

UNIVERSIDADE DE BRASÍLIA

Faculdade de Ceilândia - FCE

Programa de Pós Graduação em Ciências e Tecnologias em Saúde/PPGCTS

**TRIAGEM NEONATAL E MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS DA DEFICIÊNCIA DE
GLICOSE 6 FOSFATO DESIDROGENASE EM CRIANÇAS ATENDIDAS EM
HOSPITAL PÚBLICO DO DISTRITO FEDERAL**

Débora Cristina de Faria

BRASÍLIA/ DF
2016

DÉBORA CRISTINA DE FARIA

**TRIAGEM NEONATAL E MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS DA DEFICIÊNCIA DE
GLICOSE 6 FOSFATO DESIDROGENASE EM CRIANÇAS ATENDIDAS EM
HOSPITAL PÚBLICO DO DISTRITO FEDERAL**

Dissertação de Mestrado apresentada como requisito parcial
para a obtenção do Título de Mestre em Ciências e
Tecnologias em Saúde

Área de Concentração: Promoção, Prevenção e Intervenção
em Saúde.

Linha de Investigação: Saúde, Educação, Ambiente e
Trabalho.

Orientadora: Prof^ª Dr^ª Diana Lúcia Moura Pinho

BRASÍLIA/ DF
2016

Ficha catalográfica elaborada automaticamente, com os dados fornecidos pelo(a) autor(a)

FF224t Faria, Débora Cristina de

Triagem Neonatal e Manifestações Clínicas da Deficiência de Glicose 6 Fosfato Desidrogenase em Crianças Atendidas em Hospital Público do Distrito Federal / Débora Cristina de Faria; orientador Diana Lúcia MouraPinho.-- Brasília, 2016.

93p.

Dissertação (Mestrado- Mestrado em Ciências e Tecnologias em Saúde) -- Universidade de Brasília, 2016.

1. Triagem Neonatal. 2. Manifestações Clínicas.
3. Deficiência de G6PD. I. Pinho, Diana Lúcia Moura, orient. II. Título.

DÉBORA CRISTINA DE FARIA

**TRIAGEM NEONATAL E MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS DA DEFICIÊNCIA DE
GLICOSE 6 FOSFATO DESIDROGENASE EM CRIANÇAS ATENDIDAS EM
HOSPITAL PÚBLICO DO DISTRITO FEDERAL**

Dissertação de Mestrado apresentada como requisito parcial
para a obtenção do Título de Mestre em Ciências e Tecnologias
em Saúde

Área de Concentração: Promoção, Prevenção e Intervenção
em Saúde.

Linha de Investigação: Saúde, Educação, Ambiente e Trabalho

Orientadora: Prof^a Dr^a Diana Lúcia Moura Pinho

Aprovada em: 15/12 /2016

BANCA EXAMINADORA

Prof^a Dr^a. Diana Lúcia Moura Pinho (Presidente)

Faculdade de Ceilândia - FCE/UnB

Prof^a Dr^a Kelb Bousquet Santos (Membro Interno)

Faculdade de Ceilândia - FCE/UnB

Prof^a Dr^a Alessandra Ribeiro Ventura Oliveira (Membro Externo)

Universidade Católica de Brasília- UCB

Prof^a Dr^a Ruth Losada de Menezes (Membro Interno- Suplente)

Faculdade de Ceilândia- FCE/UnB

DEDICATÓRIA

Às crianças assistidas pelo
Hospital Regional de Ceilândia- DF,
e a todos que trabalham com amor por
elas, a todos que me apoiaram e à
todas as vitórias que alcancei para
concluir cada etapa desse trabalho.

AGRADECIMENTOS

A Deus, pela vida, pela oportunidade, aprendizado, por todas forças e benções concedidas;

Ao Universo com todas as suas infinitas possibilidades de me revelar a superação;

À Lourdes Ottoni, minha querida mãe, por todo amor, carinho, compreensão, força, luz e exemplo de superação constante;

À Universidade de Brasília (UnB), por ter me proporcionado graduação e pós- graduação de singular qualidade;

À minha orientadora Profa Dra Diana Lúcia Moura Pinho, pelo aprendizado, orientação, carinho, compreensão e apoio frente a tantas tribulações que surgiram ao longo desta trajetória;

À Dra Alessandra Ribeiro Ventura Oliveira, uma profissional exemplar, grande responsável por eu ter abraçado essa causa do Mestrado, meu agradecimento especial por todo estímulo, carinho, aprendizado, contribuição, disponibilidade, gentileza, orientação, compreensão, apoio, força, exemplo e competência;

À banca examinadora, Profa Dra Kelb Bousquet, pelo aprendizado, estímulo, carinho, compreensão, por todas contribuições e gentileza em aceitar participar da banca; à Profa Dra Ruth Losada pela disponibilidade em participar desta avaliação e por toda gentileza e compreensão; à Profa Dra Alessandra Ribeiro Ventura Oliveira, por tudo e pela disponibilidade em aceitar o convite para compor a banca;

À minha amiga querida Lidiana Castro, pelo apoio, pelas dicas preciosas, auxílio e carinho em todo andamento do projeto, meu agradecimento enorme; à minha atual chefe Silvana Reigota pelas mensagens de estímulo e carinho, por autorizar inúmeras trocas de escala para que eu pudesse finalizar o projeto e à todas amigas nutricionistas do HRC, que sempre me apoiaram e estimularam em todos os momentos;

À Pauliana Perfeito, pelo carinho, apoio, encorajamento e estímulos para me reerguer na fase final do projeto;

À Solange Alfinito, que ofereceu grande auxílio no início do projeto, à Luciana Martins, pelo apoio e estímulo, às minhas primas Bianca Tavares e Renata Batista, que contribuíram com estímulos carinhosos e mensagens de apoio, à minha amiga Débora Maia, por todo apoio;

A todos aqueles que torceram por mim, à toda oportunidade difícil que se transformou em lição valiosa para a vida e a cada versão de mim mesma, com todo aprimoramento ocorrido nesse período;

A todos que, de alguma forma, contribuíram para este estudo, minha gratidão.

*Nada na vida deve ser temido, somente compreendido. Agora é hora de compreender mais,
para temer menos. (Marie Curie, física)*

SUMÁRIO

INTRODUÇÃO	14
2. OBJETIVOS	18
3. REFERENCIAL TEÓRICO.....	19
3.1 Triagem Neonatal	19
3.2 Panorama da Triagem Neonatal	19
3.3 Triagem Neonatal no Brasil	20
3.4 Triagem Para Deficiência de G6PD	22
3.5 A Enzima G6PD e a Via das Pentoses-Fosfato	23
3.6 A Deficiência de G6PD	25
3.7 Epidemiologia da Deficiência de G6PD	26
3.8 Distribuição das Principais Variantes de G6PD	27
3.9 Deficiência de G6PD no Brasil	28
3.10 Manifestações Clínicas e Laboratoriais	29
3.10.1 Anemia Hemolítica Aguda	29
3.10.2 Hemólise Induzida por Drogas	30
3.10.3 Hemólise Induzida por Infecção	30
3.10.4 Favismo	30
3.10.5 Icterícia Neonatal	31
3.10.6 Anemia Hemolítica Não Esferocítica Crônica	32
4. MÉTODO	33
4.1 Tipo de Estudo	33
4.2 Local do Estudo	33
4.3 Requisitos Éticos	33
4.4 População do Estudo	34
4.5 Coleta de Dados	34
4.5.1 Procedimentos e Instrumentos	34
4.5.2 Análise de Dados	35
5. RESULTADOS	37
5.1 Crianças com Diagnóstico de Deficiência de G6PD.....	37
5.2 Perfil Sócio-Demográfico e de Saúde	37
5.3 Manifestações Clínicas e Laboratoriais	39
5.4 Triagem Neonatal e Implicações	42
6. DISCUSSÃO	43
7. CONSIDERAÇÕES FINAIS	48

REFERÊNCIAS	49
ANEXOS	53
ANEXO I - Ficha de base de dados utilizada pela autora	54
ANEXO II- Aprovação do Comitê de Ética	55
ANEXO III- Resultados onde não foram observadas associações entre variáveis.....	56
ANEXO IV- Normas de publicação do Periódico	69
ANEXO V- Artigo Submetido	80
ANEXO VI- Artigo Publicado	100

LISTA DE FIGURAS

Figura 1- Interconexão entre a via das pentoses fosfato e via de defesa oxidativa	24
Figura 2- Procedência das crianças	37
Figura 3- Quantitativo de atendimentos por criança	38
Figura 4- Quantitativo de atendimentos por faixa etária	38
Figura 5- Percentual de manifestações clínicas e laboratoriais	39
Figura 6- Manifestações clínicas segundo atendimentos	39
Figura 7- Manifestações laboratoriais segundo atendimentos	40

LISTA DE TABELAS

Tabela 1- Associação entre manifestações icterícia e diarreia	40
Tabela 2- Associação entre manifestações vômitos e hiperbilirrubinemia	41
Tabela 3- Associação entre grupo etário e manifestação clínica icterícia	41
Tabela 4- Associação entre idades e manifestações clínicas e laboratoriais	42

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

ATP- Adenosina Trifosfato
CO₂- Dióxido de Carbono
DF- Distrito Federal
DNA- Ácido desoxirribunocleico
EUA- Estados Unidos da América
G6P- Glicose 6 Fosfato
G6PD- Glicose 6 Fosfato Desidrogenase
GSGH- Glutaciona Oxidada
GSH- Glutaciona Reduzida
H₂O₂- Peróxido de Hidrogênio
HRC- Hospital Regional de Ceilândia
MCAD- Desidrogenase Acil- Coenzima A de Cadeia Média
MS- Ministério da Saúde
MS/MS- Espectrometria de Massas
NADP- Nicotinamida Adenina Dinucleótido Fosfato
NADPH- Nicotinamida Adenina Dinucleótido Fosfato Hidrogenado
OMS- Organização Mundial da Saúde
PNTN- Programa Nacional de Triagem Neonatal
PTN- Programa de Triagem Neonatal
PTNDF- Programa de Triagem Neonatal do Distrito Federal
SUS- Sistema Único de Saúde
TN- Triagem Neonatal
TNA- Triagem Neonatal Auditiva
TNO- Triagem Neonatal Ocular
UnB/FCE- Universidade de Brasília *campus* Ceilândia

RESUMO

A triagem neonatal (TN), popularmente conhecida como “teste do pezinho”, permite realizar um pré-diagnóstico de desordens genéticas, congênitas e metabólicas de forma precoce, além de auxiliar na garantia de sobrevivência e melhora das condições de vida de muitas crianças. No Distrito Federal, desde 2008 é realizada a triagem neonatal ampliada, que também detecta a deficiência da enzima Glicose-6-fosfato-desidrogenase(G6PD). Essa deficiência é responsável pelo aumento da morbidade no período neonatal e pela possibilidade de aumentar o risco de desenvolvimento de Kernicterus, uma lesão neurológica associada ao aumento exacerbado de bilirrubinas. Este estudo teve como objetivo descrever o perfil, manifestações clínicas e as implicações da triagem neonatal de crianças com deficiência de G6PD, atendidas em um hospital da rede pública no Distrito Federal. Trata-se de um estudo com abrangência transversal, do tipo exploratório e descritivo, de natureza quantitativa, a partir de fonte secundária de dados, realizado na unidade de pronto atendimento pediátrico. Foram realizados, no período de agosto a dezembro de 2015, 24.856 atendimentos, destes, foram identificadas 20 crianças com deficiência de G6PD. A amostra foi constituída por 16 crianças com registro de diagnóstico da deficiência, todas eram do sexo masculino, idade entre 7 e 44 meses no momento da observação. As manifestações clínicas e laboratoriais mais frequentes foram: febre (87,5%), diarreia (50%), icterícia (50%), reticulocitose (37,5%), vômitos (37,5%), hiperbilirrubinemia (31,3%), tosse (31,3%), anemia (18,8%), desidratação (12,5%), palidez (6,3%) e dispneia (6,3%). Constatou-se que em 56% dos registros em prontuário havia o relato de diagnóstico da deficiência a partir do teste do pezinho, isso coloca em evidência a importância do diagnóstico ainda na triagem neonatal, possibilitando orientação precoce e efetiva aos pais. Cabe destacar que o Distrito Federal é um caso que possui singularidades, considerando que a detecção da deficiência de G6PD, através do teste do pezinho, não ocorre nos outros municípios por meio do sistema único de saúde, o DF é um local onde está implantada a triagem neonatal ampliada. Nesta perspectiva, ressalta-se a importância que a TN ampliada seja incorporada em todo território nacional, além do DF, possibilitando intervenção precoce dos profissionais da equipe de saúde no sentido de melhorar as condições de vida destas crianças, e da morbidade no período neonatal.

Palavras-chaves: Triagem Neonatal, Deficiência de G6PD, Manifestações Clínicas.

ABSTRACT

Neonatal screening, popularly known as "foot test", allows pre-diagnosis of genetic, congenital and metabolic disorders in an early manner, as well as helping to guarantee the survival and improvement of the living conditions of many children. In Federal District, expanded neonatal screening, which also detects deficiency of Glucose-6-phosphate dehydrogenase (G6PD) enzyme, has been carried out since 2008. This deficiency is responsible for increased morbidity in neonatal period and the possibility of increasing the risk of developing Kernicterus, a neurological injury associated with an exacerbated increase in bilirubin. This study aimed to describe the profile, clinical manifestations and implications of neonatal screening of children with G6PD deficiency, attended at a public hospital in Federal District. This is a cross-sectional study, exploratory and descriptive, with quantitative nature, from a secondary source of data, performed at the pediatric prompt care unit. In the period from August to December 2015, 24,856 visits were performed, and 20 children with G6PD deficiency were identified. The final sample consisted of 16 children with diagnosis of the deficiency, all of whom were male, aged between 7 and 44 months at the time of observation. The most frequent clinical and laboratory manifestations were fever (87.5%), diarrhea (50%), jaundice (50%), reticulocytosis (37.5%), vomiting (37.5%), hyperbilirubinemia (%), cough (31.3%), anemia (18.8%), dehydration (12.5%), pallor (6.3%) and dyspnea (6.3%). It was verified that in 56% of the records in the medical record there was the report of diagnosis of the deficiency through neonatal screening. This shows the importance of the diagnosis in neonatal screening, enabling early and effective guidance to parents. It should be noted that Federal District is a case that has singularities, considering that the detection of G6PD deficiency, through neonatal screening, does not occur in other municipalities through Brazil's public health system, otherwise, it is a place where extended neonatal screening is applied. In this perspective, it is important to emphasize the importance of expanded neonatal screening throughout the national territory, in addition to Federal District, allowing early intervention of the health team, in order to improve living conditions of these children and morbidity in neonatal period.

Keywords: Neonatal Screening, G6PD Deficiency, Clinical Manifestations.

INTRODUÇÃO

A triagem neonatal (TN), consiste na realização de exames laboratoriais em recém-nascidos, a fim de identificar precocemente a ocorrência de doenças genéticas, geralmente erros inatos do metabolismo ou de doenças infecciosas, antes do período sintomático dessas enfermidades. É popularmente conhecida como “Teste do Pezinho”, em função da técnica de coleta de sangue, realizada por meio da punção do calcanhar do recém-nascido e absorvido em papel filtro especial, sendo a primeira amostra no período entre o 3º e o 5º dia de vida do recém-nascido, preferencialmente. Caso haja alteração, uma segunda amostra é coletada.¹

A importância da triagem neonatal é a detecção de pacientes, dentre um grupo de indivíduos, que apresentem alta probabilidade de desenvolverem determinada patologia. A intenção é realizar um pré-diagnóstico de uma grande variedade de desordens genéticas, congênitas e metabólicas de forma precoce, visando a rápida identificação e manejo de recém-nascidos afetados². Um grande número de crianças com condições potencialmente incapacitantes, que poderiam ir a óbito sem diagnóstico ou sofrer grande número de intervenções médicas e de suporte ao longo da vida, garantem não só a sua sobrevivência como melhores condições de vida³.

A definição das doenças as quais devem ser alvo do rastreamento é questão fundamental para a formulação de um programa de TN. Em 1968, James Wilson e Gunnar Jugner estabeleceram os critérios de inclusão de doenças na triagem neonatal pela Organização Mundial da Saúde (OMS), que estabelece que: a condição a ser triada deve ser um importante problema de saúde; a história natural da doença deve ser bem conhecida; a existência de um estágio precoce identificável; o tratamento em estágio precoce deve trazer benefícios maiores do que em estágios posteriores; um teste adequado deve ser desenvolvido para o estágio precoce; o teste deve ser aceitável pela população; os intervalos para repetição do teste devem ser determinados; a provisão dos serviços de saúde deve ser adequada para a carga extra de trabalho clínico resultante da triagem; os riscos, tanto físicos quanto psicológicos, devem ser menores do que os benefícios³.

A história da Triagem Neonatal se inicia nos Estados Unidos (EUA), na década de 60, quando um biólogo, Dr Robert Guthrie, desenvolveu uma técnica de inibição de proliferação bacteriana em sangue em papel filtro, possibilitando a dosagem dos níveis de fenilalanina no plasma, sendo possível identificar pacientes que poderiam ter fenilcetonúria. O teste foi difundido em larga escala pelo país e diversos diagnósticos foram realizados. Anos mais tarde, na década de 60, o mundo começou a conhecer os Programas de Triagem

Neonatal, que está se expandindo consideravelmente. Muitos países testam todos os recém-nascidos para doenças como fenilcetonúria e hipotireoidismo, enquanto que em alguns dos países mais desenvolvidos, os painéis de rastreio de rotina incluem 20 ou mais condições. Em outras partes do mundo, os programas de triagem neonatal estão apenas começando. Nos Estados Unidos todos os recém-nascidos são examinados para mais de 30 condições metabólicas; na Holanda 17 distúrbios são selecionados; na Dinamarca o painel inclui 13 transtornos metabólicos; na Alemanha 12 distúrbios; e Reino Unido apenas para fenilcetonúria e deficiência de desidrogenase das acil-CoA dos ácidos graxos de cadeia média. Poucos países da região do oriente médio e norte da África possuem programas de triagem neonatal^{1,3}.

No Brasil, a Lei nº 8.069, de 13 de julho de 1990 (Estatuto da Criança e do Adolescente), obrigou os hospitais, públicos e privados, a procederem a exames visando ao diagnóstico e terapêutica de anormalidades no metabolismo do recém-nascido, bem como prestar orientação aos pais. Nesse contexto, o Programa Nacional de Triagem Neonatal (PNTN) foi instituído em 6 de junho de 2001 pelo Ministério da Saúde. O seu objetivo é definir claramente quais são as doenças a serem rastreadas, além de gerenciar o desenvolvimento de políticas públicas, com vistas a garantir o adequado diagnóstico e tratamento dos bebês em todo o território brasileiro. O PNTN determinou que todos os recém nascidos deveriam fazer o teste do pezinho para o rastreamento de quatro doenças: fenilcetonúria, hipotireoidismo congênito, doenças falciformes e outras hemoglobinopatias e fibrose cística. Esse rol de doenças a serem rastreadas permaneceu inalterado até recentemente, quando em dezembro de 2012, foi determinado o rastreamento também para hiperplasia adrenal congênita e deficiência de biotinidase, totalizando seis doenças¹.

A triagem neonatal ampliada é uma importante estratégia de saúde pública já bem estabelecida internacionalmente, utiliza a técnica de espectrometria de massas (MS/MS). Em países como Estados Unidos e Japão passaram a empregar a modalidade de triagem neonatal ampliada, obrigatória para todas as crianças, variando o diagnóstico de 29 até 47 doenças, dependendo da localidade. Frente a esses países, o PNTN no Brasil ainda se mantém deficiente, sendo oferecido em larga escala por laboratórios privados, mas ainda não incluídas na rede pública nacional. O trabalho realizado pela rede particular de saúde se restringe ao diagnóstico das alterações metabólicas e poucas orientações dadas pelo médico pediatra nas consultas de rotina, sem o acompanhamento e o tratamento devidos, além da inacessibilidade da maior parte da população³. A espectrometria de massas in tandem (MS/MS) é a inovação mais importante desde 1970. Dentre várias razões desse avanço ser significativo, está a

capacidade de detecção de um número maior de desordens metabólicas, incluindo cerca de 30 doenças triadas a partir de uma mesma amostra de sangue, com custo menor do que o de técnicas tradicionais, como: imunofluorescência, cromatografia, ensaio imunoenzimático. O Distrito Federal é o único local do Brasil que segue o protocolo internacional de triagem ampliada com a implantação da MS/MS e com cobertura significativa. A sensibilidade desse método diagnóstico pode chegar a ser maior do que 99%^{1,2,3,4}.

No Distrito Federal (DF), a lei Distrital 8190 de 06 de agosto de 2008 instituiu a Triagem Neonatal Ampliada. Além das 6 doenças triadas pelo PNTN, a triagem neonatal no Distrito Federal inclui a deficiência da enzima Glicose 6 fosfato desidrogenase (G6PD), toxoplasmose e vários erros inatos do metabolismo (acidemias orgânicas, aminoacidopatias, defeitos de ciclo da ureia e defeitos de betaoxidação), detectados pela espectrometria de massas^{1,4}. O Programa de Triagem Neonatal (PTN) do DF é destaque em todo o Brasil. Supera a média nacional de 82,86% de recém-nascidos triados com o número de 95,6%, e supera ainda o tempo médio de diagnóstico de 30 dias com apenas 10 dias após a coleta, na maior parte dos casos. Além disso, o Sistema Único de Saúde (SUS) do DF é o único no Brasil que faz a triagem neonatal ampliada, permitindo o diagnóstico de 27 doenças, enquanto o Ministério da Saúde prioriza apenas seis⁴.

Dentre as doenças rastreadas pelo Programa de Triagem Neonatal do DF, destaca-se a deficiência de glicose-6-fosfato desidrogenase, que é uma enzima do citoplasma das células, distribuída por todo organismo. Tem atuação na via das pentoses, na primeira etapa na via da hexose monofosfato, cuja principal função é ação na defesa antioxidante. Quando a G6PD está deficiente, os danos ocorridos, refletem a fragilidade celular ao estresse oxidativo, com consequências nos lipídios da membrana dos eritrócitos e causando dano à hemoglobina, com posterior hemólise⁵. A criança com essa deficiência enzimática, quando não assintomática, pode apresentar quadro de anemia hemolítica aguda, associada à exposição a agentes oxidantes, como determinadas drogas, produtos químicos, alimentos, ingestão de feijões de fava ou durante o curso de infecções.^{6,7} Também pode ocorrer hiperbilirrubinemia exacerbada ou prolongada no período neonatal, com grande morbidade pela possibilidade de aumentar o risco de lesão neurológica permanente associada à hiperbilirrubinemia, que é denominada Kernicterus.⁸

A recomendação da Organização Mundial de Saúde (OMS) é realizar a triagem da deficiência de G6PD em áreas onde a prevalência da deficiência está entre 3 e 5%. A deficiência de G6PD é triada principalmente na África, no Mediterrâneo, Oriente Médio e

países asiáticos, onde a prevalência desta doença é alta. Cerca de 7,5% da população mundial é carreadora de um ou dois genes para deficiência de G6PD, variando de 35% no continente africano a 0,1% no Japão e algumas regiões da Europa⁹. A deficiência de G6PD é a doença enzimática mais comum entre humanos, e representa um quantitativo de 11 milhões de bebês nascidos com essa patologia a cada ano no mundo¹⁰.

Estima-se que no Brasil os valores da prevalência da doença estejam próximos a 7%¹¹. Alguns estudos realizados apontaram diversas prevalências, variando entre 1,7% e 3,6% no interior de São Paulo, 3,9% no Rio Grande do Norte e 7,9% no Rio Grande do Sul^{9,11}. No Programa de Triagem Neonatal do Distrito Federal, a deficiência de G6PD é triada desde 2011, e apresenta uma prevalência de 2,91% do total de 110.201 crianças triadas¹².

Algumas pessoas com deficiência são assintomáticas, entretanto, quando expostas a alguns fatores de risco do meio ambiente, como a naftalina e os nitritos voláteis ou, principalmente, quando fazem uso de medicamentos tais como analgésicos, antipiréticos, antimaláricos, antibacterianos sulfonamídicos e sulfônicos, entre outros, podem manifestar hemólise de graus variáveis. Os fármacos constituem os principais agentes que desencadeiam crises hemolíticas nos deficientes de G6PD¹³.

De acordo com a declaração formulada pela OMS para triagem neonatal relacionada a deficiência de G6PD, a icterícia neonatal pode ser prevenida em vários casos com ações educativas para os profissionais de saúde e o público em geral, sobre como evitar gatilhos para hemólise, a exemplo de certos medicamentos e algumas substâncias específicas. Os programas de triagem neonatal para detecção dessa deficiência em questão não geram expectativas em relação a eliminação de crises hemolíticas agudas, mas garantem a orientação adequada aos pais, o que pode resultar em exposição diminuída a agentes hemolíticos e por conseguinte, redução na incidência de hiperbilirrubinemia ou na busca de atendimento hospitalar imediato após suspeita da ocorrência desta condição¹⁴.

Nesta perspectiva, um conhecimento mais aprofundado da deficiência de G6PD e de suas manifestações clínicas pode contribuir para a melhoria de qualidade de vida de crianças, assim como a elaboração de estratégias de prevenção e acompanhamento destas crianças e fortalecimento da triagem neonatal, a partir do teste do pezinho.

Logo, o presente estudo propõe descrever o perfil das manifestações clínicas, laboratoriais e implicações da triagem neonatal de crianças com deficiência de G6PD atendidas em um Hospital da rede pública do Distrito Federal.

2. OBJETIVO GERAL

Descrever o perfil sócio demográfico e de saúde, as manifestações clínicas e implicações da triagem neonatal em crianças com deficiência de G6PD atendidas no Hospital Regional de Ceilândia- DF.

2.1 Objetivos Específicos

- 1- Identificar as crianças diagnosticadas com deficiência de G6PD no período de agosto a dezembro de 2015;
- 2- Caracterizar o perfil sócio-demográfico e de saúde das crianças identificadas com deficiência de G6PD;
- 3- Identificar as manifestações clínicas e laboratoriais em crianças com deficiência de G6PD;
- 4- Verificar o quantitativo de registros de triagem neonatal e as implicações na deficiência de G6PD.

3. REFERENCIAL TEÓRICO

3.1. Triagem Neonatal

A triagem neonatal por meio do “teste do pezinho”, na população com idade de 0 a 28 dias de vida, consiste em um conjunto de ações preventivas, responsável por identificar precocemente as doenças metabólicas, genéticas, enzimáticas e endocrinológicas, para que estas possam ser tratadas em tempo oportuno, evitando as sequelas e até mesmo a morte. Além disso, propõe o gerenciamento dos casos positivos por meio de monitoramento e acompanhamento da criança no processo de tratamento. Em saúde pública, triar significa identificar, em uma população assintomática, os indivíduos que estão sob risco de desenvolver determinada doença ou distúrbio e que se beneficiariam de investigação adicional, ação preventiva ou terapêutica imediatas. O procedimento de triagem deve ser capaz de alterar a história natural da doença em uma parcela significativa da população elegível. A partir da identificação por testes específicos, pode-se iniciar o tratamento adequado visando minimizar riscos ou complicações advindas da condição identificada ¹.

A data ideal para a coleta pode variar de acordo com a maior sensibilidade das tecnologias diagnósticas e necessidades inerentes às doenças do escopo do programa. Recomenda-se que o período ideal de coleta da primeira amostra esteja compreendido entre o 3º e o 5º dia de vida do bebê devido às especificidades das doenças diagnosticadas atualmente^{1,15}.

Hoje, a triagem neonatal é a iniciativa de saúde pública e de pediatria preventiva, ligada à genética, mais conhecida e utilizada em todo o mundo ¹⁶.

3.2 Panorama Mundial da Triagem Neonatal

A triagem neonatal foi proposta pelo Dr. Robert Guthrie em 1963. O método proposto, e depois amplamente utilizado em todo o mundo, foi um ensaio de inibição bacteriana realizado em amostras de sangue seco, colhidas em papel filtro, para detecção das concentrações de fenilalanina. O tratamento da fenilcetonúria baseado na restrição de fenilalanina na dieta já era conhecido uma década antes, mas se realizado após início dos sintomas da doença, não revertia os danos neurológicos. Guthrie tinha como objetivo identificar indivíduos com fenilcetonúria em fase pré-sintomática para realizar o tratamento mais precocemente¹⁶.

Posteriormente, várias outras doenças metabólicas, endócrinas, hematológicas e infecciosas foram acrescentadas ao painel de triagem. As doenças mais triadas em todo o mundo são: fenilcetonúria, hipotireoidismo congênito, fibrose cística, galactosemia, deficiência de biotinidase, hiperplasia adrenal congênita, doença do xarope de bordo, deficiência de desidrogenase acil-coenzima A de cadeia média (MCAD), tirosinemia, anemia falciforme e hemoglobinopatias tais como talassemias, hemoglobinopatias S, C e instáveis. As doenças triadas em cada país, ou mesmo nas diversas regiões ou estados de um mesmo país, variam muito, dependendo de decisões de políticas de saúde baseadas em aspectos epidemiológicos, étnicos, sociais, econômicos e éticos^{16,17}.

A partir de 1990, houve uma grande mudança, quando se iniciou o uso da espectrometria de massa em *tandem* (MS/MS) para análise quantitativa de aminoácidos e acilcarnitinas em papel-filtro. Por esse método, hoje são diagnosticadas doenças do metabolismo dos aminoácidos, da oxidação de ácidos graxos e acidemias orgânicas. É possível realizar a triagem para mais de 40 doenças metabólicas em uma única amostra de sangue, em aproximadamente dois minutos¹⁸.

A triagem ampliada de recém-nascidos melhora os resultados de saúde sem causar danos indevidos. A técnica de espectrometria de massa (MS/MS) tem sido fundamental para aumentar o quantitativo de doenças verificadas pelos programas de triagem neonatal. Em 2005, o Colegiado Americano de Genética Médica emitiu relatório dando apoio a utilização de MS/MS em programas de triagem neonatal como um meio de expandir a capacidade de triagem e incluir a triagem de outras alterações. Nos EUA, desde então, os programas estaduais têm acelerado a adoção de MS/MS, e atualmente, todos os estados utilizam essa técnica para traçar o perfil de pelo menos 31 distúrbios, ou até 50, dependendo do estado^{14,16}.

3.3 Triagem Neonatal no Brasil

Em 1990, o Estatuto da Criança e do Adolescente, definiu a triagem neonatal como obrigatória. Em 1992, através da portaria 22, o Ministério da Saúde reafirmou a obrigatoriedade da triagem neonatal e incluiu a avaliação para fenilcetonúria e hipotireoidismo congênito. Em 2001, foi criado o Programa Nacional de Triagem Neonatal (PNTN) através da Portaria 822, de 6 de junho, do Ministério da Saúde¹⁹. Este programa amplia a triagem neonatal no Brasil para quatro doenças (fenilcetonúria, hipotireoidismo congênito, anemia falciforme e fibrose cística) e objetiva atingir 100% de cobertura dos recém-nascidos vivos. Trata-se de um

programa público, coordenado pelo Ministério da Saúde, embora conte com laboratórios e outras instituições privadas em sua estrutura. A implantação do programa ocorre em três fases, de acordo com o nível de organização e de cobertura de cada estado. Na fase I, as doenças triadas são a fenilcetonúria e o hipotireoidismo congênito. Na fase II, é adicionada ao painel da fase I a triagem para anemia falciforme e hemoglobinopatias. Na fase III, acrescenta-se ao painel de doenças a triagem para fibrose cística.³ A Portaria MS nº 2.829, de 14 de dezembro de 2012, incluiu a triagem neonatal para hiperplasia adrenal congênita e deficiência de biotinidase no escopo do programa¹.

O PNTN é um programa de grande abrangência, já tendo sido implantado em todos estados brasileiros, atingido no ano de 2014 mais de 84% de cobertura dos nascidos vivos brasileiros na rede pública. Está em fase de avaliação, pelo Ministério da Saúde a proposta de reformulação do PNTN, para a inclusão das seguintes triagens clínicas: Triagem Neonatal Ocular-TNO, Teste do Reflexo-Vermelho; Triagem Neonatal Auditiva-TNA; e Triagem da Cardiopatia Congênita¹.

No Brasil o primeiro local que oferece a triagem por MS/MS em um programa público de erros inatos do metabolismo é o Distrito Federal, sendo que três dos serviços referência, no Paraná, São Paulo e em Mato Grosso do Sul já dominam a técnica e tem aparelhagem para tal, mas só oferecem aos pacientes de forma privada, e existe no país mais dois serviços totalmente privados, um no Rio de Janeiro e outro no Rio Grande do Sul. O Distrito Federal é destaque, sendo o único local do Brasil que segue o protocolo internacional de triagem ampliada com a implantação da MS/MS e com cobertura significativa. A triagem neonatal do Distrito Federal inclui a mais as seguintes doenças: deficiência da enzima G6PD, toxoplasmose e vários erros inatos do metabolismo (acidemias orgânicas, aminoacidopatias, defeitos de ciclo da ureia e defeitos de betaoxidação)^{1,3,4}.

As análises acerca da triagem neonatal ampliada a partir da MS/MS indicam que tais programas se tornarão o padrão de atendimento e a longo prazo irão promover grandes benefícios à saúde pública. O desenvolvimento de novas medidas de tratamento e seguimento dos erros inatos do metabolismo torna mais importante o diagnóstico precoce, impulsionando a expansão de programas de triagem neonatal, o que possibilita intervenções mais precoces e mais bem-sucedidas^{1,2,4}.

3.4. Triagem para Deficiência de G6PD

Atualmente a triagem para a deficiência de G6PD é realizada em alguns países asiáticos, africanos, na região do Mediterrâneo, Oriente Médio e alguns países europeus, locais onde a prevalência da deficiência é elevada⁹. No Brasil ainda não é realizada em todo território nacional, pois está contida no teste do pezinho ampliado.

A Organização Mundial de Saúde (OMS) recomenda a triagem neonatal pelo sangue do cordão umbilical em populações nas quais a incidência da deficiência de G6PD excede 3-5%. Devido a padrões de migração e maior facilidade nas viagens, a deficiência de G6PD não pode ser encarada como uma condição limitada a uma determinada área geográfica. Até mesmo em países tidos como baixo risco para sua ocorrência são acometidos por diversos casos, inclusive de Kernicterus⁹.

Quando uma criança é diagnosticada com deficiência de G6PD, informações baseadas em estatísticas canadenses estimam um risco de 3,5 vezes maior em desenvolver hiperbilirrubinemia extrema do que uma criança com condições enzimáticas normais. Essa hiperbilirrubinemia extrema pode ser acompanhada por sinais de encefalopatia bilirrubínica aguda que frequentemente evolui um tipo de paralisia cerebral coreatotética conhecida como Kernicterus¹⁴. A deficiência de G6PD é reconhecida pela Academia Americana de Pediatria como o maior fator etiológico para o desenvolvimento de hiperbilirrubinemia severa e dano cerebral induzido pela bilirrubina, constituindo um fator de risco neurotóxico²⁰.

Poucos estudos verificaram o efeito da triagem neonatal na prevenção da hiperbilirrubinemia e diminuição do desenvolvimento de Kernicterus. Programas de triagem neonatal para detecção da deficiência G6PD juntamente com a orientação aos pais sobre os riscos da criança desenvolver hiperbilirrubinemia severa, levaram a uma redução na incidência da hiperbilirrubinemia e Kernicterus, conforme estudos realizados em Cingapura, Grécia e Arábia Saudita⁹.

Ainda assim, nos Estados Unidos, a triagem neonatal para deficiência de G6PD não é rotina, sendo recomendada somente em casos de recém nascidos com icterícia em fototerapia e histórico familiar que a origem geográfica sugira a possibilidade de apresentar a condição dessa deficiência enzimática²⁰.

Os resultados de testes de triagem na deficiência de G6PD devem estar disponíveis aos pais e cuidadores antes da alta hospitalar do neonato, para serem efetivos na prevenção da hiperbilirrubinemia. É importante que estes testes sejam realizados em laboratório do próprio

hospital, a fim de assegurar que os pais recebam as orientações adequadas sobre o risco do aumento de bilirrubinas e o manejo de icterícia antes da alta do filho²⁰.

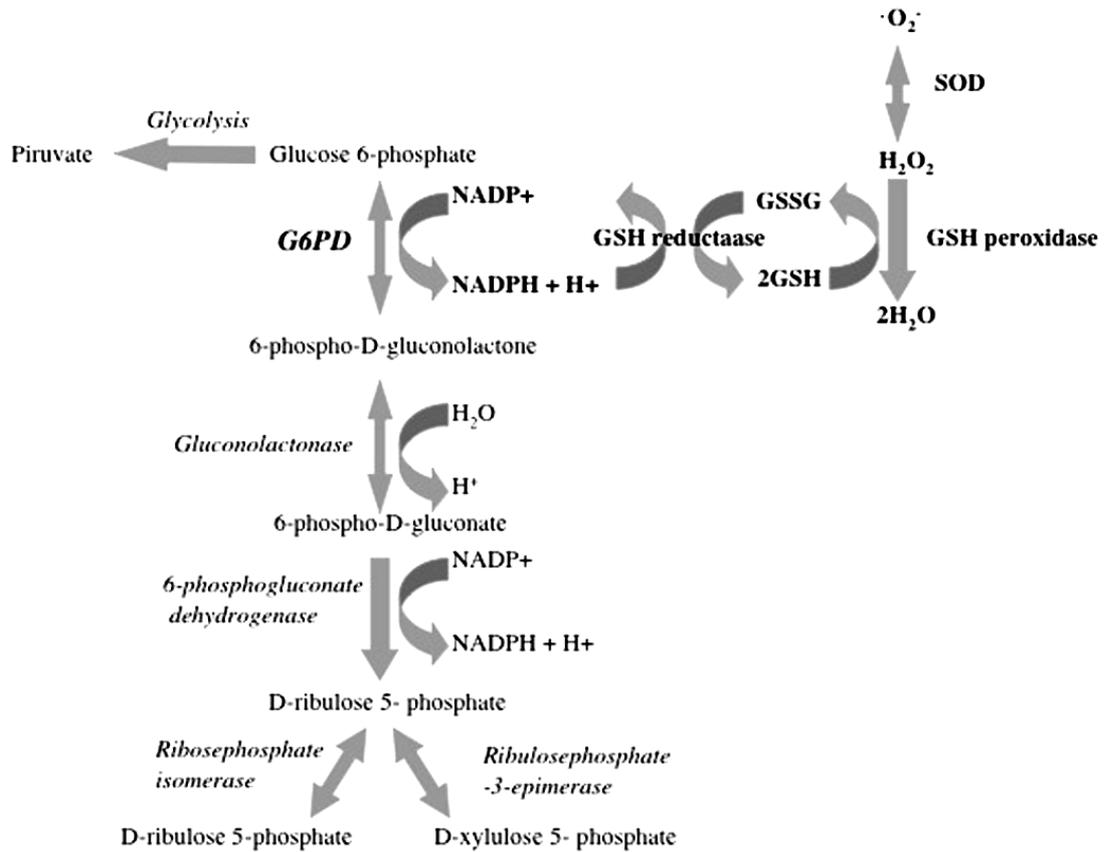
Os programas de triagem neonatal para detecção de deficiência de G6PD não geram expectativas em relação a eliminação de crises hemolíticas agudas, mas orientação aos pais pode resultar em exposição diminuída a agentes hemolíticos e por conseguinte, redução na incidência de hiperbilirrubinemia ou atendimento hospitalar imediato após suspeita da ocorrência da condição¹⁴.

A detecção precoce da deficiência de G6PD possibilita diagnóstico etiológico para icterícia neonatal, assim como a oportunidade de uma tratamento precoce, como a fototerapia. Isso pode prevenir complicações dessa icterícia neonatal. A detecção precoce dessa enzimopatia poderá ser uma opção viável a programas de triagem neonatal em massa, que deve levar em conta vários fatores para ser tornar viável, tais como custo e benefício efetivo, prevalência e severidade da doença na população alvo, disponibilidade, baixo custo e facilidade de aplicação de testes rápidos, acesso a tratamento e acompanhamento ao paciente detectado²¹.

3.5. A Enzima G6PD e a Via das Pentoses-Fosfato

A G6PD é uma enzima citoplasmática, distribuída em todas as células, que catalisa especificamente a primeira etapa da via das pentoses-fosfato. Esta enzima converte a molécula de glicose-6-fosfato (G6P) em 6- fosfoglicono- δ -lactona pela retirada dos hidrogênios. Estes hidrogênios são transferidos para o Nicotinamida Adenina Dinucleotídeo Fosfato (NADP⁺), o qual encontra-se ligado à G6PD, reduzindo-o a NADPH. Outras enzimas dão continuidade à degradação do composto 6-fosfoglicono- δ -lactona até chegar a D-ribose-5-fosfato. A ribose produzida nesse processo é utilizada pela célula na síntese de nucleotídeos. O NADPH, tem como principal função doar o hidrogênio a glutathiona oxidada (GSSG), para convertê-la em glutathiona reduzida (GSH). O composto GSH é responsável pela regeneração dos grupos sulfidrilas da cadeia β da hemoglobina, os quais tornam-se oxidados durante o transporte do oxigênio. O GSH pode também remover os peróxidos (H₂O₂) que são produzidos pela ação de drogas e que são altamente tóxicos para as hemácias, conforme mostrado na figura 1¹³.

Figura 1- interconexão entre a via das pentoses fosfato e a via de defesa oxidativa, Cappellini, 2008



Nesta perspectiva, o NADPH torna-se indispensável para a manutenção dos grupamentos sulfidrilas e para a conversão do GSSG em GSH, condição essencial para a proteção da célula contra o dano oxidativo. Assim, a eliminação de H₂O₂ da célula requer a presença de NADPH que no eritrócito maduro é produzido exclusivamente pela G6PD. Durante o estresse oxidativo, desencadeado por drogas ou agentes químicos ambientais, a presença de NADPH é essencial para a detoxificação de radicais livres ativos e hidropoxidases⁶.

O metabolismo da hemácia envolve o uso da glicose para gerar energia na forma de adenosina trifosfato-ATP e potencial redutor na forma de nicotinamida adenina dinucleotídeo-NADH e nicotinamida adenina dinucleotídeo fosfato – NADHP. O mecanismo pode ocorrer por duas vias: via glicolítica ou do metabolismo anaeróbico, que gera lactato, Adenosina trifosfato (ATP) e NADH, ou pela via denominada ciclo das pentoses-fosfato, que gera gás carbônico (CO₂) e NADPH, tendo como primeira enzima a G-6-PD. Esta enzima é produzida por um gene que está no cromossomo X, o que demonstra que as mulheres heterozigotas não manifestam anormalidade clínica, o mesmo não acontecendo com os homens, que quando

herdam o gene defeituoso são chamados de hemizigotos⁶.

A G6PD foi descoberta e bioquimicamente caracterizada em 1932 por Otto Warburg e Walter Christian em leveduras e glóbulos vermelhos como uma enzima com uma função redox. Ela foi uma das primeiras enzimas do metabolismo da glicose a ser identificada, embora Warburg não sabia que, as manifestações clínicas do que mais tarde se tornou conhecido como G6PD já havia sido descrita. No século XIX, os pediatras na Grécia, Portugal e Itália observaram anemia grave e hemoglobinúria em crianças que tinham ingerido feijão de fava, daí, o termo favismo. Percebeu-se que o favismo tendia a recorrer nas mesmas pessoas e também em famílias. Posteriormente, em 1920, foi observado que um efeito colateral adverso de 8-aminoquinolinas (primaquina e plasmoquina), utilizado para o tratamento e profilaxia da malária, foi causa de anemia hemolítica aguda. Nenhuma conexão com o favismo era suspeitada na época, mas novamente foi relatado que era somente em certas pessoas que esse efeito colateral ocorreu, e nessas pessoas poderia acontecer novamente em recorrência com a mesma droga, o que ficou conhecido como sensibilidade a primaquina. Em 1956, o grupo de Paul Carson em Chicago relatou que os glóbulos vermelhos de pessoas com deficiência de G6PD (atividade enzimática <15% do normal) e em 1958 o grupo de Gennaro Sansone em Gênova, Itália, encontrou a mesma deficiência em crianças com uma história prévia de favismo. Foi prontamente provado que a deficiência de G6PD era geneticamente determinada e que sua herança estava ligada ao cromossomo X. Este foi o primeiro exemplo de anemia hemolítica devido a uma anormalidade hereditária expressa em glóbulos vermelhos. A partir daí, o termo enzimopatia foi cunhado, em analogia com a hemoglobinopatia. Contudo, ficou claro que na ausência de um gatilho exógeno, deficientes em G6PD não tinham manifestações clínicas seja induzida pela primaquina ou pela hemólise induzida por fava. Logo, a deficiência de G6PD tornou-se um protótipo de doença decorrente de uma interação específica entre um gene e um fator ambiental²².

3.6 A Deficiência de G6PD

A deficiência da enzima G6PD é causada por uma alteração genética que causa diminuição de sua atividade ou estabilidade. Essa alteração é expressa em todas as células; porém os eritrócitos são as que se mostram mais vulneráveis às consequências dessa deficiência, pois na medida que as células vermelhas envelhecem na circulação, tende a haver uma diminuição gradual em muitas de suas funções, porque as proteínas individuais subjacentes nessas funções decaem exponencialmente nessas células sem ribossomo que não

podem fazer nova proteção. Como resultado, a atividade de G6PD é aproximadamente 50 vezes menor numa hemácia que está pronta para ser removida após 120 dias em circulação em comparação a uma célula jovem. A deficiência de G6PD nunca é completa; se fosse completa, seria letal. Portanto, na maioria dos casos, no estado estacionário, as consequências da deficiência de G6PD não são perceptíveis²².

A exposição de eritrócitos deficientes da G6PD a alguns medicamentos e produtos químicos resulta na produção de H_2O_2 ou formação de radicais livres que oxidam diretamente a GSH. A oxidação da GSH pode levar à formação de um complexo misto com a hemoglobina, a qual sofre mudanças conformacionais, expondo à oxidação grupos sulfidrila internos, resultando na desnaturação da globina. A globina desnaturada forma massas insolúveis chamadas corpos de Heinz, que se ligam à membrana das hemácias comprometendo a sua plasticidade e por fim alterando a sua forma. Essas células deformadas são reconhecidas pelo organismo como estranhas e, portanto, são removidas da circulação por macrófagos, levando à hemólise extravascular. Embora ocorra hemólise extravascular, o acúmulo descontrolado de H_2O_2 dentro da hemácia pode também clivar as ligações C-C dos fosfolípidios da membrana celular, resultando no rompimento prematuro da hemácia dentro da circulação, levando à hemoglobinemia e hemoglobinúria¹⁴. Os principais medicamentos relacionados a hemólise em pacientes deficientes em G6PD são os antimaláricos (principalmente primaquina e cloroquina), medicamentos a base de sulfas, aspirina, acetanilda, ciprofloxacino, cloranfenicol, análogos de vitamina K, ácido ascórbico, alguns anti-helmínticos como beta-naftol e niridazol; na categoria de produtos químicos estão contra indicados a naftalina, corantes em geral, henna e alimentos como feijões de fava, vinho tinto e água tônica¹³.

3.7 Epidemiologia da Deficiência de G6PD

A deficiência de G6PD é a enzimopatia mais comum em humanos e afeta aproximadamente 5% da população mundial, com estimativa de cerca de 400 milhões de pessoas com a doença no mundo. É prevalente em todos os cinco continentes, com áreas de maior prevalência no continente Africano, sul da Europa, Oriente Médio, sudeste da Ásia e Oceania. Cerca de 7,5% da população mundial é carreadora de um ou dois genes para deficiência de G6PD, variando de 35% no continente africano a 0,1% na Japão e alguma

regiões da Europa^{23,24,25}.

A distribuição geográfica da deficiência de G6PD acompanha a distribuição da malária, o que fortalece a teoria de que a deficiência de G6PD confere alguma proteção contra a malária. Em áreas de grande prevalência da deficiência de G6PD, diversos alelos polimórficos são encontrados¹³.

A herança da deficiência de G6PD mostra um padrão típico ligado ao cromossomo X. Os homens são homocigotos para o gene da G6PD e podem ter expressão normal do gene ou serem G6PD deficientes. As mulheres, que possuem duas cópias do gene da G6PD em cada cromossomo, podem ter expressão genética normal ou serem heterocigotas. Em algumas populações onde a frequência do alelo da deficiência de G6PD é muito elevada, as mulheres homocigotas são raras. As heterocigotas são um mosaico genético resultante da inativação do cromossomo X, e suas células anormais podem ser tão deficientes para G6PD como as de homens deficientes, apresentando as mesmas susceptibilidades fenotípicas patofisiológicas. Apesar de mulheres heterocigotas, na sua maioria, terem manifestações clínicas menos severas que os homens, algumas desenvolvem anemia hemolítica severa¹³.

3.8 Distribuição das Principais Variantes de G6PD

Desde a década de 50, em estudos realizados sobre a deficiência da G6PD, observou-se que este distúrbio genético ocorria em diversas populações humanas e que havia variação na sua expressão clínica, sugerindo uma possível heterogeneidade bioquímica. Nos anos que se seguiram, um número considerável de variantes foi descrito. Em 1967 um grupo de pesquisa da OMS padronizou os métodos de análise para a caracterização das variantes. As variantes de G6PD diferem umas das outras em relação à atividade da enzima, mobilidade eletroforética, Km (constante de Michaelis) para seu substrato (G6P e NADP), uso de substratos análogos, estabilidade ao calor e pH ótimo. Com base nesses critérios, cerca de 400 variantes da G6PD foram descritas, tendo a maioria atividade reduzida, sendo por isso caracterizadas como variantes deficientes⁷. De acordo com Cappellini & Fiorelli (2008)¹³, as variantes da G6PD determinam diferentes graus de alterações na atividade enzimática e podem ser agrupadas em cinco classes com base na atividade residual: Classe I – Variantes deficientes associadas à anemia hemolítica crônica não esferocítica; Classe II – Variantes com deficiência grave (menos que 10% de atividade); Classe III – Variantes com deficiência

moderada (10% a 60% de atividade); Classe IV – Variantes com atividade normal ou ligeiramente diminuída (60% a 100%); Classe V– Variantes com atividade enzimática aumentada.

As variantes clinicamente importantes são as das classes II e III por serem mais comuns que as da classe I. A maioria das variantes da classe I são de ocorrência esporádica. De todas as variantes das classes II e III, as que mostram maior importância pela sua frequência são: a variante G6PD A-, que ocorre comumente em descendentes africanos, bem como no Sul da Itália, Espanha, Portugal e Península Arábica; a variante Mediterrânea, que é encontrada mais usualmente em italianos (em especial, da Sardenha e da Sicília), em gregos, judeus orientais, árabes e persas; a variante Cantão, frequente no sul da China; a variante Seattle, que atinge frequências polimórficas na Sardenha, Grécia e sul da Itália; e, finalmente, a variante Union, encontrada em chineses e no sul da Itália¹³.

3.9 Deficiência de G6PD no Brasil

No Brasil, somente alguns trabalhos avaliam a prevalência da deficiência de G6PD e os que o fazem, apontam prevalências diversas em diferentes regiões^{25,26}.

Em estudo realizado em Bragança Paulista (SP), onde foi analisado a deficiência de G6PD entre 4.621 amostras de doadores de sangue, encontrou-se deficiência de G6PD em 1,7% das amostras. Já em Baurú/SP, foi estudado a prevalência de G6PD em 2657 amostras de sangue coletadas de indivíduos do sexo masculino, e constatado que em 3,6% das amostras havia indivíduos com deficiência de G6PD^{27,28}.

Outro estudo do Programa de Triagem Neonatal, realizado no Rio Grande do Sul, utilizou medida quantitativa da atividade enzimática no material do Teste do Pezinho, sem realização de um segundo teste, onde foi observada uma prevalência total de 7,9%¹¹.

No Rio Grande do Norte, foram analisadas 204 amostras de sangue de cordão em uma maternidade-escola, e verificou-se que oito (3,9%) das crianças apresentavam deficiência de G6PD²⁶.

No Distrito Federal, em triagem realizada em 7257 recém-nascidos, no período de janeiro de 2007 a janeiro de 2010, foram detectadas 57 crianças com deficiência confirmada, representando 0,8% das crianças triadas²⁹.

3.10 Manifestações Clínicas e Laboratoriais

A maioria das pessoas com a deficiência são assintomáticas. A expressão clínica das variantes deficientes da G6PD pode resultar a partir da interação das propriedades moleculares com fatores exógenos e fatores genéticos. A deficiência pode causar diversas patologias humanas, com clínicas bem caracterizadas, sendo as principais: 1) anemia hemolítica aguda que pode ser provocada por: drogas, infecção, acidose diabética, ingestão de feijão fava (favismo); 2) icterícia neonatal; 3) anemia hemolítica não esferocítica crônica^{13,22,25,30,31,32,33,34}.

As manifestações clínicas da deficiência de G6PD não são comuns no sexo feminino, tendo em vista que essa patologia é herança recessiva ligada ao cromossomo X, na qual as mulheres são portadoras assintomáticas de um gene afetado e os homens são homozigotos afetados^{13,22,25}.

3.10.1. Anemia Hemolítica Aguda

As características clínicas de um episódio hemolítico agudo, iniciam-se geralmente cerca de 2 a 4 dias após o contato com o fator desencadeante. Nas pessoas com a variante G6PD A- a hemólise limita-se às hemácias com mais de 50 dias. A manifestação nestas pessoas pode ser variável, existindo casos em que as alterações são subclínicas, enquanto em outros a crise é grave, ocorrendo icterícia acentuada, dores musculares abdominais e lombares, febre, hemoglobinúria e reticulocitose. O processo hemolítico agudo termina espontaneamente após uma semana, mesmo quando a exposição ao agente oxidante for mantida. Isto pode ser explicado pela natureza seletiva das hemácias ocasionada pela eliminação das células mais velhas, as quais não são capazes de sintetizar novas moléculas da enzima para substituir aquelas degradadas, também não podem sintetizar novos componentes da membrana celular danificados pelo excesso de peróxido de hidrogênio. O produto da hemólise estimula a liberação de células jovens que contém maior quantidade da enzima, sendo estas, portanto, mais capazes de resistir ao estresse oxidativo. No entanto, em indivíduos que apresentam a variante do tipo mediterrânea, além da hemólise ocorrer nas hemáceas com mais de 50 dias, ocorre também nos eritrócitos jovens, em virtude da maior instabilidade e da maior redução da velocidade de reação da enzima e por isso a hemólise não é autolimitada e tende a ser mais acentuada^{13,22,30,35}.

3.10.2 Hemólise Induzida por Drogas

O efeito hemolítico das drogas, nos deficientes da G6PD, não é exclusivo da primaquina. Outras substâncias podem ser prejudiciais e desencadear eventos hemolíticos nestas pessoas. Alguns medicamentos podem ser administrados em doses terapêuticas normais, apesar de produzir uma modesta redução na sobrevivência das hemácias deficientes⁵. Tais medicamentos incluem os antimaláricos (principalmente primaquina e cloroquina), medicamentos à base de sulfas, aspirina, acetanilda, ciprofloxacino, cloranfenicol, análogos de vitamina K, ácido ascórbico, alguns anti-helmínticos como beta-naftol e niridazol¹³.

3.10.3 Hemólise Induzida por Infecção

Um número elevado de infecções bacterianas e virais podem estar envolvidas na hemólise aguda, assim como o tipo de variante de G6PD que a pessoa apresenta pode determinar a severidade do quadro hemolítico. Muitos episódios hemolíticos atribuídos a medicamentos podem ser consequência de processos infecciosos, para os quais estes foram administrados. Desta forma, é possível que a infecção esteja mais relacionada com eventos hemolíticos do que com as próprias drogas^{13, 35}.

3.10.4 Favismo

O favismo constitui um evento hemolítico desencadeado pela ingestão de feijão fava (*Vicia faba*), comum nos países do Mediterrâneo. A fava é tóxica principalmente para as pessoas que apresentam a variante G6PD mediterrânea. Os sintomas de hemólise aguda são observados nas primeiras horas após a ingestão dessa leguminosa ou inalação do seu pólen e geralmente ocorre em crianças de 1 a 5 anos de idade, podendo ser fatal. A vicina e convicina são duas substâncias existentes nas favas em grandes quantidades, que parecem desempenhar um papel importante no desencadeamento da hemólise. Clinicamente, o favismo tem características semelhantes a qualquer crise hemolítica com quadro inicial de astenia, náuseas, vômitos e dor abdominal ou lombar, tendo apenas como diferencial, a relação com a ingestão de favas. A icterícia surge geralmente até 48 horas após o consumo deste alimento, bem como a hemoglobinúria, sendo também frequente o aparecimento de febre e hepatomegalia. A crise hemolítica tem duração entre dois a seis dias³⁶.

3.10.5 Icterícia Neonatal

A icterícia é a manifestação clínica decorrente do aumento da concentração sérica de bilirrubina e sua conseqüente deposição nos tecidos, causando uma coloração amarelada na pele. A bilirrubina é um pigmento derivado do heme, resultante principalmente do catabolismo da hemoglobina ao nível do sistema retículo-endotelial, sendo que 70% dela origina-se dos eritrócitos senescentes. Este pigmento é composto por duas frações principais: *indireta* - fração lipossolúvel que circula conjugada à albumina e *direta* - fração hidrossolúvel. A bilirrubina indireta é captada da circulação pelas células hepáticas, liga-se a uma proteína receptora e, por conjugação ao ácido glicurônico através da enzima UDP-glicuroniltransferase, torna-se hidrossolúvel. O principal produto que é então eliminado pela bile no intestino delgado é o diglicuronídeo de bilirrubina⁸.

Nos adultos, uma grande porção deste produto sofre redução pela flora bacteriana formando urobilinogênios que são eliminados pelas fezes. Apenas pequena parte sofre hidrólise pela β -glicuronidase. Já nos recém-nascidos, por apresentarem deficiência da flora bacteriana normal e atividade da β -glicuronidase aumentada, grande parte do produto é hidrolisado, transformando-se novamente em bilirrubina indireta, e absorvido pela circulação entero-hepática. A hiperbilirrubinemia ocorre devido a um desequilíbrio no balanço da bilirrubina, onde mais bilirrubina é produzida e menos é excretada. O aumento da produção normal diária de bilirrubina, a diminuição da reabsorção entero-hepática, aliado a uma diminuição da conjugação da bilirrubina pelo fígado nos RN, explica a chamada icterícia fisiológica, resultante da própria imaturidade do organismo, observando-se assim, uma diferença entre o metabolismo de adultos e recém nascidos³⁷.

Alguns estudos^{8,13,21,26,29,38} sugerem que cerca de um terço de recém nascidos do sexo masculino que apresentam icterícia neonatal possuem a deficiência de G6PD. A icterícia neonatal é freqüente e grave em recém-nascidos com a variante Mediterrânea, embora isso também possa ocorrer com a variante A-. No entanto, há uma ampla variação na freqüência e severidade deste processo hemolítico, quando consideramos as diferenças populacionais, o que pode ser explicado pela ação de fatores genéticos ou ambientais, tais como o contato com a naftalina e drogas ou substâncias químicas ingeridas pela mãe no final da gestação e que são potencialmente hemolíticas¹³.

O objetivo principal do tratamento da icterícia é evitar a passagem de bilirrubina

indireta livre através da barreira hematoencefálica e sua deposição no cérebro, causando danos irreversíveis às células, podendo levar a distúrbios auditivos, visuais e cognitivos, retardo mental e até à morte. O subcomitê em hiperbilirrubinemia da Academia Americana de Pediatria recomenda que se utilize o termo "Encefalopatia Bilirrubínica Aguda" para descrever manifestação de toxicidade da bilirrubina observada nas primeiras semanas de vida (quadro agudo) e o que o termo "Kernicterus" deve ser reservado quando há sequelas crônicas e permanentes decorrentes da toxicidade da bilirrubina^{26,38,39}.

Apesar da maioria das crianças portadoras de deficiência de G6PD serem assintomáticas, algumas podem apresentar quadro de anemia hemolítica aguda ainda no período neonatal precoce; anemia hemolítica crônica, mesmo sem fator desencadeante; hiperbilirrubinemia não fisiológica ou icterícia prolongada no período neonatal, ou de crises de icterícia pós-neonatal. Porém, a grande morbidade é decorrente da possibilidade de, no período neonatal, estar associada ao risco de lesão neurológica permanente decorrente dessa hiperbilirrubinemia^{10,38,39}.

3.10.6 Anemia Hemolítica Não Esferocítica Crônica

Algumas variantes de G6PD podem causar hemólise durante toda a vida, mesmo na ausência de um fator desencadeante, embora a exposição a agentes oxidantes possa intensificar um processo hemolítico estabelecido¹³. Essas variantes pertencentes à classe I tem sido identificadas em populações de afro-americanos e em caucasóides⁵. A icterícia e a anemia geralmente começam a ser perceptíveis ainda no período neonatal, muitas vezes havendo necessidade de transfusão sanguínea. Após a infância, os sinais e sintomas do distúrbio hemolítico são sutis e inconstantes, mas podem ser agravados pela interrupção temporária da eritropoese ocasionada por doença febril ou pela exposição a fatores desencadeantes de hemólise³⁵.

4. MÉTODO

4.1. Tipo de Estudo

Trata-se de um estudo com abrangência transversal, do tipo exploratório e descritivo, de natureza quantitativa, a partir de fonte secundária de dados⁴⁰.

4.2. Local do Estudo

O estudo foi realizado na unidade de pronto atendimento pediátrico do Hospital Regional de Ceilândia (HRC), no Distrito Federal, cidade mais populosa do DF com 489.351 habitantes em 2015, sendo 59.704 a população de crianças de 0-10 anos (12,2% da população)⁴¹. O Hospital Regional de Ceilândia é o único hospital da rede pública da cidade, possui capacidade atual para 481 leitos, sendo 39 leitos destinados à unidade de Pediatria, que acolhe crianças entre 0 a 12 anos e 11 meses. O pronto atendimento da pediatria realiza em média 4.971 atendimentos mensais, considerando os dados obtidos por meio do sistema eletrônico TrackCare®, utilizado pelo hospital, com dados estatísticos de acesso liberado aos gestores. Para o número de atendimentos foi realizada uma média de pacientes atendidos na pediatria nos 5 meses (agosto a dezembro de 2015), período em que foram realizadas a coleta de dados pela pesquisadora.

O Hospital Regional de Ceilândia realiza o teste do pezinho em 100% dos recém nascidos, por meio da coleta do sangue em papel filtro específico, sempre no 3º dia de vida, as amostras são encaminhadas para análises no Hospital de Apoio de Brasília. As amostras alteradas são separadas e os pais são notificados para que as crianças repitam o exame. Caso seja confirmada alguma patologia, os pais são notificados e encaminhados a ambulatório específico para acompanhamento¹.

4.3. Requisitos Éticos

O estudo obteve aprovação do Comitê de Ética em Pesquisa 5553 da Secretaria de Estado de Saúde do Distrito Federal -FEPECS/SES/DF, de número CAAE 46485615.0.0000.5553 para sua realização, bem como autorização do hospital envolvido (Hospital Regional de Ceilândia-HRC-DF), mediante autorização, assinado pela direção do Hospital (AnexoII).

4.4 População do Estudo

A população do estudo foram crianças com registro de atendimento no pronto atendimento da pediatria do HRC, no período compreendido entre os meses de agosto a dezembro de 2015. Foram utilizados como critérios de inclusão: 1) crianças com idade entre 0-10 anos, 2) diagnóstico de deficiência de G6PD confirmado 3) apresentar registro de manifestações clínicas. A amostra foi do tipo não probabilística, por conveniência, aplicados os critérios de inclusão, obteve-se uma amostra constituída por 16 crianças (0,06%) do universo dos 24.856 registros de atendimentos ocorridos no período.

4.5. Coleta de Dados

4.5.1. Procedimentos e Instrumentos

O estudo foi realizado em duas etapas. Os dados foram coletados pela própria pesquisadora, a partir de dados secundários e listagem dos registros das crianças e registros no sistema de prontuário eletrônico (TrakCare® versão 2015) da instituição do campo de estudo.

Na primeira etapa, foi realizado inicialmente, o levantamento do registro das crianças atendidas, por meio de análise documental - listagem das crianças atendidas no período de agosto a dezembro do ano de 2015, com objetivo de identificar as crianças com diagnóstico da deficiência de G6PD. As crianças foram identificadas por meio da classificação de risco, que são métodos de recepção e avaliação dos pacientes que visa organizá-los em relação aos atendimentos quanto ao nível de complexidade dos casos, priorizando aqueles mais graves e prevenindo possíveis agravos durante os tempos de espera, dessa forma não funcionando mais por ordem de chegada⁴². No HRC é utilizado o sistema de triagem de Manchester desde 2010. O processo de classificação se inicia com a queixa principal apresentada pelo usuário, que direciona o classificador através dos fluxogramas do protocolo e, a partir de sucessivos questionamentos quanto aos discriminadores, se chega à prioridade clínica que determina a cor de classificação e tempo de espera. A cor designada pelo fluxograma - vermelho, laranja, amarelo, verde ou azul - se relaciona com uma descrição para a categoria (por exemplo, urgente) e o tempo máximo de espera do paciente para atendimento. Todos os profissionais classificadores no serviço são enfermeiros, conforme recomendação do Ministério da Saúde e regulamentação de órgãos fiscalizadores⁴³. A partir dessa triagem obteve-se um total de 20 crianças.

No segundo momento da primeira etapa realizou-se uma análise documental, por meio de revisão retrospectiva dos prontuários das 20 crianças, no formato eletrônico, pelo sistema TrakCare® versão 2015, plataforma desenvolvida baseada na tecnologia da internet, possibilitando o registro de diferentes dados em diferentes setores que compõem a unidade de saúde e até mesmo uma rede interligada de saúde, como a rede de saúde da Secretaria de Saúde do Distrito Federal⁴⁴. Realizou-se a leitura do prontuário eletrônico destas crianças, com o objetivo de verificar o registro de manifestações clínicas. Foram identificadas quatro (4) crianças que não possuíam registro de manifestações clínicas, estas foram excluídas por não se enquadrarem nos critérios de inclusão. Assim, a amostra foi constituída pelos prontuários de 16 crianças.

Na segunda etapa, foram coletadas e inseridas informações obtidas da análise documental, do prontuário eletrônico, em um instrumento do tipo protocolo confeccionado para esta finalidade, para registro das variáveis de interesse a saber: sexo, data de nascimento, procedência, número de atendimentos, manifestações clínicas e laboratoriais e registro do teste do pezinho (Anexo I). Ressalta-se que não foram observadas a ocorrência de uma mesma criança ser atendida mais de uma vez no período selecionado.

4.5.2. Análise de Dados:

As análises foram realizadas em dois momentos, o inicial foi a organização e tabulação dos dados por meio do *software Microsoft Excel* versão 2012, seguindo pelas análises com o *software IBM SPSS* versão 22, foram calculadas frequência simples, proporções com utilização do intervalo de confiança de 95% para as amostras. Para análise da relação entre as manifestações clínicas foi realizado o teste Qui-Quadrado. Valores de $p < 0,05$ foram considerados significativos.

O teste do Qui-Quadrado é um teste de hipótese que se destina encontrar um valor de dispersão para duas variáveis nominais e avaliar a associação existentes entre as variáveis qualitativas. É um teste não paramétrico, ou seja, não depende de parâmetros populacionais, como média e variância. Considerando que a amostra do estudo é constituída por um número pequeno de crianças, desta forma, o teste do Qui-Quadrado mostra-se mais apropriado. O princípio básico deste teste é comparar proporções, isto é, as possíveis divergências entre as frequências observadas e esperadas para um certo evento. Evidentemente, pode-se dizer que dois grupos se comportam de forma semelhante se as diferenças entre as frequências observadas e as esperadas em cada categoria forem muito pequenas, próximas a zero⁴⁵.

Portanto, o teste é utilizado para:

- Verificar se a frequência com que um determinado acontecimento observado em uma amostra se desvia significativamente ou não da frequência com que ele é esperado.
- Comparar a distribuição de diversos acontecimentos em diferentes amostras, a fim de avaliar se as proporções observadas destes eventos mostram ou não diferenças significativas ou se as amostras diferem significativamente quanto às proporções desses acontecimentos.

As hipóteses a serem testadas são:

H0: As frequências observadas não são diferentes das frequências esperadas. Não existe diferença entre as frequências dos grupos. Portanto, não há associação entre os grupos

H1: As frequências observadas são diferentes das frequências esperadas, portanto existe diferença entre as frequências. Portanto, há associação entre os grupos⁴⁵.

Os resultados são apresentados em forma de gráficos e tabelas.

5. RESULTADOS

5.1- Crianças com Diagnóstico de Deficiência de G6PD

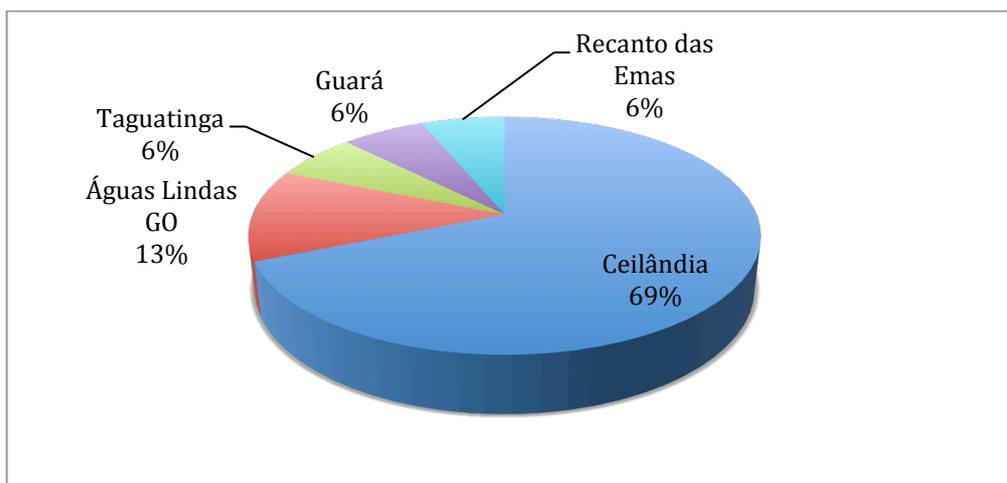
Das 24.856 crianças atendidas no HRC nos 5 meses de coleta de dados (agosto a dezembro de 2015), 20 tinham diagnóstico da deficiência de G6PD, 4 delas foram excluídas da amostra por não se enquadrarem nos critérios de inclusão, totalizando 16 registros de crianças com diagnóstico de deficiência de G6PD.

5.2- Perfil Sócio-Demográfico e de Saúde

Todas as crianças diagnosticadas com deficiência de G6PD eram do sexo masculino, com idades variando entre 7 e 44 meses de vida. A idade média observada foi de 21,6 meses. 25% das crianças possuem idade até 11,75 meses e 75% das idades estão abaixo de 27 meses de vida.

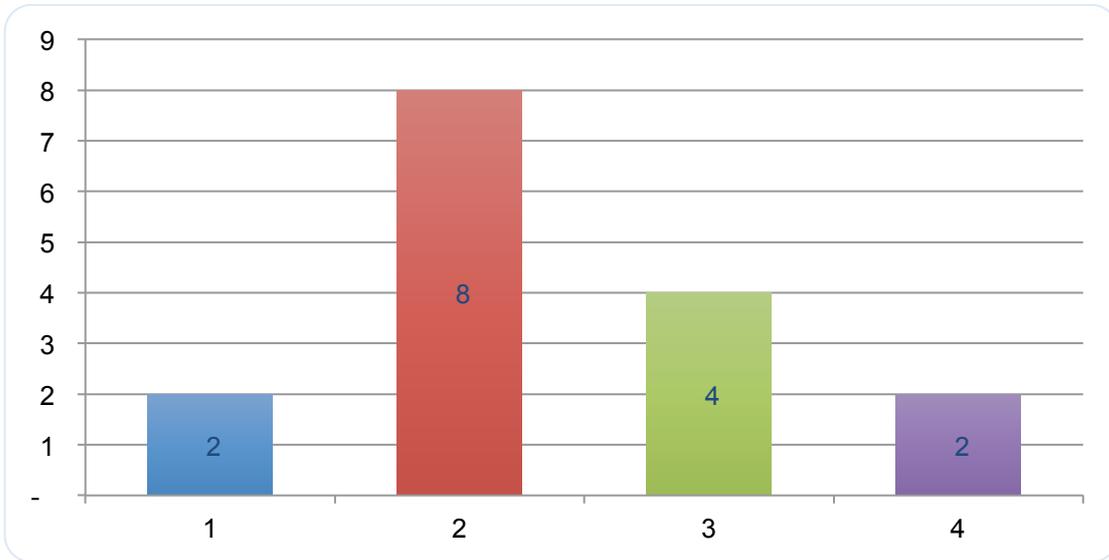
A maior parte das crianças eram procedentes da mesma região de saúde onde está localizado o campo de estudo. Algumas crianças procedentes da cidade do entorno do DF e os demais distribuídas nas cidades de Taguatinga, Guará e Recanto das Emas (Figura 2).

Figura 2- Procedência das Crianças, Brasília, 2016.



Quanto ao quantitativo de atendimentos realizados, estes variaram entre 1 a 4. A figura 3 demonstra que 50% das crianças tiveram 2 atendimentos, 25% com 3 e 12,5% tiveram 1 ou 4 atendimentos, respectivamente.

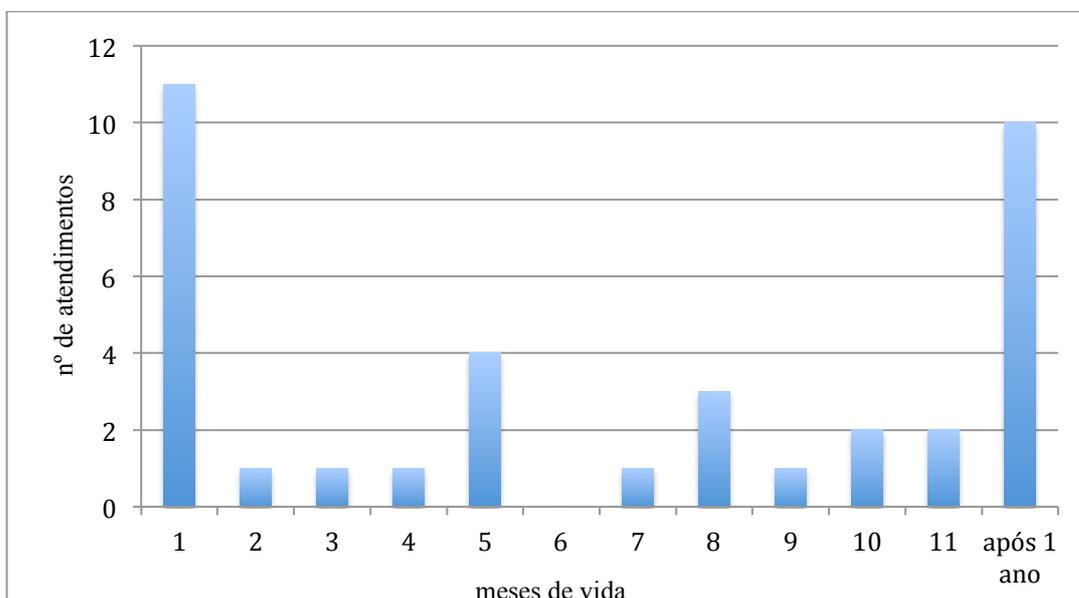
Figura3- Quantitativo de atendimentos por criança, Brasília, 2016.



Do total de 37 registros de atendimentos, 11 (29,7%) ocorreram no primeiro mês de vida; o registro de um atendimento (2,7%), ocorreram nos 2º, 3º, 4º, 7º e 9º mês de vida; dois (5,4%) no 10º e 11º mês; três (8,1%) no 8º mês; quatro (10,8%) no 5º mês e 10 registros (27%) após o primeiro ano de vida, como apresentado na Figura 4.

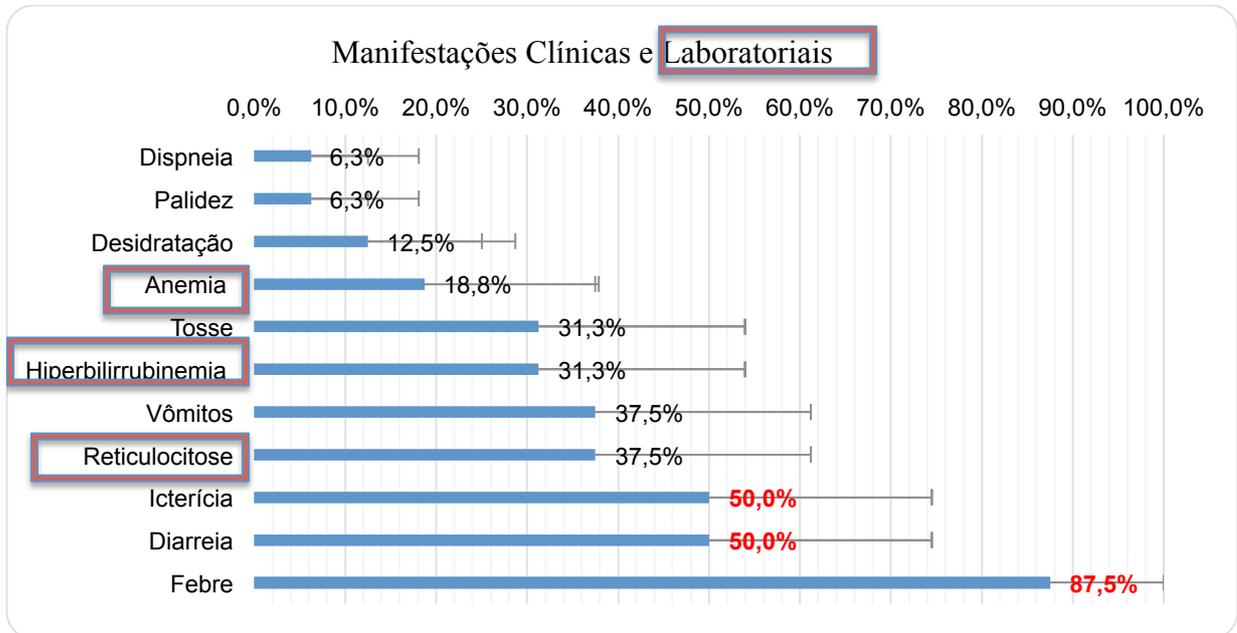
Observa-se que, até o primeiro ano de vida ocorreram 73% de registros de atendimentos e 27% após o primeiro ano.

Figura 4- Quantitativo de atendimentos segundo faixa etária, Brasília, 2016.



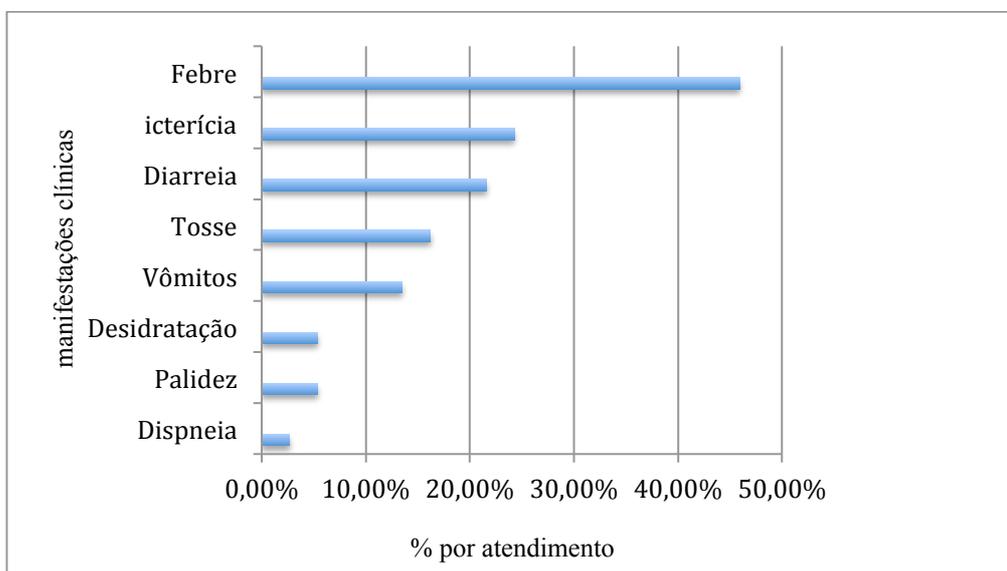
5.3 Manifestações Clínicas e Laboratoriais

Figura 5- Percentual de manifestações clínicas e laboratoriais, Brasília, 2016.



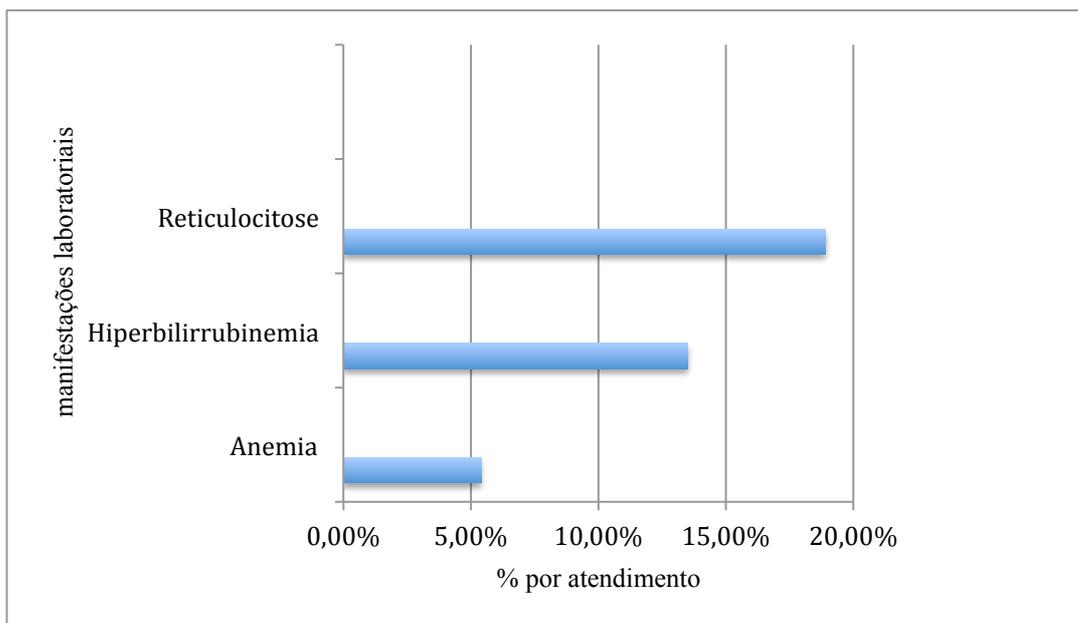
De acordo com a figura 6, em um total de 37 consultas ambulatoriais a febre foi observada em 45,9% das visitas. Esta também foi a manifestação clínica mais frequente. A icterícia foi a segunda manifestação mais frequente e foi observada em 24,3% dos atendimentos, seguida da diarreia com 21,6%; a tosse correspondeu a 16,2% dos registros; vômitos 13,5%; a desidratação e palidez foram observadas em 5,4% . A manifestação menos frequente foi a dispneia, com 2,7% .

Figura 6- Manifestações clínicas segundo atendimentos, Brasília, 2016.



As manifestações laboratoriais por atendimento são apresentadas na figura 7, a reticulocitose esteve presente nos exames laboratoriais, na maioria dos atendimentos (18,9%), seguida pela hiperbilirrubinemia com 13,5%. A anemia foi a menos frequente, observada em 5,4% .

Figura 7- Manifestações laboratoriais segundo atendimentos, Brasília, 2016.



Quanto a ocorrência ou não de associação entre as manifestações, constatou-se que em três situações houve associação entre algumas variáveis, icterícia versus diarreia; vômitos versus hiperbilirrubinemia e grupo etário versus icterícia, onde observou-se que o valor do “p” foi menor que 0,05, como demonstrado nas Tabelas 1, 2 e 3.

Tabela 1- Associação entre as manifestações icterícia e diarreia, Brasília, 2016.

Manifestação A:	Icterícia		
Manifestação B:	Diarreia		

Manifestações	Diarreia		Total
	Manifestou	Não manifestou	
Icterícia	2 (12,5%)	6 (37,5%)	8 (50,0%)
	6 (37,5%)	2 (12,5%)	8 (50,0%)
Total	8 (50,0%)	8 (50,0%)	6 (100,0%)

Qui-Quadrado: P-valor 0,046

Tabela 2- Associação entre as manifestações vômitos e hiperbilirrubinemia, Brasília, 2016

Manifestação A:	Vômitos		
Manifestação B:	Hiperbilirrubinemia		

Manifestações	Hiperbilirrubinemia		Total
	Manifestou	Não manifestou	
Vômitos	Manifestou	0 (0,0%)	6 (37,5%)
	Não manifestou	5 (31,25%)	10 (62,5%)
Total	5 (31,25%)	11 (68,75%)	6 (100,0%)

Qui-Quadrado: P-valor 0,037

Tabela 3- Associação entre grupo etário e a manifestação clínica icterícia, Brasília, 2016

Grupo etário	Icterícia		Total
	Manifestou	Não manifestou	
Até 1 ano	5 (31,25%)	1 (6,25%)	6 (37,5%)
de 1 a 3 anos	3 (18,75%)	3 (18,75%)	6 (37,5%)
3 anos ou mais	0 (0,0%)	4 (25,0%)	4 (25,0%)
Total	8 (50,0%)	8 (50,0%)	16 (100,0%)

Há associação entre os grupos

Qui-Quadrado: P-valor 0,036

Foram realizados cruzamentos entre todas as manifestações clínicas e laboratoriais, entretanto, somente nos casos acima foram observados resultados estatísticos positivos, as demais tabelas com testes realizados e valores de p acima de 0,05 (isto é, sem associação entre os grupos) estão contidas no Anexo III.

Ao se utilizar como critério as idades em que ocorreram manifestações clínicas e laboratoriais, 3 grupos foram gerados: idade menor que 1 ano, entre 1 e 3 anos e maiores que 3 anos, conforme a tabela 4.

Tabela 4- Associação entre idades e manifestações clínicas e laboratoriais , Brasília, 2016

	Menor que 1 ano			1 a 3 anos			Maior que 3 anos	
	n	%		n	%		n	%
Desidratação	0	0,0	Febre	0	0,0	Icterícia	0	0,0
Palidez	0	0,0	Dispneia	0	0,0	Dispneia	0	0,0
Diarreia	1	16,7	Palidez	0	0,0	Anemia	0	0,0
Dispneia	1	16,7	Anemia	0	0	Hiperbilirrubinemia	0	0,0
Vômitos	2	33,3	Vômitos	1	20,0	Desidratação	1	25,0
Reticulocitose	2	33,3	Desidratação	1	20,0	Tosse	1	25,0
Anemia	2	33,3	Tosse	1	20,0	Palidez	1	25,0
Tosse	3	50,0	Reticulocitose	1	20,0	Febre	3	75,0
Hiperbilirrubinemia	3	50,0	Icterícia	2	40,0	Diarreia	3	75,0
Icterícia	5	83,3	Hiperbilirrubinemia	2	40,0	Vômitos	3	75,0
Febre	5	83,3	Diarreia	4	80,0	Reticulocitose	3	75,0
Total	6	100,0	Total	5	100,0	Total	4	100,0

5.4 Triagem Neonatal e Implicações

Constatou-se que nove crianças (56%), apresentaram registro em prontuário do diagnóstico da deficiência de G6PD por meio do teste do pezinho.

6. DISCUSSÃO

A deficiência de G6PD é a enzimopatia mais comum em humanos, com estimativa de mais de 400 milhões de pessoas afetadas no mundo, com cerca de 11 milhões de crianças nascidas com a deficiência a cada ano¹⁰.

No período de 5 meses de coleta de dados, 16 crianças foram selecionadas para o estudo.

De acordo com o informativo do Programa de Triagem Neonatal do DF (PTNDF), no ano de 2013, a deficiência de G6PD foi a doença mais prevalente detectada pelo teste, com cerca de 1265 crianças diagnosticados nesse ano, com uma prevalência de 2,8%, semelhante a prevalência do ano de 2011, com 2,91%, sendo 91% do sexo masculino. Nos anos de 2014 e 2015 foram diagnosticados 1216 e 1273 casos de deficiência de G6PD no PTNDF, único local a realizar triagem para deficiência de G6PD na rede pública no Brasil⁴⁶.

Essa amostra de 16 crianças para o estudo, embora pequena comparada aos casos diagnosticados no ano de 2015, os resultados obtidos convergem com diversos estudos que afirmam que a maioria dos indivíduos com deficiência de G6PD são assintomáticos^{13,22,25,30,31,32,33}. Outro aspecto que podemos considerar como limite do estudo foi o período de abrangência do mesmo (5 meses) e centralizada em apenas um único local no DF, reduzindo assim as possibilidades de generalização para o contexto do Distrito Federal. Cabe destacar que as crianças participantes do estudo, procuraram o serviço médico por apresentarem alguma intercorrência clínica, que pode estar relacionada ou não com a doença enzimática.

Todas as crianças diagnosticadas com deficiência de G6PD eram do sexo masculino, o que encontra concordância com a literatura que aponta que a doença é mais prevalente em homens^{5,7,13,22,23}, considerando que a deficiência não é frequentemente detectada em mulheres, pelo fato do gene da G-6-PD estar localizado no cromossomo X. Por esta razão, o defeito é totalmente expresso nos homens afetados e nunca é transmitido de pai para o filho (homem), mas sim, de mãe para filho⁴⁷. A dificuldade de diagnóstico desta enzimopatia está nas mulheres heterozigotas. Nesta condição, um dos cromossomos X pode ser inativado aleatoriamente, provocando o surgimento de duas populações de glóbulos vermelhos, células deficientes e células normais, com proporções bastante variadas entre elas. Este fenômeno pode resultar em atividades enzimáticas residuais que vão desde 30% a 60%, o que leva a uma expressão fenotípica bastante variável. A probabilidade de ter resultados falsos negativos

é muito maior do que resultados falsos positivos. Cerca de 10% de heterozigoto feminino tem atividade normal da G6PD, 10% têm atividade baixa e outros 80% tem atividade intermediária ou “borderline”⁴⁷.

As idades das crianças tiveram variação de 1 dia de vida a 3 anos e 6 meses, com predominância de crianças acima de 1 ano de idade (75%) e abaixo de um ano foi de 25%.

Em relação à procedência das crianças, a maioria é proveniente da mesma cidade onde está localizado a instituição do campo de estudo, em função da facilidade de acesso, outras crianças são provenientes de cidade da região do entorno do DF, onde muitos pacientes buscam atendimento hospitalar na instituição⁴⁸.

O quantitativo de atendimentos pode ter relação com as manifestações clínicas das crianças, por vezes em uma mesma idade, com pequeno intervalo de dias. Constatou-se que algumas procuraram o atendimento mais de uma vez. O quantitativo de atendimentos variou de no mínimo um registro e no máximo quatro. Observou-se que metade das crianças atendidas tiveram dois registros. As crianças menores de um ano tiveram maior número de atendimentos registrados (73%), enquanto as maiores de 24 meses tiveram apenas 27%. A literatura destaca que é comum ocorrer alguma manifestação clínica, principalmente no período neonatal^{8,11,13,14,21,26,47}, como foi no caso das hiperbilirrubinemias detectadas nos primeiros dias de vida em algumas crianças. Estes resultados apresentam-se dentro da normalidade de crianças mais novas, que possuem o sistema imunológico mais susceptível ao desenvolvimento de patologias infecto-contagiosas⁵¹.

Dentre as manifestações clínicas mais frequentemente observadas, destaca-se a febre representando 87,5%. Essa manifestação é descrita na literatura como parte da crise hemolítica aguda e que pode se manifestar juntamente com icterícia acentuada, dores musculares e lombares, hemoglobinúria e reticulocitose^{12,13,21,26}. Tendo em vista que essa não é uma manifestação clínica específica da deficiência de G6PD, pode indicar um sinal de infecção, o que é muito comum na infância⁵¹. Entretanto, infecções podem desencadear um quadro de hemólise em crianças com deficiência de G6PD, quando o nível dessa enzima nos neutrófilos é menor que 5% do normal, reduzindo assim o NADPH, a atividade bactericida dos fagócitos é bloqueada. A febre também pode ser consequência da hemólise intravascular⁴⁹.

Apenas duas crianças tiveram registradas a manifestação clínica de anemia hemolítica, uma aos cinco meses de idade, outra aos sete meses, em ambos os casos essa manifestação foi acompanhada de febre.

Dentre as manifestações clínicas, outra que destacou-se foi a diarreia, observada em 50% das crianças. Essa manifestação pode ter relação com infecção presente ou com outros fatores etiológicos, ou até mesmo pelo mesmo mecanismo de falha da atividade fagocitária^{7,13,22}. Apesar de estar em destaque como segunda manifestação mais encontrada, a diarreia não é citada na literatura como manifestação clínica comum em crianças com deficiência de G6PD.

Igualmente presente em 50% das crianças, encontra-se a icterícia. A principal causa de icterícia neonatal em lactentes G6PD deficientes é a incapacidade do fígado para conjugar a bilirrubina adequadamente, agravando a bilirrubinemia.⁸

Na ordem das manifestações clínicas, os vômitos, estiveram relatados em 37,5% das crianças e tosse em 31,3%. Tais manifestações podem ter diferentes etiologias, entretanto, em grande parte destas podem ter associação com infecções⁴⁸, e podem ser gatilhos para hemólise em crianças deficientes em G6PD^{13,22}.

Dentre as manifestações laboratoriais, a reticulocitose foi verificada em 37,5% dos casos. Essa manifestação caracteriza-se pelo aumento de hemácias jovens que são lançadas na circulação por conta da hemólise que pode estar ocorrendo. Os reticulócitos possuem expressão maior da atividade enzimática da G-6-PD comparada com as células senis⁵⁰.

A segunda manifestação laboratorial mais observada foi a hiperbilirrubinemia (31,3%), que resulta do aumento da produção de bilirrubinas acoplado com uma excreção insuficiente da mesma. Durante a hemólise, ocorre a produção de bilirrubina, que é conjugada e excretada no fígado. Entretanto, o fígado imaturo na capacidade de conjugação especialmente nos neonatos pode levar a uma remoção reduzida de bilirrubina e níveis aumentados na circulação sanguínea¹⁰.

Crianças com deficiência de G6PD são mais susceptíveis a desenvolver hiperbilirrubinemia. Uma meta análise realizada em 2015 incluindo mais de 20 mil sujeitos concluiu que crianças com o diagnóstico da deficiência são quase 4 vezes mais propensas a desenvolver hiperbilirrubinemia e 3 vezes mais suscetíveis a receber fototerapia comparados com crianças sem este diagnóstico¹⁰.

Os resultados constatados a partir do teste estatístico do Qui-Quadrado, confirmam a associação entre as crianças com deficiência de G6PD e icterícia neonatal. Assim, o diagnóstico precoce da deficiência logo após o nascimento é essencial para o controle do aparecimento da icterícia e para evitar o contato destes recém-nascidos com conhecidos agentes hemolíticos²⁶. Outra associação observada foi entre a ocorrência de vômitos e a manifestação laboratorial hiperbilirrubinemia. Uma possível explicação seria que infecção ou

exposição a certos medicamentos ou produtos químicos pode aumentar substancialmente o estresse oxidativo. Na anemia hemolítica aguda, a exposição a fatores estressores, induz a episódios agudos de hemólise em crianças com deficiência de G6PD classe II ou III (deficiência severa a moderada). Independente do gatilho, o estresse oxidativo ocorre de 1-2 dias após exposição. O início desse processo, pode ser marcado por irritabilidade ou letargia, seguida de aumento moderado na temperatura corporal, náuseas, vômitos, dor abdominal e diarreia. Os sinais de um nível crítico de hemólise incluem cianose, dor de cabeça, dispneia, fadiga, dor lombar, icterícia e urina escura^{13,22,30,35}.

A anemia detectada em 18,8% das crianças, foi a terceira entre as manifestações laboratoriais mais frequentes. Esta manifestação pode estar relacionada com hemólise ou com infecções presentes associadas⁵¹.

Em 12,5% das crianças foi observada a manifestação clínica desidratação. Esta pode ter como provável etiologia uma resposta a uma condição clínica como diarreia e vômitos, observadas em algumas crianças. Entretanto, essa manifestação clínica não é relatada na literatura com alguma associação com crianças deficientes em G6PD.

A palidez, foi observada em apenas uma criança, esta manifestação pode ser explicada como consequência da icterícia ou da anemia⁵¹. Igualmente a palidez, a dispneia foi relatada, e pode ser um sinal decorrente do nível crítico da hemólise^{14,22,31,38}.

Muitos estudos relatados na literatura^{7,13,22,30,50} destacam que entre as manifestações clínicas mais comuns, a anemia hemolítica aguda induzida por fármacos, icterícia neonatal e anemia hemolítica não esferocítica são mais frequentes. Algumas semelhanças entre dados da literatura e resultados do presente estudo são encontradas, como a febre, manifestação clínica presente na maioria das crianças, que pode estar relacionado como um dos sintomas da hemólise aguda. A icterícia neonatal foi encontrada em 50% das crianças. Quanto a anemia hemolítica não esferocítica, esta não foi identificada nos registros. A febre e icterícia também aparecem como as manifestações clínicas mais comuns entre os menores de um ano de idade, diarreia e reticulocitose foram as mais frequentes entre os maiores de um ano.

A febre sendo a manifestação clínica mais comum no presente estudo, demonstra que esta tenha sido a causa da procura pelo atendimento, sobretudo, a outras patologias que poderiam estar presentes no momento da busca pelo atendimento, pois de acordo com Layton & Luzzatto³⁰, em algumas variantes de G6PD, a deficiência da enzima é associada com maior susceptibilidade a infecções bacterianas. Os autores relatam como manifestações clínicas comuns a anemia hemolítica aguda induzida por infecção, medicamentos ou favismo; a icterícia neonatal e a anemia crônica não esferocítica. Como manifestações

incomuns são citadas a suscetibilidade aumentada a infecções bacterianas, a severidade aumentada do vírus da hepatite e catarata.

Dos 16 registros analisados, em 56% havia a informação de diagnóstico da deficiência de G6PD, realizada por meio do teste do pezinho. Nos demais não havia a informação. A ausência do registro pode estar relacionada a falta de questionamento sobre a realização do teste ou deficiência nos registros em prontuário das informações sobre diagnóstico da deficiência de G6PD pela equipe de saúde. Ao considerarmos que apenas duas crianças eram de fora do DF, era esperado que pelo menos 14 (87,5%) tivessem registro do diagnóstico da deficiência de G6PD via teste do pezinho, pois somente no DF é realizada essa detecção na triagem neonatal. A ausência do registro da detecção da deficiência de G6PD por meio da triagem neonatal pode sugerir a falta de esclarecimentos, sobre a relevância desse diagnóstico precocemente, como uma medida importante na prevenção de casos graves e até morte de bebês devido a falta de orientação e esclarecimento aos pais sobre o manejo adequado da deficiência, visando o reconhecimento de qualquer alteração clínica relacionada a icterícia nos recém nascidos.

Nesta perspectiva, a literatura aponta que o melhor tratamento para a deficiência de G6PD é a prevenção. O diagnóstico precoce pode evitar o uso de medicamentos que possam causar anemia hemolítica e ingestão de alimentos com o mesmo risco⁵⁰. Uma das ações mais importantes no manejo da deficiência de G6PD é prevenir o desencadear da hemólise, evitando alguns medicamentos e ingestão de feijões de fava^{7,10,13,22,30,35,50}.

Neste contexto, o rastreamento neonatal e a educação em saúde podem reduzir significativamente a incidência de complicações clínicas^{9,10,14,21,35,37,39,37} como foi relatado na literatura, no norte da Sardenia, que documentou um declínio marcante no favismo e em Singapura, onde o kernicterus nos recém nascidos é praticamente desconhecido⁷.

7. CONSIDERAÇÕES FINAIS

Os Programas de Triagem Neonatal não devem ter expectativa de eliminar as complicações decorrentes da deficiência de G6PD, como as crises agudas de hemólise, mas as orientações aos pais e esclarecimento dos profissionais de saúde pode resultar em exposição limitada de crianças a alguns fatores de risco conhecidos que podem causar hemólise e como resultado obter um decréscimo da incidência de hiperbilirrubinemia extrema. As crianças que apresentam alteração no teste do pezinho são convocadas a realizar um novo teste para a confirmação do diagnóstico, que se confirmado, são encaminhadas a ambulatórios específicos para receber orientações. No DF, os ambulatórios são realizados no Hospital da Criança.

Sabendo que o DF é a única unidade da federação onde é realizado a triagem neonatal que detecta a deficiência de G6PD no sistema público de saúde, é importante que esta estratégia seja ampliada em todo território nacional, ampliando o acesso, tendo em vista a importância da detecção precoce dessa patologia, no sentido de diminuir a mortalidade de neonatos. A realidade atual no DF para as crianças com deficiência de G6PD é de acompanhamento rotineiro pela atenção básica, sendo que ha alguns anos eram atendidos no Hospital de Apoio. Ao longo dos anos os pediatras da rede pública de saúde do DF receberam treinamentos sobre deficiência de G6PD e hoje crianças com essa patologia são atendidas normalmente pela atenção básica.

O presente estudo teve a pretensão de avaliar a realidade do HRC, mas para agenda futura faz-se necessário a realização de outros estudos ampliados pelo DF que considerem as crianças diagnosticadas com deficiência de G6PD na triagem neonatal, para serem acompanhadas, identificando as manifestações clínicas mais frequentes e comparando os resultados do presente trabalho e da literatura.

Respeitando-se os limites do presente estudo tendo em vista o tamanho da amostra, pode-se observar a necessidade de instituir ações educacionais multiprofissionais nos hospitais da rede pública com o objetivo de orientar as famílias e os profissionais de saúde da importância do diagnóstico precoce da deficiência com vistas a minimizar as complicações mais frequentemente observadas. Espera-se com estes resultados contribuir e sensibilizar a equipe de saúde da instituição da importância do registro do teste do pezinho e do acompanhamento das crianças.

REFERÊNCIAS

1. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção a Saúde. Departamento de Atenção Especializada e Temática. Triagem Neonatal Biológica: Manual Técnico / Ministério da Saúde, Secretaria de Atenção a Saúde, Departamento de Atenção Especializada Temática. – Brasília: Ministério da Saúde, 2016.
2. Botler J, Camacho LAB, Cruz MM, George P. Triagem neonatal – o desafio de uma cobertura universal e efetiva. *Ciência e Saúde Coletiva* 2010;15(2): 493-508.
3. Leão LL, Aguiar MJB. Triagem Neonatal: o que os pediatras deveriam saber. *Jornal de Pediatria* 2008;84(4):s80-s90.
4. Sociedade Brasileira de Triagem Neonatal SBTN- Informe à imprensa. Site Métropoles [homepage na internet] [acesso em 2 de jul 2016]. Disponível em: <http://www.metropoles.com/distrito-federal/saude-df/teste-do-pezinho-no-df-e-referencia-na-america-latina>
5. Beutler E. G6PD Deficiency. *Blood* 1994; 84: 3613-3626.
6. Stanton RC. Glucose-6-Phosphate Dehydrogenase, NADPH, and Cell Survival. *IUBMB Life* 2012; 64: 362-369.
7. Mehta A, Mason PJ, Vulliamy TJ. Glucose-6-phosphate dehydrogenase deficiency. *Best Practice & Research Clinical Haematology* 2000;13: 21-38.
8. Leite AA. Icterícia neonatal e deficiência de glicose-6-fosfato desidrogenase. *Rev. Bras. Hematol. Hemoter.* 2010; 32: 430-431.
9. Kaplan M, Hammerman C. The need for a neonatal glucose-6-phosphate dehydrogenase screening: a global perspective. *Journal of Perinatology* 2009; 29: s46-52.
10. Cunningham AD, Hwang S, Mochly-Rosen D. Glucose-6-Phosphate Dehydrogenase Deficiency and the Need for a Novel Treatment to Prevent Kernicterus. *Clin Perinatol* 2016;43:341-354.
11. Castro S, Weber R, Dadalt V, Tavares V, Giugliani R. Prevalence of G6PD deficiency in newborns in the south of Brazil. *J Med Screen* 2006;13: 85-86.
12. Unisert- União Nacional dos Serviços de Referência em Triagem Neonatal [homepage na internet] [acesso em 1 fev 2016]. Disponível em: <http://www.unisert.org.br/Defici%C3%Aancia-G6PD.html>
13. Cappellini MD, Fiorelli G. Glucose-6-phosphate dehydrogenase deficiency. *Lancet* 2008;371:64-74.
14. Kaplan M, Hammerman C, Bhutani VK. Parental education and the WHO neonatal G-6-PD screening program: a quarter century later. *Journal of Perinatology* 2015 ; 35: 779-784.

15. Carvalho TM et al. Newborn screening: a national public health programme in Brazil. *Journal of Inherited Metabolic Disease* 2007, [S.l.]; 30, 615-630.
16. Usha DP, Ranjan DBJ. Newborn Screening – From Guthrie age to Genomic age. Review article. *Obstet Gynecol India* 2010; 60: 210-22.
17. Naoum PC, Bonini-Domingos CR. Dificuldades no diagnóstico laboratorial das hemoglobinopatias. *Rev. Bras. de Hematologia e Hemoterapia* 2007;29 (3):226-228.
18. Schoen EJ, Baker JC, Colby CJ, To TT. Cost-benefit analysis of universal tandem mass spectrometry for newborn screening. *Pediatrics*. 2002;110(4):781-6.
19. BRASIL. Ministério da Saúde. Portaria no 822 MS/GM, de 6 de junho de 2001. Instituiu, no âmbito do Sistema Único de Saúde, o Programa Nacional de Triagem Neonatal / PNTN. Brasília: Ministério da Saúde, 2001.
20. Watchko JF, Kaplan M, Stark AR, Stevenson DK, Bhutani VK. Shoul we screen newborns for glucose-6-phosphate dehydrogenase deficiency in the United States? *Journal of Perinatology* 2013;33: 499-504.
21. Kumar K, Sohaila A, Tikmani SS, Khan IA, Zafar A. Screening for G6PD Deficiency Among Neonates with Neonatal Jaundice Admitted to Terciary Care Center: A Need in Disguise. *Journal of the College of Physicians and Surgeons Pakinstan* 2015; 25: 625-626.
22. Luzzatto L, Nannelli C, Notaro R. Glucose-6-Phosphate Dehydrogenase Deficiency. *Hematol Oncol Clin N Am* 2016;30: 373-393.
23. Beutler E. Glucose-6-phosphate dehydrogenase deficiency: a historical perspective. *Blood* 2008;111:16-24.
24. Belisário AR, Sales RR, Toledo NE, Velloso-Rodrigues C, Silva CM, Viana MB. Glucose-6-Phosphate Dehydrogenase Deficiency in Brazilian Children With Sickle Cell Anemia is not Associated With Clinical Ischemic Stroke or High-Risk Transcranial Doppler. *Pediatr Blood Cancer* 2016; 63:1046–1049.
25. Nkhoma ET, Poole C, Vannappagari V, Hall SA, Beutler E. The global prevalence of glucose-6-phosphate dehydrogenase deficiency: a systematic review and meta-analysis. *Blood Cells, Molecules, and Diseases* 2009; 42: 267-278.
26. Iglecias MAC et al. Erythrocyte glucose-6-phosphate dehydrogenase deficiency in male newborn babies and its relationship with neonatal jaundice. *Rev Bras Hematol Hemoter*. 2010; 32(6):434-438.

27. Nicolielo DB, Ferreira RIP, Leite AA. Atividade da 6-fosfogliconato desidrogenase em deficientes de glicose-6-fosfato desidrogenase. *Rev Bras Hematol Hemoter.* 2006; 28(2):135-138.
28. Compri MB, Saad STO, Ramalho AS. Investigação genético-epidemiológica e molecular da deficiência de G6PD em uma comunidade brasileira. *Cad Saúde Pública* 2000;16(2):335-342.
29. Santos ER et al. Incidência de deficiência de glicose-6-fosfato desidrogenase (G6PD) na triagem neonatal em Brasília. *Rev Bras Hematol Hemoter.* 2010; 32(supl. 4):207-222.
30. Layton M, Ramachandran M, O'Shaughnessy D, Luzzatto L. Glucose-6-phosphate dehydrogenase deficiency. *Current Pediatrics* 1995;5:190-194.
31. Monteiro WM et al. Clinical complications of G6PD deficiency in Latin American and Caribbean populations: systematic review and implications for malária elimination programmes. *Malaria Journal* 2014;13: 1-13.
32. Monteiro WM et al. G6PD deficiency in Latin America: systematic review on prevalence and variants. *Mem Inst Oswaldo Cruz* 2014;109: 553-558.
33. Tang J et al. Changes in red blood cell membrane structure in G6PD deficiency: An atomic force microscopy study. *Clinica Chimica Acta* 2015; 444:264-270.
34. Menezes TOA, Chagas JG, Cavaleiro RMS, Menezes SAF, Silva JM. Deficiência da enzima G6PD em pacientes com paralisia cerebral. 2009; 38:31-35.
35. Ho L, Marie John R. Understanding and Managing Glucose-6-Phosphate Dehydrogenase Deficiency. *The Journal for Nurse Practitioners* 2015;11:443-450.
36. Oliveira S, Pinheiro S, Gomes P, Horta AB, Castro AS. Favismo. *Acta Médica Portuguesa* 2000;13:237-240.
37. Bhutani V, Johnson, L, Shapiro, S. Kernicterus in sick and preterm infants a need for an effective preventive approach. *Seminars in Perinatology* 2004; 28:319-325.
38. Kaplan MH & Hammermann C. Understanding severe hyperbilirrubinemia and preventing kernicterus: adjuncts in the interpretation of neonatal serum bilirubin. *Clinica Chimica Acta* 2005; 356:9-21.
39. Kaplan MH & Hammermann C. Glucose-6-Phosphate dehydrogenase deficiency: a hidden risk for kernicterus. *Seminars in Perinatology* 2004; 28:356-364.
40. Perovano, DG. Manual de Metodologia Científica. 2º ed. Ed Jeruá; 2014.
41. Codeplan [homepage na internet]. Pesquisa Distrital por Amostra de Domicílios PDAD- 2015- Ceilândia [acesso em 5 ago 2016]. Disponível em: http://www.codeplan.df.gov.br/images/CODEPLAN/PDF/pesquisa_socioeconomica/pdad/2015/PDAD_Ceilandia_2015.pdf

42. BRASIL. Ministério da Saúde. Política nacional de atenção às urgências. Brasília: Ministério da Saúde; 2006.
43. Coutinho AAP, Cecílio, LCO, MOTA, J. A. C. Classificação de risco em serviços de emergência: uma discussão da literatura sobre o Sistema de Triagem de Manchester. Revista Médica De Minas Gerais, v. 22, n. 2, p. 188–198, 2012.
44. InterSystems. TrackCare. [homepage na internet]. Sistema de Informação em Saúde. [acesso em 13 nov 2015]. Disponível em:
<http://www.intersystems.com/br/produtos/trakcare/trakcare-overview-2/>
45. Field A. Descobrimo a estatística usando o SPSS - 2.ed. Ed. Brookman; 2009.
46. Ministério da Saúde. [homepage na internet] Programa de Triagem Neonatal. [acesso em 10 ago 2016]. Disponível em: <http://portalsaude.saude.gov.br/index.php/o-ministerio/principal/secretarias/1083-sas-raiz/dahu-raiz/programa-nacional-de-triagem-neonatal/12-programa-nacional-de-triagem-neonatal/15204-programas-estaduais-interno>
47. Oshiro M, Cação VM, Salzone CM. Deficiência de glicose-6-fosfato desidrogenase na icterícia neonatal: avaliação de 10 anos do Instituto Adolfo Lutz-SP. Bol Inst Adolfo Lutz. 2014; 24(1):33-35.
48. Regional de Ceilândia [editorial- homepage na internet]. [acesso em 15 ago 2016]. Disponível em: <http://agendacapital.com.br/com-promessa-de-melhoria-no-atendimento-governo-pretende-comecar-oss-pela-regional-de-ceilandia/>
49. Rosa-Borges A, Sampaio MG, Condino-Neto A, Barreto OC, Nudelmann V, Carneiro-Sampaio MM *et al.* Deficiência de glicose-6-fosfato desidrogenase com infecções de repetição: relato de caso. J Pediatr 2001; 77: 331-336.
50. Freitas PFVB, Segre CAM. Deficiência de glicose-6-fosfato desidrogenase. Pediatría Moderna. 2003; (39): 376-381.
51. Nelson- Tratado de Pediatría, Vol 1, 17ª ed - Ed Elsevier Brasil, 2005.

ANEXOS

ANEXO I- Ficha de base de dados utilizada pela autora, Brasília, 2016.

Id Pcte	Sexo	DN	Procedência	Nº Consultas	Manifestações Clínicas e laboratoriais	Teste pezinho
1	M	21/6/2012	Ceilândia-DF	2	8m: reticulocitose, diarreia, febre, vômitos 1a 4m: febre	sim
2	M	21/08/2012	Ceilândia-DF	3	1 dia: Icterícia 5m: reticulocitose, febre, diarreia 7m: febre, diarreia	sim
3	M	09/05/2014	Ceilândia-DF	2	1d- até 5 dias: icterícia, hiperbilirrubinemia 1a: febre	Sem relato S/R
4	M	22/09/2013	Ceilândia-DF	2	2m: hiperbilirrubinemia, febre, diarreia 10m: febre, diarreia	Sim
5	M	16/11/2014	Ceilândia-DF	3	2 dias: Icterícia 9 dias: hiperbilirrubinemia, icterícia 8m: diarreia	S/R
6	M	07/08/2012	Ceilândia-DF	3	8m: Palidez 1 ano: reticulocitose, palidez 2anos: tosse, febre	S/R
7	M	12/02/2015	Recanto das Emas -DF	4	5 dias: Icterícia com hiperbilirrubinemia, reticulocitose 3m: febre, tosse 4m: anemia 9m: reticulocitose	Sim
8	M	25/03/2015	Ceilândia-DF	3	2dias: Icterícia neonatal 5m: febre, anemia, anemia hemolítica, icterícia, vômitos, reticulocitose 8m: anemia	Sim
9	M	11/02/2012	Ceilândia-DF	1	3a6m: Diarreia, vômito, desidratação	Sim
10	M	22/07/2014	Guará-DF	1	1m: Vômito, diarreia, febre, desidratação	S/R
11	M	08/12/2013	Ceilândia-DF	2	9dias: icterícia 1a9m: febre	Sim
12	M	14/12/2014	Taguatinga-DF	2	10m: tosse, cansaço 11m: febre, tosse, dispneia	S/R
13	M	26/01/2013	Ceilândia-DF	4	7-9dias: icterícia, hiperbilirrubinemia 2a3m: febre, diarreia 2 a5m: reticulocitose 2 a9m: tosse	Sim
14	M	19/12/2014	Águas Lindas de GO	2	5dias: icterícia 11m: febre, tosse, vômitos	S/R
15	M	12/03/2014	Ceilândia-DF	2	5m: febre 1 a 8m: Febre, diarreia	S/R
16	M	07/01/2013	Águas Lindas de GO	2	icterícia neonatal 7m: febre, hemólise	Sim
Obs	100% M	10m a 3 anos e 11m	11 Ceilândia 2 GO 1 Recanto 1Guará 1Taguatinga	Mín: 1 Máx: 4	1- Febre 2- Diarreia e icterícia 3- reticulocitose 4- Vômitos, tosse, hiperbilirrubinemia	9 com relato de diagn no teste do pezinho

ANEXO II - Aprovação do Comitê de Ética

Saúde
Ministério da Saúde



principal sair Débora Cristina de Faria - Pesquisador | V3.0

DETALHAR PROJETO DE PESQUISA



DADOS DA VERSÃO DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS DA DEFICIÊNCIA DE GLICOSE-6-FOSFATO DESIDROGENASE EM CRIANÇAS ATENDIDAS EM UM HOSPITAL REGIONAL DO DISTRITO FEDERAL.

Pesquisador Responsável: Débora Cristina de Faria **Área Temática:**



Versão: 2 **CAAE:** 46485615.0.0000.5553

Submetido em: 01/07/2015

Instituição Proponente: Hospital Regional de Ceilândia

Situação da Versão do Projeto: Aprovado

Localização atual da Versão do Projeto: Pesquisador Responsável

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio



Comprovante de Recepção:

PB_COMPROVANTE_RECEPCAO_502568

DOCUMENTOS DO PROJETO DE PESQUISA

ANEXO III- Resultados onde não foram observadas associações entre variáveis, a partir do teste estatístico do Qui-Quadrado, $p > 0,05$.

Tabela 5- Associação entre as manifestações icterícia e febre, Brasília, 2016

Manifestação A:	Icterícia			
Manifestação B:	Febre			
Manifestações		Febre		Total
Icterícia	Manifestou	7 (43,75%)	1 (6,25%)	8 (50,0%)
	Não manifestou	7 (43,75%)	1 (6,25%)	8 (50,0%)
Total		14 (87,5%)	2 (12,5%)	6 (100,0%)

Qui-Quadrado: P-valor 1

Tabela 6- Associação entre as manifestações icterícia e vômitos, Brasília, 2016

Manifestação A:	Icterícia			
Manifestação B:	Vômitos			
Manifestações		Vômitos		Total
Icterícia	Manifestou	2 (12,5%)	6 (37,5%)	8 (50,0%)
	Não manifestou	4 (25,0%)	4 (25,0%)	8 (50,0%)
Total		6 (37,5%)	10 (62,5%)	6 (100,0%)

Qui-Quadrado: P-valor 0,302

Tabela 7 – Associação entre as manifestações icterícia e desidratação, Brasília, 2016

Manifestação A:	Icterícia			
Manifestação B:	Desidratação			
Manifestações		Desidratação		Total
Icterícia	Manifestou	0 (0,0%)	8 (50,0%)	8 (50,0%)
	Não manifestou	2 (12,5%)	6 (37,5%)	8 (50,0%)
Total		2 (12,5%)	14 (87,5%)	6 (100,0%)

Qui-Quadrado: P-valor 0,131

Tabela 8 – Associação entre as manifestações icterícia e tosse, Brasília, 2016

Manifestação A:	Icterícia			
Manifestação B:	Tosse			
Manifestações		Tosse		Total
Icterícia	Manifestou	3 (18,75%)	5 (31,25%)	8 (50,0%)
	Não manifestou	2 (12,5%)	6 (37,5%)	8 (50,0%)
Total		5 (31,25%)	11 (68,75%)	6 (100,0%)

Qui-Quadrado: P-valor 0,59

Tabela 9 – Associação entre as manifestações icterícia e dispneia, Brasília, 2016

Manifestação A:	Icterícia		
Manifestação B:	Dispneia		
Manifestações	Dispneia		Total
	Manifestou	Não manifestou	
Icterícia	Manifestou	0 (0,0%)	8 (50,0%)
	Não manifestou	1 (6,25%)	7 (43,75%)
Total		1 (6,25%)	15 (93,75%)
			6 (100,0%)

Qui-Quadrado: P-valor 0,302

Tabela 10 – Associação entre as manifestações icterícia e palidez, Brasília, 2016

Manifestação A:	Icterícia		
Manifestação B:	Palidez		
Manifestações	Palidez		Total
	Manifestou	Não manifestou	
Icterícia	Manifestou	0 (0,0%)	8 (50,0%)
	Não manifestou	1 (6,25%)	7 (43,75%)
Total		1 (6,25%)	15 (93,75%)
			6 (100,0%)

Qui-Quadrado: P-valor 0,302

Tabela 11 – Associação entre as manifestações icterícia e reticulocitose, Brasília, 2016

Manifestação A:	Icterícia		
Manifestação B:	Reticulocitose		
Manifestações	Reticulocitose		Total
	Manifestou	Não manifestou	
Icterícia	Manifestou	3 (18,75%)	5 (31,25%)
	Não manifestou	3 (18,75%)	5 (31,25%)
Total		6 (37,5%)	10 (62,5%)
			6 (100,0%)

Qui-Quadrado: P-valor 1

Tabela 12 – Associação entre as manifestações icterícia e anemia, Brasília, 2016

Manifestação A:	Icterícia		
Manifestação B:	Anemia		
Manifestações	Anemia		Total
	Manifestou	Não manifestou	
Icterícia	Manifestou	3 (18,75%)	5 (31,25%)
	Não manifestou	0 (0,0%)	8 (50,0%)
Total		3 (18,75%)	13 (81,25%)
			6 (100,0%)

Qui-Quadrado: P-valor 0,055

Tabela 13 – Associação entre as manifestações icterícia e hiperbilirrubinemia, Brasília, 2016

Manifestação A:	Icterícia		
Manifestação B:	Hiperbilirrubinemia		
Manifestações	Hiperbilirrubinemia		Total
	Manifestou	Não manifestou	
Icterícia	Manifestou	4 (25,0%)	4 (25,0%)
	Não manifestou	1 (6,25%)	7 (43,75%)
Total		5 (31,25%)	11 (68,75%)
			6 (100,0%)

Qui-Quadrado: P-valor 0,106

Tabela 14 – Associação entre as manifestações febre e diarreia, Brasília, 2016

Manifestação A:	Febre			
Manifestação B:	Diarreia			
Manifestações		Diarreia		Total
		Manifestou	Não manifestou	
Febre	Manifestou	6 (37,5%)	8 (50,0%)	4 (87,5%)
	Não manifestou	2 (12,5%)	0 (0,0%)	2 (12,5%)
Total		8 (50,0%)	8 (50,0%)	6 (100,0%)

Qui-Quadrado: P-valor 0,131

Tabela 15 – Associação entre as manifestações febre e vômitos, Brasília, 2016

Manifestação A:	Febre			
Manifestação B:	Vômitos			
Manifestações		Vômitos		Total
		Manifestou	Não manifestou	
Febre	Manifestou	5 (31,25%)	9 (56,25%)	4 (87,5%)
	Não manifestou	1 (6,25%)	1 (6,25%)	2 (12,5%)
Total		6 (37,5%)	10 (62,5%)	6 (100,0%)

Qui-Quadrado: P-valor 0,696

Tabela 16 – Associação entre as manifestações febre e desidratação, Brasília, 2016

Manifestação A:	Febre			
Manifestação B:	Desidratação			
Manifestações		Desidratação		Total
		Manifestou	Não manifestou	
Febre	Manifestou	1 (6,25%)	13 (81,25%)	4 (87,5%)
	Não manifestou	1 (6,25%)	1 (6,25%)	2 (12,5%)
Total		2 (12,5%)	14 (87,5%)	6 (100,0%)

Qui-Quadrado: P-valor 0,086

Tabela 17 – Associação entre as manifestações febre e tosse, Brasília, 2016

Manifestação A:	Febre			
Manifestação B:	Tosse			
Manifestações		Tosse		Total
		Manifestou	Não manifestou	
Febre	Manifestou	5 (31,25%)	9 (56,25%)	4 (87,5%)
	Não manifestou	0 (0,0%)	2 (12,5%)	2 (12,5%)
Total		5 (31,25%)	11 (68,75%)	6 (100,0%)

Qui-Quadrado: P-valor 0,308

Tabela 18 – Associação entre as manifestações febre e dispneia, Brasília, 2016

Manifestação A:	Febre			
Manifestação B:	Dispneia			
Manifestações		Dispneia		Total
		Manifestou	Não manifestou	
Febre	Manifestou	1 (6,25%)	13 (81,25%)	4 (87,5%)
	Não manifestou	0 (0,0%)	2 (12,5%)	2 (12,5%)
Total		1 (6,25%)	15 (93,75%)	6 (100,0%)

Qui-Quadrado: P-valor 0,696

Tabela 19 – Associação entre as manifestações febre e palidez, Brasília, 2016

Manifestação A:	Febre			
Manifestação B:	Palidez			
Manifestações		Palidez		Total
Febre	Manifestou	1 (6,25%)	13 (81,25%)	14 (87,5%)
	Não manifestou	0 (0,0%)	2 (12,5%)	2 (12,5%)
Total		1 (6,25%)	15 (93,75%)	6 (100,0%)

Qui-Quadrado: P-valor 0,696

Tabela 20 – Associação entre as manifestações febre e reticulocitose, Brasília, 2016

Manifestação A:	Febre			
Manifestação B:	Reticulocitose			
Manifestações		Reticulocitose		Total
Febre	Manifestou	6 (37,5%)	8 (50,0%)	14 (87,5%)
	Não manifestou	0 (0,0%)	2 (12,5%)	2 (12,5%)
Total		6 (37,5%)	10 (62,5%)	6 (100,0%)

Qui-Quadrado: P-valor 0,242

Tabela 21 – Associação entre as manifestações febre e anemia, Brasília, 2016

Manifestação A:	Febre			
Manifestação B:	Anemia			
Manifestações		Anemia		Total
Febre	Manifestou	3 (18,75%)	11 (68,75%)	14 (87,5%)
	Não manifestou	0 (0,0%)	2 (12,5%)	2 (12,5%)
Total		3 (18,75%)	13 (81,25%)	6 (100,0%)

Qui-Quadrado: P-valor 0,468

Tabela 22 – Associação entre as manifestações febre e hiperbilirrubinemia, Brasília, 2016

Manifestação A:	Febre			
Manifestação B:	Hiperbilirrubinemia			
Manifestações		Hiperbilirrubinemia		Total
Febre	Manifestou	4 (25,0%)	10 (62,5%)	14 (87,5%)
	Não manifestou	1 (6,25%)	1 (6,25%)	2 (12,5%)
Total		5 (31,25%)	11 (68,75%)	6 (100,0%)

Qui-Quadrado: P-valor 0,541

Tabela 23 – Associação entre as manifestações diarreia e vômitos, Brasília, 2016

Manifestação A:	Diarreia			
Manifestação B:	Vômitos			
Manifestações		Vômitos		Total
Diarreia	Manifestou	4 (25,0%)	4 (25,0%)	8 (50,0%)
	Não manifestou	2 (12,5%)	6 (37,5%)	8 (50,0%)
Total		6 (37,5%)	10 (62,5%)	6 (100,0%)

Qui-Quadrado: P-valor 0,541

Tabela 24 – Associação entre as manifestações diarreia e desidratação, Brasília, 2016

Manifestação A:	Diarreia			
Manifestação B:	Desidratação			
Manifestações		Desidratação		Total
Diarreia	Manifestou	2 (12,5%)	6 (37,5%)	8 (50,0%)
	Não manifestou	0 (0,0%)	8 (50,0%)	8 (50,0%)
Total		2 (12,5%)	14 (87,5%)	6 (100,0%)

Qui-Quadrado: P-valor 0,131

Tabela 25 – Associação entre as manifestações diarreia e tosse, Brasília, 2016

Manifestação A:	Diarreia
Manifestação B:	Tosse

Manifestações	Tosse		Total
	Manifestou	Não manifestou	
Diarreia	1 (6,25%)	7 (43,75%)	8 (50,0%)
	4 (25,0%)	4 (25,0%)	8 (50,0%)
Total	5 (31,25%)	11 (68,75%)	6 (100,0%)

Qui-Quadrado: P-valor 0,106

Tabela 26 – Associação entre as manifestações diarreia e dispneia, Brasília, 2016

Manifestação A:	Diarreia
Manifestação B:	Dispneia

Manifestações	Dispneia		Total
	Manifestou	Não manifestou	
Diarreia	0 (0,0%)	8 (50,0%)	8 (50,0%)
	1 (6,25%)	7 (43,75%)	8 (50,0%)
Total	1 (6,25%)	15 (93,75%)	6 (100,0%)

Qui-Quadrado: P-valor 0,302

Tabela 27 – Associação entre as manifestações diarreia e palidez, Brasília, 2016

Manifestação A:	Diarreia
Manifestação B:	Palidez

Manifestações	Palidez		Total
	Manifestou	Não manifestou	
Diarreia	0 (0,0%)	8 (50,0%)	8 (50,0%)
	1 (6,25%)	7 (43,75%)	8 (50,0%)
Total	1 (6,25%)	15 (93,75%)	6 (100,0%)

Qui-Quadrado: P-valor 0,302

Tabela 28 – Associação entre as manifestações diarreia e reticulocitose, Brasília, 2016

Manifestação A:	Diarreia
Manifestação B:	Reticulocitose

Manifestações	Reticulocitose		Total
	Manifestou	Não manifestou	
Diarreia	3 (18,75%)	5 (31,25%)	8 (50,0%)
	3 (18,75%)	5 (31,25%)	8 (50,0%)
Total	6 (37,5%)	10 (62,5%)	6 (100,0%)

Qui-Quadrado: P-valor 1

Tabela 29 – Associação entre as manifestações diarreia e anemia, Brasília, 2016

Manifestação A:	Diarreia
Manifestação B:	Anemia

Manifestações	Anemia		Total
	Manifestou	Não manifestou	
Diarreia	0 (0,0%)	8 (50,0%)	8 (50,0%)
	3 (18,75%)	5 (31,25%)	8 (50,0%)
Total	3 (18,75%)	13 (81,25%)	6 (100,0%)

Qui-Quadrado: P-valor 0,055

Tabela 30 – Associação entre as manifestações diarreia e hiperbilirrubinemia, Brasília, 2016

Manifestação A:	Diarreia
Manifestação B:	Hiperbilirrubinemia

Manifestações	Hiperbilirrubinemia		Total
	Manifestou	Não manifestou	
Diarreia	3 (18,75%)	5 (31,25%)	8 (50,0%)
	2 (12,5%)	6 (37,5%)	8 (50,0%)
Total	5 (31,25%)	11 (68,75%)	6 (100,0%)

Qui-Quadrado: P-valor 0,59

Tabela 31 – Associação entre as manifestações vômitos e desidratação ,Brasília,

Manifestação A:	Vômitos			
Manifestação B:	Desidratação			
Manifestações		Desidratação		Total
		Manifestou	Não manifestou	
Vômitos	Manifestou	2 (12,5%)	4 (25,0%)	6 (37,5%)
	Não manifestou	0 (0,0%)	10 (62,5%)	10 (62,5%)
Total		2 (12,5%)	14 (87,5%)	16 (100,0%)

Tabela 32 – Associação entre as manifestações vômitos e tosse, Brasília, 2016

Manifestação A:	Vômitos			
Manifestação B:	Tosse			
Manifestações		Tosse		Total
		Manifestou	Não manifestou	
Vômitos	Manifestou	1 (6,25%)	5 (31,25%)	6 (37,5%)
	Não manifestou	4 (25,0%)	6 (37,5%)	10 (62,5%)
Total		5 (31,25%)	11 (68,75%)	16 (100,0%)

Qui-Quadrado: P-valor 0,051

Tabela 33 – Associação entre as manifestações vômitos e dispneia, Brasília, 2016

Manifestação A:	Vômitos			
Manifestação B:	Dispneia			
Manifestações		Dispneia		Total
		Manifestou	Não manifestou	
Vômitos	Manifestou	0 (0,0%)	6 (37,5%)	6 (37,5%)
	Não manifestou	1 (6,25%)	9 (56,25%)	10 (62,5%)
Total		1 (6,25%)	15 (93,75%)	16 (100,0%)

Qui-Quadrado: P-valor 0,424

Tabela 34 – Associação entre as manifestações vômitos e palidez, Brasília, 2016

Manifestação A:	Vômitos			
Manifestação B:	Palidez			
Manifestações		Palidez		Total
		Manifestou	Não manifestou	
Vômitos	Manifestou	0 (0,0%)	6 (37,5%)	6 (37,5%)
	Não manifestou	1 (6,25%)	9 (56,25%)	10 (62,5%)
Total		1 (6,25%)	15 (93,75%)	16 (100,0%)

Qui-Quadrado: P-valor 0,424

Tabela 35 – Associação entre as manifestações vômitos e reticulocitose, Brasília, 2016

Manifestação A:	Vômitos			
Manifestação B:	Reticulocitose			
Manifestações		Reticulocitose		Total
		Manifestou	Não manifestou	
Vômitos	Manifestou	3 (18,75%)	3 (18,75%)	6 (37,5%)
	Não manifestou	3 (18,75%)	7 (43,75%)	10 (62,5%)
Total		6 (37,5%)	10 (62,5%)	16 (100,0%)

Qui-Quadrado: P-valor 0,424

Tabela 36 – Associação entre as manifestações vômitos e anemia, Brasília, 2016

Manifestação A:	Vômitos			
Manifestação B:	Anemia			
Manifestações		Anemia		Total
		Manifestou	Não manifestou	
Vômitos	Manifestou	1 (6,25%)	5 (31,25%)	6 (37,5%)
	Não manifestou	2 (12,5%)	9 (50,0%)	11 (62,5%)
Total		3 (18,75%)	14 (81,25%)	17 (100,0%)

Qui-Quadrado: P-valor 0,869

Tabela 37 – Associação entre as manifestações desidratação e tosse, Brasília, 2016

Manifestação A:	Desidratação			
Manifestação B:	Tosse			
Manifestações		Tosse		Total
	Manifestou	Não manifestou		
Desidratação	Manifestou	0 (0,0%)	2 (12,5%)	2 (12,5%)
	Não manifestou	5 (31,25%)	9 (56,25%)	4 (87,5%)
Total		5 (31,25%)	11 (68,75%)	6 (100,0%)

Qui-Quadrado: P-valor 0,308

Tabela 38 – Associação entre as manifestações desidratação e dispneia, Brasília, 2016

Manifestação A:	Desidratação			
Manifestação B:	Dispneia			
Manifestações		Dispneia		Total
	Manifestou	Não manifestou		
Desidratação	Manifestou	0 (0,0%)	2 (12,5%)	2 (12,5%)
	Não manifestou	1 (6,25%)	13 (81,25%)	4 (87,5%)
Total		1 (6,25%)	15 (93,75%)	6 (100,0%)

Qui-Quadrado: P-valor 0,696

Tabela 39 – Associação entre as manifestações desidratação e palidez, Brasília, 2016

Manifestação A:	Desidratação			
Manifestação B:	Palidez			
Manifestações		Palidez		Total
	Manifestou	Não manifestou		
Desidratação	Manifestou	0 (0,0%)	2 (12,5%)	2 (12,5%)
	Não manifestou	1 (6,25%)	13 (81,25%)	4 (87,5%)
Total		1 (6,25%)	15 (93,75%)	6 (100,0%)

Qui-Quadrado: P-valor 0,696

Tabela 40 – Associação entre as manifestações desidratação e reticulocitose, Brasília, 2016

Manifestação A:	Desidratação			
Manifestação B:	Reticulocitose			
Manifestações		Reticulocitose		Total
	Manifestou	Não manifestou		
Desidratação	Manifestou	0 (0,0%)	2 (12,5%)	2 (12,5%)
	Não manifestou	6 (37,5%)	8 (50,0%)	4 (87,5%)
Total		6 (37,5%)	10 (62,5%)	6 (100,0%)

Qui-Quadrado: P-valor 0,242

Tabela 41 – Associação entre as manifestações desidratação e anemia, Brasília, 2016

Manifestação A:	Desidratação			
Manifestação B:	Anemia			
Manifestações		Anemia		Total
	Manifestou	Não manifestou		
Desidratação	Manifestou	0 (0,0%)	2 (12,5%)	2 (12,5%)
	Não manifestou	3 (18,75%)	11 (68,75%)	4 (87,5%)
Total		3 (18,75%)	13 (81,25%)	6 (100,0%)

Qui-Quadrado: P-valor 0,468

Tabela 42 – Associação entre as manifestações desidratação e hiperbilirrubinemia, Brasília, 2016

Manifestação A:	Desidratação			
Manifestação B:	Hiperbilirrubinemia			
Manifestações		Hiperbilirrubinemia		Total
	Manifestou	Não manifestou		
Desidratação	Manifestou	0 (0,0%)	2 (12,5%)	2 (12,5%)
	Não manifestou	5 (31,25%)	9 (56,25%)	4 (87,5%)
Total		5 (31,25%)	11 (68,75%)	6 (100,0%)

Qui-Quadrado: P-valor 0,308

Tabela 43– Associação entre as manifestações tosse e dispneia, Brasília, 2016

Manifestação A:	Tosse			
Manifestação B:	Dispneia			
Manifestações		Dispneia		Total
Tosse	Manifestou	1 (6,25%)	4 (25,0%)	5 (31,25%)
	Não manifestou	0 (0,0%)	11 (68,75%)	11 (68,75%)
Total		1 (6,25%)	15 (93,75%)	6 (100,0%)

Qui-Quadrado: P-valor 0,126

Tabela 44– Associação entre as manifestações tosse e palidez, Brasília, 2016

Manifestação A:	Tosse			
Manifestação B:	Palidez			
Manifestações		Palidez		Total
Tosse	Manifestou	1 (6,25%)	4 (25,0%)	5 (31,25%)
	Não manifestou	0 (0,0%)	11 (68,75%)	11 (68,75%)
Total		1 (6,25%)	15 (93,75%)	6 (100,0%)

Qui-Quadrado: P-valor 0,126

Tabela 45– Associação entre as manifestações tosse e reticulocitose, Brasília, 2016

Manifestação A:	Tosse			
Manifestação B:	Reticulocitose			
Manifestações		Reticulocitose		Total
Tosse	Manifestou	3 (18,75%)	2 (12,5%)	5 (31,25%)
	Não manifestou	3 (18,75%)	8 (50,0%)	11 (68,75%)
Total		6 (37,5%)	10 (62,5%)	6 (100,0%)

Qui-Quadrado: P-valor 0,21

Tabela 46– Associação entre as manifestações tosse e anemia, Brasília, 2016

Manifestação A:	Tosse			
Manifestação B:	Anemia			
Manifestações		Anemia		Total
Tosse	Manifestou	1 (6,25%)	4 (25,0%)	5 (31,25%)
	Não manifestou	2 (12,5%)	9 (56,25%)	11 (68,75%)
Total		3 (18,75%)	13 (81,25%)	6 (100,0%)

Qui-Quadrado: P-valor 0,931

Tabela 47– Associação entre as manifestações tosse e hiperbilirrubinemia, Brasília, 2016

Manifestação A:	Tosse			
Manifestação B:	Hiperbilirrubinemia			
Manifestações		Hiperbilirrubinemia		Total
Tosse	Manifestou	2 (12,5%)	3 (18,75%)	5 (31,25%)
	Não manifestou	3 (18,75%)	8 (50,0%)	11 (68,75%)
Total		5 (31,25%)	11 (68,75%)	6 (100,0%)

Qui-Quadrado: P-valor 0,611

Tabela 48– Associação entre as manifestações dispneia e palidez, Brasília, 2016

Manifestação A:	Dispneia			
Manifestação B:	Palidez			
Manifestações		Palidez		Total
Dispneia	Manifestou	0 (0,0%)	1 (6,25%)	1 (6,25%)
	Não manifestou	1 (6,25%)	14 (87,5%)	15 (93,75%)
Total		1 (6,25%)	15 (93,75%)	6 (100,0%)

Qui-Quadrado: P-valor 0,79

Tabela 49– Associação entre as manifestações dispneia e reticulocitose, Brasília, 2016

Manifestação A:		Dispneia		
Manifestação B:		Reticulocitose		
Manifestações		Reticulocitose		Total
		Manifestou	Não manifestou	
Dispneia	Manifestou	0 (0,0%)	1 (6,25%)	1 (6,25%)
	Não manifestou	6 (37,5%)	9 (56,25%)	5 (93,75%)
Total		6 (37,5%)	10 (62,5%)	6 (100,0%)

Qui-Quadrado: P-valor 0,424

Tabela 50– Associação entre as manifestações dispneia e anemia, Brasília, 2016

Manifestação A:		Dispneia		
Manifestação B:		Anemia		
Manifestações		Anemia		Total
		Manifestou	Não manifestou	
Dispneia	Manifestou	0 (0,0%)	1 (6,25%)	1 (6,25%)
	Não manifestou	3 (18,75%)	12 (75,0%)	5 (93,75%)
Total		3 (18,75%)	13 (81,25%)	6 (100,0%)

Qui-Quadrado: P-valor 0,62

Tabela 51– Associação entre as manifestações dispneia e hiperbilirrubinemia, Brasília, 2016

Manifestação A:		Dispneia		
Manifestação B:		Hiperbilirrubinemia		
Manifestações		Hiperbilirrubinemia		Total
		Manifestou	Não manifestou	
Dispneia	Manifestou	0 (0,0%)	1 (6,25%)	1 (6,25%)
	Não manifestou	5 (31,25%)	10 (62,5%)	5 (93,75%)
Total		5 (31,25%)	11 (68,75%)	6 (100,0%)

Qui-Quadrado: P-valor 0,486

Tabela 52– Associação entre as manifestações palidez e reticulocitose, Brasília, 2016

Manifestação A:		Palidez		
Manifestação B:		Reticulocitose		
Manifestações		Reticulocitose		Total
		Manifestou	Não manifestou	
Palidez	Manifestou	1 (6,25%)	0 (0,0%)	1 (6,25%)
	Não manifestou	5 (31,25%)	10 (62,5%)	5 (93,75%)
Total		6 (37,5%)	10 (62,5%)	6 (100,0%)

Qui-Quadrado: P-valor 0,182

Tabela 53– Associação entre as manifestações palidez e anemia, Brasília, 2016

Manifestação A:		Palidez		
Manifestação B:		Anemia		
Manifestações		Anemia		Total
		Manifestou	Não manifestou	
Palidez	Manifestou	0 (0,0%)	1 (6,25%)	1 (6,25%)
	Não manifestou	3 (18,75%)	12 (75,0%)	5 (93,75%)
Total		3 (18,75%)	13 (81,25%)	6 (100,0%)

Qui-Quadrado: P-valor 0,62

Tabela 54– Associação entre as manifestações palidez e hiperbilirrubinemia, Brasília, 2016

Manifestação A:		Palidez		
Manifestação B:		Hiperbilirrubinemia		
Manifestações		Hiperbilirrubinemia		Total
		Manifestou	Não manifestou	
Palidez	Manifestou	0 (0,0%)	1 (6,25%)	1 (6,25%)
	Não manifestou	5 (31,25%)	10 (62,5%)	5 (93,75%)
Total		5 (31,25%)	11 (68,75%)	6 (100,0%)

Qui-Quadrado: P-valor 0,486

Tabela 55– Associação entre as manifestações reticulocitose e anemia, Brasília, 2016

Manifestação A:	Reticulocitose			
Manifestação B:	Anemia			
Manifestações		Anemia		Total
	Manifestou	Não manifestou		
Reticulocitose	Manifestou	2 (12,5%)	4 (25,0%)	6 (37,5%)
	Não manifestou	1 (6,25%)	9 (56,25%)	10 (62,5%)
Total		3 (18,75%)	13 (81,25%)	6 (100,0%)

Qui-Quadrado: P-valor 0,247

Tabela 56– Associação entre as manifestações reticulocitose e hiperbilirrubinemia, Brasília, 2016

Manifestação A:	Reticulocitose			
Manifestação B:	Hiperbilirrubinemia			
Manifestações		Hiperbilirrubinemia		Total
	Manifestou	Não manifestou		
Reticulocitose	Manifestou	2 (12,5%)	4 (25,0%)	6 (37,5%)
	Não manifestou	3 (18,75%)	7 (43,75%)	10 (62,5%)
Total		5 (31,25%)	11 (68,75%)	6 (100,0%)

Qui-Quadrado: P-valor 0,889

Tabela 57– Associação entre as manifestações anemia e hiperbilirrubinemia, Brasília, 2016

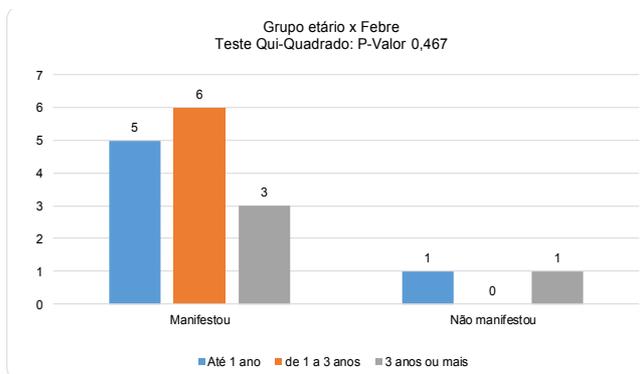
Manifestação A:	Anemia			
Manifestação B:	Hiperbilirrubinemia			
Manifestações		Hiperbilirrubinemia		Total
	Manifestou	Não manifestou		
Anemia	Manifestou	1 (6,25%)	2 (12,5%)	3 (18,75%)
	Não manifestou	4 (25,0%)	9 (56,25%)	13 (81,25%)
Total		5 (31,25%)	11 (68,75%)	6 (100,0%)

Qui-Quadrado: P-valor 0,931

Tabela 58 e Figura 64– Associação entre grupo etário e manifestação clínica febre, Brasília, 2016

Grupo etário	Febre		Total
	Manifestou	Não manifestou	
Até 1 ano	5 (31,25%)	1 (6,25%)	6 (37,5%)
de 1 a 3 anos	6 (37,5%)	0 (0,0%)	6 (37,5%)
3 anos ou mais	3 (18,75%)	1 (6,25%)	4 (25,0%)
Total	14 (87,5%)	2 (12,5%)	16 (100,0%)

Não há associação entre os grupos

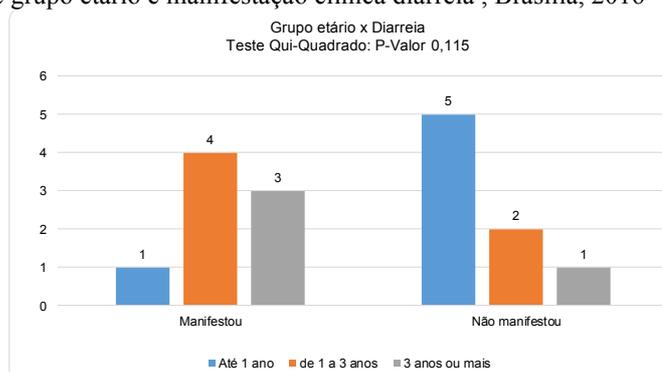


Qui- Quadrado : P- valor 0,467

Tabela 59 e Figura 65- Associação entre grupo etário e manifestação clínica diarreia , Brasília, 2016

Grupo etário	Diarreia		Total
	Manifestou	Não manifestou	
Até 1 ano	1 (6,25%)	5 (31,25%)	6 (37,5%)
de 1 a 3 anos	4 (25,0%)	2 (12,5%)	6 (37,5%)
3 anos ou mais	3 (18,75%)	1 (6,25%)	4 (25,0%)
Total	8 (50,0%)	8 (50,0%)	16 (100,0%)

Não há associação entre os grupos

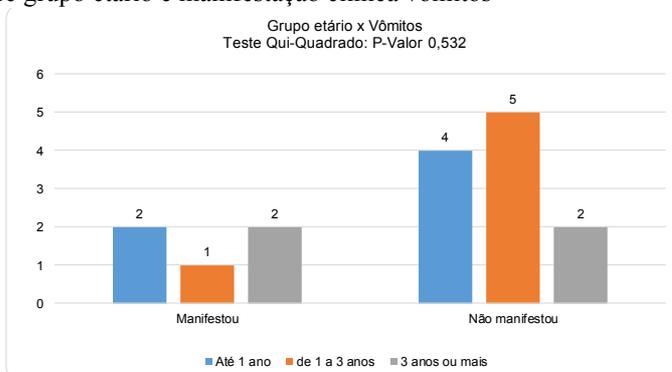


Qui- Quadrado : P- valor 0,115

Tabela 60 e Figura 66– Associação entre grupo etário e manifestação clínica vômitos

Grupo etário	Vômitos		Total
	Manifestou	Não manifestou	
Até 1 ano	2 (12,5%)	4 (25,0%)	6 (37,5%)
de 1 a 3 anos	1 (6,25%)	5 (31,25%)	6 (37,5%)
3 anos ou mais	2 (12,5%)	2 (12,5%)	4 (25,0%)
Total	5 (31,25%)	11 (68,75%)	16 (100,0%)

Não há associação entre os grupos

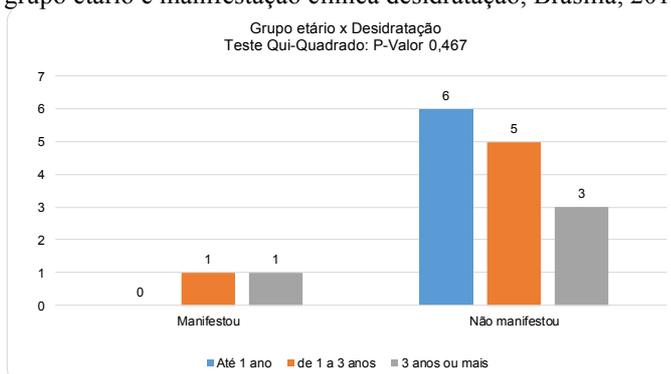


Qui- Quadrado : P- valor 0,532

Tabela 61 e Figura 67– Associação entre grupo etário e manifestação clínica desidratação, Brasília, 2016

Grupo etário	Desidratação		Total
	Manifestou	Não manifestou	
Até 1 ano	0 (0,0%)	6 (37,5%)	6 (37,5%)
de 1 a 3 anos	1 (6,25%)	5 (31,25%)	6 (37,5%)
3 anos ou mais	1 (6,25%)	3 (18,75%)	4 (25,0%)
Total	2 (12,5%)	14 (87,5%)	16 (100,0%)

Não há associação entre os grupos

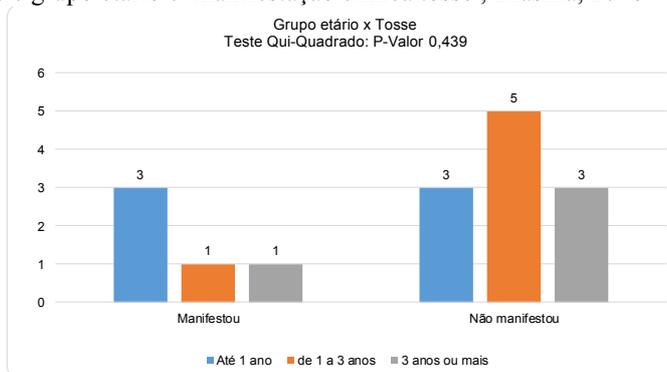


Qui- Quadrado : P- valor 0,467

Tabela 62 e Figura 68– Associação entre grupo etário e manifestação clínica tosse , Brasília, 2016

Grupo etário	Tosse		Total
	Manifestou	Não manifestou	
Até 1 ano	3 (18,75%)	3 (18,75%)	6 (37,5%)
de 1 a 3 anos	1 (6,25%)	5 (31,25%)	6 (37,5%)
3 anos ou mais	1 (6,25%)	3 (18,75%)	4 (25,0%)
Total	5 (31,25%)	11 (68,75%)	16 (100,0%)

Não há associação entre os grupos

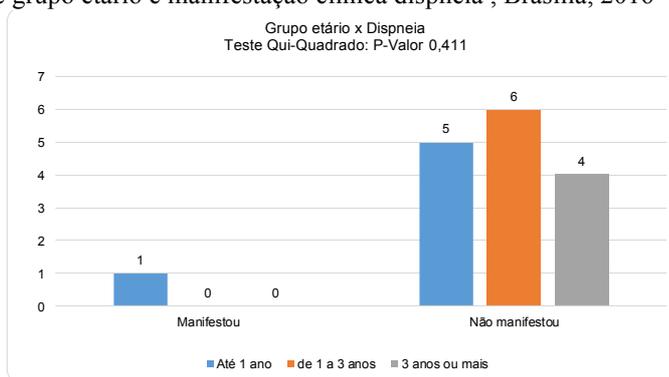


Qui- Quadrado : P- valor 0,439

Tabela 63 e Figura 69– Associação entre grupo etário e manifestação clínica dispneia , Brasília, 2016

Grupo etário	Dispneia		Total
	Manifestou	Não manifestou	
Até 1 ano	1 (6,25%)	5 (31,25%)	6 (37,5%)
de 1 a 3 anos	0 (0,0%)	6 (37,5%)	6 (37,5%)
3 anos ou mais	0 (0,0%)	4 (25,0%)	4 (25,0%)
Total	1 (6,25%)	15 (93,75%)	16 (100,0%)

Não há associação entre os grupos

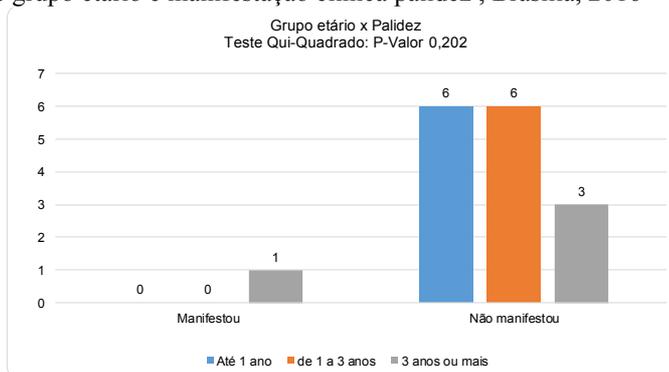


Qui- Quadrado : P- valor 0,411

Tabela 64 e Figura 70– Associação entre grupo etário e manifestação clínica palidez , Brasília, 2016

Grupo etário	Palidez		Total
	Manifestou	Não manifestou	
Até 1 ano	0 (0,0%)	6 (37,5%)	6 (37,5%)
de 1 a 3 anos	0 (0,0%)	6 (37,5%)	6 (37,5%)
3 anos ou mais	1 (6,25%)	3 (18,75%)	4 (25,0%)
Total	1 (6,25%)	15 (93,75%)	16 (100,0%)

Não há associação entre os grupos

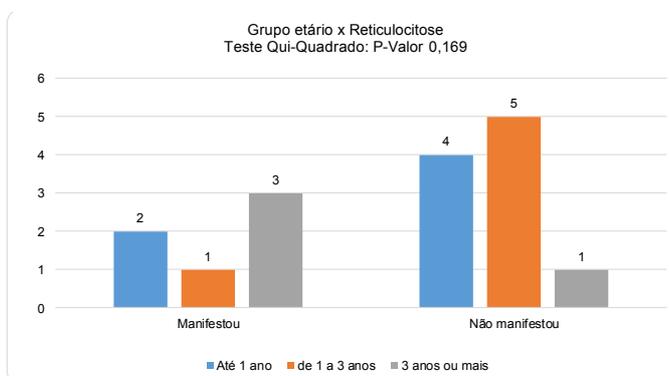


Qui- Quadrado : P- valor 0,202

Tabela 65 e Figura 71– Associação entre grupo etário e manifestação laboratorial reticulocitose, Brasília, 2016

Grupo etário	Reticulocitose		Total
	Manifestou	Não manifestou	
Até 1 ano	2 (12,5%)	4 (25,0%)	6 (37,5%)
de 1 a 3 anos	1 (6,25%)	5 (31,25%)	6 (37,5%)
3 anos ou mais	3 (18,75%)	1 (6,25%)	4 (25,0%)
Total	6 (37,5%)	10 (62,5%)	16 (100,0%)

Não há associação entre os grupos

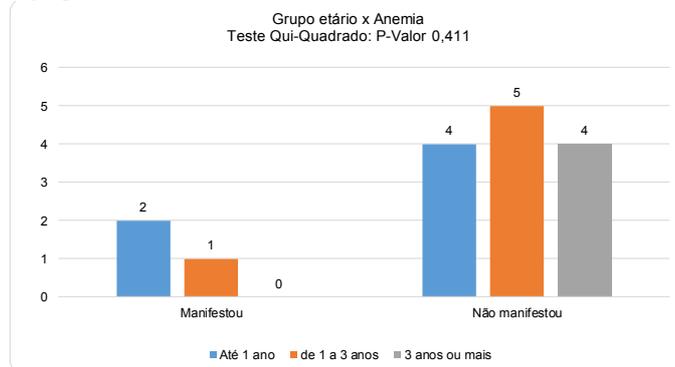


Qui- Quadrado : P- valor 0,169

Tabela 66 e Figura 72–Associação entre grupo etário e manifestação laboratorial anemia , Brasília, 2016

Grupo etário	Anemia		Total
	Manifestou	Não manifestou	
Até 1 ano	2 (12,5%)	4 (25,0%)	6 (37,5%)
de 1 a 3 anos	1 (6,25%)	5 (31,25%)	6 (37,5%)
3 anos ou mais	0 (0,0%)	4 (25,0%)	4 (25,0%)
Total	3 (18,75%)	13 (81,25%)	16 (100,0%)

Não há associação entre os grupos

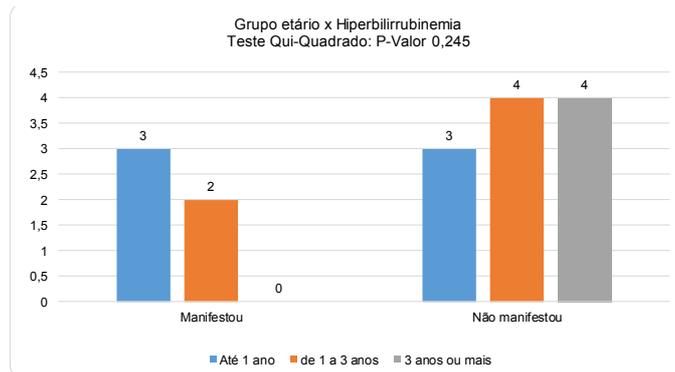


Qui- Quadrado : P- valor 0,411

Tabela 67 e Figura 73–Associação entre grupo etário e manifestação laboratorial hiperbilirrubinemia, Brasília, 2016

Grupo etário	Hiperbilirrubinemia		Total
	Manifestou	Não manifestou	
Até 1 ano	3 (18,75%)	3 (18,75%)	6 (37,5%)
de 1 a 3 anos	2 (12,5%)	4 (25,0%)	6 (37,5%)
3 anos ou mais	0 (0,0%)	4 (25,0%)	4 (25,0%)
Total	5 (31,25%)	11 (68,75%)	16 (100,0%)

Não há associação entre os grupos



Qui- Quadrado : P- valor 0,245

ANEXO IV-

Comprovante de submissão de artigo para Periódico - Jornal de Pediatria- Qualis Capes A2

1/12/2017 Gmail - Submission JPED_2016_208 received by Jornal de Pediatria



Débora Cristina de Faria <debora.cdfaria@gmail.com>

Submission JPED_2016_208 received by Jornal de Pediatria

2 mensagens

Jornal de Pediatria <EviseSupport@elsevier.com> Responder a: jped@elsevier.com Para: debora.cdfaria@gmail.com

This message was sent automatically. Please do not reply.

15 de dezembro de 2016 09:52

Ref: JPED_2016_208 Title: TRIAGEM NEONATAL E MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS DA DÉFICIÊNCIA DE GLICOSE-6-FOSTATO DESIDROGENASE EM CRIANÇAS Journal: Jornal de Pediatria

Dear Miss. Faria,

Thank you for submitting your manuscript for consideration for publication in Jornal de Pediatria. Your submission was received in good order.

To track the status of your manuscript, please log into EVISE® at: http://www.evise.com/evise/faces/pages/navigation/NavController.jspx?JRNL_ACR=JPED and locate your submission under the header 'My Submissions with Journal' on your 'My Author Tasks' view.

Thank you for submitting your work to this journal. Kind regards, Jornal de Pediatria

Have questions or need assistance?

For further assistance, please visit our [Customer Support](#) site. Here you can search for solutions on a range of topics, find answers to frequently asked questions, and learn more about EVISE® via interactive tutorials. You can also

talk 24/5 to our customer support team by phone and 24/7 by live chat and email.

----- Copyright © 2016 Elsevier B.V.
| [Privacy Policy](#) Elsevier B.V., Radarweg 29, 1043 NX Amsterdam, The Netherlands, Reg. No. 33156677.

Débora Faria <debora.cdfaria@gmail.com> 15 de dezembro de 2016 11:46
Para: Diana Pinho <diana@unb.br>

ANEXO V- Artigo submetido ao Jornal de Pediatria

ARTIGO ORIGINAL- PÁGINA DE ROSTO

TRIAGEM NEONATAL E MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS DA DEFICIÊNCIA DE
GLICOSE-6-FOSTATO DESIDROGENASE EM CRIANÇAS

TÍTULO ABREVIADO: TRIAGEM NEONATAL E DEFICIÊNCIA DE G6PD

Autores:

Débora C. Faria, Mestranda do Programa de Pós-Graduação em Ciências e Tecnologias da Saúde- PPGCTS- FCE- Universidade de Brasília, UnB, Faculdade de Ceilândia, DF, Brasil.
debora.cdfaria@gmail.com

Lattes: <http://lattes.cnpq.br/9532874781240545>

Diana L. M. Pinho, Doutora em Psicologia pela Universidade de Brasília - UnB. Professora Adjunta da Universidade de Brasília, Programa de Pós Graduação em Ciências e Tecnologias em Saúde do Campus UnB Ceilândia- FCE/UnB,DF, Brasil.

diana@unb.br

Lattes: <http://lattes.cnpq.br/8904535792313647>

Ambos autores tiveram igual contribuição para o artigo.

Instituição: Faculdade UnB Ceilândia - Universidade de Brasília, Ceilândia, DF, Brasil.

Declaração de conflitos de interesse: Nada a declarar.

Fonte financiadora do projeto: O estudo não recebeu apoio financeiro.

Número total de palavras:

- a) Texto: 2933
- b) Resumo: 243
- c) Abstract: 239

Número total de tabelas: 3

Numero total de figuras: 1

Número total de referências: 28

Autor correspondente: Débora Cristina de Faria- End: Rua 18norte, lotes 1 e 3, Bloco B apt 1810– Águas Claras- Brasília- DF CEP 71910-720.

Tel: 61- 99163-9969.

Email: debora.cdfaria@gmail.com

RESUMO

A triagem neonatal, conhecida como “teste do pezinho”, permite realizar um pré-diagnóstico de desordens genéticas, congênitas e metabólicas de forma precoce, auxilia a garantir a sobrevivência e melhora condições de vida de crianças. A triagem neonatal ampliada detecta a deficiência da enzima Glicose-6-fosfato-desidrogenase (G6PD). Essa deficiência é responsável pelo aumento da morbidade, no período neonatal, pela possibilidade de aumentar o risco de desenvolvimento de Kernicterus, lesão neurológica associada ao aumento exacerbado de bilirrubinas. **Objetivo:** descrever o perfil, manifestações clínicas e implicações da triagem neonatal de crianças com deficiência de G6PD, atendidas em um hospital público. **Método:** estudo com abrangência transversal, do tipo exploratório e descritivo, de natureza quantitativa, a partir de fonte secundária de dados, realizado na unidade de pronto atendimento pediátrico. **Resultados:** a amostra foi constituída por 16 crianças, todas do sexo masculino, idade entre 7 e 44 meses. As manifestações clínicas e laboratoriais mais frequentes foram: febre (87,5%), diarreia (50%), icterícia (50%), reticulocitose (37,5%), vômitos (37,5%), hiperbilirrubinemia (31,3%), tosse (31,3%), anemia (18,8%), desidratação (12,5%), palidez (6,3%) e dispneia (6,3%). Constatou-se que em 56% dos registros em prontuário havia o relato de diagnóstico da deficiência a partir do teste do pezinho. **Conclusões:** Ressalta-se a importância da triagem neonatal ampliada com a detecção da deficiência de G6PD ser incorporada em todo território nacional, possibilitando intervenção precoce dos profissionais da equipe de saúde no sentido de melhorar as condições de vida destas crianças por meio de esclarecimento aos pais sobre as complicações da doença.

Palavras-chave: Triagem Neonatal, Deficiência de G6PD, Manifestações Clínicas.

ABSTRACT

Neonatal screening, known as the "foot test", allows pre-diagnosis of genetic, congenital and metabolic disorders early, helps to ensure survival and improves children's living conditions. Enlarged neonatal screening detects deficiency of the enzyme Glucose-6-phosphate dehydrogenase (G6PD). This deficiency is responsible for increasing morbidity in neonatal period by the possibility of increasing the risk of developing Kernicterus, a neurological injury associated with the exacerbated increase of bilirubin. **Aim:** describe the profile, clinical manifestations and implications of the neonatal screening of children with G6PD deficiency, treated in a public hospital. **Method:** a cross-sectional, exploratory and descriptive study, of a quantitative nature, from a secondary source of data, performed at the pediatric prompt care unit. **Results:** the sample consisted of 16 children, all males, aged between 7 and 44 months. The most frequent clinical and laboratory manifestations were fever (87.5%), diarrhea(50%),jaundice (50%), reticulocytosis (37.5%), vomiting (37.5%), hyperbilirubinemia (%), Cough (31.3%), anemia (18.8%), dehydration (12.5%), pallor (6.3%) and dyspnea (6.3%). It was verified that in 56% of the records in the medical record there was the report of diagnosis of the deficiency from the foot test. **Conclusions:** It is important to emphasize the importance of expanded neonatal screening with the detection of G6PD deficiency to be incorporated throughout the national territory, allowing early intervention of health team professionals to improve the living conditions of these children through clarification to parents about the complications of the disease.

Keywords: Neonatal Screening, G6PD Deficiency, Clinical Manifestations

INTRODUÇÃO

A triagem neonatal (TN), consiste na realização de exames laboratoriais em recém-nascidos, a fim de identificar precocemente a ocorrência de doenças genéticas, antes do período sintomático dessas enfermidades. É popularmente conhecida como “Teste do Pezinho”. Realiza um pré-diagnóstico de várias desordens genéticas, congênitas e metabólicas de forma precoce, visando a rápida identificação e manejo de recém-nascidos afetados, garantindo melhores condições de vida^{1,2,3}.

No Brasil, o Programa Nacional de Triagem Neonatal (PNTN) foi instituído em 2001 pelo Ministério da Saúde, e determinou que todos os recém nascidos deveriam fazer o teste do pezinho para o rastreamento de quatro doenças: fenilcetonúria, hipotireoidismo congênito, doenças falciformes e outras hemoglobinopatias e fibrose cística. Esse rol de doenças permaneceu inalterado até 2012, quando foi determinado o rastreamento para hiperplasia adrenal congênita e deficiência de biotinidase, totalizando seis doenças³.

A triagem neonatal ampliada é uma importante estratégia de saúde pública, utiliza a técnica de espectrometria de massas in tandem (MS/MS), que tem a capacidade de detecção de um número maior de desordens metabólicas, incluindo cerca de 30 doenças triadas a partir de uma mesma amostra de sangue, com custo menor e sensibilidade que pode chegar a mais que 99%. O Distrito Federal (DF), desde 2008, é o único local do Brasil que segue o protocolo internacional de triagem ampliada com a implantação da MS/MS e cobertura significativa, diagnosticando 27 doenças^{1,2,34}.

Dentre as doenças rastreadas pelo Programa de Triagem Neonatal do DF, destaca-se a deficiência de glicose-6-fosfato desidrogenase (G6PD), enzima citoplasmática, distribuída por todo organismo^{5,6,7}. Tem atuação na via das pentoses, na primeira etapa na via da hexose monofosfato, cuja principal função é ação na defesa antioxidante. Quando a G6PD está

deficiente e o organismo é submetido a grande estresse oxidativo ocorre dano à hemoglobina, com conseqüente hemólise. A criança com essa enzimopatia, quando não assintomática, como a maioria se comporta, pode apresentar quadro de anemia hemolítica aguda, associada à exposição a agentes oxidantes, como determinados medicamentos: analgésicos, antipiréticos, antimaláricos, antibacterianos sulfonamídicos e sulfônicos, produtos químicos como naftalina e nitritos voláteis, alimentos com corantes, ingestão de feijões de fava, água tônica ou durante o curso de infecções^{5,6,7,8,9,10}.

A deficiência de G6PD é a doença enzimática mais comum entre humanos, com um quantitativo de 11 milhões de bebês nascidos com essa patologia a cada ano no mundo^{8,9,10,14,21}. Nessas crianças pode ocorrer hiperbilirrubinemia exacerbada ao nascimento ou crises de icterícia. A grande morbidade se dá no período neonatal pela possibilidade de aumentar o risco de lesão neurológica permanente associada à hiperbilirrubinemia, denominada Kernicterus^{11,12,13,14}.

A recomendação da Organização Mundial de Saúde (OMS) é realizar a triagem da deficiência de G6PD em áreas onde a prevalência da deficiência é elevada entre 3 e 5%^{15,16,17}, tais como África, Mediterrâneo, Oriente Médio e sudeste asiático. Cerca de 7,5% da população mundial é carreadora de um ou dois genes para deficiência de G6PD^{18,19,20}.

Estima-se que no Brasil os valores da prevalência da doença estejam próximos a 7%²². No Programa de Triagem Neonatal do Distrito Federal, a deficiência de G6PD é triada desde 2011, e apresenta uma prevalência de 2,91% do total de 110.201 crianças triadas²³.

Recém-nascidos diagnosticados com deficiência de G6PD podem desenvolver hiperbilirrubinemia extrema com sinais de encefalopatia bilirrubínica aguda que pode evoluir para um tipo de lesão neurológica permanente, conhecida como Kernicterus^{8,11,12,13,14,24}.

A chave para o manejo da deficiência de G6PD está na prevenção da hemólise, por meio do tratamento imediato e a prevenção de infecções, assim como, evitar agentes que desencadeiam o processo hemolítico^{7,8,10,21,25}. Nesta perspectiva, um conhecimento mais aprofundado da deficiência de G6PD e de suas manifestações clínicas pode contribuir para a melhoria de qualidade de vida de crianças; assim como a elaboração de estratégias de prevenção e acompanhamento destas crianças e fortalecimento da triagem neonatal, a partir do teste do pezinho.

Logo, o presente estudo propõe descrever o perfil das manifestações clínicas, laboratoriais e implicações da triagem neonatal de crianças com deficiência de G6PD atendidas em um Hospital da rede pública do Distrito Federal .

OBJETIVO

Descrever o perfil, as manifestações clínicas e implicações da triagem neonatal em crianças com deficiência de G6PD atendidas no Hospital Público do DF, entre agosto a dezembro de 2015.

Objetivos Específicos

- 5- Identificar as crianças diagnosticadas com deficiência de G6PD;
- 6- Caracterizar o perfil sócio-demográfico e de saúde das crianças identificadas com deficiência de G6PD;
- 7- Identificar as manifestações clínicas e laboratoriais;
- 8- Verificar o quantitativo de registros de triagem neonatal e as implicações na deficiência de G6PD.

MÉTODO

Trata-se de um estudo com abrangência transversal, do tipo exploratório e descritivo, de natureza quantitativa, a partir de fonte secundária de dados. Foi realizado na unidade de pronto atendimento pediátrico do Hospital Regional de Ceilândia, no DF.

A população do estudo foram crianças com registro de atendimento no pronto socorro da pediatria do hospital, entre os meses de agosto a dezembro de 2015. Foram utilizados como critérios de inclusão: 1) crianças com idade entre 0-10 anos, 2) diagnóstico de deficiência de G6PD confirmado. Os critérios de exclusão foram: 1) crianças com idade acima de 10 anos; 2) diagnósticos diferentes da deficiência de G6PD e aquelas que não possuíam o registro de manifestações clínicas no prontuário eletrônico. A amostra foi do tipo não probabilística, por conveniência, aplicados os critérios de inclusão e exclusão, obteve-se uma amostra constituída por 16 crianças.

O estudo foi realizado em duas etapas. Os dados foram coletados pela própria pesquisadora, a partir de dados secundários e listagem dos registros das crianças e registros no sistema de prontuário eletrônico (TrakCare® versão 2015) da instituição do campo de estudo. Após identificação de 20 crianças com diagnóstico da deficiência de G6PD por meio de listagem obtida dos pacientes que foram consultados no período do estudo, procedeu-se uma análise documental, por meio de revisão retrospectiva dos prontuários das crianças, no formato eletrônico. Realizou-se a leitura do prontuário eletrônico destas crianças, com o objetivo de verificar o registro de manifestações clínicas. Foram identificadas quatro crianças que não possuíam registro de manifestações clínicas, estas foram excluídas por não se enquadrarem nos critérios de inclusão.

Na segunda etapa, foram coletadas e inseridas informações obtidas da análise

documental, do prontuário eletrônico, em um instrumento do tipo protocolo confeccionado para esta finalidade, para registro das variáveis de interesse a saber: sexo, data de nascimento, procedência, número de consultas, manifestações clínicas e laboratoriais e registro do teste do pezinho. Com o objetivo de traçar o perfil sociodemográfico e de saúde das crianças; das manifestações clínicas e dos registros de triagem neonatal.

Os dados coletados foram organizados em um banco de dados, registrado no programa Excel-Microsoft Office. A partir desse banco de dados, foram calculadas frequência simples, proporções e intervalos de confiança de 95% para cada variável de interesse obtida do prontuário das crianças. Para análise da relação entre as manifestações clínicas foi realizado o teste Qui-Quadrado.

O estudo obteve aprovação do Comitê de Ética em Pesquisa 5553 da Secretaria de Estado de Saúde do Distrito Federal -FEPECS/SES/DF, de número CAAE 46485615.0.0000.5553 para sua realização, bem como autorização do hospital envolvido (Hospital Regional de Ceilândia- HRC- DF), mediante autorização, assinado pela direção do Hospital.

RESULTADOS

A amostra totalizou 16 registros de crianças com diagnóstico de deficiência de G6PD.

Todas as crianças diagnosticadas com deficiência de G6PD eram do sexo masculino, com idades variando entre 7 e 44 meses de vida. A idade média observada foi de 21,6 meses.

A maior parte das crianças (69%) eram procedentes de Ceilândia, cidade em que se situa a instituição do campo do estudo.

Quanto ao quantitativo de consultas realizadas, estas variaram entre 1 e 4 consultas. 50% das crianças tiveram 2 consultas, 25% com 3 consultas e 12,5% tiveram 1 ou 4 consultas, respectivamente. Até o primeiro ano de vida ocorreram 73% de registros de consultas e 27% após o primeiro ano.

As manifestações clínicas e laboratoriais foram observadas em diferentes faixas de idades, variando de 1 dia de vida até 3 anos e 6 meses. 56,25% das crianças apresentaram alguma manifestação clínica nos primeiros nove dias de vida.

A Figura 1 demonstra que 87,5% das crianças apresentaram febre; 50% icterícia e diarreia; 37,5% vômitos e reticulocitose; 31,3% com tosse e hiperbilirrubinemia; em 18,7% foi observado anemia; 12,5% desidratação e em 6,3% palidez e dispneia.

Quanto a ocorrência ou não de associação entre as manifestações clínicas, constatou-se que em três situações houve associação entre algumas variáveis, icterícia versus diarreia; vômitos versus hiperbilirrubinemia e grupo etário versus icterícia, onde observou-se que o valor do “p” foi menor que 0,05, como demonstrado nas Tabelas 1, 2,3 em sequência.

Constatou-se que nove crianças (56%), apresentaram registro do diagnóstico da deficiência de G6PD por meio do teste do pezinho.

DISCUSSÃO

A amostra de 16 crianças para o estudo, embora pequena comparada a prevalência do DF de cerca de 2,9% , converge com diversos estudos que afirmam que a maioria dos indivíduos com deficiência de G6PD são assintomáticos^{6,7,8,10,18,19,20,21}. Outro aspecto que pode ser considerado como limite do estudo foi o período de abrangência do mesmo (5 meses) e centralizada em apenas um único local, reduzindo assim as possibilidades de generalização para o contexto do Distrito Federal.

Todas as crianças diagnosticadas com deficiência de G6PD são do sexo masculino, o que encontra concordância com a literatura que aponta que a doença é mais prevalente em homens^{5,7,8,9,10}, considerando que a deficiência não é frequentemente detectada em mulheres, pelo fato do gene da G-6-PD estar localizado no cromossomo X. Por esta razão, o defeito é totalmente expresso nos homens afetados e nunca é transmitido de pai para o filho (homem), mas sim, de mãe para filho²⁴.

As idades das crianças tiveram variação de 1 dia de vida a 3 anos e 6 meses, com predominância de crianças acima de 1 ano de idade (75%) e abaixo de um ano foi de 25%.

O quantitativo de consultas variou de no mínimo um registro de consulta e no máximo quatro. Observou-se que metade das crianças atendidas tiveram dois registros de consulta. As crianças menores de um ano tiveram maior número de consultas registradas (73%), enquanto as maiores de 24 meses tiveram apenas 27% de registros observados. A literatura destaca que é comum ocorrer alguma manifestação clínica, principalmente no período neonatal^{8,11,22,24,25,26}, como foi no caso das hiperbilirrubinemias detectadas nos primeiros dias de vida em algumas crianças. Estes resultados apresentam-se dentro da normalidade de crianças mais novas, que possuem o sistema imunológico mais susceptível ao desenvolvimento de patologias infecto-contagiosas²⁷.

Dentre as manifestações clínicas mais frequentemente observadas, destaca-se a febre representando 87,5%. Essa manifestação é descrita na literatura como parte da crise hemolítica aguda e que pode se manifestar juntamente com icterícia acentuada, dores musculares e lombares, hemoglobinúria e reticulocitose^{8,10,18,21}. Tendo em vista que essa não é uma manifestação clínica específica da deficiência de G6PD, pode indicar um sinal de infecção, o que é muito comum na infância²⁷. Entretanto, infecções podem desencadear um quadro de hemólise em crianças com deficiência de G6PD, quando o nível dessa enzima nos neutrófilos é menor que 5% do normal, reduzindo assim o NADPH, a atividade bactericida dos fagócitos é bloqueada. A febre também pode ser consequência da hemólise intravascular²⁸.

Dentre as manifestações clínicas, outra que destacou-se foi a diarreia, observada em 50% das crianças, essa manifestação pode ter relação com infecção presente ou com outros fatores etiológicos, ou até mesmo pelo mesmo mecanismo de falha da atividade fagocitária^{7,8,10}. Apesar de estar em destaque como segunda manifestação mais encontrada, a diarreia não é citada na literatura como manifestação clínica comum em crianças com deficiência de G6PD.

Igualmente presente em 50% das crianças, encontra-se a icterícia. A principal causa de icterícia neonatal em lactentes G6PD deficientes é a incapacidade do fígado para conjugar a bilirrubina adequadamente, agravando a bilirrubinemia.¹¹

Na ordem das manifestações clínicas, os vômitos, estiveram relatados em 37,5% das crianças e tosse em 31,3%. Tais manifestações podem ter diferentes etiologias, entretanto, em grande parte destas podem ter associação com infecções²⁷, e podem ser gatilhos para hemólise em crianças deficientes em G6PD^{8,10}.

Dentre as manifestações laboratoriais, a reticulocitose foi verificada em 37,5% dos casos e a hiperbilirrubinemia em 31,3%, ambas como prováveis resultados da hemólise, que

demanda a liberação de eritrócitos jovens na circulação e também nela ocorre a produção de bilirrubina, que no fígado de bebês tem capacidade reduzida de conjugação, podendo ocorrer níveis aumentados na circulação sanguínea. Uma meta análise realizada em 2015 incluindo mais de 20 mil sujeitos concluiu que crianças com o diagnóstico da deficiência de G6PD são 4 vezes mais propensas a desenvolver hiperbilirrubinemia¹⁴.

Os resultados constatados a partir do teste estatístico do Qui-Quadrado, confirmam a associação entre as crianças com deficiência da G6PD e a icterícia neonatal. Assim, o diagnóstico precoce da deficiência logo após o nascimento é essencial para o controle do aparecimento da icterícia e para evitar o contato destes recém-nascidos com conhecidos agentes hemolíticos²⁶. Outra associação observada foi entre a ocorrência de vômitos e a manifestação laboratorial hiperbilirrubinemia. Uma possível explicação seria que infecção ou exposição a certos medicamentos ou produtos químicos pode aumentar substancialmente o estresse oxidativo. Na anemia hemolítica aguda, a exposição a fatores estressores, induz a episódios agudos de hemólise em crianças com deficiência de G6PD. O início do processo oxidativo, pode ser marcado por irritabilidade ou letargia, seguida de aumento moderado na temperatura corporal, náuseas, vômitos, dor abdominal e diarreia. Os sinais de um nível crítico de hemólise incluem cianose, dor de cabeça, dispneia, fadiga, dor lombar, icterícia e urina escura^{8,10,18,21}.

A anemia detectada em 18,8% das crianças, foi a terceira entre as manifestações laboratoriais mais frequentes. Esta manifestação pode estar relacionada com hemólise ou com infecções presentes associadas²⁷.

Em 12,5% das crianças foi observada a manifestação clínica desidratação. Esta pode ter como provável etiologia uma resposta a uma condição clínica como diarreia e vômitos, observadas em algumas crianças.

A palidez, foi observada em apenas uma criança (6,3%), esta manifestação pode ser explicada como consequência da icterícia ou da anemia²⁷. Igualmente a palidez, a dispnéia foi relatada, e pode ser um sinal decorrente do nível crítico da hemólise^{8,10,18,21}.

Muitos estudos relatados na literatura^{7,8,10,18} destacam que entre as manifestações clínicas mais comuns, a anemia hemolítica aguda induzida por fármacos, icterícia neonatal e anemia hemolítica não esferocítica são mais frequentes. Algumas semelhanças entre dados da literatura e resultados do presente estudo são encontradas, como a febre, manifestação clínica presente na maioria das crianças, que pode estar relacionado como um dos sintomas da hemólise aguda. A icterícia neonatal foi encontrada em 50% das crianças. Quanto a anemia hemolítica não esferocítica, esta não foi identificada nos registros.

Dos 16 registros analisados, em 56% havia a informação de diagnóstico da deficiência de G6PD, realizada por meio do teste do pezinho. Nos demais não havia a informação. A ausência do registro pode estar relacionada a falta de questionamento sobre a realização do teste ou deficiência nos registros em prontuário das informações sobre diagnóstico da deficiência de G6PD pela equipe de saúde. Ao considerarmos que apenas duas crianças eram de fora do DF, era esperado que pelo menos 14 (87,5%) tivessem registro do diagnóstico da deficiência de G6PD via teste do pezinho, pois somente no DF é realizada essa detecção na triagem neonatal. A ausência do registro da detecção da deficiência de G6PD por meio da triagem neonatal pode sugerir a falta de esclarecimentos, sobre a relevância desse diagnóstico precocemente, como uma medida importante na prevenção de casos graves e até morte de bebês devido a falta de orientação e esclarecimento aos pais sobre o manejo adequado da deficiência, visando o reconhecimento de qualquer alteração clínica relacionada a icterícia nos recém nascidos.

Nesta perspectiva a literatura aponta que o melhor tratamento para a deficiência de G6PD é a prevenção. O diagnóstico precoce pode evitar o uso de medicamentos que possam

causar anemia hemolítica e ingestão de alimentos com o mesmo risco^{16,17,25}. Uma das ações mais importantes no manejo da deficiência de G6PD é prevenir o desencadear da hemólise, evitando alguns medicamentos e ingestão de feijões de fava^{7,8,10,14,18,21,28}.

Neste contexto, o rastreamento neonatal e a educação em saúde podem reduzir significativamente a incidência de complicações clínicas^{12,14,15,16,17,25,26}, como foi relatado na literatura, no norte da Sardenia, que documentou um declínio marcante no favismo e em Singapura, onde o kernicterus nos recém nascidos é praticamente desconhecido⁷.

CONCLUSÕES

Os Programas de Triagem Neonatal não devem ter expectativa de eliminar as complicações decorrentes da deficiência de G6PD, como as crises agudas de hemólise, mas as orientações aos pais e esclarecimento dos profissionais de saúde pode resultar em exposição limitada de crianças a alguns fatores de risco conhecidos que podem causar hemólise e como resultado obter um decréscimo da incidência de hiperbilirrubinemia extrema.

Sabendo que o DF é a única unidade da federação onde é realizado a triagem neonatal que detecta a deficiência de G6PD no sistema público de saúde, é importante que esta estratégia seja ampliada em todo território nacional, ampliando o acesso, tendo em vista a importância da detecção precoce dessa patologia, no sentido de diminuir a mortalidade de neonatos.

Como agenda futura, seria interessante a realização de estudos nos quais crianças que forem diagnosticadas com deficiência de G6PD na triagem neonatal, fossem acompanhadas para identificar as manifestações clínicas mais frequentes, comparando-se os resultados do presente trabalho e da literatura.

Respeitando-se os limites do presente estudo tendo em vista o tamanho da amostra, pode-se observar a necessidade de instituir ações educacionais multiprofissionais nos hospitais da rede pública com o objetivo de orientar as famílias e os profissionais de saúde da importância do diagnóstico precoce da deficiência com vistas a minimizar as complicações mais frequentemente observadas. Espera-se que com estes resultados contribuir e sensibilizar a equipe de saúde da instituição da importância do registro do teste do pezinho e do acompanhamento das crianças.

REFERÊNCIAS

5. Botler J, Camacho LAB, Cruz MM, George P. Triagem neonatal – o desafio de uma cobertura universal e efetiva. *Ciência e Saúde Coletiva* 2010;15(2): 493-508.
6. Leão LL, Aguiar MJB. Triagem Neonatal: o que os pediatras deveriam saber. *Jornal de Pediatria* 2008;84(4):s80-s90.
7. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção a Saúde. Departamento de Atenção Especializada e Temática. Triagem Neonatal Biológica: Manual Técnico / Ministério da Saúde, Secretaria de Atenção a Saúde, Departamento de Atenção Especializada Temática. – Brasília: Ministério da Saúde, 2016.
8. Sociedade Brasileira de Triagem Neonatal SBTN- Informe à imprensa. Site Métropoles [homepage na internet] [acesso em 2 de jul 2016]. Disponível em: <http://www.metropoles.com/distrito-federal/saude-df/teste-do-pezinho-no-df-e-referencia-na-america-latina>
8. Beutler E. G6PD Deficiency. *Blood* 1994; 84: 3613-3626.
9. Stanton RC. Glucose-6-Phosphate Dehydrogenase, NADPH, and Cell Survival. *IUBMB Life* 2012; 64: 362-369.
10. Mehta A, Mason PJ, Vulliamy TJ. Glucose-6-phosphate dehydrogenase deficiency. *Best Practice & Research Clinical Haematology* 2000;13: 21-38.
8. Cappellini MD, Fiorelli G. Glucose-6-phosphate dehydrogenase deficiency. *Lancet* 2008;371:64-74.
12. Beutler E. Glucose-6-phosphate dehydrogenase deficiency: a historical perspective. *Blood* 2008;111:16-24.
13. Luzzatto L, Nannelli C, Notaro R. Glucose-6-Phosphate Dehydrogenase Deficiency. *Hematol Oncol Clin N Am* 2016;30: 373-393.
14. Leite AA. Icterícia neonatal e deficiência de glicose-6-fosfato desidrogenase. *Rev. Bras.Hematol. Hemoter.* 2010; 32: 430-431.
15. Kaplan MH & Hammermann C. Glucose-6-Phosphate dehydrogenase deficiency: a hidden risk for kernicterus. *Seminars in Perinatology* 2004; 28:356-364.

16. Kaplan MH & Hammermann C. Understanding severe hyperbilirrubinemia and preventing kernicterus: adjuncts in the interpretation of neonatal serum bilirubin. *Clinica Chimica Acta* 2005; 356:9-21.
17. Cunningham AD, Hwang S, Mochly-Rosen D. Glucose-6-Phosphate Dehydrogenase Deficiency and the Need for a Novel Treatment to Prevent Kernicterus. *Clin Perinatol* 2016;43:341-354.
18. Kaplan M, Hammerman C. The need for a neonatal glucose-6-phosphate dehydrogenase screening: a global perspective. *Journal of Perinatology* 2009; 29: s46-52.
19. Watchko JF, Kaplan M, Stark AR, Stevenson DK, Bhutani VK. Shoul we screen newborns for glucose-6-phosphate dehydrogenase deficiency in the United States? *Journal of Perinatology* 2013;33: 499-504.
20. Kumar K, Sohaila A, Tikmani SS, Khan IA, Zafar A. Screening for G6PD Deficiency Among Neonates with Neonatal Jaundice Admitted to Terciary Care Center: A Need in Disguise. *Journal of the College of Physicians and Surgeons Pakinstan* 2015; 25: 625-626.
21. Layton M, Ramachandran M, O'Shaughnessy D, Luzzatto L. Glucose-6-phosphate dehydrogenase deficiency. *Current Pediatrics* 1995;5:190-194.
22. Nkhoma ET, Poole C, Vannappagari V, Hall SA, Beutler E. The global prevalence of glucose-6-phosphate dehydrogenase deficiency: a systematic review and meta-analysis. *Blood Cells, Molecules, and Diseases* 2009; 42: 267-278.
23. Monteiro WM et al. Clinical complications of G6PD deficiency in Latin American and Caribbean populations: systematic review and implications for malária elimination programmes. *Malaria Journal* 2014;13: 1-13.
24. Ho L, Marie John R. Understanding and Managing Glucose-6-Phosphate Dehydrogenase Deficiency. *The Journal for Nurse Practitioners* 2015;11:443-450.
25. Castro S, Weber R, Dadalt V, Tavares V, Giugliani R. Prevalence of G6PD deficiency in newborns in the south of Brazil. *J Med Screen* 2006;13: 85-86.
26. Unisert- União Nacional dos Serviços de Referência em Triagem Neonatal [homepage na internet] [acesso em 1 fev 2016]. Disponível em: <http://www.unisert.org.br/Defici%C3%Aancia-G6PD.html>

27. Oshiro M, Cação VM, Salzone CM. Deficiência de glicose-6-fosfato desidrogenase na icterícia neonatal: avaliação de 10 anos do Instituto Adolfo Lutz-SP. Bol Inst Adolfo Lutz. 2014; 24(1):33-35.
28. Kaplan M, Hammerman C, Bhutani VK. Parental education and the WHO neonatal G-6-PD screening program: a quarter century later. Journal of Perinatology 2015 ; 35: 779-784.
29. Iglesias MAC et al. Erythrocyte glucose-6-phosphate dehydrogenase deficiency in male newborn babies and its relationship with neonatal jaundice. Rev Bras Hematol Hemoter. 2010; 32(6):434-438.
30. Nelson- Tratado de Pediatria, Vol 1, 17ª ed - Ed Elsevier Brasil, 2005.
31. Rosa-Borges A, Sampaio MG, Condino-Neto A, Barreto OC, Nudelmann V, Carneiro-Sampaio MM *et al.* Deficiência de glicose-6-fosfato desidrogenase com infecções de repetição: relato de caso. J Pediatr 2001; 77: 331-336.

ANEXOS

Figura 1- Percentual de manifestações clínicas e laboratoriais, Brasília, 2016.

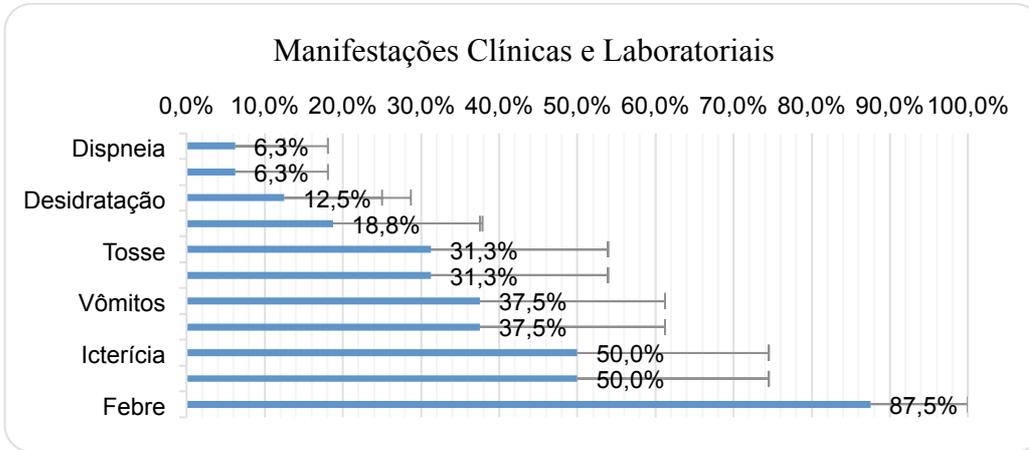


Tabela 1- Associação entre as manifestações icterícia e diarreia, Brasília, 2016.

Manifestação A:	Icterícia
Manifestação B:	Diarreia

Manifestações	Diarreia		Total
	Manifestou	Não manifestou	
Icterícia	2 (12,5%)	6 (37,5%)	8 (50,0%)
	6 (37,5%)	2 (12,5%)	8 (50,0%)
Total	8 (50,0%)	8 (50,0%)	6 (100,0%)

Qui-Quadrado: P-valor 0,046

Tabela 2- Associação entre as manifestações vômitos e hiperbilirrubinemia, Brasília, 2016

Manifestação A:	Vômitos
Manifestação B:	Hiperbilirrubinemia

Manifestações	Hiperbilirrubinemia		Total
	Manifestou	Não manifestou	
Vômitos	0 (0,0%)	6 (37,5%)	6 (37,5%)
	5 (31,25%)	5 (31,25%)	10 (62,5%)
Total	5 (31,25%)	11 (68,75%)	6 (100,0%)

Qui-Quadrado: P-valor 0,037

Tabela 3- Associação entre grupo etário e a manifestação clínica icterícia, Brasília, 2016

Grupo etário	Icterícia		Total
	Manifestou	Não manifestou	
Até 1 ano	5 (31,25%)	1 (6,25%)	6 (37,5%)
de 1 a 3 anos	3 (18,75%)	3 (18,75%)	6 (37,5%)
3 anos ou mais	0 (0,0%)	4 (25,0%)	4 (25,0%)
Total	8 (50,0%)	8 (50,0%)	16 (100,0%)

Há associação entre os grupos

Qui-Quadrado: P-valor 0,036

Manifestações clínicas em crianças portadoras da deficiência de glicose-6-fostato desidrogenase (G6PD): revisão integrativa

Clinical manifestations in children with glucose-6-phosphate dehydrogenase deficiency (G6PD): integrative review

Débora Cristina de Faria ¹, Diana Lúcia Moura Pinho ², Alessandra Ribeiro Ventura Oliveira ³,
Juliana de Vasconcelos Thomas ⁴

Resumo

Analisar publicações, na literatura científica, sobre as manifestações clínicas de crianças portadoras da deficiência em glicose-6-fostato desidrogenase (G6PD). Realizou-se uma revisão integrativa no período de 2005 a 2015, utilizando-se os descritores na língua inglesa: "G6PD deficiency", "clinical manifestations", "symptoms", "children", "newborn", no Portal de Pesquisa da Biblioteca Virtual em Saúde (BVS) e base de dados ProQuest. Foram analisadas 06 publicações, sendo 05 provenientes do Portal BVS e 01 da ProQuest. Muitos pacientes portadores da deficiência de G6PD são assintomáticos. Icterícia, palidez e favismo foram as manifestações clínicas mais frequentes encontradas. As publicações analisadas ressaltaram as manifestações clínicas frequentes em crianças portadoras da deficiência de G6PD. Verificou-se a importância de um número maior de estudos que envolvam educação em saúde na prevenção das diversas manifestações clínicas de pacientes G6PD deficientes.

Palavras chave: deficiência em G6PD, manifestações clínicas, crianças, neonatos, sintomas.

Abstract

Analyze publications in the scientific literature about clinical manifestations of children with glucose-6-phosphate dehydrogenase deficiency (G6PD). This was an integrative review in the period from 2005 to 2015, using the descriptors in the English language: "G6PD deficiency", "clinical manifestations", "symptoms", "children", "newborn" in Portal Search the Virtual Health Library (VHL) and ProQuest database. Six publications were performed in, five from the VHL

298

1. Mestranda do Programa de Pós-Graduação em Ciências e Tecnologias da Saúde- PPGCTS- FCE- Universidade de Brasília, UnB, Faculdade de Ceilândia, DF, Brasil.

2. Doutora em Psicologia pela Universidade de Brasília - UnB. Professora Adjunta da Universidade de Brasília, Diretora do Campus UnB Ceilândia- FCE/UnB, DF, Brasil

3. Doutora em Ciências e Tecnologias em Saúde pela Faculdade de Ceilândia, Universidade de Brasília, UnB, DF, Brasil. Professora de Pediatria da Universidade Católica de Brasília

4. Pediatra no Hospital Regional de Ceilândia DF, coordenadora do Programa de Triagem Neonatal do DF, Brasil

E-mail do primeiro autor: debora.cdfaria@gmail.com

Recebido em 19/04/2016

Aceito, após revisão, em 23/09/2016

