

# Anestesia em Paciente Portador de Deficiência de Glicose-6-Fosfato-Desidrogenase. Relato de Caso \*

## Anesthesia in Glucose 6-Phosphate Dehydrogenase-Deficient Patient. Case Report

Múcio Paranhos de Abreu, TSA<sup>1</sup>, Carla Cristina Silva Freire<sup>2</sup>, Rogério Shiuguetoshi Miura<sup>2</sup>

### RESUMO

Abreu MP, Freire CCS, Miura RS - Anestesia em Paciente Portador de Deficiência de Glicose-6-Fosfato-Desidrogenase. Relato de Caso

**Justificativa e Objetivos** - A Deficiência de Glicose-6-Fosfato-Desidrogenase (G6PD) é uma enzimopatia relativamente comum, mas as publicações relacionando essa condição com a anestesia são escassas. O objetivo deste relato é apresentar um caso de paciente portador de Deficiência de G6PD, submetido à tenotomia para alongamento de tendão de Aquiles, sob anestesia venosa associada à bloqueio subaracnóideo.

**Relato do Caso** - Paciente masculino, 9 anos, 48 kg, portador de deficiência de G6PD e polineuropatia periférica, submetido à tenotomia de tendão de Aquiles, sob anestesia geral venosa com midazolam, propofol e fentanil, associada à bloqueio subaracnóideo com bupivacaina hiperbárica a 0,5%. Ao final da cirurgia o paciente despertou tranqüilo, sem dor ou outras queixas, evoluiu bem, recebendo alta hospitalar sem intercorrências.

**Conclusões** - Pela evolução do caso relatado, a anestesia subaracnóidea com bupivacaina associada à anestesia venosa total com propofol, mostrou ser uma técnica segura em pacientes portador de deficiência de G6PD.

UNITERMOS: ANESTESIA; DOENÇAS, Metabólica: deficiência de glicose-6-fosfato-desidrogenase

### SUMMARY

Abreu MP, Freire CCS, Miura RS - Anesthesia in Glucose 6-Phosphate Dehydrogenase-Deficient Patient. Case Report

**Background and Objectives** - Glucose 6-phosphate dehydrogenase (G6PD) deficiency is a relatively common enzymopathy, but there are few publications relating such condition to anesthesia. This report aimed at presenting a case of a G6PD-deficient patient, submitted to Achilles tendon tenotomy under intravenous anesthesia associated to spinal block.

**Case Report** - Male patient, 9 years old, 48 kg, with G6PD deficiency and peripheral polyneuropathy, submitted to Achilles tendon tenotomy under general intravenous anesthesia with midazolam, propofol and fentanyl, associated to spinal block with 0.5% hyperbaric bupivacaine. At surgery completion patient awakened relaxed, without pain or other complaints, had a good evolution and was discharged without intercurrents.

**Conclusions** - According to the evolution of this case, spinal anesthesia with bupivacaine associated to total intravenous anesthesia with propofol has shown to be a safe technique for G6PD-deficient patients.

KEY WORDS: ANESTHESIA; DISEASE: Metabolic: glucose 6-phosphate dehydrogenase deficiency

### INTRODUÇÃO

Apesar da deficiência de Glicose-6-Fosfato-Desidrogenase (G6PD) ser uma enzimopatia relativamente comum, as publicações relacionando essa doença com a anestesia são escassas.

Mais de 250 variantes de deficiência de G6PD são conhecidas hoje, e novas formas vêm sendo descritas na literatura<sup>1,2</sup>.

A deficiência de G6PD é responsável pela manifestação clínica de uma síndrome hemolítica aguda e intensa, ge-

ralmente desencadeada pela administração de drogas com propriedades oxidantes (Quadro I) ou pela ingestão de determinados alimentos que possibilitem a formação do grupo sulfidrila como favas (favismo), ervilhas, corantes etc. A deficiência de G6PD leva à deficiência ou ausência de nicotinamida adenina dinucleotídeo fosfato (NADPH) e glutation, enzimas que são responsáveis pela eliminação do grupo sulfidrila formado na oxihemoglobina, quando esta é exposta aos alimentos e drogas citadas, levando à sua precipitação dentro do eritrócito, causando hemólise intravascular. Situações de estresse ou processos infecciosos também podem levar à crises hemolíticas nestes pacientes, embora o mecanismo de ação ainda não seja bem conhecido<sup>3</sup>.

O presente caso refere-se a um paciente pediátrico portador de deficiência de G6PD e polineuropatia periférica, submetido à tenotomia para alongamento de tendão de Aquiles bilateral, sob anestesia geral venosa associada à bloqueio subaracnóideo.

### RELATO DO CASO

Paciente do sexo masculino, 9 anos, branco, 1,46 m de altura, 48 kg, portador de deficiência de G6PD e polineuropatia

\* Recebido do (Received from) CET/SBA do Instituto Penido Burnier, Campinas, SP

1. Instrutor do CET/SBA do Instituto Penido Burnier e Centro Médico de Campinas

2. Ex-ME<sub>2</sub> do CET/SBA do Instituto Penido Burnier e Centro Médico de Campinas

Apresentado (Submitted) em 13 de fevereiro de 2002

Aceito (Accepted) para publicação em 02 de maio de 2002

Correspondência para (Mail to):

Dr. Múcio Paranhos de Abreu

Av. Nossa Senhora de Fátima, 805 - Aptº J73 - Taquaral

13090-130 Campinas, SP

© Sociedade Brasileira de Anestesiologia, 2002

**Quadro I - Drogas que Podem Causar Hemólise em Pacientes com Deficiência de G6PD** <sup>2,3</sup>

Analgésicos	Outras drogas
Ácido acetilsalicílico (em altas doses)	Nitrofurantoina
Acetaminofen	Azul de metileno
Acetofenetidin	Vitamina K
Acetanilide	Ácido nalidixico
Antimaláricos	Probenecide
Primaquine	Ácido ascórbico (altas doses)
Chloroquine	Nitratos
Pentaquine	Quinidina
Sulfonamides	Naftalina
Sulfonas	
Hemólise na forma mediterrânea mas não na forma A <sup>+</sup>	
Cloranfenicol	
Quinino	
Quinidina	

periférica foi internado para ser submetido à tenotomia para alongamento de tendão de Aquiles, bilateral.

Aos cinco anos de idade apresentou várias interações prolongadas para tratamento intensivo em consequência de episódios de rabdomiólise, evoluindo com insuficiência renal, insuficiência respiratória e submetido à traqueostomia temporária e hemodiálise.

Aos seis anos de idade apresentou, subitamente, quadro semelhante ao anterior, com importante hemólise quando então foi diagnosticada deficiência de G6PD. Desde então, tomados os devidos cuidados quanto a evitar os fatores desencadeantes das crises hemolíticas o paciente evoluiu bem e não apresentou novas crises.

Na ocasião da visita pré-anestésica apresentava-se em bom estado geral, ativo, eupneico e sem alterações referentes aos sistemas cardiovascular, respiratório, digestivo e renal. O hemograma realizado no pré-operatório era normal: hemácias, 4.800.000/mm<sup>3</sup>; hemoglobina, 13,4 g%; e hematócrito, 41%.

O paciente apresentava-se tranqüilo e colaborativo, não necessitando de medicação pré-anestésica.

Na sala de operação foi realizada punção venosa com cateter 22G no membro superior direito e monitorização com cardioscópio na derivação D<sub>II</sub>, pressão arterial não invasiva com aferição automática, oxímetro de pulso, capnógrafo e termômetro com sensor colocado no nasofaringe.

Iniciou-se administração de oxigênio a 100% através de cateter nasal e foram injetados midazolam (3 mg) e fentanil (30 µg) por via venosa seguido de infusão contínua de propofol (70 µg.kg<sup>-1</sup>.min<sup>-1</sup>).

A ventilação foi mantida espontânea, com cânula de Guedel e o oxigênio foi administrado através do sistema de Rees-Baraka, conforme dispositivo descrito por Ferreira <sup>4</sup>.

Em seguida, com o paciente em decúbito lateral esquerdo, realizou-se bloqueio subaracnóideo no espaço L<sub>4</sub>-L<sub>5</sub>, utili-

zando-se agulha 27G, com punção mediana, injetando-se 10 mg de bupivacaína hiperbárica a 0,5%.

A hipnose foi mantida com propofol em infusão venosa contínua (60 µg.kg<sup>-1</sup>.min<sup>-1</sup>). Após 20 minutos, iniciou-se a cirurgia com o paciente em decúbito dorsal horizontal. O ato cirúrgico durou 45 minutos e não ocorreram alterações hemodinâmicas e ventilatórias significativas.

Ao final da cirurgia o paciente despertou tranqüilo, sem dor ou outras queixas, sendo encaminhado à sala de recuperação pós-anestésica, onde permaneceu por 65 minutos, sem intercorrências.

Recebeu alta da sala de recuperação de acordo com os critérios da tabela de Aldrete-Kroullick e foi encaminhado para a enfermaria. Evoluiu bem, sem intercorrências, recebendo alta hospitalar 24 horas após a cirurgia.

## DISCUSSÃO

A deficiência de G6PD é uma doença hereditária, causada pela herança de alelos anormais do gene responsável pela síntese da molécula de G6PD. Estes genes estão localizados no cromossomo X, portanto, as manifestações clínicas ocorrem mais freqüentemente no sexo masculino ou em mulheres homocigotas para o cromossomo anormal <sup>2</sup>.

Há uma variação considerável do defeito entre os diversos grupos raciais: o defeito em negros é menos intenso que nos brancos afetados, uma vez que a atividade de G6PD na raça branca é mais baixa que na raça negra.

A enzima anormal encontrada na maioria das populações é designada G6PD B<sup>+</sup>. Uma variante normal, designada G6PD A<sup>+</sup> é comum em negros norte-americanos <sup>5</sup>. Outra forma de deficiência de G6PD, relativamente comum, também é encontrada nos povos do Mediterrâneo e Orientais. A incidência da deficiência de G6PD no Mediterrâneo varia de 2,5 a 25% <sup>7,8</sup> e em estudo realizado com crianças africanas e asiá-

ticas em Londres, verificou-se incidência de 9,3% em meninos e 3,4% em meninas<sup>9</sup>.

O diagnóstico precoce desta enzimopatia é relativamente difícil, porque a dosagem da enzima no sangue poderá apresentar-se normal durante uma crise hemolítica aguda desencadeada por drogas oxidantes ou estresse. Normalmente a hemólise aparece de 1 a 3 dias após o contato com os fatores desencadeantes.

O diagnóstico é realizado através da demonstração direta ou indireta da redução da atividade de G6PD nas hemácias. Imediatamente após um episódio hemolítico, os reticulócitos e hemácias jovens predominam e essas células jovens possuem atividade enzimática bem mais alta que as antigas; logo, o exame tem de ser adiado por algumas semanas para que se demonstre um nível enzimático baixo que comprove o diagnóstico<sup>5</sup>.

A prevenção da hemólise é a medida fundamental no manejo anestésico destes pacientes, evitando-se a administração de drogas oxidantes, a ingestão de determinados alimentos ou situações de estresse, pois as conseqüências clínicas após um insulto que resulta em hemólise, poderão ser extremamente variáveis: desde anemia hemolítica até o óbito, nos casos de hemólise maciça.

Além das drogas oxidantes (Quadro I) e dos alimentos já citados, fatores externos como situações de estresse ou infecções também podem precipitar crises hemolíticas nos casos de deficiência de G6PD. Hepatite alcoólica, hepatite viral, pneumonias, septicemias, acidose diabética e paludismo são alguns exemplos de fatores que podem desencadear hemólise nestes pacientes. O mecanismo da crise hemolítica causada por esses fatores externos ainda não é bem conhecido<sup>3</sup>.

Não encontramos na literatura, trabalhos relacionando crise hemolítica induzida por agentes utilizados na anestesia geral, embora alguns autores já tenham relacionado a deficiência de G6PD com a Hipertermia Maligna<sup>10</sup>

Os pacientes com deficiência de G6PD são incapazes de reduzir a metahemoglobinemia produzida pelo nitroprussiato de sódio e prilocaína, o que torna estes agentes contra-indicados nesses pacientes<sup>11</sup>.

A revisão da literatura sugere que a deficiência de G6PD geralmente não resulta em complicações desencadeadas pelo ato anestésico quando se evita a utilização de drogas oxidantes, lembrando que pacientes com infecção são susceptíveis de desencadear crises hemolíticas durante a anestesia.

Com o propósito de manter uma boa sedação por via venosa e analgesia no pós-operatório imediato, optamos pela infusão contínua de propofol e anestesia subaracnóidea com bupivacaína, cuja dose por essa via é pequena.

Esta técnica propiciou um despertar tranquilo e sem dor, evitando com isso, o estresse no pós-operatório imediato.

Pela evolução do caso a anestesia subaracnóidea com bupivacaína, associada à anestesia venosa total com propofol mostrou ser uma técnica segura em pacientes com deficiência de G6PD.

## **Anesthesia in Glucose 6-Phosphate Dehydrogenase-Deficient Patient. Case Report**

Múcio Paranhos de Abreu, TSA, M.D., Carla Cristina Silva Freire, M.D., Rogério Shiuguetoshi Miura, M.D

### **INTRODUCTION**

Glucose 6-phosphate dehydrogenase (G6PD) deficiency is a relatively common enzymopathy, but there are few publications relating such condition to anesthesia. More than 250 G6PD deficiencies variants are known to date and new forms have been described in the literature<sup>1,2</sup>.

G6PD deficiency is responsible for the clinical manifestation of acute and intense hemolytic syndrome, in general triggered by oxidative drugs (Chart I) or by the ingestion of certain foodstuffs which allow for the formation of the sulfhydryl group, such as beans (favism), peas, dyes, etc. G6PD deficiency leads to nicotinamide adenine dinucleotide phosphate (NADP) and glutathione deficiency or absence, which are enzymes responsible for the excretion of the sulfhydryl group formed in oxyhemoglobin when exposed to the above mentioned drugs and foodstuffs, leading to its precipitation within the erythrocyte and causing intravascular hemolysis. Stress situations or infections may also lead to hemolytic crises in those patients, although the action mechanism is not yet well known<sup>3</sup>.

This is a report on a pediatric G6PD-deficient patient with peripheral polyneuropathy, submitted to bilateral tenotomy for Achilles tendon elongation under general intravenous anesthesia associated to spinal block.

### **CASE REPORT**

Male patient, 9 years old, 1.46 m height, 48 kg, with G6PD deficiency and peripheral polyneuropathy admitted for bilateral tenotomy for Achilles tendon elongation.

At 5 years of age, patient had several prolonged intensive care hospitalizations for intensive care as a consequence of rhabdomyolysis evolving to renal failure, respiratory failure, and was submitted to temporary tracheostomy and hemodialysis.

At 6 years of age he suddenly presented symptoms similar to the previous ones with major hemolysis, when G6PD deficiency was diagnosed. Since then, after all care had been taken to prevent hemolytic crises triggering factors, patient had a good evolution without new crises.

At preanesthetic evaluation patient was in good conditions, active without apnea or cardiovascular, respiratory, digestive and renal systems abnormalities.

Preoperative blood test was normal: red cells, 4,800,000/mm<sup>3</sup>; hemoglobin, 13.4% and hematocrit, 41%.

Patient was relaxed and cooperative not needing preanesthetic medication.

Chart I - Drugs Able to Induce Hemolysis in G6PD-Deficient Patients <sup>2,3</sup>

Analgesics	Other drugs
Acetylsalicylic Acid (in high doses)	Nitrofurantoin
Acetaminophen	Methylene blue
Acetophenetidin	Vitamin K
Acetanilid	Nalidixic acid
Anti-malaria	Probenecid
Primaquine	Ascorbic acid (in high doses)
Chloroquine	Nitrates
Pentaquine	Quinidine
Sulfonamides	Naphthalene
Sulfones	
Mediterranean but not A- hemolysis	
Chloramphenicol	
Quinine	
Quinidine	

Venous puncture was performed in the operating room with a 22G catheter in the right upper limb and monitoring consisted of cardioscope at D<sub>II</sub>, non invasive blood pressure with automatic measurements, pulse oximetry, capnography and nasopharyngeal thermometer. 100% oxygen was administered via nasal catheter and intravenous midazolam (3 mg) and fentanyl (30 µg) were administered followed by propofol continuous infusion (70 µg.kg<sup>-1</sup>.min<sup>-1</sup>).

Patient was maintained in spontaneous ventilation with a Guedel's cannula and oxygen was administered through the Rees-Baraka system, according to the device described by Ferreira <sup>4</sup>.

Following, with the patient in the left lateral position, spinal block was induced in L<sub>4</sub>-L<sub>5</sub> interspace with a 27G needle and median puncture, injecting 10 mg of 0.5% hyperbaric bupivacaine.

Hypnosis was maintained with propofol continuous infusion (60 µg.kg<sup>-1</sup>.min<sup>-1</sup>). Surgery was started 20 minutes after with the patient in the supine position. Surgery lasted 45 minutes without significant hemodynamic and ventilatory changes.

At surgery completion, patient awakened relaxed, without pain or other complaints and was referred to the post-anesthetic recovery unit where he remained for 65 minutes without intercurrents.

Patient was discharged from PACU according to Aldrete-Kroulick table criteria and was referred to the ward. Patient had a good evolution without intercurrents and was discharged 24 hours after surgery.

**DISCUSSION**

G6PD deficiency is a hereditary disease caused by the heritage of abnormal alleles of the gene responsible for the G6PD molecule synthesis. These genes are located in the chromosome X so, clinical manifestations are more fre-

quent among males or homozygote women for the abnormal chromosome <sup>2</sup>.

This defect varies considerably among different races: the defect in black people is less intense than in white individuals since the G6PD activity in whites is lower than in blacks.

The abnormal enzyme found in most populations is called G6PD B<sup>+</sup>. A normal variant, called G6PD A<sup>+</sup>, is common among Afro-Americans <sup>5</sup>. Another relatively common G6PD deficiency is also found among Mediterranean and Eastern peoples. The incidence of G6PD deficiency in the Mediterranean varies from 2,5 to 25% <sup>7,8</sup>, and in a study with African and Asian children in London, the incidence was 9.3% in boys and 3.4% in girls <sup>9</sup>.

The early diagnosis of this enzymopathy is relatively difficult because blood enzymes may be normal during an acute hemolytic crisis triggered by oxidants or stress. In general, hemolysis is seen 1 to 3 days after contact with triggering factors.

Diagnosis is achieved through a direct or indirect evidence of G6PD activity decrease in red cells. Immediately after a hemolytic episode, young reticulocytes and red cells predominate and these young cells have enzymatic activity well higher than older ones; so, the test has to be postponed for some weeks to show a low enzymatic level confirming the diagnosis <sup>5</sup>.

Hemolysis prevention is paramount for the anesthetic management of such patients, avoiding the administration of oxidative drugs, the ingestion of certain foodstuffs or stress situations, because the clinical consequences after an insult resulting in hemolysis may be extremely variable: from hemolytic anemia to death in case of massive hemolysis.

In addition to oxidative drugs (Chart I) and the already mentioned foodstuffs, external factors, such as stress situations or infections may also trigger hemolytic crises in the presence of G6PD deficiency. Alcoholic hepatitis, viral hepatitis,

pneumonias, sepsis, diabetic acidosis and malaria are some examples of hemolysis triggering factors in those patients. The mechanism of external factors-induced hemolysis is still not well known<sup>3</sup>. We have not found in the literature studies relating hemolytic crises induced by general anesthesia although some authors have already related G6PD deficiency to Malignant Hyperthermia<sup>10</sup>.

G6PD-deficient patients are unable to decrease methemoglobinemia produced by sodium nitroprusside and prilocaine, making these agents counterindicated for such patients<sup>11</sup>.

A literature review suggests that G6PD deficiency in general does not result in anesthesia-triggered side-effects when oxidative drugs are avoided, always reminding that patients with infection are more susceptible to hemolytic crises during anesthesia.

Aiming at maintaining a good intravenous sedation and immediate postoperative analgesia, we have decided for propofol continuous infusion and spinal anesthesia with bupivacaine because the dose through this route is low.

This technique has allowed for a relaxed and painless emergence, thus preventing immediate postoperative stress.

According to the evolution of this case, spinal anesthesia with bupivacaine associated to total intravenous anesthesia with propofol has shown to be a safe technique for G6PD-deficient patients.

#### REFERÊNCIAS - REFERENCES

01. Mckuscick VA - Mendelian Inheritance in Man, 6<sup>th</sup> Ed, Baltimore, John Hopkins University Press, 1982;1015-1038.
02. Smith CL, Snowdon SL - Anaesthesia and Glucose-6-Phosphate Dehydrogenase Deficiency. Anaesthesia, 1987;42: 281-288.
03. Muñoz C, Domingues E, Mourelle I et al - Perioperative management of glucose 6 phosphate dehydrogenase deficiency. Minerva Anesthesiol, 1999;65:641-645.
04. Ferreira AA - Dispositivo para anestesia inalatória em crianças. Rev Bras Anesthesiol, 2000;50:91-92.
05. Berhman REN - Doenças do Sangue: Anemia Hemolítica por Drogas. Tratado de Pediatria, 14<sup>a</sup> Ed, Rio de Janeiro, Guanabara Koogan, 1994;2:1094.
06. Black J - Pediatrics among ethnic minorities. Families from the Mediterranean and Aegean. Br Med J, 1985;290:923-925.
07. Meloni T, Forteloni G, Dore A et al - Favism and hemolytic anemia in glucose-6-phosphate dehydrogenase-deficient subjects in North Sardinia. Acta Haematológica, 1983;70:83-90.
08. Cin S, Akar N, Arcasoy A et al - Prevalence of thalassemia and G6PD deficiency in North Cyprus. Acta Haematologica, 1984; 71:69-70.
09. Shusheela K, Grimes A, Scopes JW - Prevalence of glucose-6-phosphate dehydrogenase deficiency. Archives of Disease in Childhood, 1985;60:184.
10. Younker D, DeVore M, Hartlage P - Malignant hyperthermia and glucose-6-phosphate dehydrogenase deficiency. Anesthesiology, 1984;60:601-603.
11. Basora M, Villaonga A, Ayuso MA - Glucose-6-phosphate dehydrogenase deficiency: anesthetic implications. Rev Esp Anesthesiol Reanim, 1990;37:380.

#### RESUMEN

Abreu MP, Freire CCS, Miura RS - Anestesia en Paciente Portador de Deficiencia de Glicosa-6-Fosfato-Desidrogenasa. Relato de Caso

**Justificativa y Objetivos** - La Deficiencia de Glucosa-6-Fosfato-Desidrogenasa (G6PD) es una enzimopatía relativamente común, más las publicaciones relacionando esa condición con la anestesia son escasas. El objetivo de este relato es presentar un caso de un paciente portador de Deficiencia de G6PD, sometido a tenotomía para alargamiento de tendón de Aquiles, bajo anestesia venosa asociada al bloqueo subaracnóideo.

**Relato del Caso** - Paciente masculino, 9 años, 48 kg, portador de deficiencia de G6PD y polineuropatía periférica, sometido a tenotomía de tendón de Aquiles, bajo anestesia general venosa con midazolam, propofol y fentanil asociada a bloqueo subaracnóideo con bupivacaína hiperbárica a 0,5%. Al final de la cirugía el paciente despertó tranquilo, sin dolor u otras quejas, evolucionó bien, recibiendo alta hospitalar sin interocurrencias.

**Conclusiones** - Por la evolución del caso relatado, la anestesia subaracnóidea con bupivacaína asociada a anestesia venosa total con propofol, mostró que es una técnica segura en pacientes portadores de deficiencia de G6PD.