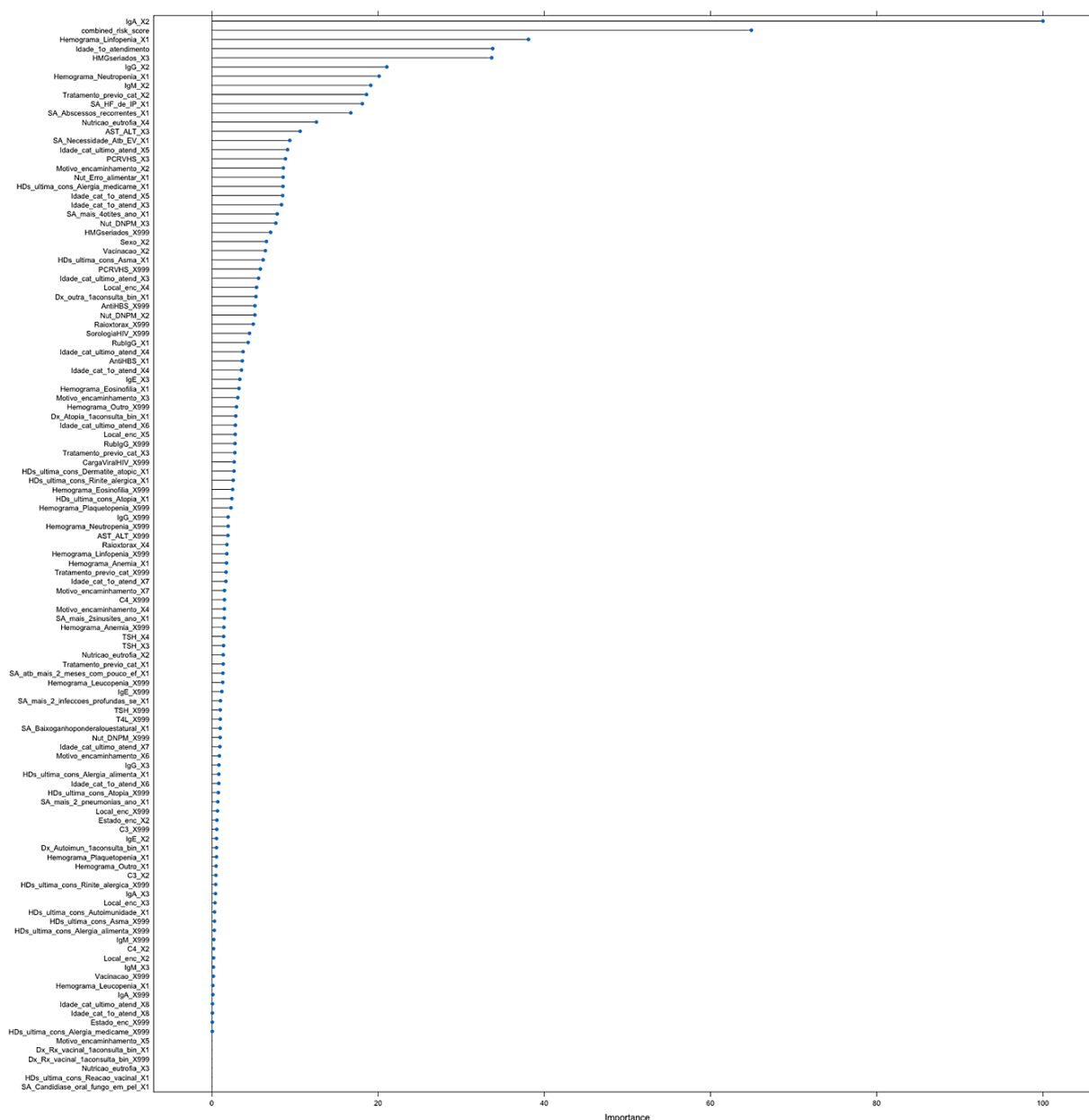


Figura 6. Variáveis por nível de importância de acordo com o modelo Random Forest.

Legenda: IgA_X2: baixos níveis séricos de IgA; Hemograma_Linfopenia_X1 = linfopenia; Idade_1o_atendimento: idade no primeiro atendimento; HMGseriados_X3: hemogramas seriados alterados; IgG_X2: baixos níveis séricos de IgG; Hemograma_Neutropenia_X1: neutropenia; IgM_X2: baixos níveis séricos de IgM; Tratamento_previo_cat_X2: tratamento prévio para atopia ou autoimunidade; SA_HF_de_IP_X1: história familiar de EII; SA_Abscessos_recorrentes_X1: abscessos recorrentes; Nutricao_eutrofia_X4: eutrofia; AST_ALT_X3: transaminases elevadas (AST ou ALT); SA_Necessidade_Atb_EV_X1: necessidade de antibiótico intravenoso; PCR/VHS_X3: atividade inflamatória alta medida por altos níveis de VHS e/ou PCR; Motivo_encaminhamento_X2: motivo

do encaminhamento ao especialista; Nut_Erro_alimentar_X1: presença de erro alimentar; HDs_ultima_cons_Alergia_medicame_X1: presença de alergia a medicamentos; Idade_cat_10_atend_X5: idade no primeiro atendimento entre 24 e 59 meses de idade.

Três modelos de *ML* foram comparados: *Random forests* (*RFs*) (26), *XGboost* (*Extreme gradient boosting machine*) (27) e *CART* (*Classification and regression tree*) (28). Os modelos de *ML* também foram comparados a Regressões logísticas (*RLs*).

A amostra de 128 indivíduos foi dividida em uma base de treinamento/validação do sistema (80% da amostra, 102 indivíduos) e uma base de teste do sistema (20% da amostra, 26 indivíduos). Essa divisão dos dados foi realizada para avaliação da flexibilidade de aprendizado do modelo, reduzindo o risco de que uma determinada tarefa, se usada para uma tarefa distinta, apresente resultado tendencioso para essa segunda tarefa (o chamado viés de treinamento). Os hiperparâmetros de cada modelo foram determinados utilizando o método de *Grid Search* de Bergstra e Bengio (29). Os modelos foram comparados utilizando gráficos de curvas ROC (*Receiver Operator Characteristic Curve*), cálculo da área abaixo da curva ROC (*area under the ROC-curve* – ROC AUC), área abaixo da curva *precision-recall* (AUPCR) e o escore F1 das performances de cada modelo nos cenários de treinamento. O escore F1 é uma métrica de avaliação dos algoritmos de *ML* calculada pela média harmônica com base na Precisão (também chamada Valor Preditivo Positivo - quantidade de verdadeiros positivos sobre a soma de todos os valores positivos) e no *Recall* (também chamada Sensibilidade - capacidade do método de detectar com sucesso resultados classificados como positivos). As bases de treinamento/validação dos modelos foram construídas utilizando o método de *10-fold cross-validation*, após esta fase, os modelos foram avaliados no cenário de testes para obter uma estimativa de suas performances. A performance no cenário de validação foi calculada como a média de *10-folds* e também está descrita na Tabela 1.

Tabela 1. Métricas de predição dos quatro algoritmos no cenário de validação, calculada como a média de *10-folds* (n=128 – pacientes em risco para EII).

	<i>Random forest</i>	<i>XGboost</i>	<i>CART</i>	Regressão logística
ROC AUC	0,94 (IC 95% 0,84-0,99)	0,85 (IC 95% 0,71-0,98)	0,87 (IC 95% 0,64-0,97)	0,80 (IC 95% 0,60-0,95)
Acurácia	0,93 (IC 95% 0,81-0,99)	0,84 (IC 95% 0,70-0,98)	0,85 (IC 95% 0,63-0,97)	0,79 (IC 95% 0,64-0,94)

Legenda: IC: intervalo de confiança; ROC AUC: área abaixo da curva ROC; *XGBoost*: *Extreme Gradient Boosting*; *CART*: *Classification and regression trees*. Todos os modelos foram criados com a técnica de *10-fold cross-validation*

Estes algoritmos de *ML* foram escolhidos com base na facilidade de sua implementação para avaliar registros médicos tipicamente brasileiros e na capacidade das técnicas de árvore de decisão retornarem de maneira muito compreensiva a importância atribuída para cada variável independente ao realizar as predições, já que a capacidade de explicabilidade é muito importante em modelos utilizados na medicina. Os modelos *RFs*, *XGboost* e *CART*, que são baseados em árvores de decisão, classificam a importância da variável através da seleção da frequência da variável como um nó de decisão. Nós escolhemos estes algoritmos também pela capacidade de, em geral, classificar problemas com dados rotulados e amostras pequenas.

RFs. Para o *grid search* de hiperparâmetros neste modelo, investigamos *ntree*= 25, 50, 100 e 150; *mtry* de 5 até o máximo número de variáveis com incrementos de 5; *max depth*= 2, 3, 4, 6, 8 e 10; amostra de linha de 90%, 95% e 100%. O modelo otimizado de *RF* escolhido conteve os seguintes hiperparâmetros: *ntree*= 100, *mtry*= 25, *max depth*= 4 (até 4 interações entre variáveis foram usadas pelo modelo) e fração de amostra de linha de 0,95 (95% dos pontos de dados foram usados para treinar cada árvore).

XGboost. Para o *grid search* de hiperparâmetros neste modelo, investigamos *ntree*= 25, 50, 100 e 150; *max depth*= 2, 3, 4, 6 e 8; o mínimo de observações por nó foi 5, 10, 20 e 40. O modelo de *Gradient boosting machine* foi escolhido

por ter uma distribuição de Bernoulli e o modelo escolhido conteve os seguintes hiperparâmetros: $n_{tree}=50$, mas $depth=3$ (até 3 interações entre variáveis foram utilizadas pelo modelo) e o número mínimo de observações por nó foi 10.

CART. Para o *grid search* de hiperparâmetros neste modelo, investigamos: $n_{tree}=15, 25, 50, 75$ e 100 ; mas $depth=2, 3, 4, 6$ e 8 ; o mínimo de observações por nó foi $6, 12, 18$ e 24 . O melhor modelo *CART* conteve os hiperparâmetros $n_{tree}=25$, mas $depth=2$ (até 2 interações entre variáveis foram utilizadas pelo modelo) e o número mínimo de observações por nó foi 6.

RL. Para as RLs, selecionamos todas as características disponíveis e consideramos modelos menores com até 4 variáveis (1 para cada 10 eventos) para evitar *overfitting*, afetando sua capacidade de generalização. O ajuste excessivo, conhecido como *overfitting*, ocorre quando o modelo de *ML* fornece previsões bem precisas para dados de treinamento, mas não para novos dados apresentados ao algoritmo. O uso de modelos de RLs menores foi proposto para avaliar a influência individual de cada variável em encontrar preditores de EII.

3.5 Análise estatística

Para sua performance nos cenários de teste e validação, os quatro modelos foram comparados utilizando gráficos de curva ROC e calculando a ROC AUC.

Para a performance nos cenários de teste, os modelos foram comparados utilizando gráficos de curva ROC, ROC AUC, AUPCR, acurácia, especificidade, sensibilidade, valor preditivo negativo (VPN) e valor preditivo positivo (VPP). Foram calculadas a performance média e considerado intervalo de confiança de 95% (IC 95%) para a ROC AUC de cada algoritmo.

Dados com distribuição normal foram apresentados como a média $\pm$ desvio padrão (DP) e dados que não seguiram a distribuição normal foram apresentados como a mediana [intervalo interquartil (IIQ)]. A normalidade da distribuição e as variâncias foram checadas utilizando histogramas, teste de Kolmogorov-Smirnoff, gráficos de probabilidade normal e gráficos de dispersão. Teste do qui-quadrado, teste de t bicaudal e teste de Mann-Whitney foram utilizados para comparação dos dados de base. Foram considerados estatisticamente significantes os valores de $p < 0,05$. A análise estatística foi realizada no software R v. 4.0.1 (pacotes *caret*, *pROC*, *MLmetrics*, *ggplot2*).

4. RESULTADOS

Em nosso estudo, de 140 pacientes encaminhados ao Ambulatório de Imunologia Pediátrica, 128 preencheram os critérios de inclusão, destes, 45 (32,1%) receberam diagnóstico fenotípico ou genotípico de EII (Figura 4).

O diagnóstico de EII foi baseado na história clínica, exame físico e exames complementares, de acordo com os critérios de *International Union of Immunologic Societies* (16). Exames alterados foram repetidos para evitar erro laboratorial. Testes adicionais (imunofenotipagem de linfócitos, teste da dihidrorodamina, testes genéticos) foram realizados em pacientes com indicações específicas e de acordo com a disponibilidade do teste. Somente dois pacientes desta coorte foram submetidos a testes genéticos (os pacientes com Síndrome de Wiskott-Aldrich e Síndrome de DiGeorge), considerando que estes testes são de alto custo e não são fornecidos rotineiramente pelo Sistema Único de Saúde, contexto no qual o ambulatório em questão funciona. Entre os pacientes com distúrbio imunológico, o defeito mais prevalente foi humoral (20 pacientes – 44,4%), o que está em concordância com a literatura (18), os demais apresentaram principalmente defeito numérico ou funcional de fagócitos ou defeitos celulares.

Os participantes foram acompanhados desde a primeira consulta até a última registrada no período por uma média de 0,663 anos (IC 95% 0,21-0,96; 1,6 DP; amplitude 0,1-11,2) com média de 2,2 visitas durante o acompanhamento.

Os dados demográficos e comparação entre os grupos de controles e casos estão resumidos na Tabela 2. Os participantes foram principalmente do sexo masculino. No subgrupo de casos, infecções recorrentes, doenças autoimunes e achados suspeitos de exames complementares foram os motivos de encaminhamento mais comuns. Considerando os achados laboratoriais, as características mais comuns no subgrupo dos casos foram: anemia ($p=0,029$), leucopenia ($p=0,028$), neutropenia ($p<0,001$), linfopenia ($p=0,004$), baixos níveis séricos de imunoglobulinas A/G/M ($p<0,001$ / $p=0,003$; $p=0,18$) e altos níveis de imunoglobulina E ($p=0,02$). Níveis séricos de complemento e resposta vacinal, que podem estar alterados em alguns fenótipos de EII, não tiveram diferença estatisticamente significativa entre os grupos. Entre as variáveis dos

Sinais de alarme da *JMF*, tiveram significância estatística história pessoal de quatro ou mais otites/ano ($p= 0,02$), abscessos recorrentes ($p= 0,036$), história familiar de EII ($p= 0,001$).

Tabela 2. Características dos participantes (n=128 – pacientes em risco para EII)

	Controle	Risco para EII	P
N	83	45	
Sexo, masculino (%)	38 (45,8)	23 (51,1)	0,696
Idade na primeira consulta (média (DP))	6,34 (4,63)	5,82 (4,37)	0,541
Idade na primeira consulta (%)			
1 - < 1 mês	0	0	
2 - 1 a 5 meses	3 (3,6)	1 (2,2)	
3 - 6 a 11 meses	3 (3,6)	4 (8,9)	
4 - 12 a 23 meses	11 (13,3)	5 (11,1)	
5 - 24 a 59 meses	21 (25,3)	14 (31,1)	
6 - 60 a 119 meses	29 (34,9)	12 (26,7)	
7 - 120 a 215 meses	15 (18,1)	8 (17,8)	
8 - > 216 meses	1 (1,2)	1 (2,2)	
Motivo do encaminhamento (%)			
1 - Alergias	39 (47,0)	8 (17,8)	
2 – Infecção graves prévias	8 (9,6)	4 (8,9)	
3 – Infecções recorrentes	17 (20,5)	15 (33,3)	
4 – Doenças autoimunes	0 (0,0)	3 (6,7)	
5 – Reação vacinal	1 (1,2)	0 (0,0)	
6 – Achados laboratoriais sugestivos	7 (8,4)	10 (22,2)	
7 -Outros	11 (13,3)	5 (11,1)	
Anemia (%)			
1 - Ausente	73 (88,0)	31 (68,9)	
2 - Presente	9 (10,8)	12 (26,7)	0,029
3 - N/a	1 (1,2)	2 (4,4)	
Leucopenia (%)			
1 - Ausente	82 (98,8)	40 (88,9)	
2 - Presente	0 (0,0)	3 (6,7)	0,028
3 – N/a	1 (1,2)	2 (4,4)	
Neutropenia (%)			
1 - Ausente	80 (96,4)	33 (73,3)	

	2 - Presente	2 (2,4)	10 (22,2)	<0,001
	3 - N/a	1 (1,2)	2 (4,4)	
Linfopenia (%)				
	1 – Ausente	82 (98,8)	38 (84,4)	
	2 – Presente	0 (0,0)	5 (11,1)	0,004
	3 - N/a	1 (1,2)	2 (4,4)	
Plaquetopenia (%)				
	1 – Ausente	81 (97,6)	40 (88,9)	
	2 – Presente	1 (1,2)	3 (6,7)	0,115
	3 - N/a	1 (1,2)	2 (4,4)	
IgA (%)				
	1 – Normal	69 (83,1)	20 (44,4)	
	2 – Baixa	4 (4,8)	19 (42,2)	<0,001
	3 – Alta	0 (0,0)	1 (2,2)	
	3 - N/a	10 (12,0)	5 (11,1)	
IgG (%)				
	1 – Normal	70 (84,3)	28 (62,2)	
	2 – Baixa	3 (3,6)	9 (20,0)	0,003
	3 – Alta	0 (0,0)	2 (4,4)	
	3 - N/a	10 (12,0)	6 (13,3)	
IgM (%)				
	1 – Normal	72 (86,7)	35 (77,8)	
	2 – Baixa	0 (0,0)	5 (11,1)	0,018
	3 – Alta	1 (1,2)	0 (0,0)	
	3 - N/a	10 (12,0)	5 (11,1)	
IgE (%)				
	1 – Normal	28 (33,7)	23 (51,1)	
	2 – Baixa	1 (1,2)	3 (6,7)	
	3 – Alta	48 (57,8)	14 (31,1)	0,020
	3 - N/a	6 (7,2)	5 (11,1)	
C3 (%)				
	1 – Normal	50 (60,2)	32 (71,1)	
	2 – Baixo	1 (1,2)	3 (6,7)	0,058
	3 - N/a	32 (38,6)	10 (22,2)	
C4 (%)				
	1 – Normal	49 (59,0)	35 (77,8)	
	2 – Baixo	1 (1,2)	0 (0,0)	0,092
	3 - N/a	33 (39,8)	10 (22,2)	
Rubéola IgG (%)				
	1 – Reagente	6 (7,2)	6 (13,3)	

	2 – Não-reagente	38 (45,8)	19 (42,2)	0,526
	3 - N/a	39 (47,0)	20 (44,4)	
(SA) 4 ou mais otite média aguda/ano (%)				
	1 – Não	80 (96,4)	37 (82,2)	
	2 – Sim	3 (3,6)	7 (15,6)	0,020
	3 - N/a	0 (0,0)	1 (2,2)	
(SA) 2 ou mais sinusites/ano (%)				
	1 – Não	79 (95,2)	38 (84,4)	
	2 – Sim	4 (4,8)	6 (13,3)	0,085
	3 - N/a	0 (0,0)	1 (2,2)	
(SA) Antibiótico por 2 meses ou mais com baixa eficácia (%)				
		2 (2,4)	5 (11,1)	0,097
(SA) 2 ou mais pneumonias/ano (%)				
		13 (15,7)	14 (31,1)	0,069
(SA) Déficit ponderoestatural (%)				
		10 (12,0)	8 (17,8)	0,533
(SA) Abscessos recorrentes (%)				
		1 (1,2)	5 (11,1)	0,036
(SA) Infecções fúngicas (%)				
		2 (2,4)	3 (6,7)	0,478
(SA) Uso de antibiótico intravenoso (%)				
		24 (28,9)	20 (44,4)	0,116
(SA) 2 ou mais infecções invasivas %)				
		5 (6,0)	4 (8,9)	0,808
(SA) História familiar de EII (%)				
		3 (3,6)	11 (24,4)	0,001

EII: Erro inato da imunidade SA: sinal de alerta. Para comparação dos grupos “Controle” e “Risco para EII” e cálculo do p-valor, foram utilizados os testes de qui-quadrado, teste t bicaudal de teste de Mann-Whitney.

Diferentes preditores de risco foram identificados, de acordo com o método estatístico aplicado, como descrito nos parágrafos subsequentes.

Dois modelos combinando variáveis relevantes foram analisados por RLs (Tabela 3). A presença de história familiar de EII (OR 8,89, IC 95% 2,58-14,11), e a presença de neutropenia (OR 6,46, IC 95%1,39-46,95) foram fatores que aumentaram a chance do indivíduo ser portador de EII. O modelo de RL que apresentou a melhor performance foi o modelo 2 (ROC AUC 0,7241, IC 95% 0,544-0,892).

Tabela 3. Regressões logísticas com o diagnóstico de EII como variável dependente (n= 128 – pacientes em risco para EII)

	OR	IC 95%		p
		Limite inferior	Limite superior	
<i>Modelo 1 (ROC AUC = 0,6069 (IC 95% 0,539-0,675))</i>				
História familiar de EII	8,8889	2,5840	14,119	0,0014
<i>Modelo 2 (ROC AUC = 0,7241 (IC 95% 0,544-0,892))</i>				
Neutropenia	6,4551	1,3922	46,951	0,0294

De acordo com o modelo de *RFs*, as variáveis mais associadas com o desfecho primário foram baixos níveis de IgA, linfopenia, idade na primeira consulta e hemogramas seriados alterados. O modelo *CART* apresenta similaridades com *RFs*, mas também discrepâncias: algumas variáveis foram associadas com menor risco de EII como níveis de IgA normais, hemograma sem alterações, sobrepeso ou obesidade, idade na primeira consulta > 5,5 anos e contagem normal de linfócitos (Figuras 6 e 7).

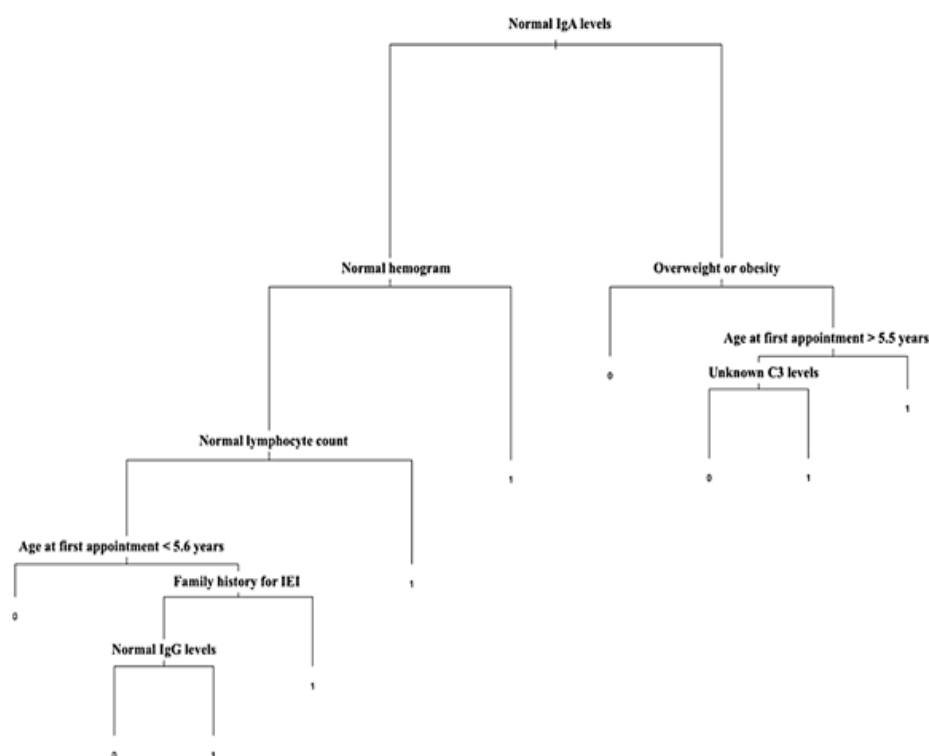


Figura 7. Agrupamento de variáveis de acordo com o modelo *CART*

Legenda: Normal IgA levels: níveis normais de IgA; Normal hemogram: hemograma normal; Normal lymphocyte count: contagem normal de linfócitos; Age at first appointment < 5.6 years: Idade na primeira consulta menor que 5,6 anos; Family history for IEI: História familiar para EII; Normal IgG levels: Níveis normais de IgG; Overweight or obesity: Sobrepeso ou obesidade; Age at first appointment > 5.5 years: Idade na primeira consulta maior que 5,5 anos; Unknown C3 levels: níveis desconhecidos de C3.

A comparação das métricas de predição dos quatro modelos de algoritmos testados após utilização do método de *10-fold cross-validation* (Tabela 4) indica que os modelos de *ML* apresentaram melhor performance do que os de *RLs*. Os modelos de Random Forest demonstraram a melhor performance geral em prever a probabilidade de EII (ROC AUC 0,88, IC 95% 0,76-0,99). Este modelo foi superior em quase todas as métricas (ROC AUC, AUPRC, acurácia, sensibilidade e VPN). A ROC AUC de cada modelo está demonstrada na Figura 8.

Tabela 4. Métricas de predição dos quatro algoritmos aplicados no cenário de testes

	<i>Random forest</i>	<i>XGboost</i>	<i>CART</i>	Regressão logística
ROC AUC	0,88 (IC 95% 0,76-0,99)	0,77 (IC 95% 0,60-0,94)	0,76 (IC 95% 0,59-0,92)	0,72 (IC 95% 0,54-0,89)
AUPRC	0,78 (IC 95% 0,64-0,90)	0,65 (IC 95% 0,52-0,78)	0,72 (IC 95% 0,58-0,85)	0,59 (IC 95% 0,50-0,72)
Acurácia	0,82 (IC 95% 0,66-0,92)	0,74 (IC 95% 0,57, 0,87)	0,76 (IC 95% 0,60-0,89)	0,72 (IC 95% 0,59-0,86)
Precisão	0,51	0,45	0,47	0,30
Recall	0,95	0,86	0,82	0,77
Escore F1	0,66	0,59	0,59	0,43
Prevalência	0,5789	0,5789	0,5789	0,5789
P-Value [Acurácia > Prevalência]	0,0018	0,03304	0,01433	0,04872
Sensibilidade	0,9545	0,8636	0,8182	0,7727
Especificidade	0,6250	0,5625	0,6875	0,625
Valor preditivo positivo	0,7778	0,7308	0,7826	0,6667
Valor preditivo negativo	0,9091	0,7500	0,7333	0,7391

Legenda: IC: Intervalo de confiança; AUPRC: Area abaixo da curva precision-recall; ROC AUC: Area abaixo da curva ROC; *XGBoost: Extreme Gradient Boosting*; *CART: Classification and regression trees*.

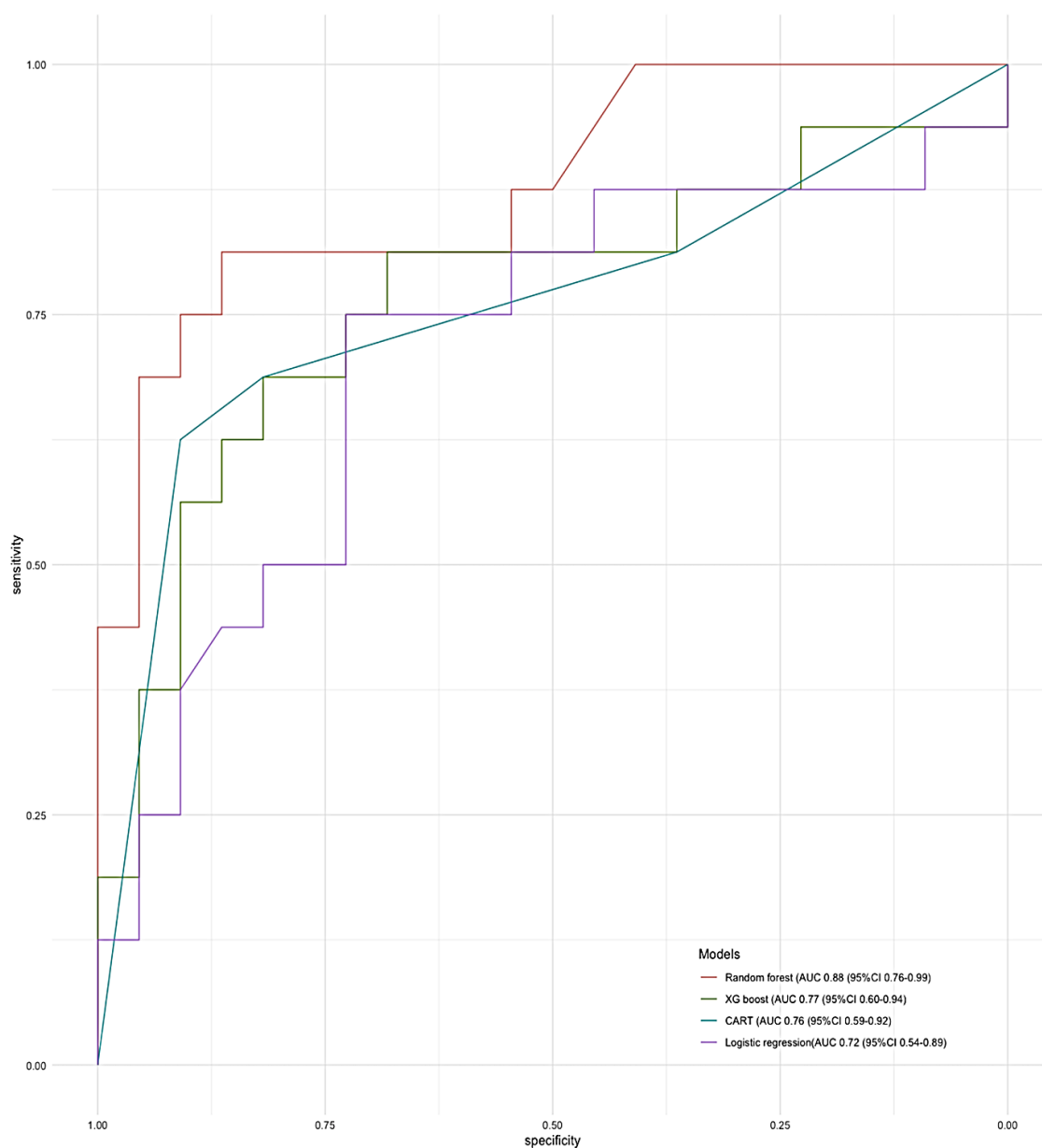


Figura 8. Curva ROC dos modelos utilizados para identificar indivíduos com Erro inato da imunidade (n=128 – pacientes em risco para EII).

5. DISCUSSÃO

O presente estudo apresenta a possibilidade do uso da IA, notadamente modelos de *ML*, na área da saúde, como auxílio para a triagem de EIIs na população pediátrica. O estudo compara a capacidade de três modelos de *ML* e RLs de prever o risco de EII. Algoritmos baseados em *ML*, particularmente *RFs*,

tiveram melhor performance. Todos os modelos de *ML* testados demonstraram alta sensibilidade e baixa especificidade, sugerindo uma performance melhor para triagem do que para diagnóstico de EIs.

Comparativamente com outras áreas, até a pandemia de Covid-19, a área da saúde adotava tecnologias digitais, incluindo a IA, mais lentamente (1, 6). Porém, seguindo a tendência mundial de digitalização, vivemos agora na era da *Big Data* (BD), ou seja, uma era que contamos com um massivo volume de dados, de variadas fontes e diferentes formatos e que são produzidos em velocidade crescente (30). A informação médica se tornou mais complexa, multiplicando-se ao longo dos anos, sobretudo devido à digitalização dos dados de saúde (por exemplo, utilização prontuários eletrônicos), imagens médicas de alta resolução, biossensores e as ciências “ômicas” (que utilizam diferentes tecnologias para estudar função e interação entre genes, proteínas e metabólitos) (31). Estes fenômenos impactam diretamente na maneira como os médicos tomam decisões a respeito da saúde de seus pacientes. Uma vez que o raciocínio clínico consiste em um raciocínio hipotético-dedutivo, resultante da combinação das características individuais de cada paciente e o conhecimento médico prévio, o ato da decisão clínica (levando-se em conta o cenário da *Big Data*) também está se tornando cada vez mais complexo.

Por outro lado, dados massivos que recebem tratamento adequado, por exemplo com o uso de ferramentas analíticas como o *ML*, têm potencial de trazer novos *insights* para guiar a medicina personalizada e de precisão (1). O uso da IA na saúde pode ajudar a reduzir erros médicos, prover informação médica atualizada de fácil acesso, reduzir desperdício de recursos e falta de eficiência em fluxos de trabalho e também reduzir a carga de trabalho burocrática no cotidiano do profissional e saúde (32). Ferramentas baseadas em IA já estão sendo aplicadas no cenário clínico em sistemas de apoio à decisão clínica, sistema de reconhecimento de imagens, interface cérebro-computador, robôs cirúrgicos, descoberta de medicações, identificação de biomarcadores, entre outros cenários (33). As pesquisas nessa área se concentram principalmente nos campos das doenças oncológicas, cardiovasculares e de sistema nervoso central, as quais são as maiores responsáveis por grandes números de óbitos.

Para estas doenças, portanto, o diagnóstico precoce é crucial para evitar morbidade e mortalidade (14)

Certamente há um entusiasmo, mas também preocupações a respeito do uso de IA na área da saúde. Os principais desafios estão relacionados ao preconceito com o uso da IA na prática clínica por parte de profissionais de saúde e pacientes (34), o fenômeno de *Black box* (utilização de *softwares* com entradas e saídas observáveis, porém que não permite acesso aos dados confidenciais processados) (1, 7) e o risco de viés (35, 36).

Frente à questão do preconceito, é consenso atual é de que o uso da IA não tem o objetivo de substituir o médico, mas sim providenciar ferramentas para trabalho conjunto e em sinergia.

O fenômeno de *Black box*, por sua vez, é fruto da complexidade cada vez maior dos modelos de IA. Na realidade da *Big Data*, não é factível para os modelos estatísticos transparentes tradicionais trabalhar com os dados de saúde massivos. Estes são mais bem trabalhados com modelos de IA, especialmente redes neurais/*deep learning*, cuja complexidade de estrutura e funcionamento pode tornar impossível ao raciocínio humano compreender como um modelo de IA atingiu um determinado resultado – o chamado “fenômeno de *Black box*”, em referência à caixa-preta do avião. O uso de algoritmos mais simples e explicáveis é uma solução para este problema, bem como o uso de técnicas de *Explainable AI* (IA “explicável”), um campo em expansão dirigido a garantir que os humanos possam compreender o resultado trazido pela máquina (1, 7).

Em relação ao risco de viés, é fundamental a compreensão de que a performance da IA é altamente dependente da qualidade do dado utilizado para treinar o algoritmo, e se o dado está ausente ou enviesado, o algoritmo pode produzir inferências enviesadas. Existem dois principais vieses no uso da IA na área da saúde: o Viés estatístico, que se refere à produção de um resultado diferente do que realmente foi estimado, e o Viés social, que se refere ao risco do algoritmo reproduzir a discriminação social e levar a inequidade na entrega do cuidado em saúde para grupos particulares, inclusive devido ao fator humano (35, 36). Para evitar vieses, é possível adotar estratégias como o uso de dados simulados, fontes de dados não-enviesados como os dados coletados em biossensores, e também ferramentas de IA que identificam vieses no raciocínio

clínico ou que abordam o risco de vieses em modelos de predição de risco – ou seja, a própria IA pode auxiliar no controle dos vieses (35).

O uso da IA na área pediátrica, como é o caso deste estudo, pode auxiliar o médico nos desafios peculiares à prática desta especialidade. Frequentemente médicos não obtêm cooperação necessária para o exame físico e/ou anamnese de seus pequenos pacientes. Precisam também decidir assertivamente quanto à indicação de exames complementares que podem envolver procedimentos dolorosos, radiológicos, ou que requerem sedação. Além disso, os médicos que atendem crianças necessitam ter *expertise* para identificar e manejar doenças que podem se apresentar com sintomatologia inespecífica, súbita, complexa ou diferente de outras faixas etárias. Neste contexto, o desenvolvimento de ferramentas de IA é bastante estratégico para aumentar a eficiência do atendimento médico e reduzir o risco de erros. Exemplos de aplicação da IA nestes pontos desafiadores são modelos já descritos para auxílio diagnóstico de doenças oftalmológicas e doenças genéticas, para predição de convulsões em neonatos, autismo na primeira infância, alterações hemodinâmicas que levam ao choque e para auxiliar na melhor abordagem em casos de traumatismo cranioencefálico no cenário de emergência (13, 31).

Não há grande volume de trabalhos a respeito do uso de IA em pediatria; porém, nos últimos anos houve tendência de aumento tanto do número quanto da qualidade de publicações. Um dos primeiros trabalhos com aplicação de IA na área da pediatria foi publicado em 1984 - tratava de um sistema para auxiliar no diagnóstico de erros inatos do metabolismo (37). Evolutivamente, vê-se que, em 2019, um estudo multicêntrico chinês analisou mais de 1.300.000 consultas médicas, para desenvolver um algoritmo de auxílio a doenças comuns da prática pediátrica, com acurácia de 98% (38). Em 2021 foi publicada a primeira revisão sistemática quando ao uso de *ML* em pediatria (15), identificando 363 trabalhos que se concentravam nas áreas de neonatologia, psiquiatria e neurologia. Nenhuma menção é feita à área de Alergologia e Imunologia. A revisão chama a atenção para a necessidade de se desenvolver cooperação para o desenvolvimento de trabalhos mais robustos e demonstrou que ainda há poucos modelos disponíveis comercialmente. Finalmente, em dezembro de 2022, o periódico *The Lancet* trouxe um artigo discutindo aspectos éticos do uso de IA

em pediatria, levantando a preocupação quanto ao risco de vieses em uma população vulnerável como é o caso da população pediátrica, e levantando também a necessidade de considerar diferentes faixas etárias e o papel da comunidade e famílias no desenvolvimento de modelos para condições pediátricas (39).

No campo da Alergologia e Imunologia, o avanço recente do conhecimento sobre mecanismos celulares e moleculares envolvidos na fisiopatologia das doenças imunológicas gerou grande impacto, descrição de novas doenças e opções diagnósticas e terapêuticas. Lidamos hoje com endótipos, não apenas fenótipos de doenças alérgicas; prescrevemos terapias-alvo com imunobiológicos; nos últimos 15 anos (2007-2022), o número de EIs descritos aumentou de aproximadamente 150 para 485 (16, 40). Mais recentemente, as ciências “ômicas” - as quais trabalham com larga escala de dados objetivando identificar, caracterizar e quantificar todas as moléculas biológicas envolvidas na estrutura, função e dinâmica celular, tissular e orgânica (41) - abriram um novo horizonte de conhecimento a respeito das doenças imunológicas. Entretanto, o grande volume de informações geradas com estes avanços requer bases de dados de larga escala e grande poder computacional para que esses dados possam ser trabalhados. Neste sentido, a aplicação de tecnologias de IA na exploração e manejo das desordens do sistema imunológico é de grande valia (42, 43).

Um importante marco no reconhecimento do uso de IA em Alergologia e Imunologia é recente (março de 2022). A publicação da *American Academy of Allergy, Asthma and Immunology* fala sobre o uso da IA na prática e na pesquisa da especialidade. A publicação traz exemplos de algoritmos desenvolvidos para auxiliar na prática diária, e afirma que a IA tem potencial para impactar grandemente a especialidade na próxima década. Também explicitamente recomenda o engajamento dos profissionais na pesquisa e na implementação da IA e o estabelecimento de parcerias multidisciplinares a fim de realizar avanços (44).

As pesquisas sobre o uso de IA na área de Alergologia e Imunologia tradicionalmente de concentram nas doenças alérgicas, até pela própria prevalência destas doenças (42, 43, 44). Publicações abordando o uso de IA e

Ells, por sua vez, são escassas, e em sua maioria são bem recentes (publicação há menos de cinco anos) e não focam exclusivamente na população pediátrica, como é o caso do presente estudo. Em uma revisão de 2020, Rider (45) cita as primeiras pesquisas sobre o uso de IA para triagem de Ell. Uma pesquisa de 2011 trata do desenvolvimento de uma ontologia estruturada para detecção eletrônica de fenótipos e reconhecimento de pacientes com Ell (46); duas outras pesquisas (47, 48) tratam de sistema de triagem baseado no uso dos Código Internacional de Doenças (CID) em prontuários eletrônicos, sendo que a pesquisa de 2019 (48), mostra o *software SPIRIT Analyzer*, que combina o uso do CID com os 10 sinais de alerta para Ell, desenvolvido em cooperação com a JMF. O *software SPIRIT* apresentou sucesso em identificar o risco de Ell em uma população com marcadores de disfunção imunológica, baseado em códigos de diagnóstico, códigos farmacêuticos e informações demográficas de uma coorte de mais de 200.000 indivíduos. Outros quatro artigos propondo ferramentas de triagem de Ells foram publicados entre 2021 e 2022, incluindo um artigo resultante desta tese (49, 50, 51, 52).

Este artigo resultante da tese intitula-se “*Artificial Intelligence in Allergy and Immunology: Comparing Risk Prediction Models to Help Screen Inborn Errors of Immunity*”, publicado na revista *International Archives of Allergy and Immunology* no mês de Agosto de 2022 (ANEXO 6). Nele, apresentamos de maneira resumida os achados aqui descritos.

Em relação aos demais artigos de 2022, o mais representativo deles é o estudo de Rider *et al* (52) que apresenta um sistema de triagem em duas etapas, sendo uma delas o uso do próprio SPIRIT, aplicado a uma coorte de mais de 400.000 indivíduos. Cada um dos estudos de triagem de Ell utiliza diferentes técnicas de IA e ML, todos apresentando resultados positivos quanto à capacidade de detecção do risco de Ell nas populações estudadas.

Em relação ao *software SPIRIT*, o modelo desenvolvido neste estudo demonstrou que nem todos os componentes dos 10 sinais de alerta para Ell da JMF, tomados individualmente, são preditores de Ell. Ademais, outras variáveis demonstraram ter associação com uma maior chance de Ell, como a presença de outras doenças imunológicas e exames laboratoriais alterados.

O uso de *ML* tem sido considerado grande modificador para predição analítica e diagnósticos, com uma superioridade notável comparado a outros modelos. De Carvalho et al (53) afirmam que *“Uma vez que modelos de ML em geral descobrem relações complexas entre variáveis, incluindo não-linearidade e interações de alta ordem, modelos de ML frequentemente tem melhor performance do que regressões logísticas multivariadas (54), como observamos neste estudo. Isso é de extrema importância na compreensão da potencial superioridade de modelos de ML comparados com modelos que dependem em fortes hipóteses paramétricas (como as regressões logísticas), que frequentemente são violadas (55, 56, 57)”*.

Estratégias baseadas no uso de *ML* para triar EIs tem potencial de reduzir o atraso e a ausência do diagnóstico correto para os pacientes, reduzindo, portanto, o tempo até que o paciente chegue ao especialista e seu tratamento se inicie. Consequentemente, os pacientes são poupados de complicações, internações, procedimentos e tratamentos inadequados, bem como o sistema de saúde direciona melhor os recursos financeiros. Para ilustrar a redução de custos com o diagnóstico precoce, Quinn et al (25) estimam que o custo de cuidar de duas crianças não diagnosticadas com Imunodeficiência Combinada Grave em seu primeiro ano de vida gira em torno de 4 milhões de dólares, ao passo que o custo de realizar a triagem neonatal com TREC em 100 mil recém-nascidos, identificar dois afetados e tratá-los (inclusive com o transplante de medula óssea e os custos do acompanhamento pós-transplante por cinco anos) é quatro vezes menor, aproximadamente 1 milhão de dólares.

Limitações deste estudo incluem uma amostra pequena de pacientes, ausência de validação externa e precisão baixa do modelo. O tamanho menor da amostra é esperado quando lidamos com um grupo de doenças em sua maioria raras, como é o caso dos EIs. As limitações foram abordadas com a escolha de modelos de *ML* que performam bem com amostras menores e também com estabelecimento de validação interna robusta com o método de *cross-validation*. Certamente, a validação externa com uma população maior e mais heterogênea é necessária para confirmar os achados. Quanto à precisão, o modelo ganhará acurácia e reduzirá o número de falsos positivos à medida que a amostra aumentar, com o aumento do banco de dados captados pelo

software. Enfatizamos que, ainda assim, o modelo de *RF* apresentou performance muito superior comparado com *RLs* e com os 10 sinais de alerta da *JMF* utilizados individualmente; ademais, os casos falso positivos passarão por avaliação judiciosa por imunologistas e serão devidamente dispensados após parecer especializado, deste modo colaborando para evitar iatrogenias e custos desnecessários ao sistema de saúde.

Por fim, este estudo apresenta caráter inovador por explorar o uso de tecnologias muito recentes e pouco estudadas para resolução de desafios pertinentes ao diagnóstico dos EII, não havendo ainda literatura robusta a ser explorada na discussão. Ademais, este estudo não se limita ao desenvolvimento do algoritmo aqui apresentado. Em paralelo, nossa equipe tem se mobilizado para que possamos desenvolver, de fato, uma ferramenta digital para auxílio à triagem de EIIs, dirigida para médicos não especialistas em imunologia, os quais, em geral, não recebem treinamento adequado para levantar a hipótese e realizar uma investigação básica para EIIs. Em 2021 foi firmada uma parceria do nosso grupo com a empresa SiDi®, desenvolvedora de tecnologias pertencente ao grupo Samsung, para desenvolvimento de um *software* baseado em algoritmo de IA com requisitos básicos para a predição de risco e interface para usuários poderem acessar o mesmo a partir do *desktop* e do *smartphone*. Em 2022, nosso projeto foi incluído em um pacote de projetos que trabalham com a interface IA-saúde da empresa Clarity Healthcare Intelligence®, o qual foi recentemente aprovado para receber financiamento da Fundação de Apoio à Pesquisa do Distrito Federal, também para viabilizar a produção de uma ferramenta de triagem baseada em IA.

6. CONCLUSÃO

A digitalização da área da saúde segue a o fenômeno de digitalização da sociedade. A aplicação de IA nesta área é um vasto campo a ser pesquisado e sua implementação já está ocorrendo, especialmente após a instalação da pandemia de Covid-19 – na prática clínica não é diferente. Mesmo com preocupações e desafios, Emanuel e Wachter (34) afirmam “*É fato consumado que a área saúde agora está coletando, armazenando e movendo dados de modo digital*”. Não é possível retornar ao cenário anterior - os profissionais agora

são chamados a analisar criticamente “como” as tecnologias digitais e a IA podem ser implementadas, não mais “se” serão implementadas.

Há muito trabalho a ser feito no sentido de explorar as possibilidades nas áreas de Pediatria e de Alergologia e Imunologia, que ainda contam com poucas publicações, e, ao mesmo tempo, apresentam particularidades e desafios a serem abordados para oferecer aos pacientes e seus familiares melhor qualidade de vida e melhores desfechos. Para que as tecnologias digitais e a IA sejam adequadamente aplicadas à prática médica, é esperado e até formalmente recomendado que os profissionais se envolvam na compreensão, desenvolvimento e validação de ferramentas baseadas em IA e que estabeleçam parcerias multidisciplinares.

Seguindo esta tendência, neste trabalho descrevemos uma amostra de pacientes encaminhados ao nosso Ambulatório de Alergologia e Imunologia Pediátrica do HC-Unicamp no período de janeiro a dezembro de 2018 e exploramos a performance de modelos de *ML* predizerem o risco de EII, a fim de encontrar novos caminhos para melhorar o diagnóstico destas doenças. A comparação entre os grupos caso e controle demonstrou que características encontradas nos casos, com significância estatística, são de fato achados nos tipos de EII mais comuns (anemia, leucopenia, neutropenia, linfopenia, baixos níveis séricos de imunoglobulinas A/G/M e altos níveis de imunoglobulina, história pessoal de quatro ou mais otites/ano, abscessos recorrentes, história familiar de EII).

Mesmo com limitações até este ponto do estudo, os modelos de *ML* demonstraram superioridade de performance como ferramenta de triagem de EII. Espera-se que os demais passos do projeto se materializem para podermos contribuir na melhora da realidade dos pacientes seus familiares e do sistema de saúde.

REFERÊNCIAS

1. Marx EW, Padmanabhan P. Healthcare digital transformation: How Consumerism, Technology and Pandemic are Accelerating the Future. Boca Raton, FL: CRC Press Taylor and Francis Group (2021). 229 p.
2. Ricciardi W, Pita Barros P, Bourek A, Brouwer W, Kelsey T, Lehtonen L; Expert Panel on Effective Ways of Investing in Health (EXPH). How to govern the digital transformation of health services. Eur J Public Health (2019) 29(Supplement_3):7-12. doi: 10.1093/eurpub/ckz165.
3. Wilson S. The pandemic, the acceleration of digital transformation and the impact on cyber security. Comp Fraud Sec (2020) 12:13–15. doi:10.1016/s1361-3723(20)30128-7.
4. Golinelli D, Boetto E, Carullo G, Nuzzolese AG, Landini MP, Fantini MP. Adoption of Digital Technologies in Health Care During the COVID-19 Pandemic: Systematic Review of Early Scientific Literature. J Med Internet Res 2020;22(11):e22280. doi: 10.2196/22280.
5. Whitelaw S, Mamas MA, Topol E, Van Spall HGC. Applications of digital technology in COVID-19 pandemic planning and response. Lancet Digit Health. 2020 Aug;2(8):e435-e440. doi: 10.1016/S2589-7500(20)30142-4. Erratum in: Lancet Digit Health. 2021 Mar;3(3):e147.
6. Marques IC, Ferreira JJ. Digital transformation in the area of health: systematic review of 45 years of evolution. Health Technol (2020) 10:575–86. doi: 10.1007/s12553-019-00402-8
7. Russell SJ, Norvig P. Artificial Intelligence: A Modern Approach. 2nd ed. Upper Saddle River, NJ: Prentice Hall (2010). 1132 p.
8. Muthukrishnan N, Maleki F, Ovens K, Reinhold C, Forghani B, Forghani R. Brief History of Artificial Intelligence. Neuroimaging Clin N Am (2020) 30(4):393-399. doi: 10.1016/j.nic.2020.07.004.
9. Kaul V, Enslin S, Gross SA. History of artificial intelligence in medicine. Gastrointest Endosc (2020) 92(4):807-812. doi: 10.1016/j.gie.2020.06.040.
10. Amisha, Malik P, Pathania M, et al. Overview of artificial intelligence in medicine. J Family Med Prim Care 2019;8:2328-31. doi: 10.4103/jfmpc.jfmpc_440_19.

11. Shu LQ, Sun YK, Tan LH, Shu Q, Chang AC. Application of artificial intelligence in pediatrics: past, present and future. *World J Pediatr*. 2019 Apr;15(2):105-108. doi: 10.1007/s12519-019-00255-1.
12. Fernandez MD. Identification of arterial hypertension patterns via machine learning [dissertation]. Campinas (BR): State University of Campinas; 2022.
13. Clarke SL, Parmesar K, Saleem MA, Ramanan AV. Future of machine learning in paediatrics. *Arch Dis Child*. 2022 Mar;107(3):223-228. doi: 10.1136/archdischild-2020-321023.
14. Jiang F, Jiang Y, Zhi H, Dong Y, Li H, Ma S, Wang Y, Dong Q, Shen H, Wang Y. Artificial intelligence in healthcare: past, present and future. *Stroke Vasc Neurol*. 2017 Jun 21;2(4):230-243. doi: 10.1136/svn-2017-000101.
15. Hoodbhoy Z, Masroor JS, Aziz A, Habib MI, Iqbal B, Akmal W, et al. Machine Learning for Child and Adolescent Health: A Systematic Review. *Pediatrics* (2021) 147(1):e2020011833. doi: 10.1542/peds.2020-011833.
16. Bousfiha A, Moundir A, Tangye SG, Picard C, Jeddane L, Al-Herz W, Rundles CC, Franco JL, Holland SM, Klein C, Morio T, Oksenhendler E, Puel A, Puck J, Seppänen MRJ, Somech R, Su HC, Sullivan KE, Torgerson TR, Meyts I. The 2022 Update of IUIS Phenotypical Classification for Human Inborn Errors of Immunity. *J Clin Immunol*. 2022 Oct;42(7):1508-1520. doi: 10.1007/s10875-022-01352-z.
17. Elsink K, van Montfrans JM, van Gijn ME, Blom M, van Hagen PM, Kuijpers TW, Frederix GWJ. Cost and impact of early diagnosis in primary immunodeficiency disease: A literature review. *Clin Immunol*. 2020 Apr;213:108359. doi: 10.1016/j.clim.2020.108359.
18. Abolhassani H, Azizi G, Sharifi L, Yazdani R, Mohsenzadegan M, Delavari S, et al. Global systematic review of primary immunodeficiency registries. *Expert Rev Clin Immunol*. 2020 Jul;16(7):717-732. doi: 10.1080/1744666X.2020.1801422.
19. Modell V, Quinn J, Ginsberg G, Gladue R, Orange J, Modell F. Modeling strategy to identify patients with primary immunodeficiency utilizing risk management and outcome measurement. *Immunol Res*. 2017 Jun;65(3):713-720. doi: 10.1007/s12026-017-8907-1.

20. Reda SM, El-Ghoneimy DH, Afifi HM. Clinical predictors of primary immunodeficiency diseases in children. *Allergy Asthma Immunol Res.* 2013 Mar;5(2):88-95. doi: 10.4168/aair.2013.5.2.88.
21. Bjelac JA, Yonkof JR, Fernandez J. Differing Performance of the Warning Signs for Immunodeficiency in the Diagnosis of Pediatric Versus Adult Patients in a Two-Center Tertiary Referral Population. *J Clin Immunol.* 2019 Jan;39(1):90-98. doi: 10.1007/s10875-018-0582-z.
22. Subbarayan A, Colarusso G, Hughes SM, Gennery AR, Slatter M, Cant AJ, Arkwright PD. Clinical features that identify children with primary immunodeficiency diseases. *Pediatrics.* 2011 May;127(5):810-6. doi: 10.1542/peds.2010-3680.
23. Kanegae MPP, Barreiros LA, Sousa JL, Brito MAS, Oliveira EB de, Soares LP, et al. "Triagem neonatal de imunodeficiências graves combinadas por meio de trecs e krecs: segundo estudo piloto no brasil. *Rev paul pediatr* 2017 Jan;35(1). doi: 10.1590/1984-0462/2017;35;1;00013.
24. Castagnoli R, Delmonte OM, Calzoni E, Notarangelo LD. Hematopoietic Stem Cell Transplantation in Primary Immunodeficiency Diseases: Current Status and Future Perspectives. *Front Pediatr.* 2019 Aug 8;7:295. doi: 10.3389/fped.2019.00295.
25. Quinn, J., J. S. Orange, V. Modell and F. Modell (2020). "The case for severe combined immunodeficiency (SCID) and T cell lymphopenia newborn screening: saving lives...one at a time." *Immunol Res* 68(1): 48–53. doi: 10.1007/s12026-020-09117-9
26. Breiman, L. Random forests. *Mach Learn.* 2001 Oct;45(1):5-32. [https://doi.org/ 10.1023/A:1010933404324](https://doi.org/10.1023/A:1010933404324)
27. Friedman, JH. Greedy Function Approximation: A Gradient Boosting Machine. *Ann Statist.* 2001 Oct;29(5):1189-1232. <https://doi.org/10.1214/aos/1013203451>
28. Loh, W. Classification and regression trees. *WIREs Data Mining Knowl Discov.* 2011 Jan;1(1):14–23. <https://doi.org/10.1002/widm.8>
29. Bergstra, J, Bengio Y. Random search for hyper-parameter optimization. *J Mach Learn Res.* 2012 Mar.3:281–305. <https://doi.org/10.5555/2188385.2188395>

30. De Mauro A, Greco M, Grimaldi M. A formal definition of Big Data based on its essential features. *Library Review* (2016) 65:122-135. doi 10.1108/LR-06-2015-0061.
31. Matsushita FY, Krebs VLJ, Carvalho WB. Artificial intelligence and machine learning in pediatrics and neonatology healthcare. *Rev Assoc Med Bras* (1992). (2022) 68(6):745-750. doi: 10.1590/1806-9282.20220177.
32. Topol EJ. High-performance medicine: the convergence of human and artificial intelligence. *Nat Med.* 2019 Jan;25(1):44-56. <https://doi.org/10.1038/s41591-018-0300-7>
33. Raghunandan A. Exploratory Study of Artificial Intelligence in Healthcare. *Int. j. innov. eng. res. Technol* (2016) 3(1):1-10.
34. Emanuel EJ, Wachter RM. Artificial Intelligence in Health Care: Will the Value Match the Hype? *JAMA* (2019) 321(23):2281-2282. doi: 10.1001/jama.2019.4914.
35. Parikh RB, Teeple S, Navathe AS. Addressing Bias in Artificial Intelligence in Health Care. *JAMA* (2019) 322(24):2377-2378. doi: 10.1001/jama.2019.
36. Ott MA. Bias In, Bias Out: Ethical Considerations for the Application of Machine Learning in Pediatrics. *J Pediatr* (2022) 247:124. doi: 10.1016/j.jpeds.2022.01.035.
37. Sugiyama K, Hasegawa Y. Computer assisted medical diagnosis system for inborn errors of metabolism [in Japanese]. *JMEBE.* (1984) 22:942–943.
38. Liang H, Tsui BY, Ni H, Valentim CCS, Baxter SL, Liu G, et al. Evaluation and accurate diagnoses of pediatric diseases using artificial intelligence. *Nat Med* (2019) 25(3):433–438. doi: 10.1038/s41591-018-0335-9.
39. Boch S, Sezgin E, Lin Linwood S. Ethical artificial intelligence in paediatrics. *Lancet Child Adolesc Health* (2022) 6(12):833-835. doi: 10.1016/S2352-4642(22)00243-7.
40. Geha RS, Notarangelo LD, Casanova JL, Chapel H, Conley ME, Fischer A, et al; International Union of Immunological Societies Primary Immunodeficiency Diseases Classification Committee. Primary immunodeficiency diseases: an update from the International Union of Immunological Societies Primary Immunodeficiency Diseases

- Classification Committee. *J Allergy Clin Immunol* (2007) 120(4):776-94. doi: 10.1016/j.jaci.2007.08.053.
41. Vailati-Riboni M, Palombo V, Loo JJ . What Are Omics Sciences?. In: Ametaj B, editor. *Periparturient Diseases of Dairy Cows*. Cham: Springer;2017. p. 1-7. https://doi.org/10.1007/978-3-319-43033-1_1
 42. Proper SP, Azouz NP, Mersha TB. Achieving Precision Medicine in Allergic Disease: Progress and Challenges. *Front Immunol* (2021) 12:720746. doi: 10.3389/fimmu.2021.720746.
 43. Ferrante G, Licari A, Fasola S, Marseglia GL, La Grutta S. Artificial intelligence in the diagnosis of pediatric allergic diseases. *Pediatr Allergy Immunol* (2021) 32(3):405-413. doi: 10.1111/pai.13419.
 44. Khoury P, Srinivasan R, Kakumanu S, Ochoa S, Keswani A, Sparks R, et al. A Framework for Augmented Intelligence in Allergy and Immunology Practice and Research-A Work Group Report of the AAAAI Health Informatics, Technology, and Education Committee. *J Allergy Clin Immunol Pract* (2022) 10(5):1178-1188. doi: 10.1016/j.jaip.2022.01.047.
 45. Rider NL. Digital systems for improving outcomes in patients with primary immune defects. *Curr Opin Pediatr* (2020) 32(6):772-779. doi: 10.1097/MOP.0000000000000963.
 46. Adams N, Hoehndorf R, Gkoutos GV, Hansen G, Hennig C. PIDO: the primary immunodeficiency disease ontology. *Bioinformatics* (2011) 27:3193–3199. doi: 10.1093/bioinformatics/btr531.
 47. Resnick ES, Bhatt P, Sidi P, Cunningham-Rundles C. Examining the use of ICD-9 diagnosis codes for primary immune deficiency diseases in New York State. *J Clin Immunol* (2013) 33:40–48. doi: 10.1007/s10875-012-9773-1.
 48. Rider NL, Miao D, Dodds M, Modell V, Modell F, Quinn J, Schwarzwald H, et al. Calculation of a primary immunodeficiency ‘risk vital sign’ via population-wide analysis of claims data to aid in clinical decision support. *Front Pediatr* (2019) 7:70. doi: 10.3389/fped.2019.00070.
 49. Rider NL, Cahill G, Motazed T, Wei L, Kurian A, Noroski LM, et al. PI Prob: A risk prediction and clinical guidance system for evaluating patients with recurrent infections. *PLoS One* (2021) 16(2):e0237285. doi: 10.1371/journal.pone.0237285.

50. Takao MMV, Carvalho LSF, Silva PGP, Pereira MM, Viana AC, da Silva MTN, et al. Artificial Intelligence in Allergy and Immunology: Comparing Risk Prediction Models to Help Screen Inborn Errors of Immunity. *Int Arch Allergy Immunol* (2022) 183(11):1226-1230. doi: 10.1159/000526204.
51. Mayampurath A, Ajith A, Anderson-Smits C, Chang SC, Brouwer E, Johnson J, et al Early Diagnosis of Primary Immunodeficiency Disease Using Clinical Data and Machine Learning. *J Allergy Clin Immunol Pract* (2022) 10(11):3002-3007.e5. doi: 10.1016/j.jaip.2022.08.041.
52. Rider NL, Coffey M, Kurian A, Quinn J, Orange JS, Modell V, et al. A validated artificial intelligence-based pipeline for population-wide primary immunodeficiency screening. *J Allergy Clin Immunol* (2022) S0091-6749(22)01343-4. doi: 10.1016/j.jaci.2022.10.005.
53. de Carvalho LSF, Gioppato S, Fernandez MD, Trindade BC, Silva JCQE, Miranda RGS, de Souza JRM, Nadruz W, Avila SEF, Sposito AC. Machine Learning Improves the Identification of Individuals With Higher Morbidity and Avoidable Health Costs After Acute Coronary Syndromes. *Value Health*. 2020 Dec;23(12):1570-1579. <https://doi.org/10.1016/j.jval.2020.08.2091>
54. Lee C, Zame W, Yoon J, van der Schaar M. DeepHit: A Deep Learning Approach to Survival Analysis With Competing Risks. *AAAI* [Internet]. 2018 Apr 26 [cited 2021 Sep.13];32(1). Available from: <https://ojs.aaai.org/index.php/AAAI/article/view/11842>
55. Figueroa RL, Zeng-Treitler Q, Kandula S, Ngo LH. Predicting sample size required for classification performance. *BMC Med Inform Decis Mak*. 2012 Feb 15;12:8. <https://doi.org/10.1186/1472-6947-12-8>
56. Beleites C, Neugebauer U, Bocklitz T, Krafft C, Popp J. Sample size planning for classification models. *Anal Chim Acta*. 2013 Jan 14;760:25-33. <https://doi.org/10.1016/j.aca.2012.11.007>.
57. Geng Y, Lu W, Zhang HH. A Model-Free Machine Learning Method for Risk Classification and Survival Probability Prediction. *Stat*. 2014;3(1):337-350. <https://doi.org/10.1002/sta4.67>

ANEXOS

ANEXO 1. PARECER DO COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA



PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: Desenvolvimento de modelo preditor de risco para Erros Inatos da Imunidade baseado em Inteligência artificial

Pesquisador: Adriana Gut Lopes Riccetto

Área Temática:

Versão: 4

CAAE: 46454821.6.0000.5404

Instituição Proponente: Hospital de Clínicas - UNICAMP

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 4.881.509

Apresentação do Projeto:

As informações contidas nos campos "Apresentação do Projeto", "Objetivo da Pesquisa" e "Avaliação dos Riscos e Benefícios" foram obtidas dos documentos apresentados para apreciação ética e das informações inseridas pelo Pesquisador Responsável do estudo na Plataforma Brasil.

INTRODUÇÃO: Os Erros inatos da imunidade (EIs), previamente denominados Imunodeficiências Primárias, compõem um grupo heterogêneo de doenças caracterizadas por defeitos no desenvolvimento e/ou função do sistema imunológico, determinados principalmente por mutações somáticas monogênicas. A última atualização da classificação dos EIs pela International Union of Immunological Societies (2019) apresenta 406 diferentes fenótipos de EI e descreve 430 defeitos genéticos subjacentes.¹ Tradicionalmente, a apresentação clínica dos EIs é caracterizada por infecções recorrentes, incluindo aquelas causadas por agentes oportunistas. Entretanto, a desregulação imunológica presente nestas doenças também predispõe a linfoproliferação, alergia, autoimunidade e malignidade. A gravidade das manifestações e complicações variam de leves – com eventos de baixa relevância – até condições ameaçadoras de vida.^{2,3} Atualmente, não há estimativa detalhada da prevalência global de EIs em diferentes regiões e etnias. O National Institute of Health (NIH) estima que EIs podem afetar 1-2% da população.⁴ No mais recente registro da Latin American Society for Immunodeficiencies, 1870 pacientes brasileiros com EIs foram contabilizados, predominantemente apresentando defeitos primários de anticorpos (60,8%).

Endereço: Rua Tessália Vieira de Camargo, 126
Bairro: Barão Geraldo **CEP:** 13.083-887
UF: SP **Município:** CAMPINAS
Telefone: (19)3521-8936 **Fax:** (19)3521-7187 **E-mail:** cep@fcm.unicamp.br



Continuação do Parecer: 4.881.509

3Estima-se que 70-90% dos pacientes com EIs não são diagnosticados, mesmo em países onde existem programas especializados para rastreio e manejo destes pacientes.³ Nos Estados Unidos, aproximadamente 80% dos pacientes com EIs não receberam seu diagnóstico até a vida adulta, mesmo considerando que doenças crônicas ou graves apresentaram-se antes do diagnóstico, como sinusites, bronquites e pneumonias.⁵ Com o intuito de auxiliar na triagem e reconhecimento dos EIs, a Jeffrey Modell Foundation (JMF) lançou, em 1994, os 10 Sinais de Alerta para Imunodeficiências, baseando-se no consenso de especialistas. Embora o uso destes sinais tenha chamado a atenção para o diagnóstico de EIs, estudos recentes tem questionado a promoção destes sinais como preditores de EIs, fazendo-se necessário, então, o desenvolvimento de novas ferramentas de triagem para EIs.^{6,7,8} Recentemente, foram lançados exames de rastreio neonatais para EIs (dosagem de TREC e KREC), com foco no diagnóstico da imunodeficiência combinada grave e da agamaglobulinemia. Entretanto, um número considerável de diagnósticos de EIs continua perdido – isto é, estes exames não excluem a necessidade de manter-se um alto nível de suspeição e acompanhamento dos pacientes. As razões para o atraso ou falha do diagnóstico de EIs são bem documentadas: os sinais de sintomas podem ser discretos, variáveis ou mesmo sobrepostos entre as doenças; EIs são considerados doenças raras e complexas; falta conhecimento específico sobre EIs tanto para a população geral, quanto para os médicos e, portanto, há baixa suspeição do diagnóstico e falha no manejo dos pacientes com EIs; faltam equipamentos adequados para exames laboratoriais específicos e estes apresentam alto custo.^{3,9,10,11} O atraso para diagnosticar EIs leva a aumento da morbimortalidade dos pacientes e aumento de gastos para o sistema de saúde. Uma revisão sobre o impacto financeiro do diagnóstico precoce de EIs, incluindo 22 artigos publicados entre 2005 e 2019, concluiu que, apesar da falta de padronização dos tipos de custos considerados em casa estudo, todos eles demonstraram redução geral de gastos para o sistema de saúde quando os pacientes eram diagnosticados mais cedo.² Em relação ao status de saúde e qualidade de vida, Modell et al.⁴ apresentam um panorama acurado ao afirmar que, quando EIs não são diagnosticados, ou são subdiagnosticados, ou diagnosticados erroneamente e não são tratados, o sistema imunológico permanece comprometido, o que leva a uma vida inteira de doença crônica, danos orgânicos permanentes e até óbito. Frente a esta realidade, esforços colaborativos devem ser direcionados no sentido de desenvolver estratégias e ferramentas para auxiliar os médicos a reconhecerem precocemente os EIs.

HIPÓTESES: Uma interface moderna, facilmente utilizável e largamente disseminada como é o caso

Endereço: Rua Tessália Vieira de Camargo, 126
 Bairro: Barão Geraldo CEP: 13.083-887
 UF: SP Município: CAMPINAS
 Telefone: (19)3521-8936 Fax: (19)3521-7187 E-mail: cep@fcm.unicamp.br



Continuação do Parecer: 4.881.509

de um aplicativo de celular é ideal para abrigar um modelo de predição de risco. Este modelo, produzido com técnicas de Machine learning, baseado em dados clínico-laboratoriais de pacientes, que tenha alta sensibilidade, com valores aceitáveis de especificidade, valor preditivo negativo, valor preditivo positivo e acurácia, é capaz de realizar triagem de pacientes com Erros inatos da imunidade, auxiliando no diagnóstico precoce destes pacientes, a ser disponibilizado para a comunidade médica em geral.

Metodologia Proposta: A realização do projeto se dividirá em seis fases: Fase 1: Levantamento dos dados clínico-laboratoriais do prontuário de pacientes encaminhados ao Ambulatório de Alergologia e Imunologia Pediátrica do HC-Unicamp em 2018. Esta fase já foi realizada no período de novembro de 2019 a janeiro de 2020, de acordo com projeto anterior aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa, número do parecer 3.680.580 de 24 de outubro de 2019; Fase 2: Tratamento dos dados clínico-laboratoriais e escolha das metodologias mais adequadas para produção dos modelos preditores de risco, de acordo com o perfil quantitativo e qualitativo dos dados disponíveis. Estes modelos serão produzidos utilizando técnicas de Machine learning e serão comparados entre si quanto à sua performance para triagem dos Erros inatos da imunidade; Fase 3: Produção do aplicativo como interface para o modelo preditor de risco; esta fase dependerá de equipe de informática contratada para este fim. Fase 4: Testagem do aplicativo com pacientes do Ambulatório de Alergologia e Imunologia Pediátrica do HC-Unicamp; Fase 5: Avaliação do desempenho do aplicativo em triar os pacientes com Erros inatos da imunidade; Fase 6: Uma vez bem-sucedidos os testes com o aplicativo no ambulatório local, divulgação do aplicativo para o público médico. Considerações éticas: o projeto será submetido ao Comitê de Ética em Pesquisa da Unicamp e será iniciado apenas mediante sua aprovação. Os dados coletados serão utilizados somente para este estudo.

Critério de Inclusão: - Ser paciente em acompanhamento ou encaminhado como caso novo ao Ambulatório de Alergologia e Imunologia Pediátrica do HC-Unicamp com suspeita de Erro inato da imunidade, com posterior confirmação diagnóstica.

Critério de Exclusão: - Pacientes cujo diagnóstico de Erro inato da imunidade foi descartado ou não confirmado; - Deficiência cognitiva, que impossibilite a compreensão sobre a pesquisa; - Recusa em participar da pesquisa ou em assinar TCLE/TALE.

Endereço: Rua Tessália Vieira de Camargo, 126
 Bairro: Barão Geraldo CEP: 13.083-887
 UF: SP Município: CAMPINAS
 Telefone: (19)3521-8936 Fax: (19)3521-7187 E-mail: cep@fcm.unicamp.br



Continuação do Parecer: 4.881.509

Objetivo da Pesquisa:

Objetivo Primário:

Produzir um aplicativo de celular, utilizando modelos de predição de risco, para auxiliar o médico não especialista em alergologia e imunologia a triar pacientes com suspeita de Erros inatos da imunidade.

Objetivo Secundário:

- Produzir um modelo de predição de risco utilizando técnicas de Machine learning para medir a chance individual de um diagnóstico de Erro inato da imunidade, em crianças com suspeita desta doença. Para isto será utilizada a base de dados clínico-laboratoriais de pacientes encaminhados para o Ambulatório de Alergologia e Imunologia Pediátrica do HC-Unicamp com suspeita de Erro inato da imunidade no ano de 2018 (CAAE 22418919.6.0000.5404, parecer 3.660.580, 24/10/2019). - Testar o aplicativo em igual número de pacientes encaminhados para o Ambulatório de Alergologia e Imunologia Pediátrica do HC-Unicamp;- Contribuir para o estabelecimento precoce do diagnóstico de Erros Inato da Imunidade, com a disponibilização do aplicativo ao público.

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

Segundo informações do pesquisador: "Riscos: Riscos Não há riscos previsíveis. Os riscos decorrentes de vazamento de dados são mínimos e caso ocorram, haverá ressarcimento aos participantes, casos existam danos físicos ou emocionais. Benefícios: Benefícios Não há benefícios diretos ao paciente. Há benefícios para a sociedade como um todo. A produção de aplicativo que possa auxiliar no diagnóstico precoce dos Erros inatos da imunidade, tem potencial de gerar redução da morbimortalidade por estas doenças, bem como redução dos gastos do sistema de saúde."

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

Este protocolo se refere a um Projeto de Pesquisa intitulado "Desenvolvimento de modelo preditor de risco para Erros Inatos da Imunidade baseado em Inteligência artificial", cuja pesquisadora responsável é a Profa. Dra. Adriana Gut Lopes Riccetto. A pesquisa embasará a tese de doutorado da aluna Marina Mayumi Vendrame Takao e contará com a participação do pesquisador associado Luiz Sérgio Fernandes Carvalho e da mestranda Marta Duran Fernandez. A Instituição Proponente é o Hospital de Clínicas (HC) da UNICAMP. Segundo as Informações Básicas do Projeto, a pesquisa tem orçamento estimado em R\$ 60.350,00 (Sessenta mil, trezentos e cinquenta reais) e o cronograma apresentado contempla início da coleta de dados em setembro de 2021 e término da

Endereço: Rua Tessália Vieira de Camargo, 126
 Bairro: Barão Geraldo CEP: 13.083-887
 UF: SP Município: CAMPINAS
 Telefone: (19)3521-8936 Fax: (19)3521-7187 E-mail: cep@fcm.unicamp.br



Continuação do Parecer: 4.881.509

pesquisa em abril de 2023. O objetivo da pesquisa será desenvolver um aplicativo de celular, utilizando modelos de predição de risco, para auxiliar o médico não especialista em alergologia e imunologia a triar pacientes com suspeita de Erros inatos da imunidade. Ao todo serão 800 participantes. Para desenvolver o aplicativo, serão coletados dados clínico-laboratoriais do prontuário de pacientes encaminhados ao Ambulatório de Alergologia e Imunologia Pediátrica do HC-Unicamp em 2018, que foram coletados em outro projeto (CAAE 22418919.8.0000.5404). Também serão aplicados questionários para testar o aplicativo, com a participação de pacientes de 0 a 24 anos, que realizam acompanhamento no Ambulatório de Alergologia e Imunologia Pediátrica do HC-Unicamp.

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

Foram analisados os seguintes documentos de apresentação obrigatória:

1 - Folha de Rosto Para Pesquisa Envolvendo Seres Humanos: Foi apresentado o documento "MT_09.pdf" devidamente preenchido, datado e assinado pelo Coordenador de Assistência do HC/UNICAMP. Adequado.

2 - Projeto de Pesquisa: Foram analisados os documentos "MT_3.pdf" e "PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_DO_PROJETO_1734187.pdf" de 22/07/2021. Adequado.

3 - Orçamento financeiro e fontes de financiamento: Informações sobre orçamento financeiro incluídas no documento "PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_DO_PROJETO_1734187.pdf" de 22/07/2021. De acordo como pesquisador, a pesquisa será realizada com recursos próprios. Adequado.

4 - Cronograma: Informações sobre o cronograma incluídas no documento "PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_DO_PROJETO_1734187.pdf" de 22/07/2021. Adequado.

5 - Termo de Consentimento Livre e Esclarecido: Foram apresentados os documentos "MT_4.pdf", "MT_5.pdf", "MT_6.pdf" e "MT_7". Adequado.

6 - Currículo do pesquisador principal e demais colaboradores: Contemplados no documento "PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_DO_PROJETO_1734187.pdf" de 22/07/2021.

7 - Outros documentos que acompanham o Protocolo de Pesquisa:

Endereço: Rua Tessália Vieira de Camargo, 126
 Bairro: Barão Geraldo CEP: 13.083-887
 UF: SP Município: CAMPINAS
 Telefone: (19)3521-8936 Fax: (19)3521-7187 E-mail: cep@fcm.unicamp.br



Continuação do Parecer: 4.881.509

- MT_1.pdf
- MT_8.pdf
- MT_2.pdf
- MT_9.pdf
- MT_10.pdf
- MT_11.pdf
- MT_12.pdf

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

As pendências foram devidamente respondidas.

Considerações Finais a critério do CEP:

- O participante da pesquisa deve receber uma via do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido, na íntegra, por ele assinado (quando aplicável).
- O participante da pesquisa tem a liberdade de recusar-se a participar ou de retirar seu consentimento em qualquer fase da pesquisa, sem penalização alguma e sem prejuízo ao seu cuidado (quando aplicável).
- O pesquisador deve desenvolver a pesquisa conforme delineada no protocolo aprovado. Se o pesquisador considerar a descontinuação do estudo, esta deve ser justificada e somente ser realizada após análise das razões da descontinuidade pelo CEP que o aprovou. O pesquisador deve aguardar o parecer do CEP quanto à descontinuação, exceto quando perceber risco ou dano não previsto ao participante ou quando constatar a superioridade de uma estratégia diagnóstica ou terapêutica oferecida a um dos grupos da pesquisa, isto é, somente em caso de necessidade de ação imediata com intuito de proteger os participantes.
- O CEP deve ser informado de todos os efeitos adversos ou fatos relevantes que alterem o curso normal do estudo. É papel do pesquisador assegurar medidas imediatas adequadas frente a evento adverso grave ocorrido (mesmo que tenha sido em outro centro) e enviar notificação ao CEP e à Agência Nacional de Vigilância Sanitária – ANVISA – junto com seu posicionamento.
- Eventuais modificações ou emendas ao protocolo devem ser apresentadas ao CEP de forma clara e sucinta, identificando a parte do protocolo a ser modificada e suas justificativas e aguardando a aprovação do CEP para continuidade da pesquisa. Em caso de projetos do Grupo I ou II apresentados anteriormente à ANVISA, o pesquisador ou patrocinador deve enviá-las também à mesma, junto com o parecer aprovatório do CEP, para serem juntadas ao protocolo inicial.
- Relatórios parciais e final devem ser apresentados ao CEP, inicialmente seis meses após a data deste parecer de aprovação e ao término do estudo.

Endereço: Rua Tessália Vieira de Camargo, 126
 Bairro: Barão Geraldo CEP: 13.083-887
 UF: SP Município: CAMPINAS
 Telefone: (19)3521-8936 Fax: (19)3521-7187 E-mail: cep@fcm.unicamp.br



Continuação do Parecer: 4.881.509

-Lembramos que segundo a Resolução 466/2012, item XI.2 letra e, "cabe ao pesquisador apresentar dados solicitados pelo CEP ou pela CONEP a qualquer momento".

-O pesquisador deve manter os dados da pesquisa em arquivo, físico ou digital, sob sua guarda e responsabilidade, por um período de 5 anos após o término da pesquisa.

Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_DO_P ROJETO_1734187.pdf	22/07/2021 15:10:49		Aceito
Outros	MT_12.pdf	22/07/2021 15:10:33	Adriana Gut Lopes Ricoetto	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	MT_7.pdf	22/07/2021 15:10:13	Adriana Gut Lopes Ricoetto	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	MT_6.pdf	22/07/2021 15:09:55	Adriana Gut Lopes Ricoetto	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	MT_5.pdf	22/07/2021 15:09:41	Adriana Gut Lopes Ricoetto	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	MT_4.pdf	22/07/2021 15:09:24	Adriana Gut Lopes Ricoetto	Aceito
Outros	MT_11.pdf	03/07/2021 15:57:29	Adriana Gut Lopes Ricoetto	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	MT_10.pdf	03/07/2021 15:57:15	Adriana Gut Lopes Ricoetto	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	MT_3.pdf	03/07/2021 15:55:52	Adriana Gut Lopes Ricoetto	Aceito
Cronograma	MT_1.pdf	03/07/2021 15:55:32	Adriana Gut Lopes Ricoetto	Aceito
Folha de Rosto	MT_09.pdf	13/04/2021 17:43:41	Adriana Gut Lopes Ricoetto	Aceito
Declaração de	MT_8.pdf	11/04/2021	Adriana Gut Lopes	Aceito

Endereço: Rua Tessália Vieira de Camargo, 126
 Bairro: Barão Geraldo CEP: 13.083-887
 UF: SP Município: CAMPINAS
 Telefone: (19)3521-8936 Fax: (19)3521-7187 E-mail: cep@fcm.unicamp.br



Continuação do Parecer: 4.881.509

Pesquisadores	MT_8.pdf	17:32:48	Ricetto	Aceito
Orçamento	MT_2.pdf	11/04/2021 17:30:22	Adriana Gut Lopes Ricetto	Aceito

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

CAMPINAS, 03 de Agosto de 2021

Assinado por:
jacks jorge junior
(Coordenador(a))

Endereço: Rua Tessália Vieira de Camargo, 126
Bairro: Barão Geraldo CEP: 13.083-887
UF: SP Município: CAMPINAS
Telefone: (19)3521-8936 Fax: (19)3521-7187 E-mail: cep@fcm.unicamp.br

ANEXO 2. TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

Título da pesquisa

Desenvolvimento de modelo preditor de risco para Erros Inatos da Imunidade baseado em Inteligência artificial

Nome do(s) responsável(is)

Marina Mayumi Vendrame Takao, Luiz Sergio Fernandes Carvalho, Marta Duran Fernandez, Adriana Gut Lopes Riccetto

Número do CAAE: (inserir após aprovação pelo CEP)

Você está sendo convidado a participar de uma pesquisa chamada **Desenvolvimento de modelo preditor de risco para Erros Inatos da Imunidade baseado em Inteligência artificial** para a Universidade Estadual de Campinas – Unicamp.

Este documento, chamado Termo de Consentimento Livre e Esclarecido, visa assegurar seus direitos como participante da pesquisa e é elaborado em duas vias, assinadas e rubricadas pelo pesquisador e pelo participante/responsável legal, sendo que uma via deverá ficar com você e outra com o pesquisador.

Por favor, leia com atenção e calma, aproveitando para esclarecer suas dúvidas. Se houver perguntas antes ou mesmo depois de assiná-lo, você poderá esclarecê-las com o pesquisador. Se preferir, pode levar este Termo para casa e consultar seus familiares ou outras pessoas antes de decidir participar. Não haverá nenhum tipo de penalização ou prejuízo se você não aceitar participar ou retirar sua autorização em qualquer momento.

Justificativa e objetivos:

Neste estudo, pretendemos analisar os prontuários de crianças e adolescentes atendidos no Ambulatório de Pediatria (Área de Alergologia e Imunologia) do HC Unicamp. Vamos procurar saber sobre suas características clínicas – por exemplo, a razão que o trouxe até o ambulatório, quais são suas queixas – e seus exames laboratoriais.

O motivo que nos leva a estudar esse assunto é que esta pesquisa vai nos ajudar a entender os fatores podem nos ajudar a prever o risco de uma pessoa ter uma doença da imunidade (Erro Inato da Imunidade). Isso vai permitir que possamos produzir um aplicativo que médicos podem utilizar para facilitar o diagnóstico quando tiverem alguma suspeita deste problema, não só aqui na Unicamp, mas também em outros hospitais.

Procedimentos:

Participando do estudo você está sendo convidado a autorizar o uso dos dados anotados no seu prontuário médico ou no prontuário médico de seu filho. Não é necessário identificar-se. Você não será submetido a entrevista ou qualquer outro tipo de intervenção.

Para este estudo adotaremos o(s) seguinte(s) procedimento(s):

ETAPAS	PROCEDIMENTOS
Etapa 1	Leitura das anotações do médico em sua consulta/consulta do seu filho
Etapa 2	Organização dos dados vistos nestas anotações
Etapa 3	Utilização destes dados para produzir um aplicativo de celular
Etapa 4	Teste do aplicativo de celular

Desconfortos e riscos:

Você não deve participar desde estudo se não quiser – isto não influenciará em nada o atendimento que você ou seu filho recebem no ambulatório.

Neste estudo não haverá necessidade de qualquer consulta presencial ou procedimento de qualquer natureza, uma vez que serão analisados somente os dados anotados em seu prontuário ou no prontuário do seu filho. Neste sentido, este estudo pode apresentar riscos, como a exposição indevida de dados anotados em seu prontuário médico. Estes riscos são muito baixos, pois tomaremos todas as providências necessárias para a segurança de seus dados, para não expor você. O tratamento do seu histórico, informações, assim como a sua identidade, seguirão os padrões profissionais de sigilo. Você não será identificado em nenhuma publicação. No entanto, apesar de os riscos serem mínimos, você terá assegurado o direito a ressarcimento ou indenização no caso de quaisquer danos que eventualmente aconteçam em consequência da sua participação nesta pesquisa.

Benefícios:

Esta pesquisa não vai trazer nenhum benefício imediato para você.

A importância de sua participação é que, analisando os dados de seu prontuário ou do prontuário de seu filho e de outros participantes desta pesquisa, vamos entender melhor como podemos descobrir se as crianças tem problemas na imunidade (Erros inatos da imunidade) mais cedo. Isso pode ajudar crianças e adolescentes com estas doenças a terem melhor tratamento, qualidade de vida e uma vida mais longa.

Acompanhamento e assistência:

Você tem o direito à assistência integral e gratuita devido a danos diretos e indiretos, imediatos e tardios, pelo tempo que for necessário. A sua participação é voluntária e a recusa em participar não acarretará qualquer penalidade ou modificação na forma como é atendido (a) pelo pesquisador (a). Você/seu filho continuará a receber seu tratamento no HC Unicamp, da mesma forma que antes de participar desta pesquisa. Todos os recursos necessários para o tratamento estarão à disposição, da mesma forma que antes de sua participação nesta pesquisa. Você terá direito ao acesso aos resultados da pesquisa, sempre que solicitar. Você será excluído da pesquisa somente se isso for de sua vontade.

Sigilo e privacidade:

Você tem a garantia de que sua identidade será mantida em sigilo e nenhuma informação será dada a outras pessoas que não façam parte da equipe de pesquisadores. Na divulgação dos resultados desse estudo, seu nome não será citado. Os resultados desta pesquisa não farão parte de seu prontuário médico, o que garante ainda mais o sigilo destas informações.

Ressarcimento e Indenização:

Esta pesquisa se dará pela análise dos dados de seu prontuário médico, portanto não haverá necessidade de que você ou seu acompanhante compareçam ao HC Unicamp para participar desta pesquisa. A assinatura do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido se dará durante uma de suas consultas regulares. Desta forma não está previsto qualquer despesa para você e por isso também não haverá ressarcimento. Você terá a garantia ao direito à indenização diante de eventuais danos decorrentes da pesquisa.

Contato:

Em caso de dúvidas sobre a pesquisa, você poderá entrar em contato com os pesquisadores Dra. Adriana Riccetto e sua aluna Marina Takao, Ambulatório de Pediatria, Hospital de Clínicas Unicamp, Rua Vital Brasil, 251, Barão Geraldo, Campinas-SP. Telefone: (19) 35217646.

Em caso de denúncias ou reclamações sobre sua participação e sobre questões éticas do estudo, você poderá entrar em contato com a secretaria do Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) da UNICAMP das 08:00hs às 11:30hs e das 13:00hs às 17:30hs na Rua: Tessália Vieira de Camargo, 126; CEP 13083-887 Campinas – SP; telefone (19) 3521-8936 ou (19) 3521-7187; e-mail: cep@unicamp.br

O Comitê de Ética em Pesquisa (CEP).

O papel do CEP é avaliar e acompanhar os aspectos éticos de todas as pesquisas envolvendo seres humanos. A Comissão Nacional de Ética em Pesquisa (CONEP), tem por objetivo desenvolver a regulamentação sobre proteção dos seres humanos envolvidos nas pesquisas. Desempenha um papel coordenador da rede de Comitês de Ética em Pesquisa (CEPs) das instituições, além de assumir a função de órgão consultor na área de ética em pesquisas

Consentimento livre e esclarecido:

Após ter recebido esclarecimentos sobre a natureza da pesquisa, seus objetivos, métodos, benefícios previstos, potenciais riscos e o incômodo que esta possa acarretar, aceito participar:

Nome do (a) participante da pesquisa:

_____ Data: ____/____/____.
(Assinatura do participante da pesquisa ou nome e assinatura do seu RESPONSÁVEL LEGAL)

Responsabilidade do Pesquisador:

Asseguro ter cumprido as exigências da resolução 466/2012 CNS/MS e complementares na elaboração do protocolo e na obtenção deste Termo de Consentimento Livre e Esclarecido. Asseguro, também, ter explicado e fornecido uma via deste documento ao participante da pesquisa. Informo que o estudo foi aprovado pelo CEP perante o qual o projeto foi apresentado e pela CONEP, quando pertinente. Comprometo-me a utilizar o material e os dados obtidos nesta pesquisa exclusivamente para as finalidades previstas neste documento ou conforme o consentimento dado pelo participante da pesquisa.

_____ Data: ____/____/____.
(Assinatura do pesquisador)

ANEXO 3. TERMO DE ASSENTIMENTO PARA PARTICIPAÇÃO EM PESQUISAS COM SERES HUMANOS

TERMO DE ASSENTIMENTO PARA PARTICIPAÇÃO EM PESQUISAS COM SERES HUMANOS

Para: 7 a 10 anos

Título da pesquisa

Desenvolvimento de modelo preditor de risco para Erros Inatos da Imunidade baseado em Inteligência artificial

Nome do(s) responsável(is)

Marina Mayumi Vendrame Takao, Luiz Sergio Fernandes Carvalho, Marta Duran Fernandez, Adriana Gut Lopes Riccetto

Número do CAAE:(inserir após aprovação pelo CEP)

Você está sendo convidado para participar da pesquisa: **Desenvolvimento de modelo preditor de risco para Erros Inatos da Imunidade baseado em Inteligência artificial**, para a Universidade Estadual de Campinas - Unicamp.

Seus pais permitiram que você participe e vamos explicar como você vai participar:

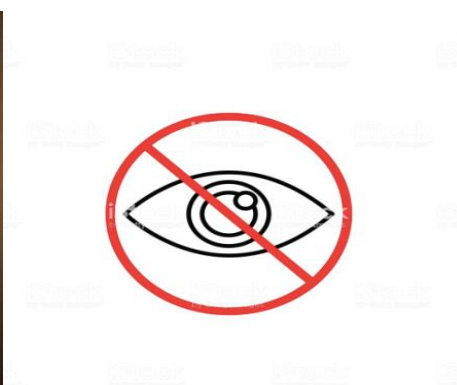
- Queremos ajudar outras crianças a terem um diagnóstico mais rápidos dos Erros Inatos da Imunidade, que é este problema de imunidade que você tem. Queremos ler o que os médicos escreveram nas suas consultas aqui no HC Unicamp, para anotar os dados que podem nos ajudar desenvolver um aplicativo de celular que ajuda fazer esse diagnóstico.
- As crianças que irão participar dessa pesquisa podem ter a sua idade, ou ser mais novas ou mais velhas que você; queremos conhecer tudo que os médicos escrevem quando atendem crianças com Cardiopatia Congênita no mesmo lugar que você, aqui no HC Unicamp.

Você não precisa participar da pesquisa **se não quiser**, é um **direito** seu, e não terá nenhum problema se você desistir, nem para você nem para seus pais.

- Esta pesquisa será feita no Ambulatório de Pediatria (Área de Alergologia e Imunologia) do HC Unicamp, onde as crianças com doenças da imunidade passam por consultas médicas, assim como você. Depois destas consultas vamos ler o que os médicos escreveram, para entender seu quadro e seus exames.
- Para você entender melhor como isso será feito, veja as figuras a seguir:



- Para isso, será usado o seu prontuário, que é o lugar onde ficam guardados os papéis onde os médicos escreveram sua consulta.
- Esta pesquisa é considerada bem segura, mas pode haver algum perigo, como por exemplo alguém fora da pesquisa, sem querer, saber o que está escrito no seu prontuário. Para que isso não aconteça, nós garantimos que ninguém saberá que você está participando da pesquisa, para que você se sinta à vontade, e nem daremos a estranhos as informações que você nos der. Somente a pesquisadora Dra Adriana Riccetto e sua aluna Marina Takao saberão destas informações e elas vão guardar tudo direitinho, em um local bem seguro.
- Caso seja escrito um texto a partir dos resultados desta pesquisa para que outros pesquisadores possam saber o que fizemos, não colocaremos o seu nome e o nome das crianças que participarem. Podemos, também, usar nomes inventados, para ninguém saber quem foram as crianças que participaram da pesquisa.



Em caso de dúvidas sobre a pesquisa, você e seus pais poderão entrar em contato com a pesquisadora Dra. Adriana Riccetto ou sua aluna Marina Takao,

Ambulatório de Pediatria, Hospital de Clínicas Unicamp, Rua Vital Brasil, 251, Barão Geraldo, Campinas-SP. Telefone: (19) 35217646.

- Ou se precisar fazer alguma reclamação, você e seus pais podem entrar em contato com a secretaria do Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) da UNICAMP das 08:00hs às 11:30hs e das 13:00hs às 17:30hs na Rua: Tessália Vieira de Camargo, 126; CEP 13083-887 Campinas - SP; telefone (19) 3521-8936 ou (19) 3521-7187; e-mail: cep@fcm.unicamp.br. Em qualquer caso, vamos ajudar a resolver a situação.
- A importância da sua participação é que coisas boas podem acontecer! Vamos entender melhor como podemos descobrir se as crianças tem problemas na imunidade (Erros inatos da imunidade) mais cedo. Isso pode ajudar crianças e adolescentes com esta mesma doença que você tem (Erro inato da imunidade) neste Hospital e em outros também.



- Como você não precisará vir fora do horário de suas consultas normais, não haverá gasto de dinheiro para você ou seus pais. Assim, não será preciso dar a você ou aos seus pais dinheiro para transporte ou alimentação.
- Se você tiver alguma dúvida, você pode perguntar para a pesquisadora Dra Adriana Riccetto ou sua aluna Marina Takao.
- Se você não quiser assinar logo, você pode levar este documento para casa, conversar com os seus pais e trazer na próxima vez que vier ao Ambulatório de Pediatria do HC/Unicamp.

- Seus pais assinarão um termo parecido com este, e eles serão esclarecidos de tudo o que irá acontecer com você. Queremos que você se sinta o mais seguro e confortável possível.

Muito obrigada!

Campinas/SP, _____ de _____ de 20_____

Assinatura do Pesquisador(a) _____

Assinatura da Criança _____

ANEXO 4. TERMO DE ASSENTIMENTO PARA PARTICIPAÇÃO EM PESQUISAS COM SERES HUMANOS

TERMO DE ASSENTIMENTO PARA PARTICIPAÇÃO EM PESQUISAS COM SERES HUMANOS

Para: 11 a 14 anos

Título da pesquisa

Desenvolvimento de modelo preditor de risco para Erros Inatos da Imunidade baseado em Inteligência artificial

Nome do(s) responsável(is)

Marina Mayumi Vendrame Takao, Luiz Sergio Fernandes Carvalho, Marta Duran Fernandez, Adriana Gut Lopes Riccetto

Número do CAAE:(inserir após aprovação pelo CEP)

Você está sendo convidado para participar da pesquisa: **Desenvolvimento de modelo preditor de risco para Erros Inatos da Imunidade baseado em Inteligência artificial** para a Universidade Estadual de Campinas – Unicamp.

Seus pais permitiram que você participe.

Seus pais permitiram que você participe e vamos explicar como você vai participar:

- Queremos ajudar outras crianças a terem um diagnóstico mais rápidos dos Erros Inatos da Imunidade, que é este problema de imunidade que você tem. Queremos ler o que os médicos escreveram nas suas consultas aqui no HC Unicamp, para anotar os dados que podem nos ajudar desenvolver um aplicativo de celular que ajuda fazer esse diagnóstico.
- As crianças que irão participar dessa pesquisa podem ter a sua idade, ou ser mais novas ou mais velhas que você; queremos conhecer tudo que os médicos escrevem quando atendem crianças com Cardiopatia Congênita no mesmo lugar que você, aqui no HC Unicamp.

Você não precisa participar da pesquisa **se não quiser**, é um **direito** seu, e não terá nenhum problema se você desistir.

- Esta pesquisa será feita no Ambulatório de Pediatria (Área de Alergologia e Imunologia) do HC Unicamp, onde as crianças com doenças da imunidade passam por consultas médicas, assim como você. Depois destas consultas vamos ler o que os médicos escreveram, para entender seu quadro e seus exames.
- Para você entender melhor como isso será feito, veja as etapas a seguir:

ETAPAS	PROCEDIMENTOS
Etapa 1	(1) Sua Consulta Médica ou internação e Anotação no seu Prontuário
Etapa 2	(2) Leitura do seu Prontuário Médico
Etapa 3	(3) Organização das Informações Vistas em seu Prontuário Médico

- Para isso, será usado seu prontuário médico apenas, que é o lugar onde ficam guardados os papéis onde os médicos escreveram sua consulta.
- Esta pesquisa é considerada bem segura, mas pode haver algum perigo, como por exemplo alguém fora da pesquisa sem querer saber o que está escrito no seu prontuário. Para que isso não aconteça, nós garantimos que ninguém saberá que você está participando da pesquisa, para que você se sinta à vontade, e nem daremos a estranhos as informações que você nos der. Somente a pesquisadora Dra Adriana Riccetto e sua aluna Marina Takao saberão destas informações e elas vão guardar tu do direitinho, em um local bem seguro.
- Caso seja escrito um texto a partir dos resultados desta pesquisa para que outros pesquisadores possam saber o que fizemos, não colocaremos o seu nome e o nome das crianças que participarem. Podemos, também, usar nomes inventados, para ninguém saber quem foram as crianças que participaram da pesquisa.

RISCOS	EFEITOS
Risco 1 - Exposição acidental dos dados de seu Prontuário médico	Alguém fora da pesquisa saber os dados de prontuário médico

Caso alguma coisa dê errado, ou dúvidas sobre a pesquisa, você e seus pais poderão entrar em contato com a pesquisador responsável Dra. Adriana Riccetto ou sua aluna Marina Takao, Ambulatório de Pediatria, Hospital de Clínicas Unicamp, Rua Vital Brasil, 251, Barão Geraldo, Campinas-SP. Telefone: (19) 35217646.

Ou se precisar fazer alguma reclamação, você e seus pais podem entrar em contato com a secretaria do Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) da UNICAMP das 08:00hs às 11:30hs e das 13:00hs às 17:30hs na Rua: Tessália Vieira de Camargo, 126; CEP 13083-887 Campinas - SP; telefone (19) 3521-8936 ou (19) 3521-7187; e-mail: cep@fcm.unicamp.br. Em qualquer caso, vamos ajudar a resolver a situação.

- A importância da sua participação é que coisas boas podem acontecer! Vamos entender melhor como podemos descobrir se as crianças tem problemas na imunidade (Erros inatos da imunidade) mais cedo. Isso pode ajudar crianças e adolescentes com esta mesma doença que você tem (Erro inato da imunidade) neste Hospital e em outros também.



- Como você não precisará vir fora do horário de suas consultas normais, não haverá gasto de dinheiro para você ou seus pais. Assim, não será preciso dar a você ou aos seus pais dinheiro para transporte ou alimentação.
- Nós garantimos que ninguém saberá que você está participando da pesquisa, para que você se sinta à vontade, e nem daremos a estranhos as informações que você nos der. Tudo será mantido em segredo e somente a pesquisadora Dra Adriana Riccetto e sua aluna Marina Takao saberão destas informações e elas guardarão tudo em um local seguro.
- Se você tiver alguma dúvida, você pode perguntar para a pesquisadora Dra Adriana Riccetto ou sua aluna Marina Takao
- Se você não quiser assinar logo, você pode levar este documento para casa, conversar com os seus pais e trazer na próxima vez que vier para sua próxima consulta de rotina no HC Unicamp.
- Caso os resultados desta pesquisa venham a ser publicados em revistas e jornais científicos para que outros pesquisadores possam saber o que fizemos, não colocaremos o seu nome ou o nome das crianças que participarem da pesquisa.
- Seus pais assinarão um termo parecido com ele, e serão esclarecidos de tudo o que irá acontecer com você.

Muito obrigada!

Campinas/SP, _____ de _____ de 20_____

Assinatura do Pesquisador(a) _____

Assinatura da Criança _____

ANEXO 5. TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO PARA PARTICIPAÇÃO EM PESQUISAS COM SERES

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO PARA PARTICIPAÇÃO EM PESQUISAS COM SERES HUMANOS

Para: 15 a 17 anos

Título da pesquisa

Desenvolvimento de modelo preditor de risco para Erros Inatos da Imunidade baseado em Inteligência artificial

Nome do(s) responsável(is)

Marina Mayumi Vendrame Takao, Luiz Sergio Fernandes Carvalho, Marta Duran Fernandez, Adriana Gut Lopes Riccetto

Número do CAAE:(inserir após aprovação pelo CEP

Você está sendo convidado a participar de uma pesquisa chamada: **Desenvolvimento de modelo preditor de risco para Erros Inatos da Imunidade baseado em Inteligência artificial** para a Universidade Estadual de Campinas – Unicamp.

Este documento, chamado Termo de Consentimento Livre e Esclarecido, visa assegurar seus direitos como participante da pesquisa e é elaborado em duas vias, assinadas e rubricadas pelo pesquisador e pelo participante/responsável legal, sendo que uma via deverá ficar com você e outra com o pesquisador.

Por favor, leia com atenção e calma, aproveitando para esclarecer suas dúvidas. Se houver perguntas antes ou mesmo depois de assiná-lo, você poderá esclarecê-las com o pesquisador. Se preferir, pode levar este Termo para casa e consultar seus familiares ou outras pessoas antes de decidir participar. Não haverá nenhum tipo de penalização ou prejuízo se você não aceitar participar ou retirar sua autorização em qualquer momento.

Justificativa e objetivos:

Neste estudo, pretendemos analisar os prontuários de crianças e adolescentes atendidos no Ambulatório de Pediatria (Área de Alergologia e Imunologia) do HC Unicamp. Vamos procurar saber sobre suas características clínicas – por exemplo, a razão que o trouxe até o ambulatório, quais são suas queixas – e seus exames laboratoriais.

O motivo que nos leva a estudar esse assunto é que esta pesquisa vai nos ajudar a entender os fatores podem nos ajudar a prever o risco de uma pessoa ter uma doença da imunidade (Erro Inato da Imunidade). Isso vai permitir que possamos produzir um aplicativo que médicos podem utilizar para facilitar o diagnóstico quando tiverem alguma suspeita deste problema, não só aqui na Unicamp, mas também em outros hospitais.

Procedimentos:

Para este estudo adotaremos o(s) seguinte(s) procedimento(s):

ETAPAS	PROCEDIMENTOS
Etapa 1	Leitura das anotações do médico em sua consulta
Etapa 2	Organização dos dados vistos nestas anotações
Etapa 3	Utilização destes dados para produzir um aplicativo de celular
Etapa 4	Teste do aplicativo de celular

Desconfortos e riscos:

Neste estudo não haverá necessidade de qualquer consulta presencial ou procedimento de qualquer natureza, uma vez que serão analisados somente os dados anotados em seu prontuário. Neste sentido, este estudo pode apresentar riscos, como a exposição indevida de dados anotados em seu prontuário médico. Estes riscos são muito baixos, pois tomaremos todas as providências necessárias para a segurança de seus dados, para não expor você. O tratamento do seu histórico, informações, assim como a sua identidade, seguirão os padrões profissionais de sigilo. Você não será identificado em nenhuma publicação. No entanto, apesar de os riscos serem mínimos, você terá assegurado o direito a ressarcimento ou indenização no caso de quaisquer danos que eventualmente aconteçam em consequência da sua participação nesta pesquisa.

Benefícios:

Esta pesquisa não vai trazer nenhum benefício imediato para você. A importância de sua participação é que, analisando os dados de seu prontuário de outros participantes desta pesquisa, vamos entender melhor como podemos descobrir se as crianças tem problemas na imunidade (Erros inatos da imunidade) mais cedo. Isso pode ajudar crianças e adolescentes com esta doença neste Hospital e em outros também.

Acompanhamento e assistência:

Você tem o direito à assistência integral e gratuita devido a danos diretos e indiretos, imediatos e tardios, pelo tempo que for necessário. A sua participação é voluntária e a recusa em participar não acarretará qualquer penalidade ou modificação na forma como é atendido (a) pelo pesquisador (a). Você continuará a receber seu tratamento no HC Unicamp, da mesma forma que antes de participar desta pesquisa. Todos os recursos necessários para seu tratamento estarão à disposição, da mesma forma que antes de sua participação nesta pesquisa. Você terá direito ao acesso aos resultados da pesquisa, sempre que solicitar. Você será excluído da pesquisa somente se isso for de sua vontade.

Sigilo e privacidade:

Você tem a garantia de que sua identidade será mantida em sigilo e nenhuma informação será dada a outras pessoas que não façam parte da equipe de pesquisadores. Na divulgação dos resultados desse estudo, seu nome não será citado. Os resultados desta pesquisa não farão parte de seu prontuário médico, o que garante ainda mais o sigilo destas informações.

Ressarcimento e Indenização:

Esta pesquisa se dará pela análise dos dados de seu prontuário médico, portanto não haverá necessidade de que você ou seu acompanhante compareçam ao HC Unicamp para participar desta pesquisa. A assinatura do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido se dará durante uma de suas consultas regulares. Desta forma não está previsto qualquer despesa para você e por isso também não

haverá ressarcimento. Você terá a garantia ao direito à indenização diante de eventuais danos decorrentes da pesquisa.

Contato:

Em caso de dúvidas sobre a pesquisa, você poderá entrar em contato com os pesquisadores Dra. Adriana Riccetto e sua aluna Marina Takao, Ambulatório de Pediatria, Hospital de Clínicas Unicamp, Rua Vital Brasil, 251, Barão Geraldo, Campinas-SP. Telefone: (19) 35217646.

Em caso de denúncias ou reclamações sobre sua participação e sobre questões éticas do estudo, você poderá entrar em contato com a secretaria do Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) da UNICAMP das 08:00hs às 11:30hs e das 13:00hs às 17:30hs na Rua: Tessália Vieira de Camargo, 126; CEP 13083-887 Campinas – SP; telefone (19) 3521-8936 ou (19) 3521-7187; e-mail: cep@unicamp.br

O Comitê de Ética em Pesquisa (CEP).

O papel do CEP é avaliar e acompanhar os aspectos éticos de todas as pesquisas envolvendo seres humanos. A Comissão Nacional de Ética em Pesquisa (CONEP), tem por objetivo desenvolver a regulamentação sobre proteção dos seres humanos envolvidos nas pesquisas. Desempenha um papel coordenador da rede de Comitês de Ética em Pesquisa (CEPs) das instituições, além de assumir a função de órgão consultor na área de ética em pesquisas

Consentimento livre e esclarecido:

Após ter recebido esclarecimentos sobre a natureza da pesquisa, seus objetivos, métodos, benefícios previstos, potenciais riscos e o incômodo que esta possa acarretar, aceito participar:

Nome do (a) participante da pesquisa:

_____ Data: ____/____/____.
(Assinatura do participante da pesquisa ou nome e assinatura do seu RESPONSÁVEL LEGAL)

Responsabilidade do Pesquisador:

Asseguro ter cumprido as exigências da resolução 466/2012 CNS/MS e complementares na elaboração do protocolo e na obtenção deste Termo de Consentimento Livre e Esclarecido. Asseguro, também, ter explicado e fornecido uma via deste documento ao participante da pesquisa. Informo que o estudo foi aprovado pelo CEP perante o qual o projeto foi apresentado e pela CONEP, quando pertinente. Comprometo-me a utilizar o material e os dados obtidos nesta pesquisa exclusivamente para as finalidades previstas neste documento ou conforme o consentimento dado pelo participante da pesquisa.

_____ Data: ____/____/____.
(Assinatura do pesquisador)

ANEXO 6. ARTIGO RESULTANTE DA TESE

International
Archives of Allergy
and Immunology

Clinical Immunology – Brief Report

Int Arch Allergy Immunol 2022;183:1226–1230
DOI: 10.1159/000526204

Received: May 26, 2022
Accepted: July 20, 2022
Published online: August 16, 2022

Artificial Intelligence in Allergy and Immunology: Comparing Risk Prediction Models to Help Screen Inborn Errors of Immunity

Marina Mayumi Vendrame Takao^a Luiz Sérgio Fernandes Carvalho^{b, c, d}

Paula Garcia Pereira Silva^a Maisa Moraes Pereira^a Ana Carolina Viana^e

Marcos Tadeu Nolasco da Silva^{a, f} Adriana Gut Lopes Riccetto^{a, f}

^aPediatric Allergy and Immunology Division, Faculty of Medical Sciences/State University of Campinas (Unicamp), Campinas, Brazil; ^bData Lab, Clarity Healthcare Intelligence, Jundiaí, Brazil; ^cLaboratory of Data for Quality of Care and Outcomes Research, Institute for Strategic Management in Healthcare DF (IGESDF), Brasília, Brazil; ^dCardiology Division, Faculty of Medical Sciences/State University of Campinas (Unicamp), Campinas, Brazil; ^eFaculty of Medical Sciences/Pontifical Catholic University of Campinas (PUC-Campinas), Campinas, Brazil; ^fPediatric Research Center (CIPED), Faculty of Medical Sciences/State University of Campinas (Unicamp), Campinas, Brazil

Keywords

Allergy and immunology · Artificial intelligence · Immunologic deficiency syndromes · Machine learning · Risk prediction

Abstract

Background: Inborn errors of immunity (IEI) are underdiagnosed disorders, leading to increased morbimortality and expenses for healthcare system. **Objectives:** The study aimed to develop and compare risk prediction model to measure the individual chance of a confirmed diagnosis of IEI in children at risk for this disorder. **Method:** Clinical and laboratory data of 128 individuals were used to derive machine learning (ML) and logistic regression risk prediction models, to measure the individual chance of a confirmed diagnosis of IEI in children with suspected disorder, according to previous general pediatrician/clinician judgement. Their performances were compared. **Results:** Statistically significant variables were mainly leucopenia, neutropenia, lymphopenia, and low levels of immunoglobulins A/G/M. ML models performed better. **Conclusion:** The enhanced predictive power provided by ML models could be a resource to track IEI, providing better healthcare outcomes.

© 2022 S. Karger AG, Basel

Introduction

Inborn errors of immunity (IEI) are a group of more than 400 disorders characterized by defects in the immune system function and/or development [1, 2], which more commonly affect the pediatric population [3]. IEI are underdiagnosed and under-reported diseases: 70–90% of patients with IEI are not diagnosed, even in countries with existing IEI screening and management programs [4]. The delay in diagnosing IEI leads to comorbidities, complications, or even death of untreated patients [3], and also to greater expenses for health care systems [5].

The Jeffrey Modell Foundation 10 Warning Signs for Immunodeficiency (JMF10WS), created to help with the early recognition of IEI, are widely used in clinical practice; however, the promotion of these signs as predictors of IEI has been questioned, mainly because they focus on infections, while a large cohort recently presented by the

This study was conducted at the Pediatric Allergy and Immunology Outpatient Clinic, Unicamp Clinics Hospital, Faculty of Medical Sciences/State University of Campinas (Unicamp), Campinas (São Paulo), Brazil. Edited by: H.-U. Simon, Bern.

Karger@karger.com
www.karger.com/iaa

© 2022 S. Karger AG, Basel

Correspondence to:
Adriana Gut Lopes Riccetto, agut@unicamp.br

Karger

European Society for Immunodeficiencies provides data-based rationale to add immune dysregulation and syndromic features to the IEI warning signs [6]. Therefore, there is an urge for the development of new screening tools. In this sense, the use of artificial intelligence – notably its field machine learning (ML) – to derive risk prediction tools, has been recently explored with a great potential for helping in screening and diagnosing IEI. ML studies algorithms able to learn from experience that can be used to determine hidden associations of data and might increase predictions, far beyond standard approaches [7, 8].

As efforts must be directed for early recognition of IEI, our study has the objective to develop and compare risk prediction models, using logistic regression (LR) and ML techniques, to measure the individual chance of a confirmed diagnosis of IEI in children at risk for this disorder, according to previous evaluation by general pediatrician/clinician.

Materials and Methods

Study Design and Characterization of the Sample

This study is a retrospective longitudinal cohort executed at the Pediatric Immunology outpatient clinic of a state university in Brazil, from January to December 2018. De-identified data were used. Data were collected from the medical charts of pediatric patients aged 0–18 years old, referred to our clinic by a general pediatrician or clinician with a diagnostic hypothesis of IEI. It is noteworthy that most physicians are not focused on diagnosing IEI and are not trained to perform the propaedeutics related to IEI investigation sequentially.

The inclusion criteria encompassed a clinical history and physical examination compatible with suspected IEI, in addition to a minimal immunologic investigation (MII), according to institutional protocols. MII included laboratory exams collected simultaneously (complete blood count, serum immunoglobulins, serum complement fractions C3 and C4, rubella and anti-HBS serology, HIV serology, or viral load for children under the age of 2 years). The exclusion criteria encompassed positive HIV serology or viral load or refusal to participate in the study. The sample initially included 140 patients; 12 individuals did not complete diagnostic evaluation for IEI, therefore, 128 subjects had full data available.

Characterization of IEI Signs and the IEI Combined Risk Score

The patients whose data were included in the study had been submitted to medical appointments consisting of complete medical history and physical examination. The data collected were recorded in a proper institutional questionnaire.

At visit 1, patients were interviewed about detailed personal or family history of signs that might indicate immune disorders, including: severe, recurrent, and/or atypical infections; confirmed diagnosis or signs and symptoms of autoimmunity, atopy, malignancy, autoinflammation, lymphoproliferation, history of vaccine reactions, parental consanguinity, presence of genetic syndromes,

history of abortions or early death in the family. Physical examination was performed, including weight and height measurement in all visits (records were evaluated using World Health Organization growth charts). Signs suggestive of immune disorders were failure to thrive (weight and height for age under -2 Z-score standard deviation), hepatomegaly or splenomegaly, adenomegaly, altered pulmonary auscultation, chronic recurrent skin lesions, paleness of the skin and mucosae, livedo reticularis, arthritis or arthralgia, among others.

In addition to the MII, other exams were indicated for some patients, according to their individual medical histories or physical examination: erythrocyte sedimentation rate, reactive protein C (RPC), thyroid function exams, hepatic enzymes. Because more complex exams, such as lymphocyte subsets counting, granulocyte function tests, or genetic tests are only requested in particular cases, these tests were not included as variables in our prediction models.

After the analysis of the medical history and laboratory exams, patients were classified into two subgroups: subgroup 0 (controls) – no clinical or laboratory alteration found, and subgroup 1 (IEI risk), when IEI was highly suspicious or confirmed. To predict the risk of IEI, all participants were randomly divided in two sets (training/validation and test-sets) in a 10-fold cross-validation framework (online suppl. Fig. S1; for all online suppl. material, see www.karger.com/doi/10.1159/000526204). Additionally, based on JMF10WS, as these signs are widely adopted in clinical practice, we combined the criteria in a combined risk score (CRS) that represents the sum of risk for any primary IEI criteria such as >4 otitis/year (1 point), >2 sinusitis/year (1 point), >2 pneumonia/year (1 point), low height-weight gain (1 point), recurrent abscesses (1 point), oral candidiasis (1 point), need of IV antibiotics (1 point), >2 deep infections (1 point), family history of IEI (1 point).

True positive cases (IEI risk, subgroup 1) were confirmed after the evaluation by an experienced immunologist in light of basic or more complex exams, such as lymphocyte subsets counting, granulocyte function tests, and genetic tests. Among true positive cases (45 individuals with phenotypic or genotypic IEI diagnosis), we identified 11 cases of selective IgA deficiency, 7 cases of isolated primary neutropenia, 6 cases of transient hypogammaglobulinemia of infancy, 6 cases with cellular immunodeficiency, 5 cases of neutropenia associated to glycogen storage disease, 3 cases of common variable immunodeficiency, 3 cases of chronic granulomatous diseases, 2 cases of cyclic neutropenia, 1 case of DiGeorge syndrome, 1 case of Wiskott-Aldrich syndrome. True negative cases (controls, subgroup 0) were defined based on clinical and laboratory assessment by experienced immunologists.

Models and Variable Selection

We used all potential predictors available (online suppl. Fig. S2), to derive ML models. We handled missing values in categorical variables by considering them as a new class (named 999). All categories from multicategory variables were transformed into dummy (0/1) variables. Of the variables selected, none showed statistically significant multicollinearity. In all models, noncategorical variables were normalized with Z-scores. After selection and transformation, we had 117 variables available to train the models.

ML Models

Three ML models were compared: random forests (RFs) [9], extreme gradient boosting machine model [10], and classification

and regression tree (CART) [11]. ML models were also compared to LRs.

The sample of 128 individuals was divided into a training/validation set (80% of sample, 102 individuals) and a test (hold-out) set (20% or 26 individuals). Each model's hyperparameters were determined by using the grid search method reported by Bergstra and Bengio [12]. Performances on the test datasets were compared across models by using receiver operating characteristic (ROC) curve plots and the area under the ROC (AUROC), as well as the area under the precision-recall curve (AUPRC) and the F1-score. We built models using a 10-fold cross-validation framework within the training/validation set. Finally, we evaluated the model on the test set. Performance in the validation set was calculated as the mean of 10-folds (online suppl. Table S1).

These ML algorithms were chosen because they usually perform well in classification problems with labeled data and small sample size. RFs, extreme gradient boosting machine, and CART models are based on decision trees and rank variable importance by selecting the frequency of the variable as a decision node.

Random Forests

Following a grid search for hyper-parameter suggested by de Carvalho et al. [13], we investigated $n_{tree} = 25, 50, 100$, and 150 ; m_{try} from 5 up to the maximum number of variables in increments of 5; max depth = 2, 3, 4, 6, 8, and 10; row sample of 90%, 95%, and 100%. The (optimal) RF model chosen had the following hyper-parameters: $n_{tree} = 100$, $m_{try} = 25$, max depth = 4 (up to 4 variable interactions were used by the model), and row sample fraction of 0.95 (95% of the data points were used to train each tree).

Extreme Gradient Boosting Machine

The grid search for the hyper-parameters investigated in our models were $n_{tree} = 25, 50, 75$, and 100 ; max depth = 2, 3, 4, 6, and 8; the minimum observations per node were 5, 10, 20, and 40. The gradient boosting machine model was chosen to have a Bernoulli distribution, and the chosen model had the hyper-parameters: $n_{tree} = 50$, max depth = 3 (up to 3 variable interactions were used by the model), and the minimum number of observations per node was 10.

Classification and Regression Tree

The grid search for the hyper-parameters investigated in our models were $n_{tree} = 15, 25, 50, 75$, and 100 ; max depth = 2, 3, 4, 6, and 8; the minimum observations per node were 6, 12, 18, and 24. The best CART model had the hyper-parameters $n_{tree} = 25$, max depth = 2 (up to 2 variable interactions were used by the model), and the minimum number of observations per node was 6.

Logistic Regression

For LRs, we both selected all available features and considered smaller models with up to 4 variables (1 per each 10 events) to avoid overfitting. The use of smaller LR models was proposed to evaluate the individual influence of each variable to find the predictors of IEI.

Statistical Analyses

As described previously, the four models were compared with each other by using AUROC for their performance on the test and validation datasets after using a 10-fold cross-validation frame-

work. Models were compared using AUROC curve plots and by calculation AUPRC, accuracy, specificity, sensitivity, negative predictive value, and positive predictive value for their performance on the test datasets. We calculated the median performance and 95% confidence intervals (CIs) for the AUROC for each algorithm.

For checking for normal distribution and variance, we used histograms, Kolmogorov-Smirnov test, normal probability plots, and residual scatter plots. Skewed data are presented as the median (interquartile range), and normally distributed data are presented as mean $\pm$ SD. χ^2 , two-tailed t tests, and Mann-Whitney test were used for comparison of baseline data. p values <0.05 were considered significant. Statistical analyses were performed in R v. 4.0.1 (packages caret, pROC, MLmetrics, ggplot2).

Results

In our study, of 140 patients referred to the Pediatric Immunology outpatient clinic, 128 met the inclusion criteria (online suppl. Fig. S3) and 45 (32.1%) received phenotypic diagnosis of IEI (two of them also with genotypic diagnosis – Wiskott-Aldrich and DiGeorge syndrome). The remaining 83 patients did not have a diagnosis of IEI. They were diagnosed with allergies, or immunologic immaturity due to childhood, or they did not receive any immunologic diagnosis. Patients with IEI had their diagnosis based on clinical history/physical exam and complementary exams, according to the IUIS criteria [1, 2]. Altered tests were repeated to avoid laboratory error. Further complex tests (lymphocyte subsets counting, dihydrorhodamine test, genetic tests) were performed for patients with specific indication. Among the 45 patients who received phenotypic diagnosis of IEI, the most prevalent defect was humoral (20 patients – 44.4%) – which is in line with the literature [4]; the others presented mostly numeric or functional phagocyte defects or cellular defects. It is noteworthy that some patients with phenotypic diagnosis must proceed with genetic investigation to reach the molecular diagnostic of IEI; however, this is not the reality in many developing countries, where more expensive tests are difficult to reach.

Participants were followed from the baseline visit 1 to the last visit for an average of 0.663 years (95% CI: 0.21–0.96; SD 1.76; range 0.1–11.2) with a mean of 2.2 visits during follow-up. Demographic data and comparison between control and IEI risk group are summarized in online supplementary Table S2. Participants were mostly boys. In the IEI risk subgroup, recurrent infections, autoimmune disorders, and suspicious laboratory findings were significantly more common reasons for referral to our service ($p = 0.004$). Considering the laboratory findings, the characteristics that were significantly

more common in the IEI risk subgroup were anemia ($p = 0.029$), leucopenia ($p = 0.028$), neutropenia ($p < 0.001$), lymphopenia ($p = 0.004$), low levels of immunoglobulins A/G/M ($p < 0.001/p = 0.003/p = 0.18$), and increased levels of immunoglobulin E ($p = 0.02$). Serum levels of complement and vaccine response, which can be found in some IEI phenotypes, were not statistically different between groups. The total scores on the CRS based on JMF10WS were associated with higher chances of having IEI ($p < 0.001$). Among the variables of the score, statistical significance was found for personal history of more than 4 otitis/year ($p = 0.02$), recurrent abscesses ($p = 0.036$), and familial history of IEI ($p = 0.001$). Different risk predictors were identified, according to the statistic method that was applied, as described in the following paragraphs. Three models combining relevant variables were analyzed by LR (online suppl. Table S3). The presence of family history of IEI (OR 8.89, 95% CI: 2.58–14.11), each 1 point on the CRS (OR 1.79, 95% CI: 1.30–2.36), and the presence of neutropenia (OR 6.46, 95% CI: 1.39–46.95) were factors that increased the chance of individuals to have IEI. The LR model that yielded the best performance was model 3 (ROC AUC 0.7241, 95% CI: 0.544–0.892).

According to RFs model, the major variables associated with the primary outcome were IgA levels, scoring on the CRS, lymphopenia, age at first appointment, and altered serial complete blood count. CART model presents similarities to RFs, but it also presents discrepancies – a few variables were associated with lower risk for IEI, such as normal IgA levels, normal complete blood count, overweight or obesity, age at first appointment >5.5 years, and normal lymphocyte counts (online suppl. Fig. S2, S4). The comparison of prediction metrics of the four algorithm models tested after 10-fold cross-validation (online suppl. Table S4) indicates that ML models performed better than LR. The RFs model showed the best overall performance in predicting the probability of IEI (ROC AUC 0.88, 95% CI: 0.76–0.99). This model was superior on almost all the metrics (ROC AUC, AUPRC, accuracy, sensitivity, and negative predictive value). The ROC AUC of each model is shown in online supplementary Figure S5.

Discussion/Conclusion

The present study compares the ability of three ML models and LR to predict the risk for IEI. Algorithms based on ML, particularly RFs, performed better. All the

tested ML models showed high sensitivity and low specificity, suggesting a better performance for screening rather than diagnosing IEI. Furthermore, variables that are not included in the JMF10WS such as IgA, IgM, and IgG levels; lymphopenia; body weight; and age were related to a greater chance of having IEI in our study.

Regarding IEI, whose diagnosis is usually delayed or does not occur, predictive tools based on ML models have potential to help in screening the disorder, reducing the time between diagnosis and treatment, also complications and the healthcare system could prevent overall care costs [14]. In this regard, the predictive results of this study could be used to implement a system to help with clinical decisions. General pediatricians and clinicians, who are not familiarized with the whole investigation for IEI, could benefit from a system for calculation of the risk for IEI in their patients to provide fast and direct referral for specialists, therefore avoiding delays in diagnostic.

We acknowledge that the boundaries of the use of artificial intelligence in healthcare are still being defined, as it has ethical concerns and the risk to reproduce and amplify real-world biases, with adverse impact on healthcare systems [15]. Besides that, main limitations of our study are a small sample of patients and lack of external validation. Small sample of patients is an expected problem for studies about rare diseases, as is the case for IEI. Limitations were managed by choosing ML models that can perform with small sample sizes and by performing robust internal validation with cross-validation. Of course, external validation in a large and diverse population (i.e., different sociodemographic and economic status, lifestyle, disease stage, and other aspects) is necessary to confirm our findings and minimize disparities. As to precision, we highlight that RF model is very superior when compared to LR as well as JMF model used isolated, the model must gain accuracy and reduce the number of false positive cases as sample size increases, and, finally, false positives will be ruled out as specialized clinical investigation evolves; with this, the well-trained specialist will be the ultimate decision maker, collaborating to reduce bias and iatrogenics, and to implement judicious use of financial resources by the avoidance of much more unnecessary and expensive exams.

In conclusion, in the present study, we explored the performance of ML to predict IEI, in an attempt to find pathways to improve diagnosis of these disorders and, finally, enhance quality of life of patients and cost reduction for healthcare systems. ML has shown its superiority as a potential tool to help screen IEI.

Statement of Ethics

This study protocol was reviewed and approved by the Research Ethics Committee of the School of Medical Sciences-UNICAMP, approval number 3.660.60, October 24, 2018. Written informed consent was obtained from the participants' parent/legal guardian/next of kin to participate in the study.

Conflict of Interest Statement

The authors have no conflicts of interest to declare.

Funding Sources

This research received no specific grant from funding agencies.

Author Contributions

Marina Mayumi Vendrame Takao provided the conception of the study and interpretation of data and wrote and revised the manuscript; Luiz Sérgio Fernandes Carvalho provided analysis and interpretation of data and wrote and revised the manuscript; Paula Garcia Pereira Silva and Maisa Moraes Pereira compiled clinical and laboratory data; Ana Carolina Viana wrote the manuscript; Marcos Tadeu Nolasco da Silva revised the manuscript; Adriana Gut Lopes Riccetto revised the manuscript and gave final approval of the version to be submitted.

Data Availability Statement

All data generated or analyzed during this study are included in this article and its online supplementary material. Further inquiries can be directed to the corresponding author.

References

- 1 Bousfiha A, Jeddane L, Picard C, Al-Herz W, Ailal F, Chatila T, et al. Human inborn errors of immunity: 2019 update of the IUIS phenotypical classification. *J Clin Immunol*. 2020 Jan;40(1):66–81.
- 2 Tangye SG, Al-Herz W, Bousfiha A, Cunningham-Rundles C, Franco JL, Holland SM, et al. The ever-increasing array of novel inborn errors of immunity: an interim update by the IUIS committee. *J Clin Immunol*. 2021 Apr;41(3):666–79.
- 3 Modell V, Quinn J, Ginsberg G, Gladue R, Orange J, Modell F. Modeling strategy to identify patients with primary immunodeficiency utilizing risk management and outcome measurement. *Immunol Res*. 2017 Jun;65(3):713–20.
- 4 Abolhassani H, Azizi G, Sharifi L, Yazdani R, Mohsenzadegan M, Delavari S, et al. Global systematic review of primary immunodeficiency registries. *Expert Rev Clin Immunol*. 2020 Jul;16(7):717–32.
- 5 Elsink K, van Montfrans JM, van Gijn ME, Blom M, van Hagen PM, Kuijpers TW, et al. Cost and impact of early diagnosis in primary immunodeficiency disease: a literature review. *Clin Immunol*. 2020 Apr;213:108359.
- 6 Thalhammer J, Kindle G, Nieters A, Rusch S, Seppänen MRJ, Fischer A, et al. Initial presenting manifestations in 16,486 patients with inborn errors of immunity include infections and noninfectious manifestations. *J Allergy Clin Immunol*. 2021 Nov;148(5):1332–41.e5.
- 7 Rider NL, Srinivasan R, Khoury P. Artificial intelligence and the hunt for immunological disorders. *Curr Opin Allergy Clin Immunol*. 2020 Dec;20(6):565–73.
- 8 Benet D, Pellicer-Valero OJ. Artificial intelligence: the unstoppable revolution in ophthalmology. *Surv Ophthalmol*. 2022 Jan–Feb; 67(1):252–70.
- 9 Breiman L. Random forests. *Mach Learn*. 2001 Oct;45:5–32.
- 10 Friedman JH. Greedy function approximation: a gradient boosting machine. *Ann Statist*. 2001 Oct;29(5):1189–232.
- 11 Loh WY. Classification and regression trees. *Wires Data Mining Knowl Discov*. 2011 Jan; 1:14–23.
- 12 Bergstra J, Bengio Y. Random search for hyper-parameter optimization. *J Mach Learn Res*. 2012 Mar;13(10):281–305.
- 13 de Carvalho LSF, Gioppato S, Fernandez MD, Trindade BC, Silva JCQE, Miranda RGS, et al. Machine learning improves the identification of individuals with higher morbidity and avoidable health costs after acute coronary syndromes. *Value Health*. 2020 Dec;23(12): 1570–9.
- 14 Topol EJ. High-performance medicine: the convergence of human and artificial intelligence. *Nat Med*. 2019 Jan;25(1):44–56.
- 15 Panch T, Mattie H, Atun R. Artificial intelligence and algorithmic bias: implications for health systems. *J Glob Health*. 2019 Dec;9(2): 010318.