



UNIVERSIDADE FEDERAL DO DELTA DO PARNAÍBA

CURSO DE BIOMEDICINA

LENILSON DO NASCIMENTO MELO JUNIOR

**PERFIL DOS NEONATOS TRIADOS PELO TESTE DO
PEZINHO COM DEFICIÊNCIA DE G6PD NO NORDESTE
BRASILEIRO**

PARNAÍBA

2021

LENILSON DO NASCIMENTO MELO JUNIOR

**PERFIL DOS NEONATOS TRIADOS PELO TESTE DO
PEZINHO COM DEFICIÊNCIA DE G6PD NO NORDESTE
BRASILEIRO**

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado à
Universidade Federal do Delta do Parnaíba-
UFDPar, como requisito obrigatório para obtenção
de título de Bacharel em Biomedicina.

Orientadora: Prof.^a Dr.^a. Renata Canalle

PARNAÍBA

2021

FICHA CATALOGRÁFICA
Universidade Federal do Delta do Parnaíba
Biblioteca Prof. Cândido Athayde
Serviço de Processamento Técnico

M528p Melo Júnior, Lenilson do Nascimento

Perfil dos neonatos triados pelo teste do pezinho com deficiência de G6PD no nordeste brasileiro [recurso eletrônico] / Lenilson do Nascimento Melo Júnior. – 2021.

1 Arquivo em PDF

Monografia (Bacharel em Biomedicina) - Universidade Federal do Delta do Parnaíba, 2021.

Orientação: Prof.^a Dr.^a. Renata Canalle.

1. APAE. 2. Teste do Pezinho. 3. Triagem Neonatal. I. Título.

CDD: 618.92

LENILSON DO NASCIMENTO MELO JUNIOR

**PERFIL DOS NEONATOS TRIADOS PELO TESTE DO PEZINHO COM
DEFICIÊNCIA DE G6PD NO NORDESTE BRASILEIRO**

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado à
Universidade Federal do Delta do Parnaíba-UFDPAr,
como requisito obrigatório para obtenção de título de
Bacharel em Biomedicina.

Aprovado em 25/06/2021

BANCA EXAMINADORA

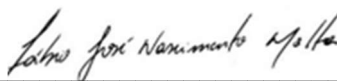


Prof.^a Dr.^a. Renata Canalle

Presidente



Prof.^a Dr.^a. Luciana Rocha Faustino



Prof. Dr. Fabio José Nascimento Motta

AGRADECIMENTOS

“Sempre é preciso saber quando uma etapa chega ao final. Se insistirmos em permanecer mais do que o tempo necessário, perderemos a alegria e o sentido de outras etapas que precisamos viver”. Nesses 4,5 (+1) anos o tempo não se ocupou em realizar minhas esperanças e desejos, apenas trabalhou e voou. Ao fugir do tradicional discurso de gratidão, evoco minhas inexistências e vitórias que minaram túneis de conhecimento para além do acadêmico.

Peço licença de antemão ao abandonar as titulações. Consagro este trabalho à minha orientadora Prof.^a Renata Canalle, que aceitou nortear naquela manhã pós-prova, um aluno até então sem laço na área de pesquisa consigo, entre ED's, GD's e incontáveis e-mails. Ao seu parceiro grande “Fabão”, proporcional às broncas que duravam quase 1h nas aulas e estágios, suas conversas eram também na mesma intensidade a leveza ao fardo inerente dessa jornada. E também, à Prof.^a Luciana, que aceitou o convite para participar da banca.

Impossível não citar os Profs. Giovanni, Keiko, “Pepeu”, Loredana, Silmar e a equipe da Alyne e companhia no Laboratório Escola da UFDPAr. Também a APAE de Parnaíba pela parceria, sobretudo à Ana Elise pela paciência em todos os momentos que exigiam lidar com as adversidades e aos pais dos bebês que confiaram em mim para este estudo.

Jamais poderia esquecer do grupo Replicon (PUC-GO), em notório ao Prof.^o Peixoto, que me deram a certeza do caminho a trilhar no mundo pós-UFDPAr.

Agradeço aos meus pais por cada faxina e carrada que financiaram minha estadia nestes anos. Aos meus amigos e colegas por me suportarem e aguentarem todos os perrengues.

E por último, a mim. Entre todos os meus planos ao sair de Piripiri-PI, jamais pensei que no 1º mês minha lesão no tornozelo regressaria com pé engessado e um trimestre de bota ortopédica, impedindo o desejo de todo recém-universitário: Liberdade. Mesmo assim, decidi continuar no 1º período, onisciente que a reprovação em Matemática impactaria em seleções futuras.

Contudo, o tempo ocupou-se em mover as peças. Aguardo as próximas jogadas.

Procure andar pelo outro lado da rua.

Depois mude de caminho.

Ande por outras ruas, [...]

O mais importante é a mudança, [...]

Só o que está morto não muda!

Clarice Lispector

RESUMO

A Deficiência de G6PD (dG6PD) suscetibiliza à lise eritrocítica pela inoperante atividade da Glicose-6-Fosfato Desidrogenase (G6PD), enzima importante na proteção física-estrutural compelida no estresse oxidativo, que afeta 400 milhões de pessoas no mundo e dados insólitos no Brasil. De origem afro-asiática, manifesta-se desde assintomáticos a mortes por lesão neurológica oriunda por anemia hemolítica. O gene responsável mapeia a região telomérica Xq28, portanto, predomina nos homens. O protocolo de gerenciamento consiste em abster-se de substâncias gatilhos. O Teste do Pezinho (TP) ofertado pelo Ministério da Saúde (MS) não contempla a patologia, disponível apenas em serviço privado. Este trabalho visa caracterizar o perfil sociofamiliar, gestacional, clínico e laboratorial dos neonatos e verificar o acesso ao aconselhamento genético (AG) dos genitores no 2º trimestre de 2020. Foi traçado um estudo descritivo e quantitativo, baseado em entrevista com questionário padronizado com abordagem de questões referentes ao escopo da proposta investigativa. Dos 46 pacientes testados no trimestre, 30 eram do sexo masculino (M) e 16 do feminino (F). Foram reconvocados pela alteração dG6PD 11 neonatos (9M/2F). Ao todo, 9 neonatos com alterações sugestivas para dG6PD oriundos do serviço privado ofertado pela Associação de Pais e Amigos do Excepcionais de Parnaíba-PI participaram. Para seleção dos indivíduos, fez-se necessário assinar o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido pelos responsáveis legais. Esta pesquisa foi aceita pelo Comitê de Ética da Universidade Federal do Piauí CAAE de número 27246419.2.0000.5214. A coleta ocorreu em papel filtro seguiu as recomendações do MS, e enviadas ao Laboratório DNA, Salvador - BA. Posteriormente foi elucidado sobre a patologia aos pais e analisado o resultado do exame. Os dados foram tabulados com apoio do Microsoft Excel 2016®. Dos 9 participantes, 77.78% (7) eram do sexo M; A cor declarada predominante foi parda, 55.56% (5), seguida de 44.44% (4) da cor branca. O peso ao nascer estava ideal para 100% dos pacientes, média de $3.344\text{g} \pm 0.253$ e 88.89% (8) nasceram em maternidade particular. Com respeito aos casais e uma mãe presente, 44.44% (4) mencionaram deficiência intelectual como distúrbio genético pré-existente na família. Leve icterícia foi citada 33.33% (3), quantidade idêntica à administração de fármacos para cólicas e vitamina D. O aleitamento materno foi citado 88.89% (8) frente a jejum com menos de 1h 44.44% (4). Gravidez de risco e aborto antecedente foi apontado por 11.11% (1). Realizaram parto cesárea e uso de medicamento na gestação, 88.89% (8) e 77.78% (7), nesta ordem. Laboratorialmente, 100% realizaram fora do período ideal, média de 14 ± 6 e 39 ± 6 dias, respectivamente, em ambas as

coletas e apenas 22.22% (2) realizaram toda a triagem neonatal preconizada pelo MS. Todos os responsáveis negaram consanguinidade e alcance ao AG. Os novos exames revelaram que 44.44% (4), com maioria 3M de cor parda, têm dG6PD. O TP é importante para rastreamento de patologias graves, contudo, é imperativo uma elucidação aos genitores sobre os distúrbios, o protocolo da triagem neonatal estabelecido pelo MS, a possibilidade de falso-positivo, a compreensão do conceito de deficiência intelectual e da importância do AG.

Palavras-chave: APAE. Teste do Pezinho. Triagem Neonatal.

ABSTRACT

Deficiency of G6PD (dG6PD) leads to erythrocytes lysis due to the inoperative activity of Glucose-6-Phosphate Dehydrogenase (G6PD), an important enzyme in the physical-structural protection caused by oxidative stress, which affects 400 million people worldwide and unusual data in Brazil. Having an Afro-Asian origin, it manifests from asymptomatic to deaths due to neurological damage resulting from hemolytic anemia. The Guthrie Test offered by the Brazilian Health Ministry (BHM) does not include the pathology, available only in private service. This work aims to characterize the social, family, gestational, clinical, and laboratory profile of newborns and to verify the access to genetic counseling (GA) of the parents in the 2nd quarter of 2020. A descriptive and quantitative study was designed, based on an interview with a standardized questionnaire with an approach of questions regarding the scope of the investigative proposal. Altogether, 9 neonates with suggestive changes to dG6PD from the private service offered by the Association of Parents and Friends of the Exceptional in Parnaíba, Piauí, Brazil, participated. For the selection of individuals, it was necessary to sign the Free and Informed Consent Form by the legal guardians. This research was accepted by the Ethics Committee of the Federal University of Piauí CAAE number 27246419.2.0000.5214. The collection took place on filter paper, following the recommendations of the Ministry of Health, and sent to the DNA Laboratory, Salvador - BA. Subsequently, the pathology was elucidated to the parents and the result of the exam was analyzed. Of the 46 patients, 30 were male (M) and 16 female (F). Eleven neonates (9M / 2F) were recalled by the dG6PD alteration. Of the 9 participants, 77.78% (7) were of the M gender; The declared predominant color was brown, 55.56% (5), followed by 44.44% (4) of the white color. Birth weight was ideal for 100% of patients, with an average of $3,344\text{g} \pm 0.253$ and 88.89% (8) were born in a private maternity hospital. Concerning couples and a mother present, 44.44% (4) mentioned intellectual disability as a pre-existing genetic disorder in the family. Mild jaundice was mentioned 33.33% (3), an amount identical to the administration of drugs for colic and vitamin D. Breastfeeding was mentioned 88.89% (8) when fasting for less than 1h 44.44% (4). Risk pregnancies and previous abortions were reported by 11.11% (1). 88.89% (8) and 77.78% (7) performed cesarean delivery and medication during pregnancy, in that order. In the laboratory, 100% performed outside the ideal period, an average of 14 ± 6 and 39 ± 6 days, respectively, in both collections and only 22.22% (2) performed all neonatal screening recommended by the BHM. All those responsible denied consanguinity and access to the GA. The new tests revealed that 44.44% (4), with a

majority 3M of brown color, have dG6PD. GT is important for tracking serious pathologies, however, it is imperative to elucidate the parents about the disorders, the neonatal screening protocol established by the BHM, the possibility of false-positive, understanding the concept of intellectual disability, and the importance of GA.

Keywords: APAE. Guthrie Test. Newborn Screening.

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Figura 1 – Fisiopatologia da deficiência de glicose-6-fosfato desidrogenase no desenvolvimento de <i>kernicterus</i>	15
---	----

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 – Características analisadas nos pacientes do teste do pezinho na APAE de Parnaíba (PI).....	18
--	----

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

AG	Aconselhamento Genético
APAE	Associação de Pais e Amigos dos Excepcionais
AS	Assintomático
C	Cesárea
COMP	Completa
DEF	Deficiente
dG6PD	Deficiência de Glicose-6-Fosfato Desidrogenase
DI	Deficiência Intelectual
EDTA	Etilenoamino Tretra-Acético
EIM	Erros Inatos do Metabolismo
F	Feminino
G6PD	Glicose-6-Fosfato Desidrogenase
M	Masculino
MS	Ministério da Saúde
N	Normal
NAD	Nicotinamida Adenina
NADPH	Nicotinamida Adenina Dinucleotídeo Fosfato
PARC	Parcial
PNTN	Plano Nacional de Triagem Neonatal
RN	Recém-Nascidos
SFEP	Sintomático e Fora Episódio Agudo
SR	Sem Risco
SUS	Sistema Único de Saúde

TCLE	Termo de Consentimento Livre e Esclarecido
TN	Triagem Neonatal
TP	Teste do Pezinho

SUMÁRIO

CAPÍTULO 43 DO E-BOOK “FUNDAMENTOS E PRÁTICAS PEDIÁTRICAS E NEONATAIS VOL.2”

1. INTRODUÇÃO.....	15
2. MÉTODO.....	16
3. RESULTADOS E DISCUSSÃO.....	17
3.1 SOCIODEMOGRÁFICOS.....	20
3.2 CLÍNICOS.....	21
3.3 LABORATORIAIS.....	22
3.4 ACONSELHAMENTO GENÉTICO.....	24
4. CONCLUSÃO.....	25
5. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	26
APÊNDICE A – TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO.....	29
APÊNDICE B – QUESTIONÁRIO.....	31
ANEXO A – CARTA DE APROVAÇÃO DO COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA COM SERES HUMANOS.....	32
ANEXO B – CONDIÇÃO PARA SUBMISSÃO NA REVISTA E AUTORES.....	34

CAPÍTULO 43 DO E-BOOK “FUNDAMENTOS E PRÁTICAS PEDIÁTRICAS E NEONATAIS VOL.2”

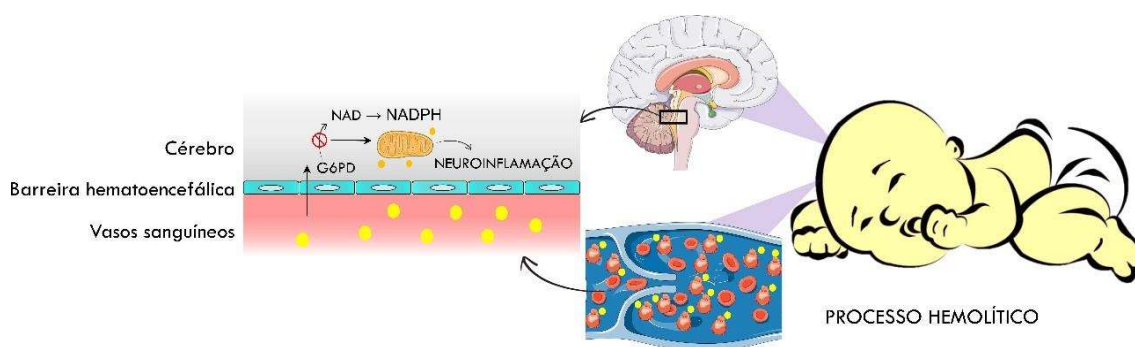
Informações sobre a obra

E-book	Fundamentos e Práticas Pediátricas e Neonatais Vol.2
Editor Chefe	Guilherme Barroso Langoni de Freitas
DOI	10.29327/526504
ISBN	978-65-86700-16-9
Capítulo	Perfil dos Neonatos Triados pelo Teste do Pezinho com Deficiência de G6PD no Nordeste Brasileiro
Autores	Lenilson do Nascimento Melo Junior, Maria Rikelly Frota Aguiar, Daniele Alcoforado Costa, Jaiane Cruz dos Santos, Leonara Maria Alves Coelho, Nathanael dos Santos Alves, Ana Clara Silva Sales, Daiane Carvalho de Sousa, Nataniel França Carvalho, Dacylla Sampaio Costa, Bruna Maria de Carvalho Pereira, Eduardo de Melo Prado, Renata Canalle
Editora	Pasteur, PR, Brasil

1. INTRODUÇÃO

A Glicose-6-fosfato desidrogenase (G6PD) é uma enzima crítica na custódia da integridade dos eritrócitos contra o estresse oxidativo proporcionando poder redutor a todas as células na forma de nicotinamida adenina dinucleotídeo fosfato (NADPH) (CAPPELLINE & FIORELLI, 2008). A deficiência de G6PD (dG6PD) por sua vez propicia o desdobramento em hiperbilirrubinemia grave e aumenta o risco de neurotoxicidade da bilirrubina em 24-48 horas (Figura 1), uma vez que a hemólise ocorre após exposição a substâncias chamadas “gatilhos” como alimentação (feijão-fava), fármacos (cloroquina) e infecções (malária), por exemplo (FU *et al.*, 2018).

Figura 1. Fisiopatologia da deficiência de glicose-6-fosfato desidrogenase no desenvolvimento de *kernicterus*.



Legenda: O elevado nível de hemólise pela exposição a agentes hemolíticos leva ao quadro de hiperbilirrubinemia (círculos amarelos) na corrente sanguínea, e, por sua vez, atravessa a Barreira hematoencefálica. A G6PD catalisa a oxidação da glicose-6-fosfato em 6-fosfo-gluconato enquanto reduz o fosfato de dinucleotídeo de nicotinamida adenina (NAD) a NADPH. Quando a dG6PD está presente, o NADPH não neutraliza as espécies reativas de oxigênio, induzindo processo neuro inflamatório. Créditos da figura: Próprio autor. Fonte: Cunningham *et al.* (2016).

Em torno de 400 milhões de pessoas são portadoras de alguma das centenas de polimorfismos transmitidos pelo padrão de herança materno ligado ao X, e consequentemente, homens são os mais afetados (BOONYUEN *et al.*, 2016). Esta variedade polimórfica sugere uma heterogeneidade oriunda de vários lugares do mundo e fenotípica.

O Teste do Pezinho (TP) no Brasil rastreia a patologia em Recém-Nascidos (RN) somente em serviços privados, conservando uma grande lacuna de neonatos que ficam de fora dessa busca. Segundo Cappelline & Fiorelli (2008), grande parte dos afetados desta doença tem descendência afro ou asiática, em vista disto, a contribuição genética dos povos africanos decorrentes de imigração forçada em nosso país ocasionou em grande prevalência de portadores do gene G6PD.

Por conseguinte, o Aconselhamento Genético (AG) tem alto impacto na vida dos portadores e afetados por alguma doença rara (UHLMANN et al., 2009). Entretanto, este distúrbio enzimático não tem cobertura assistencial pela legislação brasileira, mostrando a necessidade de estudos nacionais e regionais investigativos no desdobramento, qualidade, realidade e modo de vida desses pacientes e familiares.

O objetivo deste estudo foi caracterizar o perfil sociofamiliar, clínico e laboratorial dos RN e verificar o acesso ao AG dos genitores que procuraram o serviço de Triagem Neonatal (TN) da Associação de Pais e Amigos dos Excepcionais (APAE) de Parnaíba (PI).

2. MÉTODO

A Glicose-6-fosfato desidrogenase (G6PD) é uma enzima crítica na custódia da integridade dos eritrócitos contra o estresse oxidativo proporcionando poder redutor a todas as células na forma de nicotinamida adenina dinucleotídeo fosfato (NADPH) (CAPPELLINE & FIORELLI, 2008).

Trata-se de um estudo descritivo, quantitativo e prospectivo, baseado em entrevista utilizando questionário padronizado com abordagem de questões sociofamiliares, sintomatologia, histórico fármaco e laboratorial, lactação, gestação e acesso ao AG. A seleção seguiu um protocolo de triagem padrão: uma amostra de sangue capilar do calcanhar foi coletada pela enfermeira responsável pelo TP nos recém-nascidos e adsorvida em papel filtro, seguindo para envio ao Laboratório DNA, Salvador (BA).

O kit de teste de TN para deficiência de G6PD (NeoLISA Interscientífica, REF. N°. 3570- 050) foi usado para a medição quantitativa da atividade de G6PD, conforme descrito anteriormente (RECLOS et al., 2000). As amostras coletadas em papel-filtro foram picotadas em picotes únicos de 3,2 mm com picotador automatizado, sendo alojadas em uma microplaca de 96 poços. Com adição do tampão de eluição para a lise dos eritrócitos, 15 µL do eluato foi transferido para uma nova microplaca e 75 µL do reagente de trabalho foram acrescentados. Após 10min de incubação e adição dos reagentes, uma leitura em 405nm foi executada em toda a placa para mensurar a carga hemoglobínica de cada amostra. Posteriormente, com inserção do reagente colorimétrico, foi iniciada a leitura em 570 nm na placa em modo cinético ($\Delta OD/min$) para medir o NADPH produzido a cada 60 seg. As amostras foram normalizadas quanto ao seu conteúdo de hemoglobina e depois comparadas com as amostras de referência (fornecidas pelo kit comercial), sendo considerados necessários à reconvocação quando resultado da atividade de G6PD em $< 2,4U/gHb$ (em 37°C).

Os indivíduos com este valor diminuído foram contatados e reavaliados para uma nova análise, a fim de ratificar ou suspender a suspeita de depleção de rota metabólica. A entrevista com os genitores aconteceu no dia da reconvocação, com a seleção dos indivíduos, após assinatura do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido pelos 17 responsáveis legais (9 mães e 8 pais). Esta pesquisa foi aceita pelo Comitê de Ética da Universidade Federal do Piauí CAAE de número 27246419.2.0000.5214.

3. RESULTADOS E DISCUSSÃO

A dG6PD tem variável espectro clínico, traduzindo-se em drásticas consequências pela hiperbilirrubinemia, até mesmo a morte quando não identificada. No presente estudo, avaliamos o percentual de recém nascidos identificados com suspeita de dG6PD no setor de triagem metabólica neonatal da APAE em Parnaíba (PI) e variáveis em torno da patologia, entre o espectro clínico, sociofamiliar e acesso ao aconselhamento genético. Com base em nossos resultados, fornecemos dados que eram desconhecidos na região do Delta do Parnaíba sobre a dG6PD. Anteriormente já havia investigação científica sobre a doença no Estado do Piauí, mas não contemplou referida macrorregião (SOARES et al., 2013). Os indivíduos com este valor diminuído foram contatados e reavaliados para uma nova análise, a fim de ratificar ou suspender a suspeita de depleção de rota metabólica.

Entre os 46 recém nascidos (30 do sexo masculino e 16 do feminino) testados na TN do serviço da APAE em Parnaíba-PI, 11 foram identificados como possíveis portadores dG6PD e reconvocados para a realização de uma nova coleta em papel filtro para sanar dúvidas sobre possíveis interferências pré-analíticas ou alterações metabólicas temporárias. Entre eles, 9 neonatos tiveram aval dos genitores para entrar no estudo. A segunda coleta mostrou que 44,4% (4/9) das crianças submetidas ao exame continuaram com o descompasso metabólico. Os questionamentos realizados sobre os aspectos investigados no estudo podem ser vistos na Tabela 1.

Tabela 1. Características analisadas nos pacientes do teste do pezinho na APAE de Parnaíba (PI).

(continua)

INVESTIGAÇÃO	PACIENTE								
	1	2	3	4	5	6	7	8	9
SOCIODEMOGRÁFICOS									
SEXO	M	M	F	M	M	M	M	F	M
ETINIA	PARDO	PARDO	BRANCO	BRANCO	BRANCO	PARDO	PARDO	PARDO	BRANCO
CONSAGUINIDADE	NÃO	NÃO	NÃO	NÃO	NÃO	NÃO	NÃO	NÃO	NÃO
MATERNIDADE	PRIVADA	PRIVADA	PRIVADA	PRIVADA	SUS	PRIVADA	PRIVADA	PRIVADA	PRIVADA
CLÍNICOS									
PESO (g)	3.100	3.045	3.455	3.680	3.370	3.535	2.930	3.335	3.650
PARTO	C	C	C	N	C	C	C	C	C
ABORTOS ANTERIORES	NÃO	NÃO	NÃO	SIM	NÃO	NÃO	NÃO	NÃO	NÃO
GESTÃO DE RISCO	SR	SR	RISCO	SR	SR	SR	SR	SR	SR
DOENÇA GENÉTICA NA FAMÍLIA	NÃO	D.I.	D.I.	D.I.	NÃO	NÃO	NÃO	NÃO	ENDÓCRINO
CONDIÇÃO CLÍNICA QUANDO TESTADO	AS	SFEP	SFEP	AS	AS	AS	SFEP	AS	AS
LABORATORIAIS									
TRIAGEM NEONATAL	DEF	PARC	PARC	DEF	COMP	DEF	PAR	DEF	COMP
IDADE EM DIAS NA 1ª COLETA	10	9	9	18	9	14	21	9	24
IDADE EM DIAS NA 2ª COLETA	35	34	34	43	34	39	46	34	49
JEJUM EM HORAS (h)	< 1	1-2	2-4	1-2	< 1	< 1	1-2	1-2	< 1
USO DE MEDICAMENTOS (RN)	NÃO	NÃO	NÃO	NÃO	SIM	NÃO	SIM	SIM	SIM
USO DE MEDICAMENTOS (GESTÃO)	NÃO	SIM	SIM	SIM	SIM	SIM	NÃO	SIM	SIM
LEITE MATERNO	SIM	SIM	SIM	SIM	SIM	SIM	NÃO	SIM	SIM

ACONSELHAMENTO GENÉTICO									(conclusão)
ACESSO E CONHECIMENTO	NÃO	NÃO	NÃO	NÃO	NÃO	NÃO	NÃO	NÃO	NÃO
RESULTADO DA 2ª RECOLETA									
VALOR DE U/gHB (NORMAL >2.4)	2,9	1,51	2,3	1,85	3,54	3,17	2,15	4,2	3,41

Legenda: M: Masculino; F: Feminino; SUS: Sistema Único de Saúde; C: Cesárea; N: Normal; SR: Sem Risco; D.I.: Deficiência Intelectual; AS: Assintomático; SFEP: Sintomático e Fora do Episódio Agudo; DEF: Deficiente; PARC: Parcial; COMP: Completa.

3.1 Sociodemográfico

De antemão, a predominância do sexo masculino em nosso estudo, entre os reconvocados foi de 77,8% (7/9), também ratificada na literatura (FU et al., 2018; ALINA et al., 2019). Esta prevalência é justificada pela herança do gene G6PD, o qual o erro inato do metabolismo (EIM) recessivo ligado ao X afeta amplamente os homens pela hemizigosidade, enquanto as mulheres heterozigotas podem ter atividade G6PD normal, intermediária ou deficiente pela inativação aleatória do cromossomo sexual feminino (lyonização) (BOONYUEN et al., 2016; MBANEFO et al., 2017).

O predomínio da etnia autodeclarada pelos pais foi a Parda em 55,6% (5/9), seguida da Branca com 44,4% (4/9), resultado semelhante a dados encontrados na literatura brasileira por Pereira et al. (2019), ao admitir que 52% e 16% dos neonatos rastreados em sua pesquisa, tinham ascendência africana e euro descendentes, respectivamente.

Cabe frisar que o Piauí tem alta taxa de população afro ou parda (INSTITUTO BRASILEIRO DE GEOGRAFIA E ESTATÍSTICA, 2020), e, a qualificação da etnia dos neonatos foi autodeclarada pelos pais, havendo influência externa sobre essa escolha. Chor et al. (2019) em seu estudo com brasileiros demonstraram que nível educacional mais alto diminuía a chance de se autodeclarar como preto, embora tivesse uma boa parte da ancestralidade genética africana. Dos 17 genitores entrevistados, 76,5% (13/17) possuíam atividades relacionadas ao ensino superior.

Contudo, Parra et al. (2003) enfatizam os riscos de equiparar cor ou raça com ancestralidade geográfica em nosso país, devido a tríade étnica que deu origem a população brasileira.

Consanguinidade não foi observada em nenhum dos genitores. Os EIM são conhecidos pelo padrão de herança recessiva e pelo risco de transmissão a prole de casais consanguíneos (SAUDUBRAY et al., 2016), porém, a dG6PD foge dessa predominância e seu modelo de transferência genética a prole nos neonatos estudados não mostrou relação em nossa investigação.

Por último, o rastreio ao local de nascimento, foi majoritário em maternidade privada, 88,9% (8/9). Não há associação patológica quanto a isto. Em suma, o poder aquisitivo dos pais já foi descrito como mais elevado, reverbera em uma busca por serviços mais avançados de saúde pré e pós-natal aos seus filhos.

3.2 Clínicos

Todos os neonatos participantes nasceram com peso ideal preconizado de >2.500 g (WORLD HEALTH ORGANIZATION, 2014). Em nossa pesquisa a massa corpórea não mostrou relação significativa com os resultados da atividade enzimática, com variação uniforme entre RN suspeitos e normais para dG6PD na segunda coleta. A literatura nacional e internacional também reafirma estes dados, Ferreira (2014) e Biso et al. (2012) observaram possível associação deste dado clínico e não encontraram distorção nos dois grupos avaliados.

Ao averiguar o tipo de parto, houve predominância do cesárea em 88,9% (8/9). Sabe-se que o nascimento por via cirúrgica ou natural não influi sobre a enzima G6PD (INANC et al., 2005), e a predominância pelo método incisivo explica-se pelo alto número de cesáreas em maternidades particulares, tendência observada em todo mundo e já criticada pela autoridade global de saúde (WORLD HEALTH ORGANIZATION, 2018).

Somente um neonato, do sexo M com laudo indicativo para dG6PD na segunda coleta teve como resposta afirmativa pelos pais um aborto natural antecedente. O nexos entre interrupção da gravidez e a deficiência enzimática foi informado ainda na década de 1980, ao descrever que as mulheres com o referido distúrbio genético têm o dobro de chances de sofrer um aborto espontâneo (TONCHEVA & TZONEVA, 1985). Levando em conta a herança ligada ao X e o sexo do recém-nascido com alteração laboratorial, levanta-se a suspeita sobre possível correlação nesta família em particular. Sobre o processo de gestação de risco explanada por uma mãe, a mesma expôs um quadro Hipertensão Induzida pela Gravidez e Descolamento Placentário Prematuro, não existindo associação entre a mutação polimórfica e o relato cardíaco.

Outro ponto discutido na entrevista dirigiu-se à investigação de doenças genéticas pré-existentes na família, os quais 44,4% (4/9) dos infantes tiveram genitores que asseveraram a presença, contudo, negaram conhecimento de dG6PD em meio aos familiares. Entre as respostas, a deficiência intelectual foi mencionada em 3 ocasiões, frente ao hipertireoidismo, citado 1 vez. De fato, a ineficiência enzimática de G6PD pode reverberar em danos neurológicos (SGRO et al., 2006), mas, nenhum genitor relatou quaisquer sinais, sintomas ou referência à kernicterus, desacerto da bilirrubina capaz de tal crise clínica.

Cabe discutir ainda a errônea comunicação de atrelar o “retardo mental”, termo utilizado pelos progenitores, como uma doença pré-existente na família. É comum em entrevistas sobre patologias genéticas, o relato de um ou mais membros familiares com déficit cognitivo (BATTAGLIA et al., 2013), porém, Melo et al. (2018) descrevem que a investigação de uma

situação de deficiência intelectual compreende a busca da etiologia de uma doença genética rara. Isto posto, cabe entender que o atraso do intelecto é uma manifestação, e não uma patologia.

Ainda sobre o descompasso metabólico da bilirrubina, entre os pacientes perseverantes com resultado alterado no TP na segunda coleta (4/9), três (2 do sexo masculino e 1 do feminino) estavam com icterícia facial e ocular. Embora a icterícia seja normal em neonatos, Nkhoma et al. (2009) asseveram que bebês com deficiência de G6PD têm duas vezes mais probabilidade de desenvolver icterícia neonatal do que a população em geral.

3.3 Laboratoriais

Correspondente a variedade fenotípica e incidência da dG6PD, o diagnóstico laboratorial faz necessário na ratificação da eritroenzimopatia quanto para o diagnóstico de outras patologias com sinais clínicos e sintomas semelhantes (MBANEFO et al., 2017).

Para qualificar o status da TN preconizada pelo SUS, avaliamos se os neonatos foram submetidos aos exames: Teste do Pezinho, Teste do Olhinho, Teste da Orelhinha e do Coraçãozinho. Foram consideradas deficientes quando realizado apenas 1 destes 4 exames, parcial quando 2-3 destes e completa, ao ter todos alcançados. Evidenciando a data da coleta dos pacientes no TP por volta dos 15 dias de nascido e a garantia de realizar todos estes exames de forma gratuita ainda na maternidade na primeira semana de vida (BRASIL, 2018), o déficit de 44,4% (4/9) alerta para um desconhecimento dos genitores sobre os direitos e procedimentos que seus descendentes têm na maternidade.

Considerando o período ideal de extração do material biológico para o TP (SAUDUBRAY et al., 2016), nenhum neonato teve sua primeira coleta entre os 7 dias de vida, ficando evidente a totalização em 100% (9/9) fora da recomendação também quando reconvocados. Não é relatado interferência laboratorial para dG6PD quanto aos dias de vida após a data preconizada, porém, é destacado por Ferreira (2014) a suscetibilidade de erros na dosagem de G6PD pelo acondicionando, transporte e temperatura quando inadequados. Pondera-se que as amostras aguardam até uma semana para serem enviadas pelos Correios ao laboratório em Salvador (BA), além de sofrer variação de circunstâncias até o destino final, portanto, não há como firmar se as alterações são oriundas in vivo ou do meio externo.

Após a obtenção de novas amostras coletadas por papel filtro, a reconvocação revelou a permanência de valores de abaixo da indicado como normal pelo kit ($< 2,4$ UL/gHb) em 44,4% (4/9) das crianças. Diante deste resultado, a investigação sobre o jejum mostrou que

88,9% (8/9) estavam sem ingestão alimentar abaixo de 2h, e, não há ressalvas na bula do teste sobre este tipo de interferência (NEOLISA® G6PD, 2018), assim como, sobre os medicamentos administrados para gases e cólicas e vitamina D relatados por 33,3% (3/9) dos pais no momento da entrevista.

Previamente, durante a gestação, as mães reportaram o emprego de fármacos antibiótico (1) Cefalexina, anti-hipertensivo (1) Metildopa, insuficiência ovariana (1) Progesterona, analgésico (1) Paracetamol e suplementos vitamínicos (3), totalizando 77,8% (7/9). Sobre as 4 primeiras drogas, não há restrição clínica ou comprovação de intercessão laboratorial para o risco de desencadear hemólise (LUZZATTO et al., 2016), logo, não existe relação entre as drogas ingeridas e o resultado alterado dos exames. A princípio, o ácido ascórbico (vitamina C) e análogos de vitamina K são associados a hemólise substancial em pacientes com dG6PD (YOUNGSTER et al., 2010), porém, os aditivos vitamínicos alegados não foram detalhados sobre a composição pelos genitores, inibindo uma possível explicação encontrada. Uma insipiência desses componentes futuramente traduz-se em pacientes fortes candidatos a apresentarem algum espectro clínico futuro, se confirmados como portadores do distúrbio.

A maior parte dos neonatos estava sob aleitamento materno, 88,9 (8/9), enquanto 11,1% (1/9) estava ingerindo fórmula nutricional infantil como única forma de alimentação. Quando observado os resultados dos 4 RN que mantiveram resultados suspeitos para dG6PD, 3 deles estavam exclusivamente na amamentação e 1 sob leite artificial, demonstrando que a alimentação não-natural não interferiu sob os resultados. Contudo, as mães que estavam oferecendo leite materno não souberam responder se ingeriram alguma substância “gatilho” que possam desencadear um quadro de dG6PD.

É necessário frisar que a metodologia de análise do sangue seco no teste do pezinho é usada como *screening*, sendo assim, não tem valor de diagnóstico final, apenas presuntivo. Os 5 neonatos com resultados acima de 2,4 U/gHb tiveram descartada a suspeita de dG6PD, enquanto os 4 perseverantes necessitavam de análise confirmatória com colheita de sangue total em tubos contendo etilenodiamino tetra- acético (EDTA) e análise em até 24h após punção venosa (HE et al., 2020). A distância a qual a instituição de coleta tem do centro laboratorial, não permite que seja realizado esta elucidação final, assim, estes pacientes ainda não podem ter um diagnóstico fechado. Por avaliar apenas bioquimicamente, os heterozigotos não são detectados no teste, em contrapartida, podem sofrer com a limitação hemolítica, por isso, o teste por ser de baixo custo torna-se primordial para monitorar RN ictericos.

3.4 Aconselhamento Genético

As doenças raras são um grupo altamente heterogêneo de condições caracterizado por uma prevalência menor de 1 caso por 2.000 habitantes, resultantes de alterações genéticas em quase 80% dos casos (EURORDIS, 2020). Por conseguinte, os profissionais de genética estão implicados em seu diagnóstico, acompanhamento e gerenciamento.

O AG é fundamental para ajudar as pessoas a compreender e a adaptar-se às implicações médicas, psicológicas e familiares das contribuições genéticas para a doença (UHLMANN et al., 2009). Todos os pais alinham-se na resposta sobre desconhecimento e acesso ao AG. Mesmo com 4 neonatos persistindo no descompasso metabólico, é preciso atentar-se primeiro sobre a legislação vigente no Brasil sobre oferta gratuita a este serviço e o Plano Nacional de Triagem Neonatal (PNTN).

Este último, instituído em 06 de junho de 2001 pela Portaria Nº 822, declara: “tem por objetivo o desenvolvimento de ações de triagem neonatal em fase pré- sintomática, acompanhamento e tratamento das doenças congênitas detectadas inseridas no Programa” (BRASIL, 2001). Por sua vez, a Portaria Nº 981, de 21 de maio de 2014, discorre sobre as Diretrizes para Atenção Integral às Pessoas com Doenças Raras no âmbito do Sistema Único de Saúde (SUS). Ambas não contemplam os defeitos enzimáticos da Glicose-6-fostato desidrogenase (CID-10 D55) (BRASIL, 2014).

Assim sendo, os neonatos com alteração para a atividade de G6PD não têm amparo público para os desdobramentos deste distúrbio genético. Mesmo com o TP analisando as 6 doenças cobertas pelo PNTN, além de outras, a APAE de Parnaíba (PI) apenas oferta o exame ao público de maneira privada, isentando-se legalmente pelo acompanhamento de qualquer doença detectada pelo teste comercializado na instituição. A oferta de TN só é efetiva quando possibilitado aos pacientes identificados acesso à unidade de saúde e se for mantido adequado aconselhamento genético às suas famílias (MILNE, 1990).

Verma et al. (2020) firmam que disponibilidade inadequada de instalações de diagnósticos e AG é um dos principais fatores contribuintes na prevalência de EIM. Cidades afastadas dos centros de referências de saúde, como é caso de Parnaíba (PI), fazem parte dessa realidade, com ausência no município de Conselheiro Genético ou profissional com enfoque na área.

4. Conclusão

As implicações de nosso estudo para a saúde pública são significativas, lançando luz sobre a dG6PD em Parnaíba (PI). O TP é importante para rastreamento de patologias graves, contudo, é imperativo uma elucidação aos genitores sobre os distúrbios, o protocolo da triagem neonatal estabelecido pelo MS, a possibilidade de falso-positivo, a compreensão do conceito de deficiência intelectual e da importância do AG, assim como, inclusão da doença na lista de cobertas pela atenção a doenças raras em nosso país.

Deve-se notar, é claro, que a prevalência da dG6PD, o simples diagnóstico laboratorial, a oportunidade para explicar o risco de recorrência, o padrão de herança conhecido e fácil abordagem de prevenção frequentemente eficaz fazem desta doença um campo ideal para adicioná-la no PNTN.

5. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- ALINA, M.F. et al. Genotyping of malaysian G6PD-deficient neonates by reverse dot blot flow-through hybridisation. *Journal of Human Genetics*, v. 65, n.1, p. 263, 2020.
- BATTAGLIA, A. et al. Confirmation of chromosomal microarray as a first-tier clinical diagnostic test for individuals with developmental delay, intellectual disability, autism spectrum disorders and dysmorphic features. *European Journal of Paediatric Neurology*, v. 17, n.1, p. 589, 2013.
- BISOL, S. et al. Glucose-6-phosphate dehydrogenase screening of babies born in a tertiary care hospital in West Bengal. *Indian Journal of Public Health*, v. 56, n.1, p. 146, 2012.
- BOONYUEN, U. et al. Detailed functional analysis of two clinical glucose-6-phosphate dehydrogenase (G6PD) variants, G6PDViangchan and G6PDViangchan+ Mahidol: Decreased stability and catalytic efficiency contribute to the clinical phenotype. *Molecular Genetics and Metabolism*, v. 118, n.1, p. 84, 2016.
- BRASIL. Ministério da Saúde. Viva Mais SUS: Triagem neonatal é responsabilidade. Disponível em: https://portalarquivos.saude.gov.br/campanhas/vivamaissus/triagemneonatal_interna.html#topicos. Acesso em: 16 nov. 2020. 2018.
- _____. Ministério da Saúde. Gabinete do Ministro. Portaria nº 822, de 06 de junho de 2001. Estabelece a obrigatoriedade de que os hospitais e demais estabelecimentos de atenção à saúde de gestantes, públicos e particulares, procedam a exames visando o diagnóstico e terapêutica de anormalidades no metabolismo do recém-nascido, bem como prestar orientação aos pais. *Diário Oficial da União, Brasília, DF*, 06 jun. 2001.
- _____. Gabinete do Ministro. Portaria nº 981, de 21 de maio de 2014. Altera, acresce e revoga dispositivos da Portaria nº 199/GM/MS, de 30 de janeiro de 2014, que institui a Política Nacional de Atenção Integral às Pessoas com Doenças Raras, aprova as Diretrizes para Atenção Integral às Pessoas com Doenças Raras no âmbito do Sistema Único de Saúde (SUS) e institui incentivos financeiros de custeio. *Diário Oficial da União, Brasília, DF*, 21 maio 2014.
- CAPPELLINI, M. & FIORELLI, G. Glucose-6-phosphate dehydrogenase deficiency. *The Lancet*, v. 371, n.1, p. 64, 2008.
- CHOR, D. et al. Context-dependence of race self-classification: Results from a highly mixed and unequal middle-income country. *Plos One*, v. 14, n.1, p. 1, 2019.
- CUNNINGHAM, A.D. et al. Glucose-6-phosphate dehydrogenase deficiency and the need for a novel treatment to prevent kernicterus. *Clinics In Perinatology, Stanford*, v. 43, n.2, p. 341, 2016.
- EURORDIS. Rare Disease Europe. Disponível em: <https://www.eurordis.org/>. Acesso em: 16 de novembro de 2020.
- FERREIRA, M. F. C. Triagem neonatal de deficiência de glicose-6-fosfato desidrogenase e prevalência das mutações G2024 (G6PD A-) e C563T (G6PD Mediterrâneo) em Mato Grosso/Brasil, p. 83, 2014. Tese (Doutorado em Pediatria) - Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, 2014.
- FU, C. et al. Newborn screening of glucose-6-phosphate dehydrogenase deficiency in Guangxi, China: determination of optimal cutoff value to identify heterozygous female neonates. *Scientific Reports*, v. 8, n.1, p. 1, 2018.
- HE, Y., et al. Glucose-6-phosphate dehydrogenase deficiency in the Han Chinese population: molecular characterization and genotype-phenotype association throughout an activity distribution. *Scientific Reports*, v. 10, n.1, p. 1710610, 2020.
- INANC, F. et al. Relationship between oxidative stress in cord blood and route of delivery. *Fetal Diagnosis and Therapy*, v. 20, n.1, p. 450, 2005.

INSTITUTO BRASILEIRO DE GEOGRAFIA E ESTATÍSTICA. IBGE: Pesquisa Nacional por Amostra de Domicílios Contínua Trimestral. Disponível em: <https://sidra.ibge.gov.br/tabela/6403#resultado>. Acesso em: 16 nov. 2020.

LUZZATTO, L. et al. Glucose-6-phosphate dehydrogenase deficiency. *Hematology/Oncology Clinics of North America*, v. 30, n.1, p. 373, 2016.

MBANEFO, E.C. et al. Association of glucose-6-phosphate dehydrogenase deficiency and malaria: a systematic review and meta-analysis. *Scientific Reports*, v. 7, .1, p. 45963, 2017.

MELO, D.G. et al. Investigação etiológica nas situações de deficiência intelectual ou atraso global do desenvolvimento. *Saúde e Desenvolvimento Humano*, v. 6, p. 73, 2018.

MILNE, R.I. Assessment of care of children with sickle cell disease: implications for neonatal screening programmes. *British Medical Journal*, v. 300, n.1, p. 371, 1990.

NEOLISA® G6PD: kit. Responsável técnico Maria S. A. Sampaio. São José dos Campos: Intercientífica. Bula de reagent, 2018.

NKHOMA, E.T. et al. The global prevalence of glucose-6- phosphate dehydrogenase deficiency: a systematic review and meta-analysis. *Blood Cells Molecular Disease*, v. 42, p. 267, 2009.

ORPHANET. Orphanet: O portal sobre doenças raras e medicamentos órfãos. Disponível em: <https://www.orpha.net/consor/cgi-bin/index.php>. Acesso em: 16 de novembro de 2020.

PARRA, F.C. et al. Color and genomic ancestry in Brazilians. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, v. 100, p. 177, 2003.

PEREIRA, L.L.M.D. et al. Prevalence of G6PD deficiency and molecular characterization of G202A, A376G and C563T polymorphisms in newborns in Southeastern Brazil. *Einstein*, v. 17, n.1, 2019.

RECLOS, G.J. et al. Glucose-6-phosphate dehydrogenase deficiency neonatal screening: preliminary evidence that a high percentage of partially deficient female neonates are missed during routine screening. *Journal of Medical Screening*, v. 7, n.2, p. 46, 2000.

SAUDUBRAY, J.M. et al. *Journal Inborn Metabolic Diseases: Diagnosis and Treatment*. Berlin, Heidelberg: Springer, v.6, n.1, 2016.

SGRO, M. et al. Incidence and causes of severe neonatal hyperbilirubinemia in Canada. *Canadian Medical Association Journal*, v. 175, n.1, p.587, 2006.

SOARES, L.F. et al. Atividade de glicose-6-fosfato desidrogenase (G6PD) em membros de povos de terreiros de umbanda na cidade de Teresina, Piauí. *Journal of Basic and Applied Pharmaceutical Sciences*, v. 34, n.1, p. 363, 2013.

TONCHEVA, D. & TZONEVA, M. Prenatal selection and fetal development disturbances occurring in carriers of G6PD deficiency. *Human Genetics*, v. 69, n.1, p. 88, 1985.

UHLMANN, W.R. et al. *A Guide to Genetic Counseling*. Hoboken, John Wiley & Sons, n.2, v.1, 2011.

VERMA, J. et al. Newborn screening for congenital hypothyroidism, congenital adrenal hyperplasia, and glucose-6-phosphate dehydrogenase deficiency for improving health care in India. *Journal of Pediatric Intensive Care*, v. 9, n.1, p. 40, 2020.

YOUNGSTER, I. et al. Medications and glucose-6-phosphate dehydrogenase deficiency: an evidence- based review. *Drug Safety*, v. 33, n.1, p. 713, 2010.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. *WHA Global Nutrition Targets 2025: Low Birth Weight Policy Brief*. W.H.O Publication, p. 1–8, 2014.

_____. Intrapartum care for a positive childbirth experience WHO recommendations. Geneva. Disponível em: <http://febrasgo.mccann.health/childbirth_experience_2018.pdf>. Acesso em: 16 nov. 2020.

APÊNDICE A – TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO (TCLE)

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

Prezado(a) Senhor (a)

Você está sendo convidado(a) a participar como voluntário(a) de uma pesquisa denominada Estudo da prevalência e caracterização de Distúrbios Genéticos em uma Associação de Pais e Amigos dos Excepcionais (APAE) na cidade de Parnaíba - Piauí. Esta pesquisa está sob a responsabilidade da pesquisadora Profa. Dra. Renata Canalle e tem como objetivos investigar, verificar e analisar a prevalência de distúrbios genéticos na cidade Parnaíba- PI, caracterizando-os e fazendo possíveis correlações dos casos levantados com os fatores genéticos e ambientais envolvidos com esses defeitos no período de 2011 a 2016, verificar o acesso ao aconselhamento genético desses pacientes, e gerar informações que possam basear uma política pública, para um melhor prognóstico e atendimento dos pacientes diagnosticados, e para prevenção. Esta pesquisa tem por finalidade gerar informações pioneiras na identificação, quantificação e impacto na vida dos pacientes, famílias, sociedade e Instituição parceira do projeto. Em vista disto, será possível adotar medidas e políticas públicas integradas à manutenção da saúde bem como ações com estruturas sociais e institucionais promovidas pelo Estado para o bem estar dos afetados por doenças raras. Periodicamente, os resultados serão divulgados à comunidade científica por intermédio de eventos relacionados à área, como congressos, publicações bem como feedback à instituição parceira com relatórios para um melhor gerenciamento desses dados assim como oferta de tratamento e/ou acolhimento aos atendidos. Neste sentido, solicitamos sua colaboração mediante a assinatura desse termo. Este documento, chamado Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE), visa assegurar seus direitos como participante. Após seu consentimento, assine todas as páginas e ao final desse documento que está em duas vias. O mesmo, também será assinado pelo pesquisador em todas as páginas, ficando uma via com você participante da pesquisa e outra com o pesquisador. Por favor, leia com atenção e calma, aproveite para esclarecer todas as suas dúvidas. Se houver perguntas antes ou mesmo depois de indicar sua concordância, você poderá esclarecê-las com a pesquisadora responsável pela pesquisa Renata Canalle através do seguinte telefone (86) 99939-7757. Se mesmo assim, as dúvidas ainda persistirem você pode entrar em contato com o Comitê de Ética em Pesquisa da-UFPI, que acompanha e analisa as pesquisas científicas que envolvem seres humanos, no Campus Universitário Ministro Petrônio Portella, Bairro Ininga, Teresina -PI, telefone (86) 3237-2332, e-mail: cep.ufpi@ufpi.br; no horário de atendimento ao público, segunda a sexta, manhã: 08h00 às 12h00 e a tarde: 14h00 às 18h00. Se preferir, pode levar este Termo para casa e consultar seus familiares ou outras pessoas antes de decidir participar. Esclarecemos mais uma vez que sua participação é voluntária, caso decida não participar ou retirar seu consentimento a qualquer momento da pesquisa, não haverá nenhum tipo de penalização ou prejuízo e o (os) pesquisador estará a sua disposição para qualquer esclarecimento.

A pesquisa tem como justificativa levantamento de dados sobre a prevalência de Doenças Genéticas, acessibilidade ao diagnóstico pelos indivíduos afetados e aconselhamento genético, e para sua realização serão utilizados os seguintes procedimentos para a coleta de dados, formulário elaborado pela pesquisadora que será preenchido com base nas informações contidas no banco de dados da Associação APAE, localizada na Rua Afonso Pena, 1024, Pindorama, Parnaíba-Piauí, já coletados pela mesma no período de 2011 a 2016, bem como aplicação de questionários/entrevistas aos pais ou responsáveis dos pacientes com alguma doença genética.

Esclareço que esta pesquisa acarreta os seguintes riscos mínimos: acesso aos dados dos pacientes com doença genética e genitores do banco de dados da Instituição APAE, bem como questionamentos e entrevistas com pais ou responsáveis dos pacientes, porém os mesmos serão contornados por meio da coleta apenas do que consentirem responder e pela garantia dos direitos de privacidade dos participantes da pesquisa, sendo os pacientes ou entrevistados tratados por códigos para garantir a privacidade, e a não utilização das informações em prejuízo das pessoas, inclusive em termos de autoestima, prestígio econômico e/ou financeiro, respeitar sempre os valores culturais, sociais,

morais, religiosos e éticos assim como assegurar aos sujeitos da pesquisa as condições de acompanhamento, tratamento ou de orientação, além do encaminhamento dos pacientes, quando necessário, para o serviço de saúde especializado. Os resultados obtidos nesta pesquisa serão utilizados para fins acadêmico-científicos (divulgação em revistas e em eventos científicos) e os pesquisadores se comprometem a manter o sigilo e identidade anônima, como estabelecem as Resoluções do Conselho Nacional de Saúde no. 466/2012 e 510/2016 e a Norma Operacional 01 de 2013 do Conselho Nacional de Saúde, que tratam de normas regulamentadoras de pesquisas que envolvem seres humanos. E você terá livre acesso as todas as informações e esclarecimentos adicionais sobre o estudo, bem como lhe é garantido acesso a seus resultados. Esclareço ainda que você não terá nenhum custo com a pesquisa, e caso haja por qualquer motivo, asseguramos que você será devidamente ressarcido. Não haverá nenhum tipo de pagamento por sua participação, ela é voluntária. Caso ocorra algum dano comprovadamente decorrente de sua participação neste estudo você poderá ser indenizado conforme determina a Resolução 466/12 do Conselho Nacional de Saúde, bem como lhe será garantido a assistência integral.

Após os devidos esclarecimentos e estando ciente de acordo com os que me foi exposto,

Eu _____ declaro que aceito participar desta pesquisa, dando pleno consentimento para uso das informações por mim prestadas. Para tanto, assino este consentimento em duas vias, rubrico todas as páginas e fico com a posse de uma delas.

Preencher quando necessário

- () Autorizo a captação de imagem e voz por meio de gravação, filmagem e/ou fotos;
- () Não autorizo a captação de imagem e voz por meio de gravação e/ou filmagem.
- () Autorizo apenas a captação de voz por meio da gravação;

Local e data: _____

Assinatura do Participante

Assinatura do Pesquisador Responsável
Renata Canalle

APÊNDICE B – QUESTIONÁRIO

QUESTIONÁRIO – “Estudo da prevalência e caracterização de Distúrbios Genéticos em uma Associação de Pais e Amigos dos Excepcionais (APAE) na cidade de Parnaíba – Piauí”



Paciente/código															
Data de nascimento __/__/____										Idade quando coletado					
ETNIA		Branca		Negra		Parda		INDÍGENA		AMARELA	SEXO	MASC.		FEM.	
DADOS DO PACIENTE	NÍVEL EDUCACIONAL				SITUAÇÃO PROFISSIONAL				ANTECEDENTES FAMILIARES						
	SEM ESCOLARIDADE				EMPREGADO				CONSANGUINIDADES ENTRE OS GENITORES						
	FUNDAMENTAL INCOMPLETO				DESEMPREGADO				SIM		SE SIM, QUAL?				
	FUNDAMENTAL COMPLETO				APOSENTADO				NÃO						
	MÉDIO INCOMPLETO				ESTUDANTE				DOENÇA NA FAMÍLIA						
	MÉDIO COMPLETO				ABORTOS RECORRENTES PELA MÃE				SIM		NÃO		ESPECIFIQUE		
	SUPERIOR INCOMPLETO				SIM				GENITORES ACIMA DE 30 ANOS						
	SUPERIOR COMPLETO				NÃO				MÃE		PAI		NÃO		ESPECIFIQUE
DADOS SOBRE A GESTAÇÃO	SITUAÇÃO DE RISCO NA GRAVIDEZ				DURANTE A GRAVIDEZ, TEVE O USO DE:										
	SIM		NÃO		MEDICAMENTOS		CIGARRO		ÁLCOOL		ESTRESSE		OUTRO		
	ESPECIFIQUE				ESPECIFIQUE										
	NASCIMENTO				OCORRÊNCIA DE INFECÇÕES VIRAIS, BACTERIANAS E PARASITÁRIAS										
DIAGNÓSTICO	QUANDO OCORREU O DIAGNÓSTICO CLÍNICO														
	GRAVIDEZ		ESPECIFIQUE												
	PÓS-PARTO														
	FOI REALIZADO O DIAGNÓSTICO CLÍNICO														
	SIM		ESPECIFIQUE												
	NÃO														
	FOI FEITO O DIAGNÓSTICO POR EXAME GENÉTICO														
	SIM		ESPECIFIQUE												
ACONSELHAMENTO GENÉTICO	CONHECE O ACONSELHAMENTO GENÉTICO														
	SIM														
	NÃO														
	ACESSO AO ACONSELHAMENTO GENÉTICO														
SIM				SE SIM		PÚBLICO									
NÃO						PRIVADO									

Se sim, especifique a importância da consulta na sua vivência:

Informações fornecidas por:

Data: __/__/____

ANEXO A – CARTA DE APROVAÇÃO DO COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA COM SERES HUMANOSA



UFPI - UNIVERSIDADE
FEDERAL DO PIAUÍ - CAMPUS
MINISTRO PETRÔNIO



PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: ESTUDO DA PREVALÊNCIA E CARACTERIZAÇÃO DE DISTÚRBIOS GENÉTICOS EM UMA ASSOCIAÇÃO DE PAIS E AMIGOS DOS EXCEPCIONAIS (APAE) NA CIDADE DE PARNAÍBA, PIAUÍ.

Pesquisador: Renata Canalle

Área Temática: Genética Humana:

(Trata-se de pesquisa envolvendo Genética Humana que não necessita de análise ética por parte da CONEP;);

Versão: 2

CAAE: 27246419.2.0000.5214

Instituição Proponente: Universidade Federal do Piauí - UFPI

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 3.993.895

Apresentação do Projeto:

A pesquisa será desenvolvida pela pesquisadora principal Profa. Dra Renata Canalle e pelo pesquisador assistente Prof. Dr. Fábio José Nascimento Motta.

O reconhecimento do que se designa por doenças genéticas raras ou órfãs como um problema de saúde global vem ganhando espaço de discussão, cada vez maior, no Brasil e no mundo. Elas afetam cerca de 8% da população mundial e, no Brasil, estima-se que 13 milhões de pessoas são acometidas. Calcula-se que existam entre 6 e 8 mil doenças raras no mundo e, para 95% delas, não há tratamento específico até o momento. As doenças raras de causa genética se classificam em três categorias principais: cromossômicas, monogênicas e multifatoriais. Para o atendimento e tratamento das doenças genéticas é de suma importância a identificação e o diagnóstico, um grande desafio para o Brasil, em especial para a região Nordeste, visto a escassez de indicadores epidemiológicos nacionais sobre doenças raras que subsidiassem a determinação de sua situação real, bem como pela necessidade de que fossem estabelecidas ações e políticas destinadas à atenção às pessoas com doenças raras. Famílias pouco tem acesso ou até mesmo desconhecem as formas de diagnósticos, coberturas pelo SUS, faltam condições financeiras para locomoção e acesso ao diagnóstico, além das condições emocionais. Até o momento, não temos conhecimento de estudos epidemiológicos ou dados da prevalência e perfil das doenças genéticas raras no

Endereço: Campus Universitário Ministro Petrônio Portella.

Bairro: Ininga

CEP: 64.049-550

UF: PI

Município: TERESINA

Telefone: (86)3237-2332

Fax: (86)3237-2332

E-mail: cep.ufpi@ufpi.edu.br



UFPI - UNIVERSIDADE
FEDERAL DO PIAUÍ - CAMPUS
MINISTRO PETRÔNIO



Continuação do Parecer: 3.993.895

Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_DO_PROJETO_1490205.pdf	18/03/2020 09:31:33		Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TCLEapaeModificado.pdf	18/03/2020 09:29:53	Renata Canalle	Aceito
Orçamento	OrcamentoAPAE.pdf	20/12/2019 10:24:23	Renata Canalle	Aceito
Outros	CurriculoLattesF.pdf	20/12/2019 10:23:59	Renata Canalle	Aceito
Outros	CurriculoLattesR.pdf	20/12/2019 10:23:23	Renata Canalle	Aceito
Outros	FormularioAPAE.pdf	20/12/2019 09:49:58	Renata Canalle	Aceito
Outros	TCUDapae.pdf	20/12/2019 09:49:10	Renata Canalle	Aceito
Outros	QuestionarioAPAE.pdf	20/12/2019 09:48:17	Renata Canalle	Aceito
Outros	TermodeConfidencialidadeAPAE.pdf	20/12/2019 09:47:11	Renata Canalle	Aceito
Outros	CartaDeEncaminhamentoApae.pdf	20/12/2019 09:45:34	Renata Canalle	Aceito
Declaração de Pesquisadores	DeclaracaopesquisadoresAPAE.pdf	20/12/2019 09:43:41	Renata Canalle	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	ProjetodePesquisaApae.pdf	20/12/2019 09:43:20	Renata Canalle	Aceito
Cronograma	Cronograma.pdf	17/12/2019 17:39:59	Renata Canalle	Aceito
Folha de Rosto	FolhaderosroAPAE.pdf	17/12/2019 17:38:47	Renata Canalle	Aceito
Declaração de Instituição e Infraestrutura	AutorizacaoInstitucionalAPAE.pdf	13/12/2019 17:01:45	Renata Canalle	Aceito

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita apreciação da CONEP:

Não

Endereço: Campus Universitário Ministro Petrônio Portella.

Bairro: Ininga

CEP: 64.049-550

UF: PI

Município: TERESINA

Telefone: (86)3237-2332

Fax: (86)3237-2332

E-mail: cep.ufpi@ufpi.edu.br

ANEXO B – CONDIÇÃO PARA SUBMISSÃO NA REVISTA E AUTORES

O texto passa por formatação e diagramação antes da publicação final, o que altera o formato da publicação final. Ao submeter o trabalho para avaliação, os autores são obrigados a verificar e concordar com termos descritos abaixo. A redação do capítulo deve seguir a seguir ordem e formatação:

- Os arquivos obrigatoriamente devem estar para submissão em formato Microsoft Word, folha tamanho A4.
- O trabalho apresentado para avaliação preliminar deve possuir resumo contendo no máximo 500 palavras em um dos três idiomas: Português, Inglês ou Espanhol.
- O resumo não deve conter identificação de quaisquer um dos autores.

TÍTULO:

Tamanho 18, fonte Times New Roman, com no máximo 100 caracteres contando com os espaços em um dos três idiomas: Português, Inglês ou Espanhol.

AUTORIA E FILIAÇÃO:

Não há limite de autores. Cite os nomes completos dos autores seguidos do número sobrescrito referente a filiação dos mesmos. Na filiação, cite a formação acadêmica, local de estudo ou trabalho informando a cidade e estado.

PALAVRAS-CHAVE: Adicione até 3 palavras-chave, com a primeira letra maiúscula, em itálico, separando-as por ponto e vírgula (;)

REDAÇÃO DO CAPÍTULO: O capítulo deve possuir entre 5-15 páginas, contando com as referências bibliográficas.

Os tópicos principais (ex. introdução, método e conclusão) devem estar sem recuo, em caixa alta, negrito, Times New Roman, tamanho 12. O restante do texto em tamanho 12, sem negrito com margens de 2 cm.

Os parágrafos devem estar alinhados em 1,27 cm.

Objetivo do estudo precisa constar no último parágrafo da introdução.

Métodos devem ser descritos e referenciados em detalhes suficientes para que outros pesquisadores possam repetir o trabalho.

Resultados e a Discussão devem estar na mesma seção.

Subtítulos devem ser alinhados em 1,27 cm, negrito e mesma cor do tópico principal.

Todas as formas gráficas (figuras, quadros, gráficos e tabela) devem possuir boa resolução, serem devidamente citadas no texto antes do seu aparecimento e a fonte informada quando necessário.

As tabelas e quadros precisam estar em formato editável e respeitar o modelo fornecido.

As imagens, figuras e outras fontes ilustrativas obrigatoriamente precisam estar em formato JPEG ou PNG com boa resolução (recomendado 300dpi).

As legendas das figuras devem aparecer no canto inferior direito com tamanho 10 no mesmo estilo do restante do texto.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS: As referências devem ser alinhadas em ordem alfabética, tamanho 10, sem recuo, justificado seguindo os modelos abaixo. Todas precisam estar citadas adequadamente no texto. As citações no texto seguem o modelo nominal. O modelo das referências é descrito abaixo:

AMESTOY, S.C. *et al.* Paralelo entre educação permanente em saúde e administração complexa. Revista Gaúcha de Enfermagem, v. 31, p. 383, 2010.

ARAÚJO, L.U.A. *et. al.* Avaliação da qualidade da atenção primária à saúde sob a perspectiva do idoso. Ciência & Saúde Coletiva, v. 19, p. 3521, 2014.

ARAÚJO, P.T.B. & UCHÔA, S.A.C. Avaliação da qualidade da prescrição de medicamentos de um hospital de ensino. Ciência & Saúde Coletiva, v. 16, p. 1107, 2011.

BONATO, V.L. Gestão de qualidade em saúde: melhorando assistência ao cliente. O Mundo da Saúde, v. 35, p. 319, 2011.

BRASIL. Lei nº 10.741, de 1 de outubro de 2003. Dispõe sobre o Estatuto do Idoso e dá outras providências. Brasília DF., out., 2003.
Disponível em: http://www.planalto.gov.br/ccivil_03/leis/2003/110.741.htm. Acesso em: 25 out. 2019.

PARA AS DEMAIS REFERÊNCIAS SIGA OS MODELOS ABAIXO:

Livros

Tollesfsboll TO, editor. Biological aging. Methods and protocols. New Jersey: Humana Press; 2007.

Capítulo de livros

Lui I, Keefe DL. Nuclear transfer methods to study aging. In: Tollesfsboll TO, editor. Biological aging. Methods and protocols. New Jersey: Humana Press; 2007. p.191-207.

Trabalhos apresentados em congressos

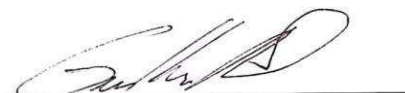
Salvalaggio PR, Coelho MP, Hidalgo R, Afonso RC, Ferraz-Neto BH. Keep your eyes on the enzymes. Grading early allograft dysfunction in liver transplantation. Liver Transpl. 2011;17(6):S294-S294. [Apresentado no Simpósio Regional de Saúde; 2011 Jun 22-25; Brasília, BR].

Teses

Silva RP. Aspectos genético-moleculares do sono e da privação de sono em humanos e roedores [tese]. São Paulo: Universidade Federal de São Paulo; 2013.

Sites

TYBEL, D. 6 tipos de citação mais comuns em TCC. Guia da Monografia, 2017. Disponível em: <<http://guiadamonografia.com.br/tipos-citacao/>>. Acesso em: 05 abr. 2017.


Dr. Guilherme Barroso L. de Freitas

Diretor Científico do Instituto de Ensino Pasteur
Editor Chefe da Editora Pasteur