

Deficiência da glicose-6-fosfato desidrogenase (G6PD) em recém-nascidos, numa maternidade pública da cidade de Campina Grande, Estado da Paraíba, Brasil

Activity of glucose-6-phosphate dehydrogenase (G6PD) in newborns in a public hospital in the city of Campina Grande, State of Paraíba, Brazil

Deficiencia de glucosa-6-fosfato deshidrogenasa (G6PD) en recién nacidos, en una maternidad pública de la ciudad de Campina Grande, Estado de Paraíba, Brasil

Recebido: 02/11/2020 | Revisado: 13/11/2020 | Aceito: 24/11/2020 | Publicado: 28/11/2020

Keylla Malba da Costa e Silva

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7049-7540>

Universidade Estadual da Paraíba, Brasil

E-mail: keylla.keylla@hotmail.com

Evaldo Hipólito de Oliveira

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4180-012X>

Universidade Federal do Piauí, Brasil

E-mail: evaldohipolito@gmail.com

Suenia Soares Fernandes

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1834-1885>

Universidade Estadual da Paraíba, Brasil

E-mail: sueniasoares@yahoo.com.br

Sarah Pereira Lins

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7751-5748>

Universidade Estadual da Paraíba, Brasil

E-mail: sarahpl_@hotmail.com

Raquel de Almeida Nóbrega

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7297-0936>

Universidade Estadual da Paraíba, Brasil

E-mail: navio41@yahoo.com.br

Vandiara Martins Moreira

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9077-5376>

Universidade Estadual da Paraíba, Brasil

E-mail: vandyaramartins90@hotmail.com

Francisco Assis Nogueira Júnior

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9435-0244>

Universidade Federal do Ceará, Brasil

E-mail: fan.junior@hotmail.com

Maria do Socorro Viana do Nascimento

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1488-2246>

Instituto Federal de Educação, Ciência e Tecnologia do Goiás, Brasil

E-mail: s.vianan@hotmail.com

Leonardo Ferreira Soares

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1225-3879>

Universidade Estadual da Paraíba, Brasil

E-mail: leonardosoares@hotmail.com

Resumo

Nos eritrócitos deficientes de glicose 6 fosfato desidrogenase (G6PD), a diminuição da redução de NADP em NADPH, leva a um baixo potencial redutor que interfere na capacidade metabólica oxidativa do organismo, ficando vulnerável a hemólise, com oxidação da membrana do glóbulo, podendo levar a crise hemolíticas. As manifestações da deficiência de G6PD são desencadeadas por fatores ambientais como drogas, fava, infecções. As manifestações clínicas consistem de crise hemolítica e icterícia neonatal. Estudos indicam que no Brasil a prevalência de G6PD está em torno de 1 a 10%, sendo os maiores índices em populações com ancestralidade africana. O objetivo foi a pesquisa da deficiência da G6PD em recém-nascidos numa maternidade pública na cidade de Campina Grande. Trata-se de um estudo transversal, onde foram coletados sangue do cordão umbilical de 147 recém-nascidos. O diagnóstico da deficiência da G6PD será realizado através do teste da redução da metahemoglobina (teste de Brewer). A cidade de Campina Grande, bem como todo o Compartimento da Borborema não apresentam nenhum dado relativo a prevalência da deficiência da G6PD. O Ministério da Saúde fortalece através do SUS a coleta de informações relativas a esta doença na perspectiva de implantação de um programa de atenção à saúde dos doentes detectados, promovendo melhoras na sua qualidade de vida.

Palavras-chave: Hematologia; Deficiência de glucosefosfato desidrogenase; Saúde das minorias étnicas.

Abstract

In glucose 6 phosphate dehydrogenase (G6PD) deficient erythrocytes, the decrease in the reduction of NADP in NADPH, leads to a low reducing potential that interferes with the oxidative metabolic capacity of the organism, being vulnerable to hemolysis, with oxidation of the globule membrane, which can lead to the hemolytic crisis. The manifestations of G6PD deficiency are triggered by environmental factors such as drugs, beans, infections. Clinical manifestations consist of hemolytic crisis and neonatal jaundice. Studies indicate that in Brazil the prevalence of G6PD is around 1 to 10%, with the highest rates in populations with African ancestry. The objective was to investigate the G6PD deficiency in newborns in a public maternity hospital in the city of Campina Grande. This is a cross-sectional study, where umbilical cord blood was collected from 147 newborns. The diagnosis of G6PD deficiency will be carried out through the methaemoglobin reduction test (Brewer's test). The city of Campina Grande, as well as the entire Borborema Compartment, does not present any data regarding the prevalence of G6PD deficiency. Through the SUS, the Ministry of Health strengthens the collection of information related to this disease with a view to implementing a health care program for detected patients, promoting improvements in their quality of life.

Keywords: Hematology; Glucosphosphate dehydrogenase deficiency; Health of ethnic minorities.

Resumen

En eritrocitos deficientes en glucosa 6 fosfato deshidrogenasa (G6PD), la disminución en la reducción de NADP en NADPH, conduce a un bajo potencial reductor que interfiere con la capacidad metabólica oxidativa del organismo, siendo vulnerable a hemólisis, con oxidación de la membrana del glóbulo, lo que puede conducir la crisis hemolítica. Las manifestaciones de la deficiencia de G6PD se desencadenan por factores ambientales como medicamentos, frijoles, infecciones. Las manifestaciones clínicas consisten en crisis hemolítica e ictericia neonatal. Los estudios indican que en Brasil la prevalencia de G6PD es de alrededor del 1 al 10%, con las tasas más altas en las poblaciones con ascendencia africana. El objetivo fue investigar la deficiencia de G6PD en recién nacidos de una maternidad pública de la ciudad de Campina Grande. Este es un estudio transversal, en el que se extrajo sangre del cordón umbilical de 147 recién nacidos. El diagnóstico de deficiencia de G6PD se realizará mediante la prueba de reducción de metahemoglobina (prueba de Brewer). La ciudad de Campina Grande, así como todo el Compartimento de Borborema, no presenta ningún dato sobre la prevalencia de la deficiencia de G6PD. A través del SUS, el Ministerio de Salud fortalece la recolección de

información relacionada con esta enfermedad con miras a implementar un programa de atención de salud a los pacientes detectados, promoviendo mejoras en su calidad de vida.

Palabras clave: Hematología; Deficiencia de glucosfosfato deshidrogenasa; Salud de las minorías étnicas.

1. Introdução

A glicose é a fonte de energia normal da hemácia. É metabolizado pelo eritrócito ao longo de duas rotas principais, a via glicolítica e a via das pentoses-fosfato. As etapas nestas vias são essencialmente as mesmas que as encontradas em outros tecidos e em outros organismos. Ao contrário da maioria de outras células, no entanto, a célula vermelha carece de um ciclo do ácido cítrico. Apenas os reticulócitos mantêm uma certa capacidade para a desagregação do piruvato em CO₂ com a produção altamente eficiente de adenosina trifosfato (ATP) (Kotaka *et al.*, 2010).

A deficiência de glicose-6-fosfato desidrogenase (G6PD) é geneticamente heterogênea, com mais de 400 variantes bioquímicas. A herança é recessiva ligada ao cromossomo X havendo, portanto, homens hemizigóticos e mulheres homo e heterozigóticas. O gene determinante da produção de G6PD, denominado Gd, é único e está localizado na região telomérica do braço longo do cromossomo X - banda Xq28 (Luzzatto *et al.*, 2001).

Stanton, em um trabalho de revisão, realizado em 2012, destaca ainda que a G6PD é o elo entre muitas vias metabólicas essenciais e que participa de muitos processos fisiológicos. Reforça que o nosso entendimento sobre seu papel é ainda incipiente, sendo este conhecimento crítico para o entendimento de muitos processos intracelulares e mecanismos de doenças.

Alguns estudos indicam que no Brasil a prevalência de G6PD está em torno de 1 a 10%, sendo os maiores índices em populações com ancestralidade africana (Batista *et al.*, 2010). Vários são os métodos descritos na literatura para a determinação da atividade da G6PD, incluindo métodos qualitativos, quantitativos e moleculares (Lin *et al.*, 2005).

Incidências entre 0,5% e 6,9% foram descritas nas Américas do Norte e do Sul e cerca de quatrocentas diferentes mutações já foram identificadas. Estudos realizados na população brasileira revelaram uma prevalência de deficientes de G6PD em torno de 1% a 10%, com os maiores índices sendo encontrados entre os homens de ascendência africana. Um fato observado no cotidiano de comunidades quilombolas são os casamentos consanguíneos, tal fato foi observado em 5,2% dos 76 indivíduos pesquisados (Nascimento, et al., 2020).

Mais recentemente com a utilização de técnicas de biologia molecular, comprovou-se a predominância das variantes G6PD A, A⁻ e mediterrânea em nosso país (Compri, 2000; Batista *et al.*, 2010;). O objetivo do trabalho foi o de realizar o diagnóstico da deficiência da G6PD em sangue de cordão umbilical de recém-nascidos em uma maternidade pública, na cidade de Campina Grande, na perspectiva da construção do perfil desta deficiência.

2. Metodologia

Trata-se de um estudo transversal, onde foi coletado, no momento do parto, 5 ml de sangue do cordão umbilical de 147 (cento e quarenta e sete) recém-nascidos; tal procedimento foi realizado por técnico habilitado. No pré-parto, as mães foram abordadas, para uma conversa de mobilização, explicando no que consiste a deficiência de G6PD, o objetivo da pesquisa realizada e suas implicações. Para as mães que consentiram a pesquisa, foi aplicado em seguida um questionário sócio-econômico, além de realizar os devidos esclarecimentos a respeito de como se daria a realização do teste; tais ações só foram efetivadas após assinatura, por parte da mãe, do termo de consentimento livre e esclarecido, autorização do comitê de ética em pesquisa da Universidade Estadual da Paraíba (UEPB) sob o número (CAAE: 36241714.6.0000.5187). Para este estudo as gestantes foram selecionadas de acordo com a disponibilidade e a facilidade de acesso de forma não aleatória e não probabilística (amostras de conveniência).

O diagnóstico laboratorial empregado, foi o teste da redução da metahemoglobina, um teste de avaliação qualitativa. Juntamente ao teste, também foi realizado um levantamento de dados, por meio da aplicação de um questionário, para a obtenção de dados relativos ao sexo, idade, etnia, condição social, consanguinidade entre parentes, entre outros.

Nos questionários aplicados, constam perguntas referentes às suas condições socioeconômicas, raça e informações referentes ao bebê (como por exemplo, a consanguinidade).

Após o consentimento da mãe, as amostras são obtidas no momento do parto, onde é coletado 5ml de sangue do cordão umbilical. Em seguida, as amostras são devidamente acondicionadas (em tubos a vácuo com ácido etilenodiaminotetracético (EDTA K3) com anticoagulante, em temperatura variando entre 8 e 12 °C) e transportadas para o laboratório de Hematologia Clínica do Laboratório de Análises Clínicas (LAC) do Curso de Farmácia da UEPB, onde é realizado o teste da redução da metahemoglobina (Método de Brewer Modificado) para diagnóstico da deficiência da G6PD (dentro de um prazo inferior as primeiras 24 horas depois da coleta).

O diagnóstico da deficiência da G6PD foi realizado através do teste da redução da metahemoglobina (teste de Brewer). O teste segue o princípio de que a hemoglobina se oxida para metemoglobina pela ação do nitrito de sódio, e é reconvertida por via enzimática na presença de azul de metileno. A coloração final castanha acusa uma amostra positiva para deficiência de G-6-PD enquanto que a coloração vermelho-vivo é de uma amostra normal (Lima *et al.*, 2001). A técnica utilizada é a preconizada por Brewer *et al.*, (1962).

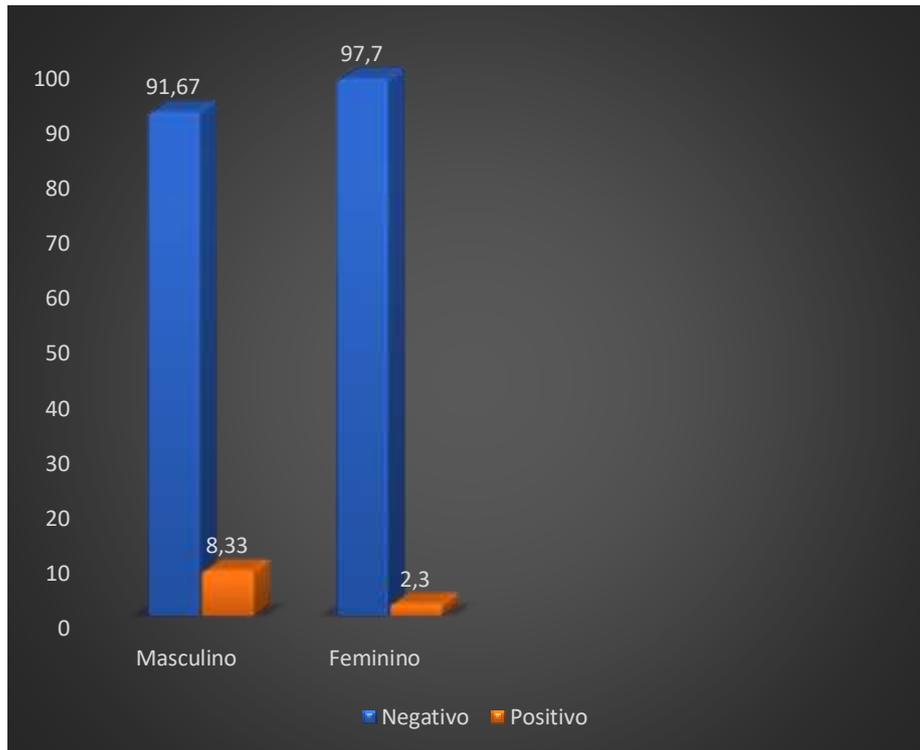
Após a análise dos resultados os recém-nascidos diagnosticados com a deficiência da G6PD terão os pais convocados para recebimento de orientações acerca do diagnóstico. Após tabulados, os dados foram tratados com o pacote estatístico, SPSS 15.0.

3. Resultados

Foram analisadas 147 amostras, de sangue de recém-nascidos com menos de 24 horas de vida. De acordo com a localidade em que residem, 145 mães são naturais do estado da Paraíba (destas, 47 residem na cidade de Campina Grande; e 98 são oriundas de 39 diferentes cidades paraibanas), e 2 são naturais do estado do Pernambuco.

No Gráfico 01, temos um total das 147 amostras avaliadas, 60 são de indivíduos do sexo masculino, e 87 do sexo feminino. Desses, 7 (4,76%) apresentaram resultados positivos. Dentre os deficientes, 5 (8,33%) eram do sexo masculino, e 2 (2,3%) eram do sexo feminino.

Gráfico 01. Distribuição relativa por sexo, da G6PD.



Fonte: Autores.

Na Tabela 01, não foram encontradas diferenças estatisticamente significativas na prevalência dessa deficiência enzimática entre os sexos ($x^2=2,8512$ e $p = 0,091$), apesar de ser uma característica com padrão de herança ligada ao X.

Tabela 01. Prevalência de G6PD nos recém-nascidos, de acordo com o sexo.

| Sexo | Total de amostras analisadas | Atividade de G6PD | | | |
|------------------|------------------------------|-------------------|--------|------------|-------|
| | | Normal | | Deficiente | |
| | | N | % | N | % |
| Masculino | 60 | 55 | 91,67% | 05 | 8,33% |
| Feminino | 87 | 85 | 97,7% | 02 | 2,3% |
| TOTAL | 147 | 140 | 95,24% | 07 | 4,76% |

Análise estatística da diferença na prevalência da deficiência de G6PD entre os grupos étnicos (Teste do x^2 de Pearson: $x^2= 2,8512$ e $p= 0,091$)

Fonte: Autores.

Na Tabela 02, temos a distribuição os casos, considerando a etnia, apontou que 5% dos deficientes pertenciam a cor branca, 4,04% eram pardos e 7,14% negros. Não foram observadas, novamente, diferenças estatísticas entre os grupos considerados ($\chi^2 = 0,4661$ e $p=0,7921$).

Tabela 02. Prevalência de G6PD nos recém-nascidos, de acordo com o grupo étnico.

| Grupo étnico | Total de amostras analisadas | Atividade de G6PD | | | |
|---------------|------------------------------|-------------------|--------|------------|-------|
| | | Normal | | Deficiente | |
| | | N | % | N | % |
| Branco | 20 | 19 | 95% | 01 | 5% |
| Pardos | 99 | 95 | 95,96% | 04 | 4,04% |
| Negros | 28 | 26 | 92,86% | 02 | 7,14% |
| TOTAL | 147 | 140 | 95,24% | 07 | 4,76% |

Análise estatística da diferença na prevalência da deficiência de G6PD entre os grupos étnicos (Teste do χ^2 de Pearson: $\chi^2 = 0,4661$ e $p = 0,7921$)

Fonte: Autores

Dentre as 147 mulheres 141 (95,92%) realizaram o pré-natal, e 6 (4,08%) declararam não ter realizado nenhum tipo de acompanhamento médico durante a gestação. Quanto a consanguinidade, 4 (2,5%) mães relataram casos de consanguinidade direta com o pai dos recém-nascidos. Destas, 2 amostras foram positivas para a deficiência.

4. Discussão

O método de Brewer, utilizado como exame de detecção da deficiência, é simples, eficiente, de simples execução e baixo custo. O conhecimento do portador da deficiência sobre sua condição é de extrema importância para escolha e aplicação de terapias medicamentosas. Todos os recém-nascidos identificados com a deficiência, foram notificados individualmente. É fundamental que os mesmos estejam cientes, principalmente pelo fato de que seus portadores, podem manifestar anemia hemolítica aguda de intensidade variável em presença de agentes oxidantes de origem endógena ou exógena. Prevenindo dessa maneira, possíveis crises

hemolíticas, advindas da exposição a estes agentes, a exemplo de determinados fármacos (sulfas, sulfonas, antimaláricos).

A deficiência de G6PD é a deficiência enzimática congênita mais comum em humanos, presente em 400 milhões de pessoas em todo o mundo (Azevedo, 1974; Garlipp, Ramalho, 1988; Leite, Barreto, 1996). A prevalência total da deficiência de G6PD do presente estudo, dentre os 147 recém-nascidos, foi de 4,76%. Estudos realizados em diversas regiões brasileiras evidenciaram uma prevalência da deficiência enzimática variando de 1,7% a 4,97% (Beiguelman, 1976; Ramalho & Ramalho, 1980; Garlipp & Ramalho, 1988; Compri *et al.*, 2000).

Analisando por grupo étnico, verificou-se que a maior prevalência encontrada foi entre indivíduos negros (7,14%). A segunda maior prevalência encontrada foi entre indivíduos de raça branca (5%) e a menor prevalência obtida foi entre indivíduos pardos (4,04%). Outros estudos realizados em diferentes regiões do Brasil constataram prevalência em torno de 10% para os homens de ascendência africana e de 1% a 3% para os homens de descendência caucasiana (Saldanha, Nobrega & Maia, 1969; Azevedo & Azevedo 1974).

Segundo Castro (2007), os dados disponíveis na literatura são discrepantes quanto a real prevalência da deficiência de G-6-PD em diferentes regiões do Brasil. Entretanto, diversos estudos anteriores demonstraram prevalência da deficiência de G-6-PD em torno de 1 a 10%. Lewgoy & Salzano (1965) estudando a população de Porto Alegre encontraram uma prevalência de 9,3% entre os homens negros. Enquanto Saldanha *et al* (1969), Azevedo & Azevedo (1974), Ramalho & Beiguelman (1976) e Ramalho (1980), em seus trabalhos identificaram prevalências de deficiência de G-6-PD entre indivíduos negros de 8,2%, 10,42%, 11,39% e 10,3%, respectivamente.

No que se refere ao sexo, o índice de prevalência para a deficiência foi de 2,3% para o sexo feminino e 8,33% para o sexo masculino, resultado próximo ao encontrado por Soares *et al.*, 2010, em pesquisa realizada em Teresina, na qual, a deficiência da enzima foi identificada em 10% dos homens e 4,8% das mulheres. Assim, como esses estudos anteriores, a presente pesquisa se encontra de acordo com a literatura, visto que a deficiência de G-6-PD é transmitida como caráter recessivo ligado ao cromossomo X. Portanto, é mais frequente em indivíduos do sexo masculino do que no sexo feminino (Ramalho, 1980).

5. Considerações Finais

A deficiência de G6PD, além de seu aspecto médico, é um importante marcador genético de etnias e populações. Portanto, é válido salientar, que a obtenção dos resultados exatos a respeito do percentual de indivíduos portadores da deficiência de G6PD é sempre uma tarefa complexa, tendo em vista a imensa miscigenação brasileira. Ao mesmo tempo em que é este mesmo fator, quem aumenta a necessidade de se realizar pesquisas nesta área, pois a grande maioria dos brasileiros descende da população negra (etnia que se caracteriza pelas maiores ocorrências do déficit da enzima).

A porcentagem de indivíduos portadores da deficiência, neste presente estudo, é significativa. Apesar do presente resultado (4,76%), não exprimir a verdadeira prevalência no estado da Paraíba, tal porcentagem acusa a presença de portadores da deficiência da G6PD. De maneira que estudos mais detalhados e aprofundados devem ser conduzidos nessa região, abrangendo maior parcela da população, de modo a favorecer a delimitação de novos perfis epidemiológicos, bem como a implantação de políticas de saúde. Políticas estas, que incentivem a introdução do exame para detecção da deficiência como rotina, disponível a todos os pacientes da rede pública de saúde; e principalmente como exame de triagem neonatal.

Finalmente, a realização de mais pesquisas na área é tão importante quanto a necessidade de esclarecimento e conhecimento da população geral a respeito. Chamou bastante atenção o total desconhecimento da população a respeito desta eritroenzimopatia (100% das mães que aceitaram participar do questionário informaram não ter conhecimento sobre o que viria a ser a deficiência de G6PD). O incentivo a políticas que promovam o conhecimento e conscientização da população a respeito desta eritroenzimopatia, é outro ponto importante; no sentido de promover melhorias no sistema de saúde e contribuindo para o bem estar da população.

Referências

Azevêdo, E. S., & Azevedo, T. F. S. (1974). Glucose-6-phosphate dehydrogenase deficiency and neonatal jaundice in Bahia, Brazil. *Ciência e Cultura*; 26, 044-7.

Batista, D. C., Fernandes, T. A., Maia, U. M. & Pereira, W. O. (2010). Prevalência da deficiência da glicose-6-fosfato desidrogenase em doadores de sangue de Mossoró, Rio Grande do Norte. *Rev Bras Hematol Hemoter.* 32(5): 422-423.

Brewer, G. J., Tarlov, A. R., Alving, A. S. (1962). The methemoglobin reduction test for primaquine-type sensitivity of erythrocytes: a simplified procedure for detecting a specific hypersusceptibility to drug hemolysis. *JAMA*. 180, 386-388.

Compri, M. B., *et al.* (2000). Investigação genético-epidemiológica e molecular da deficiência de G-6-PD em uma comunidade brasileira. *Cad. Saúde Pública*, Rio de Janeiro, 16(2), June.

Garlipp, C. R., Ramalho, A. S. (1988). Aspectos clínicos e laboratoriais da deficiência de desidrogenase de 6-fosfato de glicose (G-6-PD) em recém-nascidos brasileiros. *Rev. Brasil. Genet.* 11, 717-28.

Kotaka, M., Gover, S., Vandeputte-Rutten, L., Au, S. W., Lam, V. M. & Adams, M. J. (2005). Structural studies of glucose-6-phosphate and NADP binding to human glucose-6-phosphate dehydrogenase. *Acta Crystallogr D Biol Crystallogr*; 61, 495-504.

Lewgoy, F., & Salzano, F. M. (1965). Dinâmica do gen que condiciona a deficiência em G-6-PD na população de Porto Alegre. *Ciência e Cultura*, (2), 152, 1965.

Lima, A. O., *et al.* (2001). *Métodos de laboratório aplicados à clínica: Técnicas e Interpretação*. (8a ed.), Rio de Janeiro: Guanabara Koogan. Rio de Janeiro.

Lin, Z., Fontaine, J. M., Freer, D. E. & Naylor, E. W. (2005). Alternative DNA-based newborn screening for glucose-6-phosphate dehydrogenase deficiency. *Mol Genet Metab.*; 86, 1-2:212-9.

Luzzatto, L., Metha, A. & Vulliamy, T. (2001). *Glucose -6-phosphate dehydrogenase deficiency*. In: Scriver CR, Baudet AL, Sly WS, Valle D, Childs B, Kinzler KW, Vogelstein B. *The metabolic and molecular basis of inherited disease*. (8a ed.), McGraw-Hill Medical Publishing Division; III, 4517-53.

Nascimento, M. do S. V. do, Oliveira, E. H. de., Nogueira Júnior, F. de A., Albuquerque, V. L. M. de., Soares, C. V. D., Tenório, M. D. F. de C., Lima, E. M., & Soares, L. F. (2020). Hemoglobina variante na comunidade quilombola caiana dos crioulos no Estado da Paraíba,

Brasil. *Research, Society and Development*, 9(11), e3239119892. <https://doi.org/10.33448/rsd-v9i11.9892>

Ramalho, A. S. & Beiguelman, B. (1976). Deficiência de desidrogenase de 6-fosfato de glicose (G-6-PD) em doadores de sangue brasileiros. *F. Méd.*, 73(3), 281-283.

Ramalho, A. S. (1980). Deficiência de desidrogenase de 6-fosfato de glicose (G-6-PD) em recém-nascidos brasileiros. *F. Méd.*, 81(6), 603-606.

Saldanha, P. H., Nóbrega, F. C. & Maia, J. C. C. (1969). Distribution and here dityoferythrocyte G-6-PD activity and electrophoretic variants among different racial group sat São Paulo, Brazil. *J. Med. Genet.* 6, 48-54.

Porcentagem de contribuição de cada autor no manuscrito

Keylla Malba da Costa e Silva – 10%

Evaldo Hipólito de Oliveira - 10%

Suenia Soares Fernandes - 10%

Sarah Pereira Lins - 10%

Raquel de Almeida Nóbrega - 10%

Vandiara Martins Moreira - 10%

Francisco Assis Nogueira Júnior - 10%

Maria do Socorro Viana do Nascimento - 10%

Leonardo Ferreira Soares – 20%