

Triagem neonatal para deficiência  
de enzima desidrogenase de  
glicose hepática (glicose-6-  
fosfato desidrogenase, G-6-PD)

Maio/2018



produto/procedimento

# RELATÓRIO DE RECOMENDAÇÃO



2018 Ministério da Saúde.

É permitida a reprodução parcial ou total desta obra, desde que citada a fonte e que não seja para venda ou qualquer fim comercial.

A responsabilidade pelos direitos autorais de textos e imagens desta obra é da CONITEC.

Informações:

MINISTÉRIO DA SAÚDE

Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos

Esplanada dos Ministérios, Bloco G, Edifício Sede, 8º andar

CEP: 70058-900, Brasília – DF

E-mail: [conitec@saude.gov.br](mailto:conitec@saude.gov.br)

<http://conitec.gov.br>



## CONTEXTO

Em 28 de abril de 2011, foi publicada a Lei nº 12.401 que dispõe sobre a assistência terapêutica e a incorporação de tecnologias em saúde no âmbito do SUS. Esta lei é um marco para o SUS, pois define os critérios e prazos para a incorporação de tecnologias no sistema público de saúde. Define, ainda, que o Ministério da Saúde, assessorado pela Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias – CONITEC, tem como atribuições a incorporação, exclusão ou alteração de novos medicamentos, produtos e procedimentos, bem como a constituição ou alteração de protocolo clínico ou de diretriz terapêutica.

Tendo em vista maior agilidade, transparência e eficiência na análise dos processos de incorporação de tecnologias, a nova legislação fixa o prazo de 180 dias (prorrogáveis por mais 90 dias) para a tomada de decisão, bem como inclui a análise baseada em evidências, levando em consideração aspectos como eficácia, acurácia, efetividade e segurança da tecnologia, além da avaliação econômica comparativa dos benefícios e dos custos em relação às tecnologias já existentes.

A nova lei estabelece a exigência do registro prévio do produto na Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) para que este possa ser avaliado para a incorporação no SUS.

Para regulamentar a composição, as competências e o funcionamento da CONITEC foi publicado o Decreto nº 7.646 de 21 de dezembro de 2011. A estrutura de funcionamento da CONITEC é composta por dois fóruns: Plenário e Secretaria-Executiva.

O Plenário é o fórum responsável pela emissão de recomendações para assessorar o Ministério da Saúde na incorporação, exclusão ou alteração das tecnologias, no âmbito do SUS, na constituição ou alteração de protocolos clínicos e diretrizes terapêuticas e na atualização da Relação Nacional de Medicamentos Essenciais (RENAME), instituída pelo Decreto nº 7.508, de 28 de junho de 2011. É composto por treze membros, um representante de cada Secretaria do Ministério da Saúde – sendo o indicado pela Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos (SCTIE) o presidente do Plenário – e um representante de cada uma das seguintes instituições: ANVISA, Agência Nacional de Saúde Suplementar - ANS, Conselho Nacional de Saúde - CNS, Conselho Nacional de Secretários de Saúde - CONASS, Conselho Nacional de Secretarias Municipais de Saúde - CONASEMS e Conselho Federal de Medicina - CFM.

Cabem à Secretaria-Executiva – exercida pelo Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias em Saúde (DGITS/SCTIE) – a gestão e a coordenação das atividades da CONITEC, bem como a emissão deste relatório final sobre a tecnologia, que leva em consideração as evidências científicas, a avaliação econômica e o impacto da incorporação da tecnologia no SUS.

Todas as recomendações emitidas pelo Plenário são submetidas à consulta pública (CP) pelo prazo de 20 dias, exceto em casos de urgência da matéria, quando a CP terá prazo de 10 dias. As contribuições e sugestões da consulta pública são organizadas e inseridas ao relatório final da CONITEC, que, posteriormente, é encaminhado para o Secretário de Ciência, Tecnologia e



Insumos Estratégicos para a tomada de decisão. O Secretário da SCTIE pode, ainda, solicitar a realização de audiência pública antes da sua decisão.

Para a garantia da disponibilização das tecnologias incorporadas no SUS, o decreto estipula um prazo de 180 dias para a efetivação de sua oferta à população brasileira.



## SUMÁRIO

1.	RESUMO EXECUTIVO .....	4
2.	A DOENÇA .....	6
3.	A TECNOLOGIA .....	6
3.1	TECNOLOGIAS DISPONÍVEIS NO SISTEMA ÚNICO DE SAÚDE, SUS.....	7
4.	MÉTODOS.....	8
5.	RESULTADOS .....	9
	ESTRATÉGIAS DAS BUSCAS .....	9
5.1	ETIOLOGIA E FISIOPATOLOGIA .....	10
5.2	FATORES ENVOLVIDOS E CLASSIFICAÇÃO DA DOENÇA .....	12
5.3	APRESENTAÇÃO CLÍNICA DA DOENÇA .....	13
5.4	ESTUDOS NO BRASIL .....	14
5.5	PROGNÓSTICO EM LONGO PRAZO .....	18
5.6	QUALIDADE DE VIDA .....	19
5.7	TRATAMENTO .....	19
6.	SCREENING & DIAGNÓSTICO .....	19
6.1	DESCRIÇÃO DOS TESTES DIAGNÓSTICOS E PARA RASTREAMENTO.....	19
6.2	ACURÁCIA DOS TESTES DE TRIAGEM .....	22
6.2.1	Sensibilidade E Especificidade do Teste de Fluorescência.....	22
6.2.2	Taxa falsa positiva e valor preditivo positivo.....	22
6.2.3	Falsos negativos do teste .....	23
7.	CUSTO-EFETIVIDADE DA TRIAGEM DE DEFICIÊNCIA DE G-6-PD.....	23
8.	AVALIAÇÃO DA ADEQUAÇÃO DO TESTE PARA RASTREAMENTO DA DEFICIÊNCIA DE ATIVIDADE DA G-6-PD AOS CRITÉRIOS PARA RASTREAMENTO POPULACIONAL DA ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DA SAÚDE.....	23
9.	RECOMENDAÇÃO DE INCORPORAÇÃO EM OUTROS PAÍSES .....	26
10.	DISCUSSÃO .....	26
11.	CONSIDERAÇÕES FINAIS .....	28
12.	RECOMENDAÇÃO INICIAL DA CONITEC.....	28
13.	REFERÊNCIAS.....	29



## 1. RESUMO EXECUTIVO

**Tecnologia:** Rastreamento diagnóstico de glicose-6-fosfato desidrogenase (G-6-PD) em recém-nascidos, no Programa Nacional de Triagem Neonatal (PNTN).

**Indicação:** crise hemolítica, antes era chamada de "*favismo*".

**Demandante:** Coordenação Geral de Sangue e Hemoderivados – Departamento de Atenção Especializada e Temática – Secretaria de Atenção à Saúde – Ministério da Saúde.

**Contexto:** Proposta de incorporação do teste de G-6-PD no material colhido para o teste do pezinho do Programa Nacional de Triagem Neonatal (PNTN). Entretanto, atualmente, não há um consenso universal sobre o rastreamento neonatal de G-6-PD, fundamentalmente por causa das incertezas sobre a razão entre seus riscos e benefícios.

**Perguntas:** Qual é a história natural, características clínicas, incidência, morbimortalidade, qualidade de vida e tratamento disponível para a deficiência de G-6-PD? O teste de rastreamento é seguro, efetivo e eficiente e suficiente para modificar as condutas e os desfechos imediatos e em longo prazo nos pacientes diagnosticados? Caso afirmativo, a que custo para o Sistema Único de Saúde do Brasil?

**Métodos:** Realizaram-se duas buscas sistemáticas nas principais bases de dados eletrônicas (PubMed, Embase, Cochrane, etc.) para recuperar informações relevantes sobre a doença e testes de triagem para apoiar a tomada de decisões no Brasil.

**Evidências científicas:** Foram identificados 63 estudos originais: 26 abrangendo aspectos da doença e 37 sobre triagem. Todos os estudos foram de coortes retro- ou prospectivas nos quais se relatam taxas de detecção da deficiência de G-6-PD com testes diversos sem relato das condutas subsequentes ou das consequências para a saúde da população. Houve 12 estudos realizados com recém-nascidos no Brasil demonstrando uma prevalência que variou nas regiões, desde 1% no Sul até 9% na Amazônia, com diversos tipos de coleta e testes, taxas variadas de falsos positivos e sem acompanhamento dos pacientes ou relatos de desfechos. Nos estudos internacionais também não se relatou acompanhamento dos pacientes ou relatos de desfechos. Não há estudos de qualidade de vida dos pacientes. Não existem estudos comparativos adequados que permitam determinar a acurácia do teste para a deficiência de G-6-PD no PNTN, em comparação a não triagem ou a outras medidas de prevenção para mortalidade precoce (protocolos de alerta, programa de educação e triagem oportunista).

**Avaliação econômica:** A avaliação econômica não foi realizada. {A inclusão de exames no programa de triagem de recém-nascidos masculinos no Líbano (com 1% de prevalência) foi considerada eficiente.}

**Experiência internacional:** As recomendações de rastreamento neonatal de deficiência de G-6-PD variam. Entre os sistemas de saúde públicos, por exemplo, a China (5,2% meninos), Malásia (3,1% meninos) e Singapura, possuem rotina de TN com deficiência de G-6-PD desde os anos 60; enquanto que apenas estudos eventuais ou pilotos foram realizados no Canadá (que possui programa de TN). No Reino Unido o investimento diagnóstico imediato (1<sup>os</sup>. dias de vida) é feito apenas naqueles que se tornam sintomáticos. Entre os sistemas de saúde privados os pacientes o pagam e as estratégias não foram avaliadas quanto ao seu impacto para a saúde da



população. De fato, a taxa de *kernicterus* (a consequência mais grave que se pretende reduzir com o teste diagnóstico) nos Estados Unidos não diminuiu nos últimos 25 anos.

**Discussão:** A efetividade clínica comparativa em relação a não rastrear ou à implementação de outros programas é desconhecida. Em resumo, a evidência existente continua a ser insuficiente para estabelecer a adequação do rastreamento de recém-nascidos para a deficiência de G-6-PD, embora benefícios para a saúde possam ser esperados se o diagnóstico e o tratamento precoce da hiperbilirrubinemia (<3 dias, entre 1 a 7 dias) forem alcançados. Para que o rastreamento neonatal seja implementado no Brasil, seria importante que um programa piloto fosse implementado *a priori* para avaliar a taxa de falsos positivos de maneira representativa, adequar a linha de cuidados e garantir que o diagnóstico precoce não seja retardado. A OMS considera importante a colaboração no campo dos programas para TN, de modo a unificar critérios, recomendações e avaliações de desempenho dos testes e dos processos assistenciais correlatos.

**Recomendação inicial da CONITEC:** Os membros da CONITEC presentes no plenário em sua 66ª reunião ordinária no dia 10 de maio de 2018 emitiram recomendação inicial desfavorável à incorporação do teste de detecção da enzima G-6-PD para identificação de deficiência dessa enzima em neonatos no Programa Nacional de Triagem Neonatal do SUS (“teste do pezinho”). Essa matéria será enviada para consulta pública com recomendação inicial de não incorporação desse teste ao SUS.



## 2. A DOENÇA

A deficiência de glicose-6-fosfato desidrogenase (G-6-PD) é uma das eritroenzimopatias mais conhecidas, em que a enzima G-6-PD tem sua atividade diminuída no eritrócito. A deficiência de G-6-PD é a principal causa de icterícia precoce (< 24 h de vida), por anemia hemolítica grave em nosso meio, com impacto significativo na morbidade e mortalidade infantil<sup>1</sup>. A deficiência de glicose-6-fosfato desidrogenase, G-6-PD, acomete quase exclusivamente o sexo masculino já que a doença é ligada ao cromossomo X.

Os dados publicados permitem estimar que cerca de 6 milhões de brasileiros são deficientes de G-6-PD, e que aproximadamente 1% dos neonatos apresentaram episódios de icterícia neonatal de grau variável, associado com deficiência de G-6-PD. Assim, há sim riscos de icterícia neonatal grave e de *kernicterus* entre os atuais brasileiros. O relatório não oficial mais recente de registros de *kernicterus* dos Estados Unidos aponta que pelo menos 21% das crianças readmitidas com *kernicterus* tiveram documentada a deficiência de G-6-PD<sup>2</sup>. Estes fatos levaram Beutler<sup>3</sup> a fazer uma série de indagações e proposições reflexivas. Todos os recém-nascidos devem ser rastreados? O risco e o custo financeiro valem a pena? A análise deve ser limitada a grupos étnicos que são conhecidos por terem altas frequências do gene e, em caso afirmativo, como serão identificados? Ou, talvez seria melhor simplesmente monitorar os níveis de bilirrubina de recém-nascidos mais estreitamente, poupando-os assim da tragédia de *kernicterus*, independentemente das causas? Estes questionamentos ainda são bem atuais e guiaram este trabalho de síntese.

## 3. A TECNOLOGIA

O objetivo do rastreamento de rotina em recém-nascidos (“teste do pezinho”, PNTN) é identificar casos de deficiência de G-6-PD antes do início da sintomatologia grave, prevenir a mortalidade e minimizar as incapacidades. A estratégia da triagem neonatal - TN, em saúde pública, baseia-se na seleção de crianças assintomáticas ao nascimento e levantamento da suspeita delas serem doentes. No entanto, não existe um consenso universal sobre TN para a G-6-PD, fundamentalmente devido à emergência dos sintomas já nas primeiras 24 horas, ao que se contrapõe o fato de que o teste do pezinho só pode ser coletado após 48 de vida do bebê. Além disto, há incertezas existentes quanto ao equilíbrio entre riscos e benefícios (testes com resultados tardios não evitam a morbimortalidade, *kernicterus*). Atualmente, a inclusão de teste de detecção de deficiência de G-6-PD nos painéis de triagem expandida baseia-se principalmente na opinião de especialistas e varia amplamente entre os países. Por isto, alguns países, que possuem incidência acima de 5% de neonatos com deficiência de G-6-PD, que adotaram a triagem – usam uma amostra de sangue do cordão umbilical e apresentam resultados em minutos, possibilitando tratar e evitar ocorrências de *kernicterus*. No Brasil, alguns centros de referência em doenças raras propõem/oferecem e realizam a TN com perfil expandido incluindo o teste para G-6-PD na gota seca do PNTN, suscitando importantes preocupações quanto à pressão da oferta comercial e ampla midiática desta estratégia ineficiente.





### 3.1 TECNOLOGIAS DISPONÍVEIS NO SISTEMA ÚNICO DE SAÚDE, SUS

O SUS já contempla e dispõe de todos os elementos componentes para a organização do programa de assistência à saúde neonatal, quer em nível de internação hospitalar como em nível ambulatorial, incluindo financiamento tanto da média e alta complexidade (MAC) como da atenção básica (PAB), inclusive possui incorporado o teste de detecção genérico para avaliar a deficiência de G-6-PD (**Tabela 1**). Caso o programa deva ser padronizado e promovido fora da estratégia de usar a gota seca do PNTN, restaria discutir apenas a expansão da indicação para os testes mais complexos, de confirmação e da tipagem genética (disponibilizado apenas para as hemopatias malignas) e pactuar ajustes dos ressarcimentos aos custos reais dos exames bioquímicos, sorológicos e imunológicos.

**Tabela 1.** Componentes incorporados na Tabela do SUS para o programa de assistência neonatal

Código SIGTAP	Descrição do procedimento	Registro Financiamento	Total Hosp. (R\$)	Serv. Hosp. (R\$)	Serv. Prof (R\$)	Serv. Amb. (R\$)
0202030237	IMUNOFENOTIPAGEM DE HEMOPATIAS MALIGNAS (POR MARCADOR)	AIH (Esp.)/BPA-I	80	80	0	80
0202010481	DOSAGEM DE GLICOSE-6-FOSFATO DESIDROGENASE	AIH(Sec.)/BPA-C/BPA-I	0	0	0	3,68
0201020050	COLETA DE SANGUE P/ TRIAGEM NEONATAL	AIH(Sec.)/BPA-C/BPA-I	0	0	0	0
0301010226	ACONSELHAMENTO GENÉTICO	BPA-I	0	0	0	100
0301010030	CONSULTA DE PROFISSIONAIS DE NIVEL SUPERIOR NA ATENÇÃO BÁSICA (EXCETO MÉDICO)	BPA-C/BPA-I	0	0	0	0
0301010064	CONSULTA MEDICA EM ATENÇÃO BASICA	BPA-C/BPA-I	0	0	0	0
0301010080	CONSULTA P/ ACOMPANHAMENTO DE CRESCIMENTO E DESENVOLVIMENTO (PUERICULTURA)	BPA-C/BPA-I	0	0	0	0
0301010137	CONSULTA/ATENDIMENTO DOMICILIAR	BPA-C/BPA-I	0	0	0	0
0301010161	CONSULTA/ATENDIMENTO DOMICILIAR NA ATENÇÃO ESPECIALIZADA	BPA-C/BPA-I	0	0	0	3,14
0301010170	CONSULTA/AVALIAÇÃO EM PACIENTE INTERNADO	AIH (Sec.)	0	0	0	0
0301010145	PRIMEIRA CONSULTA DE PEDIATRIA AO RECEM-NASCIDO	AIH (Esp.)	10	0	10	0
0301010048	CONSULTA DE PROFISSIONAIS DE NIVEL SUPERIOR NA ATENÇÃO ESPECIALIZADA (EXCETO MÉDICO)	AIH (Sec.)/BPA-C/BPA-I	0	0	0	6,3
0802010067	DIARIA DE UNIDADE DE CUIDADOS INTERMEDIARIOS EM NEONATOLOGIA	AIH (Esp.)	137,2	57,42	79,78	0
0802010245	DIÁRIA DE UNIDADE DE CUIDADOS INTERMEDIÁRIOS NEONATAL CANGURU (UCINCa)	AIH (Esp.)	150	63	87	0
0802010237	DIÁRIA DE UNIDADE DE CUIDADOS INTERMEDIÁRIOS NEONATAL CONVENCIONAL (UCINCo)	AIH (Esp.)	180	75,6	104,4	0
0802010164	DIARIA DE UNIDADE DE TERAPIA INTENSIVA NEONATAL (UTI I)	AIH (Esp.)	139	119,1	19,9	0
0802010121	DIÁRIA DE UNIDADE DE TERAPIA INTENSIVA NEONATAL - UTIN (TIPO II)	AIH (Esp.)	478,72	410,92	67,8	0
0802010130	DIARIA DE UNIDADE DE TERAPIA INTENSIVA NEONATAL - UTIN (TIPO III)	AIH (Esp.)	508,63	436,61	72,02	0



## 4. MÉTODOS

**Demandante:** A presente revisão sistemática foi encomendada pelo Ministério da Saúde do Brasil para apoiar a tomada de decisão quanto à adequação da inclusão de teste para detecção de G-6-PD no PNTN do Sistema Único de Saúde.

**Data da solicitação:** Novembro 2017

O objetivo específico deste estudo foi fornecer informações abrangentes, sistemáticas e transparentes sobre os diferentes aspectos da doença crise hemolítica, ou "*favismo*", tratamento e testes de triagem neonatal, para determinar o grau em que a triagem para a G-6-PD cumpre os 18 critérios estabelecidos pelo Documento da Organização Mundial da Saúde, o "Quadro de Critérios para Programas de Avaliação de População" (Wilson & Junger, 1968). Esses critérios, estabelecidos para orientar a tomada de decisões dentro dos países, estão alinhados com o mandato da Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS, a CONITEC. Os critérios de Wilson & Junger (Andermann *et al.*, 2008) são aceitos internacionalmente por diferentes instituições e sistemas de saúde com o objetivo de avaliar a validade e adequação dos programas para triagem populacional. Esta revisão para o Ministério de Saúde tem o propósito de subsidiar evidências para decidir sobre possível inclusão do teste da G-6-PD no PNTN do Sistema Único de Saúde.

**TABELA 2.** Pergunta estruturada para elaboração do relatório (PICO)

População	Deficiência de glicose-6-fosfato desidrogenase, G-6-PD.
Intervenção (tecnologia)	Teste de G-6-PD na gota seca da triagem neonatal no Programa Nacional de Triagem Neonatal (PNTN); "Teste do Pezinho".
Comparação	Sem este teste ou com outros testes, investimento para educar profissionais e cuidadores envolvidos para o diagnóstico clínico precoce e instauração de cuidados preventivos.
Desfechos ( <i>Outcomes</i> )	Prevenção dos sintomas neonatais: crise hemolítica, " <i>favismo</i> ", controle dos eventos adversos neonatais e mortalidade neonatal.
Tipo de estudo	Revisões sistemáticas e avaliações de tecnologias.

**Perguntas:** Qual é a história natural, características clínicas, incidência, morbimortalidade da crise hemolítica neonatal devida à G-6-PD, qualidade de vida e tratamento disponível para a deficiência de G-6-PD? O teste de rastreamento no período neonatal é seguro, efetivo e eficiente o suficiente para modificar as condutas e os desfechos imediatos e em médio e longo prazo nos pacientes diagnosticados? Caso afirmativo, a que custo para o PNTN do Sistema Único de Saúde do Brasil?

Realizaram-se, inicialmente, duas buscas sistemáticas exaustivas na literatura científica nas principais bases de dados bibliográficos científicos eletrônicos (*PubMed, Embase, ISI Web of Knowledge, Tripdatabase, Cochrane Library Plus, Centre for Reviews and Recommendations* da Universidade de York, *ClinicalTrials.gov*, etc.). A primeira, realizada em fevereiro de 2018, foi projetada especificamente para recuperar informações sobre a doença (história natural, características clínicas, incidência, morbimortalidade, qualidade de vida). A segunda,



realizada em março de 2018, buscou obter informações sobre a eficácia, a relação custo-efetividade e a acurácia e precisão dos métodos de triagem existentes no Brasil (taxa de detecção, sensibilidade, especificidade, valor preditivo positivo [VPP], valor preditivo negativo [VPN]).

As estratégias de pesquisa foram definidas para cada uma das buscas combinando termos relevantes para cada assunto. Além disso, identificaram-se e pesquisaram-se fontes relevantes na *internet* sobre TN e uma revisão manual das referências bibliográficas citadas nos documentos selecionados foi realizada. Os recursos documentais administrativos nacionais e regionais também foram consultados para fins de contextualização deste estudo.

Os documentos potencialmente relevantes foram selecionados de acordo com os critérios de inclusão / exclusão pré-definidos. Os dados de estudos e pesquisas que atenderam aos critérios de seleção foram coletados nas tabelas de evidências pré-estruturadas e discutidos.

O risco de tendências parciais de cada estudo foi avaliado utilizando a ferramenta QUADAS-2 para estudos de acurácia e precisão diagnóstica. A qualidade da evidência científica foi resumida usando a escala do *Oxford Center for Evidence-Based Medicine (EBM Levels of Evidence Working Group 2011; Phillips et al., 2009 e citados na Diretriz para Elaboração de Pareceres Técnico-Científicos do Ministério da Saúde, 2013)*.

Uma abordagem de síntese narrativa foi utilizada para a síntese dos achados, porque não era possível realizar uma metanálise conjunta, posto que os estudos são muito heterogêneos e de natureza descritiva.

## 5. RESULTADOS

### ESTRATÉGIAS DAS BUSCAS

<p>"NEWBORN SCREENING" AND "GLUCOSEPHOSPHATE DEHYDROGENASE DEFICIENCY"</p> <p>Critérios de seleção: 284 referências/<i>abstracts</i></p> <p>AND (study design = SR, meta-analyses, cohort studies, case-control studies, cross-sectional studies, surveys, cases series, clinical practice guidelines, position papers/consensus documents and qualitative studies.) NOT (narrative reviews, opinion based papers)</p>	<p>(FLUORESCENT TEST G6PD) AND (SENSITIVITY AND SPECIFICITY)</p> <p>683 referências/<i>abstracts</i></p> <p>AND (study design = SR, meta-analyses, cohort studies, case-control studies, descriptive studies, surveys, cases series, screening reports.) NOT (narrative reviews, opinion based papers)</p>
<p>AND ((natural history) OR physiopathology OR (genetic characterization) OR (clinical characteristics) OR diagnosis OR prognosis OR (mortality OR morbidity OR QoL)) AND treatment)</p>	<p>AND ((operational characteristics) OR validation OR (screening tests/methods)) OR ((detection rate) AND ((diagnostic Accuracy) OR (sensitivity, specificity, PPV, NPV) AND ((management change) OR treatment OR mortality OR morbidity OR (quality of life) or cost-effectiveness).</p>
<p>AND Language = Portuguese OR Spanish OR English OR French OR Italian</p> <p>215 artigos excluídos pelos títulos/<i>abstracts</i> que não preenchiam os critérios 69 artigos lidos na íntegra</p> <p>26 artigos preenchem os critérios de elegibilidade: - 26: informam / prevalência, taxa de detecção - 0 informam prognóstico em longo prazo - 0 informam sobre o tratamento e/ou efetividade do tratamento</p>	<p>AND Language = Portuguese OR Spanish OR English OR French OR Italian</p> <p>624 artigos excluídos pelos títulos/<i>abstracts</i> que não preenchiam os critérios 59 artigos lidos na íntegra</p> <p>37 artigos preenchem os critérios de elegibilidade - 22: informam teste de rastreamento/métodos - 13 informam características operacionais dos testes de rastreamento, taxa de detecção, acurácia - 2 informam custo-efetividade</p>

FIG.1 IDENTIFICAÇÃO E SELEÇÃO DOS ESTUDOS



As duas pesquisas primárias nas bases de dados da literatura biomédica resultaram em 352 e 683 referências bibliográficas, respectivamente. Após uma revisão dos resumos e/ou textos completos, foram incluídos 63 estudos originais: 26 abrangendo aspectos da doença e 37 sobre triagem. O diagrama de fluxo que mostra todo o processo de identificação, seleção e caracterização dos estudos está apresentado na **Figura 1**.

Não foram encontrados estudos populacionais com dados prospectivos de acompanhamento longitudinal (*registry*) de pacientes com deficiência de G-6-PD. Todos os 26 estudos em que se avaliaram a doença (etiologia, apresentação clínica e tratamento) foram séries retrospectivas de pequeno porte ou análise transversal (evidência de nível 4). Nestes foram relatados dados provenientes de fontes muito heterogêneas (hospitais pediátricos, associações nacionais de rastreamento de deficiência de G-6-PD, centros de triagem, unidades de vigilância, levantamentos) e estavam sujeitos a um alto risco de viés devido às informações faltantes e ao relato seletivo de resultados.

Em vinte e dois estudos identificados pela pesquisa foram relatados métodos de triagem existentes (precisão, confiabilidade, reprodutibilidade e precisão), e em 15 foram fornecidas informações sobre programas de teste de detecção de deficiência de G-6-PD provenientes de relatórios e resultados de pilotos nacionais/regionais. A maioria destes últimos estudos referiram-se a análises descritivas de casos, que não fornecem resultados de precisão do programa de rastreamento. Em apenas quatro estudos se forneceram dados de sensibilidade e especificidade ou informações suficientes para que esses valores fossem derivados. Nestes estudos foram utilizados diferentes pontos de corte e testes de verificação e, portanto, diferiram em suas definições de um caso positivo (nível 3b). Faltou informação das análises de acompanhamento diagnóstico e/ou clínico para confirmar casos positivos em três estudos e em nenhum dos estudos foram incluídas informações de acompanhamento em pelo menos alguma proporção dos casos negativos selecionados.

A eficácia clínica comparativa em relação a não triagem pela gota seca do PNTN ou à implementação de outros programas não foi estudada (programas de vigilância, triagem oportunista). Em dois estudos se avaliou a relação de custo-efetividade de incluir a detecção de deficiência de G-6-PD, um no programa expandido de TN, e o outro no Brasil usando um modelo de simulação com base em dados dos testes enzimáticos colhidos em centro de referência de assistência à malária do estado do Amazonas (nível 4).

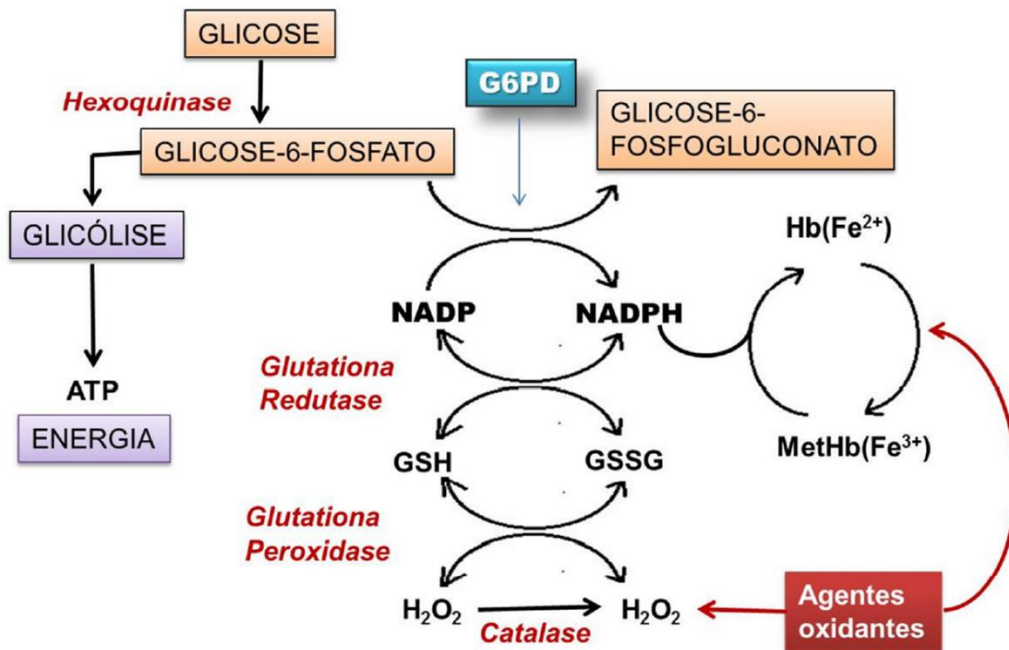
Esta revisão até final de março de 2018 confirma a inexistência de evidências de melhor nível, que permita justificar a implementação da triagem para detecção de deficiência de G-6-PD no Programa Nacional de Triagem Neonatal (“teste do pezinho”).

## 5.1 ETIOLOGIA E FISIOPATOLOGIA

O metabolismo do glóbulo vermelho é muito particular devido às propriedades inerentes desta célula anucleada, que tem como principal função o transporte de oxigênio para os tecidos, contudo, sem consumi-lo. A obtenção de energia calórica se faz pela oxidação da glicose por meio da via anaeróbica, que, apesar de pouco eficiente e pouco produtiva, é suficiente para suprir suas necessidades, principalmente na manutenção de sua forma bicôncava. Para obtenção de energia redutora, o eritrócito precisa desviar 10% da glicose consumida para o ciclo das pentoses fosfato, sendo essa sua única fonte geradora de nicotinamida adenina dinucleotídeo fosfato reduzida (NADPH). Através do ciclo das pentoses, as enzimas glicose-6- fosfato desidrogenase (G-6-PD)



e 6-fosfogliconato desidrogenase (6PGD) reduzem a coenzima nicotinamida adenina dinucleotídeo fosfato (NADP) à NADPH, que será utilizada para a manutenção da glutatona no estado reduzido (GSH), por meio da glutatona redutase.



Fonte: Luzzato et al., 2009<sup>4</sup>.

FIGURA 2. VIA METABÓLICA SIMPLIFICADA DESDE A FOSFORILAÇÃO DA GLICOSE PARA A GLICOSE-6-FOSFATO E GERAÇÃO DE ATP PELA VIA GLICOLÍTICA E GERAÇÃO DE NADPH NO PROCESSO DE FORMAÇÃO DE GLUTATIONA NA FORMA REDUZIDA PELA VIA DAS PENTOSSES.

Esta via desempenha importante papel na proteção do glóbulo vermelho frente aos danos provocados pelo estresse oxidativo, que são os responsáveis pela redução da vida média dos eritrócitos<sup>5,6</sup>. Nos eritrócitos deficientes de G-6-PD, a diminuição da redução do NADP em NADPH leva a um baixo potencial redutor que interfere na capacidade metabólica oxidativa do organismo<sup>7</sup>, ficando vulnerável à hemólise por não conseguir proteger os grupos sulfidrilas da hemoglobina com formação de corpos de Heinz, com oxidação da membrana do glóbulo, podendo levar a crises hemolíticas de intensidade variável e icterícia neonatal, após ingestão de certas drogas oxidantes, processos infecciosos e oxidativos<sup>8,9</sup>.

Foi identificada, pela primeira vez em 1931, conforme citado em Van Noorden<sup>10</sup>, em 1984, e sua atividade é regulada por um equilíbrio entre a forma dimérica ativa e o monômero inativo. O gene que codifica a G-6-PD possui cerca de 20 Kb, está localizado na região telomérica do braço longo do cromossomo X, na banda Xq28, a 400kb do gene do fator VIII, sendo constituído por 13 éxons e 12 íntrons<sup>11</sup>.

Indivíduos do sexo masculino carregam apenas 1 gene para esta enzima, de modo que os homens afetados pelo distúrbio são hemizigotos. As mulheres são afetadas bem menos frequentemente<sup>12</sup>, porque têm de carregar 2 genes de G-6-PD defeituosos para apresentarem uma doença clínica com a mesma severidade da doença que se manifesta nos homens. Entretanto, a expressão de um gene de G-6-PD defeituoso não é totalmente inócua nas mulheres heterozigotas. De fato, estas mulheres exibem uma atividade enzimática de G-6-PD altamente variável. De acordo com a hipótese de inativação do X, ou hipótese de Lyon-Beutler, indivíduos do sexo feminino heterozigotos para G-6-PD apresentam duas linhagens celulares: uma que contém um cromossomo X ativo com



um gene codificador de G-6-PD normal e outra contendo um cromossomo X ativo com um gene determinante de deficiência de G-6-PD<sup>13</sup>. O acaso determina parcialmente as proporções relativas destas duas linhagens celulares que, por sua vez, controlam a gravidade da apresentação clínica desta deficiência.

O produto do gene selvagem é denominado G-6-PD B (isoforma B) e é o mais comum no mundo. A G-6-PD A (isoforma A) é uma variante normal de origem africana, que apresenta cerca de 90% da atividade enzimática, quando comparada com a atividade da G-6-PD B selvagem<sup>14</sup>. Todas as mutações até hoje identificadas que resultam em deficiência de G-6-PD afetam a sequência codificadora do gene.

A hiperbilirrubinemia (icterícia neonatal) é a patologia mais frequente no período neonatal. Estima-se que cerca de 60% de todos os recém-nascidos desenvolvem níveis séricos de bilirrubina superior a 5 mg/dL. É comum acreditar que a hiperbilirrubinemia é consequência da hemólise, mas, na realidade, o nível de hemoglobina e a contagem de reticulócitos nos lactentes são geralmente normais, e, utilizando-se técnicas modernas, tem sido demonstrado que existe apenas um modesto e inconsistente encurtamento do tempo de vida dos glóbulos vermelhos deficientes, que pode contribuir de forma limitada para a icterícia. A causa principal de icterícia neonatal em lactentes deficientes de G-6-PD é a incapacidade do fígado para conjugar a bilirrubina adequadamente, agravando a bilirrubinemia<sup>15</sup>. Em lactentes deficientes de G-6-PD, esta pode ser causa de icterícia neonatal e é mais comum no sexo masculino.

## 5.2 FATORES ENVOLVIDOS E CLASSIFICAÇÃO DA DOENÇA

A deficiência de glicose-6-fosfato desidrogenase (G-6-PD) afeta cerca de 400.000.000 de pessoas no mundo e tem sido encontrada em, praticamente, todos os grupos raciais<sup>16</sup>.

Existem três classes de deficiência de G-6-PD: **classe I**, que consiste em uma anemia hemolítica não esferocítica congênita crônica incomum; **classe II**, em que a deficiência enzimática é severa (<10% de atividade residual) e a hemólise tende a ser episódica; e **classe III**, a variante mais comum (10-60% de atividade residual), em que a deficiência enzimática é moderada e a hemólise é causada pelo ataque oxidativo. A severidade da hemólise e a anemia estão diretamente relacionadas à magnitude da deficiência enzimática. Esta, por sua vez, é determinada pela meia-vida da enzima. A meia-vida normal da G-6-PD é de 62 dias. Na deficiência de G-6-PD de classe III, a enzima possui meia-vida de 13 dias, enquanto na deficiência de classe II, a meia-vida da G-6-PD é de várias horas. A **classe IV** apresenta atividade G-6-PD normal e a **classe V** apresenta atividade da enzima aumentada.

A clonagem e o sequenciamento do gene da G-6-PD esclareceram a classificação da deficiência de G-6-PD<sup>17,18</sup>. Antes do sequenciamento deste gene, mais de 300 variantes de deficiência de G-6-PD haviam sido descritas.

Os tipos mais frequentes nas populações humanas são os fenótipos A+ (migração eletroforética rápida) e B+ (migração eletroforética lenta)<sup>19</sup>. Os fenótipos A+ e A- são encontrados, principalmente, na África e nas áreas onde houve migração africana. Cerca de 10% dos homens afrodescendentes que vivem nos Estados Unidos são afetados, assim como números significativos de africanos e alguns habitantes do litoral Mediterrâneo. Assim, na população negra norte-americana, a frequência gênica do alelo A- é de 10 a 15% entre os homens e de cerca de 2% nas mulheres<sup>20</sup>. O tipo B-, por sua vez, é mais frequente em populações do Mediterrâneo, tais como os italianos, gregos, judeus orientais, enquanto, nas populações do Sudeste Asiático e do Pacífico Sul predomina a variante Cantão<sup>21,22</sup>. No Brasil, a variante Africana A-<sup>23</sup> é a mais frequente<sup>24,25</sup> enquanto a variante





Mediterrânea B- ocupa lugar de destaque apenas entre os descendentes de italianos nos Estados do Sul e de São Paulo. Estudos populacionais, realizados em diversas regiões do País, detectaram a presença desta doença em 10% dos homens negroides e 2% dos homens caucasoides, estes últimos, especificamente, nos estados do Sul e do Sudeste.

### 5.3 APRESENTAÇÃO CLÍNICA DA DOENÇA

A deficiência de G-6-PD pode manifestar-se clinicamente antes das primeiras 24 horas de vida de um bebê de risco para essa doença. A deficiência de G-6-PD em recém-nascidos pode causar icterícia neonatal e anemia severa logo após o nascimento.

Em 1956 teve início uma série de estudos<sup>26</sup> sobre a G-6-PD que, logo, tornaram evidente a existência de inúmeras variantes dessa enzima, a maioria das quais não causa qualquer repercussão clínica; algumas têm atividade muito diminuída, outras, atividade pouco diminuída e outras, ainda, têm atividade até aumentada.

A deficiência de G-6-PD, entretanto, pode resultar em anemia hemolítica, principalmente nos prematuros e pequenos para a idade gestacional (10% dos nascidos vivos no estado de São Paulo) e que são submetidos a medicamentos indutores da crise hemolítica, inclusive porque estas crises, geralmente, são seguidas de múltiplas transfusões sanguíneas.

A anemia pode ser mais comum que nos recém-nascidos não deficientes, sobretudo naqueles apresentando níveis séricos totais de bilirrubina, BST, elevados (24% deficientes em G-6-PD em Taiwan<sup>27</sup>, entre 1995 e 2007, dentre os neonatos com  $BST \geq 15$  mg/dL, caracterizando hiperbilirrubinemia). Hiperbilirrubinemia extrema ( $BST \geq 15$  mg/dL; 150 mmol/L ou 256,5  $\mu$ M) dentro das primeiras 72 horas de vida, mesmo em recém-nascidos a termo, foi associada com o risco de quatro (RR=3,92; IC 95% 2,13-7,20;  $P < 0,0001$  na metanálise de 05 coortes com 877 recém-nascidos de 21.585 participantes)<sup>28</sup> a doze vezes maior (RR=12,24; IC 95% 1,08-138,62;  $P < 0,05$ )<sup>29</sup> de deficiência em G-6-PD. O diagnóstico diferencial é importante nestes casos, pois a ocitocina no parto também pode elevar o risco de hiperbilirrubinemia precoce (OR=2,7; IC 95% 2-3)<sup>30</sup>. Além disto, na metanálise das 5 coortes<sup>28</sup> 261 dos 877 recém-nascidos necessitaram de fototerapia dentro das primeiras 72 horas de vida, em média, três vezes mais que os recém-nascidos não deficientes (RR=3,01; IC 95% 2,20-4,12;  $P < 0,0001$ ).

Na icterícia neonatal, entretanto, nem sempre se pode demonstrar correlação entre os níveis de bilirrubina e a magnitude da deficiência de G-6-PD ou variantes enzimáticas. Riskin *et al.*<sup>31</sup>, em 2012, observaram que 22% das crianças com atividade enzimática baixa ( $< 2,0$  U/g Hb) e 25,5% daquelas com atividade enzimática considerada limítrofe (de 2,0 a 7,0 U/g Hb) apresentaram altos níveis de bilirrubina requerendo fototerapia *versus* 7,6% dos neonatos com atividade normal. Contudo, nos 3 grupos não foram observados sinais de hemólise e os níveis de hematócrito e reticulócitos não foram diferentes. A icterícia neonatal, portanto, deve ser vista como um fenótipo, fruto da interação entre genótipo, fatores desencadeantes e meio ambiente<sup>32</sup>.

Os principais sintomas são, portanto: icterícia neonatal precoce e prolongada, anemia por hemólise intensa aguda em resposta ao uso de certos medicamentos, episódios de infecções e acidose diabética.

A maioria dos indivíduos maiores, que apresentam deficiência de G-6-PD, são assintomáticos, embora possam manifestar hemólise de graus variáveis quando expostos a alguns fatores desencadeantes. Os medicamentos



que podem levar um portador de deficiência em G-6-PD a desenvolver os sintomas são: sulfonamida, sulfametoxazol, sulfapiridina, sulfonas, nitrofuranas, nitrofurantoína, furazolidona, análogos da vitamina K e seus derivados hidrossolúveis, tais como a menadiona, antipiréticos, analgésicos (acetanilida, fenacetina, ácido acetilsalicílico (10 g/dia)) e antimaláricos (cloroquina, dapsona, primaquina). Certos alimentos, como o consumo de favas, ou feijão de fava, pode levar um portador a desenvolver uma crise hemolítica, por isto, esta crise hemolítica antes era chamada de "favismo"<sup>33,34</sup>. A fava contém isouramil e divicina, que são 2 agentes fortemente redutores, cujas ações resultam na oxidação das proteínas de membrana dos eritrócitos. Como consequência, a célula torna-se rígida, e a hemoglobina fica confinada em uma porção do citosol. A outra parte do citosol exibe uma aparência de sombra clara, isto é, a clássica célula mordida, hemibolha ou de ligação cruzada, visível com aumento nos esfregaços<sup>35</sup>. Estes defeitos de membrana produzem hemólise extra e intravascular<sup>12</sup>. O leite materno pode conter estes agentes redutores nas mulheres lactantes que ingerem favas. Assim, se pode desencadear uma crise hemolítica aguda no recém-nascido G-6-PD deficiente. No entanto, na maioria dos casos em maiores, o quadro hemolítico, mesmo quando grave, é autolimitado e há resolução espontânea, o nível de hemoglobina se normaliza em três a seis semanas. Além disto, esta reação, geralmente, ocorre apenas em indivíduos com a variante Mediterrânea da deficiência de classe II.

A consequência mais grave da deficiência de G-6-PD é uma acentuada icterícia neonatal, que pode levar a "encefalopatia bilirrubínica aguda" nas primeiras semanas da vida. A "encefalopatia bilirrubínica aguda" raramente é fatal. Crianças acometidas com "encefalopatia bilirrubínica aguda" podem desenvolver anomalias extrapiramidais, olhar fixo, distúrbios auditivos e déficits intelectuais variados. Em casos em que as sequelas são crônicas e permanentes, se caracteriza como *kernicterus*. A impregnação de bilirrubina e toxicidade com lesão neurológica permanente no sistema nervoso central (*kernicterus*) é sem dúvida nenhuma, uma causa importante de paralisia cerebral. Mas, a anóxia perinatal (deficiência de oxigênio no cérebro) é de longe a principal causa de paralisia cerebral. Apesar de alguns autores<sup>36</sup> argumentarem que a incidência de *kernicterus* estaria em ascensão, levantamentos populacionais comprovam que as taxas de ocorrência de *kernicterus* têm permanecido estáveis e, nos Estados Unidos, de 1979 a 2006, com níveis de <1:100.000 nascidos-vivos por ano<sup>37</sup>.

A deficiência de G-6-PD, no entanto, no Brasil, figura entre as causas gerais e contribui como um dos componentes da mortalidade infantil e da mortalidade neonatal (óbitos até 27 dias de vida) (GAIS informativo março / 2013, Ano 5, nº 20). O quadro de hemólise pós-natal, entretanto, só se caracteriza quando o diagnóstico é confirmado a partir da realização do exame para a detecção da deficiência de G-6-PD. Todos os bebês com anemia associada à icterícia devem ser, portanto, submetidos à pesquisa da deficiência de G-6-PD, no berçário, dentro da investigação clínica de causas precoces de anemia hemolítica neonatal, bem antes da alta hospitalar.

## 5.4 ESTUDOS NO BRASIL

O Manual de Normas Técnicas e Rotinas Operacionais do Programa Nacional de Triagem Neonatal do Ministério da Saúde<sup>38</sup> não inclui o teste para detecção de G-6-PD dentre os preconizados na rotina. Contudo, menciona que devem ser reportados também testes que não estejam incluídos no PNTN como G-6-PD, sífilis, entre outros, dentre os dados quantitativos do laboratório especializado credenciado (item 9.3.1 AMOSTRAS/TESTES, onde devem ser registrados todos os dados quantitativos solicitados devem se referir ao período compreendido entre





o primeiro ao último dia útil do mês). Não foi identificado um relatório que discriminasse taxas de deficiência em G-6-PD, conforme a relatoria solicitada. Entretanto, foram identificados estudos isolados, inclusive dissertações e teses acadêmicas para obtenção de título de doutoramento, que estão resumidos a seguir.

Os estudos mais precoces reportaram a frequência da deficiência de G-6-PD variando entre 2% e 3% na população brasileira<sup>39,40,41</sup> de recém-nascidos.

No Estado do Rio Grande do Sul, a fim de determinar a prevalência da deficiência da G-6-PD no sul do Brasil, Castro *et al.*<sup>42</sup>, em 2006, examinaram amostras de sangue de 2.799 recém-nascidos através de técnica molecular (PCR). As análises das amostras demonstraram que 39 (1,4%) tiveram deficiência total, 178 (6,4%) tiveram deficiência intermediária e 2.582 (92,2%) foram normais. Assim, vários autores citam<sup>43,44</sup> este estudo com prevalência da deficiência de G-6-PD de 7,9% em neonatos no estado do Rio Grande do Sul.

Entretanto, em concordância com os estudos mais precoces<sup>45</sup>, o Programa de Triagem Neonatal do Distrito Federal<sup>46</sup>, a triagem da deficiência de G-6-PD que é realizada desde 2011, foi publicada uma prevalência de 2,91% do total de 110.201 crianças triadas.

No Rio Grande do Norte, pelo estudo de Igléssias *et al.*<sup>47</sup>, em 2010, também se demonstrou que 3,0% dos 204 recém-nascidos do sexo masculino possuíam atividade deficiente em G-6-PD, dentre amostras de sangue umbilical de recém-nascidos do sexo masculino provenientes da Maternidade Escola Januário Cicco de Natal. A deficiência da glicose-6-fosfato desidrogenase foi determinada através do método qualitativo da redução da metahemoglobina (teste de Brewer<sup>48</sup>) e confirmada mediante determinação espectrofotométrica quantitativa da atividade da G-6-PD e pela eletroforese da enzima em acetato de celulose. Oito recém-nascidos apresentaram deficiência da G-6-PD, e quatro deles exibiram icterícia nas primeiras 48 horas depois do nascimento, com valores de bilirrubina maiores de 10 mg/dL. Todos os deficientes apresentaram a variante A-. Os autores concluíram, com base nos dados encontrados, que estava confirmada a associação da deficiência da G-6-PD com a icterícia neonatal. A atividade média da enzima G-6-PD nestes recém-nascidos do sexo masculino foi de  $2,9 \pm 1,5$  IU/g Hb/min a 37° C. No entanto, não houve correlação entre a atividade da enzima G-6-PD e a gravidade da icterícia neonatal; constatando-se que um neonato (nº 15) apresentou atividade da enzima G-6-PD moderada com quadro de hiperbilirrubinemia grave. Este caso mais grave ocorreu com um neonato com deficiência leve de G-6-PD, mas prolongada e intensa bilirrubinemia, evidenciando que há outros fatores associados à hemólise, como já abordado anteriormente.

No estado de Mato Grosso foi publicada por Ferreira *et al.*<sup>49</sup>, em 2014, a prevalência da deficiência de G-6-PD de 1,76% (IC 95% de 1,37% a 2,24%) entre os 3.573 recém-nascidos triados; 3,34% entre os meninos (de 2,58% a 4,25%). O exame confirmatório foi necessário em 188 crianças triadas como possíveis portadores de deficiência. A deficiência de G-6-PD foi confirmada em 63 crianças, sendo 60 meninos (95,2%) e três meninas (4,8%). O percentual de exames falso-positivos na fase de triagem foi de 66,5%. Os falso-positivos foram associados à temperatura e tempo de transporte das amostras. Entre as crianças que confirmaram deficiência de G-6-PD, foi mais frequente a história de anemia em familiares e de icterícia neonatal. Houve associação entre hematócrito baixo e deficiência enzimática, mas não com hemoglobina, contagem de reticulócitos ou neutrófilos. A mutação G202A- estava presente em 58 crianças - 92,06% (IC 95%: 83,29 - 97,03): 56/60 meninos e em 2/3 meninas homozigotas. Foi identificado um menino com *kernicterus*, portador da mutação G202A- em hemizigose.



Em Minas Gerais, no estudo de Belisario *et al.*<sup>50</sup>, publicado em 2015, a determinação da atividade da enzima glicose-6-fosfato desidrogenase (G-6-PD) foi realizada usando um ensaio enzimático colorimétrico. A prevalência global de deficiência molecular de G-6-PD foi 4,3% (IC95% 2,3%-6,3%). A média da atividade de G-6-PD foi 16,88 U/g Hb [erro padrão da média (EPM) 0,28] no grupo sem deficiência molecular de G-6-PD e de 8,43 U/g Hb (EPM 1,01) no grupo com deficiência molecular G-6-PD A-. A presença de deficiência molecular de G-6-PD não influenciou o nível médio de parâmetros hematológicos. Não foi detectado nenhum efeito da deficiência molecular de G-6-PD no risco de ocorrência de acidente vascular cerebral isquêmico clinicamente manifesto, AVC, ou *doppler* transcraniano, DTC, de alto risco. Resultados similares foram obtidos na análise comparando crianças que tiveram DTC de alto risco e as crianças sem DTC de alto risco. A média da atividade de G-6-PD foi similar nas crianças que apresentaram AVC e nas sem AVC.

No estado de Sergipe, a prevalência da deficiência da G-6-PD relatada foi de 9,35%, sendo 3,33% do sexo feminino e 4,87% do sexo masculino, e que houve maior prevalência no Leste Sergipano (6,40%) no estudo de Oliveira *et al.*<sup>51</sup>. As análises de amostras de sangue de recém-nascidos (RN) atendidos pelo Programa de Triagem Neonatal de maio a outubro de 2016 (condições pré-analíticas) e entre agosto de 2016 a janeiro de 2017 (fase analítica), foram colhidas em papel de filtro, em postos de saúde do estado de Sergipe para avaliar a frequência de resultados positivos antes e depois da padronização da técnica. Das 9.040 amostras iniciais, 3.274 (36%) foram excluídas por má qualidade, restando 5.766 amostras válidas. Os principais fatores que interferiram nos resultados observados na fase pré-analítica foram a qualidade da amostra, o tempo entre coleta e exame e a temperatura durante o transporte. Na fase analítica foi observada a interferência na eluição das amostras. Apenas 40% das amostras seguiram a recomendação do Ministério da Saúde para realização da coleta entre 3 a 7 dias após o nascimento. O uso de antibióticos, que podem desencadear reações hemolíticas, foi relatado em apenas 0,35% dos RN do sexo feminino e 0,64% do sexo masculino. Dos 473 resultados positivos, foram convocados 100 recém-nascidos, dos quais compareceram 50 (10%) juntamente com os pais. Destes, 20 recém-nascidos apresentaram confirmação dos testes positivos, bem como 4 mães e um pai. Quatro RN apresentaram resultados reduzidos para hemácias, hemoglobina e hematócrito, e apenas dois pacientes apresentaram dosagem de bilirrubinas acima do valor de referência.

A frequência da deficiência da G-6-PD encontrada também demonstrou concordância com aquelas encontradas em outros grupos populacionais<sup>52,53</sup> e brasileiros<sup>54,55</sup>. No Brasil, as primeiras avaliações de morbidade da deficiência de G-6-PD nas variadas populações brasileiras foram as realizadas por Azevedo *et al.*<sup>56,57</sup>, em 1978 e 1980, entre homens afrodescendentes e escolares de Salvador (BA), e por Sena & Ramalho<sup>58</sup> (1985) entre homens descendentes de europeus e de africanos em Campinas (SP), onde foi constatado vários níveis de deficiência de atividade de G-6-PD<sup>59</sup> e prevalências de até 10% entre os homens de ascendência africana. Com o advento das técnicas de biologia molecular, têm sido desenvolvidos vários estudos para a caracterização das mutações causadoras da deficiência de G-6-PD, com a predominância das variantes Africana ou A- e mediterrânea<sup>60</sup>. Novas mutações têm sido descritas, como as variantes Campinas, Sumaré, Lages, São Borja, Farroupilha<sup>61</sup> e Anaheim<sup>62</sup>. Compri *et al.*<sup>60</sup>, em 2000, em um estudo genético em uma comunidade de Bragança Paulista, Estado de São Paulo, comprovaram a predominância da variante Africana ou A-, e da Mediterrânea em menor proporção. Hamel *et al.*<sup>63</sup>, em 2002 relataram variação molecular do gene G-6-PD em 196 indivíduos do gênero masculino, doadores de sangue da Cidade de Belém (PA). A variante da G-6-PD com maior frequência foi a G-6-PD A- (202G --> A, 376A --> G) observada em 161 indivíduos (82,1%), ocasião esta em que também foram descritas quatro novas variantes causadoras da deficiência, provavelmente devido à grande miscigenação, que caracteriza fortemente a população da Região Amazônica. Ainda em Belém, Silva *et al.*<sup>64</sup>, em 2004, ao estudarem 11 pacientes com malária *vivax*, encontraram a variante G-6-PD A- nos três deficientes



enzimáticos da amostra. Na análise dos resultados obtidos no estudo mais recente de Santana *et al.*<sup>65</sup>, chamou a atenção a presença de uma variante de G-6-PD com mobilidade eletroforética normal e intensidade da banda fraca, diferente do padrão eletroforético da variante encontrada (G-6-PD A-). Entre 200 indivíduos não-consanguíneos do gênero masculino, de 1 a 65 anos, de uma comunidade Ismail Aziz da cidade de Manaus, Amazonas, Brasil, 06 (3%) foram positivos no teste de Brewer *et al.*<sup>48</sup> (1962). A investigação eletroforética realizada nas amostras positivas mostrou que 05 indivíduos apresentavam deficiência da G-6-PD. Estes 05 enzimpopênicos apresentavam história de primoinfecção, sugerindo assim uma possível vantagem seletiva ( $\chi^2 = 9,98$ ;  $P = 0,0015$ ) entre os indivíduos enzimpopênicos que moram em áreas de risco da doença. Na análise, os 05 indivíduos enzimpopênicos relataram transfusão sanguínea após infecção por Plasmodio, encontrando-se significância estatística ( $P < 0,05$ ) na relação entre os que utilizaram o antimalárico primaquina e relataram história de colúria e icterícia (dois marcadores clínicos importantes da deficiência da G-6-PD), sugerindo história de hemólise pelo antimalárico.

Estes variados dados permitiram que outro autor<sup>44</sup> afirmasse que possuímos mais de 6 milhões de brasileiros deficientes de G-6-PD, e que se 1% dos neonatos apresentaram episódios de icterícia neonatal de grau variável associado com deficiência de G-6-PD, isto sugere que 1,9 milhão dos atuais brasileiros correram risco de icterícia neonatal grave, com risco de *kernicterus*.

Assim sendo, o diagnóstico precoce não deve ser negligenciado, a enzimopatia deve ser investigada, principalmente no curso de uma icterícia neonatal. Nos recém-nascidos, há uma condição de deficiência de G-6-PD fisiológica que contribui para frequências um tanto elevadas de deficiência. Isto limita a comparação destes tipos de estudos com aqueles onde são analisados indivíduos adultos. Contudo, a deficiência da G-6-PD está entre uma das causas de icterícia neonatal e, que se não bem diagnosticada, pode acarretar consequências graves como dano neurológico, e, em alguns casos, chegar ao óbito. A importância da educação aos pais, profissionais e cuidadores envolvidos sobre o reconhecimento da deficiência de G-6-PD logo após o nascimento é essencial. Um diagnóstico oportuno é essencial para o controle do agravamento da icterícia e para evitar o contato destes recém-nascidos com conhecidos agentes hemolíticos.

Com relação ao método empregado na triagem neonatal, a implantação da técnica de coleta através do sangue de cordão umbilical já garantiu a média de cobertura de 92% dos partos hospitalares, para a triagem neonatal em São Paulo. No estudo de Gabetta *et al.*<sup>66</sup>, 433.306 recém-nascidos foram analisados na triagem neonatal para doença falciforme e outras hemoglobinopatias, ocorrida no período entre 28 de agosto de 1992 a 31 de dezembro de 2004, sendo que 9.942 amostras (2,29%) apresentaram algum tipo de hemoglobina variante. Nas amostras cujos exames foram positivos para hemoglobinopatias, uma segunda coleta do recém-nascido foi necessária para confirmação da Hb alterada e, 7.494 neonatos foram detectados e inseridos no Programa de Atenção ao Doente Falcêmico do Centro Infantil Boldrini. Isto permite estimar que é possível cumprir as determinações do Programa Nacional.



## 5.5 PROGNÓSTICO EM LONGO PRAZO

Os estudos de avaliação dos programas de triagem neonatal implementados e documentados na literatura científica, em geral, não acompanham longitudinalmente os pacientes detectados em longo prazo. A maioria dos programas identificados nas buscas bibliográficas documentaram estudos retrospectivos ou transversais com dados epidemiológicos e genéticos institucionais ou populacionais.

A consequência mais grave da deficiência de G-6-PD é uma acentuada icterícia neonatal, que pode levar a *kernicterus*. A impregnação de bilirrubina no sistema nervoso central (*kernicterus*) é sem dúvida nenhuma, uma causa importante de paralisia cerebral. Várias associações de pais, amigos, interessados e cuidadores destes pacientes estão publicadas na internet. Nestas, há ênfase em estratégias educacionais para enfrentamento das restrições e para abordagens preventivas.

Sobre o impacto da triagem neonatal, diversos estudos relataram atual problema de detecção de deficientes em G-6-PD nos programas de tratamento para malária. Malária, sobretudo em zonas endêmicas, faz parte da investigação e diagnóstico diferencial das hemólises não autoimunes, e, uma vez que se estabelece este diagnóstico, o tratamento consiste em tentar não utilizar medicamentos que podem causar eventos adversos, as crises hemolíticas.

Alguns casos foram relatados nas crianças deficientes em G-6-PD com infecções a repetição<sup>67,68</sup>. Embora os analgésicos/antitérmicos potencialmente poderiam gerar dúvidas, houve apenas 1 relato de caso associado a dipirona (metamizole). Este caso ocorreu em 1969, em Israel<sup>68</sup>, numa criança com quadro infeccioso e febre alta, que podem igualmente desencadear reação hemolítica aguda.

Um estudo com imagem de ultrassom *doppler* transcraniano documentou que a deficiência de G-6-PD foi um fator de risco independente de hemólise e significativamente associado com vasculopatia cerebral<sup>69</sup>, mostrando que o fluxo cerebral acelerado  $\geq 2$  m/seg. nestes casos aumentou, em média, três vezes (*Odds ratio* [OR] = 3,36; IC 95% 1,10-10,33; P=0,034) este risco.

Um estudo de caso com hiperesplenismo foi relatado em paciente com deficiência de G-6-PD em associação com Doença de Fabri, alertando que ambas as condições provocam disfunção da via do metabolismo do óxido nítrico (NO)<sup>70</sup>. Neste caso, uma embolectomia parcial do baço foi realizada. Este relato sugere que se realizem estudos com maior rigor e aprofundados, considerando que é comum o uso de óxido nítrico nas anestésias em clínica cirúrgica.

Igualmente associadas às práticas comuns em clínica cirúrgica, transfusões e uso de medicamentos que podem desencadear crises hemolíticas podem ser necessários. O conhecimento da deficiência de G-6-PD no paciente pode permitir melhor estratificar o risco, buscar estratégias ou alternativas terapêuticas mais seguras<sup>71</sup>.

Em pacientes do Oeste Africano ou em seus descendentes “imigrados”, também foi estudado<sup>72</sup> a propensão a ter taxas mais elevadas de acidose diabética. Considerando a deficiência da via do metabolismo da glicose, os autores realizaram testes genéticos. Demonstrou-se que ambos os fatores em conjunto, a deficiência das defesas antioxidantes e a disfunção da secreção da insulina, afetam significativamente a propensão para o desenvolvimento de crises cetônicas em homens diabéticos com esta origem (prevalência de 42.3% *versus* 16.9% em só diabéticos; *versus* 16.4% nos controles não diabéticos; P = 0,01). Nestes pacientes com ambos



fatores de risco, diabéticos e com deficiência em G-6-PD, o grau da propensão para o desenvolvimento de crises cetônicas foi significativamente proporcional ao decréscimo da atividade enzimática da G-6-PD ( $r=0,33$ ;  $P=0,04$ ).

No geral, as complicações mais frequentes registradas foram as crises hemolíticas, sobretudo associadas às terapias antimaláricas, com sulfas ou com analgésicos ou anestésicos.

Vários estudos observaram que as incapacidades de longo prazo não estavam devidamente estudadas, convocando pesquisadores para completar estas lacunas nos conhecimentos.

Os genótipos variantes também não se correlacionaram com fenótipos ou padrões de morbidade previsível, exceto os casos masculinos da deficiência de G-6-PD A-, refletindo a dificuldade pela falta de evidências de mais alto nível.

## 5.6 QUALIDADE DE VIDA

Não foram identificados quaisquer estudos em que se avaliassem a qualidade de vida de crianças com deficiência de G-6-PD ou *kernicterus* relacionado, usando instrumentos validados.

## 5.7 TRATAMENTO

Não há tratamento para a deficiência de G-6-PD. O principal tratamento para a deficiência de G-6-PD é prevenir e minimizar as situações que levem ao estresse oxidativo. Raramente, a anemia pode ser suficientemente grave para justificar uma transfusão de sangue. Esplenectomia geralmente não é recomendada e o uso de ácido fólico potencialmente é útil na hemólise, embora a deficiência de G-6-PD geralmente é assintomática e a hemólise associada normalmente é de curta duração. No período neonatal, a recomendação de consenso é para o gerenciamento da hiperbilirrubinemia.

## 6. SCREENING & DIAGNÓSTICO

### 6.1 DESCRIÇÃO DOS TESTES DIAGNÓSTICOS E PARA RASTREAMENTO

Os testes de diagnóstico laboratorial para deficiência da G-6-PD têm sido descritos e padronizados pela Organização Mundial de Saúde (OMS). Brewer *et al.*<sup>48</sup>, (1962) padronizaram o método fenotípico para rastreamento da enzimopatia, o qual apresenta sua interpretação pela indicação da presença ou ausência de atividade enzimática na amostra, através da redução da metemoglobina. Por ser este um teste de baixo custo e de simples execução, pode ser facilmente implantado na rotina dos laboratórios que prestam atendimento, público ou privado, em áreas endêmicas de malária.



Os métodos laboratoriais descritos para o diagnóstico da deficiência de G-6-PD são bastante numerosos, alguns deles mais úteis, apenas, na detecção da deficiência da atividade (qualitativos), enquanto outros se prestam à quantificação da atividade enzimática, ou ao seu padrão de migração eletroforética (quantitativos)<sup>73</sup>.

Em 1972, a OMS/WHO<sup>74</sup>, em seu Informe Técnico n°. 509, classificou os diferentes métodos laboratoriais de investigação da deficiência da atividade da G-6-PD em provas de detecção e provas de confirmação.

São provas de detecção:

1. descoloração do azul-cresil-brilhante;
2. redução da metahemoglobina;
3. tetrazóleo;
4. redução do *glutation*;
5. fluorescência.

São provas de confirmação:

1. eletroforese em gel de amido;
2. quantificação espectrofotométrica da atividade enzimática;
3. provas citoquímicas.

O diagnóstico *in vitro* da deficiência da G-6-PD pode ser realizado por teste quantitativo. Em 1955 foi descrito o método de análise quantitativa<sup>75</sup> baseado no aumento da absorbância que ocorre ao se formar NADPH a partir da nicotinamida-adenina dinucleotídeo-fosfato (NADP), pela ação da G-6-PD sobre a glicose-6-fosfato. Através de adição de um hemolisado à mistura que contenha substrato (glicose-6-fosfato) e cofator (NADP). A absorbância é, assim, medida por um espectrofotômetro que utiliza luz ultravioleta no comprimento de onda de 340 nanômetros<sup>76,77</sup>. Este método teve ampla aceitação e é, ainda hoje, utilizado em “kits” comerciais.

Em 1984, entretanto, foram introduzidos alguns aperfeiçoamentos nesse método<sup>78</sup> como, por exemplo, eliminar as várias lavagens dos eritrócitos, tornando-o mais simples, rápido e mais preciso, por evitar a hemólise causada por essas lavagens<sup>79</sup>. Atualmente, com base neste método, tornou-se mais simples e de fácil execução com o uso dos reagentes do “*kit Test Combination G-6-PDH*” comercializados<sup>80</sup> no Brasil. Ainda, levando em conta a taxa específica de hemoglobina de cada paciente, se contorna a influência da reticulocitose que ocorre nos recém-nascidos e nos processos patológicos de outra natureza.

O método rápido de “*spot test*” por fluorescência foi classificado pela OMS como teste de escolha, devido a suas altas sensibilidade e especificidade, e é baseado na fluorescência de NADPH após se adicionar G6P e NADP a um hemolisado. Ocorre fluorescência se a G-6-PD está ausente no hemolisado empregado em papel de filtro<sup>81</sup>.

Para o diagnóstico preciso da deficiência de G-6-PD, segundo todos os autores, a detecção de um caso suspeito deve ser, sempre, complementada por uma prova de confirmação<sup>13</sup>, de preferência, a quantificação espectrofotométrica.

Técnicas laboratoriais baseadas nas características bioquímicas e genéticas da enzima G-6-PD são essenciais na identificação de mais de 400 variantes, de mutações causais e diagnóstico em indivíduos heterozigotos, através





da mobilidade eletroforética de proteínas e de técnicas de caracterização molecular<sup>82,83</sup>. A identificação das variantes tem função decisiva principalmente na condução da terapêutica com medicamentos oxidantes, demonstrando assim, aquelas variantes cujas características são determinantes do grau de anemia hemolítica que pode ser manifestada<sup>84</sup>.

**Tabela 3.** Produtos comerciais para detecção de desidrogenase glicose-6-fosfato (G-6-PD) com registro vigente para comercialização no Brasil

Classe de Risco, Nome Comercial	DETENTOR REGISTRO CADASTRO	NOME FABRICANTE	PAIS FABRICA	DT_PUB_REG
II GLICOSE-6-FOSFATO DESIDROGENASE CONTROLE	RANDOX BRASIL LTDA	RANDOX LABORATORIES LTD.	REINO UNIDO	17/10/2003
II G-6-PDH CALIBRATOR Iyo	ARGOSLAB DISTRIBUIDORA DE PRODUTOS PARA LABORATÓRIOS LTDA	OU BIOCHEMICAL ENTERPRISE SRL	ITÁLIA	30/03/2015
II GSP NEONATAL G-6-PD KIT	PERKINELMER DO BRASIL LTDA.	WALLAC OU	FINLÂNDIA	08/06/2015
II GLICOSE-6-FODFATO DESIDROGENASE	RANDOX BRASIL LTDA	RANDOX LABORATORIES LTD.	REINO UNIDO	17/10/2003
II G-6-PD CONTROLS SET	ARGOSLAB DISTRIBUIDORA DE PRODUTOS PARA LABORATÓRIOS LTDA	OU BIOCHEMICAL ENTERPRISE SRL	ITÁLIA	23/03/2015
II GLUCOSE-6-PHOSPHATE DEHYDROGENASE (G-6-PD)	ARGOSLAB DISTRIBUIDORA DE PRODUTOS PARA LABORATÓRIOS LTDA	LTA S.R.L.	ITÁLIA	27/11/2017
II G-6-PD NEONATAL	PERKINELMER DO BRASIL LTDA.	WALLAC OU	FINLÂNDIA	07/03/2005
II BinaxNOW G-6-PD	ALERE S/A	ALERE SCARBOROUGH, INC.	ESTADOS UNIDOS DA AMÉRICA	17/02/2014
II G-6-PD Neonatal	LABLOG SOLUCOES EM DIAGNOSTICOS LTDA – ME	LABSYSTEMS DIAGNOSTICS OU	FINLÂNDIA	07/08/2017
II G-6-PDH – GLUCOSE 6 PHOSPHATE DEHYDROGENASE	ARGOSLAB DISTRIBUIDORA DE PRODUTOS PARA LABORATÓRIOS LTDA	OU BIOCHEMICAL ENTERPRISE SRL	ITÁLIA	30/03/2015
II G6P-DH	ARGOSLAB DISTRIBUIDORA DE PRODUTOS PARA LABORATÓRIOS LTDA	FAR SRL	ITÁLIA	11/11/2013
II Kit NeoLISA G-6-PD	INTERNACIONAL CIENTÍFICA LTDA			30/11/2009
II G-6-PD NEONATAL	ARGOSLAB DISTRIBUIDORA DE PRODUTOS PARA LABORATÓRIOS LTDA	ANI LABSYSTEMS LTD. OU	FINLÂNDIA	15/08/2013

Fonte: Tabela de Produtos regularizados / Anvisa.gov.br 2018

Até hoje, nenhum ponto de corte universal e método correspondente que defina deficiência de G-6-PD foi claramente adotado<sup>85</sup>. O grau de atividade da G-6-PD pode ajudar a orientar o manejo clínico, mas o limiar relevante varia com o uso pretendido.

Os atuais métodos de referência da G-6-PD requerem uma infraestrutura de laboratório significativa e uma equipe de laboratório bem treinada, que não existem em muitos locais de campo. Assim, as amostras coletadas no campo podem ter que ser enviadas para um centro de referência local e isso deve ser feito em tempo hábil e com uma cadeia de frio confiável.

A atividade da enzima G-6-PD e a sua degradação é dependente da temperatura<sup>86</sup>, pelo que todo o sangue com EDTA não deve ser armazenado à temperatura ambiente. O congelamento de amostras e a manutenção de uma respectiva cadeia de frio em um ambiente de campo são processos exigentes e muitas vezes impossíveis. As amostras de sangue total podem ser armazenadas a 4-8° C para posterior análise, no entanto, a duração em que as amostras podem ser armazenadas e testadas de forma confiável em um momento posterior é desconhecida. Em um estudo<sup>87</sup> conduzido em 9 amostras de sangue com EDTA com atividade normal (n = 7) e intermediária de G-6-PD (n = 2) e armazenado a 4°C, a atividade de G-6-PD permaneceu estável por até 21 dias com uma queda total na atividade de menos de 5% ao dia 21. Em contraste, um estudo de 100 amostras de sangue EDTA da Nigéria<sup>88</sup> relatou uma queda de 15-21% na atividade da G-6-PD após 21 dias de armazenamento



a 4°C. Na Malásia, um estudo<sup>89</sup> em 188 amostras de sangue de cordão umbilical EDTA armazenadas a 4°C relatou uma queda mínima (0,8%) na atividade da G-6-PD entre 172 indivíduos normais nas primeiras 24 horas. A redução subiu para 1,2% em 48 h, 4,7% em 4 dias e 5,6% em 7 dias de armazenamento. Outro estudo da Turquia<sup>90</sup> observou que a atividade da G-6-PD diminuía em 11% entre os dias 1 e 3 e 40% entre os dias 1 e 7, quando as amostras eram armazenadas a 4°C.

O teste de referência também pode incluir citometria de fluxo para determinar a fração de eritrócitos G-6-PD em heterozigotas femininas. Nestes casos, as amostras devem ser processadas antes do envio.

À medida que novos diagnósticos quantitativos de G-6-PD se tornam disponíveis, seu potencial para fornecer resultados G-6-PD quantitativos robustos adequados para a implantação em campo precisa ser avaliado<sup>91</sup>. A geração mais recente de instrumentos contém um fator de correção de temperatura integrado e medição de Hb e a atividade G-6-PD é exibida normalizada como U/g Hb. No entanto, ainda há lacunas de conhecimentos até que as atividades de corte universal sejam estabelecidas. Raros materiais de treinamento foram desenvolvidos<sup>13,92</sup> para vincular valores quantitativos padronizados às decisões de diagnóstico e tratamento.

## **6.2 ACURÁCIA DOS TESTES DE TRIAGEM**

### **6.2.1 SENSIBILIDADE E ESPECIFICIDADE DO TESTE DE FLUORESCÊNCIA**

Houve quatro estudos, que incluíram a coorte de mais de 55.000 neonatos rastreados com o teste de fluorescência em amostras de sangue de cordão umbilical e estimaram a sua especificidade e a sensibilidade. Os protocolos de triagem aplicados nos diferentes estudos em diversos países utilizaram diferentes testes de verificação e diversos pontos de corte e, portanto, diferiram em suas definições de um caso positivo. Todos os resultados que foram inferiores ao limiar de corte definido foram considerados positivos. Ao comparar os resultados com diagnóstico de confirmação por método quantitativos espectrofotométricos ou análise de DNA, outros casos adicionais de deficiência de G-6-PD, parciais, foram detectados como falsos negativos. Como tal, a especificidade e a sensibilidade foram estimadas em 99,7% a 99,9% para os meninos e 97% a 100%, respectivamente, em todos os programas. Além disto, Miao *et al.*<sup>93</sup>, na China, estimaram valores para detectar meninas heterozigotas, nas quais com o nível de corte convencional (< 2,10 U/g Hb, qualificado para detecção da atividade enzimática G-6-PD <20%) a sensibilidade se reduz a 83,3%. Variando o nível de corte (a 2,55 U/g Hb) o estudo<sup>93</sup> pode detectar as meninas que possuíam 41% a 60% da atividade residual da G-6-PD.

### **6.2.2 TAXA FALSA POSITIVA E VALOR PREDITIVO POSITIVO**

A taxa de FP variou de 5% até 66,5% no Brasil<sup>49</sup>. O valor preditivo positivo (VPP) variou de 94% até 100% nestas amostras, mas estes valores estão controvertidos devido à falta de informações sobre esse aspecto nos demais estudos.





### 6.2.3 FALSOS NEGATIVOS DO TESTE

Assim, a taxa de FN variou de 5%<sup>93</sup> até 65% no Brasil.

Nenhum dos estudos relatou resultados sobre falsos negativos.

## 7. CUSTO-EFETIVIDADE DA TRIAGEM DE DEFICIÊNCIA DE G-6-PD

Houve 1 estudo<sup>94</sup> que avaliou a relação custo-efetividade de incluir rastreamento de todos recém-nascidos masculinos no Líbano. Entre 1999 e 2004, neste programa haviam sido detectados 299 recém-nascidos masculinos com deficiência de G-6-PD. Ao conseguir localizar 139 (46.5%) destes meninos, um questionário foi aplicado para documentar a ocorrência de crises hemolíticas. Em comparação com a coorte histórica prévia ao programa, houve a redução de 95% das crises requerendo hospitalização (05 casos/139=3,8% versus 77.8% do risco anteriormente documentado, sem o programa). Com a conta simples do cálculo do custo do teste de US\$ 3 dólares em comparação ao custo de US\$ 1.450 dólares por hospitalização, os autores estimaram que o rastreamento sistemático custaria 2,58 vezes menos que a experiência antes do programa; concluindo que para o Líbano, que possui a prevalência de 1% de deficiência de G-6-PD, a política de rastreamento de recém-nascidos masculinos é eficiente e deveria ser adotada.

No Brasil, como no nível internacional, há estudos de custo-efetividade do teste antes de utilização de antimaláricos. Os subsídios, modelos e estudos, visam à prevenção de eventos adversos em zonas endêmicas de malária. Na região amazônica, onde estima-se que 4,5% dos homens possuem atividade G-6-PD deficiente<sup>65</sup>, Peixoto *et al.*<sup>95,96</sup>, estimaram o impacto orçamentário do cenário de incorporar um teste de diagnóstico rápido antes de tratar os homens com malária infectados com *Plasmodium vivax*. Assumindo as estimativas de custos dos procedimentos e hospitalizações anteriormente estimados, bem como custo de manejo de eventos adversos e óbitos, e a coorte decrescente de pacientes elegíveis (porque curados), poderia haver economias de quase um terço do custo anual deste programa assistencial nos 03 anos simulados.

## 8. AVALIAÇÃO DA ADEQUAÇÃO DO TESTE PARA RASTREAMENTO DA DEFICIÊNCIA DE ATIVIDADE DA G-6-PD AOS CRITÉRIOS PARA RASTREAMENTO POPULACIONAL DA ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DA SAÚDE

A **Tabela 4** resume adequação do teste para rastreamento da deficiência de G-6-PD aos critérios para rastreamento populacional da Organização Mundial da Saúde, “*Population Screening Framework Document*”<sup>97</sup>.



**TABELA 4. CRITÉRIOS WHO-OMS E RESPOSTAS RELATIVAS À LITERATURA SOBRE RASTREAMENTO DA DEFICIÊNCIA DE G-6-PD**

Princípios WHO-OMS	Resposta	Nível de evidência	Cumprimento
<b>Doença</b>			
1. Problema de saúde importante	A deficiência de G-6-PD é uma doença genética (a incidência estimada no Brasil varia entre as regiões: entre 1% e 7%) que, geralmente, é assintomática. Em recém-nascidos com hiperbilirrubinemia grave antes do 3º. dia de vida, pode causar complicações graves de impregnação no cérebro, <i>kernicterus</i> . A morte pode ocorrer durante as primeiras semanas de vida, embora a taxa de mortalidade atribuível seja desconhecida.	4	√
2. Doença bem definida, com história natural conhecida	Embora a deficiência completa de G-6-PD seja definida por atividade enzimática muito reduzida ou nula, o ponto de corte segundo o qual ela é classificada como doença varia de país para país ( $\leq 2,10$ U/g Hb a $\leq 7$ U/g Hb).	4	±
3. Período de latência detectável	De acordo com dados descritos, estima-se que a maioria dos recém-nascidos masculinos com deficiência completa de G-6-PD pode desenvolver sintomatologia característica da doença nas primeiras horas ou dias de vida. Os estudos de triagem recuperados indicam que sintomas graves podem já aparecer antes da 3ª hora ou antes do 3º dia de vida.	4	±
4. Medidas de prevenção primária custo-efetivas	Não existem medidas de prevenção primárias. Há apenas o aconselhamento genético aos portadores eventualmente identificados e em idade de reproduzir-se, que pode instruir alertas na história familiar no momento do parto.	N/R	N/R
<b>Teste de triagem</b>			
5. Teste simples e seguro	Existem diferentes métodos de triagem validados, com racionalidades e mecanismos de ação muito diferentes (determinação semi-quantitativa de fluorescência, atividade enzimática de G-6-PD ou detecção de mutações). Vários referem-se a ensaios automatizados ou <i>kits</i> de diagnóstico comerciais que permitem as avaliações do mesmo dia. Todos são baseados em amostras de sangue do cordão umbilical, sangue periférico ou de gota de sangue obtida por punção no calcanhar recém-nascido e adsorvida.	N/R	√
6. Teste válido, confiável e eficiente	Os protocolos de triagem aplicados nos diferentes países utilizam diferentes testes de diagnóstico, diferentes pontos de corte e diversos testes de verificação e, portanto, diferem em sua definição de caso positivo. Com base em dados descritivos, estima-se que todos os programas tenham uma sensibilidade de 90% a 100% e uma especificidade entre 99,9%. No Brasil, a taxa de falsos positivos foi de até 66,5%. A acurácia dos testes depende das condições ambientais, logística e treinamento adequado da equipe.	4	±
7. Teste aceitável	As amostras de sangue do cordão umbilical podem ser organizadas na rotina da sala de parto e as do calcanhar são rotineiramente testadas com o objetivo de rastrear outros distúrbios congênitos.	4	√
8. Critérios de seleção para mutações a serem incluídas	N/R	N/R	
<b>Tratamento</b>			



Princípios WHO-OMS	Resposta	Nível de evidência	Cumprimento
9. Evidências científicas sólidas sobre o processo de diagnóstico e o tratamento	Não existe um consenso geral sobre as diretrizes de acompanhamento ou as avaliações de seguimento que devem ser feitas para avaliar o desempenho dos processos assistenciais. (O teste diagnóstico isoladamente, por exemplo, em Sergipe, não conseguiu influenciar ou mudar a conduta porque o programa TNN nem conseguiu comunicação com 2/3 dos pais dos recém-nascidos ou estes não compareceram à visita.)	4	±
10. Existência de um tratamento mais eficaz no estágio pré-sintomático.	A evidência científica indica que, se houver vigilância rigorosa dos níveis de bilirrubina no estágio inicial sintomático, podem ser prevenidas, tratadas e reduzidas as complicações agudas graves e óbitos prematuros que ocorrem no período do recém-nascido. Os pacientes deficientes podem permanecer assintomáticos em longo prazo, independentemente do diagnóstico precoce se não houver prescrição ou consumo dos fatores desencadeantes.	4	±
11. Cuidados de saúde de rotina otimizados.	Com base nos dados publicados, a vigilância rigorosa dos níveis de bilirrubina deve ser implementada antes do final da primeira semana de vida. Na série de programas de triagem revisados, a verificação e / ou o início do tratamento ocorrem dentro de 3 horas a 3 dias.	4	±
<b>Programa de triagem</b>			
12. Evidência de eficácia de alta qualidade	A evidência existente permanece inconclusiva sobre a associação do rastreamento de deficiência de G-6-PD ao nascimento com redução da morbidade e mortalidade. Estudos sugerem que as manifestações graves podem ser reduzidas / evitadas se a vigilância rigorosa dos níveis de bilirrubina for iniciada nos primeiros 3 dias, mas não se sabe se os programas de triagem da população seriam realmente superiores a outras medidas de prevenção secundária destinadas a prevenir complicações agudas graves (por exemplo, protocolos de alerta ao diagnóstico nos 1 <sup>os</sup> dias de vida, educação parental antes da alta hospitalar).	4	×
13. Benefício que supera os riscos potenciais	Os riscos da triagem estão fundamentalmente ligados aos resultados falsos positivos, o que poderia criar ansiedade nos pais devido à possibilidade de uma criança ter a doença até a confirmação dos resultados.	5	±
14. População alvo bem definida	A população-alvo seria formada por todos os recém-nascidos nascidos, sendo a prática padrão para o programa de TN ser oferecido em todos os hospitais públicos, privados e maternidades, de modo a garantir o acesso de todos os recém-nascidos.	N/R	√
15. Custo equilibrado	A avaliação econômica não foi realizada. {A inclusão de exames no programa de triagem de recém-nascidos masculinos no Líbano (com 1% de prevalência) foi considerada eficiente.}	3b	X
16. Programa completo aceitável	O rastreamento de recém-nascidos para a deficiência de G-6-PD poderia ser facilmente incorporado no programa de triagem de recém-nascidos existente, mediante coleta de amostra no cordão umbilical.	N/R	√
17. Avaliação e qualidade	Atualmente não existem indicadores de processo e resultado que permitam avaliar a efetividade e a qualidade dos programas de triagem de recém-nascidos nos centros públicos e privados para a deficiência de G-6-PD.	N/R	X
18. Programa viável no âmbito do Sistema Nacional de Saúde	Não há dados representativos e suficientes para avaliar o impacto que o programa teria sobre o Sistema Nacional de Saúde público, o SUS. Os vários estudos no Brasil apontam que seria viável mediante intensificação das estratégias de treinamento do pessoal e aprimoramento da logística de coleta, transportes e comunicações entre profissionais, pais e envolvidos nos cuidados dos recém-nascidos. O exame isolado sem toda a estrutura de acompanhamento e modificação de condutas não é uso eficiente dos recursos do SUS nem melhora desfechos para a saúde da população.	N/R	×



## 9. RECOMENDAÇÃO DE INCORPORAÇÃO EM OUTROS PAÍSES

As recomendações sobre o rastreamento neonatal de deficiência de G-6-PD variam. Entre os sistemas de saúde públicos, por exemplo, a China (5,2% meninos)<sup>98</sup>, Malásia (3,1% meninos)<sup>99</sup> e Singapura<sup>100,101</sup> possuem rotina TN com deficiência de G-6-PD desde os anos 60; enquanto que apenas estudos eventuais ou pilotos foram realizados no Canadá (que possui programa TN). No Reino Unido o investimento diagnóstico imediato (1<sup>os</sup>. dias de vida) é feito apenas naqueles que se tornam sintomáticos<sup>102</sup>.

Nos sistemas privados, por exemplo, nos Estados Unidos os pais que escolhem realizar o teste pagam privadamente. Os estados do país que possuem programa TN com rastreamento de deficiência de G-6-PD, atualmente, usam diferentes testes, diferentes *cut-offs*, e, portanto, possuem várias definições de caso positivo. As amplas variações nos programas estaduais dos Estados Unidos levaram autores a publicar revisões<sup>103</sup> com recomendações de como diagnosticar e tratar a hiperbilirrubinemia neonatal, enfatizando requerimento de conformidade com o protocolo de 2004 da *American Academy of Pediatrics*<sup>104</sup>. O documento revisa os métodos de laboratório e melhores práticas para diagnosticar hiperbilirrubinemia neonatal, padronizar os programas e permitir uma alta hospitalar segura.

## 10. DISCUSSÃO

Idealmente, uma doença deve cumprir todos os critérios de seleção para ser considerada apropriada para inclusão em um programa de triagem. No que diz respeito à deficiência de G-6-PD, não há evidências suficientes para confirmar o cumprimento desses critérios, embora os benefícios não possam ser desconsiderados. A falha de publicar os resultados dos programas de saúde pública, dados sólidos das unidades clínicas relacionadas às condições clínicas e do programa de TN, bem como de suas consequências em longo prazo, constitui uma limitação importante para se formar conclusões sólidas sobre a eficácia de rastrear deficiência de G-6-PD no programa TN. A evidência publicada é de baixa qualidade e é baseada em estudos observacionais retrospectivos, séries de casos e estudos transversais sem grupo de controle.

A deficiência de G-6-PD no período neonatal que leve à hiperbilirrubinemia pode ser uma doença grave, que é diagnosticável clinicamente e tratável. Os principais argumentos a favor da triagem baseiam-se na afirmação de que, durante a fase assintomática, ela poderia auxiliar a sensibilizar e educar profissionais, pais, cuidadores e demais pessoas envolvidas na assistência aos recém-nascidos. A detecção precoce dos sintomas permite prevenir a maioria das complicações graves agudas e mortes prematuras que podem aparecer no período neonatal do recém-nascido. Os dados apontam para sintomatologia característica e sintomas graves antes do final da 1<sup>a</sup>. semana de vida, período em que o diagnóstico e o tratamento devem ser realizados. Isto significa que, para ser bem-sucedido, um programa de TN deve divulgar o relatório de resultados e efetuar o tratamento da hiperbilirrubinemia antes deste período.



Os programas de TN existentes, incluindo o brasileiro, podem exigir mudanças na estratégia de triagem, de modo a encurtar os tempos tanto de diagnóstico quanto para o tratamento da hiperbilirrubinemia neonatal. Levando em consideração a heterogeneidade e baixa qualidade da base de evidências, não se pode derivar conclusões firmes quanto à adequação do teste para rastreamento da deficiência de G-6-PD no programa TN atual.

Um dos principais princípios do rastreamento é que o benefício do programa de triagem deve sempre superar qualquer dano físico e / ou psicológico causado pelo teste, o procedimento de diagnóstico ou o tratamento. Em relação à deficiência de G-6-PD, o dano da triagem deriva principalmente dos FPs, que causam ansiedade em pais / parentes até que os resultados sejam confirmados. Os poucos estudos incluídos que permitiram o cálculo da taxa de FP mostraram resultados altamente variáveis, o que poderia ser atribuído, sobretudo, à logística insuficientemente planejada e falhas de processo. Além disto, destacam-se as grandes incertezas que existem em relação ao impacto clínico resultante das diversas formas variantes genóticas de deficiência de G-6-PD que também se apresentam com estas enzimas com atividade reduzida. As poucas evidências encontradas sugerem que a gravidade clínica está associada à atividade G-6-PD ausente ou residual, mas a relação entre a atividade da deficiência de G-6-PD e o risco clínico nem sempre é de correlação direta. Foi encontrado 1 caso atípico em que indivíduo hemizigoto e com atividade de G-6-PD levemente reduzida apresentou hiperbilirrubinemia grave.

Embora a literatura publicada não reflita bem as características operacionais dos programas existentes de TN, a rápida intervenção preconizada no protocolo<sup>102</sup> do *National Institute for Health and Care Excellence* do Reino Unido pode permitir uma estratégia mais eficiente e com carga mais baixa quanto ao acompanhamento clínico de crianças.

À luz da situação atual no Brasil, considera-se importante que as recomendações gerais do Manual do PNTN sejam revisadas, que se enfatize o programa de educação profissional e parental antes da alta, bem como requerimentos de avaliação do desempenho das atuais estratégias de trabalho e aprimoramentos. Para este fim, seria essencial contar com informações adicionais provenientes de centros experientes que alcançaram uma carga muito baixa de FPs porque, a evidência publicada é limitada.

Até a data não existem estudos comparativos adequados que permitam determinar a acurácia do teste para a deficiência de G-6-PD no programa de TN, em comparação a não triagem ou a outras medidas de prevenção destinadas a prevenir a mortalidade precoce (protocolos de alerta, programa de educação e triagem oportunista).

A literatura revisada mostra que existe uma variação considerável na inclusão da deficiência de G-6-PD nos programas de TN internacionais. Em consonância com as recomendações que foram consenso no documento da OMS sobre o programa para TN<sup>1</sup>, considera-se importante a colaboração no campo dos programas para TN, de modo a unificar critérios, recomendações e avaliações de desempenho dos testes e dos processos assistenciais correlatos.



## 11. CONSIDERAÇÕES FINAIS

Não há evidências sólidas para estabelecer a adequação da rotina de detecção de G-6-PD no programa de TN, embora os benefícios possam ser esperados se o diagnóstico e tratamento precoce da hiperbilirrubinemia forem efetivos, especialmente em populações com maior frequência de doenças com risco, tais como a malária. Os dados publicados sustentam que as manifestações graves e óbitos poderiam ser reduzidos / evitados se a vigilância agressiva, o diagnóstico e o tratamento da hiperbilirrubinemia pudessem ser iniciados desde o primeiro dia de vida ou da apresentação dos sintomas. A estratégia da Triagem Neonatal - TN, em Saúde Pública, seleciona crianças assintomáticas ao nascimento e levanta a suspeita delas serem doentes (o item da história familiar contribui caso a anamnese seja cuidadosa). Ela não amortizaria a mortalidade infantil, morbidade dessa doença.

Não há avaliações de acompanhamento para dar suporte e demonstrar se há um melhor resultado em médio e longo prazo para pacientes com o diagnóstico precoce em comparação com pacientes diagnosticados com base em sintomas clínicos ou necessidade iminente, tais como a necessidade de tratamento para a malária.

A literatura revisada mostra uma ampla variação nos métodos de triagem e valores de corte dos testes, destacando a incerteza que existe em relação à classificação e impacto clínico de genótipos variantes e deficiência parcial de G-6-PD.

Em qualquer caso, devido às incertezas que subsistem, considera-se que, antes de considerar a inclusão da detecção de G-6-PD em qualquer programa de TN, seria importante que um estudo piloto fosse implementado para garantir que o diagnóstico precoce não pode, de fato, ser adiado e para avaliar a capacidade do sistema de saúde de absorver a carga de trabalho extra resultante do rastreamento que poderia ser aumentada ainda mais, bem como resultante de uma alta taxa de FPs.

Existe a sugestão racional nos estudos, de se realizar a pesquisa em homens adultos, principalmente nos doadores de Bancos de Sangue ou na fase sintomática desta doença e promover aconselhamento genético aos pais ou em homens adultos, que desenvolvem estas crises e anemia hemolíticas, frente ao uso de medicamentos ou outros determinantes que predisponham à hemólise.

## 12. RECOMENDAÇÃO INICIAL DA CONITEC

Os membros da CONITEC presentes no plenário em sua 66ª reunião ordinária no dia 10 de maio de 2018 emitiram recomendação inicial não favorável à incorporação do teste de detecção da enzima G-6-PD para identificação de deficiência dessa enzima em neonatos no Programa Nacional de Triagem Neonatal do SUS (“teste do pezinho”). Essa matéria será enviada para consulta pública com recomendação inicial de não incorporação desse teste ao SUS.



## 13. REFERÊNCIAS

- <sup>1</sup> WHO - World Health Organization 1989. Glucose-6-phosphate dehydrogenase deficiency. WHO Working Group. Bull World Health Organ 67: 601-611.
- <sup>2</sup> Johnson LH, Bhutani VK, Brown AK. System-based approach to management of neonatal jaundice and prevention of kernicterus. J Pediatr. 2002;140(4):396-403. Comment in: J Pediatr. 2003; 142 (2):212-3; author reply 214-5. J Pediatr. 2002;141(4):597. J Pediatr. 2002;140(4):385-6. J Pediatr. 2003;142(2):213-4.
- <sup>3</sup> Beutler E. Glucose-6-phosphate dehydrogenase deficiency: a historical perspective. Blood. 2008;111(1):16-24.
- <sup>4</sup> Luzzatto, L. & Poggi, V.E. (2009) Glucose 6-phosphate dehydrogenase deficiency. In: Hematology of Infancy and Childhood (eds by S.H. Orkin, D.G. Nathan, D. Ginsburg, T.A. Look, D.E. Fisher & S.E. Lux), pp. 883–907. Saunders, Philadelphia.
- <sup>5</sup> Leite AA. Icterícia neonatal e deficiência de glicose-6-fosfato desidrogenase. *Rev Bras Hematol Hemoter.* 2010;32(6):430-431.
- <sup>6</sup> Beutler E. Glucose-6-phosphate dehydrogenase deficiency and other red cell enzyme abnormalities. In: Beutler E, Lichtman MA, Coller BS, Kipps TJ, Seligsohn U. Williams Hematology. 6th ed. New York: McGraw-Hill; 2001. p. 527-39.
- <sup>7</sup> Ondei LS, Silveira LM, Leite AA, Souza DR, Pinhel MA, Percário S, et al. Lipid peroxidation and antioxidant capacity of G-6-PD deficient patients with A-(202G>A) mutation. *Gen Mol Res.* 2009;8(4):1345-51.
- <sup>8</sup> Lukens JN. Deficiência de glicose-6-fosfato desidrogenase e deficiências relacionadas que envolvem a via da pentose fosfato e metabolismo da glutatona. In: Lee RG, Bithell TC, Foerster J, Athens JW, Lukens JN. Hematologia clínica de Wintrobe. São Paulo: Manole; 1998. p. 1101-13.
- <sup>9</sup> McMullin MF. The molecular basis of disorders of red cell enzymes. *J Clin Path.* 1999;52(4):241-44.
- <sup>10</sup> Van Noorden CJ. Histochemistry and cytochemistry of glucose-6-phosphate dehydrogenase. *Prog Histochem Cytochem* 1984; 15:1-85.
- <sup>11</sup> Luzzatto L, Mehta A. Glucose-6-phosphate dehydrogenase deficiency. In: Scriver, CR, Beaudet AL, Sly WS, Valle D (editors). The metabolic basis of inherited disease. 6th.ed. New York: Mc Graw-Hill; 1989.p.2237-65.
- <sup>12</sup> Arese P, De Flora A. Pathophysiology of hemolysis in glucose-6-phosphate dehydrogenase deficiency. *Semin Hematol* 1990;27:1–40.
- <sup>13</sup> WHO. Technical specifications series for submission to WHO prequalification: diagnostic assessment: in vitro diagnostics medical devices to identify glucose-6-phosphate dehydrogenase (G-6-PD) activity. Geneva: World Health Organization; 2016.
- <sup>14</sup> Wolfe L, Manley PE. Disorders of erythrocyte metabolism including porphyria. In: Arceci RJ, Hann IM, Smith OP, editors. Pediatric Hematology. 3rd Edition: Wiley-Blackwell; 2006. p. 840.
- <sup>15</sup> Kaplan M, Hammerman C. Glucose-6-phosphate dehydrogenase deficiency: a hidden risk for kernicterus. *Semin Perinatol.* 2004;28(5):356-64.
- <sup>16</sup> Howes RE, Dewi M, Piel FB, Monteiro WM, Battle KE, Messina JP, et al. Spatial distribution of G-6-PD deficiency variants across malaria-endemic regions. *Malar J.* 2013;12:418.
- <sup>17</sup> Luzzatto, L. & Allan, N.C. (1968) Relationship between the genes for glucose 6-phosphate dehydrogenase and haemoglobin a Nigerian population. *Nature*, 219, 1041–1942.
- <sup>18</sup> WHO Scientific Group on the Standardization of Procedures for the Study of Glucose-6-Phosphate Dehydrogenase & World Health Organization. (1967). Standardization of procedures for the study of glucose-6-phosphate dehydrogenase : report of a WHO Scientific Group [meeting held in Geneva from 5 to 10 December 1966]. 1997;366:53 p. Geneva : World Health Organization. <http://www.who.int/iris/handle/10665/40660>. Acesso em 30/03/2018.





- <sup>19</sup> Saldanha PH, Maia JCC, Nóbrega FG. Distribution of erythrocyte glucose-6-phosphate dehydrogenase activity and electrophoretic variants among different racial groups in Brazil. *Rev Bras Pesq Med Biol* 1969;;327-33.
- <sup>20</sup> Rivero MEJ, Diniz EMA, Nonoyama K, Barreto OCO, Vaz FAC. Deficiência de glicose-6-fosfato desidrogenase em recém-nascidos. *Pediatr (S. Paulo)* 1981;32:214-6.
- <sup>21</sup> Beutler E. Glucose-6-phosphate dehydrogenase deficiency. In: Stanbury J, Wyngaarten JB, Frederickson DS Goldstein J, Brown MS. *The metabolic basis of inherited disease*. 5ª ed. New York: Mc Graw-Hill; 1983. p. 1629-1653.
- <sup>22</sup> Ramalho AS. Deficiência de desidrogenase de 6-fosfato de glicose (G6-PD) em recém-nascidos brasileiros. *Rev Assoc Med Bras* 1981;27:343-5.
- <sup>23</sup> Beiguelman B, Pinto W Jr, Dall'aglio FF, Da Silva E, Voza JA. G-6PD deficiency among lepers and healthy people in Brazil. *Acta Genet Stat Med* 1968;18:159-62.
- <sup>24</sup> Lewgoy P, Salzano FM. Dinâmica do gene que condiciona a deficiência em G-6-PD na população de Porto Alegre. *Ciência e Cultura* 1965;17:152.
- <sup>25</sup> Barreto OCO - Erythrocyte glucose-6-phosphate dehydrogenase deficiency in São Paulo, Brasil. *Rev Bras Pesq Med Biol* 1970;3:61-5.
- <sup>26</sup> Carson PE, Flanagan CL, Ickes CE, Alving AS. Enzymatic deficiency in primaquine-sensitive erythrocytes. *Science* 1956;124:484-5.
- <sup>27</sup> Cheng SW, Chiu YW, Weng YH. Etiological analyses of marked neonatal hyperbilirubinemia in a single institution in Taiwan. *Chang Gung Med J*. 2012 Mar-Apr;35(2):148-54. PubMed PMID: 22537929
- <sup>28</sup> Liu H, Liu W, Tang X, Wang T. Association between G-6-PD deficiency and hyperbilirubinemia in neonates: a meta-analysis. *Pediatr Hematol Oncol*. 2015 Mar;32(2):92-8. doi: 10.3109/08880018.2014.887803. Epub 2014 Mar 31. Review. PubMed PMID: 24684295.
- <sup>29</sup> Chang PF, Lin YC, Liu K, Yeh SJ, Ni YH. Risk of hyperbilirubinemia in breast-fed infants. *J Pediatr*. 2011 Oct;159(4):561-5. doi: 10.1016/j.jpeds.2011.03.042. Epub 2011 May 18. PubMed PMID: 21592495.
- <sup>30</sup> Trotman H, Henny-Harry C. Factors associated with extreme hyperbilirubinaemia in neonates at the University Hospital of the West Indies. *Paediatr Int Child Health*. 2012 May;32(2):97-101. doi: 10.1179/2046905512Y.0000000014. PubMed PMID: 22595218.
- <sup>31</sup> Riskin A, Gery N, Kugelman A, et al. Glucose-6-phosphate dehydrogenase deficiency and borderline deficiency: association with neonatal hyperbilirubinemia. *J Pediatr*. 2012;161:191–196. e191.
- <sup>32</sup> Kaplan M, Hammerman C. Glucose-6-phosphate dehydrogenase deficiency and severe neonatal hyperbilirubinemia: a complexity of interactions between genes and environment. *Seminars in Fetal & Neonatal Medicine* 15 (2010) 148–156.
- <sup>33</sup> Beutler E. The hemolytic effect of primaquine and related compounds: a review. *Blood* 1959; 14:319-22.
- <sup>34</sup> Carson PE. Enzymatic deficiency in primaquine-sensitive erythrocytes. *Science* 1956; 124:484.
- <sup>35</sup> Rifkind RA. Heinz bodies anemia: an ultrastructural study. II. Red cell sequestration and destruction. *Blood*. 1965;26(4)::433-448.
- <sup>36</sup> Hansen TWRH. Kernicterus: an international perspective. *Semin Neonatol*. 2002;7(2):103-109.
- <sup>37</sup> Brooks JC, MPH, Fisher-Owens SA, Wu YW, Strauss DJ, Newman TB. Evidence Suggests There Was Not a “Resurgence” of Kernicterus in the 1990s. *PEDIATRICS* 2011 April;127(4):672-9.
- <sup>38</sup> Manual de normas técnicas e rotinas operacionais do programa nacional de triagem neonatal / Ministério da Saúde, Secretaria de Atenção à Saúde, Departamento de Atenção Especializada. – 2. ed. ampl. – Brasília : Editora do Ministério da Saúde, 2005. 128 p.: il. color. – (Série A. Normas e Manuais Técnicos) ISBN 85-334-0813-7.
- <sup>39</sup> Azevedo EC, Azevedo TFS. Glucose-6-phosphate dehydrogenase deficiency and neonatal jaundice in Bahia, Brazil. *Ciência e Cultura*. 1974;26(11):1044-7.
- <sup>40</sup> Rivero ME, Diniz EM, Nonoyama K, Barreto OC, Vaz FA. Deficiência de glicose-6-fosfato desidrogenase em recém-nascidos [Glucose-6-phosphate dehydrogenase deficiency in newborn]. *Pediatria (São Paulo)*. 1981;3(3):214-6.





- <sup>41</sup> Ramalho AS. Deficiência de desidrogenase de 6-fosfato de glicose (G-6-PD) em recém-nascidos brasileiros. *Rev Assoc Med Bras* 1981;27:343-5.
- <sup>42</sup> Castro S, Weber R, Dadalt V, Tavares V, Giugliani R. Prevalence of G-6-PD deficiency in newborns in the south of Brazil. *J Med Screen* 2006; 13: 85-6.
- <sup>43</sup> Faria DC, Pinho DLM, Oliveira ARV, Thomas JV. Manifestações clínicas em crianças portadoras da deficiência de glicose-6-fostato desidrogenase (G-6-PD): revisão integrativa. *Rev Med Saude Brasilia* 2016;5(2):298-306.
- <sup>44</sup> Leite AA. Icterícia neonatal e deficiência de glicose-6-fosfato desidrogenase. Neonatal jaundice and glucose-6-phosphate dehydrogenase. *Rev Bras Hematol Hemoter.* 2010;32(6):430-431.
- <sup>45</sup> Garlipp CR, Ramalho AS. Aspectos clínicos e laboratoriais da deficiência de desidrogenase de 6-fosfato de glicose (G-6-PD) em recém-nascidos brasileiros. *Rev Bras Gen* 1988;11:717-28.
- <sup>46</sup> Unisert- União Nacional dos Serviços de Referência em Triagem Neonatal. Disponível no web site <http://www.unisert.org.br/Defici%C3%Aancia-G-6-PD.html> [Acesso online em 01/04/2018].
- <sup>47</sup> Igléssias MA, Santos RM, Amorim MS, Silva RT, Moreira SS, Barretto OC, Medeiros TM. Deficiência de glicose-6-fosfato desidrogenase eritrocitária em recém-nascidos do sexo masculino e sua relação com a icterícia neonatal. *Rev Bras Hematol Hemoter.* 2010;32(6):434-438.
- <sup>48</sup> Brewer GJ, Tarlov AR, Alving AS. The methemoglobin reduction test for primaquine-type sensitivity of erythrocytes. *JAMA* 1962; 180: 386.
- <sup>49</sup> Ferreira, Maria de Fatima Carvalho. Triagem neonatal de deficiência da Glicose-6-fosfato desidrogenase e prevalência de mutações G202A (G-6-PD A-) e C563T (G-6-PD mediterrâneo) em Mato Grosso/Brasil. Maria de Fatima Carvalho Ferreira. -- São Paulo 2014. Tese (doutorado) FACULDADE DE MEDICINA DA UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO. Programa de Pediatria. Orientadora: Maria Ester Jurfest Rivero Ceccon.
- <sup>50</sup> Belisário, André Rolim. Avaliação da influência de marcadores genéticos, laboratoriais e clínicos na ocorrência de doença cerebrovascular em crianças com anemia falciforme triadas pelo Programa de Triagem Neonatal de Minas Gerais e acompanhadas no Hemocentro de Belo Horizonte da Fundação Hemominas. [manuscrito] Tese (doutorado). Universidade Federal de Minas Gerais. Faculdade de Medicina /André Rolim Belisário. - - Belo Horizonte. 2015.
- <sup>51</sup> Oliveira, Djane Araújo. Prevalência da deficiência da glicose-6-fosfato desidrogenase em recém-nascidos do estado de Sergipe / Djane Araújo Oliveira – São Cristóvão, 2017. 80 f.: il. color. Orientadora: Prof.ª Drª Dulce Marta Schimieguel M. Lima. Dissertação (Mestrado em Ciências Farmacêuticas) – Núcleo de Pós-Graduação em Ciências Farmacêuticas, Pró-Reitoria de Pós-Graduação e Pesquisa, Universidade Federal de Sergipe, 2017.
- <sup>52</sup> Compri MB, Polimeno NC, Vieira MJA, Saad STO, Ramalho AS. Programa comunitário e deficiência de G-6-PD no Brasil. *Rev Bras Hematol Hemoter* 2000;22:33-40.
- <sup>53</sup> Katsuragawa TH, Soares Gil LH, Stábile RG, Pires MG, Bonini- Domingos CR. Avaliação da incidência da deficiência de glicose-6- fosfato desidrogenase (G-6-PD) e perfil hematológico em indivíduos de uma região de Rondônia. *Rev Bras Hematol Hemoter.* 2004; 26 (4):268-73.
- <sup>54</sup> Compri MB, Saad ST, Ramalho AS. Investigação genético-epidemiológica e molecular da deficiência de G-6-PD em uma comunidade brasileira. *Cad Saúde Pública* [Internet]. 2000 [citado 2009 Jan 12];16(2):335-42. Disponível em: <http://www.scielo.br/pdf/csp/v16n2/2083.pdf>
- <sup>55</sup> Leite ER, Lessi JH, Mascarin DB, Leite AA. Pesquisa de deficientes em G-6-PD nos doadores de sangue da região de Araraquara. *Bol Soc Bras Hematol Hemoter.* 1996;18(Supl):337.
- <sup>56</sup> Azevedo WC, Silva MLF, Grassi MCB, Azevedo ES. Deficiência de glicose-6-fosfato desidrogenase em pacientes de um hospital geral de Salvador, BA, Brasil. *Rev Bras Pesq Med Biol* 1978; 49-52.
- <sup>57</sup> Azevedo ES, Alves AFP, Olympio Silva MCB, Souza MGF, Lima AMVMD, Azevedo WC. Distribution of abnormal haemoglobins and glucose-6-phosphate dehydrogenase variants in 1200 school children of Bahia, Brazil. *Am. J. Phys Anthropol* 1980; 53: 509.
- <sup>58</sup> Sena LLA, Ramalho AS. Clinical evaluation of glucose-6-phosphate dehydrogenase (G-6-PD) deficiency in Brazilian population. *Rev Bras Genét = Braz J Genet.* 1985;8(1):89-96.



- <sup>59</sup> Nicolielo DB, Ferreira RI, Leite AA. Atividade da 6-fosfogliconato desidrogenase em deficientes de glicose-6-fosfato desidrogenase. Rev Bras Hematol Hemoter [Internet]. 2006 [citado 2009 Dez 21];28(2):135-8. Disponível em: <http://www.scielo.br/pdf/rbhh/v28n2/v28n2a14.pdf>
- <sup>60</sup> Compri MB, Saad STO, Ramalho AS. Investigação genético-epidemiológica e molecular da deficiência de G-6-PD em uma comunidade brasileira. Cad Saúde Publica 2000a; 16: 335-342.
- <sup>61</sup> Saad STO, Salles TSI, Carvalho MHM. Costa FF. Molecular characterization of glicose-6-phosphate dehydrogenase in Brazil. Hum Hered 1997; 47: 17-21.
- <sup>62</sup> Weimer TA, Salzano FM, Westwood B, Beutler E. Molecular characterization of glucose-6-phosphate dehydrogenase variants from Brazil. Hum Biol 1993; 65:41-7.
- <sup>63</sup> Hamel AR, Cabral IR, Sales TS, Costa FF, Olalla Saad ST. Molecular heterogeneity of G-6-PD deficiency in an Amazonian population and description of four new variants. Blood Cells Mol Dis 2002; 28: 399-406.
- <sup>64</sup> Silva MC, Santos EB, Costal EG, Filho MG, Guerreiro JF, Povia MM. Clinical and laboratorial alterations in Plasmodium vivax malaria patients and glucose-6-phosphate dehydrogenase deficiency treated with primaquine at 0.50 mg/kg/day. Rev Soc Bras Med Trop 2004; 37: 215-17.
- <sup>65</sup> Santana, Marli Stela. Malária e deficiência da glicose-6-fosfato desidrogenase em indivíduos de uma comunidade de Manaus, Amazonas, Brasil/ Marli Stela Santana Maciel.-Manaus, AM;UEA; FMTAM, 2007.
- 79 p.: il. Dissertação – Universidade do Estado do Amazonas (UEA), Programa de Pós-Graduação em Medicina Tropical – Mestrado. Orientadora: Maria das Graças Costa Alecrim
- <sup>66</sup> Gabetta, Carmen Sílvia. Triagem neonatal para Doença Falciforme e outras Hemoglobinopatias. / Carmen Sílvia Gabetta. Campinas, SP : [s.n.], 2006. Orientador : Carmen Sílvia Bertuzzo. Dissertação ( Mestrado ) Universidade Estadual de Campinas. Faculdade de Ciências Médicas para Obtenção do título de Mestre em Farmacologia.
- <sup>67</sup> 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.
- <sup>68</sup> Youngster I, Arcavi L, Schechmaster R, Akaysen Y, Popliski H, Shimonov J, Beig S, BerkovitchM. Medications and glucose-6-phosphate dehydrogenase deficiency: an evidence-based review. Drug Saf. 2010;33(9):713-726.
- <sup>69</sup> Bernaudin F, Verlhac S, Chevret S, Torres M, Coic L, Arnaud C, Kamdem A, Hau I, Grazia Neonato M, Delacourt C. G-6-PD deficiency, absence of alpha-thalassemia, and hemolytic rate at baseline are significant independent risk factors for abnormally high cerebral velocities in patients with sickle cell anemia. Blood. 2008 Nov 15;112(10):4314-7. doi: 10.1182/blood-2008-03-143891. Epub 2008 Sep 4. Erratum in: Blood. 2010 Dec 2;116(23):5079. PubMed PMID: 18772456.
- <sup>70</sup> Backenroth R, Landau EH, Goren M, Raas-Rothschild A. Fabry disease and G-6-PD in three family members with priapism: is the nitric oxide pathway to blame? J Sex Med. 2010 Apr;7(4 Pt 1):1588-91. doi: 10.1111/j.1743-6109.2009.01665.x. Epub 2010 Jan 19. Review. PubMed PMID: 20102445.
- <sup>71</sup> Al-Khabori M, Al-Riyami AZ, Mukaddirov M, Al-Sabti H. Transfusion indication predictive score: a proposed risk stratification score for perioperative red blood cell transfusion in cardiac surgery. Vox Sang. 2014 Oct;107(3):269-75. doi: 10.1111/vox.12163. Epub 2014 May 30. PubMed PMID: 24889412.
- <sup>72</sup> Sobngwi E, Gautier JF, Kevorkian JP, Villette JM, Riveline JP, Zhang S, Vexiau P, Leal SM, Vaisse C, Mauvais-Jarvis F. High prevalence of glucose-6-phosphate dehydrogenase deficiency without gene mutation suggests a novel genetic mechanism predisposing to ketosis-prone diabetes. J Clin Endocrinol Metab. 2005 Aug;90(8):4446-51. Epub 2005 May 24. PubMed PMID: 15914531.
- <sup>73</sup> Muller R. Uso de um método espectrofotométrico simplificado na determinação quantitativa da atividade da glicose-6-fosfato desidrogenase em crianças normais de duas creches da cidade de São Paulo. einstein 2003;1:89-94.
- <sup>74</sup> Organización Mundial de la Salud. Tratamiento de las hemoglobinopatias y de los trastornos afines. Ginebra: OMS; 1972. 88p. [Serie de Informes Técnicos, 509]
- <sup>75</sup> Körnberg A, Hörecker M. Methods in enzymology. New York: Academic Press; 1955. p.323.
- <sup>76</sup> Komberg A, Horecker BL. Glucose--6-phosphate dehydrogenase. In: Colowicks SP; Kaplan NO, editors. Methods in Enzimology. vol. I. New York: Academic Press; 1995. p. 323.



- <sup>77</sup> Lohr LC, Waller HD. Glucose-6-Phosphate dehydrogenase In: Berg Meyer HU, editor. *Methods of enzymatic analysis*. Florida: Verlag Chemie; 1974. p. 636-46.
- <sup>78</sup> Solem E. Glucose-6-phosphate dehydrogenase deficiency: an easy and sensitive quantitative assay for the detection of female heterozygotes in red blood cells. *Clin Chim Acta* 1984; 142:153-60.
- <sup>79</sup> Sokal RR, Rohlf FJ. *Biometry*. San Francisco, W.H. Freeman; 1969. 776p.
- <sup>80</sup> Merck do Brasil. Descrição dos reagentes do “kit Test Combination G-6-PDH”. Boehringer Mannheim GmbH Diagnostica.
- <sup>81</sup> Beutler E, Mitchell M. New rapid method for the estimation of red cell galactose-1-phosphate uridyl transferase activity. *J Lab Clin Med* 1968; 72(3): 527–32.
- <sup>82</sup> Forbes J, Steytler GJ, Van Heerden R. Agarose gel electrophoresis of glucose-6-phosphate dehydrogenase isoenzymes. *Clin Chim Acta* 1991; 199: 279-82.
- <sup>83</sup> Jeffrey J, Persson B, Wood I, Bengman T, Jeffrey R, Jornvall H. Glucose-6-phosphate dehydrogenase structure function relationships and the pichia iadinii enzyme structure. *Eur J Biochem* 1993; 212: 41-9.
- <sup>84</sup> Beutler E. G-6-PD deficiency. *Blood* 1994; 84: 3613-36.
- <sup>85</sup> Ley B, Bancone G, von Seidlein L, Thriemer K, Richards JS, Domingo GJ and Price RN. Methods for the field evaluation of quantitative G-6-PD diagnostics: a review. *Malaria Journal* 2017;16:361-
- <sup>86</sup> PATH. *A Guide to Fluorescent Spot Testing for G-6-PD Deficiency*. Seattle: PATH; 2014.
- <sup>87</sup> Kahn M, Ward WH, LaRue N, Kalnoky M, Pal S, Domingo GJ. Maintaining specimen integrity for G-6-PD screening by cytofluorometric assays. *J Histochem Cytochem*. 2015;63:454–8.
- <sup>88</sup> Ufelle SA, Neboh EE, Ocheni S, Ikekpeazu EJ, Maduka IC. The activity of glucose-6-phosphate dehydrogenase (G-6-PD) in stored blood. *Orient J Med*. 2014;26:5.
- <sup>89</sup> Jalil N, Azma RZ, Mohamed E, Ithnin A, Alauddin H, Baya SN, et al. Evaluation of glucose-6-phosphate dehydrogenase stability in stored blood samples. *EXCLI J*. 2016;15:155–62.
- <sup>90</sup> Yuregir GT, Aksoy K, Arpacı A, Unlukurt I, Tuli A. Studies on red cell glucose-6-phosphate dehydrogenase: evaluation of reference values. *Ann Clin Biochem*. 1994;31:50–5.
- <sup>91</sup> WHO. *Technical specifications series for submission to WHO prequalification: diagnostic assessment: in vitro diagnostics medical devices to identify glucose-6-phosphate dehydrogenase (G-6-PD) activity*. Geneva: World Health Organization; 2016.
- <sup>92</sup> PATH. *A Guide to Fluorescent Spot Testing for G-6-PD Deficiency*. Seattle: PATH; 2014.
- <sup>93</sup> Miao JK, Chen QX, Bao LM, Huang Y, Zhang J, Wan KX, Yi J, Wang SY, Zou L, Li TY. Determination of optimal cutoff value to accurately identify glucose-6-phosphate dehydrogenase-deficient heterozygous female neonates. *Clin Chim Acta*. 2013 Sep 23;424:131-5. doi: 10.1016/j.cca.2013.05.004. Epub 2013 May 13. PubMed PMID: 23680071.
- <sup>94</sup> Khneisser I, Adib SM, Loiselet J, Megarbane A. Cost-benefit analysis of G-6-PD screening in Lebanese newborn males. *J Med Liban*. 2007 Jul-Sep;55(3):129-32. PubMed PMID: 17966732.
- <sup>95</sup> Peixoto HM, Brito MA, Romero GA, Monteiro WM, de Lacerda MV, de Oliveira MR. Cost-effectiveness analysis of rapid diagnostic tests for G-6-PD deficiency in patients with *Plasmodium vivax* malaria in the Brazilian Amazon. *Malar J*. 2016 Feb 11;15:82. doi: 10.1186/s12936-016-1140-x. PubMed PMID: 26864333; PubMed Central PMCID: PMC4750282.
- <sup>96</sup> Peixoto HM, Brito MA, Romero GA, Monteiro WM, de Lacerda MV, de Oliveira MR. Rapid diagnostic test for G-6-PD deficiency in *Plasmodium vivax*-infected men: a budget impact analysis based in Brazilian Amazon. *Tropical Medicine and International Health* 2017;22(1):21-31.
- <sup>97</sup> Andermann A, Blancquaert I, Beauchamp S, Déryc V (2008) Revisiting Wilson and Jungner in the genomic age: a review of screening criteria over the past 40 years. *Bull World Health Organ* 2008;86:317–319.
- <sup>98</sup> Jiang J, Li B, Cao W, Jiang X, Jia X, Chen Q, Wu J. Screening and prevention of neonatal glucose 6-phosphate dehydrogenase deficiency in Guangzhou, China. *Genet Mol Res*. 2014 Jun 9;13(2):4272-9. doi: 10.4238/2014.June.9.13. PubMed PMID: 25036171.



- 
- <sup>99</sup> Ainoon O, Alawiyah A, Yu YH, Cheong SK, Hamidah NH, Boo NY & Zaleha M. Semiquantitative screening test for G-6-PD deficiency detects severe deficiency but misses a substantial proportion of partially-deficient females Southeast Asian Journal of Tropical Medicine and Public Health 2003;34:405–414.
- <sup>100</sup> Joseph R, Ho LY, Gomez JM, Rajdurai VS, Sivasankaran S, Yip YY. Mass Newborn Screening for Glucose-6-phosphate Dehydrogenase Deficiency in Singapore. Southeast Asian Journal of Tropical Medicine & Public Health. 30 Suppl 1999; 2:70-1.
- <sup>101</sup> Lim HH, Daniel LM, Lee J, Tan MC. Predicting Significant Hyperbilirubinaemia and Early Discharge for Glucose-6-phosphate Dehydrogenase Deficient Newborns. Annals of the Academy of Medicine, Singapore 2003 Mar; 32(2):257-61.
- <sup>102</sup> National Institute for Health and Care Excellence. Quality Standard [QS57]: Jaundice in newborn babies under 28 days. Disponível no Web site: <http://nice.org.uk/guidance/qs57> Acesso: 30/03/2018.
- <sup>103</sup> Watchko JF, Kaplan M, Stark AR, Stevenson DK, Bhutani VK. Should we screen newborns for glucose-6-phosphate dehydrogenase deficiency in the United States? J Perinatol. 2013 Jul;33(7):499-504. doi: 10.1038/jp.2013.14. Epub 2013 Feb 21. Review. PubMed PMID: 23429543.
- <sup>104</sup> Subcommittee on Hyperbilirubinemia, American Academy of Pediatrics. Clinical practice guideline: management of hyperbilirubinemia in the newborn infant 35 or more weeks of gestation. Pediatrics 2004;114:297–316.