

Mecanismos Bioquímicos da Hemólise induzida por estresse oxidativo em pacientes com deficiência de G6PD

Beatriz Vitória Coutinho Barbosa^{1*}, James de Oliveira Junior², Izabela Oliveira de Barros³

¹Graduanda em Biomedicina, Centro Universitário Brasileiro, Brasil. (*Autor correspondente: couthobbeatriz29@gmail.com)

²Graduando em Biomedicina, Centro Universitário Brasileiro, Brasil.

³Mestranda em Morfotecnologia, Universidade Federal de Pernambuco, Brasil.

Histórico do Artigo: Submetido em: 11/12/2025 – Revisado em: 14/04/2026 – Aceito em: 23/05/2026

RESUMO

A deficiência da enzima glicose-6-fosfato-desidrogenase (G6PD) é uma das enzimopatias mais frequentes no mundo, principalmente em áreas onde a malária é endêmica. Essa enzima tem o papel de produzir a nicotinamida adenina dinucleotídeo fosfato reduzido (NADPH) agente redutor da glutatona (GSH), que é responsável pela proteção das hemácias contra danos oxidativos. A deficiência dessa enzima pode causar a hemólise devido ao estresse oxidativo. O objetivo deste estudo é analisar os mecanismos bioquímicos da hemólise induzida por estresse oxidativo em pacientes com deficiência de G6PD. Foi realizada uma revisão integrativa da literatura, nas bases de dados Pubmed e SciELO, baseada em 34 artigos nos idiomas inglês e português, utilizando os descritores "G6PD deficiency", "glucose-6-phosphate dehydrogenase", "oxidative stress", "hemolysis" e "biochemical mechanisms". A acumulação de espécies reativas do oxigênio (ROS), decorrente da perda da proteção do agente antioxidante intracelular devido a redução da atividade enzimática na fase oxidativa da via das pentoses, a glutatona, favorece o estresse oxidativo nos eritrócitos, causando a peroxidação lipídica e a oxidação da hemoglobina. A compressão sobre esses mecanismos bioquímicos é crucial para o manejo clínico adequado, que inclui triagem pré-tratamento e alternativas terapêuticas específicas prevenindo complicações mais graves como, anemia hemolítica aguda e icterícia neonatal.

Palavras-Chaves: Hemólise, G6PD, Deficiência.

Biochemical Mechanisms of Oxidative Stress-Induced Hemolysis in Patients with G6PD Deficiency

ABSTRACT

Glucose-6-phosphate dehydrogenase (G6PD) deficiency is one of the most frequent enzymopathies in the world, especially in areas where malaria is endemic. This enzyme is responsible for producing reduced nicotinamide adenine dinucleotide phosphate (NADPH), a glutathione-reducing agent (GSH), which protects red blood cells against oxidative damage. Deficiency of this enzyme can cause hemolysis due to oxidative stress. The aim of this study is to analyze the biochemical mechanisms of hemolysis induced by oxidative stress in patients with G6PD deficiency. A qualitative literature review was conducted using the PubMed and SciELO databases, based on 34 articles in English and Portuguese, using the descriptors "G6PD deficiency", "Glucose-6-phosphate dehydrogenase", "oxidative stress", "hemolysis", and "biochemical mechanisms". The accumulation of reactive oxygen species (ROS), resulting from the loss of protection from the intracellular antioxidant agent due to reduced enzymatic activity in the oxidative phase of the pentose phosphate pathway, glutathione, favors oxidative stress in erythrocytes, causing lipid peroxidation and hemoglobin oxidation. Understanding these biochemical mechanisms is crucial for proper clinical management, which includes pre-treatment screening and specific therapeutic alternatives to prevent more serious complications such as acute hemolytic anemia and neonatal jaundice.

Keywords: Hemolysis, G6PD, Deficiency.

Barbosa BVC, Oliveira Junior J, Barros IO. Mecanismos bioquímicos da hemólise induzida por estresse oxidativo em pacientes com deficiência de G6PD. *Revista Universitária Brasileira*. 2026;4(3):66 – 84.



Direitos do Autor. A Revista Universitária Brasileira utiliza a licença *Creative Commons* (CC BY 4.0)

1. Introdução

A glicose-6-fosfato-desidrogenase (G6PD) é uma enzima oxidoreductase citoplasmática formada por 515 aminoácidos, com peso molecular aproximado de 59 kDa¹. Ela está presente em todos os tecidos vivos, desempenhando papel importante nos eritrócitos, onde promove a produção de nicotinamida adenina dinucleotídeo fosfato reduzido (NADPH). Esse cofator é essencial para a regeneração da glutatona reduzida (GSH), o principal antioxidante intracelular responsável por proteger as hemácias contra danos oxidativos².

O estresse oxidativo ocorre quando há um desequilíbrio entre a produção de espécies reativas de oxigênio (EROs) e a capacidade do organismo de neutralizá-las por meio de seus sistemas antioxidantes. Esse desbalanço resulta em danos estruturais a moléculas biológicas essenciais, como lipídios, proteínas e DNA³. As EROs podem surgir como subprodutos do metabolismo normal, particularmente na mitocôndria, e também através de processos inflamatórios. Quando não são adequadamente controladas, essas espécies reativas induzem peroxidação lipídica, oxidação proteica e mutações no material genético, comprometendo a função celular e podendo contribuir para diversas doenças crônicas. Além disso, o estresse oxidativo afeta não apenas a integridade estrutural das células, mas também modula vias de sinalização redox, o que influencia processos fisiológicos e patológicos no organismo³.

A deficiência dessa enzima expõe as hemácias ao estresse oxidativo que pode levar a quadros de hemólise. Esse rompimento da membrana celular dos eritrócitos, que contém um período de vida de 110 a 120 dias, é induzido pela exposição a agentes oxidantes como, radicais livres e espécies reativas de oxigênio (EROS). Como efeito dessa exposição temos a oxidação das proteínas da hemoglobina e a peroxidação lipídica⁴.

A deficiência de G6PD afeta cerca de 400 milhões de pessoas no mundo, com maior prevalência na África, sudoeste asiático e a região do Mediterrâneo⁵. Essa distribuição geográfica está relacionada à seleção natural positiva, pois ambientes com alta exposição ao protozoário *Plasmodium* favorecem indivíduos com a deficiência, já que o parasita não sobrevive bem em ambientes mais oxidativos⁶. No Brasil, a maior prevalência ocorre na região amazônica, podendo alcançar 10% da população⁷. No sul do país, predominam variantes mais raras, sendo as mutações de origem africana (G202A) e mediterrânea as mais relatadas⁸.

A genética dessa deficiência está associada a essa seleção natural positiva. A sua descoberta foi impulsionada por casos de anemia hemolítica aguda em pacientes com essa deficiência enzimática que faziam o uso prolongado de medicamentos antimaláricos. Durante a segunda guerra mundial, alguns soldados que estavam em tratamento com a primaquina desenvolveram anemia hemolítica aguda⁹. Posteriormente, estudos conduzidos por Paul Carson identificaram que esses indivíduos apresentavam, a deficiência de G6PD nas hemácias, elucidando o papel da enzima no metabolismo redox e reforçando o caráter adaptativo dessa mutação. Embora Mutações como "A-" e "med" apresentem evolução acelerada, isso não pode ser atribuído apenas à deriva gênica¹⁰.

O gene G6PD está localizado na região telomérica do cromossomo X, local com altos níveis de mutações. Ao todo já foram identificadas e analisadas cerca de 160 mutações, sendo metade delas polimórficas, com variação da atividade enzimática e manifestação clínica¹¹. A maior parte das variantes se manifestam de maneira assintomática e são nomeadas de acordo com a região onde é mais prevalente. As mais frequentes são: G6PD A- associada a ascendência africana, a G6PD A + comum na população africana e a G6PD mediterranean com prevalência no mediterrâneo, oriente médio e Ásia¹².

Essa enzimopatia tem herança dominante ligada ao cromossomo x, o que significa que indivíduos do sexo masculino por serem hemizigotos, se herdaram o gene defeituoso irão obrigatoriamente apresentar e expressar a deficiência. No caso de indivíduos do sexo feminino que são heterozigotos, há a inativação de uma das cópias do cromossomo X. Assim, a atividade enzimática dependerá se o alelo ativo é normal ou mutante¹³.

Apesar da maior parte dos indivíduos portadores dessa deficiência serem assintomáticas, quando expostos a estressores oxidativos, como medicamentos, a exemplo da primaquina, alimentos oxidantes, como a fava, e infecções bacterianas, apresentam complicações clínicas como, anemia hemolítica aguda (AHA) e icterícia neonatal. Pacientes com deficiência de G6PD podem apresentar hemólise aguda induzida por estresse oxidativo quando associada com medicamentos.

Quando essa destruição das hemácias alcança níveis intensos, a medula óssea se torna incapaz de compensar com a produção de novos eritrócitos, o que culmina na anemia hemolítica aguda com aspectos clínicos, como icterícia, fadiga, taquicardia e urina escura¹⁴. Em casos mais graves, a transfusão sanguínea poderá ser necessária devido à rápida queda dos níveis de hemoglobina¹⁵.

A hiperbilirrubinemia é uma condição na qual a quantidade de bilirrubina não conjugada na corrente sanguínea é elevada. Em recém-nascidos, com as hemácias desprotegidas contra o estresse oxidativo e com a hemólise aumentada, essa hiperbilirrubinemia evolui para icterícia¹⁶. Sem tratamento, o paciente neonatal pode desenvolver kernicterus, uma lesão cerebral causada pela passagem de bilirrubina na barreira hematoencefálica¹⁷.

O objetivo deste trabalho é analisar como o estresse oxidativo provoca hemólise em pacientes com deficiência de G6PD, descrevendo os principais mecanismos bioquímicos envolvidos, como a redução de NADPH, a menor regeneração da glutatona e os danos à membrana das hemácias. O estudo também busca identificar os principais fatores que desencadeiam a hemólise, especialmente medicamentos e infecções, destacando sua importância clínica.

2. Material e Métodos

O presente trabalho trata-se de uma revisão integrativa da literatura. Para a construção desta revisão, foi realizado um levantamento sistematizado de estudos publicados no período de 2001 a 2025, contemplando artigos originais, artigos de revisão, ensaios clínicos e investigações experimentais que abordassem aspectos moleculares e fisiopatológicos envolvidos no processo de hemólise desencadeado pelo desequilíbrio oxidativo. A busca foi conduzida nas bases de dados científicas, PubMed e SciELO.

Os estudos identificados foram avaliados quanto à adequação ao tema, qualidade metodológica, disponibilidade do texto completo e clareza na apresentação de resultados relacionados aos mecanismos celulares, enzimáticos e metabólicos associados à deficiência de G6PD e ao estresse oxidativo. Os critérios de inclusão estão expostos no Quadro 1 e os de exclusão no Quadro 2

Quadro 1 – Critérios de Inclusão

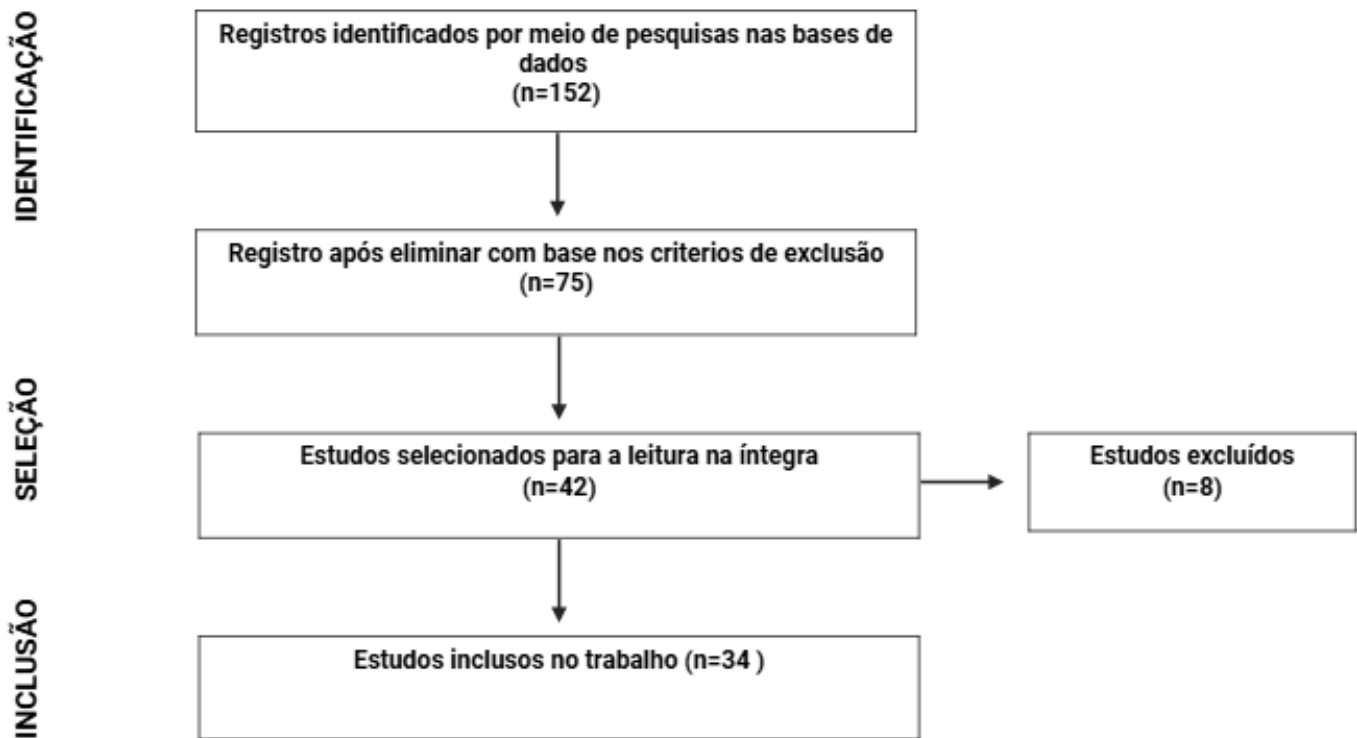
Artigos publicados entre 2001 e 2025
Estudos disponíveis na íntegra
Artigos em português e inglês
Estudos que abordem: deficiência de G6PD , mecanismos bioquímicos de estresse oxidativo , processos celulares e moleculares de hemólise
Estudos com metodologia clara e dados completos relacionados aos mecanismos de hemólise

Quadro 2 – Critérios de exclusão

Artigos duplicados
Resumos simples (se você quiser excluir)
Trabalhos não disponíveis na íntegra

A estratégia de busca utilizou operadores booleanos combinando descritores e palavras-chave relacionadas ao tema, empregando as seguintes sintaxes: (“G6PD deficiency” OR “Glucose-6-phosphate dehydrogenase”) AND (oxidative stress OR “oxidative damage”) AND (hemolysis OR “red blood cell lysis”) AND (biochemical mechanisms OR “molecular pathways”).

Figura 1 – Fluxograma de seleção
Figure 1 - Selection flowchart



Fonte: Elaboração própria
Source: Own preparation

3. Resultados e Discussão

3.1 Importância da G6PD para as hemácias

As hemácias, também chamadas de eritrócitos ou glóbulos vermelhos, são células produzidas pela medula óssea com função de transportar gases respiratórios. As suas características fisiológicas envolvem a ausência de núcleo e de organelas membranosas, como a mitocôndria. Apesar desses aspectos serem essenciais para a sua flexibilidade durante a sua passagem na corrente sanguínea, a escassez de mitocôndrias as impede de produzir vias metabólicas próprias para se defender do estresse oxidativo. Essa limitação estrutural, as torna dependente da enzima G6PD para sintetizar a NADPH, coenzima que irá atuar no equilíbrio redox ao reduzir a glutatona, antioxidante intracelular. Indivíduos com deficiência na atividade enzimática possuem seus eritrócitos expostos a danos oxidativos que podem induzir a hemólise¹⁸.

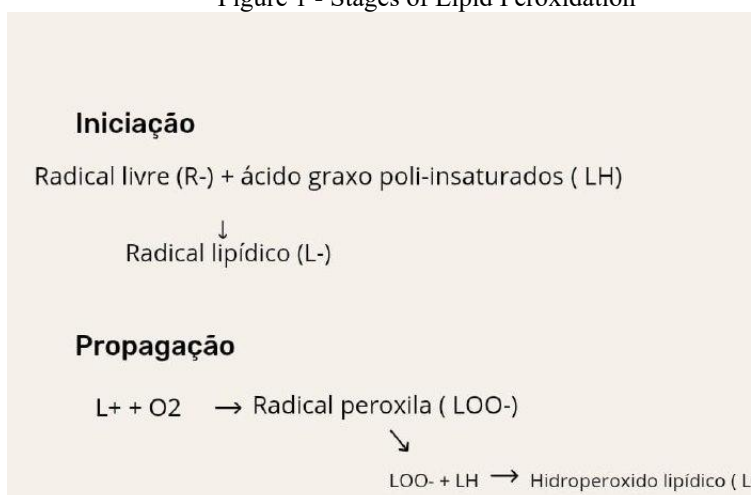
3.1.2 Danos oxidativos indutores de hemólise

3.1.2.1 Peroxidação lipídica

Os lipídios são classificados em polares e apolares. Os triglicérides, com atuação no armazenamento de gordura, é um exemplo dos apolares. Os lipídios polares compõem o arcabouço da membrana celular, controlando a entrada de íons e formando a bicamada lipídica. O exemplo mais importante é os fosfolipídios à base de glicerol. Os lipídios possuem um papel relevante na manutenção fisiológica de organelas membranosas e na sinalização molecular. O estresse oxidativo, no qual há elevadas quantidades de radicais livres e (EROs), ocasionam danos oxidativos diretos nos lipídios. Os (EROs) que mais prejudicam são o radical hidroxila (OH) e o hidroperóxido (OH₂). O OH é uma espécie de oxigênio móvel, solúvel em água e mais reativo. Em sistemas biológicos, ele é formado pela reação de fenton, um ciclo redox no qual o ferro livre (Fe²⁺) reage com o peróxido de hidrogênio (H₂O₂). O (OH₂) inicia a oxidação desenfreada de fosfolipídios poli-insaturados, localizados na membrana celular, a partir da sua reação com o ferro e o cobre, aumentando assim a sua disponibilidade¹⁹.

A peroxidação lipídica é a oxidação dos lipídios poli-insaturados da membrana celular das hemácias. Esse processo é subdividido em três etapas: a iniciação, a propagação e a terminação. A iniciação corresponde a separação de um átomo de hidrogênio de um ácido graxo poli-insaturado na membrana para formar um radical lipídico (L⁻). A propagação é a etapa que promove mais danos oxidativos na membrana celular, quando o (L⁻) reage com oxigênio molecular (O₂) dando origem a um radical peróxido (LOO⁻) e perpetuando a cadeia de reações. Por fim, na terminação um radical peróxido reage com outro para formar os malondialdeído (MDA), terminando as reações em cadeia. O MDA ao se acumular danifica a membrana celular das hemácias, que perdem a sua fluidez e rigidez, o que a fragiliza e pode causar hemólise. Além disso, esse acúmulo inibe enzimas antioxidantes¹⁹ (Figura 1).

Figura 1 – Etapas da Peroxidação Lipídica
Figure 1 - Stages of Lipid Peroxidation



Fonte: Elaboração própria
Source: Own preparation

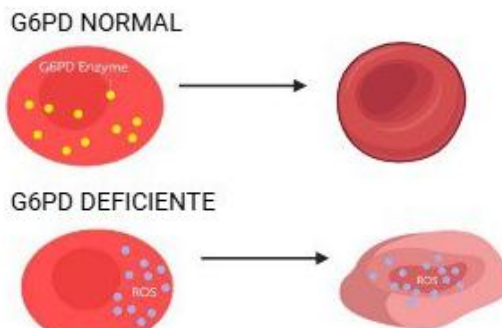
3.1.2.2 Oxidação da hemoglobina

As hemácias são predispostas a estresse oxidativo devido a sua grande quantidade de biomoléculas vulneráveis. A hemoglobina é uma proteína das hemácias com a função de transportar o oxigênio que contém quatro grupos heme, com o ferro (Fe²⁺), responsável pela ligação com o oxigênio. Por estarem em constante contato com o oxigênio molecular, são vulneráveis à produção excessiva de espécies oxidantes. A exposição aos radicais livres não só pode causar alterações na sua estrutura e funcionalidade, mas também uma queda nos seus níveis⁴. Ao se oxidar excessivamente pela conversão de ferro (Fe²⁺) em ferro (Fe³⁺), a hemoglobina passa a ser uma metahemoglobina, que é incapaz de fazer ligação com o oxigênio e não transporta gases²².

A formação da metahemoglobina causa a formação de agregados protéicos, os corpúsculos de Heinz, que se aderem à membrana interna das hemácias devido desnaturação dessa proteína, o que prejudica a elasticidade da membrana e provoca a sua ruptura²⁰.

Os macrófagos, células do sistema imunológico, reconhecem e fagocitam essas hemácias danificadas, as eliminando no baço, o que configura uma hemólise extravascular. Além disso, a fragilidade da membrana em conjunto com a exposição a danos oxidativos pode induzir a hemólise intravascular, que é a liberação da hemoglobina no plasma devido a quebra da hemácia na corrente sanguínea²¹. Essa quebra ao se tornar constante pode acarretar na anemia hemolítica aguda, uma vez que a medula óssea não conseguirá compensar essa destruição em massa²² (Figura 2).

Figura 2 – Hemácia com a deficiência de G6PD
Figure 2 - 6GPD Red Blood Cell



Fonte: Elaboração própria
Source: Own preparation

3.2 Via das Pentose

A via das pentoses-fosfato (PPP) foi uma das primeiras vias metabólicas a serem revelada. O laboratório de Otto Warburg em Berlim-Dahlem, durante a década de 1930, foi responsável por demonstrar que o nucleotídeo de pirimidina difosfopirimidina nucleotídeo (NAD⁺), antes nomeado DPN, tinha como função o transporte de elétrons. Além disso, este estudo também deu nome a outra coenzima, a nucleotídeo de trifosfopirimidina (NADP⁺), antes conhecida como TPN, essencial para a oxidação da glicose-6-fosfato em 6-fosfoglicano, reação catalisada pela enzima denominada anteriormente como *zwischenferment* (enzima intermediária) e atualmente como glicose-6-fosfato-desidrogenase (G6PD)²³.

O fato de existir uma relação de dependência entre a G6PD e a NADP⁺, faz com que tenha-se especulações sobre uma via análoga à glicólise que faz a oxidação direta da glicose. Porém, apenas anos à frente, após estudos que possibilitaram a adição de novas enzimas, como a sedoheptuloconase (SHPK) e a sedohepulose 1,7-bisfosfatase (SH17Bpase) foi possível revelar o mecanismo de ação desta via. Após isso, a PPP foi considerada importante para o funcionamento do metabolismo biosintético celular e para manter o equilíbrio redox celular²³.

Ao olhar pela perspectiva evolutiva, as reações bioquímicas que compõem essa via são preexistentes e acompanham a vida desde o início da geração. A sua estrutura tem origem pró-enzimática e se dá a partir da transmutação de açúcar-fosfato com metais como catalisadores e participavam de uma atmosfera pré-biótica. No entanto, a PPP celular atual possui catalisadores mais refinados. Essas reações enzimáticas são divididas em duas fases: a oxidativa e a não oxidativa²³.

A fase oxidativa, que acontece no citoplasma da célula, é uma via metabólica alternativa de oxidação da glicose-6-fosfato catalisada por enzimas que dependem da NADP⁺. A sua regulação acontece de acordo com os níveis de NADP⁺ e NADPH e pela emergência de defesa contra o estresse oxidativo. O substrato inicial é a glicose-6-fosfato que é oxidada pela enzima G6PD em 6-fosfogliconolactona e em uma molécula de NADPH. A 6-fosfogliconolactona sofre hidrólise espontânea e é convertida em 6-fosfogliconato. Após isso, a 6-fosfogliconato desidrogenase oxida a 6-fosfogliconato tendo como produto a ribulose-5-fosfato, dióxido de carbono (CO₂) e outra molécula de NADPH. Ao final da fase, temos como produto dois NADPH, cofator que vai atuar na regeneração da glutatona e a ribulose-5-fosfato, formador dos nucleotídeos DNA e RNA, além da liberação do CO₂²³.

Já a fase não oxidativa, que também acontece no citosol, não envolve a oxidação e é caracterizada pela

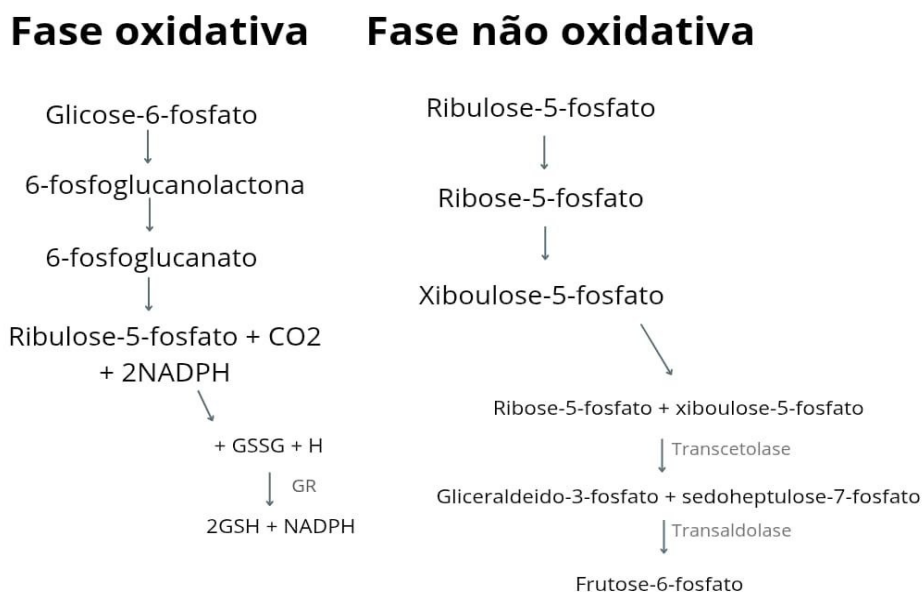
conversão de açúcares fosforilados e pela síntese da ribose-5-fosfato. A regulação dessa fase acompanha o excesso de pentoses ou a necessidade de regenerar intermediários para outras vias metabólicas. A ribulose-5-fosfato sintetizada na fase oxidativa é convertida em ribose-5-fosfato ou em xibulose-5-fosfato. Esses compostos participam de reação, com catalisadores, como a transaldolase (TAL) e a transcetolase (TKL)²³.

A TKL forma o gliceraldeído-3-fosfato e o sedoheptulose-7-fosfato, a partir de um doador de cetose (xilulose-5-fosfato) e de aceptores de aldose (ribose-5-fosfato) para atuar na transferência de fragmentos de dois carbonos para a interconvercao de monossacarídeos. A TAL, por outro lado, utiliza substratos doadores, como a frutose-6-fosfato, e substratos aceptores, o gliceraldeído-3-fosfato, para a também transferência do fragmento de três carbonos. Essas duas enzimas, formam esses intermediários que são moléculas essenciais para a glicolise²³.

O NADPH sintetizado na fase oxidativa é essencial para a redução da glutatona oxidada (GSSG) em glutatona reduzida (GSH). A glutatona é um tripeptídeo composto pelos aminoácidos ácido glutâmico, cisteína e glicina com altas concentrações no meio intracelular e com função antioxidante. Essa funcionalidade acontece a partir das sua regeneração através de um ciclo catalítico com três enzimas: a glutatona oxidada (GO), a glutatona peroxidase (GSH-PX) e a glutatona redutase (GR). Esse processo regenerativo é mediado principalmente pela GR, que usa a coenzima NADPH como doador de elétrons para reduzir a ligação dissulfeto do GSSG, convertendo-a novamente em dois grupos tiol de GSH. Essa redução mantém a proporção ideal de GSH/GSSG, o que mantém o equilíbrio redox das células.

A GSH atua na proteção intracelular contra os radicais livres e espécies reativas do oxigênio (EROs), os quebrando em moléculas menos reativa e como catalisador na redução de peróxidos, a exemplo do peróxido de hidrogênio (h202) em água (H2O), para evitar a formação de radicais tóxicos²³ (Figura 3_.

Figura 3 – Via Pentose Fosfato
Figure 3 - Pentose Phosphate Pathway



Fonte: Elaboração própria
Source: Own preparation

3.3 Anemia Hemolítica Aguda induzida por medicamentos

Pessoas com deficiência de G6PD podem desenvolver anemia hemolítica aguda (AHA) tendo hemólise aguda quando entram em contato com agentes de caráter oxidante, como determinados medicamentos, substâncias químicas, infecções e alimentos. Do ponto de vista clínico, esses pacientes costumam apresentar início abrupto de sinais intensos, tais como palidez, icterícia, urina escurecida, cansaço acentuado, dificuldade respiratória e aumento da frequência cardíaca. Nesses casos, a hemólise ocorre dentro dos vasos sanguíneos, provocando uma queda rápida da hemoglobina, o que pode tornar necessária a realização de transfusões sanguíneas²⁴.

Uma revisão da literatura, realizada pelo Consórcio de Implementação Clínica de Farmacogenética (CICF), mostrou que muitas das advertências regulatórias relacionadas ao uso de certos medicamentos em indivíduos com deficiência de G6PD se apoiavam em relatos de casos antigos e pouco robustos. Em vários desses relatos, não havia critérios suficientes para descartar outras causas potenciais de anemia hemolítica, o que limita a confiabilidade dessas associações²⁵.

O CICF propôs uma classificação com base no risco de induzir hemólise em pacientes com a deficiência de G6PD, visando um uso farmacológico mais seguro, sendo as classificações; alto risco como medicamentos que devem ser evitados devido ao alto risco de causar a hemólise, risco moderado como medicamentos que podem ser usados com cautela, desde que haja monitoramento rígido dos sinais de hemólise, por fim, baixo ou nenhum risco de hemólise como medicamentos considerados seguros²⁵.

A diretriz atualizada do CPIC apresenta uma relação detalhada de medicamentos organizados conforme o grau de risco para indivíduos com deficiência de G6PD. Também é recomendado que se verifique a atividade enzimática antes da administração desses fármacos, especialmente quando se trata de terapias de uso prolongado (Gammal et al., 2023). Na tabela a seguir, encontram-se alguns dos principais fármacos associados a episódios de hemólise em pessoas com deficiência de G6PD²⁵.

Tabela 1 – Lista de medicamentos de alto e médio riscos associados à hemólise em pacientes com deficiência de G6PD
Table 1 – List of high- and medium-risk medications associated with hemolysis in patients with G6PD deficiency

<p>Medicamentos de risco alto</p> <p>Devem ser evitadas em pacientes com deficiência de G6PD graças ao forte risco de hemólise aguda.</p>	<ul style="list-style-type: none"> - Dapsona - Azul de metileno - Tafenoquina - Primaquina - Rasburicase - Pegloticase - Azul de toluidina
<p>Medicamentos de risco médio</p> <p>Esses medicamentos podem ser utilizados com cautela, porém com rigoroso monitoramento.</p>	<ul style="list-style-type: none"> - Nitrofurantoína - Sulfametoxazol - Sulfadiazina - Gliburida (Glyburide/Glibenclamida) - Cloroquina - Hidroxicloroquina - Dabrafenib - Mafenida (uso tópico)

Fonte: Elaboração própria
Source: Own preparation

Um estudo retrospectivo citado pela diretriz do CPIC analisou 31.962 pacientes com deficiência de G6PD e identificou 71 casos de hemólise grave que necessitam de hospitalização, representando apenas 0,2% da amostra. As principais causas foram a ingestão de favas (71,8%), seguida por infecções (8,5%) e uso de medicamentos (4,2%), especialmente nitrofurantoína, fenazopiridina é um analgésico não especificado²⁶.

Apesar desses eventos, os dados mostraram que a maioria dos pacientes não apresentou hemólise, mesmo quando expostos a fármacos anteriormente considerados de risco. Entre os 31.875 pacientes com deficiência de G6PD que não evoluíram com hemólise, a nitrofurantoína foi utilizada com segurança em 1.366 homens e mulheres. Além disso, milhares de pacientes receberam outros medicamentos de forma segura, incluindo ciprofloxacino, glibenclamida, ofloxacino, sulfametoxazol/cotrimoxazol, sulfasalazina, hidroxicloroquina, mesalazina, glimepirida, sulfacetamida e fenazopiridina. Esses achados reforçam que diversas medicações tradicionalmente consideradas perigosas podem, na prática clínica, ser administradas sem complicações em muitos indivíduos com deficiência de G6PD, oferecendo suporte para decisões clínicas e regulatórias²⁶.

A gravidade das crises hemolíticas está relacionada tanto ao nível de atividade enzimática quanto à variante genética da G6PD. Embora a dosagem enzimática seja amplamente utilizada para o diagnóstico, ela apresenta limitações durante episódios de hemólise aguda, pois os reticulócitos jovens tendem a ter maior atividade enzimática. Por isso, a genotipagem tem ganhado destaque como ferramenta complementar, permitindo identificar com maior precisão os pacientes mais suscetíveis à hemólise induzida por medicamentos²⁷.

A integração entre genotipagem, dosagem enzimática e classificação de medicamentos por nível de risco representa uma abordagem essencial para garantir tratamentos mais seguros. Essa estratégia é especialmente relevante para indivíduos que possuem variantes mais graves, como a G6PD Mediterrânea, caracterizada por baixa estabilidade enzimática e maior predisposição ao estresse oxidativo^{25,26}. Nesse sentido, a nova classificação da OMS busca aprimorar o diagnóstico, facilitar a tomada de decisão clínica e melhorar o manejo personalizado da deficiência de G6PD. Segundo Luzzatto et al. (2024), essa atualização contribui para orientar estratégias de triagem, aconselhamento genético e intervenções terapêuticas mais eficazes. Além disso, destaca a necessidade de considerar a distribuição geográfica das variantes, suas frequências entre diferentes populações e a relação entre genótipo e fenótipo, elementos fundamentais para prevenir eventos hemolíticos e reduzir a morbidade associada a essa condição genética comum.

3.4 Variantes

As variantes do gene G6PD apresentam grande heterogeneidade clínica, podendo resultar desde quadros assintomáticos até episódios graves de anemia hemolítica, a depender da intensidade e do tipo de alteração genética envolvida. Mutantes que reduzem de forma significativa a atividade enzimática torna as hemácias mais vulneráveis ao estresse oxidativo, sobretudo quando há exposição a agentes desencadeadores, como determinados fármacos e alimentos²⁵. A nomenclatura dessas variantes costuma refletir a região geográfica onde foram inicialmente identificadas, evidenciando a ampla diversidade populacional associada à deficiência de G6PD. Essa multiplicidade de mutações e a complexidade dos mecanismos regulatórios da enzima reforçam a necessidade de uma avaliação clínica individualizada no diagnóstico e manejo de pessoas afetadas, especialmente em populações com grande variabilidade genética²⁷.

Entre as variantes mais descritas na literatura, destacam-se (Tabela 2):

Tabela 2 – Lista de variantes comuns do G6PD
 Table 2 – List of common G6PD variants

Variante G6PD	Mutação(ões) associada(s)	Populações / Regiões	Referência
G6PD A-	G202A (Val68Met) + A376G (Asn126Asp)	Indivíduos de origem africana	Koromina et al., 2021 ¹²
G6PD A+	A376G (Asn126Asp)	Populações africanas	Koromina et al., 2021 ¹²
G6PD Mediterranean	c.563C>T (p.Ser188Phe)	Mediterrâneo, Oriente Médio, subcontinente indiano	Koromina et al., 2021 ¹²
G6PD Canton	c.1376G>T (p.Arg459Leu)	Leste asiático, especialmente China	Lin et al., 2018 ²⁸
G6PD Kaiping	c.1388G>A (p.Arg463His)	População chinesa	Lin et al., 2018 ²⁸
G6PD Gaohe	c.95A>G (p.His32Arg)	Sul da China	Lin et al., 2018 ²⁸
G6PD Mahidol	c.487G>A (p.Gly163Ser)	Tailândia e Myanmar	Li et al., 2015 ²⁸
G6PD Viangchan	c.871G>A (p.Val291Met)	Sudeste asiático	Li et al., 2015 ²⁸
G6PD Orissa	c.131C>G (p.Ser44Cys)	Índia	Devendra et al., 2020 ²⁹

Fonte: Elaboração própria
 Source: Own preparation

3.5 Estudos clínicos

Observa-se diversos estudos clínicos sobre o tema, como pode ser exposto na Tabela 3 enquanto autores, título, base de dados e resultados resumidos.

Tabela 3 – Estudos clínicos sobre o G6PD
Table 3 –Clinical studies on G6PD

Autores	Título do trabalho	Bases de dados	Resultados
Cobbinah et al.,(2025) ³⁰	Blood storage effect of G6PD on RBC quality	Hematology, Transfusion and Cell Therapy	Bolsas de sangue de doadores com deficiência de G6PD apresentaram baixo nível de glóbulos vermelhos e hemoglobina .
Abolghasemi et al.,(2004) ³¹	An update on the prevalence of glucose-6-phosphate dehydrogenase deficiency and neonatal jaundice in Tehran neonates	Pubmed	Associação entre a deficiência de G6PD e hiperbilirrubinemia ou icterícia em neonatos.
Nantakomol et al.,(2012) ³²	Red Cell and platelet-derived microparticles are increased in G6PD-deficient subjects	European Journal of Haematology	Indivíduos com deficiência de G6PD liberam micropartículas, que estão associadas a danos na membrana celular induzidos por estresse oxidativo e podem causar hemólise .
Sagiv et al.,(2018) ³³	Glucose-6-phosphate-dehydrogenase deficient red blood cell units are associated with decreased posttransfusion red blood cell survival in children with sickle cell disease	Pubmed	A transfusão sanguínea de doadores com deficiência de G6PD para pacientes com anemia falciforme tem a sua eficácia reduzida.

Müller et al.,(2012) ³⁴	Haemolysis risk in methylene blue treatment of G6PD-sufficient and G6PD-deficient West-African children with uncomplicated falciparum malaria: a synopsis of four RCTs	Pubmed	O genótipo da G6PD e a dose de azul de metileno influenciaram os níveis de hemoglobina durante o tratamento. Nas crianças com deficiência total da enzima, a dose de 15 mg/kg/dia levou a uma queda maior da hemoglobina, chegando a cerca de 8,5 g/dL.
------------------------------------	--	--------	---

Fonte: Autor, 2025
Source: Author, 2025

O estudo **conduzido** por Cobbinah et al.³⁰, após a avaliação de bolsas de sangue de doadores com a deficiência de G6PD, teve como resultado, durante o seu armazenamento, significativa diminuição de glóbulos vermelhos e da proteína hemoglobina, além do aumento do volume corpuscular médio. Esses resultados indicam perda da regulação do equilíbrio interno da célula, que envolve o transporte de íons e moléculas por meio da membrana celular, o que pode estar associado a uma maior probabilidade de hemólise, comprometendo a qualidade e a eficiência da transfusão sanguínea³⁰.

Outro estudo relevante foi o conduzido por Abolghasemi et al.³¹ que comprovou a associação da deficiência de G6PD com a hiperbilirrubinemia ou icterícia neonatal, ao analisar bebês prematuros, que apresentaram altos níveis de bilirrubina no sangue, causado pelo metabolismo da hemoglobina, liberada devido a hemólise, que tem como produto final a bilirrubina não conjugada. Além disso, os 2,1% dos neonatos com deficiência enzimática tinham 51% de chance de desenvolver essas manifestações clínicas. Tal estudo reforça a relevância da inclusão da testagem de G6PD na triagem neonatal e a necessidade de monitorar o desenvolvimento de hiperbilirrubinemia, visto que os recém-nascido possui um sistema hepático ainda imaturo e sem a capacidade de conjugar a bilirrubina acumulada, o que os tornam mais suscetíveis³¹.

O estudo de Nantakomol et al.³² aponta que os indivíduos com a deficiência de G6PD apresentam a liberação de micropartículas (MPs), que são compostas por fosfatidilserina e antígenos e são provenientes das hemácias e plaquetas, em caso de exposição ao estresse oxidativo, sugerindo alterações nos fosfolipídios da membrana celular, o que pode acarretar na desregulação das suas funções. Esses indivíduos apresentaram uma concentração de MPs circulante de [1051/ uL (855-2532/ uL)], enquanto os com a atividade enzimática normal [258/uL (295-575/uL)]. Um fator determinante foi o nível da atividade enzimática, uma vez que pacientes com deficiência grave tiveram maiores concentrações em relação aos com a deficiência moderada³².

Para Sagiv et al.³³ a transfusão sanguínea de doadores com a deficiência de G6PD para pacientes com a anemia falciforme reduz a eficácia da terapia transfusional crônica, utilizada para tratar esses pacientes, haja vista a redução da sobrevivência das hemácias deficientes, o que é justificado pela sua vulnerabilidade ao estresse oxidativo, causando a hemólise acelerada e, conseqüentemente, o menor ganho de hemoglobina e a ineficácia da transfusão. Tal cenário sugere a necessidade de testagem de G6PD nos bancos de sangue,

principalmente em áreas com maior prevalência da deficiência³³.

Um outro estudo relevante encontrado foi sobre o Azul de Metileno (AM), onde Müller et al.³⁴ analisaram dados de quatro ensaios clínicos realizados com crianças da África Ocidental entre 2003 e 2007, tendo o objetivo comparar a evolução da hemoglobina e a ocorrência de hemólise em crianças com e sem deficiência de G6PD tratadas com esquemas contendo AM. No total, 1.005 crianças foram incluídas na análise. Os resultados mostraram que tanto o genótipo da G6PD quanto a dose de azul de metileno influenciaram os níveis de hemoglobina ao longo do tratamento. Em crianças com deficiência completa de G6PD, o uso de 15 mg/kg/dia de AM levou a uma redução maior da hemoglobina, chegando a cerca de 8,5 g/dL.³⁴.

Apesar dessa queda, episódios de hemólise foram raros: apenas dois casos foram registrados entre todas as crianças estudadas, ambos em indivíduos com deficiência de G6PD que receberam AM. Assim, os autores concluíram que o azul de metileno pode causar uma pequena redução da hemoglobina em pacientes deficientes de G6PD, mas esse efeito geralmente é limitado. Mesmo assim, o uso do AM deve ser monitorado nesses pacientes³⁴.

4. Conclusão

Portanto, a deficiência da enzima G6PD pode ser considerada um problema de saúde pública, haja vista a sua elevada prevalência global. Essa enzimopatia torna as hemácias do paciente vulneráveis a danos oxidativos devido ao comprometimento da produção de NADPH, coenzima responsável pela redução da glutatona reduzida, importante antioxidante das hemácias. Essa exposição ao estresse oxidativo, torna os pacientes suscetíveis à hemólise aguda, principalmente quando associada com certos medicamentos, e a manifestações clínicas graves como anemia hemolítica aguda e icterícia neonatal. O estudo dos mecanismos bioquímicos envolvidos nessa deficiência é essencial para a sua identificação de risco, por meio do reconhecimento das variantes, para o manejo clínico e para a adequação de terapias seguras.

Diante disso, torna-se evidente a relevância clínica da compreensão dessa condição, tanto para o manejo seguro dos indivíduos afetados quanto para a prevenção de episódios hemolíticos graves, particularmente em neonatos e populações com alta prevalência da deficiência. Embora os mecanismos centrais da hemólise estejam bem estabelecidos, ainda existem lacunas relacionadas à variabilidade das variantes genéticas da G6PD, às diferenças de susceptibilidade entre indivíduos e à resposta frente a diferentes fontes de estresse oxidativo. Assim, há necessidade de estudos adicionais que aprofundem essas diferenças e ampliem o entendimento sobre estratégias de proteção e intervenção.

O conhecimento dos mecanismos bioquímicos da hemólise na deficiência de G6PD é fundamental para o reconhecimento dos riscos, para a tomada de decisões clínicas e para o desenvolvimento de abordagens terapêuticas mais seguras, reforçando a importância contínua da pesquisa e da educação em saúde sobre esse tema.

5. Agradecimentos

Agradeço ao Centro Universitário Brasileiro – UNIBRA, instituição que tem proporcionado a base acadêmica e científica necessária para o desenvolvimento deste trabalho e para nossa formação enquanto pesquisadores. Expresso também minha profunda gratidão à nossa orientadora, Izabela Oliveira de Barros, pela dedicação, disponibilidade e pelas valiosas contribuições que orientaram cada etapa deste estudo. Por fim, agradecemos a nós mesmos, pelo empenho, disciplina e determinação em seguir adiante, superar desafios e concretizar mais esta etapa importante na nossa trajetória acadêmica.

6. Referências

1. TIWARI M. Glucose 6 phosphatase dehydrogenase (G6PD) and neurodegenerative disorders: Mapping diagnostic and therapeutic opportunities. *Genes Dis.* 2017 Sep 23;4(4):196-203. doi: 10.1016/j.gendis.2017.09.001. PMID: 30258923; PMCID: PMC6150112.
2. NICOLIELO DB, Ferreira RIP, Leite AA. Atividade da 6-fosfogliconato desidrogenase em deficientes de glicose-6-fosfato desidrogenase. *Rev Bras Hematol Hemoter* [Internet]. 2006 Apr;28(2):135–8. Available from: <https://doi.org/10.1590/S1516-84842006000200014>
3. SANTOS, I. da C., & Andrade, L. G. de. (2022). O papel dos antioxidantes na prevenção de doenças. *Revista Ibero-Americana de Humanidades, Ciências e Educação*, 8(3), 906–916. <https://doi.org/10.51891/rease.v8i3.4663> periodicorease.pro.br
4. OBEAGU EI, Igwe MC, Obeagu GU. Oxidative stress's impact on red blood cells: Unveiling implications for health and disease. *Medicine (Baltimore)*. 2024 Mar 1;103(9):e37360. doi: 10.1097/MD.0000000000037360. PMID: 38428906; PMCID: PMC10906601.
5. YU, Z., Xiong, Q., Wang, Z., Li, L., & Niu, T. Global, regional, and national burden of glucose-6-phosphate dehydrogenase (G6PD) deficiency from 1990 to 2021: a systematic analysis of the global burden of disease study 2021. *Frontiers in Genetics*, v.16, p.1593728, 2025. DOI: 10.3389/fgene.2025.1593728.
6. LUZZATTO, L, Ally, M, Notaro, R. Glucose-6-phosphate dehydrogenase deficiency. *Blood, The Journal of the American Society of Hematology*, v. 136, n. 11, p. 1225-1240, 2020
7. TAVARES, G, M, Silva, V, M, A, Pereira, B, D, Vasconcelos, A, P, M,. Avaliação da atividade enzimática de G6PD e suas características epidemiológicas em indivíduos com diagnóstico de malária. *The Brazilian Journal of Infectious Diseases*. 28(2). 2024. 103894. ISSN 1413-8670. Doi: 10-1016/j-bjid-2024-103894

8. PEREIRA LLMD, Bravin CA, Cintra TS, Cassa WSP, Santos TA, Fonseca A, Pratte-Santos R. Prevalence of G6PD deficiency and molecular characterization of G202A, A376G and C563T polymorphisms in newborns in Southeastern Brazil. *Einstein* (Sao Paulo). 2019 Jan 21;17(1):eAO4436. doi: 10.31744/einstein_journal/2019AO4436. PMID: 30673054; PMCID: PMC6438675.

9. BEUTLER, Ernest. Glucose-6-phosphate dehydrogenase deficiency: a historical perspective. *Blood, The Journal of the American Society of Hematology*, v. 111, n. 1, p. 16-24, 2008.

10. TISHKOFF SA, Varkonyi R, Cahinhinan N, Abbes S, Argyropoulos G, Destro-Bisol G, et al. Haplotype diversity and linkage disequilibrium at human G6PD: recent origin of alleles that confer malarial resistance. *Science*. 2001 Jul 20;293(5529):455-62. doi: 10.1126/science.1061573. Epub 2001 Jun 21. PMID: 11423617.

11. MASON PJ, Bautista JM, Gilsanz F. G6PD deficiency: the genotype-phenotype association. *Blood Rev*. 2007 Sep;21(5):267-83. doi: 10.1016/j.blre.2007.05.002. Epub 2007 Jul 3. Erratum in: *Blood Rev*. 2010 Jan;24(1):49. PMID: 17611006.

12. KOROMINA, Maria et al. The ethnogeographic variability of genetic factors underlying G6PD deficiency. *Pharmacological Research*, v. 173, p. 105904, 2021

13. BASTA M, Pandya AM. Genetics, X-Linked Inheritance. 2023 May 1. In: *StatPearls* [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2025 Jan–. PMID: 32491315.

14. Frank JE. Diagnosis and Management of G6PD Deficiency. *Am Fam Physician*. 2005 Sep 1;72(6):1277-1282.

15. KLIEGMAN RM, Stanton BF, St Geme JW, et al. Glucose-6-Phosphate Dehydrogenase (G6PD) Deficiency. In: *Nelson Textbook of Pediatrics*. 21st ed. Elsevier; 2024.

16. JAYANTI S, Chan H, Olusanya BO. Severe neonatal hyperbilirubinemia and the brain: the old but still unsolved story. *Pediatr Neonatol*. 2021 May;62(3):227-234. <https://pm.amegroups.org/article/view/6206/html> .
17. FREITAS, C. D.; COSTA, L. R. *Neonatologia: diagnóstico e manejo das doenças neonatais*. 2. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2021. Disponível em: <https://www.guarabarakoogan.com.br>. Acesso em: 29 nov. 2025.
18. KUHN V, Diederich L, Keller TCS 4th, Kramer CM, Lückstädt W, Panknin C et al. Red Blood Cell Function and Dysfunction: Redox Regulation, Nitric Oxide Metabolism, Anemia. *Antioxid Redox Signal*. 2017 May 1;26(13):718-742. doi: 10.1089/ars.2016.6954. Epub 2017 Jan 18. PMID: 27889956; PMCID: PMC5421513.
19. AYALA A, Muñoz MF, Argüelles S. Lipid peroxidation: production, metabolism, and signaling mechanisms of malondialdehyde and 4-hydroxy-2-nonenal. *Oxid Med Cell Longev*. 2014;2014:360438. doi: 10.1155/2014/360438. Epub 2014 May 8. PMID: 24999379; PMCID: PMC4066722.
20. NASCIMENTO TS do, Pereira ROL, Mello HLD de, Costa J. Metemoglobinemia: do diagnóstico ao tratamento. *Rev Bras Anesthesiol [Internet]*. 2008 Nov; 58(6):651–64. Doi:10.1590/S0034-79400800060001
21. AL-DUBAI H, Al-Mashdali A, Hailan Y. Acute hemolysis and methemoglobinemia secondary to fava beans ingestion in a patient with G6PD deficiency: A case report of a rare co-occurrence. *Medicine (Baltimore)*. 2021 Nov 24;100(47):e27904. doi: 10.1097/MD.00000000000027904. PMID: 34964759; PMCID: PMC8615397.
22. DEVI, R. S., & Jayashree, M. (2020). Hemolysis: Pathophysiology and diagnostic approaches. *Indian Journal of Hematology and Blood Transfusion*, 36(3), 405-412. Doi:10.1007/s12288-020-0162-5.

23. STINCONTE, A, Prigione, A, Cramer, T, Wamelinc, M, M, Campbell, K, Cheung, E et al. The return of metabolism: biochemistry and physiology of the pentose phosphate pathway. *Biological Reviews*, [S.l.], v. 90, n. 3, p. 927-963, 2014. Doi:10.1111/brv.12140.
24. LUZZATTO, Lucio et al. New WHO classification of genetic variants causing G6PD deficiency. *Bulletin of the World Health Organization*, v. 102, n. 8, p. 615, 2024.
25. GAMMAL, Roseann S. et al. Expanded clinical pharmacogenetics implementation consortium guideline for medication use in the context of G6PD genotype. *Clinical Pharmacology & Therapeutics*, v. 113, n. 5, p. 973-985, 2023.
26. GRONICH, Naomi et al. Medications and Acute Hemolysis in G6PD-Deficient Patients—A Real-World Study. *Clinical Pharmacology & Therapeutics*, v. 116, n. 6, p. 1537-1543, 2024
27. MORRIS, Sarah A. et al. Incorporating G6PD genotyping to identify patients with G6PD deficiency. *Pharmacogenetics and genomics*, v. 32, n. 3, p. 87-93, 2022.
28. LIU, Huajun et al. Association between G6PD deficiency and hyperbilirubinemia in neonates: a meta-analysis. *Pediatric hematology and oncology*, v. 32, n. 2, p. 92-98, 2015.
29. DEVENDRA, Rati et al. Prevalence and spectrum of mutations causing G6PD deficiency in Indian populations. *Infection, Genetics and Evolution*, v. 86, p. 104597, 2020
30. COBBINAH, A, Sackey, B, Ofori, M, Danklavi, E, H, Opoku, S, Frank, D, A et al., Blood storage effect of G6PD on RBC quality. *Hematol. Transfu. C. Thera.* 2025, setembro, 43(3):1-10. DOI: 10.1016/j.htct.2025.103733
31. ABOLGHASEMI H, Mehrani H, Amid A. An update on the prevalence of glucose-6-phosphate dehydrogenase deficiency and neonatal jaundice in Tehran neonates. *Clin Biochem.* 2004 Mar;37(3):241-4. doi: 10.1016/j.clinbiochem.2003.11.010. PMID: 14972648.

33. NANTAKOMOL, D.; Palasuwan, A.; Chaowanathikhom, M.; Soogarun, S.; Imwong, M. Red cell and platelet-derived microparticles are increased in G6PD-deficient subjects. *Eur. J. Haematol.* 2012, 89, 423–429. DOI: 10.1016/j.htct.2025.103733
33. SAGIV E, Fasano RM, Luban NLC, Josephson CD, Stowell SR, Roback JD, Francis RO, Yee MEM. Glucose-6-phosphate-dehydrogenase deficient red blood cell units are associated with decreased posttransfusion red blood cell survival in children with sickle cell disease. *Am J Hematol.* 2018 May;93(5):630-634. doi: 10.1002/ajh.25051. Epub 2018 Feb 14. PMID: 29377292; PMCID: PMC5893378.
34. MÜLLER, Olaf; Mockenhaupt, Frank P.; MARKS, Bernd; MEISSNER, Peter; COULIBALY, Boubacar; KUHNERT, Ronny; BUCHNER, Hannes; SCHIRMER, R. Heiner; WALTER-SACK, Ingeborg; SIÉ, Ali; MANSMANN, Ulrich. Risco de hemólise no tratamento com azul de metileno em crianças da África Ocidental com malária falciparum não complicada, com níveis suficientes ou deficientes de G6PD: uma sinopse de quatro ensaios clínicos randomizados. *Pharmacoepidemiology and Drug Safety*, v. 22, n. 4, p. 376-385, 2013. DOI: 10.1002/pds.3370.