

# Deficiência de G6PD e sua repercussão clínica: revisão da literatura

*Patrícia Gigliotti*<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Biomédica responsável pelo Setor de Análises Clínicas no Instituto Lauro Souza Lima, Bauru-SP, e aluna de pós-graduação em Hematologia Laboratorial e Banco de Sangue pela Academia de Ciências e Tecnologia em São José do Rio Preto-SP.

## Resumo

A deficiência de glicose-6-fosfato desidrogenase (G6PD) é uma enzimopatia que afeta aproximadamente 400 milhões de pessoas no mundo. A grande maioria dos portadores são assintomáticos, e descobrem esta deficiência enzimática após o uso de determinados fármacos, alimentos ou corantes. A G6PD é uma enzima citoplasmática capaz de produzir substâncias que as protegem as células dos fatores oxidantes. A diminuição da atividade desta enzima afeta os eritrócitos tornando-os mais vulneráveis aos danos oxidativos, e a possibilidade de serem retirados da circulação em menos de 120 dias. Este estudo aborda a deficiência da G6PD e elucida estudos recentes que avaliaram a importância da detecção de portadores desta enzimopatia.

**Palavras-chave:** G6PD, enzimopatia, metemoglobina.

## Abstract

The glucose-6-phosphate dehydrogenase (G6PD) deficiency is a enzymopathy that affects approximately 400 million of people in the world. The vast majority of carriers are asymptomatic, and they discover this enzyme deficiency after the use of certain drugs, food or dyes. G6PD is a cytoplasmic enzyme capable of producing substances that protect the cells from oxidizing factors. The decrease in activity of this enzyme affects the erythrocytes making them more vulnerable to oxidative damage, and the possibility of being removed

from circulation in less than 120 days. This study addresses the G6PD deficiency and elucidates recent studies that evaluated the importance of the detection of carriers of this enzymopathy.

**Keywords:** G6PD, enzymopatia, methemoglobin.

## Introdução

A glicose-6-fosfato desidrogenase (G6PD) é uma enzima citoplasmática capaz de catalisar a primeira reação da via das pentoses-fosfato, na qual se dá a oxidação da glicose-6-fosfato e da 6-fosfoglicolactona, com a produção de nicotinamida adenina dinucleotídeo fosfato (NADPH). O NADPH é essencial na manutenção do potencial redutor através da liberação de níveis reduzidos de glutathiona (GSH), importantes para proteger os eritrócitos de danos oxidativos e reduzir a suscetibilidade à hemólise. <sup>(1)</sup>

O gene codificante da G6PD (Gd) está localizado na região telomérica do braço longo (Xq28) do cromossomo X, por isso, mutações afeta mais homens e mulheres homocigotas. A deficiência de G6PD pode ser devida a mutações que alteram a estrutura da proteína, com redução da sua atividade ou ainda na quantidade de enzima produzida. Atualmente, o *locus* da G6PD é um dos *loci* mais pleomórficos descritos, com 186 mutações em G6PD humanas conhecidas, sendo que a maioria são pontuais afetando um único nucleotídeo. Nenhum dos padrões de mutação observados em humanos causa a inativação completa da G6PD, já que isso seria letal para um embrião em desenvolvimento. <sup>(2)</sup>

Estima-se que, em todo o mundo, cerca de 400 milhões de pessoas sofrem de graus variáveis de deficiência hereditária de G6PD. A distribuição geográfica desta enzimopatia apresenta uma maior prevalência na África e alguns países da Ásia, onde ocorreu ou ainda ocorrem surtos de malária. No Brasil, estima-se que aproximadamente 4% da população sejam portadores ou doentes. Foram detectadas muitas variantes genéticas de G6PD, as quais foram definidas como: variante G6PD B para indivíduos com enzima normal; G6PD A+ aqueles com enzima resultante de mutação, no entanto com atividade enzimática normal encontrada principalmente entre os descendentes de africanos; e G6PD A- uma variação da enzima que pode ser sintetizada em quantidade normal ou próxima do normal, porém com uma diminuição importante da sua estabilidade *in vivo*. Foram encontradas também nos africanos e nas populações do Mediterrâneo outras mutações que resultaram

na formação de moléculas enzimáticas com atividade da enzima reduzida e com alteração da cinética, o que resulta em uma função inadequada. <sup>(3)</sup>

A fim de detectar a prevalência de deficiência de G6PD em regiões endêmicas de malária, que exigem a intervenção com primaquina para alcançar a cura radical da doença causada pelo *Plasmodium vivax*, e considerando que os indivíduos com esta deficiência enzimática estão em risco de hemólise após tratamento com primaquina, Motshoge et al. avaliaram a população de todos os distritos de Botswana quanto à frequência relativa de deficiência de G6PD. Um total de 3019 amostras foram genotipadas com sucesso para polimorfismos nas posições 202 e 376 do gene da G6PD. A frequência alélica da população total (com base na frequência hemizigótica masculina) foi de 2,30%, enquanto a frequência geral de genótipos deficientes em G6PD A- (apenas genótipos hemizigotos e homozigotos) foi de 1,26%. A deficiência de G6PD foi disseminada em Botswana de acordo com a prevalência histórica da malária com uma tendência de declínio decrescente do Noroeste para o Sudeste. Não foi encontrada associação entre o estado G6PD e positividade para *Plasmodium vivax*. Verificou-se que a forma G6PD A- estava associada à diminuição da contagem de hemácias e aos níveis de hemoglobina sem uma causa ou doença conhecida. Em conclusão, este estudo revelou pela primeira vez a prevalência da deficiência de G6PD em Botswana, o que é relevante para estratégias na campanha de eliminação da malária. <sup>(4)</sup>

Assim como o estudo descrito anteriormente encontrou indivíduos com deficiência de G6PD assintomáticos, <sup>(4)</sup> muitos portadores desta enzimopatia são diagnosticados acidentalmente após crises hemolíticas desencadeadas por fatores de risco, ingestão de fármacos ou certos alimentos. Sabe-se que o diagnóstico precoce pode prevenir a hiperbilirrubinemia neonatal. Em recém-nascidos, a deficiência de G6PD é reconhecida como um sério fator de risco, uma vez que, os bebês afetados são mais propensos a desenvolver hiperbilirrubinemia do que a população geral, e aproximadamente 20% dos casos de kernicterus está associada a esta enzimopatia. Os sintomas de kernicterus em um recém-nascido incluem: letargia, sonolência extrema e tônus muscular fraco. Embora rara, a deficiência de G6PD deve ser considerada em neonatos que desenvolvem icterícia nas primeiras 24 horas de vida, que têm

história de irmão com icterícia neonatal ou apresentam alto nível de bilirrubinemia. Em adultos, o sintoma mais comum é a anemia hemolítica. E as principais manifestações clínicas são: palidez, icterícia, fadiga, esplenomegalia e urina escura. <sup>(5)</sup>

O tratamento para pacientes recém-nascidos se concentra no controle da icterícia e na prevenção do kernicterus. Isso inclui fototerapia baseada em diretrizes já publicadas. Em casos graves, uma transfusão de troca pode ser necessária. Para crianças e adultos, o manejo depende principalmente do quadro clínico geral. Apresentações menos severas podem ser gerenciadas com cuidados de apoio e descontinuação e evitar os agentes agressores. Casos mais graves podem exigir transfusões. O essencial é garantir uma vida útil normal dos eritrócitos para processos oxidantes. Os indivíduos com a deficiência de G6PD apresentam um encurtamento no tempo de vida dos seus eritrócitos, a razão exata para isso não é plenamente conhecida. No entanto, a hemólise é geralmente acompanhada pela formação de corpúsculos de Heinz, os quais são formados a partir da destruição da hemoglobina e a lise protéica, e ao serem detectados pela barreira esplênica são rapidamente retirados da circulação. Além disso, componentes oxidantes como a ingestão de favas, certas leguminosas e alguns fármacos (como aspirina, dipirona, cloroquina, dapsona, cloranfenicol, ácido ascórbico, pyridium, entre outros) já foram descritos como colaboradores na destruição de eritrócitos. O mecanismo de hemólise induzido pela infecção, na deficiência de G6PD, é pouco conhecido, mas estudos sugerem que a alta produção de peróxido de hidrogênio pelos leucócitos fagocitários poderia explicar esse tipo de reação hemolítica. Durante a infecção pode se encontrar uma anemia grave após o início da febre com níveis de hemoglobina em torno de 3 a 4 g/dL. Em casos de infecção hepática, pode ser encontrada icterícia com reticulócitos ausentes, devido à infecção e voltam à sua formação normal quando a infecção for controlada. <sup>(6)</sup>

A detecção de indivíduos portadores de G6PD se faz também importante em crianças com hepatite A. Um estudo realizado em 2017 teve como objetivo investigar a prevalência da deficiência de G6PD em pacientes com hepatite A. O diagnóstico de infecção por hepatite A foi baseado na presença de anticorpo IgM anti-HAV. A atividade da enzima G6PD foi medida com o teste da mancha

fluorescente. Um total de 117 crianças com hepatite A foram submetidas ao estudo, sendo que 52 (44,4%) eram do sexo masculino e 65 (55,6%) do sexo feminino. A média de idade desses pacientes foi de  $2,79 \pm 5,39$  anos. As manifestações clínicas mais prevalentes foram urina amarela escura e anorexia. A deficiência de G6PD foi observada em 26 (26,3%) dos 99 pacientes cujos níveis de G6PD foram medidos. Após achados e diante da alta prevalência de deficiência de G6PD no estudo, recomendou-se a avaliação do nível de G6PD juntamente com outros marcadores hepáticos e bioquímicos em áreas com hepatite A endêmica. E o monitoramento para hemólise e avaliação da função renal. (7)

Algumas enfermidades podem assemelhar-se à fisiopatologia da deficiência de G6PD, como: anemia hemolítica autoimune, transtornos da conjugação da bilirrubina (por exemplo, síndrome de Gilbert), doença hemolítica do recém-nascido, esferocitose hereditária, anemia falciforme e talassemia. Existe uma condição especial no manejo de pacientes com G6PD. As altas concentrações de metemoglobina nos eritrócitos é o resultado da transformação do ferro. Resumidamente, o grupamento heme das moléculas de hemoglobina sofre oxidação do estado normal de ferro ( $Fe^{2+}$ ) para o estado férrico ( $Fe^{3+}$ ). Este estado férrico é um pobre transportador de oxigênio, que ao atingir a concentração de 10% na circulação sanguínea sinaliza um déficit de oxigênio. Níveis entre 20 a 30% causam sintomas como cefaleias, alteração do estado de consciência, tonturas ou síncope e níveis superiores a 50% podem ser fatais. Em condições normais, o mecanismo de formação e de redução de metemoglobina corresponde cerca de 1% da hemoglobina total. A metemoglobinemia em situações de desequilíbrio na produção ou na redução da metemoglobina induz um estado de anemia funcional. Não só o grupamento heme no estado férrico é incapaz de se ligar ao oxigênio como também ocorrem alterações conformacionais que alteram a afinidade de outros grupos heme, desviando a curva de dissociação de oxigênio. Desta forma, com altos níveis de metemoglobina compreendemos o início da hipóxia tecidual. Um antídoto específico para metemoglobinemia aguda grave é o azul de metileno. Injetado intravenosamente é reduzido a azul de leucometileno através de mecanismos dependentes de NADPH. O azul de leucometileno é então usado

como substrato para reduzir a metemoglobina de volta à hemoglobina com ferro ( $\text{Fe}^{2+}$ ). No entanto, os pacientes com deficiência de G6PD não possuem NADPH suficiente para reduzir adequadamente o azul de metileno. Desta forma, se ele não é reduzido é capaz de causar danos oxidativos adicionais no paciente com deficiência de G6PD resultando em hemólise e até morte. Portanto, é importante que os pacientes que são conhecidos ou suspeitos de ter algum grau de deficiência de G6PD não recebam o azul de metileno. Terapias alternativas para pacientes com deficiência de G6PD, com metemoglobinemia, incluem transfusão de concentrado de eritrócitos ou fornecimento de oxigenoterapia hiperbárica. <sup>(8)</sup>

Em 2018, um estudo relatou o caso de um homem de 30 anos de idade que apresentava características clínicas de hemólise associada à deficiência de G6PD e metemoglobinemia grave (35%). Ele recebeu transfusões de sangue e ácido ascórbico intravenoso. Sua metemoglobinemia atingiu níveis aceitáveis em 24 horas, demonstrando o manejo bem-sucedido de um paciente com metemoglobinemia grave com hemólise por deficiência de G6PD. O estudo orienta os médicos de emergência a estarem cientes da possível ocorrência de metemoglobinemia grave em um paciente com hemólise por essa enzimopatia descrita. <sup>(9)</sup>

Para o diagnóstico laboratorial da deficiência de G6PD inicialmente é sugerido o teste de triagem rápida. Tal teste já faz parte dos testes de triagem neonatal, embora não seja obrigatório nas maternidades. Técnicas semiquantitativas da redução da metemoglobina podem ser realizadas facilmente em laboratórios através de determinações espectrofotométricas. Mas o método mais recomendado é a determinação da atividade da G6PD em lisado de eritrócitos pela sua ação sobre a glicose-6-fosfato. Trata-se de um método de muita precisão e útil no diagnóstico de quadros de hemólise secundária à deficiência de G6PD. Em casos onde o paciente apresenta hemólise intensa pode ser visualizado no hemograma a presença de esferócitos e fragmentos celulares. Os níveis de bilirrubina podem apresentar-se alto no soro humano, e a hemoglobina em níveis consideravelmente baixos com presença de reticulócitos. Um fator limitante na detecção dos deficientes de G6PD é durante a crise hemolítica. Os eritrócitos velhos são retirados da

circulação restando apenas células jovens que podem apresentar nível da enzima próximo do normal. O que torna o teste de triagem não fidedigno. Além disso, indivíduos heterozigotos possuem uma população de eritrócitos normais e afetados o que pode mascarar os resultados dos testes de triagem rotineiramente utilizados. Neste caso é necessário utilizar métodos histoquímicos para detectar a real atividade dos eritrócitos. <sup>(10)</sup>

O melhor tratamento para deficiência de G6PD é a prevenção. Evitar o uso de fármacos que possam induzir a anemia hemolítica, além de evitar a ingestão de leguminosas como já descrito anteriormente. Nas áreas onde a prevalência de G6PD é alta, deve tomar cuidado de não administrar sangue de indivíduos deficientes de G6PD. Em 2010, um estudo determinou a prevalência de indivíduos com deficiência de G6PD em doadores de sangue de Mossoró, Brasil. Um total de 714 amostras de doadores de sangue (sendo 576 homens e 138 mulheres, com idade variando de 18 a 62 anos) foram analisadas. A atividade da G6PD foi analisada pelo teste de redução de metemoglobina, com a deficiência sendo confirmada pelo teste semiquantitativo. A prevalência geral de deficiência de G6PD em doadores de sangue foi de 3,8%, semelhante à taxa descrita para outras regiões do Brasil. Não houve diferença estatística significativa na frequência de deficiência de G6PD entre homens e mulheres. Essa frequência relativamente alta de deficiência de G6PD destaca a necessidade de selecionar doadores de sangue para essa condição. <sup>(11)</sup>

## **Conclusão**

Como não há um tratamento específico ou cura dessa enzimopatia, sabe-se que as baixas concentrações de G6PD irá acompanhar seu portador para toda a vida. A fim contribuir para a qualidade de vida dos portadores de deficiência de G6PD, inúmeros estudos apontam os fármacos ou alimentos que devem ser evitados. Além disso, pesquisadores tentam elucidar os mecanismos bioquímicos que geram a hemólise. Diante de tal situação, salientamos a função primordial da G6PD na sobrevivência dos eritrócitos, e destacamos que o estudo desta enzimopatia está nos primeiros degraus que nos levará ao profundo conhecimento não apenas da via das pentoses, mas

também dos mecanismos intracelulares que nosso organismo a todo momento lança mão para garantir o bem-estar do corpo humano.

## Referências

1. Cappellini MD, Fiorelli G. Glucose-6-phosphate dehydrogenase deficiency. *The Lancet*, 2008 Jan 5;371(9606):64-74.
2. Luzzatto L, Nannelli C, Notaro R. Glucose-6-phosphate dehydrogenase deficiency. *Hematology/Oncology Clinics of North America*, 2016 April;30(2):373-393.
3. Beutler E. Study of glucose-6-phosphate dehydrogenase: History and molecular biology. *American Journal of Hematology*, 1993 January;42(1):53-58.
4. Motshoge T, Ababio G, Aleksenko L, Sauda S, Muthoga CW, Mutkuwa N et al. Prevalence of G6PD deficiency and associated haematological parameters in children from Botswana. *Infect Genet Evol*, September 2018;63 (2018):73-78.
5. Bernardo J, Nock M. Pediatric provider insight into newborn screening for glucose-6-phosphate dehydrogenase deficiency. *Clinical Pediatrics*, 2014 November 10; 54(6):575-578.
6. Washington EC, Ector W, Abboud M, Ohning B, Holden K. Hemolytic jaundice due to G6PD deficiency causing kernicterus in a female newborn. *Southern Medical Journal*, 1995; 88(7):776-779.
7. Miri-Aliabad G, Khajeh A, Shahraki T. Prevalence of G6PD deficiency in Children with Hepatitis A. *Int J Hematol Oncol Stem Cell Res*. 2017 Apr 1;11(2):92-95.
8. Nascimento TS, Pereira LOR, Melo HLD, Costa J. Methemoglobinemia: from diagnosis to treatment. *Rev Bras Anestesiologia*, 2008;58(6):651-664.
9. Rehman A, Shehadeh M, Khirfan D, Jones A. Severe acute haemolytic anaemia associated with severe methaemoglobinemia in a G6PD-deficient man. *BMJ Case Reports*, 2018 March 28.
10. Solem E. Glucose-6 phosphate dehydrogenase deficiency: an easy and sensitive quantitative assay for the detection of female heterozygotes in

red blood cells. Clinica Chimica Acta. International Journal of Clinical Chemistry. 1984;142(2):153-160.

11. Maia UM, Batista DCA, Pereira WO, Fernandes TAAM. Prevalência da deficiência da glicose-6-fosfato desidrogenase em doadores de sangue de Mossoró, Rio Grande do Norte. Rev Bras Hematol Hemoter. 2010; 32(5):422-423.