ACADEMIA DE CIÊNCIA E TECNOLOGIA

LUCAS ALESSANDRO GIANELLI DA SILVA

PRINCIPAIS MÉTODOS DIAGNÓSTICOS PARA A ANEMIA POR DEFICIÊNCIA DE GLICOSE-6-FOSFATO DESIDROGENASE

LIMEIRA

2025

LUCAS ALESSANDRO GIANELLI DA SILVA

PRINCIPAIS MÉTODOS DIAGNÓSTICOS PARA A ANEMIA POR DEFICIÊNCIA DE GLICOSE-6-FOSFATO DESIDROGENASE

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado ao curso de pós-graduação em Hematologia Clínica e Laboratorial na instituição Academia de Ciência e Tecnologia.

LIMEIRA

2025

RESUMO

A deficiência enzimática de glicose-6-fosfato desidrogenase é uma enzimopatia ligada ao cromossomo X, localizada na porção Xq28 do braço longo, onde há mutações que reduzem a quantidade ou a atividade da mesma, afetando principalmente a via da glutationa em sua forma reduzida, assim, obtendo uma proteção diminuída ao estresse oxidativo formado pelas vias metabólicas dos eritrócitos. Esta deficiência acomete aproximadamente 400 milhões de pessoas em todo o mundo, apresentando desde pacientes assintomáticos à pacientes com sintomas inespecíficos, como dor nas costas, fadiga, icterícia (cor amarelada da pele, olhos e mucosas pela alta presença de bilirrubina), colúria (cor escura da urina) e hemólise. A intensa hemólise neste quadro está frequentemente associada à utilização de fármacos específicos (antimaláricos, sulfonamidas, sulfonas, analgésicos, dentre outros), infecções, condições clínicas associadas à outras patologias e a ingestão de fava, que predispõe a uma intensa crise hemolítica. Seu principal diagnóstico baseia-se na mensuração da atividade desta enzima em relação à glicose-6-fosfato ou através de métodos moleculares para analisar e confirmar suas mutações. Diante disso, este trabalho tem por objetivo descrever o mecanismo fisiopatológico da anemia por deficiência de glicose-6-fosfato desidrogenase (G6PD), avaliando seus principais métodos diagnósticos.

Palavras-chave: Anemia hemolítica, deficiência de glicose-6-fosfato desidrogenase, enzimopatia.

ABSTRACT

The enzymatic deficiency of glucose-6-phosphate dehydrogenase is an X-linked enzymopathy, located in the Xq28 portion of the long arm, where there are mutations that reduce the quantity or activity, mainly affecting the glutathione pathway in its reduced form, moreover, obtaining a reduced protection to the oxidative stress formed by the metabolic pathways of the erythrocytes. This deficiency affects approximately 400 million people worldwide, ranging from asymptomatic patients to patients with non-specific symptoms, such as back pain, fatigue, jaundice (yellow color of the skin, eyes and mucous membranes due to the high presence of bilirubin), choluria (color urine color) and hemolysis. The intense hemolysis in this situation is often associated with the use of specific drugs (antimalarials, sulfonamides, sulfones, analgesics, among others), infections, clinical conditions associated with other pathologies and the ingestion of fava beans, which predisposes to an intense hemolytic crisis. Its main diagnosis is based on the measurement of the activity of this enzyme in relation to glucose-6-phosphate or through molecular methods to analyze and confirm its mutations. Therefore, this work aims to describe the pathophysiological mechanism of glucose-6-phosphate dehydrogenase (G6PD) deficiency anemia, evaluating its main diagnostic methods.

Key Words: Hemolytic anemia, glucose-6-phosphate dehydrogenase deficiency, enzymopathy.

Lista de Ilustrações

Figura 1 – Regulação da transcrição de Eritropoietina.....15

Figura 2 - Via de sinalização intracelular da eritropoietina.....16

Figura 3 – Processo de maturação da série vermelha.....17

Figura 4 - As cadeias globínicas e o grupo Heme, respectivamente.....18

Figura 5 – Via das Pentoses-fosfato.....20

Figura 6 – Corpos de Heinz.....22

Figura 7 – Epidemiologia da deficiência da glicose-6-fosfato desidrogenase.....23

Lista de Abreviaturas e Siglas

µm – Micrometro

ATP – Trifosfato de Adenosina

BFU_E - Unidade formadora de crescimento rápido eritroide.

CFU_{GEMM} - Unidade formadora de colônias granulocíticas, eritroides, monocíticas e megacariocíticas

CFU_E - Unidade formadora de colônia eritroide

CNSHA - Anemia hemolítica crónica não-esferocítica

CO_2 – Gas carbônico

DNA - Ácido desoxirribonucleico

EpoR – Receptor de Eritropoietina

G6PD – Glicose-6-fosfato desidrogenase

GSH - Glutationa reduzida

GSSG - Glutationa oxidada

H_2O_2 - Peróxido de Hidrogênio

HIF-1/2 α – Fator induzível por hipóxia ½ alfa

HIF- β – Fator induzível por hipóxia beta

kDa - Quilodalton

LDH – Lactato Desidrogenase

NADH - Dinucleótido de nicotinamida e adenina na forma reduzida

NADPH - Fosfato de dinucleótido de nicotinamida e adenina na forma reduzida

NCBI – Centro Nacional de Informação em Biotecnologia

O_2 – Gás oxigênio

O_2^- - Superóxido

PCR – Reação em cadeia da Polimerase

PHD – Prolil-hidroxilases

RNA – Ácido Ribonucleico

VHL - Von Hippel-Lindau

WHO – World Health Organization

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO.....09

2 MATERIAL E MÉTODO.....10

3 LEVANTAMENTO BIBLIOGRÁFICO.....11

3.1 ERITROPOIETINA.....11

3.2 ERITROPOIESE.....12

3.3 METABOLISMO DO ERITRÓCITO.....15

3.3.1 VIA DAS PENTOSES-FOSFATO.....15

3.4 DEFICIÊNCIA DE GLICOSE-6-FOSFATO DESIDROGENASE.....16

3.5 EPIDEMIOLOGIA E MANISFESTAÇÕES CLÍNICAS.....18

3.5.1 HEMÓLISE INDUZIDA POR DROGAS.....19

3.5.2 FAVISMO.....21

3.5.3 ICTERÍCIA NEONATAL.....21

3.5.4 ANEMIA HEMOLÍTICA NÃO ESFEROCÍTICA CRÔNICA.....21

3.6 MÉTODOS DIAGNÓSTICOS.....22

4 CONCLUSÃO.....23

5 REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....24

1. INTRODUÇÃO

A anemia hemolítica decorrente da redução da atividade da enzima glicose-6-fosfato desidrogenase (G6PD) reduz a proteção que esta possui sobre o dano oxidativo gerado pelo metabolismo eritrocítico e/ou por estresse oxidativo causado por fatores exógenos (fármacos, infecções, fava, dentre outros fatores). Durante o metabolismo celular, através da via das pentoses-fosfato, a glicose-6-fosfato será metabolizada e transformada através de diversas reações químicas, em ribose-5-fosfato (componente de ácidos nucleicos, coenzimas e nucleotídeos), gerando moléculas de NADPH que irão reduzir a molécula de glutationa, apresentando um papel antioxidante para o eritrócito. [9,10,11,16]

Quando há mutações herdadas do cromossomo X na localidade exata da codificação da enzima, há uma alteração em sua estrutura proteica, reduzindo assim, a atividade desta ou reduzindo sua quantidade, ocasionando uma menor capacidade de gerar glutationa e diminuindo a capacidade celular de diminuir as espécies reativas de oxigênio (peróxido de hidrogênio e superóxido). Assim, os radicais livres poderão interagir diretamente com a hemoglobina, ocasionando sua desnaturação e formando os corpos de Heinz. Posteriormente, este achado hematológico irá se ligar com a membrana plasmática do eritrócito, alterando a sua flexibilidade, o que acarretará na fagocitose pelo Sistema Mononuclear Fagocitário caracterizando assim, o quadro de hemólise e a presença de hemácias “mordidas”. [3,11,14,16]

Os achados clínicos que se associam com o mecanismo patológico da anemia por deficiência de G6PD apresenta-se com hemólise, icterícia, fadiga e dor nas costas. Todavia, quando o paciente acometido por esta doença entra em contato com específicos compostos com capacidade de alterarem o equilíbrio oxidativo, este terá a possibilidade de ocasionar uma insuficiência renal aguda devido a isquemia ocasionada pela crise hemolítica. [14,15,16]

2. MATERIAL E MÉTODO

Foi realizado uma revisão de literatura utilizando a base de dados Pubmed (Medline), Scielo, e NCBI. Os descritores a serem utilizados na busca (e já confirmados pelos Descritores em Ciências da Saúde (DeCS) foram: “Anemia by Glucose-6-phosphate dehydrogenase”, “Glucose-6-phosphate dehydrogenase”, “G6PD” e “Glucose-6-phosphate dehydrogenase deficiency”, sempre utilizando o termo combinando a algum dos dois descritores, usando seus equivalentes na língua inglesa.

A triagem dos estudos foi realizada a partir de 2008 e teve como critérios de inclusão, artigos e livros que abordam o tema de anemia por deficiência de glicose-6-fosfato desidrogenase, assim como, artigos de revisão e metanálises. Os critérios de exclusão foram artigos que não possuiam informações relevantes ou complementares na realização do presente trabalho.

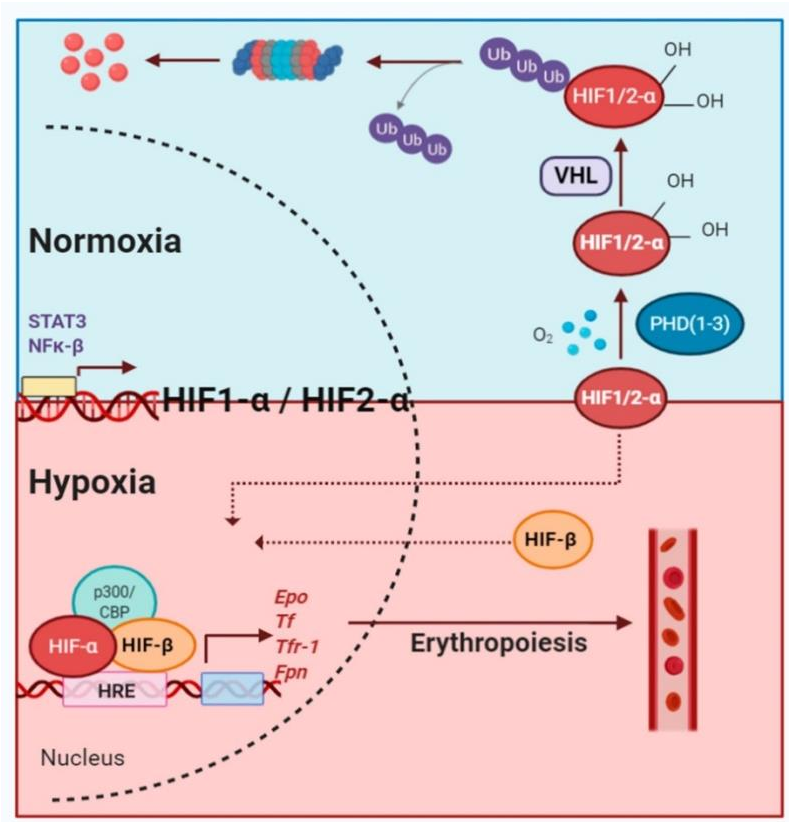
As etapas de inclusão dos artigos foram: I. leitura do título, do resumo dos artigos selecionados (excluindo os artigos que não possuíam informações relevantes para o desenvolvimento do tema abordado), II. leitura da introdução dos artigos (excluindo artigos que não possuem o interesse de diagnosticar a patologia) e III. leitura de estudos completos, que estivessem disponíveis de forma gratuita nas bases de dados.

3. LEVANTAMENTO BIBLIOGRÁFICO

3.1 ERITROPOIETINA

A eritropoietina é o principal fator de regulação da diferenciação e produção de novos eritrócitos. É uma glicoproteína constituída por 165 aminoácidos e com um peso molecular de aproximadamente 36 kDa, localizada no braço longo do cromossomo 7 (7q21), sendo principalmente produzida pelo tecido renal (células produtoras de eritropoietina localizadas majoritariamente no córtex renal) em casos de hipoxemia, patologias associadas ao sistema cardíaco e pulmonar. Quando estas patologias afetam a concentração de oxigênio no organismo, há uma regulação através das moléculas HIF-1/2 alfa, que, em normóxia, são constantemente degradadas através da hidroxilação dos resíduos específicos de prolina (402 e 564) pelas enzimas prolil-hidroxilases (PHD), que, em um primeiro momento, irão formar um complexo com a proteína Von Hippel-Lindau (VHL), se ligando à ubiquitina e posteriormente sendo degradada no proteassoma (**fig.1**). [1,2,3]

Fig.1 – Regulação da transcrição de eritropoietina.



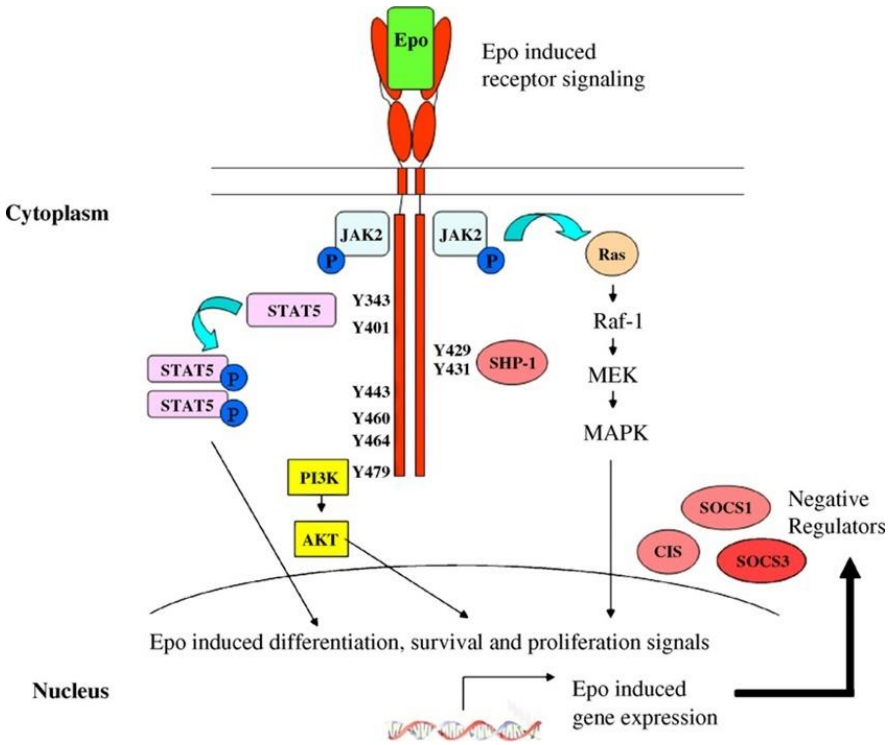
Fonte: Watts, 2020.

Em um quadro de hipóxia, a hidroxilação das moléculas HIF-1/2 α pelas enzimas PHD são inibidas, se estabilizando e se ligando com outra subunidade da mesma molécula, a HIF-β, e com outros cofatores transcricionais, que irão se mover para o núcleo, promovendo a transcrição gênica da eritropoietina para aumentar sua concentração sérica. [2,3,4,5]

3.2 ERITROPOIESE

A eritropoiese é o processo de produção e de maturação dos glóbulos vermelhos (eritrócitos/hemácias) que ocorre na medula óssea através das células-tronco hematopoiéticas. Neste processo, após a transcrição gênica da eritropoietina, esta será secretada na corrente sanguínea e posteriormente se ligará ao seu receptor quimérico (EpoR) nos precursores eritróides na medula óssea. Com a ligação entre a eritropoietina e seu receptor, haverá uma mudança conformacional do receptor, ativando majoritariamente três vias de sinalização (JAK-STAT, PI3K-Akt e Ras-MAPK) que irão gerar uma resposta intracelular através de uma cascata de sinalização, envolvendo uma grande quantidade de moléculas intermediárias, que irão auxiliar no processo de proliferação, diferenciação e sobrevivência para a célula alvo (**fig. 2**). [6]

Fig. 2 – Via de sinalização intracelular da eritropoietina.



Fonte: Hodges, 2007

Na primeira etapa de maturação das células eritróides, o primeiro tipo celular que precede a maturação, são as células-tronco pluripotentes, as quais formarão as CFU_{GEMM} (Unidade formadora de colônias granulocíticas, eritroides, monocíticas e megacariocíticas), BFU_E (Unidade formadora de crescimento rápido eritroide) e CFU_E (Unidade formadora de colônia eritroide). [3,6]

Seguindo o processo de maturação, estas unidades formadoras se desenvolverão em pró-eritroblastos, caracterizados com uma elevada relação núcleo/citoplasma, com citoplasma basofílico e escasso e, núcleo com a cromatina frouxa, apresentando um tamanho de 14 à 20 µm. Na próxima maturação eritróide, o eritroblasto basófilo apresenta uma relação núcleo/citoplasma média, onde o citoplasma é intensamente basofílico, com o núcleo apresentando uma cromatina parcialmente condensada e um tamanho entre 12 à 17 µm. [3,6,29]

O próximo precursor eritróide será o eritroblasto policromático, apresentando uma relação núcleo/citoplasma reduzida se comparado aos seus precursores, núcleo com a cromatina totalmente condensada, citoplasma com reduzida basofilia (devido a elevada concentração de hemoglobina no citoplasma) e apresentando um tamanho de 10 à 15 µm. A maturação sucessiva procede com o eritroblasto ortocromático, seguindo com uma intensa condensação nuclear (núcleo picnótico), sendo que, neste estágio, o núcleo será expelido da célula eritroide, tornando-se uma célula anucleada, contendo um tamanho reduzido (entre 8 à 12 µm) e um citoplasma com uma característica acidofílica. [3,6,29]

Com o núcleo expelido da célula, os reticulócitos apresentarão somente restos de RNA em seu citoplasma e estes possuirão um tamanho de 8 à 8,5 µm, sendo somente procedidos pelos eritrócitos maduros, onde possuirão aspecto acidófilo devido a grande quantidade de hemoglobina em seu citoplasma, medindo cerca de 7 à 8 µm (**Fig.3**). [3,6,29]

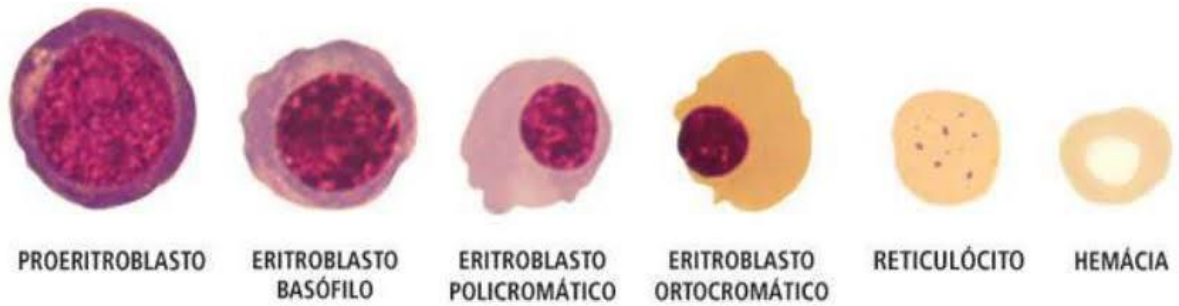
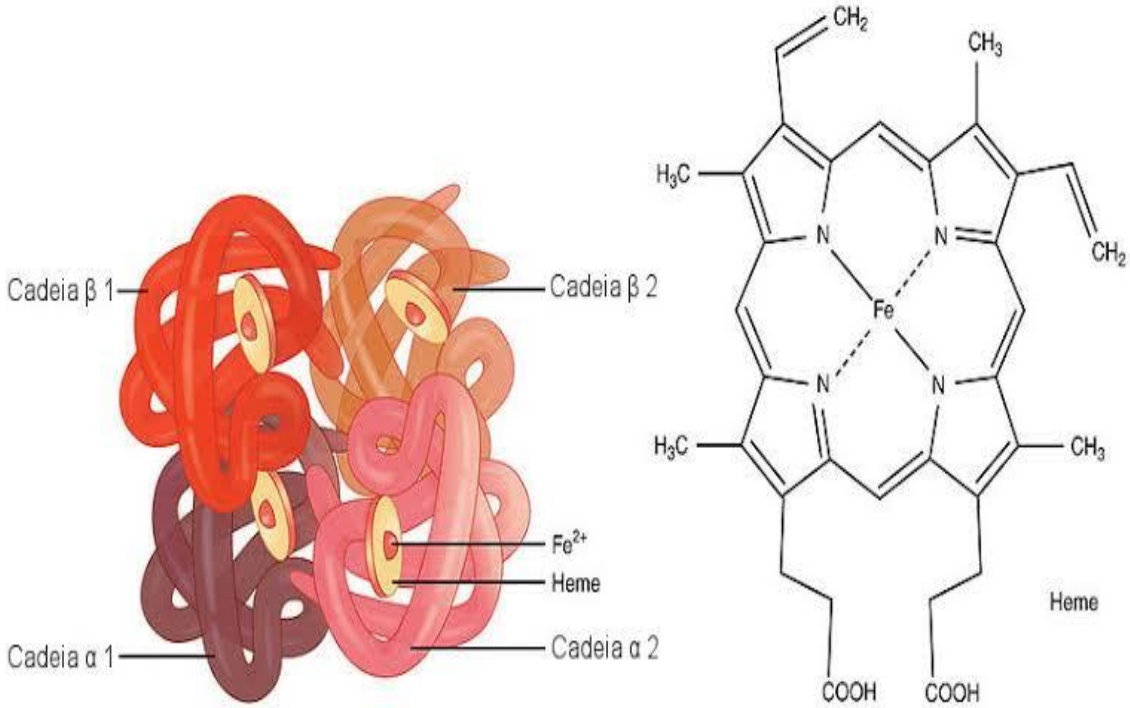


Fig. 3 – Processo de maturação da série vermelha. **Fonte:** Rios, 2020.

As células precursoras eritroides possuem alta capacidade de proliferação e alta taxa de síntese proteica, possuindo uma grande capacidade de sintetizar impreterivelmente as cadeias globínicas (duas cadeias proteicas alfa e duas cadeias proteicas beta) e o grupo Heme (composto por quatro anéis pirrólicos interligados para acomodar um átomo de ferro ferroso), para posteriormente formarem a hemoglobina, com capacidade de carrear o O_2 pelo organismo de acordo com a sua demanda e captar o CO_2 para ser expelido pelas vias respiratórias (**fig. 4**). [3,6,27,29]

Quando posteriormente, estas células amadurecem, perdem o seu núcleo no intuito de substituí-lo pela grande quantidade de hemoglobina sintetizada anteriormente, assim, na maturação, teremos a condensação do núcleo cada vez maior na célula eritroide e a diminuição progressiva do tamanho nuclear, onde, no final da maturação, o núcleo permanece totalmente condensado para ser expelido pela célula eritroide. [3,6,27,29]

Fig. 4 – As cadeias globínicas e o grupo Heme, respectivamente.



Fonte: HOFFBRAND, 2013.

3.3 METABOLISMO DO ERITRÓCITO

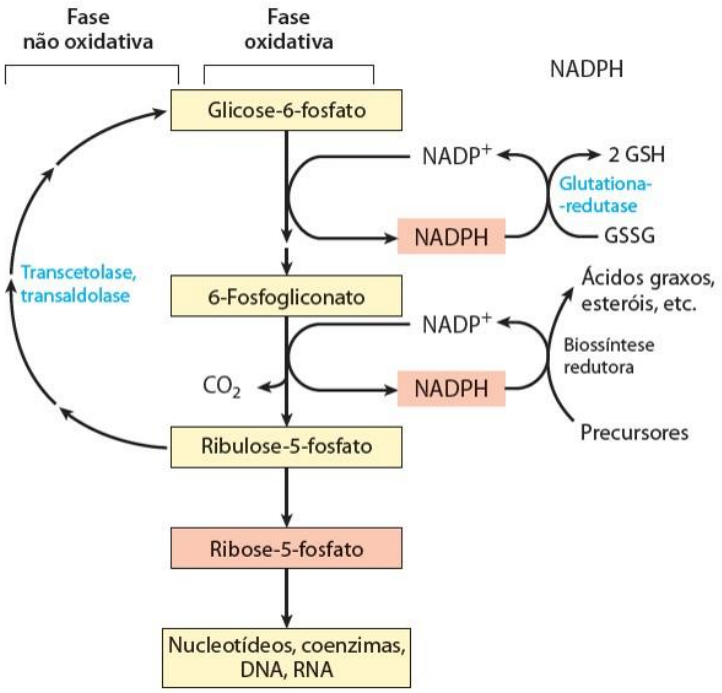
Para qualquer célula do corpo humano sobreviver, esta precisa de substratos específicos para realizar qualquer tipo de metabolismo, sendo que, na ausência de energia, a possibilidade de acontecer a morte desta célula, é muito elevada. Com isso, as células obtêm as suas fontes de energia através de vias metabólicas onde um substrato em específico é metabolizado através de vários processos enzimáticos para obtenção de produto divergente do qual este inicialmente era. Portanto, o metabolismo do eritrócito faz-se importante para duas vias, a via de Embden-Meyerhof (via da glicólise) que será a principal via metabólica anaeróbica (ausência total da participação de O_2) que posteriormente produzirá quatro moléculas de trifosfato de adenosina (ATP) e duas moléculas de nicotinamida adenina dinucleotídeo reduzido (NADH), e a via das pentoses-fosfato que será a principal via de produção de NADPH e proteção oxidativa. [7,8,9,20,22,29]

3.3.1 VIA DAS PENTOSES-FOSFATO

A via das pentoses-fosfato consiste em uma via metabólica alternativa da glicólise, onde o foco desta via é realizar a formação de ribose-5-fosfato (importante produto na estrutura de ácidos nucleicos) e duas moléculas de NADPH (fosfato de dinucleótido de nicotinamida e adenina) para ou participar nas vias biossintéticas ou para ser utilizado na proteção contra os danos do estresse oxidativo. Esta via divide-se em duas fases, a fase oxidativa, onde será efetivamente produzido as pentoses-fosfato e o NADPH, e a fase não oxidativa, onde os produtos desta via serão transformados novamente em glicose-6-fosfato, visando principalmente a formação de NADPH (**fig. 5**). [7,8,9,10,33]

Com a formação de NADPH através desta via metabólica, esta molécula desenvolverá um papel de doador de elétrons, sendo o principal responsável pela manutenção do equilíbrio oxidativo intracelular do eritrócito, permitindo a conversão entre a glutationa reduzida (GSH) e a glutationa oxidada (GSSG), garantindo assim, a correta proteção celular contra os possíveis danos causados pelos radicais oxidativos (superóxido [O_2^-] e peróxido de hidrogênio [H_2O_2]). [7,8,9,10,28]

Fig. 5 – Via das pentoses-fosfato.



Fonte: Nelson, 2014.

3.4 DEFICIÊNCIA DE GLICOSE-6-FOSFATO DESIDROGENASE

Como já dito anteriormente, o eritrócito possui somente a via das pentoses-fosfato como meio para gerar NADPH e este faz através da enzima glicose-6-fosfato desidrogenase (G6PD). Através deste produto, será realizado processos enzimáticos (já descritos acima) para realizar a proteção contra moléculas oxidantes através da molécula glutationa. Qualquer alteração na estrutura proteica da G6PD poderá afetar diretamente em sua quantidade e/ou na qualidade que esta catalisa a reação de glicose-6-fosfato à 6-fosfogliconato, assim, afetando diretamente na integridade e na homeostasia celular. A patologia descrita está interligada diretamente com mutações específicas no braço longo do cromossomo X, sendo atualmente descritas cerca de 140 mutações nesta região. A patologia acomete todas as células do organismo, todavia, os eritrócitos apresentam ser mais vulneráveis a esta deficiência. [3,12,13,14,15,16]

A deficiência da enzima referida é classificada pela WHO (World Health Organization) basicamente, em cinco classes diferentes (**tabela 1**), levando em consideração o nível de atividade enzimática medidas no eritrócito e as manifestações clínicas causadas pela deficiência enzimática. Na primeira classe, teremos a apresentação mais severa dentre as outras classes, sendo associada a anemia

hemolítica não esferocítica crônica (CNSHA), que apresentará a ruptura de eritrócitos sem a interferência de qualquer fator externo ou interno. Esta classe apresenta uma severa deficiência na atividade normal da enzima G6PD, sendo estipulada por volta de uma taxa menor do que 10% sendo, todavia, uma deficiência rara e de baixa ocorrência ao redor do mundo. (18,19,20,21,32)

Em relação a segunda classe desta classificação, a deficiência da atividade enzimática permanece menor que 10% porém esta não apresenta conjuntamente a anemia hemolítica não esferocítica crônica (CNSHA). Em sua terceira classe, apresentará uma atividade entre 10% à 60% que também não estará associada à CNSHA. Apesar da segunda e a terceira classe não apresentarem sintomas significativos, são importantes pelo fato de que, caso expostas a fatores estressantes (como fármacos ou feijão de fava, por exemplo) poderão desenvolver um quadro de anemia hemolítica aguda. Em última análise, teremos a quarta classe, onde a atividade enzimática será normal, apresentando-se entre 60% à 150% e a atividade da quinta classe, apresentando atividade enzimática superior a normal, sendo extremamente rara. (18,19,20,21,32)

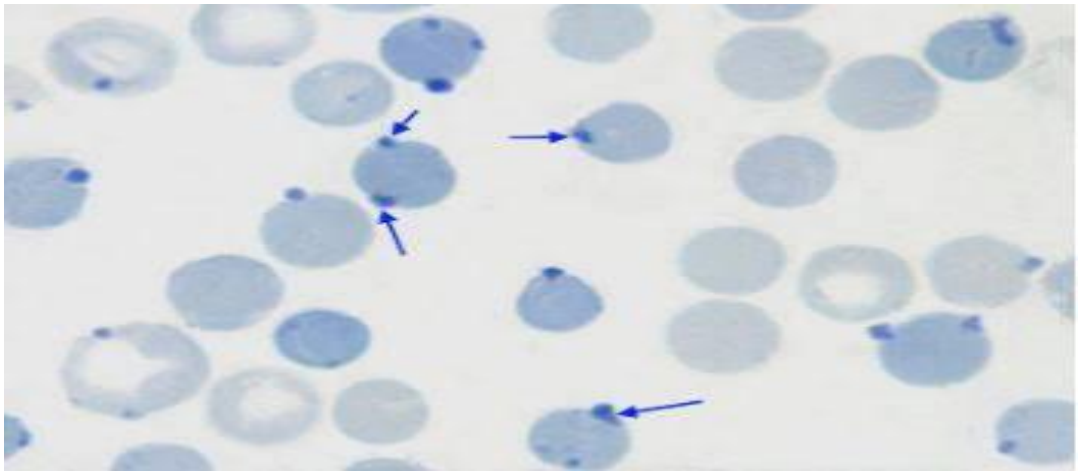
Tabela 1 – Classificação das variações de deficiência enzimática.

CLASSIFICAÇÃO DA WHO	ATIVIDADE ENZIMÁTICA	MANIFESTAÇÃO CLÍNICA
CLASSE I (DEFICIÊNCIA SEVERA ASSOCIADA A CNSHA)	<10% ASSOCIADO A CNSHA	ANEMIA HEMOLÍTICA NÃO ESFEROCÍTICA CRÔNICA
CLASSE II (DEFICIENCIA SEVERA)	<10%	ANEMIA HEMOLÍTICA AGUDA
CLASSE III (DEFICIÊNCIA MODERADA)	10% À 60%	ANEMIA HEMOLÍTICA AGUDA
CLASSE IV (ATIVIDADE NORMAL)	60% À 150%	SEM MANISFESTAÇÕES CLÍNICAS
CLASSE V (ATIVIDADE AUMENTADA)	ATIVIDADE ELEVADA	-

Fonte: World Health Organization, 2022.

A exposição a determinados medicamentos e alimentos podem gerar diretamente o peróxido de hidrogênio (H_2O_2), oxidando a molécula de glutationa (transformando-a em sua conformação inativa) e, devido á deficiência de G6PD, o H_2O_2 gerado acaba desnaturando a hemoglobina que, posteriormente, se agregará à membrana plasmática do eritrócito alterando a sua forma (**fig.6**). Os macrófagos responsáveis pela fagocitose dos eritrócitos senescentes ou com a morfologia alterada, irão retirá-los do sangue, ocasionado a sua hemólise e produzindo um pigmento endógeno, a bilirrubina. [3,12,13,14,15,16,19]

Fig. 6 – Corpos de Heinz.

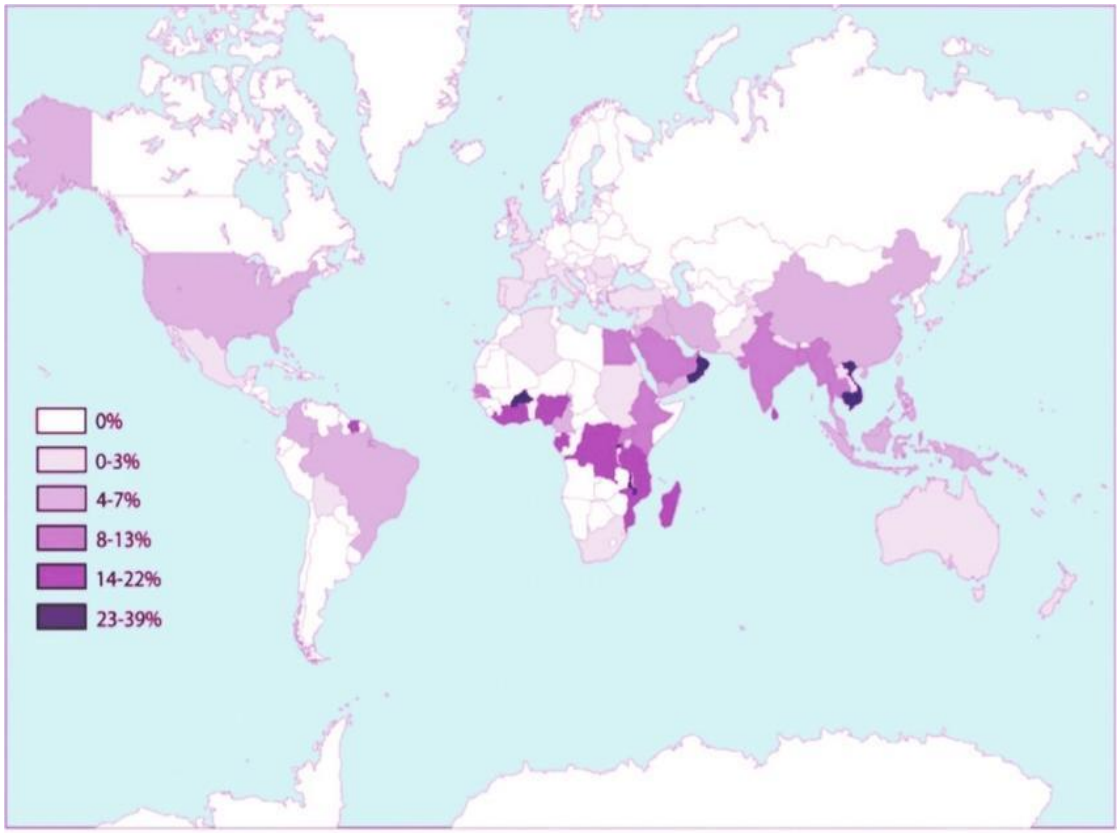


Fonte: Zago, 2013.

3.5 EPIDEMIOLOGIA E MANISFESTAÇÕES CLÍNICAS

Esta enzimopatia acomete cerca de 400 milhões de pessoas em todo o mundo, sendo primariamente concentrada na África, na Europa meridional (onde concentra-se países como Espanha, Portugal, Itália, Grécia, Turquia, dentre outros) e no sudeste asiático (**fig 7**). Há a hipótese de que a presença da deficiência de G6PD pode-se correlacionar com a alta distribuição de malária na região africana, onde esta deficiência poderia ocasionar, em um primeiro momento, dano oxidativo ao parasita, ou uma fagocitose do eritrócito acometido em um estágio anterior da maturação do parasita, conseguindo eliminá-lo com mais eficácia, sendo um mecanismo adicional contra esta patologia. [3,15,16,17]

Fig. 7 – Epidemiologia da deficiência de glicose-6-fosfato desidrogenase.



Fonte: Gómez-Manzo, 2014.

A deficiência de Glicose-6-fosfato desidrogenase é uma patologia geralmente assintomática, sendo que diversos indivíduos acometidos por esta patologia nunca saberão da existência da mesma. A patologia manifesta-se através da lise dos eritrócitos com a presença de fatores desencadeantes (descritos detalhadamente abaixo) que possuirão mecanismos estressantes para a homeostasia oxidativa do eritrócito, como exemplo destes fatores podemos citar as drogas, favismo, icterícia neonatal e anemia não hemolítica esferocítica crônica. Independentemente da causa desta anemia hemolitica, os sintomas clínicos não se alteram, cursando principalmente com icterícia, dor nas costas, fadiga, colúria e anemia. [3,12,13,14,15,16,19]

3.5.1 HEMÓLISE INDUZIDA POR DROGAS

Como já foi dito anteriormente, a administração de diversas drogas (**tabela 2**) podem gerar dano oxidativo no metabolismo do eritrócito, causando manifestações clínicas específicas pelo aumento da concentração de bilirrubina sanguínea, pela ruptura das hemácias e pela baixa capacidade da hemoglobina levar O^2 aos tecidos subjacentes. Em um primeiro momento, devemos levar em consideração que um

fármaco administrado considerado seguro a um paciente com deficiência de G6PD, não necessariamente será seguro para todos os pacientes, devido aos graus diferentes de deficiência enzimática. [21,22,27,28,38]

Com a administração dos fármacos com potencial oxidativo, as manifestações clinicamente detectáveis (lise dos eritrócitos, urina escura e icterícia) irão aparecer entre um a três dias posteriormente da administração da droga. É comum encontrarmos corpos de Heinz e hemácias “mordidas” ao realizar um esfregaço sanguíneo. [21,22,27,28,38]

Tabela 2 – Fármacos que potencialmente causam hemólise aguda.

Antimaláricos
Primaquina
Pamaquina
Cloroquina
Tefonoquina
Pentaquina

Antibacterianos
Nitrofurantoina
Furazolidona
Nitrofurazona
Ácido Nalidíxico
Cloranfenicol

Analgésicos
Ácido Acetilsalicílico
Acetofenetidina
Acetanilida
Fenacetina

Sulfinamidas e Sulfonas
Sulfanilamida
Sulfapiridina
Sulfadimidine
Sulfacetamida
Sulfafurazole
Dapsona
Sulfoxona
Sulfametoxazole
Tiazolsulfona

Outros
Análogos da vitamina K
Naftalina
Azul de metileno
Fava
Água tônica (TNT)
Vinho tinto

Anti-helmínticos
Estibofen
Niridazol

Fonte: LEÃO, 2019.

3.5.2 FAVISMO

O favismo é constituído por uma crise hemolítica aguda acompanhada de icterícia que ocorre após a ingestão de feijão de fava. Este composto possui moléculas tóxicas que são capazes de aumentar a atividade oxidativa no eritrócito, ocasionando hemólise nos pacientes que são acometidos pela deficiência de glicose-6-fosfato desidrogenase. A crise hemolítica apresenta-se logo nas primeiras horas após a ingestão deste composto, sendo uma condição clínica mais grave se comparado a anemia hemolítica induzida por drogas, podendo levar rapidamente a insuficiência renal aguda devido a isquemia ou a precipitação de hemoglobina. [3,12,13,14,15,16,22,28]

3.5.3 ICTERÍCIA NEONATAL

A icterícia neonatal é caracterizada, basicamente, entre fisiológica e patológica. Quando esta é fisiológica, consideramos que é comum esta condição, devido a capacidade reduzida do recém-nascido de conjugar a bilirrubina, o que acaba manifestando essa condição clínica, todavia, a partir do terceiro ao quarto dia, esta condição tende a diminuir. Quando assumimos que esta icterícia é patológica, dentre outros doenças, podemos associá-la a deficiência de G6PD, devido à grande taxa de hemólise e a alta presença de bilirrubina sérica no recém-nascido, podendo levar o acúmulo de bilirrubina no cérebro do paciente, causando a encefalopatia aguda, que, caso tratada rapidamente, está condição é totalmente reversível, no caso de cronicidade poderá resultar em Kernicterus, apresentando-se clinicamente com letargia, febre, convulsões e podendo resultar até mesmo a morte.[21,22,25,26,27,28,36,40]

3.5.4 ANEMIA HEMOLÍTICA NÃO ESFEROCÍTICA CRÔNICA (CNSHA)

Os pacientes acometidos pela deficiência de glicose-6-fosfato desidrogenase classificados na primeira classe da WHO não conseguem manter a proteção oxidativa do próprio metabolismo eritrocítico, ocorrendo a lista dos eritrócitos. Este processo ocorre cronicamente, sendo comum ser encontrado no paciente icterícia, cálculos biliares, esplenomegalia e anemia (podendo precisar de transfusões sanguíneas ao longo do tempo).[21,22,25,26,27,28]

3.6 MÉTODOS DIAGNÓSTICOS

Os métodos diagnósticos utilizados para identificar a deficiência da enzima glicose-6-fosfato desidrogenase resumem-se a um método quantitativo espectrofotométrico, ou por um meio de fluorescência, onde detecta-se a geração de NADPH através de $NADP^+$. Caso houver a ausência da deficiência da enzima referida, e esta conseguir gerar NAPDH através da glicose-6-fosfato, ao analisar a amostra, esta irá fluorescer através da luz ultravioleta. Isto acontece pelo fato de que o NADPH gerado irá catalisar uma ação de redução em agentes cromogênicos ou fluorescentes, o que resultará em uma alteração na absorbância ou na fluorescência (dependendo do agente a ser utilizado na análise enzimática) que será proporcional a atividade da enzima. [13,18,20,23,24,28,31,32]

Os testes moleculares baseados na reação em cadeia da polimerase (PCR) baseiam-se na formação de inúmeras cópias do DNA de uma região específica a ser analisada. Para a realização da PCR, há a necessidade de acrescentar primers (pequena sequência de nucleotídeos para realizar a iniciação da transcrição do DNA requerido), uma DNA polimerase (que utilizará as cópias existentes de DNA para realizar a formação de novas fitas) e os nucleotídeos utilizados na amplificação da sequência de interesse, assim, a PCR auxiliará no diagnóstico pré-natal e na triagem populacional, detectando assim, as mutações específicas da patologia. [13,18,20,23,24,28,31,32,35]

Outros testes que poderão auxiliar no curso diagnóstico da doença seria o hemograma completo, contagem de reticulócitos, hemoglobina sérica, lactato desidrogenase (LDH), medição da bilirrubina sanguínea, níveis de haptoglobina, hemoglobina urinária, dentre outros testes que podem sinalizar que está ocorrendo um processo hemolítico agudo no paciente. [13,18,20,23,24,28,31,32]

Pacientes adultos ou crianças que apresentam os sintomas já mencionados anteriormente (como anemia, icterícia, colúria, colelitíase) devem ser considerados os testes citados para investigar uma possível deficiência de glicose-6-fosfato desidrogenase, principalmente naqueles pacientes onde os sinais de uma reação hemolítica aguda acontecem posteriormente a administração de fármacos conhecidamente oxidativos ou através do consumo de feijão de fava. [13,18,20,23,24,28,31,32]

4. CONCLUSÃO

A deficiência por glicose-6-fosfato desidrogenase é uma patologia que possuí como característica sua hereditariedade, com distribuição mundial, causada principalmente pela falta de síntese de uma enzima que possuí papel fundamental na proteção oxidativa e prevenção da hemólise, sendo ocasionada principalmente por mutações genéticas no cromossomo X, que podem desencadear sintomas clínicos que acusam um processo hemolítico ou, na maioria das vezes, os pacientes poderão ser assintomáticos. [3,12,13,14,15,16]

Frente a esta doença, é extremamente importante a realização de métodos diagnósticos, principalmente aqueles que inescrupulosamente são sensíveis e específicos à detecção da deficiência da enzima referida, como os métodos cromogênicos e/ou fluorescentes utilizados como um dos principais métodos de triagem e diagnóstico, como foi mostrado nas pesquisas adjacentes.[13,25,28,30,31,32,37]

Os métodos moleculares utilizados (como PCR, por exemplo) para verificar as mutações mais comuns encontradas em portadores desta deficiência, servem como um método ainda mais específico no diagnóstico desta patologia, auxiliando assim, no entendimento das mutações que possivelmente acometeram a atividade da G6PD.[13,18,20,23,24,28,31,32,35]

Deste modo, podemos concluir que os métodos diagnósticos mais sensíveis e específicos resumem-se em métodos quantitativos, qualitativos e moleculares, sendo grandes auxiliares quanto ao diagnóstico correto da deficiência por glicose-6-fosfato desidrogenase. [3,12,13,14,15,16]

5. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1 MA, Chongyang; CHENG, Fafeng; WANG, Xueqian; ZHAI, Changming; YUE, Wenchao; LIAN, Yajun *et al*. Erythropoietin Pathway: A Potential Target for the Treatment of Depression. Beijing, China. 2016.

2 WATTS, Deepika; GAETE, Diana; RODRIGUEZ, Diego; HOOGEWIJS, David; RAUNER, Martina; SORMENDI, Sundary *et al.* Hypoxia Pathway Proteins are Master Regulators pf Erythropoiesis. Dresden, Alemanhã. 2020

3 ZAGO, Marco; FALCÃO, Roberto; PASQUINI, Ricardo.TRATADO DE HEMATOLOGIA. 1ª Edição. Atheneu. 2013.

4 TORRES, Javier; NAVA, Gabriela; RUÍZ, María; QUIROZ, Luis; GUTIÉRREZ, Marwin. Papel da via de sinalização do HIF-1α na osteoartrite: revisão sistemática. Cidade do México. México. 2016.

5 ALMEIDA, Filipa. Regulação da produção da Eritropoietina e novas abordagens terapêuticas no tratamento da anemia da Doença Renal Crônica. [dissertação]. Porto: Instituto de Ciências Biomédicas Abel Salazar, Universidade do Porto; 2014.

6 HODGES, Vivien; RAINEY, Susan; LAPPIN, Terence; MAXWELL, Peter. Pathophysiology of anemia and erythrocytosis. Belfast. United Kingdom. 2007.

7 LACERDA, Luciana. O Metabolismo do Eritrócito. Rio Grande do Sul. 2005.

8 CAMPBELL, Mary; FARRELL, Shawn. Biochemistry. 8ª Edição. CENGAGE Learning. 2013.

9 NELSON, David; COX, Michael. Princípos de Bioquímica de Lehninger. 6ª Edição. Artmed. 2014.

10 HUBER, Paula; ALMEIDA, Wanda. GLUTATIONA E ENZIMAS RELACIONADAS: PAPEL BIOLÓGICO E IMPORTÂNCIA EM PROCESSOS PATOLÓGICOS. Campinas. São Paulo. 2008.

11 SOUZA, Luiz. Modulação redox de peroxirredoxinas e a participação dos sistemas de GSH e das Trx na proteção/função celular. [Tese]. Florianópolis: Universidade Federal de Santa Catarina; 2017.

12 CAPELLINI, Maria; FIORELLI, G, Glucose-6-phosphate dehydrogenase deficiency. Milan. Italy. 2008.

13 SOARES, Leonardo; LEAL, Joel; VIEIRA, José; BARROS, Veruska; OLIVEIRA, Evaldo. Atividade de glicose-6-fosfato desidrogenase (G6PD) em membros de povos de terreiros de umbanda na cidade de Teresina, Piauí. 2013.

14 LEAO, Pablo; ALMEIDA, Erich; CARVALHO, Felipe; JUNIOR, Cleber; CARVALHO, Milena; PINCHEMEL, Edite. A síndrome G6PD e suas implicações no atendimento ao Paciente Odontopediátrico: Uma revisão da literatura. Vitória da Conquista. Bahia. 2019.

15 FARIA, Debora; TRIAGEM NEONATAL E MANIFESTAÇÕES CLÍNCIAS DA DEFICIÊNCIA DE GLICOSE 6 FOSFATO DESIDROGENASE EM CRIANÇAS ATENDIDAS EM HOSPITAL PÚBLICO DO DISTRITO FEDERAL. [dissertação] Brasília: Universidade de Brasília; 2016.

16 HOFFBRAND, A. V; MOSS, P. A. H. FUNDAMENTOS EM HEMATOLOGIA. ArtMed. 6ª edição, 2013.

17 MANZO, Saúl; VELÁZQUEZ, Gabriel; TORRES, Itzhel; ALCANTARA, Gloria; CRUZ, Gloria; QUINO, Jaime *et al*. Deficiencia de glucosa-6-fosfato deshidrogenasa: de lo clínico a lo bioquímico. México. 2014.

18 WHO. Technical consultation to review the classification of glucose-6-phosphate dehydrogenase (G6PD). Suíça. 2022.

19 PERINOTTO, Aline; COSTA, Carolina; DUARTE, Guilherme, PAULA, Ramon; PAULA, Fernandes; DUARTE, Stella. Prevalência da deficiência de Glicose-6-Fosfato Desidrogenase em uma população adulta. Alfenas. Minas Gerais. 2013

20 SILVA, Viviane; Bases moleculares da deficiência de G6PD e sua relação com o tratamento da hanseníase. [dissertação]. Rio de Janeiro. Instituto Oswaldo Cruz. 2017.

21 LEAO, Pablo; ALMEIDA, Erich; CARVALHO, Felipe; JUNIOR, Cleber; CARVALHO, Milena; PINCHEMEL, Edite. A síndrome G6PD e suas implicações no atendimento ao Paciente Odontopediátrico: Uma Revisão da literatura. Id on Line Rev.Mult. Psic., Outubro/2019, vol.13, n.47, p. 900-910.

22 BRÁS, Daniela. A deficiência no enzima Glicose-6-Fosfato Desidrogenase - Sensibilidade a fármacos. [dissertação]. Faro. Universidade do Algarve. 2017.

23 WHO. Guide to G6PD deficiency rapid diagnostic testing to support P. vivax radical cure. Geneva. 2018.

24 WHO. How to use a G6PD rapid diagnostic test (for detecting glucose-6-phosphate dehydrogenase deficiency): A guide for training at health facility level. Geneva. 2018.

25 PINTO, Bianca; GONÇALVES, Amanda; SABBI, Amanda; DIAS, Pedro; BALSAMÃO, Cecília *et al. Implicações do diagnóstico precoce da deficiência de glicose-6-fosfato desidrogenase (G6PD) no prognóstico neurológico de neonatos.* Revista Eletrônica Acervo Saúde. Vol.12(10). 2020.

26 LEITE, Amauri Antiquada. Icterícia neonatal e deficiência de glicose-6-fosfato desidrogenase. REVISTA BRASILEIRA DE HEMATOLOGIA E HEMOTERAPIA. Vol. 32(6):430-431. 2010.

27 MARTINS, Sara. ANEMIAS HEMOLÍTICAS: CLÍNICA, DIAGNÓSTICO E TERAPÊUTICA – UMA REVISÃO CRÍTICA. Coimbra. Faculdade de Medicina da Universidade de Coimbra. 2014.

28 CASTRO, Simone. ASPECTOS LABORATORIAIS DO DIAGNÓSTICO DA DEFICIÊNCIA DE GLICOSE-6-FOSFATO DESIDROGENASE (G6PD). [Tese]. Rio Grande do Sul. Universidade Federal do Rio Grande do Sul. 2006.

29 RODAK, Bernadette; CARR, Jacqueline. Clinical Hematology Atlas. 5ª Edição. Elsevier. 2017.

30 PEREIRA, Lucas; BRAVIN, Cristina; CINTRA, Terezinha; CASSA, Wélida; SANTOS, Tainá; FONSECA, Armando *et al.* Prevalência da deficiência de G6PD e caracterização molecular dos polimorfismos G202A, A376G e C563T em neonatos no Sudeste do Brasil. einstein (São Paulo). 2019;17(1).

31 Ministério da Saúde. Triagem neonatal para deficiênciade enzima desidrogenase de glicose hepática (glicose-6-fosfato desidrogenase, G-6-PD). Brasília. Ministério da Saúde. 2018

32 OHLSSON, Annika; REHNHOLM, Katarina; SHUBHAM, Kumar; DÖBELN, Ulrika. Incidence of Glucose-6-Phosphate Dehydrogenase Deficiency among Swedish Newborn Infants. Int. J. Neonatal Screen. 2019, 5(4) 38.

33 STATON, Robert. Glucose-6-Phosphate Dehydrogenase, NADPH, and Cell Survival. IUBMB Life. 2012 May ; 64(5): 362–369

34 PENGBOON P, et al. Evaluation of quantitative biosensor for glucose-6-phosphate dehydrogenase activity detection. Plos One, 2019; 14(12) :1-14.

35 TORTORA, Gerard; FUNKE, Berdell; CASE, Christine. Microbiologia. 10ª edição. Pearson Education. 2012.

36 VINHAL RM. Icterícia neonatal e Kernicterus: conhecer para prevenir. Revista Movimenta, 2009; 2(3).

37 Abdul-Ghani R, Mahdy MAK, Saif-Ali R, Alkubati SA, Alqubaty AR, Al-Mikhlafy AA, et al. Glucose-6-phosphate dehydrogenase deficiency among Yemeni children residing in malaria-endemic areas of Hodeidah governorate and evaluation of a rapid diagnostic test for its detection. Malaria J. 2016; 15.

38 Manganelli G et al. Discussion on pharmacogenetic interaction in G6PD deficiency and methods to identify potential hemolytic drugs. Cardiovascular & hematological disorders drug targets. 2010; 10: 143-150

39 Cappellini MD &Fiorelli G. Glucose-6-phosphate dehydrogenase deficiency. Lancet. 371(9606): 64-74, 2008.

40 Cherepnalkovski A P, Marusic E, Piperkova K, et al. Influence of the inherited glucose-6-phosphate dehydrogenase deficiency on the appearance of neonatal hyperbilirubinemia in southern Croatia. Acta Informatica Medica. 2015; 23(5): 264 – 267