

**UNIVERSIDADE FEDERAL DO ACRE
PRÓ-REITORIA DE PESQUISA E PÓS-GRADUAÇÃO
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS DA SAÚDE NA AMAZÔNIA
OCIDENTAL**

CÁSSIA RIBEIRO DO VALLE

**DEFICIÊNCIA DA GLICOSE-6-FOSFATO DESIDROGENASE EM UMA POPULAÇÃO
DA AMAZÔNIA EXTREMO OCIDENTAL**

RIO BRANCO – AC

2020

CÁSSIA RIBEIRO DO VALLE

**DEFICIÊNCIA DA GLICOSE-6-FOSFATO DESIDROGENASE EM UMA POPULAÇÃO
DA AMAZÔNIA EXTREMO OCIDENTAL**

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde na Amazônia Ocidental da Universidade Federal do Acre, como requisito para a obtenção do título de Mestre.

Orientador: Prof. Dr. Rodrigo Medeiros de Souza

RIO BRANCO - AC

2020

UNIVERSIDADE FEDERAL DO ACRE
PRÓ-REITORIA DE PESQUISA E PÓS-GRADUAÇÃO
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS DA SAÚDE NA AMAZÔNIA
OCIDENTAL

DEFICIÊNCIA DA GLICOSE-6-FOSFATO DESIDROGENASE EM UMA POPULAÇÃO
DA AMAZÔNIA EXTREMO OCIDENTAL

Mestranda: Cássia Ribeiro do Valle

COMISSÃO EXAMINADORA



Prof. Dr. Rodrigo Medeiros de Souza (Orientador) - UFAC



Prof. Dr. Dionatas Ulises de Oliveira Meneguetti (Membro Interno) - UFAC



Prof. Dr. Thales Allyrio Araújo de Medeiros Fernandes (Membro Externo) - UERN

Rio Branco/AC, 03 de abril de 2020.

AGRADECIMENTOS

Agradeço aos meus pais, Pataco e Dete, pela educação, valores e por me incentivarem a caminhar até aqui;

Aos meus irmãos, Carol e Du, que sempre me acharam capaz e “cabeção”;

Ao meu verdadeiro amor, Roneido, que nunca me deixou desistir, sempre apoiando meus sonhos;

Às razões da minha vida, meus filhos Sofia e Pedro; que me permitiram dividir tanto tempo de dedicação da minha vida aos estudos e trabalho, sempre compreendendo;

Ao meu orientador, Dr. Rodrigo Medeiros, pelas orientações e paciência durante essa construção;

E, agradeço muito a Débora, que sempre dedicou do seu tempo para me ajudar nestes dois anos de trabalho tão difíceis e com tantos conselhos.

RESUMO

Introdução: A deficiência enzimática da G6PD (Dg6PD) é um distúrbio genético de caráter recessivo, ligado ao cromossomo X, que afeta um número muito grande de pessoas no mundo. Alguns indivíduos quando expostos a alguns agentes oxidantes podem desenvolver manifestações clínicas graves. A primaquina é um antimalárico utilizado principalmente para eliminação do esquizonte tecidual do *vivax*, no entanto é contraindicado a portadores de dG6PD. **Objetivo:** Avaliar a prevalência de portadores de deficiências funcionais da enzima G6PD e correlacionar a história clínica existente entre indivíduos sadios e com infecções passadas e/ou atual por *Plasmodium* spp. **Métodos:** Estudo observacional, transversal realizado no período de junho a agosto de 2016, com 379 indivíduos do sexo masculino, com idade superior a 18 anos, selecionados aleatoriamente a partir do banco de dados de um projeto de pesquisa, usuários do sistema municipal de saúde e residentes no município de Cruzeiro do Sul, Acre. **Resultados:** A prevalência obtida na população foi de 4,5%. A idade média da população foi de 38 ± 15 anos. A maioria se autodeclarou pardo, era casado ou com união estável e apresentava 8 anos de estudo ou mais. Detectou-se 17 (4,5%) casos de Dg6PD na população de homens estudada. O relato relacionado aos episódios de colúria, anemia e icterícia anteriores, na ocasião do preenchimento do questionário, respectivamente, foram de 2,8 ($p=0,042$), 3,8 ($p=0,011$), e 4,3 ($p=0,005$) vezes maiores entre os pacientes com deficiência enzimática com histórico para malária. **Conclusão:** Embora a informação precisa sobre esta deficiência e sua relação com a hemólise aguda seja bem conhecida, a história de icterícia, anemia e colúria pode estar associada à dG6PD nessas localidades e, desta forma, poderiam ser utilizadas como um marcador clínico simples, tanto para evitar intercorrências graves, como para indicar uma avaliação laboratorial mais aprofundada. Deste modo, torna-se relevante o desenvolvimento de tecnologias simples para detecção desta alteração nas populações de áreas endêmicas antes a administração de esquemas com antimaláricos oxidantes.

Palavras-chave: Deficiência da glucose-6-fosfato desidrogenase. Malária. Prevalência. Manifestações clínicas.

ABSTRACT

Introduction: G6PD (Dg6PD) enzyme deficiency is a recessive genetic disorder linked to the X chromosome that affects a very large number of people worldwide. Some individuals when exposed to some oxidizing agents can develop severe clinical manifestations. Primaquine is an antimalarial used mainly to eliminate tissue schizont from vivax, however it is contraindicated for people with dG6PD. **Main:** To assess the prevalence of patients with functional deficiencies of the G6PD enzyme and to correlate the existing clinical history among healthy individuals with past and / or current infections by *Plasmodium* spp. **Methods:** Observational, cross-sectional study carried out from June to August 2016, with 379 male individuals, aged over 18 years, randomly selected from the database of a research project, users of the municipal health system and residents in the municipality of Cruzeiro do Sul, Acre. **Results:** The prevalence obtained in the population was 4.5%. The average age of the population was 38 ± 15 years. The majority declared themselves brown, were married or in a stable relationship and had 8 years of schooling or more. 17 (4.5%) cases of dG6PD were detected in the male population studied. The reports related to previous episodes of choluria, anemia and jaundice, when filling out the questionnaire, respectively, were 2.8 ($p = 0.042$), 3.8 ($p = 0.011$), and 4.3 ($p = 0.005$) times higher among patients with enzyme deficiency with a history of malaria. **Conclusion:** Although the precise information about this deficiency and its relationship with acute hemolysis is well known, the history of jaundice, anemia and choluria may be associated with dG6PD in these locations and, thus, could be used as a simple clinical marker, both to avoid serious complications, as well as to indicate a more in-depth laboratory evaluation. Thus, it is important to develop simple technologies to detect this change in populations in endemic areas before the administration of schemes with oxidizing antimalarials.

Keywords: Glucose-6-phosphate dehydrogenase deficiency. Malaria. Prevalence. Clinical manifestations.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1. Ciclo das pentoses. Produção de NADPH através da ação da G6DP.....	14
Figura 2. Distribuição do alelo deficiente da enzima em diferentes regiões endêmicas para malária.....	15
Figura 3. Classificação dos municípios do Acre de acordo com o risco para malária ..	23
Figura 4. Regressão univariada para os desfechos clínicos em indivíduos portadores da dG6PD.....	28

LISTA DE TABELAS

Tabela 1. Características epidemiológicas da população estudada.....	25
Tabela 2. Características clínicas e história para malária da população estudada.....	26
Tabela 3. Regressão logística multivariada ajustada pela idade.....	28

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

dG6PD	Deficiência enzimática de G6PD
EDTA	Ácido etilenodiaminotetracético
FMTAM	Fundação de Medicina Tropical do Amazonas
G6PD	Glicose-6-fosfato-desidrogenase
GSSH	Glutathiona reduzida
Hb	Hemoglobina
HCPA	Hospital das Clínicas de Porto Alegre
IPA	Incidência Parasitária Anual
NADP	Fosfato dinucleotídeo adenina nicotinamida oxidado
NADPH	Nicotinamida adenina dinucleotídeo fosfato reduzido
OMS	Organização Mundial de Saúde
OR	<i>Odds Ratio</i> (Razão de Chances)
PCR	Reação em Cadeia da Polimerase
TCLE	Termo de Consentimento Livre e Esclarecido

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO	10
2. OBJETIVOS.....	12
2.1 GERAL.....	12
2.2 ESPECÍFICO	12
3. REFERENCIAL TEÓRICO.....	13
3.1 EPIDEMIOLOGIA DA DEFICIÊNCIA DA G6PD.....	15
3.2 MALÁRIA E A DEFICIÊNCIA DE G6PD.....	18
4. ARTIGO CIENTÍFICO	21
CONCLUSÃO	35
REFERÊNCIAS.....	36
APÊNDICE A	41
APÊNDICE B	42
APÊNDICE C	47
APÊNDICE D.....	51
APÊNDICE E	52

1. INTRODUÇÃO

Presente na fase inicial da via das pentoses, a glicose-6-fosfato-desidrogenase (G6PD) é uma enzima citoplasmática limitante na produção de NADPH e está presente em quase todas as células (YANG et al., 2019). Porém, é no eritrócito que esta enzima irá exercer a sua principal função metabólica, protegendo-o do estresse oxidativo, que pode ser causado por alguns alimentos, infecções e medicamentos como os antimaláricos (XI et al., 2002; KLETZIEN; HARRIS; FOELLM, 2018). A deficiência enzimática de G6PD (dG6PD) é a mais comum enzimopatia conhecida, estimando-se cerca de 400 milhões de pessoas afetadas em todo o mundo (CAPPELLINI; FIORELLI, 2008).

No Brasil, devido à escassez de dados epidemiológicos distribuídos de forma homogênea, não se conhece a real frequência da dG6PD, estimando-se que sua prevalência seja, em algumas regiões, em torno de 10% entre os homens afrodescendentes e entre 1% e 6% em homens descendentes de europeus (MONTEIRO et al., 2014).

Nas regiões endêmicas para malária no Brasil, onde as infecções por (*P.*) *vivax* são recorrentes, um antimalárico (8-aminoquinolina) mais utilizado é a primaquina (RODRIGUES; WATANABE; FERRAZ, 2008). Este fármaco possui um grande poder oxidativo e pode apresentar toxicidade aos portadores de polimorfismo genético de deficiência para G6PD (AVALOS et al., 2018).

Alguns portadores desta enzimopatia passam toda a sua vida sem serem diagnosticados com a dG6PD tendo em vista que, em condições normais, muitas vezes são assintomáticos. Quando o indivíduo apresenta manifestações clínicas indicativas, a confirmação laboratorial para a dG6PD é necessária e a sua presença está associada, muitas vezes, com evolução à gravidade (RAMOS et al., 2010). Essas manifestações normalmente ocorrem como uma reação adversa durante ou após o uso de um agente oxidante (SILVA et al., 2006; FARIA et al., 2016).

Sendo assim, os portadores da dG6PD que residem em regiões endêmicas para malária, têm mais chances de vir a desenvolver manifestações clínicas do que os indivíduos deficientes que residem em regiões não endêmicas tendo em vista que, não

existe nenhuma determinação para o diagnóstico da deficiência enzimática antes da prescrição do tratamento para malária.

Desse modo, os portadores da dG6PD acabam desenvolvendo reações adversas ao tratamento o que pode gerar risco de desenvolvimento de morbidade e mortalidade, além da sobrecarga do sistema de saúde (PEIXOTO et al., 2017). Apesar disso, não se conhece a real prevalência dessa deficiência nessas regiões com alta endemicidade para malária e, por conseguinte, não existe na maioria dessas regiões medidas preventivas contra as reações adversas ao uso das 8-aminoquinolinas.

2. OBJETIVOS

2.1 GERAL

Avaliar a prevalência de portadores de deficiências funcionais da enzima G6PD e correlacionar a história clínica existente entre indivíduos sadios e com infecções passadas e/ou atual por *Plasmodium spp.*

2.2 ESPECÍFICOS

- 1) Identificar a dG6PD através do teste de pontos fluorescentes (*fluorescent spot test* - FST);
- 2) Indicar o percentual de indivíduos deficientes em uma população do sexo masculino natural do Vale do Alto Juruá;
- 3) Avaliar o risco para desfechos desfavoráveis quando do uso de substâncias oxidantes na população com dG6PD.

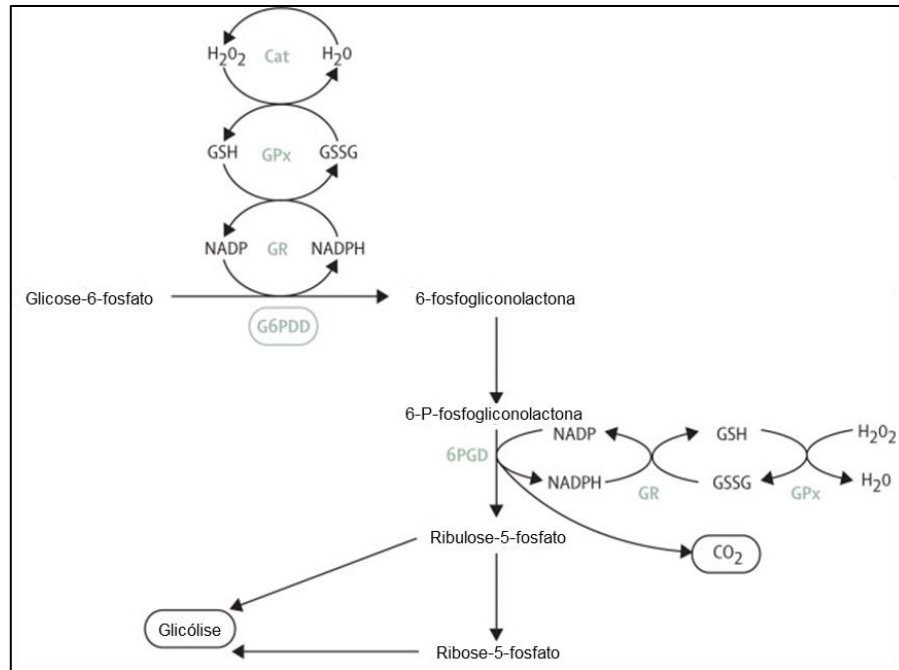
3. REFERENCIAL TEÓRICO

Descoberta na década de 50, a deficiência de G6PD (dG6PD) passou a ser observada por meio do desenvolvimento de anemia hemolítica aguda em soldados americanos que passaram a serem tratados com primaquina (8-amino-6-metometoxquinoline) (CARSON et al., 1956). Em locais como a África subsaariana, são comumente identificados os fenótipos G6PD A (genótipo A376G) com atividade enzimática normal; a G6PD A- (G202A) com atividade variando entre 10 a 60% e B- ou G6PD mediterrânea (C563T) com 7% da atividade enzimática normal (GALIANO et al., 1990; MAY et al., 2000; PEREIRA et al., 2019). Sua prevalência pode variar entre 5% a 25% em áreas com alta endemicidade (África, Oriente Médio, Ásia, Mediterrâneo e a Papua Nova Guiné) (CAPPELLINI; FIORELLI, 2008).

A G6PD é uma enzima encontrada no citoplasma de todas as células e atua principalmente na preservação da integridade dos eritrócitos, preservando a ocorrência de oxidação da hemoglobina e outras proteínas celulares. Com isso, possibilita o amadurecimento do eritrócito, por meio da utilização de glicose para o fornecimento de energia (ATP) e potencial redutor (NADP e NADPH) (Figura 1). A enzima G6PD é responsável por oxidar a glicose-6-fosfato a 6-fosfoglucoactona, reduzindo NADP a NADPH (LUZZATTO, 2006).

Com isso, a G6PD é a única fonte de produção de NADPH eritrocitária, considerada a principal proteção contra o estresse oxidativo, sendo a única maneira de manter a quantidade necessária de glutatona reduzida (GSSH) e com isso, proteger o eritrócito contra danos oxidativos (1 a 2% do seu potencial em células normais). Todavia, naquelas células em que são encontradas enzimas com atividade insuficiente, esse subsídio de reserva não será encontrado, comprometendo a produção de NADPH quando ocorrer dano oxidativo, ocasionando desfechos patológicos. Vale ressaltar que, os indivíduos do sexo masculino por serem hemizigotos, só podem ter dois fenótipos para G6PD, sendo assim, ou serão deficientes ou terão a expressão normal do gene com enzimas saudáveis (MASON et al., 2007).

Figura 1. Via da pentoses-fosfato.



O NADPH é produzido pela ação da G6PD e da 6-fosfogliconato desidrogenase. Serve como doador de prótons para a regeneração da glutatona reduzida e como ligante da catalase. O NADPH também atua como doador de elétrons para muitas outras reações enzimáticas essenciais na biossíntese redutiva. Cat = catalase. GPx = glutatona peroxidase. GR = glutatona redutase. G6PDD = glicose-6-fosfato desidrogenase. 6PGD = 6-fosfogliconato desidrogenase. GSH = glutatona reduzida. GSSG = glutatona oxidada. Fonte: Adaptado de Cappellini; Fiorelli, 2008.

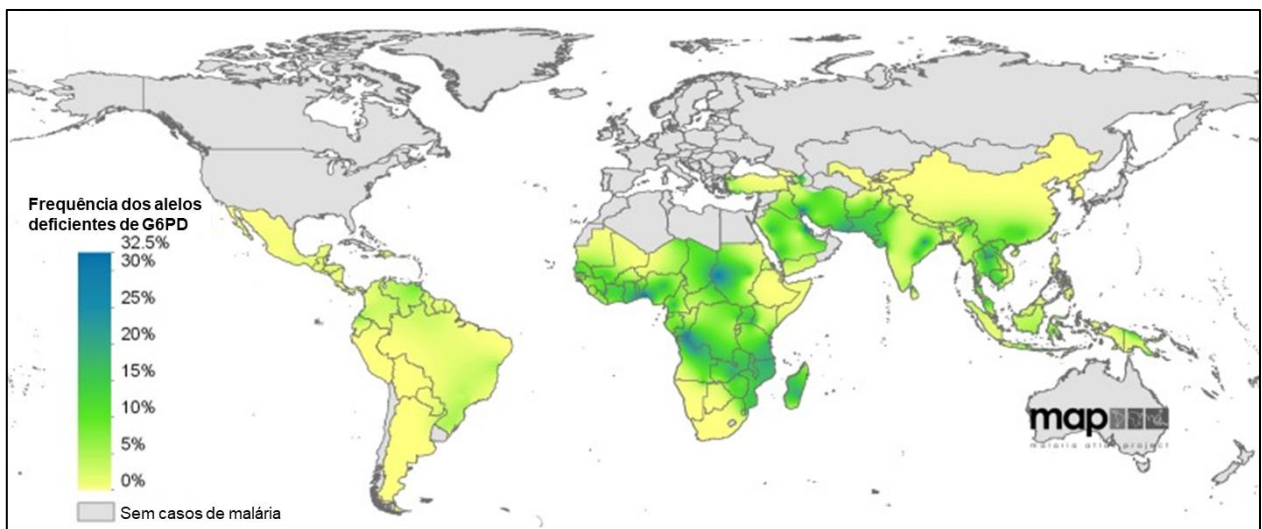
Entre os sintomas da deficiência, ocasionados pela presença de agentes oxidantes que podem ser endógenos ou exógenos, Minucci e colaboradores (2012), consideraram pelo menos 180 variantes genéticas da G6PD. Todavia, pelo menos metade destas variantes é imperceptível clinicamente, uma vez que a atividade enzimática é normal ou pouco deficiente.

A Organização Mundial de Saúde (OMS) tem apresentado testes de diagnóstico laboratorial da dG6PD, dado a relevância desta deficiência na população. Por isso, Brewer et al. (1962), considerando o baixo custo e a simples execução, padronizaram o método fenotípico para rastreamento da enzimopatia com base na redução da meta-hemoglobina. A interpretação pela presença ou ausência de atividade enzimática facilita a sua aplicação por meio dos laboratórios em áreas endêmicas de malária.

3.1 EPIDEMIOLOGIA DA DEFICIÊNCIA DA G6PD

A dG6PD tem padrão de distribuição espacial associado a ocorrência de malária, sendo frequente na África, Europa Mediterrânea, sudeste asiático e América Latina (RUWENDE et al., 1995). Estima-se uma prevalência global de 4,9% de deficiência da enzima (NKHOMA et al., 2009).

Figura 2. Distribuição global dos alelos deficientes da enzima em diferentes regiões endêmicas para malária.



Fonte: Adaptado de Howes, 2012.

Beutler (1994) passou a considerar a distribuição da dG6PD altamente correlacionada com a passada ou atual ocorrência da malária. Por isso, essa constatação levou à ampla hipótese da dG6PD apresenta risco reduzido de infecção pelo *Plasmodium*. Tal hipótese pode ser constatada por meio de pacientes com dG6PD que apresentam cargas parasitárias de *P. falciparum* mais baixas do que os controles e por estudos in vitro que demonstram o crescimento inibido do parasita durante os primeiros ciclos de infecção em células com dG6PD (BEUTLER, 1994).

Em Gaza, Sirdah et al (2016), considerando que a dG6PD já atinge mais de 500 milhões de pessoas em todo o mundo de diferentes áreas geográficas, principalmente em áreas onde a malária causada por *falciparum* era ou ainda é endêmica. Na Faixa de

Gaza, a dG6PD se torna um importante problema de saúde pública. Por isso, os autores realizaram um estudo com 80 crianças (3,3 anos \pm 0,3 anos) que precisavam de internação por anemia grave no Hospital Pediátrico Al Nasser e destas, 65 apresentaram dG6PD (SIRDAH; AL-KAHLOUT; READING, 2016).

De acordo com um estudo realizado no Paquistão, evidências apontam a deficiência africana (A-) de G6PD (glicose-6-fosfato desidrogenase) responsável por assegurar proteção parcial contra a malária grave por *P. falciparum*. Além disso, evidências passaram a sugerir que a deficiência também confere proteção contra o *P. vivax* (o parasito mais frequentemente encontrado fora da África). Os resultados apresentaram a deficiência fenotípica menos comum entre os casos (casos: 4/372 [1,1%] versus controles 42/743 [5,7%], apresentando fator protetor de acordo com a Odds Ratio (OR) Ajustada (OR^a: 0,18 [IC95%: 0,06–0,52], $p = 0,001$). A análise genética encontrou o alelo de deficiência de G6PD identificado (tipo Mediterrâneo) associado à proteção em homens hemizigotos (OR^a= 0,12 [IC95% 0,02-0,92], $p = 0,041$). Além disso, a deficiência também apresentou fator protetor para as mulheres portadoras do gene da deficiência como heterozigotos ou homozigotos (OR^a = 0,37 [IC95% 0,15-0,94], $p = 0,037$) (LESLIE et al., 2010).

Em relação à avaliação da dG6PD no Brasil, Marques e Campos (1975) realizaram os primeiros estudos com indivíduos do gênero masculino em hospitais de Belo Horizonte, encontrando um percentual equivalente a 7,8%; enquanto em Salvador, 11,3% dos diagnosticados eram de raça negra, seguido por 7,8% mulatos escuros e 6,9% mulato médios (AZEVEDO et al., 1978).

Em 1995, foi iniciado um estudo realizado com doadores de sangue do sexo masculino atendidos no Setor de Hematologia Clínica e Laboratorial da Faculdade de Ciências Médicas da Universidade São Francisco, em Bragança Paulista, São Paulo. Destes, foram selecionados 85 prováveis deficientes de G6PD, sendo que 80 casos foram confirmados pelos exames bioquímicos específicos. Assim sendo, o índice de positividade na amostra de doadores foi igual a 1,7% (80/4.621) e a percentagem de erro do teste de triagem utilizado foi estimado em cerca de 6% (5/85) (COMPRI; SAAD; RAMALHO, 2000).

Posteriormente, estudos desenvolvidos em diferentes regiões do Brasil com populações do gênero masculino, identificaram prevalências superiores dessa enzimopenia em torno de 10% entre indivíduos da raça negra. Já entre caucasóides do estado de São Paulo e Rio Grande do Sul, encontraram prevalências entre 1% e 3%, respectivamente (LEWGOY; SALZANO, 1965; SALDANHA et al., 1969; AZEVÊDO; AZEVEDO, 1974; RAMALHO, 1981).

Em Vitória, com o intuito de avaliar a prevalência da deficiência de G6PD em recém-nascidos, foram coletadas mil amostras de sangue. Destes, 48 (4,8%) recém-nascidos foram considerados possíveis portadores da doença e encaminhados para a realização do teste confirmatório por meio do método enzimático colorimétrico em amostras de sangue total. Desta forma, a prevalência da dG6PD encontrada, foi equivalente a 2,5% (25 pacientes), todos eram do sexo masculino (PEREIRA et al., 2019).

Enquanto no Nordeste, na cidade de Mossoró (Rio Grande do Norte), foi realizado um estudo com o objetivo de identificar a prevalência da dG6PD em 714 doadores de sangue da cidade. Entre os doadores analisados, curiosamente não se encontrou uma diferença entre as prevalências no sexo masculino e feminino. (MAIA et al., 2010).

No Rio Grande do Sul, entre julho de 2004 e outubro de 2005 foram coletadas amostras de sangue de 348 pacientes que estavam sob investigação por deficiência de G6PDH e foram encaminhados para o Serviço de Genética Médica do Hospital das Clínicas de Porto Alegre (HCPA). Destes, 162 eram mulheres (46,6%) e 186 homens (53,4%), com idade entre 0 a 82 anos; 9,7% da amostra total apresentaram níveis de G6PDH inferiores a 11,5% unidades por grama de hemoglobina e por isso não foram submetidos à análise molecular. Além disso, a amostra do estudo apresentou predominância da enzima do tipo selvagem (G6PD B), seguida pelos alelos G6PD A, de origem africana (CASTRO et al., 2007).

Santana e colaboradores (2007) em um estudo realizado na Fundação de Medicina Tropical do Amazonas (FMTAM), chama a atenção para incidência de malária na Amazônia brasileira, sendo o *P. vivax* o principal responsável. Além disso, destaca a preocupação com o uso do primaquina como antimalárico. Vale ressaltar que indivíduos podem ser expostos ao risco de hemólise, uma vez que sejam geneticamente deficientes da G6PD. Por isso, se torna crucial a identificação de indivíduos com dG6PD para

redução do risco de morte destas pessoas na região norte do país, ainda considerada uma área endêmica de malária (SANTANA et al., 2007).

Desta forma, a realização de trabalhos que venham a contribuir com o conhecimento acerca desta temática e seus grupos atingidos são fundamentais, uma vez que uma proporção significativa são assintomáticos, fazendo com que muitos portadores desta enzimopatia sejam diagnosticados acidentalmente em meio ou após crises hemolíticas desencadeadas por fatores de risco, principalmente por ingestão de antimaláricos oxidantes (MOTSHOGE et al., 2018).

3.2 MALÁRIA E A DEFICIÊNCIA DE G6PD

Os ingleses introduziram na América uma doença considerada uma das mais disseminadas e debilitantes da América do Norte, responsável por comprometer o desenvolvimento na região por alguns anos, denominada de malária. Três espécies de agentes causadores foram conhecidas, o *P. vivax*, o *P. malariae* e o *P. falciparum*, este último trazido por meio dos escravos da África (DUFFY, 1953; RUSSEL, 1968).

A malária é uma doença infecciosa, parasitária e não-contagiosa que apresenta caráter agudo, causada pelo protozoário do gênero *Plasmodium*. Uma vez não tratada possui evolução crônica. Sua transmissão ocorre por meio do repasto sanguíneo das fêmeas de mosquitos do gênero *Anopheles*. Além disso, no homem, a doença é descrita mediante um quadro clínico qualificado pela tríade: febre, calafrio e cefaleia (COURA; SUÁREZ-MUTIS; LADEIA-ANDRADE, 2006).

Sua ocorrência continua sendo uma das mais consideráveis razões de morbidade e mortalidade nas regiões tropicais do mundo. estima-se que 2,4 bilhões de pessoas estão expostas ao risco de infecção pelo *P. falciparum* e pelo menos 2,9 bilhões de pessoas expostas ao risco de infecção pelo *P. vivax*. Este último apresenta uma mortalidade consideravelmente menor, porém, a sua distribuição geográfica é muito mais extensa e sua frequência é maior no Brasil (GUERRA et al., 2008; GUERRA et al., 2010).

Vale ressaltar que mais de 99% dos casos de malária no Brasil, são registrados na região Amazônica. Dado que nessas localidades, as condições ambientais proporcionam condições ideais para a sobrevivência do vetor, além das condições socioeconômicas propiciarem a transmissão da doença (LAPOUBLE; SANTELLI;

MUNIZ-JUNQUEIRA, 2015). No estado do Acre, o Vale do Juruá, uma mesorregião do estado, é responsável por concentrar o maior número de casos de malária, sendo a cidade de Cruzeiro do Sul, desde 2004, encarregada por mais de 50% dos casos do estado.

Em áreas onde a malária é prevalente, estudos sobre a dG6PD tem demonstrado evidências de que esta enzimopatia tem se associado a proteção contra a malária grave por *P. falciparum* em uma parcela da população (MBANEFO et al., 2017). Esta resistência está relacionada a dificuldade que um parasito tem de penetrar e se manter dentro dos eritrócitos afetados por tal deficiência, já que isto afeta o perfil oxidativo intracelular e deixa a célula mais vulnerável aos danos (LÓPEZ et al., 2010).

Alelos de deficiência para este distúrbio apresentam correlação geográfica com os padrões históricos de distribuição da malária (SAUNDERS; HAMMER; NACHMAN, 2002). Uma variedade de estudos epidemiológicos, relatam seleção pela dG6PD e a análise genética revela que os alelos da deficiência apresentam características de seleção. Contudo, a maneira de como tal polimorfismo se mantém permanece obscura, tendo em vista que os diferentes genótipos da dG6PD, tanto em homens quanto em mulheres, ainda não foram totalmente determinados (CLARKE et al., 2017).

Os órgãos oficiais instituíram e recomendam a utilização de fármacos e esquemas de tratamento com o objetivo de reduzir a morbimortalidade e transmissão da doença. Contudo, o não cumprimento e/ou uso incorreto dos medicamentos antimaláricos podem causar falha terapêutica, possibilitando uma nova manifestação dos sintomas da doença (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2003).

Diante dessa situação, diferentes fármacos passaram a ser utilizados com o passar dos anos, objetivando a redução da toxicidade, considerada elevada. Todavia, a literatura tem apontado diferentes reações adversas, como no estudo realizado por Silva e colaboradores (2004). Com o objetivo de identificar as reações adversas da primaquina, responsável pela eliminação das formas hipnozoíticas do *P. vivax* e *P. ovale*, numa dosagem de 0,50 mg/kg/dia com 11 indivíduos com infecção pelo *P. vivax*, dentre os quais três dG6PD apresentaram alterações clínico-laboratoriais com a presença de processo hemolítico, e por isso, o tratamento foi interrompido. Desta forma, os autores destacam a importância da triagem de dG6PD em pacientes com malária *vivax*,

prevenindo complicações decorrentes do uso de primaquina, dado que a dG6PD tem sido um importante aspecto para a discussão no processo de desenvolvimento de novos antimaláricos.

Desta forma, uma vez que o estado do Acre está localizado em uma região considerada endêmica, destaca-se a importância e a relevância deste estudo no município de Cruzeiro do Sul. Além disso, o referido trabalho se propôs a avaliar a prevalência de portadores de deficiências funcionais da enzima G6PD e a história clínica existente entre indivíduos sadios e com infecções passadas e/ou atual por *Plasmodium* spp.

4. ARTIGO CIENTÍFICO

Artigo a ser submetido à Revista Brasileira de Hematologia e Hemoterapia.

IMPORTÂNCIA DA DEFICIÊNCIA DA GLICOSE-6-FOSFATO DESIDROGENASE EM UMA REGIÃO ENDÊMICA PARA MALÁRIA

Cássia Ribeiro do Valle¹, José Vilton da Silva Lima², Jamille Gregorio Dombrowski³,
Cláudio Romero Farias Marinho³, Rodrigo Medeiros de Souza*^{1, 2}

¹ Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde na Amazônia Ocidental, Universidade Federal do Acre (UFAC), Rio Branco, AC, Brasil

² Centro Multidisciplinar, Universidade Federal do Acre (UFAC), *Campus* Floresta, Cruzeiro do Sul, AC, Brasil

³ Departamento de Parasitologia, Instituto de Ciências Biomédicas, Universidade de São Paulo (USP), São Paulo, SP, Brasil

*Autor correspondente: Universidade Federal do Acre (UFAC), *Campus* Floresta, Est. Do Canela Fina, Km 12, s/n, Boca da Alemanha, 69980-000 Cruzeiro do Sul, AC, Brasil. E-mail: rodrigo.souza@ufac.br e telefone: +55 68 3311-2533 (R. M. Souza).

RESUMO

Objetivo: Avaliar a prevalência de portadores de deficiências funcionais da enzima G6PD (Dg6PD) e correlacionar a história clínica existente entre indivíduos sadios e com infecções passadas e/ou atual por *Plasmodium spp.* **Métodos:** Estudo observacional, transversal realizado no período de junho a agosto de 2016, com 379 indivíduos do sexo masculino, com idade superior a 18 anos, selecionados randomicamente a partir do banco de dados de um projeto de pesquisa, usuários do sistema municipal de saúde e residentes no município de Cruzeiro do Sul, Acre. **Resultados:** A prevalência obtida na população foi de 4,5%. A idade média da população foi de 38 ± 15 anos. A maioria se autodeclarou pardo, era casado ou com união estável e apresentava 8 anos de estudo ou mais. Detectou-se 17 (4,5%) casos de Dg6PD na população de homens estudada. O relato relacionado aos episódios de colúria, anemia e icterícia anteriores, na ocasião do preenchimento do questionário, respectivamente, foram de 2,8 (p=0,042), 3,8 (p=0,011), e 4,3 (p=0,005) vezes maiores entre os pacientes com deficiência enzimática. Verificou-se também um aumento no risco de anemia e icterícia naqueles indivíduos que apresentaram história de uso de antimaláricos. **Conclusão:** Apesar da pequena amostra utilizada, os resultados possibilitam o conhecimento e possível prevenção de desfechos como a hemólise aguda, que pode ser causada através do uso da primaquina. O trabalho também destaca a história de icterícia, anemia e colúria fortemente associada à deficiência de G6PD e pode ser utilizada, em áreas endêmicas para malária, como um marcador clínico na triagem de pacientes para realização do exame de detecção para esta deficiência antes de uma nova exposição aos antimaláricos e reforça a necessidade de ações de prevenção.

Palavras-chave: Deficiência da G6PD. Malária. Manifestações clínicas.

INTRODUÇÃO

A glicose-6-fosfato-desidrogenase (G6PD) é uma enzima citoplasmática, codificada por um gene localizado no braço longo do cromossomo sexual X (banda Xq28) e está presente em quase todas as células dos seres humanos.¹ A G6PD participa da primeira via das pentoses fosfato tendo como principal função a proteção das hemácias contra o estresse oxidativo causado por alguns alimentos, infecções e medicamentos como antimaláricos, através da redução do NADP a NADPH, principal molécula capaz de atuar na geração de glutathiona reduzida.^{1,2}

A deficiência enzimática de G6PD (dG6PD) é um distúrbio genético de caráter recessivo que afeta um número muito grande de pessoas, cerca de 400 milhões em todo o mundo.^{3,4} Os indivíduos do sexo masculino hemizigotos e mulheres homozigotas são os mais afetados, todavia em sua maioria são assintomáticos. Mas se exposto a algum agente oxidante podem desenvolver manifestações clínicas severas, como a hemólise grave.^{1,5}

Já foram identificadas cerca de 400 variantes de G6PD, sendo que as mais importantes são a variante africana (p.Val68Met e p.Asn126Asp) e a mediterrânea (p.Ser188Phe).⁶ Atualmente a sua prevalência é diferente em cada país, estando amplamente distribuída em regiões consideradas endêmicas para malária.³

A distribuição da dG6PD é mais alta na África subsaariana (7,9% - 9,1%), seguido pelo norte da África e Oriente Médio (6,6% - 7,7%).⁷ No Brasil, apesar dos poucos trabalhos sobre essa deficiência enzimática, é possível estimar que a sua prevalência, em algumas regiões, seja em torno de 10% entre os homens de origem africanos e entre 1% e 6% em homens descendentes de europeus.⁸

Sabe-se que nas regiões endêmicas para malária causada principalmente por (*P.*) *vivax* um dos antimaláricos mais utilizados é a primaquina, uma 8-aminoquinolina. Este fármaco possui um grande poder oxidativo e pode apresentar toxicidade aos portadores de polimorfismo genético para G6PD.⁹

Desse modo, os portadores da dG6PD que residem em regiões endêmicas para malária podem desenvolver reações adversas ao tratamento, aumentando o risco para o desenvolvimento de morbidade e mortalidade, além da sobrecarga do sistema de saúde. A despeito disso, não se conhece a real prevalência dessa deficiência nessas regiões e,

por conseguinte, não existe medidas preventivas consolidadas contra as reações adversas advindas do uso das 8-aminoquinolinas.

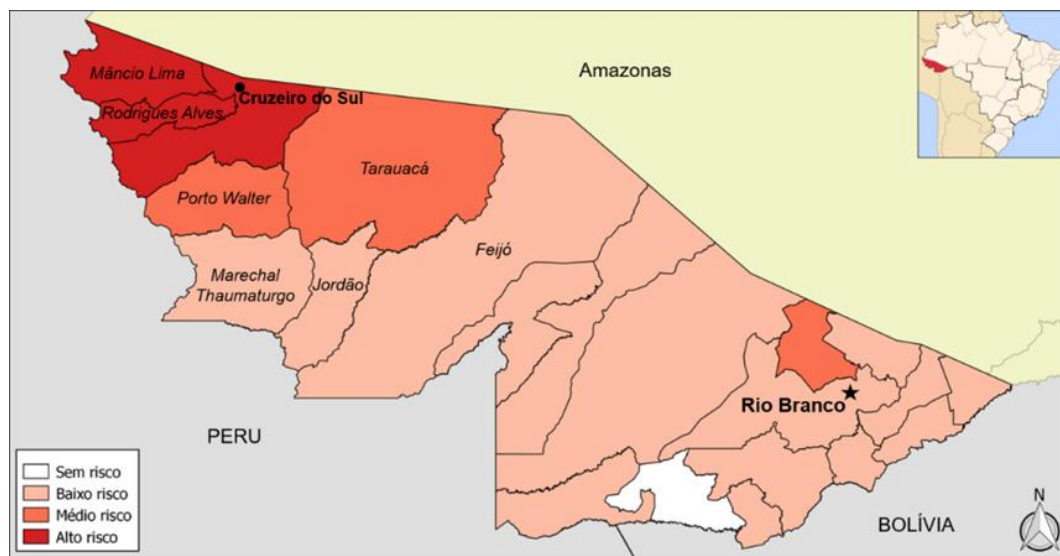
Portanto, este estudo tem como objetivo avaliar a prevalência de portadores de deficiências funcionais da enzima G6PD e a história clínica existente entre os indivíduos infectados ou não por *Plasmodium spp.* Além disso, avaliar os riscos para desfechos desfavoráveis em uma população com histórico de malária e de uso de antimaláricos oxidantes.

MÉTODOS

Foi realizado um estudo observacional, transversal e analítico através de uma seleção randomizada de 379 indivíduos do sexo masculino, a partir do banco de dados de um projeto de pesquisa regionalmente mais amplo executado no período de junho a agosto de 2016. Os participantes desta pesquisa apresentaram com idade superior a 18 anos e residiam no município de Cruzeiro do Sul, Acre.

O local do estudo está inserido em uma região que concentra a maior incidência de malária do estado do Acre, o Vale do Alto Juruá, que é composta pelos municípios que apresentam aproximadamente 98% dos casos autóctones notificados, sendo considerados de alto risco para malária (Figura 1).¹⁰

Figura 3. Classificação dos municípios do Acre de acordo com o risco para malária.



Fonte: Rodrigo Medeiros de Souza

O estudo principal foi submetido para registro no Comitê de Ética em Pesquisa do Instituto de Ciências Biomédicas da Universidade de São Paulo (CAAE #34988014.3.0000.5467). O termo de consentimento livre e esclarecido (TCLE) foi aplicado à todos os participantes voluntários que atenderam os critérios de elegibilidade e aceitaram participar do projeto.

Os dados foram obtidos a partir de informações demográficas e clínico-epidemiológicos através da aplicação de questionários aos participantes da pesquisa. Imediatamente a partir da coleta de quatro mililitros de sangue venoso em tubo contendo ácido etilenodiaminotetracético (EDTA) foi executado, no Laboratório de Doenças Infecciosas da Amazônia Ocidental, Campus Floresta, da Universidade Federal do Acre, um teste qualitativo de triagem para determinação da dG6PD.¹¹ Além disso, a mensuração da hemoglobina foi efetuada segundo as instruções do fabricante do espectrofotômetro portátil HemoCue®. A preparação de lâminas de gota espessa e esfregaço sanguíneo coradas pela técnica de Giemsa também foi realizada para verificar a presença do *Plasmodium spp.* por microscopia.

Todas as informações foram arquivadas digitalmente no software EpiData 3.0 (Epidata Association, Odense, Dinamarca) e analisadas através do programa Stata 14 (StataCorp, College Station, EUA). Utilizou-se um erro tipo I de 5% ($\alpha = 0,05$) para o nível de significância dos testes aplicados.

A prevalência foi calculada em proporção com o intervalo de confiança de 95% (IC 95%). Também foram obtidas as médias e desvios-padrão para variáveis quantitativas. Já para as variáveis qualitativas (presença ou ausência de determinado parâmetro) foram calculadas as frequências absolutas e relativas. Verificou-se a existência de normalidade utilizando o teste de *D'Agostino-Pearson*, sendo a distribuição considerada normal se $p > 0,05$. Os dados qualitativos foram analisados com o teste exato de *Fisher*. Para comparar as medianas entre os níveis de hemoglobina dos grupos, utilizou-se o teste de *Mann-Whitney*. Para verificar a estimativa da força de associação entre duas variáveis foi realizado o cálculo da razão de chances (OR) e a significância foi estimada pelo teste de regressão logística univariada e multivariada ajustada com IC 95%.

RESULTADOS

A maioria dos indivíduos era natural (80,4%) do Vale do Alto Juruá, embora todos residissem no município de Cruzeiro do Sul. Eles apresentaram uma média da idade de 38 (\pm 15) anos (Tabela 1). A maioria se autodeclarou de cor parda (71,8%), era de homens casados ou que viviam em união estável (63,3%) e apresentava mais de oito anos de estudo (56,4%).

Tabela 1 - Características epidemiológicas da população estudada.

Características	G6PD normal (N=360)	G6PD deficiente (N=17)	Total (N=379)
Idade (anos)¹	38 \pm 15	41 \pm 14	38 \pm 15
Raça²	(N=357)	(N=17)	(N=376)
Branco	63 (17,7)	0 (0)	63 (16,8)
Negro	37 (10,4)	3 (17,7)	40 (10,6)
Pardo	254 (71,1)	14 (82,3)	270 (71,8)
Outros	3 (0,8)	0 (0)	3 (0,8)
Estado civil²	(N=358)	(N=17)	(N=377)
Solteiro	125 (34,9)	6 (35,3)	131 (34,8)
Casado ou união estável	226 (63,1)	11 (64,7)	239 (63,3)
Divorciado ou viúvo	7 (2,0)	0 (0)	7 (1,9)
Grau de instrução²	(N=355)	(N=17)	(N=374)
Menor que 8 anos	153 (43,1)	10 (58,8)	163 (43,6)
Maior que 8 anos	202 (56,9)	7 (41,2)	211 (56,4)

¹ Valores apresentados como média \pm desvio padrão. ² Valores apresentados como número absoluto (percentual).

Foram detectados 17 (4,5%) casos de dG6PD na população estudada (IC 95%:

2,9 - 7,1%) pelo método dos pontos fluorescentes¹¹, além de dois casos que apresentaram resultado indeterminado. Nenhum caso de infecção por *Plasmodium spp.* foi diagnosticado por microscopia nos 17 indivíduos portadores da deficiência. Porém, foram detectados nove participantes com atividade normal para G6PD infectados por *P. vivax*, indicando uma incidência de 2,4% pelo método da gota espessa.

Embora somente dois indivíduos com dG6PD tenham apresentado a concentração de hemoglobina abaixo de 13,0 g/dL durante a triagem, a prevalência de anemia na população afetada foi de 11,8% (IC 95%: 0,0 - 0,3) (teste exato de Fisher, $p = 0,115$) (Tabela 2). Além disso, o nível de hemoglobina na população com dG6PD apresentou um valor menor do que o da população não afetada, porém sem diferença significativa (teste de Mann-Whitney, $p=0,128$).

Tabela 2 - Características clínicas e história para malária da população estudada.

Características	G6PD normal (N=360)	G6PD deficiente (N=17)	Total (N=379)
	(N=353)	(N=17)	(N=370)
Hemoglobina (g/dl) ^{1, @}	15,4 ± 1,2	14,8 ± 1,5	15,3 ± 1,2
Anemia ^{2, @}	11/353 (3,1)	2/17 (11,8)	13/370 (3,5)
ABO-Rh ³	(N=353)	(N=17)	(N=372)
A+/A-	47 (13,3)	2 (11,8)	50 (13,4)
B+/B-	14 (4,0)	1 (5,8)	15 (4,0)
AB+/AB-	6 (21,7)	0 (0)	6 (1,6)
O+/O-	79 (22,4)	3 (17,65)	83 (22,3)
Não informado	207 (58,6)	11 (64,7)	218 (58,6)
História para malária²			
Episódios de malária [#]	284/355 (80,0)	15/17 (88,2)	299/372 (80,4)
Tratamento com primaquina ^{##}	231/273 (84,6)	10/14 (71,4)	241/287 (84,0)

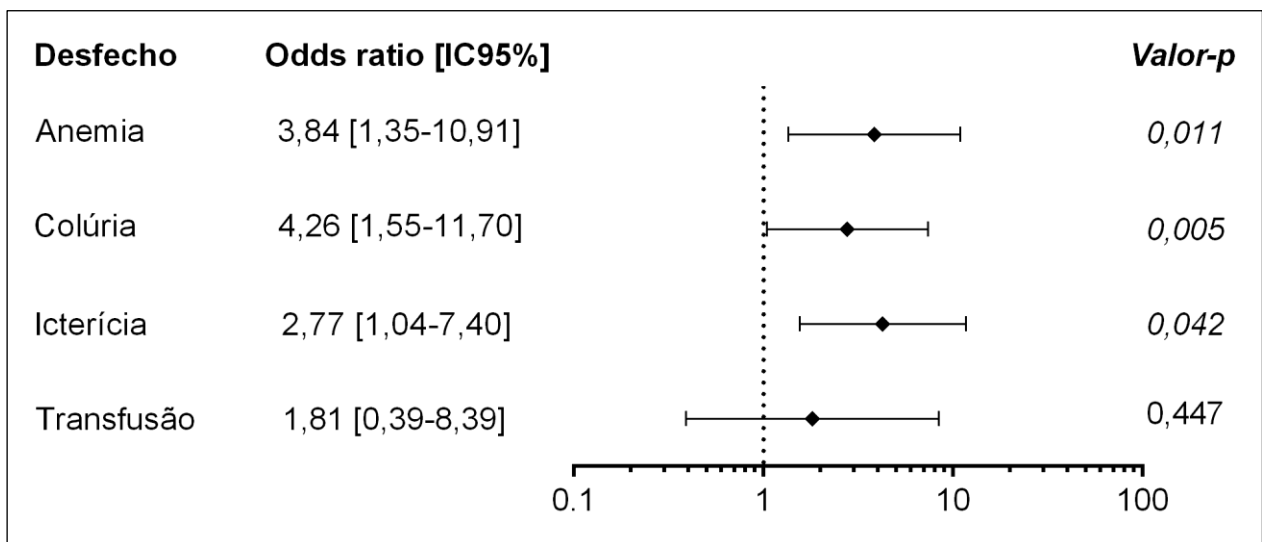
Uso de mosquito/cortinado*	246/355 (69,3)	13/17 (76,5)	259/372 (69,6)
Uso de mosquito/cortinado impregnado com inseticida*	159/245 (64,9)	11/13 (84,6)	170/258 (65,9)
Borrifação intradomiciliar	194/350 (55,4)	10/17 (58,8)	204/367 (55,6)
Proteção individual**	110/350 (31,4)	5/17 (29,4)	115/367 (31,3)
Antecedentes clínicos³	(N=350)	(N=17)	(N=371)
Anemia	44 (12,4)	6 (35,3)	50 (13,5)
Icterícia	50 (14,1)	7 (41,2)	57 (15,4)
Colúria	86 (24,3)	8 (47,1)	94 (25,3)
Transfusão sanguínea²	24/350 (6,9)	2/17 (11,8)	26/367 (7,1)

¹ Valores apresentados como média \pm desvio padrão. ² Valores apresentados como número absoluto/número populacional (percentual). ³Valores apresentados como número absoluto (percentual). @ Dados gerados no momento da triagem. # Episódios de malária foram reportados como histórico de infecções por *Plasmodium spp.* ## O tratamento com primaquina foi considerado somente quando o causador da malária foi o *P. vivax*. * Para o uso de mosquito ou cortinado foi considerado o uso na noite anterior à entrevista. ** Proteção individual inclui o uso de roupas de manga comprida, repelente, inseticidas e o uso de tela nas janelas.

As reações adversas aos medicamentos oxidantes tais como primaquina, sulfacetamida, sulfametoxazol, sulfanilamida, sulfapiridina, nitrofurantoínas, fenazopiridina, fenilhidrazina, tiasulfona, ácido nalidíxico, acetanilida, azul de metileno, furazolidona, trinitrotolueno, azul de toluidina foram mais frequentes entre os indivíduos com a dG6PD (11,8%) do que entre os pacientes normais (6,2%) (teste exato de Fisher, $p = 0,299$), fazendo-se necessário a hospitalização em todos os casos.

O relato relacionado aos episódios de colúria, anemia e icterícia anteriores, na ocasião do preenchimento do questionário, respectivamente, foram de 2,8 ($p=0,042$), 3,8 ($p=0,011$), e 4,3 ($p=0,005$) vezes maiores entre os pacientes com deficiência enzimática detectada pelo método qualitativo do que nos indivíduos sem este achado (Figura 2). Além disso, a história de transfusão sanguínea foi 1,8 vezes maior para os pacientes com dG6PD, no entanto este resultado não foi estatisticamente significativo.

Figura 4. Regressão univariada para os desfechos clínicos em indivíduos portadores da dG6PD.



Corroborando com o elevado IPA da região, verificou-se que parte dos indivíduos com a dG6PD teve história clínica para malária (88,2%) e por isso, estiveram sujeitos a ação oxidante da primaquina (71,4%). Apesar do uso de mosquiteiro/cortinado ser declarado como a principal ação adotada contra a transmissão do plasmódio pelo vetor, somente 31,3% dos indivíduos sob risco para malária fazem uso de alguma proteção individual habitualmente.

Curiosamente, quando foram analisados pela regressão logística multivariada ajustada pela idade, os indivíduos portadores de deficiências que tinham histórico de uso de primaquina, apresentaram um risco mais aumentado para anemia o surgimento de anemia e icterícia (Tabela 3).

Tabela 3 - Regressão logística multivariada ajustada pela idade.

Desfecho	OR ^a	IC 95%	Valor-p
Anemia ¹	3,92	1,21-8,89	0,044
Icterícia ¹	4,05	1,23-9,83	0,019

¹ História de desfecho relatado durante a aplicação do questionário. OR^a = Odds ratio ajustado por idade.

DISCUSSÃO

Este é um dos poucos estudos para avaliar a prevalência da dG6PD em um município endêmico para malária no Vale do Alto Juruá, estado do Acre, localizado no extremo-oeste da Amazônia brasileira. Nesta região, os municípios de Cruzeiro do Sul, Mâncio Lima e Rodrigues Alves contribuem com aproximadamente 95% dos casos de malária reportados neste Estado, sendo caracterizados por uma alta prevalência de *P. vivax* com um Índice Parasitário Anual (IPA) médio acima de 200 casos por mil habitantes.^{12,13}

A dG6PD é muito comum em todo o mundo e é caracterizada por uma série de níveis de atividade enzimática e fenótipos associados.¹⁴ A maioria dos casos é assintomática, mas com alto risco de desenvolver anemia hemolítica aguda com exposição a fatores desencadeantes, incluindo o consumo de fava e medicamentos oxidantes tais como sulfonamidas, nitrofurantoína e a primaquina. Este último tem sido utilizado em vários países para eliminação das formas hepáticas (criptozoítas), com o intuito de prevenir recidivas clínicas de *P. vivax*.^{4,15}

A prevalência da dG6PD na população de estudo foi considerável. Estima-se que quase dois mil homens do município de Cruzeiro do Sul possam apresentar esta enzimopatia. Considera-se desta forma, que indivíduos residentes em áreas endêmicas apresentam um alto risco para desenvolver a malária, pois estão expostos à picada do anofelino e com isso estariam submetidos aos efeitos deletérios da primaquina, principalmente pelo *Plasmodium vivax*.¹⁶ Podemos considerar que a população sob risco seja maior caso consideremos os indivíduos do sexo feminino, os movimentos migratórios e o delineamento dos diferentes tipos de estudo.^{17,18}

Estima-se que a prevalência brasileira seja próxima de 7%. A prevalência encontrada neste trabalho é compatível com as encontradas por outros estudos brasileiros. Katsuragawa e colaboradores encontraram em Rondônia uma frequência de 5,8% entre indivíduos do sexo masculino com idade a partir de 3 anos.¹⁹ No Rio Grande do Norte, um estudo verificou uma prevalência de 5,6% em homens, que em sua maioria eram adultos e pardos.²⁰ Um estudo com 655 neonatos masculinos e femininos observou uma elevada prevalência de 10,1% que pode estar relacionada com o grupo étnico encontrado naquela região.²¹ A Organização Mundial de Saúde (OMS) reforça a

necessidade de realização de triagem para detecção de dG6PD, principalmente em neonatos, em regiões cuja prevalência seja maior que 3%, sendo ainda mais preocupante em regiões endêmicas para doenças tropicais, como é o caso da hanseníase e da malária.

Alguns estudos destacam a importância das medidas de proteção individual visando a redução da transmissão autóctone em áreas endêmicas.^{22,23} É imprescindível que estas atitudes sejam enfatizadas pelos serviços de saúde e utilizadas de forma mais categórica pela população composta por portadores de deficiência de dG6PD, tendo em vista que o uso de proteção individual contra a picada do mosquito *Anopheles* foi pouco frequente na população estudada.

O impacto da dG6PD na população afetada reflete-se significativamente na história de icterícia, anemia e colúria quando do uso de antimaláricos.²³⁻²⁵ Esta informação pode ser útil em uma primeira avaliação de triagem em pacientes deficientes de G6PD, principalmente em regiões remotas onde faltam testes rápidos e recursos humanos capacitados. No entanto, é imprescindível que o sistema de saúde implemente uma solução segura para detecção desta deficiência em pacientes que necessitam de hospitalização. Atualmente, estes testes não são aplicados rotineiramente à população com diagnóstico de malária por *P. vivax* no Brasil, mesmo para aqueles que recebem o esquema padrão de tratamento de, no mínimo, sete dias com primaquina (0,5 mg/kg/dia) para a cura radical da infecção.

A dG6PD pode aumentar, portanto, os efeitos secundários da primaquina e a morbidade da infecção por *P. vivax*. Em ambos os casos, os custos de tratamento e hospitalização são aumentados.²⁶ Contudo, diante da possibilidade de introdução de novos fármacos com elevado potencial oxidante sobre os eritrócitos, tal como a tafenoquina, é necessária uma maior atenção para a prescrição de antimaláricos e o correto manejo de pacientes que apresentem anemia hemolítica sob essas circunstâncias.

Embora alguns testes qualitativos e quantitativos tenham sido desenvolvidos, ainda são escassos os estudos que possibilitem introdução segura de um exame de detecção da dG6PD que, associado ao diagnóstico de malária, venha a diminuir os

índices de morbimortalidade e contribuir para o controle da malária nas áreas onde ela permanece endêmica.

CONCLUSÃO

Detectou-se uma prevalência de 4,5% de deficiência da glicose-6-fosfato desidrogenase na principal cidade do Acre onde a malária é endêmica. Esta informação vem apoiar inicialmente a necessidade de ações de prevenção contra malária específicas para a população afetada e reforça que a informação sobre a dG6PD e sua relação com a hemólise aguda seja bem mais conhecida e difundida entre os profissionais de saúde de localidade endêmicas. Nosso trabalho propõe que a história de icterícia, anemia e colúria pode estar associada à dG6PD e elas poderiam ser utilizadas como um marcador clínico simples para a triagem por parte dos profissionais de saúde, tanto para restringir o uso de antimaláricos oxidantes e evitar as intercorrências graves, como para indicar uma avaliação laboratorial que contribua em caso do surgimento de reações adversas após o uso desses medicamentos de forma inoportuna. Deste modo, a partir dos resultados obtidos e considerando a importância da dG6PD, torna-se urgente e relevante o desenvolvimento de tecnologias simples para detecção desta alteração nas populações de áreas endêmicas antes a administração de esquemas conhecidos com primaquina ou com novos fármacos (tafenoquina), uma vez que, se expostos à ação das 8-aminoquinolinas, esses indivíduos poderão apresentar complicações clínicas graves e evoluir ao óbito.

Referências

- 1 Silva RT da, Iglecias MAC, Bezerra IM, et al. Deficiência de Glicose-6-Fosfato Desidrogenase em Adultos. *Newslab*. 2006;79:96-102.
- 2 Nelson DL, Cox MM. *Princípios de Bioquímica de Lehninger*. 6th ed. Porto Alegre: Artmed; 2014.
- 4 Beutler E. G6PD: population genetics and clinical manifestations. *Blood Rev*. 1996;10(1):45-52.
- 5 Chagas U de O, Costenaro WE, Silva ACB e, et al. Ocorrência da deficiência da glicose-6-fosfato desidrogenase na região sudeste de Rondônia, Brasil. *Rev Uningá Rev*. 2011;8(2):14.
- 6 Tishkoff S a, Varkonyi R, Cahinhinan N, et al. Haplotype diversity and linkage disequilibrium at human G6PD: recent origin of alleles that confer malarial resistance. *Science*. 2001;293(5529):455-462.
- 7 Renzaho AMN, Husser E, Polonsky M. Should blood donors be routinely screened for glucose-6-phosphate dehydrogenase deficiency? A systematic review of clinical studies focusing on patients transfused with glucose-6-phosphate dehydrogenase-deficient red cells. *Transfus Med Rev*. 2014;28(1):7-17.
- 8 de Castro SM, Weber R, Matte Ú, et al. Molecular characterization of glucose-6-phosphate dehydrogenase deficiency in patients from the southern Brazilian city of Porto Alegre, RS. *Genet Mol Biol*. 2007;30(1):10-13.
- 9 Santos GR dos, Queiroz LAB de, Rodrigues JV da S, et al. Deficiência de G6PD, Anemia Falciforme e suas implicações sobre a malária. *Rev Bionorte*. 2017;6:13-21.
- 10 Grilo LM, Silva L tadeu da, Teixeira DLS, et al. A MALÁRIA NO ESTADO DO ACRE - BRASIL , ENTRE 2003 E 2016. *Saúde e meio ambiente*. 2016:1-4.
- 11 Beutler E, Mitchell M. Special modifications of the fluorescent screening method for glucose-6-phosphate dehydrogenase deficiency. *Blood*. 1968;32(5):816-818.
- 12 SIVEP-MALÁRIA. Sistema de Informação de Vigilância Epidemiológica -

Notificação de Casos. 2019.

- 13 Santos IG, Silva RSU. Autochthonous malaria in the Municipality of Rio Branco, Acre State, Brazil, from 2003 to 2010. *Revista Pan-Amazônica de Saúde*. 2011;4:31-37.
- 14 Howes RE, Piel FDB, Patil AP, et al. G6PD Deficiência Prevalência e estimativas das populações afectadas na malária Endêmicas Países : Um Mapa geoestatística Model-Based. 2012;9:1-15.
- 15 Brasil, Ministério da Saúde, Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Vigilância Epidemiológica. *Guia Prático de Tratamento Da Malária No Brasil*. 1ª. Brasília: Ministério da Saúde; 2010.
- 16 Brasil, REDE Interagencial de Informação para a Saúde. Fichas de Qualificação de Indicadores. In: *Indicadores Básicos Para a Saúde No Brasil: Conceitos e Aplicações*. 2nd ed. Brasília: Organização Pan-Americana de Saúde; 2018:349.
- 17 Van den Broek L, Heylen E, van den Akker M. Glucose-6-phosphate dehydrogenase deficiency: not exclusively in males. *Clin Case Reports*. 2016;4(12):1135-1137.
- 18 Angelo JR, Katsuragawa TH, Sabroza PC, et al. The role of spatial mobility in malaria transmission in the brazilian amazon: The case of porto velho municipality, rondônia, Brazil (2010-2012). Mertens F, ed. *PLoS One*. 2017;12(2):e0172330.
- 19 Katsuragawa TH, Gil LHS, Stábile RG, et al. Avaliação da incidência da deficiência de Glicose-6-Fosfato Desidrogenase (G6PD) e perfil hematológico em indivíduos de uma região de Rondônia. *Rev Bras Hematol Hemoter*. 2004;26(4):268-273..
20. Maurício CRF, Maia RD, Queiroz SMV de, et al. Deficiência de glicose–6–fosfato desidrogenase: dados de prevalência em pacientes atendidos no Hospital Universitário Onofre Lopes, Natal – RN. *RBAC*. 2006;38(1):57-59.
21. Moura Neto JP de, Dourado MV, Reis MG dos, et al. A novel c.197T→A variant among Brazilian neonates with glucose-6-phosphate dehydrogenase deficiency. *Genet Mol Biol*. 2008;31(1):33-35.

22. Siqueira AM, Mesones-Lapouble O, Marchesini P, et al. Plasmodium vivax Landscape in Brazil: Scenario and Challenges. *Am J Trop Med Hyg.* 2016;95(6 Suppl):87-96.
23. Ferreira MU, Castro MC. Challenges for malaria elimination in Brazil. *Malar J.* 2016;15(1):1-18.
24. Monteiro WM, Franca GP, Melo GC, et al. Clinical complications of G6PD deficiency in Latin American and Caribbean populations: systematic review and implications for malaria elimination programmes. *Malar J.* 2014;13(1):70.
25. Ramos Júnior WM, Sardinha JFJ, Costa MRF, et al. Clinical aspects of hemolysis in patients with P. vivax malaria treated with primaquine, in the Brazilian Amazon. *Brazilian J Infect Dis.* 2010;14(4):410-412.
26. Silva MCM, Costa EG, Filho MGS, et al. Clinical and laboratorial alterations in Plasmodium vivax malaria patients and glucose-6-phosphate dehydrogenase deficiency treated with primaquine at 0.50mg/kg/day. *Rev Soc Bras Med Trop.* 2004;37(3):215-217.
27. Peixoto HM, Brito MAM, Romero GAS, et al. Deficiência de glicose-6-fosfato desidrogenase e uso de primaquina: estimativa de custos de profissionais por macrocusteio e microcusteio. *Rev Saude Publica.* 2017;51:90.

CONCLUSÃO

Apesar da pequena amostra utilizada neste trabalho, os resultados demonstraram uma prevalência de 4,5% de deficiência da glicose-6-fosfato desidrogenase na principal cidade do Acre onde a malária é endêmica. Esta informação vem apoiar inicialmente a necessidade de ações de prevenção contra malária específicas para a população afetada e reforça que a informação sobre a dG6PD e sua relação com a hemólise aguda seja bem mais conhecida e difundida entre os profissionais de saúde de localidade endêmicas. Nosso trabalho propõe que a história de icterícia, anemia e colúria pode estar associada à dG6PD e elas poderiam ser utilizadas como um marcador clínico simples para a triagem por parte dos profissionais de saúde, tanto para restringir o uso de antimaláricos oxidantes e evitar as intercorrências graves, como para indicar uma avaliação laboratorial que contribua em caso do surgimento de reações adversas após o uso desses medicamentos de forma inoportuna. Deste modo, a partir dos resultados obtidos e considerando a importância da dG6PD, torna-se urgente e relevante o desenvolvimento de tecnologias simples para detecção desta alteração nas populações de áreas endêmicas antes a administração de esquemas conhecidos com primaquina ou com novos fármacos (tafenoquina), uma vez que, se expostos à ação das 8-aminoquinolinas, esses indivíduos poderão apresentar complicações clínicas graves e evoluir ao óbito.

REFERÊNCIAS

ALEMU, A. et al. Climatic variables and malaria transmission dynamics in Jimma town, South West Ethiopia. **Parasit Vectors**, v. 4:30, 2011.

AVALOS, S. et al. G6PD deficiency, primaquine treatment, and risk of haemolysis in malaria-infected patients. **Malaria Journal**, v. 17, n. 1, p. 1–11, 2018. Disponível em: <<https://doi.org/10.1186/s12936-018-2564-2>>.

AZEVÊDO, E. S. & AZEVEDO, T. F. S. Glucose-6-phosphate dehydrogenase deficiency and neonatal jaundice in Bahia, Brasil. **Ciência e Cultura**, v. 26, p. 1044-1047, 1974.

AZEVEDO, W. C.; SILVA, M. L. F.; GRASSE, C. B. & AZEVÊDO, E. S. Deficiência de glicose-6-fosfato desidrogenase em pacientes de um hospital de Salvador, Bahia, Brasil. **Revista Brasileira de Pesquisas Médicas e Biológicas**, v. 11, p. 49-52, 1978.

BEUTLER, E.; MITCHELL, M. Special modifications of the fluorescent screening method for glucose-6-phosphate dehydrogenase deficiency. **Blood**, v. 32, n. 5, p. 816–8, nov. 1968. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/4386875>>.

BRAZ, R. M. et al. Spatial dependence of malaria epidemics in municipalities of the Brazilian Amazon. **Rev Bras Epidemiol**, v. 17(3), p. 615-28.

BREWER, G. J.; TARLOV, A. R.; ALVING, A. S.; The methemoglobin reduction test for primaquine -type sensitivity of erythrocytes. **Journal of the American Medical Association**, v. 180, p. 386-388, 1962.

CAPPELLINI, M.; FIORELLI, G. Glucose-6-phosphate dehydrogenase deficiency. **The Lancet**, v. 371, n. 9606, p. 64–74, jan. 2008. Disponível em: <<http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0140673608600732>>.

CARSON, P. E; FLANAGAN C. L.; ICKES CE, ALVING AS. Enzymatic deficiency in primaquine sensitive erythrocytes. **Science**, v. 124, n. 1956, p. 484–5, 1956.

COMPRI, M. B.; SAAD, S. T.; RAMALHO, A. S. Investigação genético-epidemiológica e molecular da deficiência de G-6-PD em uma comunidade brasileira. **Cadernos de Saúde Pública**, v. 16, p. 335–342, 2000.

CASTRO, S. M. DE et al. Molecular characterization of glucose-6-phosphate dehydrogenase deficiency in patients from the southern Brazilian city of Porto Alegre, RS. **Genetics and Molecular Biology**, v. 30, n. 1, p. 10–13, 2007.

CLARKE, G. M. et al. Characterisation of the opposing effects of G6PD deficiency on cerebral malaria and severe malarial anaemia. **eLife**, v. 6, p. 1–30, 2017.

COURA, J. R.; SUÁREZ-MUTIS, M.; LADEIA-ANDRADE, S. A new challenge for malaria control in Brazil: asymptomatic *Plasmodium* infection-a review. **Memórias do Instituto Oswaldo Cruz**, v. 101, n. 3, p. 229–237, 2006.

DUFFY, J. Epidemics in Colonial América. n. Louisiana State University Press: Baton Rouge, 1953.

FARIA, D. C. De et al. Manifestações clínicas em crianças portadoras da deficiência de glicose-6-fostato desidrogenase (G6PD): revisão integrativa. **Rev Med e Saúde de Brasília**, v. 5, p. 298–306, 2016.

FERREIRA, M. U.; CASTRO, M. C. Challenges for malaria elimination in Brazil. **Malaria Journal**, v. 15, n. 1, p. 284, 2016. Disponível em: <<http://malariajournal.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12936-016-1335-1>>.

GALIANO, S.; GAETARI, G. F.; BARABINO, A.; COTTAFAVA, F.; ZEITLIN, H.; TOWN, M.; LUZZATTO, L.; Favism in the African type of glucose-6-phosphate dehydrogenase deficiency (A-). **BMJ**, v. 300, n. 236, 1990.

GUERRA, C. A, et al. The limits and intensity of *Plasmodium falciparum* transmission: implications for malaria control and elimination worldwide. **PLoS Med**. v. 5(2), p. e38, 2008.

GUERRA, C. A, et al. The international limits and population at risk of *Plasmodium vivax* transmission in 2009. **PLoS Negl Trop Dis**. v. 4(8), p. e774, 2010.

HOWES, R. et al., G6PD deficiency prevalence and estimates of affected populations in malaria endemic countries: a geostatistical model-based map. **PLoS Med**, v. 9(11): p. e1001339, 2012.

IBGE. **Censo Demográfico 2018**.

KLETZIEN, R. F.; HARRIS, P. K.; FOELLM, L. A. Glucose-6-phosphate dehydrogenase: a “housekeeping” enzyme subject to tissue-specific regulation by hormones, nutrients, and oxidant stress. **The FASEB Journal**, v. 8, n. 2, p. 174–181, 2018.

LAPOUBLE, O. M. M.; SANTELLI, A. C. F.; MUNIZ-JUNQUEIRA, M. I. Situação epidemiológica da malária na região amazônica brasileira, 2003 a 2012. **Revista Panamericana de Salud Pública**, v. 38, p. 300–306, 2015.

LESLIE, T. et al. The Impact of Phenotypic and Genotypic G6PD Deficiency on Risk of *Plasmodium vivax* Infection: A Case-Control Study amongst Afghan Refugees in Pakistan. **PLoS Medicine**, v. 7, n. 5, p. e1000283, 25 maio 2010.

LEWGOY, F. & SALZANO, F. M. Dinâmica do gene que condiciona a deficiência de G-6-PD na população de Porto Alegre. **Ciência e Cultura**, v. 17, p. 152, 1965.

LÓPEZ, C. et al. Mechanisms of genetically-based resistance to malaria. **Gene**, v. 467, n. 1–2, p. 1–12, nov. 2010

LUZZATTO, L. Glucose 6-phosphate dehydrogenase deficiency: from genotype to phenotype. **Haematologica**, v. 91, p. 1303-1306, 2006.

MARQUES, J. & CAMPOS, J. O. Incidência da deficiência de glicose-6-fosfato desidrogenase em negros de Minas Gerais. **Revista da Associação Médica Brasileira**, v. 21, p. 111-112, 1975.

MAIA, U. M. et al. Prevalência da deficiência da glicose-6-fosfato desidrogenase em doadores de sangue de Mossoró, Rio Grande do Norte. **Rev. Bras. Hematol. Hemoter. [online]**, v. 32, n.5, p. 422-423, 2010.

MASON, P.J. et al. G6PD deficiency: the genotype-phenotype association. **Blood Rev**, 2007. 21(5): p. 267-83. 3

MAY, J et al. Red cell glucose-6-phosphate dehydrogenase status and pyruvate kinase activity in a Nigerian population. **Tropical Medicine and International Health**, v, 5, p. 119 – 123, 2000.

MBANEFO, E. C. et al. Association of glucose-6-phosphate dehydrogenase deficiency and malaria: A systematic review and meta-analysis. **Scientific Reports**, v. 7, n. September 2016, p. 1–10, 2017.

MINUCCI, A. et al. Glucose-6-phosphate dehydrogenase (G6PD) mutations database: Review of the “old” and update of the new mutations. **Blood Cells, Molecules, and Diseases**, v. 48, n. 3, p. 154–165, mar. 2012.

MONTEIRO, W. M. et al. G6PD deficiency in Latin America: Systematic review on prevalence and variants. **Memorias do Instituto Oswaldo Cruz**, v. 109, n. 5, p. 553–568, 2014.

MOTSHOGE, T. et al. Prevalence of G6PD deficiency and associated haematological parameters in children from Botswana. **Infection, Genetics and Evolution**, v. 63, p. 73–78, set. 2018.

PEIXOTO, H. M. et al. Deficiência de glicose-6-fosfato desidrogenase e uso de primaquina: estimativa de custos de profissionais por macrocusteio e microcusteio. **Revista de Saúde Pública**, v. 51, p. 90, 11 out. 2017.

PEREIRA, L. L. M. D. et al. Prevalence of G6PD deficiency and molecular characterization

of G202A, A376G and C563T polymorphisms in newborns in Southeastern Brazil. **Einstein (São Paulo)**, v. 17, n. 1, 17 jan. 2019.

RAMALHO, A. S. Deficiência de desidrogenase de 6-fosfato de glicose (G-6-PD) em recém-nascidos brasileiros. **Revista da Associação Médica Brasileira**, v. 27, p. 343-345, 1981.

RAMOS, W. M. et al. Clinical aspects of hemolysis in patients with P-vivax malaria treated with primaquine, in the Brazilian Amazon. **Brazilian Journal of Infectious Diseases**, v. 14, n. 4, p. 410–412, 2010.

RODRIGUES, L. N. C.; WATANABE, S. P.; FERRAZ, H. G. Perfil de dissolução in vitro de comprimidos de primaquina disponíveis para tratamento de malária no Brasil. **Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical**, v. 41, n. 1, p. 41–45, 2008.

RUSSEL, P. Bulletin of the New York Academy of Medicine. v. 44, p. 623, 1968.

SALDANHA, P. H.; NOBREGA, F. C. & MAIA, J. C. C. Distribution and heredity of erythrocyte G-6-PD activity and electrophoretic variants among different racial groups at São Paulo, Brazil. **Journal of Medical Genetics**, v. 6, p. 48-54, 1969.

SANTANA, M. S. et al. Associação de metemoglobinemia e deficiência de glicose-6-fosfato desidrogenase em pacientes com malária tratados com primaquina. **Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical**, v. 40, n. 5, p. 533–536, out. 2007.

SAUNDERS, M. A.; HAMMER, M. F.; NACHMAN, M. W. Nucleotide variability at G6pd and the signature of malarial selection in humans. **Genetics**, v. 162, n. 4, p. 1849–1861, 2002.

SILVA, M. C. et al. 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.** v. 37, p. 215-217, 2004.

SILVA, R. T. da et al. Deficiência de Glicose-6-Fosfato Desidrogenase em Adultos. **NewsLab**, v. 79, p. 96–102, 2006.

SIRDAH, M. M.; AL-KAHLOUT, M. S.; READING, N. S. National G6PD neonatal screening program in Gaza Strip of Palestine: rationale, challenges and recommendations: G6PD neonatal screening program in Gaza Strip. **Clinical Genetics**, v. 90, n. 3, p. 191–198, set. 2016.

Q.-C. et al. Importance of Glucose-6-phosphate Dehydrogenase Activity for Cell Growth. **Journal of Biological Chemistry**, v. 273, n. 17, p. 10609–10617, 2002.

World Health Organization. World malaria report 2016 [Internet]. Geneva: World Health Organization; [cited 2018 Apr 6]. p. 148, 2016. Available in: <http://www.who.int/malaria/publications/world-malaria-report-2016/report/en/>

YANG et al. The Redox Role of G6PD in Cell Growth, Cell Death, and Cancer. **Cells**, v. 8, n. 9, p. 1055, 2019.

APÊNDICE A

INSTITUTO DE CIÊNCIAS
BIOMÉDICAS DA
UNIVERSIDADE DE SÃO



PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: Prevalência de mutações e níveis de atividade da enzima glicose-6-fosfato desidrogenase em pacientes diagnosticados com Plasmodium spp. em Cruzeiro do Sul, Acre.

Pesquisador: CLÁUDIO ROMERO FARIAS MARINHO

Área Temática:

Versão: 3

CAAE: 34988014.3.0000.5467

Instituição Proponente: Instituto de Ciências Biomédicas da Universidade de São Paulo - ICB/USP

Patrocinador Principal: FUNDAÇÃO DE AMPARO A PESQUISA DO ESTADO DE SÃO PAULO
Conselho Nacional de Desenvolvimento e Tecnologia

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 786.765

Data da Relatoria: 10/09/2014

Continuação do Parecer: 786.765

termo gestante pois os voluntários não são, necessariamente gestantes.

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

Sem pendências

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

Considerações Finais a critério do CEP:

SAO PAULO, 10 de Setembro de 2014

Assinado por:
Regina Scivoletto
(Coordenador)

APÊNDICE B



Universidade Federal do Acre
Campus Floresta - Centro Multidisciplinar
Laboratório de Doenças Infecciosas da Amazônia Ocidental

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO AO PACIENTE (TCLE)

PROJETO DE PESQUISA

PREVALÊNCIA DE MUTAÇÕES E NÍVEIS DE ATIVIDADE DA ENZIMA GLICOSE-6-FOSFATO DE SÍDROGENASE EM PACIENTES
DIAGNOSTICADOS COM *PLASMODIUM SPP.* EM CRUZEIRO DO SUL, ACRE

SUB-PROJETO

DEFICIÊNCIA DA GLICOSE-6-FOSFATO DE SÍDROGENASE EM UMA POPULAÇÃO DA AMAZÔNIA EXTREMO OCIDENTAL

Patrocinadores:	Universidade de São Paulo - USP Universidade Federal do Acre - UFAC
Equipe responsável:	Prof. Cláudio Romero Farias Marinho (Coordenador Geral) Prof. Rodrigo Medeiros de Souza (Coordenador Local) Dra. Suijane da Costa Negreiros do Vale (Pesquisadora) Dra. Cássia Ribeiro do Valle (Pesquisadora)

Você está sendo convidado a participar deste projeto de pesquisa como voluntário. O documento abaixo contém as informações necessárias sobre a pesquisa que será realizada. Sua colaboração neste estudo será de muita importância para nós, mas se desistir a qualquer momento, isso não causará nenhum prejuízo a você. Além disso todos os pesquisadores envolvidos neste projeto estarão cumprindo a resolução CNS nº 466/2012 de forma a assegurar os direitos e deveres que dizem respeito aos participantes da pesquisa.

JUSTIFICATIVA

A deficiência da G-6-PD (glicose-6-fosfato desidrogenase) é uma **enzimopatia** mais comum em populações humanas, acometendo cerca de 400 milhões de pessoas no mundo. A importância da deficiência da G-6-PD está relacionada aos indivíduos do sexo masculino que podem manifestar uma anemia aguda, de intensidade variável, na presença de agentes oxidantes (tais como drogas e alimentos), bem como em infecções por microrganismos.

A malária é uma das mais importantes doenças da região Amazônica. Todo ano, milhares de pessoas são diagnosticadas e tratadas na região do Vale do Juruá. Alguns pacientes com malária vivax e tratados com o **primaquina**, podem não se sentir bem (apresentar sinais de anemia, problemas nos rins e/ou ficar com a pele amarela devido à quantidade baixa de uma substância (glicose-6-fosfato desidrogenase) no organismo.

OBJETIVO DO ESTUDO

O presente projeto tem como objetivo verificar qual a percentagem de indivíduos em Cruzeiro do Sul (AC), infectados ou não com *Plasmodium spp.* que apresentam deficiência na G-6-PD e que poderão estar em risco de apresentar efeitos adversos pelo uso da **primaquina**.

MÉTODOS A SEREM UTILIZADOS

Para podermos estudar a enzima G-6-PD, precisaremos realizar uma entrevista com o preenchimento de um questionário que conterá algumas informações pessoais, indicadores **sócio-econômicos** e culturais, hábitos de vida, história clínica e para malária.



Universidade Federal do Acre
Campus Floresta - Centro Multidisciplinar
Laboratório de Doenças Infecciosas da Amazônia Ocidental

Caso você concorde em participar da pesquisa, será colhida uma amostra de sangue da veia do braço (aproximadamente 10 mL), com seringa e agulha ou sistema de coleta a vácuo descartáveis, não trazendo risco algum de contaminação com outras doenças.

Esta amostra de sangue servirá para realização de exames laboratoriais imediatos para identificar se há deficiência na enzima G-6-PD, avaliação de anemia e o exame para verificar se está ou não com malária. Os resultados serão entregues ao voluntário do estudo pelo Centro de Estudo e Pesquisa em Doenças Infecciosas - CEPDI/UFAC.

RISCOS

Durante esta coleta de sangue do braço, poderá ocorrer um pouco de dor e/ou até aparecer uma mancha roxa. Para diminuir o risco de formação de uma mancha roxa no braço, serão realizadas medidas preventivas pela equipe do laboratório, mas é necessário não dobrar o braço após a retirada da agulha. **Caso a mancha roxa apareça, aplique uma compressa fria no local.**

A coleta de dados será realizada através do preenchimento do questionário e ficha clínica/epidemiológica. Os riscos na utilização destes dados dizem respeito principalmente à confidencialidade, privacidade e consentimento individual. Garantimos a manutenção do sigilo e da privacidade dos seus dados durante todas as fases da pesquisa e para tal os pesquisadores em questão assinaram o Termo de Compromisso da Utilização de Dados, baseando-se, portanto na resolução vigente CNS nº 466/2012. **Você não sofrerá qualquer tipo de constrangimento, nem sofrerá qualquer risco de ordem física ou psicológica durante a entrevista.**

BENEFÍCIOS AO VOLUNTÁRIO

A participação no estudo não acarretará custos para você e não será disponível nenhum benefício financeiro adicional em caso de haver gastos de tempo, transporte, ou alimentação, mas desta forma você estará contribuindo para o conhecimento científico sobre enzimopatias e malária. Além disso, com a realização de exame de sangue pode ser realizado um possível diagnóstico desta deficiência e, em caso positivo, será oferecido um cartão contendo informações sobre os cuidados e condutas sobre tratamento com alguns medicamentos após assistência médica futura.

CONFIDENCIALIDADE

A participação neste estudo será confidencial. Os resultados dos exames serão mostrados somente a você. Os pesquisadores autorizados que trabalham com malária e enzimopatias de outras cidades ou países acessarão somente os dados compilados, sem qualquer possibilidade de identificação dos voluntários. Será mantido todo sigilo e privacidade dos participantes da pesquisa, garantindo a confidencialidade através da assinatura deste TCLE. Além disso, você não sofrerá qualquer tipo de constrangimento, nem qualquer risco de ordem física ou psicológica durante a entrevista e resposta do questionário de pesquisa, e caso alguma questão possa lhe trazer constrangimento você poderá se recusar em respondê-la.

DIREITO A RETIRADA DO ESTUDO

O voluntário que participar da pesquisa tem todo o direito de fazer qualquer pergunta referente aos riscos potenciais ou conhecidos, bem como se retirar do estudo em qualquer fase da pesquisa sem qualquer prejuízo.



Universidade Federal do Acre
Campus Floresta - Centro Multidisciplinar
Laboratório de Doenças Infecciosas da Amazônia Ocidental

ATENÇÃO: NENHUM PESQUISADOR PODE DEIXAR DE ME TRATAR BEM SE EU DISSER QUE NÃO QUERO ENTRAR NA PESQUISA OU QUERO SAIR DELA DEPOIS DE ALGUNS DIAS!!!

EU GUARDAREI COMIGO ALGUM DOCUMENTO DIZENDO QUE PARTICIPEI DA PESQUISA?

A participação é voluntária. Se houver qualquer recusa em participar deste estudo não ocorrerá qualquer perda de benefícios a que tenha direito. Se aceitar participar da pesquisa você e os pesquisadores **assinarão duas vias deste documento**. Uma via ficará com o pesquisador e outra ficará com o voluntário.

E O QUE FAZER SE ACONTECER ALGUMA COISA COMIGO DEPOIS DA PESQUISA?

Para qualquer esclarecimento ou ajuda, o sujeito da pesquisa poderá falar com o Comitê de Ética em Pesquisa do Instituto de Ciências Biomédicas/USP (CEPSH/USP) através do telefone (11) 3091-7733 ou e-mail cep@icb.usp.br.

O Prof. Cláudio Romero Farias Marinho, cujo número de telefone é (11) 3091-7209, terá disponibilidade para atender e esclarecer quaisquer dúvidas.

O Prof. Rodrigo Medeiros de Souza, cujo número de telefone é (68) 3322 8450 ou (68) 9968-6655, terá disponibilidade para atender e esclarecer quaisquer dúvidas.



Universidade Federal do Acre
Campus Floresta - Centro Multidisciplinar
Laboratório de Doenças Infecciosas da Amazônia Ocidental

CONSENTIMENTO PÓS-INFORMAÇÃO – 1ª VIA (Sujeito)

Eu, _____, portador do documento de identidade tipo _____ e número _____, nascido em ____/____/____, recebi a explicação de que serei um dos participantes voluntários da pesquisa **PREVALÊNCIA DE MUTAÇÕES E NÍVEIS DE ATIVIDADE DA ENZIMA GLICOSE-6-FOSFATO DESIDROGENASE EM PACIENTES DIAGNOSTICADOS COM *PLASMODIUM SPP.* EM CRUZEIRO DO SUL, ACRE** e declaro que recebi todo e o mais completo esclarecimento sobre a pesquisa e entendi todas as suas etapas e objetivos. Se eu não souber ler ou escrever, uma pessoa de minha confiança procederá a leitura deste documento para mim e depois escreverá nesta página o meu nome e a data do preenchimento. Caso deseje, poderei pessoalmente tomar conhecimento dos resultados, ao final desta pesquisa.

Desejo conhecer os resultados Não desejo conhecer os resultados

Autorizo a coleta dos dados clínicos, epidemiológicos e material biológico, bem como o depósito, armazenamento e uso de todo o material coletado para o desenvolvimento de investigações/pesquisas novas e futuras que tenham os objetivos relacionados aos temas **enzimopatias** e malária, desde que sejam submetidas à aprovação por um Comitê de Ética em Pesquisa.

Sim, autorizo com dispensa de novo consentimento a cada pesquisa.

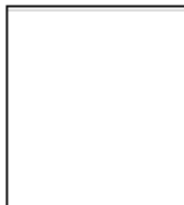
Sim, autorizo com necessidade de novo consentimento a cada pesquisa.

Não autorizo.

E por estar devidamente informado e esclarecido sobre o conteúdo deste termo, livremente, sem qualquer pressão por parte dos pesquisadores, expresse meu consentimento para minha inclusão nesta pesquisa.

Assinatura da paciente

____/____/20____
Data



Impressão do polegar direito da paciente, caso esta não saiba escrever seu nome.

Testemunha 1 - RG _____

Testemunha 2 - RG _____

Nome/carimbo do pesquisador que entrevistou

Assinatura do pesquisador que entrevistou



Universidade Federal do Acre
Campus Floresta - Centro Multidisciplinar
Laboratório de Doenças Infecciosas da Amazônia Ocidental

CONSENTIMENTO PÓS-INFORMAÇÃO – 2ª VIA (Pesquisador)

Eu, _____, portador do documento de identidade tipo _____ e número _____, nascido em ____/____/____, recebi a explicação de que serei um dos participantes voluntários da pesquisa PREVALÊNCIA DE MUTAÇÕES E NÍVEIS DE ATIVIDADE DA ENZIMA GLICOSE-6-FOSFATO DESIDROGENASE EM PACIENTES DIAGNOSTICADOS COM *PLASMODIUM SPP.* EM CRUZEIRO DO SUL, ACRE e declaro que recebi todo e o mais completo esclarecimento sobre a pesquisa e entendi todas as suas etapas e objetivos. Se eu não souber ler ou escrever, uma pessoa de minha confiança procederá a leitura deste documento para mim e depois escreverá nesta página o meu nome e a data do preenchimento. Caso deseje, poderei pessoalmente tomar conhecimento dos resultados, ao final desta pesquisa.

Desejo conhecer os resultados Não desejo conhecer os resultados

Autorizo a coleta dos dados clínicos, epidemiológicos e material biológico, bem como o depósito, armazenamento e uso de todo o material coletado para o desenvolvimento de investigações/pesquisas novas e futuras que tenham os objetivos relacionados aos temas ~~enzimopatias~~ e malária, desde que sejam submetidas à aprovação por um Comitê de Ética em Pesquisa.

Sim, autorizo com dispensa de novo consentimento a cada pesquisa.

Sim, autorizo com necessidade de novo consentimento a cada pesquisa.

Não autorizo.

E por estar devidamente informado e esclarecido sobre o conteúdo deste termo, livremente, sem qualquer pressão por parte dos pesquisadores, expressei meu consentimento para minha inclusão nesta pesquisa.

Assinatura da paciente

_____/_____/20____
Data



Impressão do polegar direito da paciente, caso esta não saiba escrever seu nome.

Testemunha 1 - RG _____

Testemunha 2 - RG _____

Nome/carimbo do pesquisador que entrevistou

Assinatura do pesquisador que entrevistou

APÊNDICE C



Universidade Federal do Acre
Campus Floresta - Centro Multidisciplinar
Laboratório de Doenças Infecciosas da Amazônia Ocidental

QUESTIONÁRIO

PROJETO DE PÊSQUISA

PREVALÊNCIA DE MUTAÇÕES E NÍVEIS DE ATIVIDADE DA ENZIMA GLICOSE-6-FOSFATO DESIDROGENASE EM
PACIENTES DIAGNOSTICADOS COM *PLASMODIUM SPP.* EM CRUZEIRO DO SUL, ACRE

SUB-PROJETO

DEFICIÊNCIA DA GLICOSE-6-FOSFATO DESIDROGENASE EM UMA POPULAÇÃO DA AMAZÔNIA EXTREMO OCIDENTAL

OBSERVAÇÃO: Este questionário contém 33 questões e sua aplicação terá duração média de 15 minutos.

Todas as informações fornecidas serão mantidas em SIGILO e em hipótese alguma seu nome será revelado.

IDENTIFICAÇÃO

Código: _____ Data da inclusão no projeto: ___/___/___

Nome: _____ Idade (anos): _____

Data de Nascimento: ___/___/___ Naturalidade: _____

Endereço: _____

Bairro: _____ Cidade: _____

Nome da mãe: _____

Profissão: _____

Telefone: _____

Observações pertinentes: _____

Nome/carimbo e Assinatura do pesquisador responsável pela aplicação do questionário:



QUESTIONÁRIO

PROJETO DE PÉQUISA

DEFICIÊNCIA DA GLICOSE-6-FOSFATO DESIDROGENASE EM UMA POPULAÇÃO DA AMAZÔNIA EXTREMO OCIDENTAL

1. INDICADORES EPIDEMIOLÓGICOS, SÓCIO-ECONÔMICOS E CULTURAIS

1.1 Qual o seu estado civil?

[1] solteiro [2] casado [3] união estável [4] divorciado [5] viúvo

1.2 Qual o seu grau de instrução?

[1] sem escolaridade [4] ensino médio incompleto
[2] ensino fundamental incompleto [5] ensino médio completo
[3] ensino fundamental completo [6] ensino superior

1.3 Qual a sua raça/cor?

[1] branco [2] negro/preto [3] pardo [4] amarelo

1.4 Qual a sua ocupação?

[1] estudante [2] desempregado [3] assalariado [4] aposentado [5] outros

Outros: _____

1.5 Qual a renda mensal do seu núcleo familiar?

[1] Até 1 salário mínimo [2] De 1 a 3 salários mínimos [3] De 3 a 5 salários mínimos
[4] 5 ou mais salários mínimos [5] Não sabe / Não quer responder

2. HISTÓRIA CLÍNICA

2.1 Você já passou mal após tomar algum medicamento abaixo? [0] Não [1] Sim

Medicamentos oxidantes na deficiência da G6PD: primaquina, sulfacetamida, sulfametoxazol, sulfanilamida, sulfapiridina, nitrofurantoínas, fenazopiridina, fenilhidrazina, tiasulfona, ácido nalidíxico, acetanilida, azul de metileno, furazolidona, trinitrotolueno, azul de toluidina.

2.1.1 Quantas vezes? [1] uma [2] duas [3] três ou mais

2.2 Foi hospitalizado? [0] Não [1] Sim

2.2.1 Por qual motivo? _____

2.3 Nos últimos 15 dias utilizou algum medicamento? Se SIM, qual(is)? [0] Não [1] Sim



Universidade Federal do Acre
Campus Floresta - Centro Multidisciplinar
Laboratório de Doenças Infecciosas da Amazônia Ocidental

2.4 Já apresentou alguma das doenças ou sinais/sintomas abaixo?

[1] Anemia [2] Diabetes [3] Hipertensão [4] Malária [5] Hepatite
[6] Icterícia [7] Urina escura [8] Infecção bacteriana

2.5 Entra em contato frequente com naftalina? [0] Não [1] Sim

2.6 Já trabalhou com substâncias químicas? [0] Não [1] Sim

2.6.1 Onde? [1] Agricultura [2] Faxina [3] Laboratório
[4] Outros _____

2.7 Fez ou faz uso de drogas ilícitas? [0] Não [1] Sim

2.8 Fez ou faz uso de bebidas alcóolicas? [0] Não [1] Sim

2.9 Fuma? [0] Não [1] Sim

2.10 Grupo sanguíneo ABO / Fator Rh? _____ / _____

2.11 Realizou transfusão de sangue? [0] Não [1] Sim

2.11.1 Quando? _____

3. HISTÓRIA PARA MALÁRIA

3.1 Já teve malária alguma vez na vida? [0] Não [1] Sim

3.1.1 Quantas vezes?

[0] Exato: _____ Aproximado: [1] <5 [2] > 5 e <10 [3] >10 e <15 [4] >15

3.1.2 Já fez uso de primaquina? [0] Não [1] Sim

3.1.3 No último ano, você teve quantas malárias? _____

3.2 Tem cortinado em casa? [0] Não [1] Sim

3.2.1 É mosquito/cortinado impregnado? [0] Não [1] Sim

3.2.2 Qual a frequência de uso?

[0] Sempre

[1] Às vezes [motivo: _____]

3.3 Sua casa teve as paredes borrifadas? [0] Não [1] Sim

3.3.1 Quando?

[1] ≤ 30 dias [2] Neste trimestre [3] Neste semestre [4] No último ano [5] > 1 ano

3.4 Usa alguma proteção para não pegar malária? [0] Não [1] Sim

3.4.1 Qual? _____

3.5. Toma algum medicamento para não pegar malária?

3.5.1 Qual? _____