

BMJ Best Practice

Deficiência de glicose-6-fosfato desidrogenase

A informação clínica correta e disponível exatamente onde é necessária



Tabela de Conteúdos

| | |
|--|-----------|
| Resumo | 3 |
| Fundamentos | 4 |
| Definição | 4 |
| Epidemiologia | 4 |
| Etiologia | 4 |
| Fisiopatologia | 5 |
| Classificação | 7 |
| Prevenção | 9 |
| Rastreamento | 9 |
| Prevenção secundária | 9 |
| Diagnóstico | 10 |
| Caso clínico | 10 |
| Abordagem passo a passo do diagnóstico | 10 |
| Fatores de risco | 12 |
| Anamnese e exame físico | 14 |
| Exames diagnóstico | 15 |
| Diagnóstico diferencial | 17 |
| Critérios de diagnóstico | 17 |
| Tratamento | 19 |
| Abordagem passo a passo do tratamento | 19 |
| Visão geral do tratamento | 20 |
| Opções de tratamento | 22 |
| Acompanhamento | 26 |
| Recomendações | 26 |
| Complicações | 26 |
| Prognóstico | 27 |
| Diretrizes | 28 |
| Diretrizes de tratamento | 28 |
| Recursos online | 29 |
| Referências | 30 |
| Imagens | 33 |
| Aviso legal | 35 |

Resumo

- ♦ Uma deficiência enzimática hereditária (ligada ao cromossomo X), comum em populações oriundas de partes do mundo em que a malária é ou foi comum, como África subsaariana, Ásia, região mediterrânea e Oriente Médio.
- ♦ A maioria dos pacientes é assintomática.
- ♦ As manifestações mais comuns são icterícia neonatal prolongada ou grave e anemia hemolítica associada a infecção ou após o consumo de favas ou certos medicamentos.
- ♦ O diagnóstico é feito a partir de exames de sangue, incluindo análise do esfregaço e o ensaio da enzima específica.
- ♦ Os pacientes devem ser aconselhados a evitar fatores precipitantes, especialmente medicamentos oxidantes e favas.

Definição

A deficiência de glicose-6-fosfato desidrogenase (G6PD) é uma afecção hereditária na qual os pacientes são excessivamente suscetíveis ao desenvolvimento da anemia hemolítica. As pessoas afetadas não têm a capacidade de tolerar o estresse oxidativo bioquímico, e a hemólise dos eritrócitos é a consequência clínica mais importante. Quase todos os pacientes são completamente assintomáticos. No entanto, infecções, medicamentos ou ingestão de favas podem precipitar a hemólise. Os neonatos podem ter hiperbilirrubinemia neonatal prolongada e/ou grave.

Epidemiologia

A deficiência de glicose-6-fosfato desidrogenase (G6PD) é causada por mutações no gene de G6PD ligado ao cromossomo X. É um dos estados de deficiência enzimática mais comuns em todo o mundo e um dos distúrbios hereditários mais frequentes.[2] [3] [4] [5] Mais de 400 milhões de pessoas são afetadas no mundo todo. A prevalência mais alta ocorre em pessoas de ascendência africana, mediterrânea e asiática. A prevalência em judeus curdos é de 50%-70%.[6] Nos EUA, a prevalência é de aproximadamente 10% entre os homens negros.[7] [6] Tal como acontece em todas as afecções ligadas ao sexo, a prevalência entre as mulheres é mais alta, mas elas geralmente são assintomáticas. Em comum com o estado de portador de muitos outros distúrbios hereditários dos eritrócitos (por exemplo, hemoglobinopatias), a deficiência de G6PD confere um grau de proteção contra a malária. A proteção estende-se predominantemente a homens hemizigotos deficientes e mulheres homozigotas deficientes, mas também foi relatado que se estende às mulheres heterozigotas deficientes.[8] [9]

Etiologia

O gene da glicose-6-fosfato desidrogenase (G6PD) está localizado na extremidade do braço longo do cromossomo X. Portanto, a deficiência é observada em homens hemizigotos (que têm uma mutação em seu único cromossomo X) e nas mulheres homozigotas (que têm uma mutação em cada um de seus cromossomos X; muito raramente observada na maioria das doenças ligadas ao cromossomo X, mas frequente em populações em que a deficiência de G6PD é comum [por exemplo, na África]).

A alta prevalência de mutações na G6PD pode ser explicada pelo benefício protetor que os alelos deficientes em G6PD conferem contra o parasita da malária *Plasmodium falciparum* (semelhante à observada na doença falciforme e nas talassemias). A natureza exata do mecanismo de proteção é incerta. As evidências que apoiam isso são derivadas de estudos populacionais que mostram que a distribuição global de alelos deficientes em G6PD é semelhante à distribuição mundial da malária.[4] Além disso, um estudo clínico mostrou que a presença de mutações específicas (por exemplo, no alelo da G6PD A) reduz o risco de malária grave por *Plasmodium falciparum* em 46% a 58%.[9] Estudos in vitro mostraram que, em mulheres heterozigotas, a parasitação dos eritrócitos normais por esse micro-organismo é 2 a 80 vezes maior que nas células deficientes em G6PD.[4]

As mulheres heterozigotas são mosaicos genéticos: metade de suas células é normal; a outra metade é completamente deficiente em G6PD. Elas em geral são apenas levemente sintomáticas, mas às vezes ocorre hemólise aguda grave. As mutações no gene causam substituições de aminoácidos (ou, raramente, pequenas deleções) que alteram a estrutura tridimensional da enzima e causam a atividade enzimática reduzida. Aproximadamente 160 mutações foram identificadas, muito menos que o número de variantes bioquímicas previamente descritas. Muitas dessas variantes parecem ter surgido independentemente em

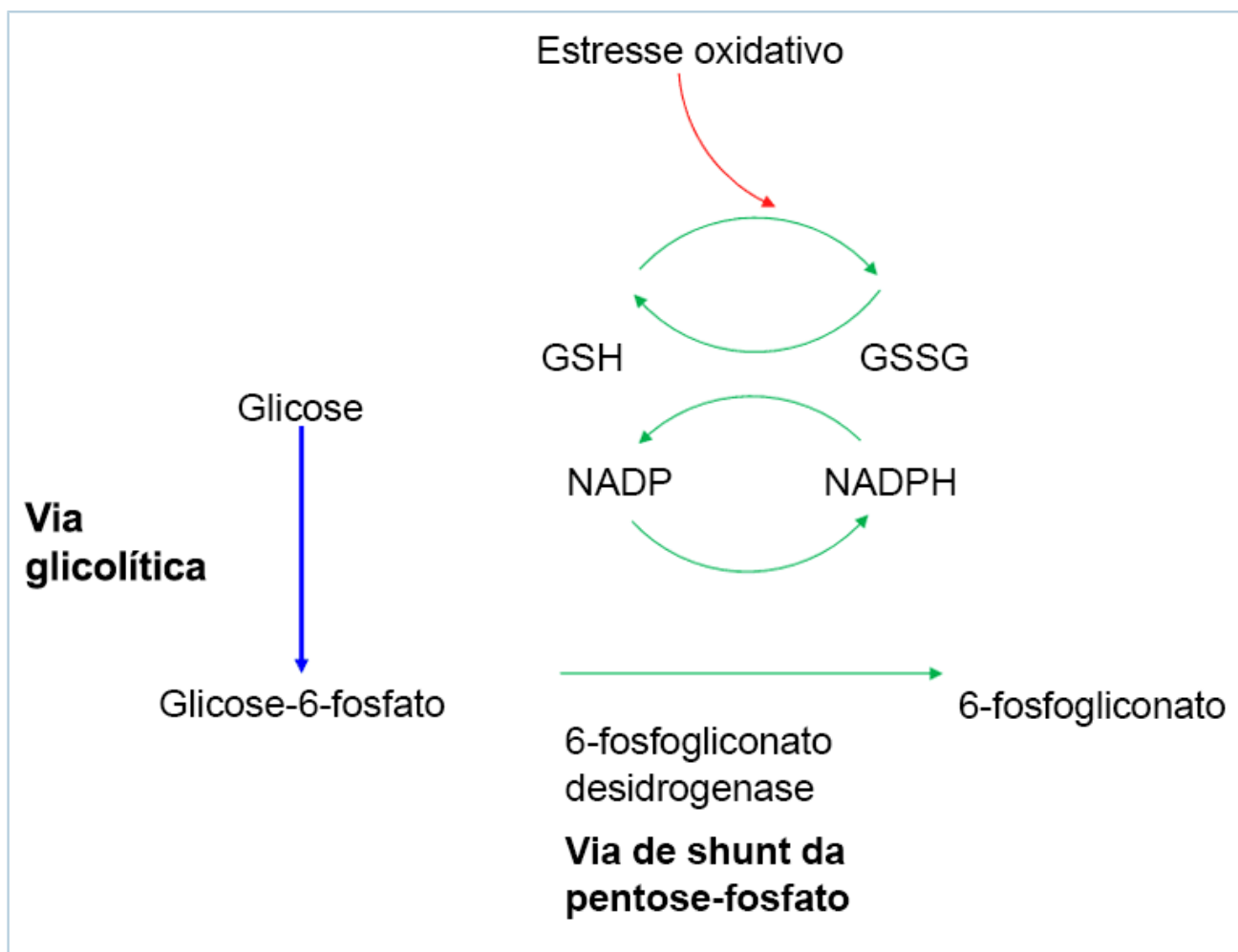
diferentes partes do mundo; agora, sabe-se que são idênticas ao nível molecular.[10] As relações de função da estrutura foram definidas com a correlação clínica. Portanto, as mutações subjacentes às variantes da classe I resultam em enzimas muito mais instáveis e são associadas a uma atividade acentuadamente reduzida, enquanto as mutações que causam as variantes da classe III e IV são associadas a uma conservação maior da atividade enzimática.[3] [11]

As variantes genéticas específicas mais comuns incluem:

- G6PD mediterrânea: uma variante de classe II que afeta as pessoas de países europeus e árabes próximos ao Mediterrâneo (ou seus descendentes)
- G6PD A-: uma variante de classe III que afeta as pessoas da África Subsaariana (ou seus descendentes)
- G6PD Mahidol (classe III) e Union (II): comumente afetam populações asiáticas.

Fisiopatologia

A glicose-6-fosfato desidrogenase (G6PD) é necessária para todas as células, a fim de protegê-las dos danos por oxidação. Ela catalisa a primeira etapa na via de pentose-fosfato, na qual a glicose-6-fosfato é oxidada para 6-fosfogliconato. Essa reação está ligada à redução de nicotinamida-adenina fosfato (NADP) a nicotinamida-adenina dinucleotídeo fosfato (NADPH), que é usado para gerar a glutatona reduzida.



Função da glicose-6-fosfato desidrogenase na via de pentose-fosfato, resultando na geração de nicotinamida-adenina dinucleotídeo fosfato (NADPH) e glutatona reduzida (GSH), produtos necessários para proteger o eritrócito do estresse oxidativo

Adaptado de Haematology at a Glance, Mehta AB and Hoffbrand AV, 3rd Edition Wiley Blackwell 2007; usado com permissão

Para o eritrócito, essa é a única fonte de proteção contra o dano oxidativo. Os eritrócitos são constantemente desafiados por oxidantes, sob a forma de radicais livres gerados pela conversão de oxiemoglobina em desoxiemoglobina e pelos peróxidos gerados por granulócitos realizando a fagocitose. Os eritrócitos normais podem aumentar a geração de NADPH em resposta ao estresse oxidativo; essa capacidade é comprometida nos pacientes com deficiência de G6PD. A falha em suportar o estresse oxidativo danifica os grupos sulfidríla na hemoglobina e na membrana dos eritrócitos e provoca a hemólise. As células de outros tecidos e órgãos têm vias alternativas para a geração de NADPH e, portanto, conseguem suportar esse estresse oxidativo. Por outro lado, os eritrócitos são metabolicamente muito simples; eles não têm núcleo e mitocôndrias, não podem realizar a síntese de proteínas e metabolizam a glicose exclusivamente para a produção de adenosina trifosfato (ATP). A atividade de todas as enzimas dos eritrócitos, incluindo a G6PD, é maior nos eritrócitos jovens (reticulócitos) e declina progressivamente à medida que as células envelhecem.

Após um episódio hemolítico, a taxa de produção de eritrócitos é acelerada e a proporção elevada de eritrócitos jovens com níveis mais altos de G6PD limita a lise adicional dos eritrócitos. Portanto, os episódios hemolíticos são geralmente autolimitados em pessoas com variantes (classe III) moderadamente deficientes (por exemplo, G6PD A-), mas podem resultar em anemia mais grave e progressiva em pacientes com variantes (classe II) gravemente deficientes.

A falta completa da enzima é incompatível com a vida. Raramente, os pacientes do sexo masculino com as variantes de classe I têm atividade profundamente baixa da G6PD, de forma que os eritrócitos são constantemente submetidos à lise (anemia hemolítica não esferocítica crônica). Quase todas as pessoas com deficiência, no entanto, têm uma das variantes enzimáticas polimórficas (por exemplo, G6PD mediterrânea, classe II, ou G6PD A-, classe III) que conferem atividade residual suficiente para manter a pessoa em um estado assintomático na ausência de estresse. No entanto, quando provocadas pelo estresse oxidativo (por exemplo, ingestão de certos medicamentos, exposição a certos produtos químicos ou glicosídeos nas favas e infecção), ocorre a lise dos eritrócitos.

Sabe-se que alguns medicamentos representam um desafio oxidativo aos eritrócitos e induzem a anemia hemolítica em pacientes com deficiência de G6PD. Para alguns medicamentos (por exemplo, dapsona, primaquina, sulfonamidas), a associação é muito clara e consistente, e a hemólise será observada em quase todos os pacientes, independentemente da atividade enzimática residual.^{[2] [11] [12] [13]} Para outros (por exemplo, aspirina), a associação clínica é menos consistente e reflete uma interação de fatores hereditários (por exemplo, atividade enzimática residual, farmacocinética) e adquiridos (por exemplo, dose, absorção e metabolismo do medicamento, infecção coexistente).^{[2] [11]} Destacou-se a importância da hemólise induzida por primaquina na América Latina.^[14] Uma revisão enfatizou que muitos compostos podem ter sido erroneamente citados como causadores de hemólise porque foram administrados em indivíduos que estavam sofrendo de hemólise relacionada a infecção.^[15] Essa revisão destacou o potencial hemolítico de apenas 7 medicamentos atualmente utilizados: dapsona, azul de metileno, nitrofurantoína, fenazopiridina, primaquina, rasburicase e azul de toluidina.

| | Definite association | Possible association |
|---------------------|--|---|
| Antimalarials | Pamaquine* Primaquine | Chloroquine |
| Antimicrobials | Dapsone Furazolidone* Niridazole* Nitrofurantoin Quinolones Sulphonamides (including trimethoprim/sulphamethoxazole) | |
| Antihyperglycaemics | Glibenclamide* | |
| Analgesics | | Aspirin Phenazopyridine |
| Chemotherapy | | Doxorubicin Flutamide |
| Other agents | Acetanilide Dimercaprol Fava beans Henna Menadione, water-soluble vitamin K derivatives Methylene blue Naphthalene Rasburicase Toluidine blue | Acetylphenylhydrazine Aminopyrine Aminosalicylic acid Probenecid Sulphasalazine |

*Not available in the U.S.

Medicamentos e agentes conhecidos por causarem a hemólise em pessoas com deficiência de glicose-6-fosfato desidrogenase (G6PD)

Criado pelo Professor Atul B. Mehta

Durante o período neonatal, a hiperbilirrubinemia (icterícia fisiológica) é frequentemente exagerada em pacientes com deficiência de G6PD por causa da maior renovação de heme decorrente da lise dos eritrócitos e do comprometimento na capacidade de conjugar e depurar a bilirrubina. Esse quadro clínico é mais comum nas variantes mais graves de G6PD, e a hiperbilirrubinemia é mais grave quando a pessoa também tem uma deficiência hereditária das enzimas necessárias para conjugar a bilirrubina.[16] [17] [18] [19] [20]

Acredita-se que as anormalidades no metabolismo da bilirrubina em pacientes com deficiência de G6PD contribuam para o aumento da prevalência de colelitíase nesses pacientes.[11] [21] [22]

Classificação

Grupo de trabalho da Organização Mundial da Saúde (OMS) para a deficiência de glicose-6-fosfato desidrogenase (G6PD)[1]

A atividade deficiente da enzima geralmente resulta de mutações estruturais que reduzem a estabilidade da enzima. Mais de 400 enzimas variantes foram caracterizadas de acordo com as propriedades físico-

químicas e bioquímicas. Essas variantes foram classificadas em 5 grupos com base na atividade enzimática e nas manifestações clínicas:

- Classe I: gravemente deficiente, associada a anemia hemolítica não esferocítica crônica
- Classe II: gravemente deficiente (1%-10% de atividade residual), associada a anemia hemolítica aguda
- Classe III: moderadamente deficiente (10%-60% de atividade residual)
- Classe IV: atividade normal (60%-150%)
- Classe V: aumento da atividade (>150%).

Rastreamento

O rastreamento na população em geral é impraticável em países de baixo risco. A Organização Mundial da Saúde recomenda o rastreamento em países em que a prevalência é >3% a 5% nos homens. O rastreamento em grupos étnicos de risco elevado como os judeus curdos, em que a prevalência da glicose-6-fosfato desidrogenase (G6PD) é de 50%-70%, pode valer a pena.^[6]

Prevenção secundária

Os pacientes devem evitar substâncias conhecidas por precipitar ataques (medicamentos oxidantes como dapsona, primaquina, sulfonamidas e aspirina; favas).

Em pacientes submetidos à esplenectomia, imunizações apropriadas contra organismos encapsulados (*Haemophilus influenzae*, *Streptococcus pneumoniae*) devem ser administradas o mais cedo possível.^[35]

Caso clínico

Caso clínico #1

Um homem de 23 anos de idade de origem iraniana consulta o médico da unidade básica de saúde por causa de um rash. Ele tem um rash intensamente pruriginoso nas nádegas e nas costas, que apareceu espontaneamente. Ele é encaminhado ao dermatologista, que diagnostica dermatite herpetiforme e prescreve dapsona. Dois dias depois, ele desenvolve náusea intensa e exaustão e queixa-se de que sua urina está escura. A esposa percebe que ele está icterício. Ele vai ao pronto-socorro, onde as investigações revelam anemia (hemoglobina 75 g/L [7.5 g/dL]) e bioquímica anormal (ureia sanguínea elevada, alteração da função hepática e hiperbilirrubinemia não conjugada). Uma consulta urgente à hematologia é obtida e é firmado um diagnóstico de anemia hemolítica induzida por medicamentos.

Caso clínico #2

Um homem grego de 18 anos de idade se apresenta ao pronto-socorro com náusea intensa, vômitos e diarreia. A mãe explica que ele estava em uma festa no almoço com os amigos e nenhum dos outros convidados adoeceu. O paciente ingeriu uma refeição de arroz, carne e feijão preparados na hora. Ele não teve doenças significativas no passado. O exame físico revela um jovem acentuadamente desidratado, clinicamente anêmico e icterício. As investigações mostram hemoglobina de 51 g/L (5.1 g/dL), contagem elevada de leucócitos com neutrofilia predominante, ureia e creatinina sanguíneas elevadas e alteração da função hepática. Não foi possível colher a urina. A fluidoterapia intravenosa é iniciada, seguida por uma transfusão de concentrado de eritrócitos; o paciente torna-se agudamente dispneico; no entanto, a radiografia torácica mostra características de edema pulmonar. Um nefrologista é consultado. A terapêutica diurética intravenosa é prescrita, um cateter urinário é inserido e 30 mL de urina são colhidos e, no exame, mostram urobilinogênio e teor de proteína elevados.

Outras apresentações

Os pacientes (geralmente meninos) apresentam aumento do risco de evoluir para icterícia neonatal. Isso geralmente se apresenta 2 a 3 dias após o nascimento como icterícia fisiológica exagerada com anemia mínima. No entanto, em alguns casos, a icterícia e a anemia são graves e o tratamento com exsanguineotransfusão e fototerapia pode ser necessário. A anemia hemolítica também pode ocorrer (tipicamente também em homens) no cenário da fase de recuperação de uma infecção aguda (bacteriana ou viral; tipicamente pneumonia ou febre tifoide). Alguns pacientes (exclusivamente homens) com variantes da deficiência enzimática grave têm icterícia neonatal grave e anemia hemolítica crônica com esplenomegalia. As mulheres são geralmente assintomáticas, mas podem desenvolver icterícia leve induzida por medicamentos.

Abordagem passo a passo do diagnóstico

História

Quase todas as pessoas afetadas são assintomáticas durante grande parte da sua vida. Alguns pacientes com variantes de classe I terão sintomas de longa duração: eles podem ter uma história

familiar (com uma linhagem ligada ao cromossomo X característica), tipicamente descrevem icterícia neonatal e, geralmente, informam uma história de falta de energia e fadiga crônica, palidez e icterícia, além de frequentemente terem recebido transfusão sanguínea na infância. Eles podem ter exacerbações dos seus sintomas durante uma infecção, susceptibilidade elevada à infecção (às vezes até sangramento, devido à disfunção plaquetária) e catarata prematura. Eles podem ter dor abdominal e outros sintomas de cálculos biliares e doença calculosa da vesícula biliar, como consequência da anemia hemolítica crônica.

Deve-se coletar uma história detalhada, incluindo a dieta e os medicamentos, sobretudo se a apresentação for aguda. Normalmente, há uma história de evento precipitante ao longo dos últimos 1 a 2 dias: por exemplo, a ingestão de um medicamento ou alimento oxidativo implicado (por exemplo, favas).

| | Definite association | Possible association |
|---------------------|--|---|
| Antimalarials | Pamaquine* Primaquine | Chloroquine |
| Antimicrobials | Dapsone Furazolidone* Niridazole* Nitrofurantoin Quinolones Sulphonamides (including trimethoprim/sulphamethoxazole) | |
| Antihyperglycaemics | Glibenclamide* | |
| Analgesics | | Aspirin Phenazopyridine |
| Chemotherapy | | Doxorubicin Flutamide |
| Other agents | Acetanilide Dimercaprol Fava beans Henna Menadione, water-soluble vitamin K derivatives Methylene blue Naphthalene Rasburicase Toluidine blue | Acetylphenylhydrazine Aminopyrine Aminosalicylic acid Probenecid Sulphasalazine |

*Not available in the U.S.

*Medicamentos e agentes conhecidos por causarem a hemólise em
pessoas com deficiência de glicose-6-fosfato desidrogenase (G6PD)*

Criado pelo Professor Atul B. Mehta

A infecção intercorrente significativa também é um fator precipitante.

O favismo (após a exposição às favas) e a hemólise induzida por medicamentos são geralmente intravasculares e extravasculares. A hemólise intravascular é geralmente associada a sintomas clínicos acentuados, como vômitos graves, cefaleia, prostração, dorsalgia e urina escura. A hemólise extravascular causa sintomas menos dramáticos (por exemplo, cansaço, icterícia e indiferença) e pode estar associada à esplenomegalia, embora na prática ela possa levar alguns dias para evoluir e seja observada apenas em pessoas com variantes de classe I.

Exame físico

Palidez e icterícia são os sinais principais. A taquicardia e os sinais de circulação hiperdinâmica estão frequentemente presentes na anemia moderada a grave. Pode até haver uma alteração do nível de consciência. A esplenomegalia geralmente não é detectada, mas pode estar presente em pacientes com hemólise extravascular crônica.

Exames laboratoriais

Os exames iniciais a serem realizados são hemograma completo e contagem de reticulócitos, com análise do esfregaço do sangue periférico, perfil metabólico completo (CMP) e urinálise.

- Hemograma completo e reticulócitos: mostra anemia (hemoglobina 40 a 100 g/L [4 a 10 g/dL], dependendo da gravidade) com aumento da concentração média de hemoglobina corpuscular (CHCM). Em geral, a contagem de reticulócitos é marcadamente elevada até >0.10 ($>10\%$).
- Esfregaço de sangue periférico: mostra alterações características de anisocitose com células "mordidas". Os corpos de Heinz (fragmentos de hemoglobina desnaturada) são observados na hemólise aguda. Os esferócitos não são uma característica proeminente nessa afecção.
- CMP: os testes da função hepática mostram bilirrubina não conjugada elevada e lactato desidrogenase muito elevada em consequência da destruição dos eritrócitos e da liberação de hemoglobina. Os níveis de transaminases estão elevados e a função renal pode estar anormal devido à desidratação. A hemoglobinúria decorrente da hemólise intravascular também pode causar insuficiência renal aguda. A haptoglobina pode ser solicitada e está baixa por causa da hemólise intravascular.
- Urinálise: mostra hemoglobinúria se houver presença de hemólise intravascular. O teste de fita reagente detecta urobilinogênio e proteína.

Exames por imagem

A ultrassonografia abdominal pode ser útil para avaliar a presença de esplenomegalia. Os cálculos biliares podem estar presentes em pacientes com hemólise crônica.

Exames específicos para a deficiência de G6PD

O teste de rastreamento para a deficiência de G6PD usa um teste do ponto fluorescente que detecta a produção deficiente de NADPH (nicotinamida-adenina dinucleotídeo fosfato, que é fluorescente) a partir da NADP (nicotinamida-adenina fosfato). Isso deve ser acompanhado pelo ensaio quantitativo definitivo da atividade da G6PD por espectrofotometria. As variantes da G6PD podem ser determinadas utilizando a reação em cadeia da polimerase.[\[26\]](#) [\[27\]](#) [\[28\]](#)

Os heterozigotos geralmente têm um nível intermediário de atividade enzimática e podem parecer estar na faixa normal. Os reticulócitos têm uma atividade mais alta que os eritrócitos maduros e, imediatamente após um episódio hemolítico, a reticulocitose pode elevar o nível de atividade medido para dentro da faixa normal.

Fatores de risco

Fortes

sexo masculino

- A deficiência de glicose-6-fosfato desidrogenase (G6PD) é uma afecção ligada ao cromossomo X e, portanto, os homens são afetados muito mais comumente e de forma mais grave que as mulheres.

neonato

- A icterícia neonatal é uma primeira apresentação comum.

origem étnica no Mediterrâneo, na África Subsaariana, no Oriente Médio ou no Sudeste Asiático

- Pessoas de comunidades em que a malária é ou foi comum apresentam aumento do risco.

história familiar

- Os parentes da mãe do sexo masculino serão afetados, a mãe pode ter sintomas mais leves, e os irmãos do sexo masculino podem ser afetados. No entanto, uma vez que muitos pacientes (e familiares) são assintomáticos, uma história familiar positiva pode não estar disponível. Isso não deve descartar a deficiência de G6PD como um possível diagnóstico.

exposição recente a medicamentos oxidativos

- Sabe-se que alguns medicamentos representam um desafio oxidativo aos eritrócitos e induzem a anemia hemolítica em pacientes com deficiência de G6PD.
- Para alguns medicamentos (por exemplo, dapsona, primaquina, sulfonamidas), a associação é muito clara e consistente e a hemólise será observada em quase todos os pacientes, independentemente da atividade enzimática residual.[2] [11] [12] [13] [23] Para outros (p. ex., aspirina), a associação clínica é menos consistente e reflete uma interação de fatores hereditários (por exemplo, atividade enzimática residual, farmacocinética) e adquiridos (por exemplo, dose, absorção e metabolismo do medicamento, infecção coexistente).[2] [11] A terapia tópica e os agentes cosméticos/domésticos (por exemplo, naftaleno [naftalina] e henna) também foram implicados.[11] [24]

| | Definite association | Possible association |
|---------------------|--|---|
| Antimalarials | Pamaquine* Primaquine | Chloroquine |
| Antimicrobials | Dapsone Furazolidone* Niridazole* Nitrofurantoin Quinolones Sulphonamides (including trimethoprim/sulphamethoxazole) | |
| Antihyperglycaemics | Glibenclamide* | |
| Analgesics | | Aspirin Phenazopyridine |
| Chemotherapy | | Doxorubicin Flutamide |
| Other agents | Acetanilide Dimercaprol Fava beans Henna Menadione, water-soluble vitamin K derivatives Methylene blue Naphthalene Rasburicase Toluidine blue | Acetylphenylhydrazine Aminopyrine Aminosalicylic acid Probenecid Sulphasalazine |

*Not available in the U.S.

Medicamentos e agentes conhecidos por causarem a hemólise em pessoas com deficiência de glicose-6-fosfato desidrogenase (G6PD)

Criado pelo Professor Atul B. Mehta

infecção

- A infecção provoca uma resposta inflamatória em que os neutrófilos são ativados e os oxidantes, incluindo o peróxido de hidrogênio, são produzidos. Isso causa um desafio oxidativo para os eritrócitos.
- As infecções bacterianas (por exemplo, pneumonia lobar, tifoide) e virais (por exemplo, hepatite) foram particularmente implicadas.

exposição recente a favas (favismo)

- A fava também é chamada de fava italiana.
- O favismo é normalmente observado em meninos com variantes de classe II. Ele também foi relatado em lactentes com deficiência de G6PD amamentados por mães que comeram favas.
- Os constituintes oxidativos tóxicos das favas são divicina, isouramil e convicina.[25]

Anamnese e exame físico

Principais fatores de diagnóstico

presença de fatores de risco (comum)

- Os fatores de risco importantes incluem sexo masculino; história familiar de deficiência de glicose-6-fosfato desidrogenase (G6PD); origem africana, mediterrânea ou asiática; exposição recente a medicamentos ou favas; e infecção recente.

icterícia (comum)

- Indica anemia hemolítica.

palidez (comum)

- Sugere anemia.

urina escura (comum)

- Sugere hemólise intravascular.

Outros fatores de diagnóstico

náuseas (comum)

- Associadas à hemólise.

catarata (incomum)

- Ocasionalmente observada em pacientes idosos com a variante de classe I.^{[11] [12] [29]}

esplenomegalia (incomum)

- Causada pela hemólise extravascular crônica em uma variante de classe I.

Exames diagnóstico

Primeiros exames a serem solicitados

| Exame | Resultado |
|---|---|
| Hemograma completo <ul style="list-style-type: none"> Primeiro teste a ser realizado. O hemograma completo mostra anemia (hemoglobina 40 a 100 g/L [4 a 10 g/dL], dependendo da gravidade), que é tipicamente normocrômica e normocítica/levemente macrocítica, com um aumento na concentração média de hemoglobina corpuscular (CHCM). | anemia e índice de eritrócitos normocrômicos |
| contagem de reticulócitos <ul style="list-style-type: none"> Indica resposta da medula à anemia. | porcentagem de reticulócitos normalmente elevada (grau de elevação proporcional ao grau de anemia) |
| urinálise <ul style="list-style-type: none"> O teste de fita reagente detecta urobilinogênio e proteína se a hemólise intravascular estiver presente. | hemoglobinúria |
| bilirrubina (indireta) não conjugada <ul style="list-style-type: none"> Catabolismo do heme aumentado. | elevado |

| Exame | Resultado |
|--|---|
| lactato desidrogenase (LDH) <ul style="list-style-type: none"> LDH elevada como consequência da destruição dos eritrócitos e da liberação de hemoglobina. | alta |
| haptoglobina <ul style="list-style-type: none"> Liga-se à hemoglobina livre; valores plasmáticos baixos sugerem hemólise intravascular. | baixa |
| esfregaço de sangue periférico <ul style="list-style-type: none"> A presença de vesículas ou células "mordidas" sugere o estresse oxidativo como causa da hemólise. Os corpos de Heinz (fragmentos de hemoglobina desnaturada) são observados na hemólise aguda. | anisocitose, formas anormais, células "mordidas" |

Exames a serem considerados

| Exame | Resultado |
|--|-----------------------------------|
| teste do ponto fluorescente da glicose-6-fosfato desidrogenase (G6PD) <ul style="list-style-type: none"> Detecta a produção deficiente de nicotinamida-adenina dinucleotídeo fosfato (NADPH) a partir da nicotinamida-adenina fosfato (NADP). Nesse teste, a NADPH é fluorescente e a sua ausência (devido à deficiência de G6PD) resulta na ausência de fluorescência. | negativo |
| espectrofotometria da G6PD <ul style="list-style-type: none"> Esse teste utiliza a análise espectrofotométrica quantitativa da produção de NADPH a partir da NADP para estimar a atividade enzimática. | atividade reduzida da G6PD |
| teste genético para variantes de G6PD <ul style="list-style-type: none"> As variantes de G6PD podem ser determinadas usando a reação em cadeia da polimerase. Os testes moleculares são o meio mais confiável para diagnosticar heterozigotos. Os heterozigotos geralmente têm um nível intermediário de atividade enzimática e podem parecer estar na faixa normal. Os reticulócitos têm uma atividade mais alta que os eritrócitos maduros e, imediatamente após um episódio hemolítico, a reticulocitose pode elevar o nível de atividade medido para dentro da faixa normal. | positiva |

Diagnóstico diferencial

| Doença | Sinais/sintomas de diferenciação | Exames de diferenciação |
|--|--|---|
| Doença falciforme | <ul style="list-style-type: none"> História de crises dolorosas intermitentes. Pode ter manifestações cutâneas/cardíacas/pulmonares/esqueléticas. | <ul style="list-style-type: none"> O esfregaço mostra a presença de eritrócitos nucleados, células falciformes e corpos de Howell-Jolly. A cromatografia líquida de alta eficiência (HPLC) mostra a presença de hemoglobina anormal da célula falciforme (Hb S). A eletroforese de hemoglobina mostra a presença de Hb S na doença falciforme. |
| Anemia hemolítica autoimune | <ul style="list-style-type: none"> História de fator precipitante (por exemplo, medicamento causal, infecção). Pode ser associada a doença do tecido conjuntivo, esplenomegalia. | <ul style="list-style-type: none"> O esfregaço mostra presença de esferócitos, eliptócitos e esquistócitos. O teste direto de antiglobulina é positivo. |
| Anemia hemolítica isoimune: por exemplo, incompatibilidade de ABO | <ul style="list-style-type: none"> Tipicamente, o grupo sanguíneo da mãe é O. Tipicamente, o grupo sanguíneo do lactente é A ou B. | <ul style="list-style-type: none"> O esfregaço mostra presença de esferócitos, eliptócitos e esquistócitos. O teste direto de antiglobulina é positivo. |
| Hemoglobina instável | <ul style="list-style-type: none"> Raro. Ausência de história de fator precipitante. | <ul style="list-style-type: none"> O esfregaço pode mostrar corpos de Heinz. Testes de rastreamento para a hemoglobina instável são positivos. Cromatografia líquida de alta eficiência (HPLC) e eletroforese de hemoglobina mostram hemoglobina anormal. |
| Metemoglobinemia | <ul style="list-style-type: none"> Raro. Pode ser precipitada por medicamentos oxidantes. | <ul style="list-style-type: none"> Ensaio e testes fluorescentes de glicose-6-fosfato desidrogenase (G6PD) normais. Metemoglobina redutase deficiente. |

Critérios de diagnóstico

Grupo de trabalho da Organização Mundial da Saúde (OMS) para a deficiência de glicose-6-fosfato desidrogenase (G6PD)[1]

A atividade deficiente da enzima geralmente resulta de mutações estruturais que reduzem a estabilidade da enzima. Mais de 400 enzimas variantes foram caracterizadas de acordo com as propriedades físico-químicas e bioquímicas. Essas variantes foram classificadas em 5 grupos com base na atividade enzimática e nas manifestações clínicas:

- Classe I: gravemente deficiente, associada a anemia hemolítica não esferocítica crônica
- Classe II: gravemente deficiente (1%-10% de atividade residual), associada a anemia hemolítica aguda
- Classe III: moderadamente deficiente (10%-60% de atividade residual)
- Classe IV: atividade normal (60%-150%)
- Classe V: aumento da atividade (>150%).

Abordagem passo a passo do tratamento

A maioria dos pacientes com deficiência de glicose-6-fosfato desidrogenase (G6PD) é assintomática e não é necessário nenhum tratamento. No entanto, aqueles que são deficientes devem ser aconselhados a evitar situações que resultem em um desafio oxidativo significativo: por exemplo, certos medicamentos e produtos químicos e alguns alimentos, como as favas.[30]

Para os pacientes sintomáticos, os 3 grandes grupos podem ser considerados e gerenciados conforme descrito abaixo.

Tratamento de eventos hemolíticos agudos

A hemólise aguda é geralmente autolimitada, pois os eritrócitos mais velhos são destruídos e substituídos por reticulócitos (que têm um nível mais alto de atividade enzimática residual). O evento precipitante deve ser identificado e documentado para que possa ser evitado no futuro. Os itens essenciais do tratamento são idênticos, qualquer que seja a causa da hemólise. Para esses pacientes, as estratégias de tratamento comuns podem envolver o seguinte.

- Avaliação do sistema circulatório: para aqueles que estão em um estado hiperdinâmico compensado e nos quais é improvável a continuação de hemólise, são obrigatórios a terapia de suporte com fluidos e o monitoramento rigoroso das contagens sanguíneas e da função renal. Se o paciente estiver em insuficiência cardíaca de alto débito ou tiver sintomas extremos e debilitantes, é recomendada a transfusão de concentrado de eritrócitos. O limiar absoluto de hemoglobina para a transfusão é diferente, dependendo da idade e das comorbidades.
- Cuidados de suporte, incluindo suplementação de ácido fólico: o ácido fólico é útil para pacientes que apresentam uma contagem alta de reticulócitos, pois os depósitos são rapidamente esgotados quando há aumento na produção de eritrócitos.
- A transfusão de concentrado de eritrócitos é restrita aos pacientes com anemia sintomática. O limiar absoluto de hemoglobina para a transfusão é diferente, dependendo da idade e das comorbidades. O sangue de doadores com deficiência de G6PD não deve ser usado em transfusões neonatais e certamente não deve ser usado em transfusões para neonatos com deficiência de G6PD.[31]
- A diálise pode ser necessária para dar suporte ao paciente até que a função renal seja reestabelecida. Como a lesão renal é aguda, a diálise provavelmente não será necessária em longo prazo.
- A eritropoetina pode potencialmente ajudar em pacientes com níveis inadequados de eritropoetina endógena, como os portadores de doença renal grave.

Tratamento de icterícia neonatal

A icterícia neonatal decorrente da deficiência de G6PD é tratada com fototerapia, da mesma maneira que a icterícia neonatal decorrente de outras causas. Os neonatos devem ser monitorados rigorosamente para identificar aqueles que podem desenvolver hiperbilirrubinemia grave e, raramente, kernicterus. Os lactentes amamentados e com <38 semanas de idade gestacional estão particularmente em risco.[32] Em face da hemólise aguda contínua ou de níveis de bilirrubina acentuadamente elevados, a exsanguineotransfusão deve ser considerada desde o início.

Diretrizes detalhadas enfatizam a necessidade de medir a bilirrubina sérica total ou transcutânea em todos os lactentes clinicamente ictericos, para interpretar os níveis de acordo com a idade em horas e instituir a fototerapia ou exsanguineotransfusão de acordo com os nomogramas.[32] [33] [34]

Tratamento da anemia hemolítica não esferocítica crônica decorrente da deficiência de G6PD

Alguns pacientes têm variantes hereditárias com uma atividade enzimática tão baixa que eles desenvolvem hemólise na ausência de eventos precipitantes exógenos. Nesses pacientes, o desafio oxidativo agravará a hemólise.

O manejo pode envolver cuidados de suporte, incluindo ácido fólico, eritropoetina e transfusão de concentrado de eritrócitos, quando considerado necessário. Além disso, a hemólise extravascular pode causar esplenomegalia e, ocasionalmente, esses pacientes podem se beneficiar com a esplenectomia. Geralmente, isso deve ser feito somente após 5 anos de idade e deve ser precedido pela imunização adequada contra espécies de pneumococos.[35]

A suplementação com ácido fólico em longo prazo é recomendada. A suplementação com vitamina E e selênio provavelmente não tem benefícios na redução da taxa de hemólise.

Visão geral do tratamento

Consulte um banco de dados local de produtos farmacêuticos para informações detalhadas sobre contra-indicações, interações medicamentosas e posologia. (ver [Aviso legal](#))

| Agudo (resumo) | | |
|--|------------|--|
| hemólise aguda | | |
| ■ anemia grave (hemoglobina <70 g/L [<7 g/dL]) sem comprometimento renal | 1a mais | cuidados de suporte + ácido fólico transfusão sanguínea |
| ■ anemia grave (hemoglobina <70 g/L [<7 g/dL]) com comprometimento renal | mais | transfusão sanguínea e suporte renal |
| neonatos com hiperbilirrubinemia indireta prolongada | | |
| ■ com hemólise contínua ou níveis de bilirrubina acentuadamente elevados | 1a mais | fototerapia exsanguineotransfusão |
| Em curso (resumo) | | |

| Em curso | | (resumo) |
|--|---------|------------------------------------|
| anemia hemolítica não esferocítica crônica | | |
| <ul style="list-style-type: none"> ■ anemia grave (hemoglobina <70 g/L [<7 g/dL]) sem esplenomegalia ■ anemia grave (hemoglobina <70 g/L [<7 g/dL]) com esplenomegalia | 1a | cuidados de suporte + ácido fólico |
| | mais | transfusão sanguínea |
| | adjunto | esplenectomia |

Opções de tratamento

Agudo

hemólise aguda

hemólise aguda

1a

cuidados de suporte + ácido fólico

Opções primárias

» **ácido fólico**: 5 mg por via oral uma vez ao dia por 14-21 dias

» Os pacientes afetados devem ser encorajados a manter uma boa ingestão de líquidos e ter uma dieta leve, pois as náuseas são comuns.

» Uma vez determinado o diagnóstico de anemia hemolítica, é necessária uma consulta à hematologia.

» O ácido fólico é necessário para promover a produção aumentada de eritrócitos.

mais

transfusão sanguínea

» Uma vez determinado o diagnóstico de anemia hemolítica, é necessária uma consulta à hematologia.

» A transfusão de concentrado de eritrócitos é recomendada em pacientes com anemia grave ou sintomática.

» O limiar absoluto de hemoglobina para a transfusão é diferente, dependendo da idade e das comorbidades. O sangue de doadores com deficiência de G6PD não deve ser usado em transfusões neonatais e certamente não deve ser usado em transfusões para neonatos com deficiência de G6PD.[31]

■ **anemia grave (hemoglobina <70 g/L [<7 g/dL]) sem comprometimento renal**

mais

transfusão sanguínea e suporte renal

Opções primárias

» **diálise**

OU

» **alfaepoetina**: consulte um especialista para obter orientação sobre a dose

» A eritropoetina pode potencialmente ajudar em pacientes com níveis inadequados de eritropoetina endógena, como os portadores de doença renal grave.

» Uma vez determinado o diagnóstico de anemia hemolítica, é necessária uma consulta à hematologia.

■ **anemia grave (hemoglobina <70 g/L [<7 g/dL]) com comprometimento renal**

Agudo

» A transfusão de concentrado de eritrócitos é recomendada em pacientes com anemia grave ou sintomática.

» O sangue de doadores com deficiência de G6PD não deve ser usado em transfusões neonatais e certamente não deve ser usado em transfusões para neonatos com deficiência de G6PD.[31]

» Em pacientes com insuficiência renal que estejam recebendo transfusões sanguíneas, podem ser necessárias medidas adicionais.

» A hemoglobinúria pode causar dano renal agudo.

» A diálise pode ser necessária para dar suporte ao paciente até que a função renal seja reestabelecida. Como a lesão renal é aguda, a diálise provavelmente não será necessária em longo prazo.

neonatos com hiperbilirrubinemia indireta prolongada

neonatos com hiperbilirrubinemia indireta prolongada

1a

fototerapia

» A icterícia neonatal deve ser tratada por pediatras familiarizados com as diretrizes apropriadas.

» A fototerapia usa a energia da luz para causar reações fotoquímicas que transformam a bilirrubina em isômeros que são menos lipofílicos e podem ser excretados com mais facilidade, gerando produtos de metabolização que não precisam de conjugação no fígado. Os comprimentos de onda mais efetivos são de 425 a 490 nm.[16]

» A fototerapia dupla é mais efetiva que a fototerapia simples ou de fibra óptica.[36]

» A fototerapia de fibra óptica é uma alternativa à fototerapia convencional nos neonatos a termo com icterícia fisiológica.[37]

■ com hemólise contínua ou níveis de bilirrubina acentuadamente elevados

mais

exsanguineotransfusão

» Em face da hemólise aguda contínua ou de níveis de bilirrubina acentuadamente elevados, a exsanguineotransfusão deve ser considerada desde o início.

» A icterícia neonatal deve ser tratada por pediatras familiarizados com as diretrizes apropriadas.

Agudo

» A fototerapia é continuada enquanto se espera para iniciar o procedimento, interrompida ao se realizar a transfusão e reiniciada assim que a exsanguineotransfusão terminar.

» A lógica é remover a bilirrubina não conjugada fazendo uma exsanguineotransfusão de volume duplo, o que deve permitir que a bilirrubina saia do tecido cerebral e assim diminua o risco de toxicidade neurológica.

» Não há evidências suficientes para dar suporte ou refutar o uso da exsanguineotransfusão de volume único, em vez da exsanguineotransfusão de volume duplo, nos neonatos ictericos.[38]

» Alguns especialistas recomendam o uso de albumina 5% antes da exsanguineotransfusão para tentar ligar a bilirrubina não conjugada (livre).

» As principais complicações potenciais do procedimento incluem distúrbios eletrolíticos, sangramento, infecção, arritmias cardíacas, trombose com embolização, enterocolite necrosante e doença do enxerto contra o hospedeiro.

Em curso

anemia hemolítica não esferocítica crônica

anemia hemolítica não esferocítica crônica

1a

cuidados de suporte + ácido fólico

Opções primárias

» **ácido fólico:** 5 mg por via oral uma vez ao dia

» Uma vez determinado o diagnóstico de anemia hemolítica, é necessária uma consulta à hematologia.

» A transfusão de concentrado de eritrócitos é restrita à anemia sintomática.

» O ácido fólico é necessário para promover a produção aumentada de eritrócitos.

■ **anemia grave (hemoglobina <70 g/L [<7 g/dL]) sem esplenomegalia**

mais

transfusão sanguínea

» Uma vez determinado o diagnóstico de anemia hemolítica, é necessária uma consulta à hematologia.

» A transfusão de concentrado de eritrócitos é restrita à anemia sintomática.

Em curso

- **anemia grave (hemoglobina <70 g/L [<7 g/dL]) com esplenomegalia**

adjunto

» O limiar absoluto de hemoglobina para a transfusão é diferente, dependendo da idade e das comorbidades. O sangue de doadores com deficiência de G6PD não deve ser usado em transfusões neonatais e certamente não deve ser usado em transfusões para neonatos com deficiência de G6PD.[31]

esplenectomia

» A esplenectomia pode ser considerada para os pacientes com hemólise extravascular significativa, esplenomegalia acentuada ou anemia grave persistente que interfira no crescimento, desenvolvimento ou atividade normal. Isso pode resultar em uma diminuição significativa da hemólise.

» A colecistectomia pode ser considerada simultaneamente, se os cálculos biliares estiverem presentes.

» Os pacientes que estão prestes a serem submetidos a esplenectomia devem receber imunização apropriada (contra pneumococos, meningococos e *Haemophilus influenzae*) e deve-se iniciar a profilaxia com antibióticos em longo prazo para proteção contra a infecção por organismos bacterianos encapsulados.[35]

Recomendações

Monitoramento

Os pacientes com hemólise devem ter seu hemograma completo monitorado periodicamente para avaliar evidências de resposta ao tratamento e recidiva.

Instruções ao paciente

A deficiência de glicose-6-fosfato desidrogenase (G6PD) é um dos distúrbios hereditários mais comuns no mundo. Ela não afeta a expectativa de vida. Quase todos os pacientes são assintomáticos durante toda a vida e essa afecção deve ser considerada benigna. A destruição dos eritrócitos, causando anemia e provocando fadiga e icterícia, ocorre quando as pessoas afetadas são submetidas a um desafio. Esse desafio pode ser um medicamento (por exemplo, um antibiótico sulfonamídico ou um medicamento antimalárico), uma infecção de qualquer natureza ou o consumo de favas. A afecção é decorrente da falta de uma enzima e o defeito genético subjacente é transportado no cromossomo X, fazendo com que os homens tenham maior probabilidade de serem afetados que as mulheres. Em comparação com os neonatos não afetados, as crianças afetadas do sexo masculino têm o dobro do risco de evoluir para icterícia no período neonatal. No momento do planejamento familiar ou da gestação, os cuidadores profissionais devem entender isso e aconselhar os pais, caso se saiba que a mãe é portadora do gene defeituoso.

Aconselhamento genético: esta afecção é ligada ao cromossomo X. Isso significa que metade dos descendentes do sexo masculino de uma mulher afetada terá a doença e metade das descendentes do sexo feminino será portadora, se a mãe for heterozigota; todos os filhos do sexo masculino de uma mãe homozigota serão afetados. Nenhum dos descendentes do sexo masculino de um homem afetado terá a afecção e todas as descendentes do sexo feminino serão portadoras. As mulheres são quase sempre assintomáticas durante toda a vida. Os membros da família devem ser testados, caso se observe que eles estão anêmicos.

[NORD: Glucose-6-phosphate dehydrogenase deficiency]

Complicações

| Complicações | Período de execução | Probabilidade |
|---|---------------------|---------------|
| kernicterus | curto prazo | baixa |
| Deposição de bilirrubina nos gânglios da base do neonato. Evitada com o monitoramento rigoroso dos níveis de bilirrubina e a instituição adequada de fototerapia/exsanguineotransfusão. | | |
| catarata | longo prazo | alta |
| Prevalência elevada de catarata em pacientes com variantes de classe I e com deficiência de glicose-6-fosfato desidrogenase (G6PD) de longa duração.[11] [29] | | |
| cálculos biliares | variável | baixa |

| Complicações | Período de execução | Probabilidade |
|---|---------------------|---------------|
| Nos raros pacientes com uma variante de classe I e hemólise crônica, os cálculos biliares podem ocorrer. | | |
| maior susceptibilidade à sepse | variável | baixa |
| Dados in vitro, observações em neonatos e em pacientes com trauma e estudos em animais mostram possível susceptibilidade elevada à infecção.[39] [40] Os pacientes com variantes de classe I têm a função dos neutrófilos comprometida.[11] | | |

Prognóstico

Quase todos os pacientes são assintomáticos e desenvolvem problemas apenas quando enfrentam um desafio hemolítico em resposta ao estresse oxidativo. O prognóstico para a recuperação completa é excelente.

Os pacientes podem se beneficiar ao receberem um folheto com informações sobre a afecção, especificando que eles devem evitar os gatilhos do estresse oxidativo, incluindo certos medicamentos (por exemplo, dapsona, primaquina, sulfonamidas e aspirina), e que podem desenvolver hemólise depois de comer favas e durante uma infecção.

Diretrizes de tratamento

Europa

Guidelines for malaria prevention in travellers from the UK

Publicado por: Public Health England

Última publicação em:
2017

América do Norte

Primaquine: report from CDC expert meeting on malaria chemoprophylaxis I

Publicado por: Centers for Disease Control and Prevention

Última publicação em:
2006

Recursos online

1. [NORD: Glucose-6-phosphate dehydrogenase deficiency](#) (*external link*)

Artigos principais

- Cappellini MD, Fiorelli G. Glucose-6-phosphate dehydrogenase deficiency. Lancet. 2008;371:64-74. [Resumo](#)
- Mason PJ, Bautista JM, Gilsanz F. G6PD deficiency: the genotype-phenotype association. Blood Rev. 2007;21:267-283. [Resumo](#)
- Youngster I, Arcavi L, Schechmaster R, et al. Medications and glucose-6-phosphate dehydrogenase deficiency: an evidence-based review. Drug Saf. 2010;33:713-726. [Resumo](#)
- Maisels MJ. Neonatal jaundice. Pediatr Rev. 2006;27:443-454. [Resumo](#)

Referências

1. WHO Working Group. Glucose-6-phosphate dehydrogenase deficiency. Bull World Health Organ. 1989;67:601-611. [Resumo](#)
2. Cappellini MD, Fiorelli G. Glucose-6-phosphate dehydrogenase deficiency. Lancet. 2008;371:64-74. [Resumo](#)
3. Mason PJ, Bautista JM, Gilsanz F. G6PD deficiency: the genotype-phenotype association. Blood Rev. 2007;21:267-283. [Resumo](#)
4. Luzzatto L. Glucose 6-phosphate dehydrogenase deficiency: from genotype to phenotype. Haematologica. 2006;9:1303-1306. [Texto completo](#) [Resumo](#)
5. Beutler E. Glucose-6-phosphate dehydrogenase deficiency: a historical perspective. Blood. 2008;111:16-24. [Texto completo](#) [Resumo](#)
6. Lim F, Vulliamy T, Abdalla SH. An Ashkenazi Jewish woman presenting with favism. J Clin Pathol. 2005;58:317-319. [Resumo](#)
7. Frank JE. Diagnosis and management of G6PD deficiency. Am Fam Physician. 2005;72:1277-1282. [Resumo](#)
8. Guindo A, Fairhurst RM, Doumbo OK, et al. X-linked G6PD deficiency protects hemizygous males but not heterozygous females against severe malaria. PLoS Med. 2007;4:e66. [Texto completo](#) [Resumo](#)
9. Ruwende C, Khoo SC, Snow RW, et al. Natural selection of hemi- and heterozygotes for G6PD deficiency in Africa by resistance to severe malaria. Nature. 1995;76:246-249. [Resumo](#)
10. Vulliamy TJ, Kaeda JS, Ait-Chafa D, et al. Clinical and haematological consequences of recurrent G6PD mutations and a single new mutation causing chronic nonspherocytic haemolytic anaemia. Br J Haematol. 1998;101:670-675. [Resumo](#)

11. Luzzatto L, Mehta AB, Vulliamy T. Glucose 6-phosphate dehydrogenase deficiency. In: Scriver CR, Beaudet AL, Sly WS, eds. The metabolic and molecular bases of inherited disease, 8th ed. New York, NY: McGraw Hill; 2001:4517-4553.
12. Beutler E. G6PD deficiency. Blood. 1994;84:3613-3636. [Texto completo](#) [Resumo](#)
13. Mehta AB. Glucose-6-phosphate dehydrogenase deficiency. Prescr J. 1995;34:178-182.
14. 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;13:70. [Texto completo](#) [Resumo](#)
15. Youngster I, Arcavi L, Schechmaster R, et al. Medications and glucose-6-phosphate dehydrogenase deficiency: an evidence-based review. Drug Saf. 2010;33:713-726. [Resumo](#)
16. Maisels MJ. Neonatal jaundice. Pediatr Rev. 2006;27:443-454. [Resumo](#)
17. Beutler E, Gelbart T, Miller W. Severe jaundice in a patient with a previously undescribed glucose-6-phosphate dehydrogenase (G6PD) mutation and Gilbert syndrome. Blood Cells Mol Dis. 2002;28:104-107. [Resumo](#)
18. Steiner LA, Gallagher PG. Erythrocyte disorders in the perinatal period. Semin Perinatol. 2007;31:254-261. [Resumo](#)
19. Kaplan M, Rubaltelli FF, Hammerman C, et al. Conjugated bilirubin in neonates with glucose-6-phosphate dehydrogenase deficiency. J Pediatr. 1996;128:695-697. [Resumo](#)
20. Kaplan M, Rembaum P, Levy-Lahad E, et al. Gilbert syndrome and glucose-6-phosphate dehydrogenase deficiency: a dose-dependent genetic interaction crucial to neonatal hyperbilirubinemia. Proc Natl Acad Sci USA. 1997;94:12128-12132. [Texto completo](#) [Resumo](#)
21. Matthay KK, Mentzer WC. Erythrocyte enzymopathies in the newborn. Clin Haematol. 1981;10:31-55. [Resumo](#)
22. Meloni T, Forteleoni G, Noja G, et al. Increased prevalence of glucose-6-phosphate dehydrogenase deficiency in patients with cholelithiasis. Acta Haematol. 1991;85:76-78. [Resumo](#)
23. Fanello CI, Karema C, Avellino P, et al. High risk of severe anaemia after chlorproguanil-dapsone +artesunate antimalarial treatment in patients with G6PD (A-) deficiency. PLoS One. 2008;3:e4031. [Texto completo](#) [Resumo](#)
24. Katar S, Devecioglu C, Ozbek MN, et al. Henna causes life-threatening hyperbilirubinaemia in glucose-6-phosphate dehydrogenase deficiency. Clin Exp Dermatol. 2007;32:235-236. [Resumo](#)
25. Arese P, De Flora A. Pathophysiology of hemolysis in glucose-6-phosphate dehydrogenase deficiency. Semin Hematol. 1990;27:1-40. [Resumo](#)
26. Fan YH, Lazenbery L, Foster E, et al. Improved quantitative method for G6PD deficiency detection. J Clin Lab Anal. 2007;21:107-113. [Resumo](#)

27. Beutler E, Mitchell M. Special modifications of the fluorescent screening method for glucose-6-phosphate dehydrogenase deficiency. *Blood*. 1968;32:816-818. [Texto completo](#) [Resumo](#)
28. Beutler E, Blume KG, Kaplan JC, et al. International Committee for Standardization in Haematology: recommended methods for red-cell enzyme analysis. *Br J Haematol*. 1977;35:331-340. [Resumo](#)
29. Wan GH, Lin KK, Tsai SC, et al. Decreased glucose-6-phosphate dehydrogenase (G6PD) activity and risk of senile cataract in Taiwan. *Ophthalmic Epidemiol*. 2006;13:109-114. [Resumo](#)
30. Elyassi AR, Rowshan HH. Perioperative management of the glucose-6-phosphate dehydrogenase deficient patient: a review of literature. *Anesth Prog*. 2009;56:86-91. [Texto completo](#) [Resumo](#)
31. Renzaho AM, 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;28:7-17. [Resumo](#)
32. Ip S, Chung M, Kulig J, et al.; American Academy of Pediatrics Subcommittee on Hyperbilirubinemia. An evidence-based review of important issues concerning neonatal hyperbilirubinemia. *Pediatrics*. 2004;114:e130-e153. [Texto completo](#) [Resumo](#)
33. National Institute for Health and Care Excellence. Routine postnatal care of women and their babies. July 2006. <http://www.nice.org.uk/CG37> (last accessed 10 October 2016). [Texto completo](#)
34. American Academy of Pediatrics Subcommittee on Hyperbilirubinemia. Management of hyperbilirubinemia in the newborn infant 35 or more weeks of gestation. *Pediatrics*. 2004;114:297-316. [Erratum in: *Pediatrics*. 2004;114:1138.] [Texto completo](#) [Resumo](#)
35. Davies JM, Lewis MP, Wimperis J, et al. Review of guidelines for the prevention and treatment of infection in patients with an absent or dysfunctional spleen: prepared on behalf of the British Committee for Standards in Haematology by a working party of the Haemato-Oncology task force. *Br J Haematol*. 2011 Nov;155(3):308-17. [Resumo](#)
36. Holtrop PC, Ruedisueli K, Maisels, MJ. Double versus single phototherapy in low birth weight newborns. *Pediatrics*. 1992;90:674-677. [Resumo](#)
37. Mills JF, Tudehope D. Fibreoptic phototherapy for neonatal jaundice. *Cochrane Database Syst Rev*. 2001;(1):CD002060. [Texto completo](#) [Resumo](#)
38. Thayyil S, Milligan DW. Single versus double volume exchange transfusion in jaundiced newborn infants. *Cochrane Database Syst Rev*. 2006;(4):CD004592. [Texto completo](#) [Resumo](#)
39. Abu-Osba YK, Mallouh AA, Hann RW. Incidence and causes of sepsis in glucose-6-phosphate dehydrogenase deficient newborn infants. *J Pediatr*. 1989;114:748-752. [Resumo](#)
40. Abraham E. Glucose-6-phosphate dehydrogenase and sepsis: the jury is still out. *Crit Care Med*. 2007;35:655-656. [Resumo](#)

Imagens

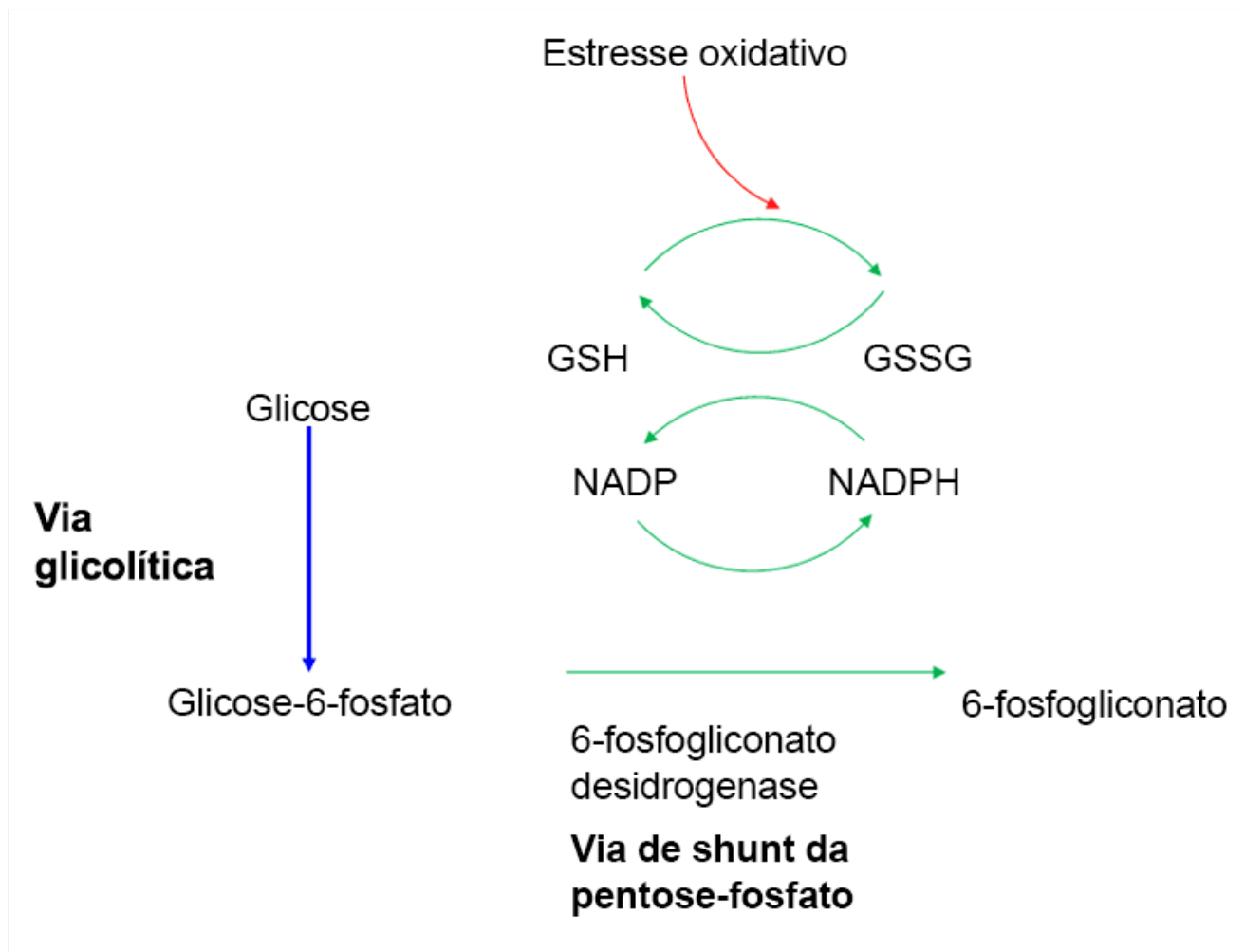


Figura 1: Função da glicose-6-fosfato desidrogenase na via de pentose-fosfato, resultando na geração de nicotinamida-adenina dinucleotídeo fosfato (NADPH) e glutathione reduzida (GSH), produtos necessários para proteger o eritrócito do estresse oxidativo

Adaptado de Haematology at a Glance, Mehta AB and Hoffbrand AV, 3rd Edition Wiley Blackwell 2007; usado com permissão

| | Definite association | Possible association |
|---------------------|--|---|
| Antimalarials | Pamaquine* Primaquine | Chloroquine |
| Antimicrobials | Dapsone Furazolidone* Niridazole* Nitrofurantoin Quinolones Sulphonamides (including trimethoprim/sulphamethoxazole) | |
| Antihyperglycaemics | Glibenclamide* | |
| Analgesics | | Aspirin Phenazopyridine |
| Chemotherapy | | Doxorubicin Flutamide |
| Other agents | Acetanilide Dimercaprol Fava beans Henna Menadione, water-soluble vitamin K derivatives Methylene blue Naphthalene Rasburicase Toluidine blue | Acetylphenylhydrazine Aminopyrine Aminosalicylic acid Probenecid Sulphasalazine |

*Not available in the U.S.

Figura 2: Medicamentos e agentes conhecidos por causarem a hemólise em pessoas com deficiência de glicose-6-fosfato desidrogenase (G6PD)

Criado pelo Professor Atul B. Mehta

Aviso legal

Este conteúdo destina-se a médicos que não estão nos Estados Unidos e no Canadá. O BMJ Publishing Group Ltd. ("BMJ Group") procura certificarse de que as informações fornecidas sejam precisas e estejam atualizadas; no entanto, não fornece garantias nesse sentido, tampouco seus licenciados, que fornecem determinadas informações vinculadas ao seu conteúdo ou acessíveis de outra forma. O BMJ Group não defende nem endossa o uso de qualquer tratamento ou medicamento aqui mencionado, nem realiza o diagnóstico de pacientes. Os médicos devem utilizar seu próprio julgamento profissional ao utilizar as informações aqui contidas, não devendo considerá-las substitutas, ao abordar seus pacientes.

As informações aqui contidas não contemplam todos os métodos de diagnóstico, tratamento, acompanhamento e medicação, nem possíveis contraindicações ou efeitos colaterais. Além disso, com o surgimento de novos dados, tais padrões e práticas da medicina sofrem alterações; portanto, é necessário consultar diferentes fontes. É altamente recomendável que os usuários confirmem, por conta própria, o diagnóstico, os tratamentos e o acompanhamento especificado e verifiquem se são adequados para o paciente na respectiva região. Além disso, é necessário examinar a bula que acompanha cada medicamento prescrito, a fim de verificar as condições de uso e identificar alterações na posologia ou contraindicações, em especial se o agente a ser administrado for novo, raramente utilizado ou tiver alcance terapêutico limitado. Devese verificar se, na sua região, os medicamentos mencionados são licenciados para o uso especificado e nas doses determinadas. Essas informações são fornecidas "no estado em que se encontram" e, na forma da lei, o BMJ Group e seus licenciados não assumem qualquer responsabilidade por nenhum aspecto da assistência médica administrada com o auxílio dessas informações, tampouco por qualquer outro uso destas. Estas informações foram traduzidas e adaptadas com base no conteúdo original produzido pelo BMJ no idioma inglês. O conteúdo traduzido é fornecido tal como se encontra na versão original em inglês. A precisão ou confiabilidade da tradução não é garantida nem está implícita. O BMJ não se responsabiliza por erros e omissões provenientes da tradução e da adaptação, ou de qualquer outra forma, e na máxima extensão permitida por lei, o BMJ não deve incorrer em nenhuma responsabilidade, incluindo, mas sem limitação, a responsabilidade por danos provenientes do conteúdo traduzido.

NOTA DE INTERPRETAÇÃO: Os numerais no conteúdo traduzido são exibidos de acordo com a configuração padrão para separadores numéricos no idioma inglês original: por exemplo, os números de 4 dígitos não incluem vírgula nem ponto decimal; números de 5 ou mais dígitos incluem vírgulas; e números menores que a unidade são representados com pontos decimais. Consulte a tabela explicativa na Tab 1. O BMJ não aceita ser responsabilizado pela interpretação incorreta de números em conformidade com esse padrão especificado para separadores numéricos. Esta abordagem está em conformidade com a orientação do Serviço Internacional de Pesos e Medidas (International Bureau of Weights and Measures) (resolução de 2003)

<http://www1.bipm.org/jsp/en/ViewCGPMResolution.jsp>

| Estilo do BMJ Best Practice | |
|-----------------------------|-------|
| Numerais de 5 dígitos | 10,00 |
| Numerais de 4 dígitos | 1000 |
| Numerais < 1 | 0.25 |

Tabela 1 Estilo do BMJ Best Practice no que diz respeito a numerais

Esta versão em PDF da monografia do BMJ Best Practice baseia-se na versão disponível no sítio web atualizada pela última vez em: Jan 17, 2018.

As monografias do BMJ Best Practice são atualizadas regularmente e a versão mais recente disponível de cada monografia pode consultar-se em bestpractice.bmj.com. A utilização deste conteúdo está sujeita à nossa declaração de exoneração de responsabilidade. © BMJ Publishing Group Ltd 2018. Todos os direitos reservados.

O BMJ pode atualizar o conteúdo traduzido de tempos em tempos de maneira a refletir as atualizações feitas nas versões originais no idioma inglês em que o conteúdo traduzido se baseia. É natural que a versão em português apresente eventuais atrasos em relação à versão em inglês enquanto o conteúdo traduzido não for atualizado. A duração desses atrasos pode variar.

Veja os [termos e condições do website](#).

BMJ Best Practice

Colaboradores:

// Autores:

Atul Bhanu Mehta, MA, MD, FRCP, FRCPath

Professor of Haematology and Consultant Haematologist
Royal Free Hospital and University College London School of Medicine, London, UK
DIVULGAÇÕES: ABM declares that he has no competing interests.

// Colegas revisores:

Lucio Luzzatto, MD

Professor of Hematology
University of Firenze, Florence, Italy
DIVULGAÇÕES: LL declares that he has no competing interests.