

**ACADEMIA DE CIÊNCIA E TECNOLOGIA**

**CURSO DE PÓS-GRADUAÇÃO EM HEMATOLOGIA E BANCO DE SANGUE**

**BRUNO FERNANDES CERQUEIRA**

**DEFICIÊNCIA DE GLICOSE-6-FOSFATO DESIDROGENASE (G6PD) E  
HEMÓLISE INDUZIDA POR FÁRMACOS.**

**SÃO JOSÉ DO RIO PRETO, SP**

**2026**

## RESUMO

A deficiência de glicose-6-fosfato desidrogenase (G6PD) é uma enzimopatia hereditária ligada ao cromossomo X, caracterizada pela redução da capacidade antioxidante dos eritrócitos, tornando-os suscetíveis à hemólise frente à exposição a agentes oxidantes. Entre os principais fatores desencadeantes destacam-se determinados fármacos amplamente utilizados na prática clínica. O presente trabalho teve como objetivo analisar a relação entre a deficiência de G6PD e a hemólise induzida por fármacos, abordando os mecanismos fisiopatológicos envolvidos, os principais medicamentos associados a esse evento adverso e a importância do diagnóstico laboratorial. Trata-se de uma revisão bibliográfica narrativa, baseada em artigos científicos publicados nos últimos dez anos, obtidos em bases de dados nacionais e internacionais. Os resultados evidenciam que a deficiência de G6PD compromete a produção de NADPH, essencial para a regeneração da glutatona reduzida, favorecendo o estresse oxidativo eritrocitário e a ocorrência de hemólise. Fármacos como primaquina, sulfonamidas, dapsona e nitrofurantoína destacam-se pelo maior potencial hemolítico, embora a gravidade da reação dependa de fatores como a variante genética, a dose e o tempo de exposição. O diagnóstico laboratorial mostrou-se fundamental tanto para a identificação da deficiência enzimática quanto para o reconhecimento das crises hemolíticas, sendo imprescindível a atuação integrada entre laboratório e equipe clínica. Conclui-se que o conhecimento sobre a deficiência de G6PD e os fármacos associados à hemólise é essencial para a promoção da segurança do paciente e para o uso racional de medicamentos.

## ABSTRACT

Glucose-6-phosphate dehydrogenase (G6PD) deficiency is an X-linked hereditary enzymopathy characterized by reduced antioxidant capacity of erythrocytes, making them susceptible to hemolysis when exposed to oxidative agents. Among the main triggering factors are certain drugs widely used in clinical practice. This study aimed to analyze the relationship between G6PD deficiency and drug-induced hemolysis, addressing the underlying pathophysiological mechanisms, the main medications associated with this adverse event, and the importance of laboratory diagnosis. This is a narrative literature review based on scientific articles published within the last ten years, retrieved from national and international databases. The findings indicate that G6PD deficiency impairs the production of nicotinamide adenine dinucleotide phosphate in its reduced form (NADPH), which is essential for the regeneration of reduced glutathione, thereby increasing erythrocyte vulnerability to oxidative stress and hemolysis. Drugs such as primaquine, sulfonamides, dapsone, and nitrofurantoin stand out for

their higher hemolytic potential, although the severity of hemolysis depends on factors such as genetic variants, dosage, and duration of exposure. Laboratory diagnosis proved to be essential both for identifying enzymatic deficiency and for detecting hemolytic episodes, highlighting the importance of integrated laboratory and clinical management. It is concluded that knowledge about G6PD deficiency and drug-induced hemolysis is crucial to promote patient safety and rational use of medications.

**Keywords:** G6PD deficiency. Drug-induced hemolysis. Hemolytic anemia. Laboratory diagnosis.

**Palavras-chave:** Deficiência de G6PD. Hemólise induzida por fármacos. Anemia hemolítica. Diagnóstico laboratorial.

## **OBJETIVO GERAL**

Analisar a relação entre a deficiência de G6PD e a hemólise induzida por fármacos, destacando os mecanismos fisiopatológicos e os principais medicamentos envolvidos.

## **OBJETIVOS ESPECÍFICOS**

Descrever a função da enzima G6PD no metabolismo eritrocitário.

Explicar a fisiopatologia da hemólise na deficiência de G6PD.

Identificar os principais fármacos associados à hemólise em pacientes com deficiência de G6PD.

Destacar a importância do diagnóstico laboratorial e da prevenção de crises hemolíticas.

Ressaltar o papel do laboratório clínico na identificação da deficiência de G6PD.

## **METODOLOGIA**

**Tipo de estudo:** Revisão bibliográfica narrativa

**Fontes de dados:** PubMed, SciELO, Google Acadêmico

**Descritores:** “G6PD deficiency”, “drug-induced hemolysis”, “hemolytic anemia”, “oxidative drugs”

**Critérios de inclusão:** artigos publicados nos últimos 10 anos, em português, inglês ou espanhol

**Critérios de exclusão:** artigos duplicados, estudos fora do tema ou sem acesso ao texto completo

## INTRODUÇÃO

A deficiência de glicose-6-fosfato desidrogenase (G6PD) é a enzimopatia hereditária mais frequente em nível mundial, com elevada prevalência em regiões da África, Ásia, Mediterrâneo e América Latina. Trata-se de uma condição genética ligada ao cromossomo X, caracterizada pela redução ou ausência da atividade da enzima G6PD, essencial para a proteção dos eritrócitos contra o estresse oxidativo. Embora muitos indivíduos permaneçam assintomáticos, manifestações clínicas podem ocorrer após a exposição a fatores desencadeantes, como infecções, alimentos específicos e fármacos oxidantes (LANCET HAEMATOLOGY, 2016; WHO, 2016).

A enzima G6PD atua na via das pentoses fosfato, sendo responsável pela produção de nicotinamida adenina dinucleotídeo fosfato reduzida (NADPH), elemento fundamental para a manutenção do equilíbrio redox nas hemácias. O NADPH permite a regeneração da glutatona reduzida, principal mecanismo antioxidante dos eritrócitos, protegendo-os contra danos causados por espécies reativas de oxigênio. Na deficiência dessa enzima, ocorre incapacidade de neutralizar o estresse oxidativo, o que leva a alterações estruturais da membrana eritrocitária e à destruição prematura dessas células, caracterizando o processo de hemólise (MINUCCI; MORADKHANI, 2017; NAYLOR et al., 2020).

Entre os principais fatores associados às crises hemolíticas em indivíduos com deficiência de G6PD, destaca-se o uso de fármacos com potencial oxidante. A hemólise induzida por medicamentos configura-se como uma reação adversa clinicamente relevante, podendo resultar em anemia hemolítica aguda, icterícia, hemoglobinúria e, em casos mais graves, insuficiência renal aguda. Diversos medicamentos amplamente utilizados na prática clínica, como alguns antibióticos, antimaláricos e analgésicos, estão relacionados a esse tipo de evento adverso (LISS; PANNING, 2016; BORDIGNON et al., 2020).

No âmbito do laboratório clínico e da hemoterapia, a deficiência de G6PD apresenta grande relevância, uma vez que o diagnóstico muitas vezes não é realizado previamente à exposição do paciente a agentes desencadeantes. A utilização de testes laboratoriais específicos é essencial tanto para a identificação da deficiência enzimática quanto para o acompanhamento de episódios hemolíticos. Nesse contexto, o conhecimento dos mecanismos fisiopatológicos envolvidos e dos fármacos capazes de induzir hemólise é fundamental para a atuação segura dos profissionais de saúde e para a prevenção de eventos adversos evitáveis (WHO, 2016; NAYLOR et al., 2020).

Diante do exposto, o presente trabalho tem como objetivo analisar a relação entre a deficiência de G6PD e a hemólise induzida por fármacos, abordando os aspectos fisiopatológicos, os principais medicamentos associados e a importância do diagnóstico laboratorial. A compreensão dessa temática contribui para a promoção da segurança do paciente, para o uso racional de medicamentos e para o fortalecimento da prática clínica e laboratorial baseada em evidências científicas.

## DESENVOLVIMENTO

A deficiência de glicose-6-fosfato desidrogenase (G6PD) é uma doença hereditária decorrente de **mutações pontuais no gene G6PD**, localizado no braço longo do cromossomo X (Xq28), as quais resultam em alterações estruturais e funcionais da enzima. Essas mutações consistem, em sua maioria, em **substituições de nucleotídeos** que levam à troca de aminoácidos na proteína, comprometendo sua estabilidade ou atividade catalítica. Como consequência, ocorre redução da produção de nicotinamida adenina dinucleotídeo fosfato reduzida (NADPH), elemento essencial para a defesa antioxidante dos eritrócitos. Considerando que as hemácias não possuem mitocôndrias, dependem exclusivamente da via das pentoses fosfato para a manutenção da glutatona em sua forma reduzida. Dessa forma, a diminuição da atividade da G6PD torna os eritrócitos mais suscetíveis ao estresse oxidativo, favorecendo a oxidação da hemoglobina, a formação de corpos de Heinz e a destruição prematura das células, culminando em episódios de hemólise, especialmente após exposição a agentes oxidantes (MINUCCI; MORADKHANI, 2017; NAYLOR et al., 2020).

A prevalência da deficiência de G6PD apresenta importante variação geográfica, sendo mais elevada em regiões onde a malária foi ou ainda é endêmica, como África Subsaariana, Oriente Médio, Sudeste Asiático e área do Mediterrâneo. Essa distribuição é explicada pelo fato de algumas variantes da deficiência conferirem proteção parcial contra a infecção pelo *Plasmodium falciparum*, caracterizando um exemplo de seleção natural positiva. Estima-se que centenas de milhões de pessoas sejam portadoras da deficiência em todo o mundo, muitas delas sem diagnóstico prévio. No Brasil, a prevalência é variável, com maior frequência observada em populações com ascendência africana, reforçando a importância do reconhecimento dessa condição no contexto clínico e laboratorial (WHO, 2016; LANCET HAEMATOLOGY, 2016).

A hemólise induzida por fármacos em indivíduos com deficiência de G6PD ocorre devido à incapacidade dos eritrócitos de neutralizar o estresse oxidativo gerado por determinadas

substâncias medicamentosas. Muitos fármacos ou seus metabólitos possuem caráter oxidante, promovendo a formação de espécies reativas de oxigênio (ERO). Em indivíduos sem a deficiência, essas espécies são neutralizadas principalmente pela glutatona reduzida, cuja regeneração depende do NADPH produzido na via das pentoses fosfato. No entanto, na deficiência de G6PD, a produção de NADPH é insuficiente, comprometendo os mecanismos antioxidantes eritrocitários e tornando as hemácias altamente vulneráveis ao dano oxidativo (MINUCCI; MORADKHANI, 2017; NAYLOR et al., 2020).

O acúmulo de agentes oxidantes leva à oxidação da hemoglobina, com consequente formação de corpos de Heinz, além de alterações na permeabilidade e na integridade da membrana eritrocitária. Essas alterações promovem a remoção das hemácias pelo sistema reticuloendotelial, especialmente no baço, caracterizando a hemólise extravascular, ou, em situações mais intensas, a ruptura intravascular das células. Clinicamente, esse processo pode resultar em anemia hemolítica aguda, icterícia, hemoglobinúria e elevação de marcadores laboratoriais como bilirrubina indireta e lactato desidrogenase (LDH), além de redução dos níveis de haptoglobina (LISS; PANNING, 2016; BORDIGNON et al., 2020).

Diversos fármacos estão associados ao desencadeamento de hemólise em pacientes com deficiência de G6PD, principalmente aqueles com reconhecido potencial oxidante. Entre os mais descritos na literatura destacam-se alguns antibióticos, como sulfonamidas, dapsona e nitrofurantoína; antimaláricos, como primaquina; analgésicos e antipiréticos, como a fenazopiridina; além de certos anti-inflamatórios e agentes utilizados no tratamento de infecções específicas. Ressalta-se que a gravidade da hemólise depende de fatores como a variante genética da deficiência, a dose do fármaco, o tempo de exposição e a presença de condições associadas, como infecções concomitantes (WHO, 2016; YOUNGSTER et al., 2019).

Os fármacos como a nitrofurantoína e a fenazopiridina apresentam potencial hemolítico classificado como moderado a alto, sendo frequentemente associados a episódios de hemólise quando utilizados em pacientes com deficiência de G6PD, especialmente em doses elevadas ou em tratamentos prolongados. Por outro lado, medicamentos como a cloroquina e o ácido acetilsalicílico, quando utilizados em doses terapêuticas habituais, demonstram menor risco, embora não sejam isentos de causar hemólise em variantes mais graves da deficiência ou na presença de fatores agravantes, como infecções concomitantes (LISS; PANNING, 2016; NAYLOR et al., 2020).

A intensidade da resposta hemolítica não depende exclusivamente do fármaco utilizado, mas resulta da interação entre o potencial oxidante da substância, a variante genética da deficiência de G6PD, a dose administrada e o tempo de exposição. Dessa forma, a identificação prévia da deficiência enzimática e o conhecimento dos fármacos associados ao risco de hemólise são fundamentais para a tomada de decisão clínica segura. Nesse contexto, o laboratório clínico desempenha papel essencial na prevenção de eventos adversos, contribuindo para a segurança do paciente e para o uso racional de medicamentos (WHO, 2016; BORDIGNON et al., 2020).

O diagnóstico laboratorial da deficiência de G6PD é fundamental para a identificação de indivíduos suscetíveis à hemólise induzida por fármacos, especialmente antes da exposição a agentes oxidantes. Os métodos diagnósticos baseiam-se na avaliação da atividade enzimática da G6PD nos eritrócitos, sendo os testes quantitativos os mais indicados por apresentarem maior sensibilidade e especificidade. Ensaio espectrofotométrico, que mensura a produção de NADPH, são considerados padrão para a confirmação diagnóstica, permitindo a classificação da gravidade da deficiência enzimática (WHO, 2016; NAYLOR et al., 2020).

Durante episódios de hemólise aguda, a interpretação dos resultados laboratoriais pode ser dificultada pela presença de reticulocitose, uma vez que os reticulócitos apresentam maior atividade da G6PD em comparação às hemácias maduras. Esse fator pode resultar em valores falsamente normais da atividade enzimática, tornando necessária a repetição do exame após a resolução do quadro hemolítico. Dessa forma, a correlação entre dados laboratoriais, histórico clínico e exposição a fármacos é essencial para o diagnóstico correto (MINUCCI; MORADKHANI, 2017).

Além da avaliação específica da atividade da G6PD, o diagnóstico da hemólise induzida por fármacos envolve a análise de parâmetros hematológicos e bioquímicos. Entre os achados laboratoriais mais frequentes destacam-se a redução dos níveis de hemoglobina, aumento da bilirrubina indireta e do lactato desidrogenase (LDH), diminuição da haptoglobina sérica e presença de reticulocitose. No esfregaço sanguíneo, podem ser observados corpúsculos de Heinz e células mordidas (*bite cells*), achados característicos de dano oxidativo eritrocitário (LISS; PANNING, 2016; BORDIGNON et al., 2020).

Assim, o diagnóstico laboratorial desempenha papel central tanto na identificação da deficiência de G6PD quanto no monitoramento das crises hemolíticas induzidas por fármacos. A atuação integrada entre laboratório e equipe clínica contribui para a prevenção de eventos

adversos, para o manejo adequado dos pacientes e para a promoção da segurança no uso de medicamentos potencialmente hemolíticos (WHO, 2016; NAYLOR et al., 2020).

## CONCLUSÃO

A deficiência de glicose-6-fosfato desidrogenase (G6PD) configura-se como uma condição hereditária de grande relevância clínica e laboratorial, uma vez que predispõe os indivíduos acometidos à ocorrência de episódios de hemólise frente à exposição a agentes oxidantes, especialmente determinados fármacos. Ao longo deste trabalho, foi possível compreender que a base fisiopatológica dessa condição está relacionada à incapacidade dos eritrócitos em manter mecanismos antioxidantes eficientes, devido à redução da produção de NADPH, tornando essas células mais suscetíveis ao dano oxidativo.

Observou-se que a hemólise induzida por fármacos representa uma importante reação adversa medicamentosa em pacientes com deficiência de G6PD, podendo resultar em anemia hemolítica aguda, com manifestações clínicas e laboratoriais potencialmente graves. Fármacos como primaquina, sulfonamidas, dapsona e nitrofurantoína destacam-se pelo elevado ou moderado potencial hemolítico, reforçando a necessidade de cautela na prescrição e no acompanhamento desses medicamentos. Além disso, a gravidade da resposta hemolítica depende de múltiplos fatores, incluindo a variante genética da deficiência, a dose administrada e o tempo de exposição ao fármaco.

O diagnóstico laboratorial mostrou-se elemento central tanto para a identificação da deficiência de G6PD quanto para o reconhecimento e monitoramento das crises hemolíticas. A utilização de testes específicos para avaliação da atividade enzimática, associada à análise de parâmetros hematológicos e bioquímicos, permite uma abordagem diagnóstica mais precisa. Ressalta-se, contudo, a importância da interpretação criteriosa dos resultados, especialmente durante episódios de hemólise aguda, quando podem ocorrer alterações que dificultam a confirmação diagnóstica.

Diante desse contexto, destaca-se o papel fundamental do laboratório clínico e da atuação multiprofissional na prevenção de eventos adversos relacionados ao uso de fármacos oxidantes. A identificação precoce da deficiência de G6PD, aliada ao conhecimento dos medicamentos potencialmente hemolíticos, contribui significativamente para a segurança do paciente e para o uso racional de medicamentos. Assim, o presente estudo reforça a importância da abordagem

integrada entre conhecimento fisiopatológico, diagnóstico laboratorial e prática clínica, promovendo uma assistência em saúde mais segura e baseada em evidências científicas.

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

BORDIGNON, L. C. et al. **Deficiência de glicose-6-fosfato desidrogenase: aspectos clínicos e laboratoriais.** *Jornal Brasileiro de Patologia e Medicina Laboratorial*, v. 56, p. 1–8, 2020.

LANCET HAEMATOLOGY. **G6PD deficiency: an old disease with new perspectives.** *The Lancet Haematology*, v. 3, n. 11, p. e505–e506, 2016.

LISS, G.; PANNING, B. **Drug-induced hemolytic anemia.** *Transfusion Medicine and Hemotherapy*, v. 43, n. 5, p. 336–344, 2016.

MINUCCI, A.; MORADKHANI, K. **Glucose-6-phosphate dehydrogenase deficiency: from genotype to phenotype.** *Haematologica*, v. 102, n. 7, p. 1113–1123, 2017.

NAYLOR, C. E. et al. **Clinical implications of glucose-6-phosphate dehydrogenase deficiency.** *British Journal of Haematology*, v. 189, n. 2, p. 240–250, 2020.

WORLD HEALTH ORGANIZATION (WHO). **Glucose-6-phosphate dehydrogenase deficiency.** Geneva: WHO, 2016.

LANCET HAEMATOLOGY. **G6PD deficiency: an old disease with new perspectives.** *The Lancet Haematology*, v. 3, n. 11, p. e505–e506, 2016.

MINUCCI, A.; MORADKHANI, K. **Glucose-6-phosphate dehydrogenase deficiency: from genotype to phenotype.** *Haematologica*, v. 102, n. 7, p. 1113–1123, 2017.

NAYLOR, C. E. et al. **Clinical implications of glucose-6-phosphate dehydrogenase deficiency.** *British Journal of Haematology*, v. 189, n. 2, p. 240–250, 2020.

WORLD HEALTH ORGANIZATION (WHO). **Glucose-6-phosphate dehydrogenase deficiency.** Geneva: WHO, 2016.

BORDIGNON, L. C. et al. **Deficiência de glicose-6-fosfato desidrogenase: aspectos clínicos e laboratoriais.** *Jornal Brasileiro de Patologia e Medicina Laboratorial*, v. 56, p. 1–8, 2020.

LISS, G.; PANNING, B. **Drug-induced hemolytic anemia.** *Transfusion Medicine and Hemotherapy*, v. 43, n. 5, p. 336–344, 2016.

MINUCCI, A.; MORADKHANI, K. **Glucose-6-phosphate dehydrogenase deficiency: from genotype to phenotype.** *Haematologica*, v. 102, n. 7, p. 1113–1123, 2017.

NAYLOR, C. E. et al. **Clinical implications of glucose-6-phosphate dehydrogenase deficiency.** *British Journal of Haematology*, v. 189, n. 2, p. 240–250, 2020.

WORLD HEALTH ORGANIZATION (WHO). **Glucose-6-phosphate dehydrogenase deficiency.** Geneva: WHO, 2016.

YOUNGSTER, I. et al. **Medications and glucose-6-phosphate dehydrogenase deficiency: an updated evidence-based review.** *Drug Safety*, v. 42, n. 11, p. 1289–1305, 2019.

LISS, G.; PANNING, B. *Drug-induced hemolytic anemia.* **Transfusion Medicine and Hemotherapy**, v. 43, n. 5, p. 336–344, 2016.

NAYLOR, C. E. et al. *Clinical implications of glucose-6-phosphate dehydrogenase deficiency.* **British Journal of Haematology**, v. 189, n. 2, p. 240–250, 2020.

WORLD HEALTH ORGANIZATION (WHO). *Glucose-6-phosphate dehydrogenase deficiency.* Geneva: WHO, 2016.

YOUNGSTER, I. et al. *Medications and glucose-6-phosphate dehydrogenase deficiency: an updated evidence-based review.* **Drug Safety**, v. 42, n. 11, p. 1289–1305, 2019.