

A FISIOPATOLOGIA DA DEFICIÊNCIA DE GLICOSE 6 FOSFATO DESIDROGENASE (G6PD) E SEU METABOLISMO OXIDANTE ASSOCIADO ÀS DOENÇAS

Dara Rayanne da Silva Guedes¹
Thamara Rodrigues de Melo²

RESUMO

A Glicose 6 fosfato Desidrogenase (G6PD) está envolvida no metabolismo do eritrócito, variantes a nível genético dessa enzima pode acarretar na função anormal das vias das pentose fosfatos e consequente diminuição na produção de NADPH. As hemácias ficam susceptíveis a hemólise devido ao estresse oxidativo causado por agentes preditivos e a falta de agentes redutores pode induzir a vários mecanismos patológicos. Objetivo desse estudo é discutir sobre a fisiopatologia e o metabolismo oxidante da deficiência de G6PD associado às doenças. A pesquisa bibliográfica utilizando documentos e periódicos disponíveis em bases de dados, SciELO, LILACS, PubMed e BVS, totalizando 40 artigos utilizados. A enzima G6PD tem um papel antioxidante aumentado quando associado a alguns medicamentos e o consumo de ácidos graxos de cadeia média, enquanto na anemia falciforme, infecção por microrganismos e ansiedade seu aumento prediz estresse hiperoxidativo. A deficiência de G6PD de acordo com os achados se associa com os mecanismos fisiopatológicos do crescimento retardado em meninos, à vasculopatia cerebral em crianças com anemia falciforme, aos preditores de doenças cardiovasculares, em especial no mecanismo de formação de placas de ateromas da arteriosclerose, na etiologia da sarcopenia e no metabolismo da vitamina C. As principais manifestações clínicas incluem: icterícia, anemia hemolítica aguda e crônica, palidez, urina vermelha escura, hiperlirrubinemia e colelitíase. É de extrema importância, mesmo que a maioria seja assintomática, se faz necessário à triagem dos pacientes que portam essa deficiência já que fatores precipitantes de hemólise, como a infecção e alimentação, estão frequentemente presente na população em geral.

Palavras-chave: G6PD, Hemólise, Metabolismo, Estresse fisiológico, Sinais e Sintomas.

INTRODUÇÃO

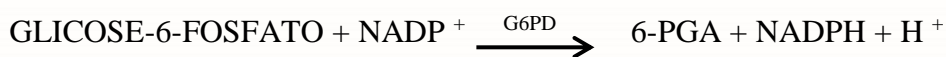
A obtenção de energia calórica na hemácia se faz pela oxidação da glicose por meio da via anaeróbica, que, apesar de pouco eficiente e pouco produtiva, é suficiente para suprir suas necessidades, principalmente na manutenção de sua forma bicôncava (BRASIL, 2018). A Glicose-6-fosfato desidrogenase (G6PD) é a enzima limitante da taxa no ciclo das pentoses fosfatos, que é uma via metabólica paralela à glicólise (HASHIMOTO; GUBTE, 2017). Para obtenção de energia redutora, o eritrócito precisa desviar 10% da glicose consumida para o

¹ Graduanda do Curso de biomedicina da Faculdade de Ciências Médicas de Campina Grande-PB, Centro Universitário-Unifacisa, dararaymedicina@gmail.com;

² Docente da Faculdade de Ciências Médicas de Campina Grande-PB, Centro Universitário-Unifacisa, th.rmelo@outlook.com;

ciclo das pentoses fosfato, sendo essa sua única fonte geradora de Nicotinamida Adenina Dinucleotídeo Fosfato Reduzida (NADPH) (LEITE, 2010; BRASIL, 2018).

A G6PD catalisa a oxidação da glicose 6-P para 6-fosfogluconolactona, que espontaneamente hidrolisa a 6-fosfogluconato (PGA) gerando um mol de NADPH a partir da redução de NADP^+ (BIAGIOTTI et al., 2016; MANZO et al., 2013, VIEILLE et al., 2018). A 6- fosfogluconato desidrogenase (6PGD) catalisa a oxidação do recém formado 6-PGA em ribose 5-fosfato com a produção de outro mol de NADPH (BIAGIOTTI et al., 2016, p.10):



A G6PD é a principal fonte endotelial NADPH; como um determinante da função vascular, baixos níveis de G6PD prejudicam a capacidade dos eritrócitos em produzir NADPH, as células tornam-se suscetíveis à hemólise (THOMAS et al., 2018). A NADPH desempenha um papel crítico também na prevenção de danos oxidativos às proteínas dentro das células, quais os glóbulos vermelhos são sensíveis (HALEY, 2017). A deficiência de G-6-PD é a enzimopatia eritrocitária mais comum da humanidade, afetando milhões de pessoas em todo o mundo, sendo a grande maioria dos indivíduos afetados é assintomática (OSHIRO; CAÇÃO; SALZONE, 2014).

A deficiência de G6PD é a condição subjacente na maioria das vezes nas anemias hemolíticas induzidas por drogas não imune e afeta cerca de 400 milhões de pessoas em todo o mundo, predominantemente da África, o Oriente Médio e Sudeste Asiático (RENARD; ROSSELET, 2017). Apesar de ser limitada a estas áreas geográficas, a facilidade de viajar, tendências de imigração e mudanças em populações tornaram provável que os médicos hoje, mesmo nos países ocidentais industrializados, podem encontrar casos em suas práticas cotidianas e a maioria dos indivíduos não sabe durante toda a vida que eles são G6PD deficiente (KAPLAN; WONG; STEVENSON, 2018). Pode ser diagnosticado por diferentes testes de rastreio e medindo a atividade enzimática (RENARD; ROSSELET, 2017). O ensaio automatizado é mais rápido na detecção, porém é o método com limitação para identificar indivíduos com genótipo intermediário de deficiência de G6PD (ANANTASOMBOON et al., 2018).

Diante disso, devido ao envolvimento possível da deficiência dessa enzima, e a consequente causa da diminuição de produção de agentes redutores nesta patologia, pode está envolvido no mecanismo de diversos processos fisiopatológicos. O objetivo desse estudo é

discutir sobre a abordagem abrangente do metabolismo oxidante da deficiência de G6PD, objetivo específico, relatar a importância do papel desta enzima como agente antioxidante, fisiopatologia desta deficiência associados a outras patologias e as manifestações clínicas desse distúrbio metabólico dos eritrócitos a partir dos achados na literatura.

METODOLOGIA

Para tanto, o atual estudo é uma revisão bibliográfica, para realização, foi feita a pesquisa, pois esta procura a resolução de um problema (hipótese) por meio de referenciais teóricos publicados, analisando e discutindo as várias contribuições científicas (BOCCATO, 2006). A busca na qual utilizando documentos e periódicos disponíveis em bases de dados, SciELO, LILACS, PubMed e BVS. Os descritores utilizados foram “Deficiência de G6PD” e “Fisiopatologia” com combinação de Operadores booleanos (AND, OR) nos bancos de dados. As etapas para o planejamento da pesquisa e construção do portfólio de artigos seguindo a metodologia de Treinta et al. (2014): (1) Definição dos conceitos principais, (2) definição da estratégia de pesquisa, (3) realização da pesquisa, (4) formação do banco de dados inicial, (5) atende a pesquisa? (Sim) e; (6) refinamento da amostra e formação do portfólio de artigos. Assim foram selecionados no total de 40 artigos científicos de idiomas inglês, português e espanhol no período de 10 anos (2010-2019).

DESENVOLVIMENTO

A enzima G6PD está envolvida em vários mecanismos, seu aumento indica um estresse oxidativo presente como resposta do corpo frente o agente oxidante seja por uma resposta fisiológica normal, como também pode ser associado à patologia para tentar diminuir os danos nas células pelo estresse. A associação de medicamentos usados para tratar algumas patologias com o aumento dos níveis G6PD foi evidente nos estudos seguintes. Biagiotti et al., (2016) evidenciaram que os glicocorticoides são capazes de potencializar as defesas antioxidantes para combater o estresse oxidativo na Ataxia Telangiectasia, pelo aumento da atividade enzimática de G6PD e da taxa de via de fosfato de pentose. A diminuição da pressão e a disfunção endotelial por inibidores de aldosterona levam ao aumento de G6PD e NADPH, resultando em melhor função e sobrevivência celular; e função vascular no rim (SPENCER; STANTON, 2017). Em contraste, o estudo experimental, Tong et al. (2016) em cultura de

modelo animal tratados com estreptozotocina, os níveis foram significativamente elevados de G6PD, porém quando administrados o T3D-959 reduziu os níveis de estresse oxidativo, além de melhorar significativamente a viabilidade e a morfologia do cérebro.

Hermann et al., (2016) observaram altos níveis de metemoglobina, substâncias reativas ao ácido tiobarbitúrico (TBARS), hemólise, espécies reativas de oxigênio e atividade de G6PD em crianças com doença falciforme indicando a presença de um estado hiperoxidativo. A alimentação rica em ácidos graxos de cadeia média (AGM) presente em especial leite materno pode aumentar os níveis de G6PD e Glutathione, como mostra no estudo experimental com modelo animal, Zhang et al. (2014), em que AGM pode ter potencial terapêutico para atenuar o dano oxidativo hepático em recém-nascidos.

O aumento na atividade do óxido nítrico e da G6PD na saliva de refugiados, destaca o seu papel potencial como possíveis biomarcadores em perturbações de ansiedade e estresse (GAMMOH et al., 2015). A hemólise intensificada de hemácias mais velhas, sensíveis ao estresse, em indivíduos infectados com *Clostridium difficile* eleva a atividade da G6PD nos eritrócitos (CZEPIEL et al., 2014).

RESULTADOS E DISCUSSÃO

Fisiopatologia da deficiência da G6PD

Os homens possuem uma variante normal ou um anormal de G6PD, o gene está no cromossomo X, já as mulheres podem exibir deficiência de G6PD homozigota e heterozigota (BANCONE et al., 2018). No entanto, como a inativação do cromossomo X em mulheres heterozigóticas é frequentemente não aleatória, tem uma atividade intermediária (entre 30-80% do normal), proporções variáveis de glóbulos vermelhos podem ter atividade G6PD – normal ou deficiente (ALGUR et al., 2012; BANCONE et al., 2018; PINNA et al., 2013). Neonatos deficientes em G6PD, atividades de G6PD em hemizigotos masculinos e homozigotos femininos não são significativamente diferentes, mas apenas atividade de hemizigotos masculinos é significativamente menor que a de mulheres heterozigotas (KITCHAROEN et al., 2015). Existe uma ampla e grupo heterogêneo de mutações que podem levar a diferente extensão da redução da atividade enzimática nas hemácias e na população brasileira a presença do polimorfismo genético G202A/A376G é mais comum

caracterizando o fenótipo A- (KAFKAS; LIAKOS; MOUZAROU, 2015; PEREIRA et al., 2019).

A gravidade da deficiência de G6PD e o risco de hemólise dependem da atividade enzimática residual que é determinada pelas características da variante G6PD (KAFKAS; LIAKOS; MOUZAROU, 2015, p. 350). O mecanismo de hemólise na deficiência de G6PD é o seguinte (HALEY, 2017, p. 8): 1. Um agente oxidante causa a conversão de glutatona em dissulfeto de glutatona; 2. Como as células deficientes em G6PD não produzem eficientemente glutatona, a glutatona é rapidamente esgotada; 3. Uma vez esgotada a glutatona, os grupos sulfidríla da hemoglobina são oxidados; 4. A hemoglobina oxidada precipita e danifica a membrana de hemácias; 5. Hemólise de glóbulos vermelhos.

Fisiopatologia da deficiência da G6PD associado às doenças

Foi confirmado pelo estudo Avalos et al. (2018), que a ingestão de Primaquina (PQ) durante 14 dias de tratamento contra a malária vivax é segura em pacientes tanto do sexo feminino como masculino com e sem deficiência de G6PD, porém a hemólise deve ser considerada em homens com a deficiência desta enzima durante o tratamento da malária. Entretanto, Kheng et al. (2015), os homens hemizigotos e as mulheres heterozigotas tiveram uma queda na Hemoglobina durante o acompanhamento, especialmente na primeira semana de tratamento com PQ. Portanto faz necessário estimar a prevalência da deficiência de G6PD e caracterizar as mutações subjacentes, são etapas necessárias para conceber estratégias de eliminação de *P. vivax* nestes pacientes para o uso de esquemas terapêuticos seguros (BANCONI et al., 2019).

A deficiência de G6PD em meninos na infância e adolescência possivelmente teve um impacto no menor IMC e desenvolvimento tardio dos pelos pubianos respectivamente (KWOK; LEUNG; SCHOOLING, 2016). Joly et al. (2016) observaram maior frequência de deficiência de G6PD no grupo com vasculopatia cerebral em crianças com anemia Falciforme. A deficiência a nível genética de G6PD em uma análise pareada Pes, Parodi, Dore (2019), teve associação com preditores de DCV como idade, sexo masculino, pressão alta, tabagismo, diabetes e hipercolesterolemia. Assim, Zhao et al. (2018) fizeram uma associação de mulheres com deficiência de G6PD combinadas com pressão arterial elevada, os achados tendem para populações de alto risco durante os períodos de pré-gestação e gravidez.

Entretanto, a saturação de oxigênio e a frequência cardíaca não difere significativamente entre indivíduos com ou sem deficiência dessa enzima (WILLIAMS et al., 2013).

Neste estudo, Thomas et al. (2018), sugerem 39,6% mais chances de identificar Doenças Cardiovasculares (DCV) em indivíduos com deficiência de G6PD. O envolvimento desse distúrbio metabólico em alterações no metabolismo dos lipídeos, carboidratos e proteínas permanecem sendo investigado em novas pesquisas, em um estudo, Kwok et al. (2019), foi associada apenas com os níveis séricos mais baixos de colesterol, colesterol livre e creatinina, mas sem diferenças nos lipídios, aminoácidos, glicose e metabólitos relacionados, corpos cetônicos, albumina ou glicoproteína. A formação de ateromas na deficiência de G6PD começa com a ativação do endotélio aumentando os níveis de NOX4, ROS, ICAM-1 e VCAM-1, reduzindo os de eNOS e óxido nítrico, juntamente com estímulos pró-ateroscleróticos (HG, TNF, MCP-1) aumenta adesão de células monócito-endoteliais e a baixa glutatona reduzida aumenta o LDL oxidado contribuindo para a fisiopatologia da arterosclerose (PES, PARODI, DORE, 2019; PARSANATHAN, JAIN, 2019). Nestes estudos ressaltam que a atividade enzimática da G6PD é importante para a defesa antioxidante tanto nos eritrócitos como também nas células nucleadas.

Uma diminuição na atividade da G6PD com o envelhecimento, conseqüentemente há baixos níveis de NAPH prejudicando o estado redox, podendo levar a proteólise e ativar a apoptose, impedindo a regeneração do músculo e síntese protéica, estes mecanismos estão envolvidos na sarcopenia associado à deficiência de G6PD (BRIOCHE et al., 2016). O funcionamento deficiente da G6PD pode explicar os sintomas de escorbuto, pela incapacidade sistêmica para manter ascorbato na sua forma antioxidante (reduzida), também a insuficiência adrenal, porque a vitamina C está presente em altas concentrações nas glândulas supra-renais, onde possibilita a síntese de hormônios sulfatados e há capacidade de levar à osteonecrose da mandíbula (SENEFF et al., 2016). Não há evidências de que a ingestão oral de vitamina C nas dosagens de 2 g/d em adultos desencadeariam hemólise em indivíduos com deficiência de G6PD (VIEILLE et al., 2018, p.105). Em contraparte, dose alta de ácido ascórbico pode induzir hemólise e conseqüente hiperbilirrubinemia na deficiência de G6PD (WU; WU; WU, 2018).

Um estudo com camundongos, White et al. (2017) mostraram sob condições fisiológicas normais, a deficiência de G6PD não afeta a Glutathione citosólica ou a defesa antioxidante da tioredoxina na cóclea, porém comprovaram que na deficiência de G6PD, a isocitrato desidrogenase 1 funciona como a principal fonte de NADPH para a defesa

antioxidante citosólica na cóclea. Esse estudo pode predispor que os pacientes com a deficiência na enzima pode se adaptar aumentando o uso de outras enzimas antioxidantes em estados hiperoxidativos em tecidos específicos.

Portanto, a deficiência de G6PD deve ser considerada em pacientes que experimentam hemólise aguda após exposição a medicamentos oxidativos conhecidos, infecção ou ingestão de favas (BELFIELD; TICHY, 2018). A elevação dos níveis de G6PD em estresse oxidativo causados por microrganismos e estresse fisiológico pode ser o potencial para o surgimento de perturbações nos mecanismo normais do organismo, ademais juntamente com fatores de riscos de outras patologias tornando o gatilho para o surgimento dos distúrbios fisiopatológicos de várias doenças associadas.

A deficiência de G6PD de acordo com os achados se associa com os mecanismos fisiopatológicos do crescimento retardado em meninos, à vasculopatia cerebral em crianças com anemia falciforme, aos preditores de doenças cardiovasculares em especial no mecanismo de formação de placas de ateromas da arterosclerose, assim como também os níveis séricos baixos de colesterol e colesterol livre achados na literatura podem ser devido ao depósito destes nas paredes das artérias ou a reduções dos níveis de NAPH na síntese de colesterol pelos tecidos já que enzima limitante HMG-CoA redutase é absolutamente dependente do potencial redutor. Este distúrbio metabólico do eritrócito está envolvido também na etiologia da sarcopenia, no funcionamento adequado de síntese de hormônios dependentes de vitamina C, porém se administrado em doses altas nos pacientes deficientes podem induzir o aumento da hemólise.

Manifestação clínica da Deficiência da G6PD

A gravidade do quadro clínico da manifestação frequentemente se correlaciona com o grau da disfunção enzimática. Uma grande maioria das deficiências de G6PD é assintomática, até que sejam expostas a um gatilho hemolítico que causa o estresse oxidativo nas hemácias, as manifestações clínicas incluem icterícia e anemia hemolítica aguda (GÓMEZ-MANZO et al., 2016; RENZHO, HUSSER, POLONSKY, 2014). Embora sejam frequentemente assintomáticas, algumas terão anemia episódica, e outras terão hemólise crônica e consequente formação de cálculo biliar (THOMAS et al., 2018). A deficiência de G6PD pode ser dividida em três grupos: icterícia neonatal, anemia hemolítica (hemólise induzida por

drogas, hemólise induzida por diabetes mellitus e hemólise induzida por infecção) e anemia não esferocítica crônica (CASTRO, 2006; MANZO et al., 2016).

A manifestação clínica depende da variante alélica, as mais frequentes são (GOMES; BILÉU; BORGES, 2013): as variantes Mediterrâneas (forma grave), as variantes Africanas A- (forma moderada) e as variantes Mahidol (forma moderada), Canton (forma grave) no sudeste-asiática e; as formas raras e mais graves da deficiência da G6PD existem em associação com anemia hemolítica não-esferocítica crônica. O estudo transversal, May et al. (2019) com 128 amostras genotipadas de crianças, as mutações do gene G6PD, foram detectadas apenas 19,5%, sendo prevalente a forma moderada de 96% .

Neste estudo, Hagag et al. (2017) analisaram prontuários de pacientes com anemia por deficiência G6PD apresentaram palidez, urina vermelha escura e icterícia após 24-72 horas de exposição aos fatores precipitantes, estes incluem as dietas, foram o fator precipitante mais comum da hemólise, enquanto o segundo fator é a infecção. Os sintomas como hiperbilirrubinemia, icterícia neonatal prolongada e anemia severa podem ser evidentes após a ingestão de fava em crianças do sexo masculino (VERDUGO et al., 2014). Devido a isso, a alimentação é crucial para desenvolvimento adequado no início da vida, a suspeita de deficiência de G6PD no recém-nascido não pode ser ignorada, em especial, Mohamed et al. (2018), o sexo masculino por apresentar o número maior de apresentação da deficiência.

Phillpotts; Tash; Sen, (2014) relataram uma mulher adulta saudável com icterícia aguda sem características clínicas evidentes de uma crise hemolítica, após uma overdose de paracetamol, devido à deficiência de G6PD não diagnosticada. Para tanto, o uso indiscriminado de medicamentos pode ser o potencial no surgimento de icterícia nos portadores da deficiência de G6PD assintomáticos que ainda não foram diagnósticos. Siler et al. (2016) mostraram que pacientes com deficiência de G6PD gravemente afetados e ausência de formação de armadilha extracelular de neutrófilos pode ser a fenecopia da doença granulomatosa crônica e é provável que tenha um aumento suscetibilidade a infecções bacterianas e fúngicas invasivas, levando à decisão por uso de antibióticos e antimicóticos para profilaxia.

As principais manifestações clínicas na deficiência de G6PD dependem das variantes e o grau de função enzimática, incluem os principais achados clínicos: icterícia, anemia hemolítica aguda e crônica, palidez, urina vermelha escura, hiperlirrubinemia e colelitíase. É de extrema importância, mesmo que a maioria seja assintomática, se faz necessário à triagem dos pacientes que portam essa deficiência já que fatores precipitantes de hemólise, como a

infecção bacteriana ou fúngica, alimentação e o uso de medicamentos específicos, estão frequentemente presente na população em geral.

CONSIDERAÇÕES FINAIS

Diante disso, a enzima G6PD quando associado a alguns medicamentos e o consumo de ácidos graxos de cadeia média tem um papel antioxidante aumentado, enquanto na anemia falciforme, na infecção e ansiedade seu aumento prediz um estado hiperoxidativo. A fisiopatologia da deficiência de G6PD de acordo com os achados se associa com a anemia falciforme, a sarcopenia, a síntese de hormônios dependentes de vitamina C, aos preditores de doenças cardiovasculares, as alterações nas dosagens de analitos bioquímicos envolvendo metabolismo dos lipídios e especialmente no desenvolvimento da hemólise. Na deficiência de G6PD, as principais manifestações clínicas dependem das variantes, grau de atividade enzimática, infecções, medicamento e alimentação. Portanto, mesmo que a condição clínica da maioria seja assintomática, se faz necessário à triagem dos pacientes que portam essa deficiência já que fatores precipitantes de hemólise estão expostos nesta população de risco.

REFERÊNCIAS

ALGUR, N.; AVRAHAM, I.; HAMMERMAN, C.; KAPLAN, M. Quantitative Neonatal Glucose-6-Phosphate Dehydrogenase Screening: Distribution, Reference Values, and Classification by Phenotype. *The Journal of Pediatrics*, v. 161, n. 2, p. 197–200. 2012.

ANANTASOMBOON et al. Evaluating the performance of automated UV enzymatic assay for screening of glucose 6-phosphate dehydrogenase deficiency. *nt J Lab Hematol*. V. 41, n. 2, p.192-199. 2018.

AVALOS, S. et al. G6PD deficiency, primaquine treatment, and risk of haemolysis in malaria-infected patients. *Malar J*. v. 17, n. 1, p. 1-11. 8 nov 2018.

BANCONE, G. et al. Molecular characterization and mapping of glucose-6-phosphate dehydrogenase (G6PD) mutations in the Greater Mekong Subregion. *Malar J*. n.1, p. 1-15, 2019.

BANCONE, G. et al. Validation of the quantitative point-of-care CareStart biosensor for assessment of G6PD activity in venous blood. *PLoS One*. V. 13, n. 5, p. 1-12. 2018.

BRASIL. MINISTÉRIO DA SAÚDE. Triagem neonatal para deficiência de enzima desidrogenase de glicose hepática (glicose-6- fosfato desidrogenase), G-6-PD, *CONITEC*, nº 380, Maio/2018. 37 pp.

- BELFIELD, K. D.; TICHY, E. M. Review and drug therapy implications of glucose-6-phosphate dehydrogenase deficiency. *Am J Health Syst Pharm*. V. 75, n. 3, p. 97-104. 2018.
- BIAGIOTTI, S. et al. Dexamethasone improves redox state in ataxia telangiectasia cells by promoting an NRF2-mediated antioxidant response. *FEBS J*. v. 283, n. 21, p. 3962-3978. Nov. 2016.
- BOCCATO, V. R. C. Metodologia da pesquisa Bibliográfica na Área Odontológica e o Artigo Científico como forma de comunicação. *Rev. Odontol. Univ. São Paulo*. v. 18, n. 3, p. 265-74. 2006.
- BRIOCHE, T. et al. Muscle wasting and aging: Experimental models, fatty infiltrations, and prevention. *Mol Aspects Med*. V. 50, p. 56-87. 2016.
- CZEPIEL et al. Rheological properties of erythrocytes in patients infected with *Clostridium difficile*. *Postepy Hig Med Dosw (Online)*. V. 68, p.1397-405. 2014.
- GAMMOH, O. S. Increased Salivary Nitric Oxide and G6PD Activity in Refugees with Anxiety and Stress. *Stress Health*. V. 32, n. 4, p. 435-440. 2016.
- GOMES; BILÉU; BORGES. Deficiência De Glicose-6-Fosfato Desidrogenase –A Propósito De Um Caso Clínico. *Rev. saúde Amato Lusit*, v. 32, p. 31-35. 2013.
- HASHIMOTO, R.; GUBTE, S. Pentose Shunt, Glucose-6-Phosphate Dehydrogenase, NADPH Redox, and Stem Cells in Pulmonary Hypertension. *Adv Exp Med Biol*. V. 967, P. 47-55. 2017.
- HAGAG, A. A. et al. Study of Glucose-6-Phosphate Dehydrogenase Deficiency: 5 Years Retrospective Egyptian Study. *Endocr Metab Immune Disord Drug Targets*. V. 18, n. 2, p. 155-162. 13 fev 2018.
- HALEY, K. Congenital Hemolytic Anemia. *Med Clin North Am*. V. 101, n. 2, p. 361-374. Mar 2017.
- HERMANN, P. B. et al. Erythrocyte oxidative stress markers in children with sickle cell disease. *J Pediatr (Rio J)*, v. 92, n. 4, p. 394-9. Jul-Agos 2016.
- JOLY, P. et al. G6PD deficiency and absence of α -thalassemia increase the risk for cerebral vasculopathy in children with sickle cell anemia. *Eur J Haematol*. V. 96, n. 4, p. 404-8. 2016.
- KAFKAS, N. V.; LIAKOS, C. I.; MOUZAROU, A. G. Antiplatelet and invasive treatment in patients with glucose-6-phosphate dehydrogenase (G6PD) deficiency and acute coronary syndrome. The safety of aspirin. *J Clin Pharm Ther*, v. 40, n. 3, p. 349–352. 2015.
- KAPLAN, M.; WONG, R. J.; STEVENSON, D. K. Hemolysis and Glucose-6-Phosphate Dehydrogenase Deficiency-Related Neonatal Hyperbilirubinemia. *Neonatology*. V. 114, n. 3, p. 223-225. 2018
- KHENG, S. et al. Tolerability and safety of weekly primaquine against relapse of *Plasmodium vivax* in Cambodians with glucose-6-phosphate dehydrogenase deficiency. *BMC Med*. V. 13, n. 1, p. 1-10. 2015.

- KITCHAROEN, S. et al. Relationship among glucose-6-phosphate dehydrogenase (G-6-PD) activity, G-6-PD variants and reticulocytosis in neonates of northeast Thailand. *Clin Chim Acta*. V. 442, p. 125-9. 2015.
- KWOK, M. K. Glucose-6-phosphate dehydrogenase deficiency and metabolic profiling in adolescence from the Chinese birth cohort: "Children of 1997". *Int J Cardiol*. V. 281, p.146-149. 2019.
- KWOK, M. K.; LEUNG, G. M.; SCHOOLING, C. M. Glucose-6-Phosphate Dehydrogenase Deficiency and Physical and Mental Health until Adolescence. *PLoS One*. v.11, n. 11 , p. 1-14. 8 Nov 2016.
- LEITE, A. A. Icterícia neonatal e deficiência de glicose-6-fosfato desidrogenase. *Rev. Bras. Hematol. Hemoter*. São Paulo, v. 32, n. 6, p. 430-431. 2010.
- MANZO, S. G. Glucose-6-Phosphate Dehydrogenase: Update and Analysis of New Mutations around the World. *Int. J. Mol. Sci*. V.17, n. 2069, 2016.
- MANZO, S. G. et al. Cloning, Expression, Purification and Characterization of His-Tagged Human Glucose-6-Phosphate Dehydrogenase: A Simplified Method for Protein Yield. *The Protein J*, v. 32, n. 7, p. 585–592. 2010.
- MAY, W. L.; et al. Impact of glucose-6-phosphate dehydrogenase deficiency on dengue infection in Myanmar children. *PLoS One*, v. 14, n. 1, p. 1-14. 2019.
- MOHAMED, G. S. et al. Neonatal screening for glucose-6-phosphate dehydrogenase (G6PD) deficiency in Mauritania. *Pan Afr Med J*. v. 30, p. 1-5. 2018.
- OSHIRO, M.; CAÇÃO, V. M.; SALZONE, C. M. Deficiência de glicose-6-fosfato desidrogenase na icterícia neonatal: avaliação de 10 anos do Instituto Adolfo Lutz-SP. *Bol Inst Adolfo Lutz*. V. 24, n. 1, p. 33-35. 2014.
- PARSANATHAN, R.; JAIN, S. K. Glucose-6-phosphate dehydrogenase deficiency increases cell adhesion molecules and activates human monocyte-endothelial cell adhesion: Protective role of l-cysteine. *Arch Biochem Biophys*. V.663, p.1-19. 2019.
- PEREIRA, L. L. M. D. et al. Prevalence of G6PD deficiency and molecular characterization of G202A, A376G and C563T polymorphisms in newborns in Southeastern Brazil. *Einstein (Sao Paulo)*. V. 17, n. 1, p. 1. 2019.
- PES, G. M.; PARODI, G.; DORE, M. P. Glucose-6-phosphate dehydrogenase deficiency and risk of cardiovascular disease: A propensity score-matched study. *Atherosclerosis*, v. 282, p. 148–153. 2019.
- PHILLPOTTS, S.; TASH, E.; SEN, S. Glucose-6-phosphate dehydrogenase deficiency: an unusual cause of acute jaundice after paracetamol overdose. *Eur J Haematol*. V. 93, n. 5, p. 446-8. 2014.
- PINNA, A. et al. Glucose-6-phosphate dehydrogenase deficiency and diabetes mellitus with severe retinal complications in a Sardinian population, Italy. *nt J Med Sci*. v. 10, n. 13, p. 1907-13. 2013.

RENARD, D.; ROSSELET, A. Drug-induced hemolytic anemia: Pharmacological aspects. *Transfus Clin Biol.* V. 24, n. 3, p. 110-114. Set 2017.

RENZAHO, A. M.; HUSSER, E.; POLONSKY, M. Should blood donors be routinely screened for glucose-6-phosphate dehydrogenase deficiency? A systematic review of clinical studies focusing on patients transfused with glucose-6-phosphatedehydrogenase-deficient red cells. *Transfus Med Rev.* v. 28, n.1, p.7-17. 2014.

SENEFF, S.; SWANSON, N. L.; KOENIG, G; LI, C. Is GERD a Factor in Osteonecrosis of the Jaw? Evidence of Pathology Linked to G6PD Deficiency and Sulfomucins. *Dis Markers.* V. 2016, p. 1-14. 2016.

SILER, U. et al.. Severe glucose-6-phosphate dehydrogenase deficiency leads to susceptibility to infection and absent NETosis. *J Allergy Clin Immunol.* v. 139, n. 1, p. 212–219. 2017.

SPENCER, N. Y.; STANTON, R. C. Glucose 6-phosphate dehydrogenase and the kidney. *Curr Opin Nephrol Hypertens.* V. 26 n. 1, p. 43-49. Jan 2017.

THOMAS, J. E. et al. Glucose-6-Phosphate Dehydrogenase Deficiency is Associated with Cardiovascular Disease in U.S. Military Centers. *Tex Heart Inst J.* v. 45, n. 3, p.144-150. 2018.

TONG, M. et al. T3D-959: A Multi-Faceted Disease Remedial Drug Candidate for the Treatment of Alzheimer's Disease. *J Alzheimers Dis,* v. 51, n. 1, p. 123–138. 2016.

TREINTA, F. T. et al. Metodologia de pesquisa bibliográfica com a utilização de método multicritério de apoio à decisão. *Prod.,* São Paulo, v. 24, n. 3, p. 508-520. 2014.

VERDUGO, L. P. et al. Glucose-6-phosphate dehydrogenase deficiency in children: a case report. *Rev Chil Pediatr.* V. 85, n. 1, p. 74-9. 2014.

VIEILLE, L. S. et al. Dietary restrictions for people with glucose-6-phosphate dehydrogenase deficiency. *Nutr Rev.* V. 77, n. 2, p. 96-106. 2018.

WHITE, K. et al. G6pd Deficiency Does Not Affect the Cytosolic Glutathione or Thioredoxin Antioxidant Defense in Mouse Cochlea. *J Neurosci,* v. 37, n. 23, p. 5770–5781. 2017.

WILLIAMS et al. Glucose-6-Phosphate Dehydrogenase Deficiency in Nigerian Children. *PLoS One,* v.8, n. 7, p. 1-8. 2013.

WU, S.; WU, G.; WU, H. Hemolytic jaundice induced by pharmacological dose ascorbic acid in glucose-6-phosphate dehydrogenase deficiency: A case report. *Medicine (Baltimore).* V. 97, n. 51, p. 1-4, 2018.

ZHANG, H. et al. Medium-chain TAG attenuate hepatic oxidative damage in intra-uterine growth-retarded weanling piglets by improving the metabolic efficiency of the glutathione redox cycle. *Br J Nutr.* v. 112, n. 6, p. 876-85. 2014.

ZHAO et al. The association between glucose-6-phosphate dehydrogenase deficiency and abnormal blood pressure among prepregnant reproductive-age Chinese females. *Hypertens Res.* V. 42, n. 1, p.75-84. 2018.