

# Informações gerais sobre a Deficiência de Glucose-6-fosfato desidrogenase e o impacto das intervenções

Esse documento apresenta uma visão geral sobre a doença, sua epidemiologia e as intervenções específicas que podem reduzir sua carga.

## O que é a Deficiência de Glicose-6-fosfato desidrogenase?

A Glicose-6-fosfato desidrogenase (G6PD, abreviatura em inglês) é uma enzima envolvida na produção da forma reduzida de fosfato de dinucleótido de nicotinamida e adenina (NADPH, abreviatura em inglês), que está presente em todas as células e desempenha um papel crucial na prevenção de danos oxidativos. A G6PD é particularmente importante para as células vermelhas do sangue, que estão em risco substancial devido à sua função de transportadoras de oxigênio, tornando-as altamente vulneráveis a danos oxidativos. Mutações no gene que codifica a G6PD pode levar à perda completa ou parcial da atividade enzimática e à deficiência de G6PD (G6PDD). A mutação que leva à completa perda de atividade da G6PD (mutações nulas) é letal no embrião. A deficiência de G6PD é um importante fator de risco para a icterícia neonatal, que pode levar ao kernicterus, uma forma de dano cerebral que pode causar uma paralisia cerebral espástica ou até mesmo a morte. Ela também leva a crises hemolíticas, o que pode ser fatal, especialmente em crianças.

A Organização Mundial da Saúde classifica as variantes genéticas da G6PD em cinco classes, dependendo do nível de resultados clínicos associados à condição: deficiência grave com anemia hemolítica crônica, deficiência grave com hemólise intermitente, hemólise branda apenas na presença de estressores, e dois grupos de variantes sem sequelas clínicas.

## Quais são os principais fatores de risco?

A G6PD é uma condição ligada ao cromossomo X, o que significa que ela é transportada por mulheres, que geralmente não são afetadas, e a maioria dos indivíduos afetados são homens. Embora a maior parte de crianças e adultos que carregam mutações da G6PD é assintomática, eles correm o risco de anemia hemolítica, que pode ser desencadeada por determinadas condições como: comer fava, expor-se a certas drogas ou produtos químicos (por exemplo, aspirina, cloranfenicol, cloroquina, primaquina, sulfanilamida, naftalina, hena) e infecção viral ou bacteriana.

A deficiência de G6PD protege contra os parasitas da malária (que são muito sensíveis ao dano oxidativo), e por isso é comum entre as populações provenientes de áreas onde a malária é endêmica, ou foi endêmica no passado. Assemelha-se a hemoglobinopatias a esse respeito, e a prevalência das duas condições está relacionada.

## Epidemiologia global

### Prevalência na população

A deficiência de G6PD é o defeito enzimático conhecido mais comum em humanos, com cerca de 7,5% da população do mundo carregando uma variante do gene dessa deficiência. Cerca de 2,5% de todos os recém-nascidos são deficientes em G6PD (2,1% do sexo masculino hemizigóticos, 0,01% do sexo feminino homozigóticos, 0,4% de G6PD deficiente do sexo feminino heterozigóticos). Aproximadamente 400 milhões de pessoas em todo o mundo são clinicamente afetados por essa enzimopatia. A deficiência de G6PD é particularmente prevalente em partes da África, no Oriente Médio e no Sul da Ásia, onde a malária é endêmica, e a consanguinidade é elevada. A alta prevalência também foi relatada no Mediterrâneo. A prevalência na população por regiões do mundo é mostrada na figura 1 e na tabela 1. Esses valores são baseados em uma revisão sistemática conduzida por Nkhoma *et al.*; portanto, com base na análise de estudos publicados. As estimativas contidas no PHGDB são do Banco de Dados Modelo de Distúrbios Constitucionais, e são modelados com base no conhecimento da frequência do gene para calcular a proporção da população suscetível e a proporção, entre esta, que pode virar uma grave icterícia.

### Mortalidade

A deficiência de G6PD raramente causa a morte direta em adultos, pois é, na maior parte dos casos, uma condição controlável, respondendo ao tratamento. No entanto, ela está ligada à ocorrência de crises hemolíticas que, se não forem diagnosticadas e tratadas, muitas vezes provocam a morte em crianças, podendo também matar adultos. Em recém-nascidos, a deficiência de G6PD pode causar a icterícia neonatal que, se não tratada, pode levar ao kernicterus, um importante contribuinte para a mortalidade neonatal. A icterícia não tratada é uma importante causa de mortalidade neonatal em regiões com alta prevalência de deficiência de G6PD, mas não há dados suficientes para permitir uma avaliação precisa da magnitude do problema na maioria dos países. Dados históricos de Singapura sugerem que cerca de 7% das crianças com deficiência de G6PD morreram no passado, e que é de se esperar que uma proporção similar tenha sofrido algum dano permanente. A verdadeira contribuição das crises hemolíticas, nas mortes globais, é desconhecida.

### Deficiência e qualidade de vida

O nível de deficiência é influenciado pela identificação e pelo tratamento da icterícia neonatal como resultado da G6PDD. A icterícia neonatal, se não tratada, pode levar à morte ou à paralisia cerebral atetóide crônica, uma doença gravemente incapacitante. A grande maioria dos indivíduos adultos com deficiência da G6PD não necessita de tratamento, exceto durante uma crise hemolítica, na medida em que eles não sofrem efeitos negativos no estado estacionário. A sua qualidade de vida não é substancialmente afetada, mas precisam de tratamento para evitar potenciais agentes hemolíticos.

## Redução da prevalência, da morbidade e da mortalidade

A figura 2 ilustra os determinantes e as intervenções para a deficiência da G6PD à medida que se relacionam com as fases mais importantes da vida. As principais intervenções específicas são discutidas abaixo.

### Intervenções antes e durante a gravidez

A única intervenção útil, antes ou durante a gravidez, seria a detecção de portadores do sexo feminino, uma vez que apenas as mulheres portadoras correm o risco de ter uma criança afetada. Infelizmente, a maioria dessas portadoras não é detectada por procedimentos de triagem padrão (que detecta homens afetados), e a triagem para mulheres portadoras requer estudos de DNA. No entanto, apenas algumas poucas populações têm o elevado nível de risco – e os recursos para fazer os procedimentos adequados – e, na maioria das populações, o objetivo é ter o diagnóstico precoce em recém-nascidos.

Por outro lado, a informação destinada a toda a população, especialmente a pais potenciais e reais, sobre como evitar possíveis crises hemolíticas em recém-nascidos e crianças, tem-se revelado muito bem-sucedida (icterícia neonatal bastante reduzida em Cingapura<sup>1</sup>, uma redução de quatro vezes no ingresso hospitalar de pacientes para o tratamento de crise hemolítica na Grécia<sup>2</sup>).

Tais medidas e aconselhamento para os pais ajudariam a evitar possíveis crises hemolíticas em recém-nascidos afetados.

### Intervenções após o nascimento

O diagnóstico precoce da doença pode ser alcançado através da triagem neonatal universal, e é recomendado pela OMS em regiões onde a prevalência, em homens, é de 3 a 5% ou mais<sup>3</sup>. O teste pode ser feito usando o sangue do cordão umbilical ou o sangue do pezinho. Isso permite a identificação precoce de pessoas com risco de icterícia neonatal, kernicterus e anemia hemolítica, e facilita a orientação dos pais sobre a prevenção de crises. Este é realizado em vários países do Sudeste Asiático e do Oriente Médio, onde a condição é prevalente. Em populações em que a deficiência de G6PD é comum, as complicações de tal deficiência podem ser controladas através de medidas simples e baratas, como expor bebês com icterícia à luz e educar a população a fim de evitar precipitantes de hemólise (por exemplo, não vestir os bebês com roupas que foram armazenadas em naftalina, evitar remédios populares às mães que estão amamentando e não dar fava para as crianças). Com essas condutas, a necessidade de troca de transfusão e a incidência de kernicterus podem ser reduzidas a um nível muito baixo.

---

<sup>1</sup> Joseph R, et al.. Mass Newborn Screening for Glucose-6-phosphate Dehydrogenase Deficiency in Singapore. Southeast Asian Journal of Tropical Medicine & Public Health. 30 Suppl 1999; 2:70-1.

<sup>2</sup> Missiou-Tsagarakis S. Greek neonatal screening program for glucose-6-phosphate dehydrogenase deficiency. Em: Therrell Jr. BL, editor. Advances in Neonatal Screening. Amsterdam: Elsevier Science Publishers; 1987.

<sup>3</sup> WHO Working Group. Glucose-6-phosphate dehydrogenase deficiency. Bull World Health Organ 1989;67:601–11.

O principal, para evitar crises hemolíticas em adultos, é promover o diagnóstico precoce e correto, através da educação sobre drogas e outros fatores de risco ambientais evitáveis.

## **Custo-efetividade das intervenções**

O custo-efetividade das intervenções varia geograficamente e depende da prevalência da deficiência em uma determinada população, bem como da abordagem adotada. Cingapura é um bom exemplo de um programa de triagem eficaz para a deficiência de G6PD, criado em 1965. Recém-nascidos deficientes em G6PD são identificados no nascimento através da medição da atividade de G6PD no sangue do cordão. Eles são, então, fisicamente protegidos contra crises, mantendo-os no hospital por até as duas primeiras semanas de vida. Seus pais são aconselhados sobre os desencadeantes das crises hemolíticas. Com essas medidas preventivas, a incidência de kernicterus diminuiu drasticamente e, nos últimos 20 anos, houve apenas um caso relatado de kernicterus em recém-nascidos com deficiência de G6PD no país.

A intervenção mais barata pode muito bem ser a informação para a população, e para os pais em potencial, sobre a prevenção de crises para as crianças; no entanto, isso depende do custo da prestação de uma educação eficaz.

Para os pontos de corte do custo-efetividade para as diferentes regiões do mundo, vá para [http://www.who.int/choice/costs/CER\\_levels/en/index.html](http://www.who.int/choice/costs/CER_levels/en/index.html), e para os custos de itens específicos, por região e município, entre em <http://www.who.int/choice/costs/en/>.

## **Quais são as principais questões éticas, jurídicas e sociais a considerar?**

### **Acesso à triagem e ao tratamento no período neonatal**

Os grupos desfavorecidos podem ter menos acesso a possíveis tratamentos e aconselhamentos nos primeiros dias de vida de seus bebês. Isso pode dever-se a fatores sociais ou econômicos, à falta de conscientização entre os profissionais de saúde (por exemplo, parteiras e assistentes de saúde) ou à falta de cuidados adequados.

### **Fornecimento de apoio adequado para as pessoas com deficiência**

Aqueles com deficiência de G6PD não tratada podem tornar-se muito incapacitados se o tratamento não é imediato ou totalmente eficaz e, portanto, há uma necessidade de prestar apoio social adequado para os indivíduos afetados.

## REFERÊNCIAS

Beutler E, Blume KG, Kaplan JC, Lohr GW, Ramot B, Valentine WN. International Committee for Standardization in Haematology: recommended screening test for glucose-6-phosphate dehydrogenase (G-6-PD) deficiency. *Br J Haematol* 1979 **43**(3):465-467.

Leong A., Is There a Need for Neonatal Screening of Glucose-6-Phosphate Dehydrogenase Deficiency in Canada? *MJM* 2007 **10**(1):31-34.

Minucci A, Giardina B, Zuppi C, Capoluongo E. Glucose-6-phosphate dehydrogenase laboratory assay: How, when, and why? *IUBMB Life* 2009 **61**(1):27-34.

Muzaffer M A, Neonatal screening of glucose-6-phosphate dehydrogenase deficiency in Yanbu, Saudi Arabia *J Med Screen* 2005 **12**:170–171.

Nkhoma ET, Poole C, Vannappagari V, Hall SA, Beutler E. The global prevalence of glucose-6-phosphate dehydrogenase deficiency: a systematic review and meta-analysis. *Blood Cells Mol Dis* 2009; **42**(3):267-278.

Zaffanello M, Rugolotto S, Zamboni G, Gaudino R, Tato L. Neonatal screening for glucose-6-phosphate dehydrogenase deficiency fails to detect heterozygote females. *Eur J Epidemiol* 2004; **19**(3):255-257.

## TEMAS RELACIONADOS

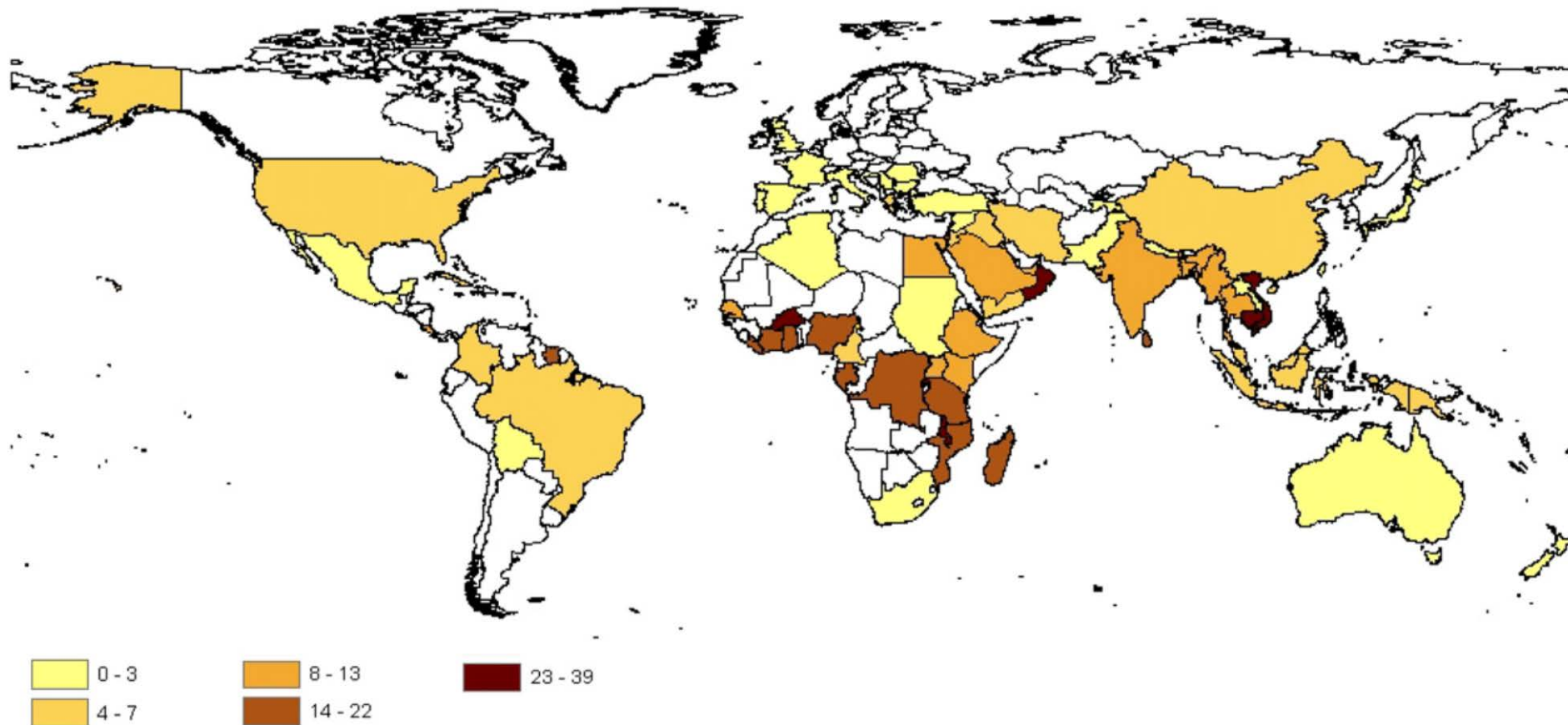
Cuidados na pré-concepção e triagem

Cuidados no pré-natal e triagem

Triagem neonatal

Serviços de saúde

Figura 1: Prevalência global da deficiência de G6PD<sup>4</sup>



<sup>4</sup> Reeditado de Blood Cells, Molecules, and Diseases **42** Nkhoma ET, Poole C, Vannappagari V, Hall SA, Beutler E. The global prevalence of glucose-6-phosphate dehydrogenase deficiency: a systematic review and meta-analysis, 267-278, 2009, com a permissão da Elsevier.

**Tabela 1:** Média de prevalência da deficiência de G6PD para o sexo masculino como uma porcentagem entre os países (Fonte: Nkhoma *et al.*<sup>5</sup>)

Lugar	Resumo da prevalência estimada (%) [95% CI]	Número de estimativas
África	7,5 [7,1 a 7,9]	34
América	3,4 [3,0 a 3,8]	22
Ásia	3,9 [4,4 a 4,9]	64
Europa	6,0 [5,7 a 6,4]	26
Oriente Médio	2,9 [2,4 a 3,4]	39
Oceania	6,0 [5,4 a 6,6]	3

<sup>5</sup> Ibid.

**Figura 2:** Fluxograma da avaliação de necessidades na Deficiência de G6PD

