

Suhail El Khatib

Universidade do Oeste Paulista Faculdade de Medicina

Deficiência de G6PD-Doença Prevalente e Pouco Divulgada**RESUMO**

A Deficiência da Enzima Glicose-6-Fosfato Desidrogenase (G6PD) é um distúrbio ligado ao cromossomo X, com prevalência mundial entre 400 à 500 milhões de pessoas, de apresentação clínica múltipla, com esta enzima representando uma função essencial na cascata da hexose monofosfato e a produção de glutathione intraeritrocitária, fator protetivo contra agentes oxidantes. Sua etiologia genética está localizada no braço longo do cromossomo X na região 28, com maior magnitude em pacientes do sexo masculino, já sexo feminino, ausentes da patologia por não obterem a deficiência completa da enzima. Os eventos no qual avançam após a exposição aos oxidantes e a redução da glutathione são a formação de metahemoglobina, desnaturação da globina, seguidos pela formação dos corpúsculos de heinz na membrana eritrocitária, provocando o escape da hemoglobina e como evento principal, a hemólise, com destruição pelo sistema reticuloendotelial. O quadro clínico do paciente é variável, dependendo do grau de deficiência enzimática, a maioria deles são assintomáticos, sem anemia ou destruição celular, podendo haver um encurtamento da vida-útil da hemácia, no entanto, hemólise aguda pode ser desencadeada por medicações;comidas, principalmente fava, um tipo de feijão consumido no Oriente Médio e infecções, com a variante mediterrânea sendo mais comum em relação à variante A, explicados na introdução. Sua apresentação clássica é de um paciente após administração de primaquina, medicamento para malária, com destaque para a G6PD A, presente em indivíduos com descendência africana, sintomático com icterícia;palidez e colúria, associado à queda da hemoglobina, outras medicações contraindicadas são os antibióticos da classe das Fluoroquinolonas (ciprofloxacino;moxifloxacino e norfloxacino); azul de metileno;sulfonilurías, como a glipizida e a glibenclamida medicações para tratamento contra a diabetes mellitus tipo 2 e medicações anti-urêmicas, como a rasburicase. Testes diagnósticos podem ser qualitativos ou quantitativos, sendo eles de rastreio ou confirmatório, como o teste de antiglobulina direta;a atividade da enzima G6PD e redução de NADP; e a taxa de produção do NADPH de forma espectrofotométrica, sendo este último um teste confirmatório, com às indicações de: avaliação de icterícia ou anemia hemolítica sem explicação;indivíduos assintomáticos com alto risco para deficiência antes de administrar medicamentos, ou para membros da família de um indivíduo afetado. Esta revisão narrativa da literatura propõe oferecer um painel geral sobre a doença, assim como a epidemiologia e complicações,devido às suas restrições de dieta,-medicações e patologias que podem provocar hemólise, por tratar-se também de um país endêmico de malária e suas medicações também provocarem hemólise, é necessário promover a saúde e estimular à importância da doença para obtenção de melhores recursos para testagem.

Palavras-Chaves: Deficiência;G6PD;Definição e Hemólise**ABSTRACT**

The Glucose-6-Phosphate- Dehydrogenase (G6PD) Deficiency is a chromosome-X linked disorder, affecting about 400 to 500 million people worldwide, with several clinical presentations and this enzyme represents an important role in hexose monophosphate path and production of glutathione inside the red blood cell, as a protective agent against oxidant substances. Their genetic etiology is localized in the long arm of the X-chromosome in the region 28, with greater severity registered in males than females, as this sex don't have a complete deficiency of this enzyme. The sequence of events that follows after the oxidant agent contact and glutathione decrease are the methaemoglobin production;globin denaturation and the Heinz Corpuscles formation on red cell membrane, resulting in hemoglobin leaking and as main event, hemolysis with destruction in the reticuloendothelial system. Clinical manifestations are wide, depending on degree of enzyme deficiency, the majority are asymptomatic, without anemia or cell destruction, but, it may occur a life-shortening of half-life in red blood cell, however, acute hemolysis can be triggered by medications;foods, mainly fava, a type of bean consumed in Middle East, and infections, with this event occurring commonly in mediterranean variant than in A, described in Introduction. Their classical presentation is from a patient after primaquine intake, medication for malaria infection, with highlight for G6PD A variant, mainly present for african-descendant

individuals, symptomatic with jaundice; pallor and dark-urine, associated by hemoglobin fall, other contraindicated medications are antibiotics from Fluoroquinolone class (ciprofloxacin; moxifloxacin and norfloxacin); methylene blue; sulphonylurea like glipizide and glibenclamide, medications used for type-2 diabetes treatment and anti-uremic medication like rasburicase. Diagnostic tests can be qualitative or quantitative, for screening or confirmatory tests, like the direct antiglobulin; the G6PD activity rate and reduction of NADP; the production of NADPH in spectrophotometric method, in which this last test is a confirmatory way to diagnose the pathology, indications for the tests are: jaundice evaluation or hemolytic anemia without an specific cause; asymptomatic patients with high risk of deficiency before drugs administration or family members of an affected individual. This narrative review of literature proposes to offer a general panel about the pathology, as well about epidemiology and complications, because of their diet; medications and pathologies limitations that can cause hemolysis, additionally as Brazil is an endemic country for malaria and their medications also can cause hemolysis, it is important to do the health promotion and stimulate the disease importance to get better resources for testing.

Key-Words: Deficiency; G6PD; Definition and Hemolysis.

INTRODUÇÃO

A Deficiência da Enzima Glicose-6-Fosfato Desidrogenase (G6PD) é um distúrbio ligado ao cromossomo X, com prevalência mundial entre 400 à 500 milhões de pessoas, de apresentação clínica múltipla, com esta enzima intraeritrocitária representando uma função essencial na cascata da hexose monofosfato, a partir da oxidação da glicose-6-fosfato para 6-fosfogluco lactona e redução do fosfato de nicotinamida adenina dinucleotídeo (NADP) para NADPH, a glutatona é um elemento importante para proteção contra agentes oxidantes, principalmente o peróxido de hidrogênio e o ânion superóxido, além de substâncias exógenas, como medicamentos.

Em condições normais, a oxidação é evitada devido à reação química com a glutatona peroxidase e a glutatona reduzida, como resultado, a hemólise não acontece.

Sobre suas bases genéticas, a porção q28 foi sequenciada e é expressa em pacientes do sexo masculino com genes variante, já do sexo feminino heterozigotas apresentam ausência da patologia, devido à metade das suas células expressarem a enzima e outra metade, não conter, mães podem transmitir a patologia para filhos ou filhas, já o pai, transmite o gene para a filha, atenção especial para parentes de primeiro grau que podem estar carregando o gene causador da doença, principalmente mães; pai de filha afetada; filha de pais afetadas; filhos de mães afetadas e irmãos do paciente afetado, como os homens são homozigóticos, irão afetar todos às suas hemácias, conferindo maior gravidade.

Sua classificação é baseada no risco de hemólise e na magnitude da deficiência da enzima, graduadas de I à III, respectivamente: deficiência severa; deficiência severa e hemólise associada à drogas, substâncias químicas ou infecções e deficiência moderada, juntamente com hemólise geralmente provocada por infecções; drogas ou substâncias químicas.

De acordo com sua fisiopatologia e características clínicas, a hemólise é dependente da variante da G6PD, com a enzima obtendo seu decaimento conforme o envelhecimento da hemácia, e suas variantes, como a G6PD A, que contém a meia-vida de 13 dias, G6PD mediterrâneo, de natureza instável, com 27 horas.

Estes dados relacionam-se com a gravidade da hemólise, sendo que, a forma A é caracterizada por hemólise leve e restrita à hemácias senis, com frequências semelhantes na África Ocidental e Central mas na variante mediterrânea, característica no continente Europeu e no Oriente Médio, todas as células são deficientes, provocando assim, um quadro hemolítico mais intenso

A variante A contém mutações em seus nucleotídeos, com suas principais mudanças nas regiões 376, com a troca da base nitrogenada Adenina para Guanina, além da alteração em 202, de Guanina para Adenina, a forma B, normal ou na sua forma selvagem e a variante mediterrânea, consiste em uma alteração da base nitrogenada Citosina para Timina.

Os eventos no qual avançam após a exposição aos oxidantes e a redução da glutatona são a formação de metahemoglobina, desnaturação da globina, seguidos pela formação dos corpúsculos de heinz na membrana eritrocitária, provocando o escape da hemoglobina e como evento principal, a hemólise, com destruição pelo sistema reticuloendotelial.

O quadro clínico do paciente é variável, dependendo do grau de deficiência enzimática, a maioria deles são assintomáticos, sem anemia ou destruição celular, podendo haver um encurtamento da vida-útil da hemá-

cia, no entanto, hemólise aguda pode ser desencadeada por medicações;comidas, principalmente fava, um tipo de feijão consumido no Oriente Médio e infecções, com a variante mediterrânea sendo mais comum em relação à variante A.

Sua apresentação clássica é de um paciente após administração de primaquina, medicamento para malária, com destaque para a G6PD A, presente em indivíduos com descendência africana, sintomático com icterícia;palidez e colúria, associado à queda da hemoglobina, outras medicações contraindicadas são os antibióticos da classe das Fluoroquinolonas (ciprofloxacino;moxifloxacino e norfloxacino); azul de metileno;sulfonilurêias, como a glipizida e a glibenclamida medicações para tratamento contra a diabetes mellitus tipo 2 e medicações anti-urêmicas, como a rasburicase.

Comidas como Fava são o motivo mais comum de hemólise, com as 2 principais beta-glicosidases, vicina e convicina dentro dela, a hidrólise resultante da digestão resulta em divicina e isouramil, no qual gera radicais livres e peróxido de hidrogênio, compostos oxidativos que reduzem a quantidade de glutathione, provocando hemólise, os sintomas da hemólise provocada ocorrem entre 5-24 horas com cefaleia;náuseas;dores nas costas;febre;hemoglobinúria e icterícia.

Infecções como pneumonia;cetoacidose diabética e hepatites virais também podem provocar hemólise, com mecanismos não totalmente conhecidos, possivelmente devido à produção de radicais livres e compostos oxidativos.

O Diagnóstico é indicado para avaliação de icterícia ou anemia hemolítica sem explicação;indivíduos assintomáticos com alto risco para deficiência anterior à administração de medicamentos, ou para membros da família de um indivíduo afetado, um teste importante, mas não específico, é o de antiglobulina direto, também chamado de Coombs, outros testes de rastreio rápidos são os de acesso qualitativo a enzima, analisando sua função normal e redução do NADP.

A avaliação da atividade da G6PD sobre o NADPH é realizada a partir do monitoramento de um ponto fluorescente sob luz ultravioleta, sendo este um teste semiquantitativo, se negativo pela primeira vez, realizar após 3 meses devido à possibilidade de um episódio hemolítico reduzir a enzima e se negativo pela segunda vez, considerar outras etiologias hemolíticas.

O teste confirmatório pode ser utilizado como teste inicial a depender da instituição, realizado a partir da adição de um composto que irá provocar a hemólise das hemácias, associado à um substrato (glicose-6-fosfato) e o NADP, este teste analisa a taxa de formação do NADPH, forma oxidada do NADP, de forma espectrofotométrica, com valores variando de: 5.5 à 8.8 unidades por grama de hemoglobina à 25°C e 8 à 13.5 unidades por grama de hemoglobina à 37°C, importante salientar que a enzima contém uma maior atividade em recém-nascidos, representando hemácias jovens com reticulocitose.

Diagnósticos diferenciais que devem ser feitos são com hemoglobinopatias como talassemia;doença falciforme;esferocitose hereditária e doença hemolítica do recém nascido.

Esta revisão narrativa da literatura propõe oferecer um painel geral sobre a doença, assim como a epidemiologia e complicações, o Brasil é um país miscigenado e é necessária sua conscientização, devido às suas restrições de dieta,medicações e patologias que podem provocar hemólise, por tratar-se também de um país endêmico de malária e suas medicações também provocarem hemólise, é necessário promover a saúde e estimular à importância da doença para obtenção de melhores recursos para testagem.

METODOLOGIA

Trata-se de uma revisão narrativa da literatura a partir de bases de dados que incluem: *Pubmed*; *Lancet*; *The New England Journal Of Medicine* e *UpToDate* com os seguintes descritores: GLUCOSE-6-PHOSPHATE-DEHYDROGENASE DEFICIENCY AND DEFINITION AND MANAGEMENT, com critérios de inclusão: artigos a partir de 2018 em inglês e/ou português com 5 anos da data de publicação; sem restrição de delineamento de estudo para visualização; com artigo denotando aspectos como definição;etiologia;fisiopatologia e manejo.

3

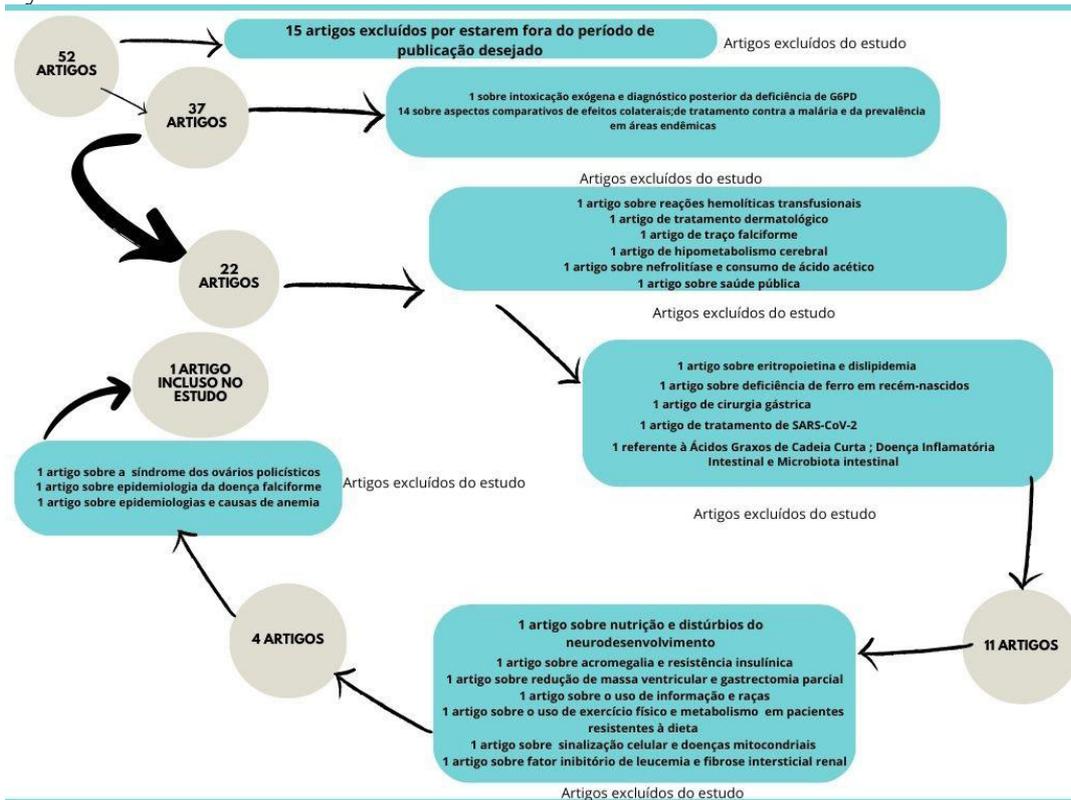
Crítérios de exclusão: artigos anteriores ao período; artigos de tema divergente ao proposto e títulos fora do tema proposto

RESULTADOS E DISCUSSÃO

A partir do levantamento nas bases de dados mencionadas, foram encontrados 3 artigos no *Pubmed*; 33 artigos na Revista *The Lancet* e 16 artigos na revista *The New England Journal Of Medicine*.

A quantidade de artigos selecionados e os excluídos da revisão narrativa estão dispostos no esquema

à seguir, sendo que no UpToDate, 3 principais artigos foram selecionados com base no título, os quais incluem: “Diagnosis and management of glucose-6-phosphate dehydrogenase (G6PD) deficiency”; “Gene test interpretation: *G6PD*” e “Genetics and pathophysiology of glucose-6-phosphate dehydrogenase (G6PD) deficiency”



O favismo, condição provocada pela ingestão de feijões de fava, previamente explicados, principalmente na forma crua, a epidemiologia é explicada principalmente onde há altos índices da deficiência e há o cultivo do alimento, no Sudeste Europeu e Oriente Médio. Em Gaza, com 1,9 milhões de habitantes, 223 crianças foram admitidas em um período de 6 anos, com incidência anual de 1 caso por 50,000 habitantes, denotando assim, somente uma porção de casos que são clinicamente significativos, mas também não são contados os casos leves, importantes para desenvolvimento de medidas preventivas e terapêuticas. O quadro clínico clássico é de um paciente do sexo masculino, de 2-10 anos de idade com palidez; dor abdominal; febre e icterícia, com sinal de esplenomegalia, geralmente, sem metahemoglobinemia, o manejo leve baseia-se em hidratação e tratamento sintomático, já na forma severa, pode ser necessária a transfusão sanguínea com níveis de hemoglobina abaixo de 9g/dL com hemoglobinúria persistente ou níveis de hemoglobina igual a 7g/dL.

Em relação ao tópico de resistência à malária, as hemoglobinopatias como a doença falciforme, a talassemia e a deficiência G6PD parecem obter efeito protetivo contra o *Plasmodium falciparum*, no entanto, indivíduos devem ser testados antes da administração das medicações, afim de evitar a anemia hemolítica.

CONCLUSÃO

A partir das informações apresentadas, descobriu-se uma deficiência de informações sobre a explicação da patologia, somente obtendo informações na plataforma UpToDate e 1 artigo na *The New England Journal Of Medicine*. Em 94 indivíduos originários da Amazônia, com G6PD A, heterozigotos e/ou homozigotos, tratados com primaquina, 59% obtiveram anemia severa, 48% com hemoglobinúria e 28% com Injúria Renal Aguda, 50% deles necessitaram de transfusão sanguínea; 4 encaminhados à Unidade de Terapia Intensiva e 1 óbito, ressaltando assim, a necessidade de testagem em populações vulneráveis e/ou com histórico familiar

O manejo da icterícia neonatal leve pela deficiência de G6PD geralmente não requer tratamento, intermediário pode exigir fototerapia e graves, com transfusão sanguínea, sobre a hemólise aguda, o agente causador deve ser removido, além de promover a hidratação e se necessário, oferecer transfusão sanguínea, na hemólise crônica, suplementação com ácido fólico pode ser necessária

Importante salientar que o médico contém a importante função de explicar; aconselhar e preparar a família do paciente que foi recém-diagnosticado com a deficiência, seja ao nascimento, ou após um episódio



hemolítico devido às medicações; alimentos contraindicados ou infecções, para assim, oferecer melhor qualidade de vida, evitando às medicações ou caso necessário, administrar as medicações com vigilância intensa na Unidade de Terapia Intensiva se o benefício for maior que o malefício, estudos são necessários para oferecer a prevalência brasileira sobre a patologia e permitir maior acessibilidade de diagnóstico no território.

AGRADECIMENTOS E CONFLITOS DE INTERESSE

O autor declara não haver conflitos de interesse e agradeço a Deus, provedor de todo o conhecimento e sabedoria para a realização deste trabalho, aos meus pais pela motivação e aconselhamentos desde o começo do curso e ao meu avô que permitiu-me crescer intelectual e psicologicamente.

REFERÊNCIAS

-Luzzatto L, Arese P. Favism and Glucose-6-Phosphate Dehydrogenase Deficiency. *N Engl J Med*. 2018 Jan;378(1):60-71. DOI: 10.1056/nejmra1708111.

-Glader B. Diagnosis and management of glucose-6-phosphate dehydrogenase (G6PD) deficiency. *UpToDate*. 2023 Dec 25 [cited 2023 Dec 25].

-Glader B. Genetics and pathophysiology of glucose-6-phosphate dehydrogenase (G6PD) deficiency. *UpToDate*. 2023 Dec 25 [cited 2023 Dec 25]

-Glader B, Natalie L. Gene test interpretation: G6PD. *UpToDate*. 2023 Dec 25 [cited 2023 Dec 25]