

Manifestações clínicas em crianças portadoras da deficiência de glicose-6-fosfato desidrogenase (G6PD): revisão integrativa

Clinical manifestations in children with glucose-6-phosphate dehydrogenase deficiency (G6PD): integrative review

Débora Cristina de Faria ¹, Diana Lúcia Moura Pinho ², Alessandra Ribeiro Ventura Oliveira ³,
Juliana de Vasconcellos Thomas ⁴

Resumo

Analisar publicações, na literatura científica, sobre as manifestações clínicas de crianças portadoras da deficiência em glicose-6-fosfato desidrogenase (G6PD). Realizou-se uma revisão integrativa no período de 2005 a 2015, utilizando-se os descritores na língua inglesa: "G6PD deficiency", "clinical manifestations", "symptoms", "children", "newborn", no Portal de Pesquisa da Biblioteca Virtual em Saúde (BVS) e base de dados ProQuest. Foram analisadas 06 publicações, sendo 05 provenientes do Portal BVS e 01 da ProQuest. Muitos pacientes portadores da deficiência de G6PD são assintomáticos. Icterícia, palidez e favismo foram as manifestações clínicas mais frequentes encontradas. As publicações analisadas ressaltaram as manifestações clínicas frequentes em crianças portadoras da deficiência de G6PD. Verificou-se a importância de um número maior de estudos que envolvam educação em saúde na prevenção das diversas manifestações clínicas de pacientes G6PD deficientes.

Palavras chave: deficiência em G6PD, manifestações clínicas, crianças, neonatos, sintomas.

Abstract

Analyze publications in the scientific literature about clinical manifestations of children with glucose-6-phosphate dehydrogenase deficiency (G6PD). This was an integrative review in the period from 2005 to 2015, using the descriptors in the English language: "G6PD deficiency", "clinical manifestations", "symptoms", "children", "newborn" in Portal Search the Virtual Health Library (VHL) and ProQuest database. Six publications were performed in, five from the VHL

298

1. Mestranda do Programa de Pós-Graduação em Ciências e Tecnologias da Saúde- PPGCTS- FCE- Universidade de Brasília, UnB, Faculdade de Ceilândia, DF, Brasil.

2. Doutora em Psicologia pela Universidade de Brasília - UnB. Professora Adjunta da Universidade de Brasília, Diretora do Campus UnB Ceilândia- FCE/UnB, DF, Brasil

3. Doutora em Ciências e Tecnologias em Saúde pela Faculdade de Ceilândia, Universidade de Brasília, UnB, DF, Brasil. Professora de Pediatria da Universidade Católica de Brasília

4. Pediatra no Hospital Regional de Ceilândia DF, coordenadora do Programa de Triagem Neonatal do DF, Brasil

E-mail do primeiro autor: debora.cdfaria@gmail.com

Recebido em 19/04/2016

Aceito, após revisão, em 23/09/2016

Portal and one from ProQuest. Many patients with G6PD deficiency are asymptomatic. Jaundice, pallor and favism were the most common clinical manifestations found. The publications analyzed highlighted the common clinical manifestations in children with G6PD deficiency. It is important to show more studies involving health education in the prevention of various clinical manifestations of G6PD-deficient patients.

Keywords: G6PD deficiency, clinical manifestations, infants, newborns, symptoms.

Introdução

A Glicose-6-fosfato-desidrogenase (G6PD) é a enzima chave da via das pentoses, que atribui um poder redutor a nicotinamida adenina dinucleótido fosfato (NADPH), atuando como coenzima doadora de hidrogênio em sínteses redutoras, capacitando as células a contrabalancear o estresse oxidativo. Preserva a forma reduzida da glutatona, a qual remove os peróxidos do eritrócito, local onde a via das pentoses fosfato é a única fonte de NADPH.¹ Assim, qualquer defesa contra dano oxidativo é estritamente dependente da G6PD.²

O defeito enzimático da G6PD foi descrito pela primeira vez por Carson em 1956, que descobriu a ocorrência de anemia hemolítica ocasionada pela ingestão de drogas oxidantes (primaquina) em soldados negros norte-americanos com malária.³ Em sua fisiopatologia, a desnaturação oxidativa da hemoglobina é o fator que mais influencia o processo hemolítico dos indivíduos com deficiência em G6PD.³

Estima-se que a deficiência de G6PD, herança recessiva, ligada ao cromossomo X causada por um defeito no

gene da G6PD,⁴ afeta mais de 400 milhões de pessoas pelo mundo, sendo a desordem enzimática mais comum em humanos.⁵ Em um estudo em 2009,⁶ foi obtida uma estimativa de 4,9% da prevalência global da deficiência de G6PD, sendo geograficamente correlacionada com áreas historicamente endêmicas de malária, incluindo África, Mediterrâneo europeu, sudeste asiático e América Latina.

Estima-se que, no Brasil os valores da prevalência da deficiência de G6PD estejam próximos a 7%.⁷ Nesse mesmo estudo, foi encontrada prevalência de 7,9% em neonatos no estado do Rio Grande do Sul. No Programa de Triagem Neonatal do Distrito Federal, a deficiência de G6PD é realizada desde 2011, com prevalência de 2,91% do total de 110.201 crianças triadas.⁸

Embora a maioria dos indivíduos portadores da deficiência de G6PD seja assintomática, estes podem desenvolver icterícia neonatal e anemia hemolítica aguda, desencadeadas por infecção e ingestão de certos medicamentos, inclusive antimaláricos, e feijões de fava.⁹ Mas a principal causa da icterícia neonatal em lactentes G6PD

deficientes é a incapacidade do fígado para conjugar a bilirrubina adequadamente, agravando a bilirrubinemia. Uma acentuada icterícia neonatal pode levar a kernicterus, condição clínica caracterizada por encefalopatia grave, podendo ser fatal.¹⁰

Na maioria dos casos, a anemia ocorre somente após episódios hemolíticos desencadeados pelo estresse oxidativo, sendo normocítica e normocrômica com reticulocitose evidente quatro a cinco dias após o início do episódio hemolítico.³ A hemólise aguda é caracterizada clinicamente por fadiga, dor lombar, anemia e icterícia. Laboratorialmente traduz-se por um aumento dos marcadores de hemólise: bilirrubina não conjugada, desidrogenase láctica e reticulócitos.³ É comum acreditar que a hiperbilirrubinemia é consequência da hemólise, mas, na realidade, o nível de hemoglobina e a contagem de reticulócitos dos lactentes são geralmente normais, e, usando-se técnicas modernas, tem sido demonstrado que existe apenas um modesto e inconsistente encurtamento do tempo de vida dos glóbulos vermelhos, que pode contribuir de forma limitada para a icterícia.¹¹

Após o período neonatal, verifica-se uma escassez nos estudos sobre as manifestações clínicas da deficiência de G6PD em crianças. A revisão integrativa é um método auxiliar em pesquisas que permite cruzar resultados e considerações de diversos estudos, levando a uma conclusão clara e

objetiva sobre determinado tema.^{12,13} O presente estudo propôs-se a analisar as manifestações clínicas frequentes em crianças portadoras da deficiência de G6PD através de um método amplo, a revisão integrativa.

Método

Trata-se de uma revisão integrativa, a qual inclui análise de pesquisas relevantes que dão suporte para a tomada de decisão e para a melhoria da prática clínica, criando-se assim um enfoque literário claro e objetivo.

Foi realizada busca bibliográfica no Portal de Pesquisa da Biblioteca Virtual em Saúde (BVS) e base de dados ProQuest no período de 2005 a 2015, utilizando-se os descritores na língua inglesa “G6PD deficiency”, “clinical manifestations”, “symptoms”, “children” e “newborn”. Os dois primeiros descritores foram ligados pelo operador booleano AND, assim como o terceiro e o quarto. Entre o segundo e terceiro descritores foi utilizado o operador booleano OR, ocorrendo o mesmo entre o quarto e quinto descritores.

Foram identificados 775 artigos na BVS e 841 na ProQuest, o que tornou necessário utilizar os critérios de inclusão como artigos publicados em português, inglês e espanhol e disponibilizados na íntegra no período de 2005 a 2014. Após filtragem através dos critérios de inclusão, obteve-se um total de 209 artigos do portal da BVS e

191 na ProQuest. Primeiramente, analisaram-se os títulos e resumos dos 400 artigos selecionados. Foram excluídos artigos que não continham algum dos descritores utilizados em seus títulos ou que não correspondessem ao objetivo do estudo. Foram selecionados 14 artigos para serem lidos na íntegra, mas oito foram excluídos,

por não atenderem ao critério de relevância ao tema ou por não citarem o grupo populacional infantil como alvo das manifestações clínicas da deficiência de G6PD. A revisão foi concluída com seis artigos. A extração dos dados dos 6 artigos selecionados, foi realizada utilizando-se um instrumento representado na tabela 1.¹³

Tabela 1. Instrumento para coleta de dados (Ursi) 2005¹³.

A- Identificação	
Título do artigo	
Título do periódico	
Autores	Nome
País	Local de trabalho
Idioma	Graduação
Ano de publicação	
B- Instituição sede do artigo	
Hospital	
Universidade	
Centro de pesquisa	
Instituição única	
Pesquisa multicêntrica	
Outras instituições	
Não identifica o local	
C- Tipo de publicação	
Publicação de enfermagem	
Publicação médica	
Publicação de outra área da saúde. Qual?	
D- Características metodológicas do estudo	
1. Tipo de publicação	
Pesquisa () abordagem quantitativa – delineamento	
() experimental	
() quase experimental	
() não experimental	
() abordagem qualitativa	
Não-pesquisa	
() revisão de literatura	
() relato de experiência	
() outras	
2. Objetivo ou questão de investigação	

Resultados e discussão

Os seis artigos selecionados para o presente estudo estão representados na tabela 2. Compreenderam um período de 9 anos (entre 2006-2014), sendo 2 artigos (33,3%) publicados no ano de 2009.^{14,15} Ambos do Oriente Médio (Israel e Jordânia), região de alta prevalência da deficiência de G6PD.¹⁶ Os outros 4 artigos encontraram-se distribuídos

geograficamente entre o continente asiático: 2 (Hong Kong e Turquia),^{17,18} 1 europeu (França)¹⁹ e outro latino americano (Chile),²⁰ que compreendem regiões de baixa prevalência da deficiência de G6PD.¹⁶ Entretanto, tais resultados se correlacionaram com a informação sobre a distribuição global da deficiência de G6PD, que tem prevalência mundial de 4,9% .⁶

Tabela 1. Artigos levantados nas bases de dados ProQuest e Portal de Pesquisa BVS sobre Manifestações Clínicas em crianças portadoras da Deficiência de G6PD no período de 2005-2015.

Artigo/Periódico	Ano	País/ Idioma	Metodologia	Manifestações Clínicas	Achados importantes	Conclusões
1. Deficiência de glicose-6-fostato desidrogenase em crianças. Caso Clínico. Rev. Chilena de Pediatria	2014	Chile (Espanhol)	Caso clínico	Favismo Queda do estado geral, febre, vômitos, palidez, icterícia, taquicardia.	Estudo cita que a maioria dos pacientes são assintomáticos. Casos esporádicos podem apresentar anemia com hemólise, dor abdominal.	Necessidade de testes e triagem neonatal que detecte a deficiência de G6PD. Orientar devidamente sobre o manejo da doença, para prevenir episódios de hemólise e Kernicterus.
2. Hemólise aguda massiva em crianças com deficiência de G6PD. Hong Kong Med J.	2006	Hong Kong (Inglês)	Estudo não – experimental descritivo Caso- controle	Anemia sintomática, icterícia, hemoglobínúria intensa.	Nos casos houve exposição a feijões de fava e naftalina. Hemólise aguda massiva é rara em crianças, sendo ameaçadora a vida daqueles com deficiência de G6PD.	Enfatiza a necessidade de reforço de programas educativos que esclareçam os pais para evitar ocorrências hemolíticas relacionadas a falta de informação.
3. Deficiência de glicose-6-fostato desidrogenase e kernicterus no sudoeste da Anatólia. J Pediatr Hematol Oncol	2007	Turquia (Inglês)	Desenho experimental Pesquisa quase-experimental	Do kernicterus: encefalopatia por aumento de bilirrubinas, convulsões, Icterícia, hipoatividade, diminuição da atenção, letargia e pouca força para sucção ao seio materno.	O risco de Kernicterus é aumentado em países onde a deficiência de G6PD é comum.	Necessidade de triagem neonatal para a deficiência de G6PD, para que o monitoramento de hiperbilirrubinemia seja maior, podendo atuar na prevenção de Kernicterus.
4. A necessidade de triagem neonatal para deficiência de G6PD: uma perspectiva global. Journal of Perinatology	2009	Israel (Inglês)	Caso clínico	Hiperbilirrubinemia neonatal, dano cerebral permanente (kernicterus)	Deficiência de G6PD combinada com fatores de risco adicionais pode potencializar o kernicterus.	Programas de triagem neonatal que detectem a presença da deficiência de G6PD devem disponibilizar os resultados da triagem para os pais de crianças com resultados positivos antes do momento da alta hospitalar. Atitude que facilitaria o planejamento junto com a equipe médica para manejar qualquer eventualidade na qual a criança venha a apresentar icterícia.

Em relação ao idioma de publicação, 5 artigos (83,3%) foram escritos em língua inglesa^{14,15,17,18,19} e apenas 1 em língua espanhola.²⁰

No que se refere a metodologia, 100% dos estudos tiveram abordagens quantitativas.^{14,15,17,18,19,20} Três artigos (50%)^{14,19,20} foram constituídos por casos clínicos, um com desenho não-experimental, descritivo de caso-controle,¹⁷ outro de desenho experimental, sendo uma pesquisa quase-experimental¹⁸ e o último uma pesquisa não-experimental com desenho correlacional preditivo.¹⁵

Alguns trabalhos citaram que a maioria dos pacientes com deficiência de G6PD são assintomáticos,^{3,16,21,22} fato igualmente descrito no artigo chileno,²⁰ analisado nessa revisão.

Dentre as manifestações clínicas mais frequentes abordadas pelos artigos selecionados, icterícia foi a mais citada, em 5 artigos (83,3%),^{14,15,17,18,20} seguida de palidez e favismo, relatados em 4 artigos (66,6%),^{15,17,19,20} febre^{15,19,20} e urina escura^{15,17,19} foram descritos em 50% dos artigos. Icterícia e palidez são consequências da hemólise aguda, citadas como as manifestações clínicas mais frequentes em vários estudos.^{1,3,9,16,21,22,23,24} Icterícia neonatal foi considerada a manifestação clínica mais frequente.^{1,3,9,16,21,22,23,24}

Do total de 6 artigos, 4 (66,6%)^{15,17,19,20} relataram o consumo de

favas que desencadeia crise de anemia hemolítica nos pacientes deficientes em G6PD, episódio conhecido como favismo, igualmente descrito em alguns estudos.^{1,21,25}

A consequência mais perigosa da deficiência de G6PD, que cursa com hiperbilirrubinemia neonatal severa,²⁴ denominada kernicterus, é uma forma de retardo mental¹, embora rara, foi relatado em 3 artigos (33,3%).^{14,18}

A revisão em questão objetivou analisar manifestações clínicas da deficiência de G6PD, porém todos os artigos selecionados^{14,15,17,18,19,20} abordaram a necessidade de se instituir testes de triagem neonatal para detecção da deficiência de G6PD. O enfoque para orientação a família sobre o manejo da doença foi igualmente observado nos artigos, através de programas educativos de esclarecimento que destacaram a importância de disponibilizar os resultados dos testes para os pais antes da alta hospitalar da criança. Foi reforçada em 66,6% dos artigos^{15,17,19,20} a relevância dessas ações para prevenção da hemólise e em 33,3%^{18,20} sobre a prevenção do Kernicterus. Tais achados corroboram com alguns estudos,^{9,26,27} que revelaram que o rastreamento neonatal para deficiência de G6PD e educação em saúde podem reduzir significativamente a incidência de complicações clínicas. A Organização Mundial de Saúde recomenda o rastreamento populacional em regiões onde a prevalência da deficiência de G6PD é entre 3-5% ou

mais.²⁴ Considerando a prevalência mundial em torno de 4,9%⁶ e no Brasil em torno de 7,9%²⁸, esses índices reforçam a necessidade de tal ação preventiva.

Evidências de outros países²⁶ indicam que os programas de triagem neonatal para essa condição têm o potencial para aumentar a consciência de pais e cuidadores, facilitando o acesso precoce ao tratamento e resultando em diminuição da mortalidade e morbidade infantil.²⁶

Cerca de metade dos artigos estudados^{14,19,20} foram casos clínicos, onde apenas uma criança foi analisada, o que restringe a abrangência dos resultados dos estudos.

Considerações finais

As manifestações clínicas mais encontradas foram icterícia, palidez e favismo, sendo as duas primeiras, consequências da hemólise aguda.

Chamou-se à atenção a abordagem unânime dos artigos selecionados sobre a necessidade de reforço aos programas educativos quanto a esclarecimentos aos pais sobre o manejo da Deficiência de G6PD, com objetivo de evitar a ocorrência de anemia hemolítica, além de outras manifestações clínicas decorrentes dessa deficiência enzimática.

A necessidade de novos estudos realizados com o intuito de analisar e esclarecer as manifestações clínicas da

deficiência de G6PD se mostrou clara na prevenção do agravamento da doença.

Referências

1. Beutler E. G6PD Deficiency. *Blood* 1994; 84: 3613-3626.
2. Stanton RC. Glucose-6-Phosphate Dehydrogenase, NADPH, and Cell Survival. *IUBMB Life* 2012; 64: 362-369.
3. Cappellini MD, Fiorelli G. Glucose-6-phosphate dehydrogenase deficiency. *Lancet* 2008; 371: 64-74.
4. Rosa-Borges A, Sampaio MG, Condino-Neto A, Barreto OC, Nudelmann V, Carneiro-Sampaio MM *et al.* Deficiência de glicose-6-fosfato desidrogenase com infecções de repetição: relato de caso. *J Pediatr* 2001; 77: 331-336.
5. Manganelli G, Masullo U, Passarelli S, Filosa S. Glucose-6-phosphate Dehydrogenase Deficiency: Disadvantages and Possible Benefits. *Cardiovascular & Haematological Disorders-Drug Targets* 2013;13: 73-82.
6. 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, Molecules, and Diseases* 2009; 42: 267-278.
7. Castro S, Weber R, Dadalt V, Tavares V, Giugliani R. Prevalence of G6PD deficiency in newborns in the south of Brazil. *J Med Screen* 2006; 13: 85-86.

8. Unisert- União Nacional dos Serviços de Referência em Triagem Neonatal- <http://www.unisert.org.br/Defici%C3%AAncia-G6PD.html> [Acesso online em 01/05/2014].
9. Mehta A, Mason PJ, Vulliamy TJ. Glucose-6-phosphate dehydrogenase deficiency. *Best Practice & Research Clinical Haematology* 2000; 13: 21-38.
10. Leite AA. Icterícia neonatal e deficiência de glicose-6-fosfato desidrogenase. *Rev. Bras. Hematol. Hemoter.* 2010; 32: 430-431.
11. Hung-yao Ho, Mei-ling Cheng, Tsun-ye Chiu D. Glucose-6-phosphate dehydrogenase- from oxidative stress to cellular functions and degenerative diseases. *Redox Report* 2007;12:109-116.
12. Mendes KDS, Silveira RCCP, Galvão CM. Revisão Integrativa: Método de Pesquisa para a Incorporação de Evidências na Saúde e na Enfermagem. *Texto Contexto Enferm, Florianópolis* 2008 Out-Dez; 17: 758-64.
13. Souza MT, Silva MD, Carvalho R. Revisão Integrativa: o que é e como fazer. *Einstein.* 2010;8: 102-6.
14. Kaplan M, Hammerman C. The need for neonatal glucose-6-phosphate dehydrogenase screening: a global perspective. *Journal of Perinatology* 2009;29: S46-S52.
15. Suleimman A Al-Sweedan, Jdaitawi H, Khriesat WM, Khader YY, Al-Rimawi HS. Predictors of severe hemolysis in patients with glucose-6-phosphate dehydrogenase deficiency following exposure to oxidant stresses. *Hematol Oncol Stem Cell Ther* 2009; 2: 354-357.
16. Monteiro WM, Franca GP, Melo GC, Queiroz ALM, Brito M, Peixoto HM *et al.* Clinical complications of G6PD deficiency in Latin American and Caribbean populations: systematic review and implications for malaria elimination programmes. *Malaria Journal* 2014;13-1-13.
17. HKY Lau, CH Li, ACW Lee. Acute massive hemolysis in children with glucose-6-phosphate dehydrogenase deficiency. *Hong Kong Med J* 2006; 12: 149-151.
18. Katar S. Glucose-6-Phosphate Dehydrogenase Deficiency and Kernicterus of South- East Anatolia. *J.Pediatr Hematol Oncol* 2007; 29: 284-286.
19. Odièvre MH, Danékova N, Mesples B, Chemouny M, Couque N, Parez N *et al.* Unsuspected glucose-6-phosphate dehydrogenase deficiency presenting as symptomatic methemoglobinemia with severe hemolysis after fava bean ingestion in a 6-year-old boy. *Int J Hematol* 2011; 93: 664-666.
20. Verdugo LP, Calvanese TM, Rodríguez VD, Cárcamo CC. Deficiencia de glucosa 6fosfato deshidrogenasa en niños: Caso

- clínico. Rev. chil. pediatr. 2014; 85: 74-79.
21. J Tang, C Jiang, X Xiao, Z Fang, L Li, L Han *et al.* Changes in red blood cell membrane structure in G6PD deficiency: An atomic force microscopy study. Clinica Chimica Acta. 2015; 444: 264-270.
22. Monteiro WM, Val FFA, Siqueira A, Franca GP, Sampaio VS, Melo GC *et al.* G6PD deficiency in Latin America: systematic review on prevalence and variants. Mem Inst Oswaldo Cruz, Rio de Janeiro. 2014;109:553-568.
23. Layton M, Ramachandran M, O'Shaughnessy D, Luzzatto L. Glucose-6-phosphate dehydrogenase deficiency. Current Paediatrics. 1995; 5: 190-194.
24. Williams O, Gbadero D, Edowhorhu G, Brearley A, Slusher T, Lund TC. Glucose-6-phosphate dehydrogenase deficiency in Nigerian children. PLOS ONE. 2013;8:1-8.
25. Oliveira S, Pinheiro S, Gomes P, Horta AB, Castro AS. Favismo. Acta Médica Portuguesa. 2000;13: 237-240.
26. Isaac IZ, Mainasara AS, Erhabor O, Omojuyigbe ST, Dallatu MK, Bilbis LS *et al.* Glucose-6-phosphate dehydrogenase deficiency among children attending the emergency paediatric unit of Usmanu Danfodiyo University Teaching Hospital, Sokoto, Nigeria. International Journal of General Medicine. 2013; 6: 557-562.
27. Atay E, Bozaykut A, Ipek IO. Glucose-6-phosphate dehydrogenase deficiency in neonatal indirect hyperbilirubinemia. Journal of Tropical Pediatrics. 2005;52: 56-58.
28. Castro S, Weber R, Dadalt V, Tavares V, Giugliani R. Prevalence of G6PD deficiency in newborns in the South of Brazil. J Med Screen. 2006; 13: 85-86.