

UNIVERSIDADE FEDERAL DE MATO GROSSO DO SUL
FACULDADE DE CIÊNCIAS FARMACÊUTICAS, ALIMENTOS E NUTRIÇÃO
CURSO DE GRADUAÇÃO EM FARMÁCIA

**RELAÇÃO ENTRE A DEFICIÊNCIA DA ENZIMA GLICOSE-6-FOSFATO-
DESIDROGENASE (G6P-D) E O TRANSTORNO DO ESPECTRO AUTISTA (TEA):
REVISÃO INTEGRATIVA**

PETRA VIEIRA DE ALMEIDA

Campo Grande – MS

2026

PETRA VIEIRA DE ALMEIDA

**RELAÇÃO ENTRE A DEFICIÊNCIA DA ENZIMA GLICOSE-6-FOSFATO-
DESIDROGENASE (G6P-D) E O TRANSTORNO DO ESPECTRO AUTISTA (TEA):
REVISÃO INTEGRATIVA**

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado ao curso de Farmácia Universidade Federal de Mato Grosso do Sul, como requisito parcial para a obtenção do título de bacharel em Farmácia.

Orientadora: Professora Dra. Renata Trentin Perdomo.

Campo Grande – MS

2026

RESUMO

Introdução: O Transtorno do Espectro Autista (TEA) é um distúrbio de desenvolvimento complexo que se caracteriza por déficits na comunicação oral e na linguagem, além de dificuldade de interação social. Atualmente, não há exame diagnóstico definitivo, portanto, as avaliações correlatas ou complementares se tornam importantes. Como doença multifatorial associada a fatores ambientais e genéticos que geram estresse oxidativo, há hipótese de que a deficiência na síntese de G6P-D, propicia a produção de espécies reativas de oxigênio, o que aumenta a suscetibilidade das células ao estresse oxidativo, podendo afetar o sistema neurológico causando neuroinflamações, desta maneira, contribuindo para o desenvolvimento do TEA. **Objetivo:** Neste contexto, a proposta é apresentar a relação entre a deficiência de G6P-D e o TEA, associada a fatores de desenvolvimento como, o estresse oxidativo. **Metodologia:** Foi realizada uma revisão integrativa da literatura científica abordando as pesquisas atuais (2021-2026) realizadas sobre esta relação, durante o período de dezembro de 2025 a fevereiro de 2026, expondo as correlações entre elas e as possíveis lacunas existentes nas pesquisas sobre este tema. Para isso, foram utilizados os descritores “*Autism Spectrum Disorder*”; “*G6PD deficiency*”; “*Glucosephosphate dehydrogenase deficiency*”; “*Oxidative stress*”, obtidos através das bases de dados DeCS/MeSH, além do operador booleano “AND” para ampliar a busca pelos artigos. Foram considerados para critérios de inclusão artigos de revisão narrativa de literatura que abordassem o tema da deficiência da G6P-D em associação com o desenvolvimento do Transtorno do Espectro Autista e artigos de revisão sistemática, meta-análise e ensaio clínico randomizado sobre a influência do estresse oxidativo no TEA. **Resultados:** Foram encontrados 466 artigos com os descritores e o operador booleano, tendo sido encontrados no PubMed/Medline com os descritores “*G6PD deficiency and autism spectrum disorder*” apenas 2 artigos do tipo revisão narrativa de literatura, sendo considerados aptos para a inclusão desta revisão, e com os descritores “*Oxidative stress and autism spectrum disorder*”, foram encontrados 460 artigos, destes, 3 artigos, incluindo 1 de revisão sistemática e 2 de revisão sistemática e meta - análise foram elegíveis para inclusão. Na plataforma Lilacs foram encontrados 4 artigos com os descritores “*Oxidative stress and autism spectrum disorder*”, porém, todos eram duplicados, portanto, foram considerados de exclusão. **Conclusão:** A busca por artigos científicos demonstrou como essa deficiência enzimática pode influenciar no desenvolvimento do autismo, ao contribuir para o aumento do estresse oxidativo, disfunção mitocondrial e dano ao material genético. Porém, há uma escassez de estudos clínicos e epidemiológicos que correlacionem diretamente a deficiência de G6P-D com a prevalência, gravidade ou perfil clínico do TEA. Sendo assim, futuras pesquisas que integrem análises bioquímicas, genéticas e clínicas são fundamentais para elucidar o papel da deficiência de G6P-D no contexto do estresse oxidativo e do TEA.

Palavras-chave: Deficiência de glucosofosfato desidrogenase. Espécies reativas de oxigênio. Estresse oxidativo. Transtorno do Espectro Autista.

ABSTRACT

Introduction: Autism Spectrum Disorder (ASD) is a complex developmental disorder that is characterized by deficits in oral communication and language, as well as difficulty in social interaction. Currently, there is no definitive diagnostic test, so correlated or complementary evaluations have become important. As a multifactorial disease associated with environmental and genetic factors that generate oxidative stress, it is hypothesized that the deficiency in the synthesis of G6P-D favors the production of reactive oxygen species, which increases the susceptibility of cells to oxidative stress, which can affect the neurological system causing neuroinflammation, thus contributing to the development of ASD. **Objective:** In this context, the proposal is to present the relationship between G6P-D deficiency and ASD, associated with developmental factors such as oxidative stress. **Methodology:** An integrative review of the scientific literature was carried out addressing the current research (2021-2026) carried out on this relationship, during the period from December 2025 to February 2026, exposing the correlations between them and the possible gaps in research on this topic. For this, the descriptors "Autism Spectrum Disorder"; "G6PD deficiency"; "Glucosephosphate dehydrogenase deficiency"; "Oxidative stress", obtained through the DeCS/MeSH databases, in addition to the Boolean operator "AND" to expand the search for articles. Literature review articles that addressed the topic of G6P-D deficiency in association with the development of Autism Spectrum Disorder and systematic review articles, meta-analysis and randomized controlled trial articles on the influence of oxidative stress on ASD were considered for inclusion criteria. For exclusion criteria, duplicate articles were considered, articles that did not fit these selection criteria, and that did not associate G6P-D deficiency, as well as oxidative stress with the development of ASD. **Results:** A total of 466 articles were found with the descriptors and the Boolean operator, and only two articles of the narrative literature review were found in PubMed/Medline with the descriptors "G6PD deficiency and autism spectrum disorder", being considered suitable for inclusion in this review, and with the descriptors "Oxidative stress and autism spectrum disorder", 460 articles were found, Of these, 3 articles, including 1 systematic review and 2 systematic review and meta-analysis were eligible for inclusion, using titles and/or abstracts as exclusion criteria. On the Lilacs platform, 4 articles were found with the descriptors "Oxidative stress and autism spectrum disorder". However, all were duplicates, therefore, they were considered exclusionary. **Conclusion:** The search for scientific articles demonstrated how this enzyme deficiency can influence the development of autism, by contributing to increased oxidative stress, mitochondrial dysfunction, and damage to genetic material. However, there is a lack of clinical and epidemiological studies that directly correlate G6P-D deficiency with the prevalence, severity, or clinical profile of ASD. Therefore, future research that integrates biochemical, genetic, and clinical analyses is essential to elucidate the role of G6P-D deficiency in the context of oxidative stress and ASD.

Keywords: Glucosephosphate dehydrogenase deficiency. Reactive oxygen species. Oxidative stress. Autism Spectrum Disorder.

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO	6
2. FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA	8
2.1 TRANSTORNO DO ESPECTRO AUTISTA (TEA)	8
2.2 DIAGNÓSTICO DO TEA	9
2.3 ENZIMA G6P-D	12
2.4 DEFICIÊNCIA DE G6P-D	14
3. ESTRESSE OXIDATIVO	15
4. METODOLOGIA	16
5. RESULTADOS	18
6. ANÁLISE CRÍTICA	24
7. ANÁLISE CRÍTICA COMPARATIVA	26
7.1 LACUNAS NA LITERATURA E PERSPECTIVAS FUTURAS	28
8. CONCLUSÃO	29
REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	30

1 INTRODUÇÃO

O Transtorno do Espectro Autista (TEA) é um distúrbio de desenvolvimento complexo que se caracteriza por déficits na comunicação oral e na linguagem, além de dificuldade de interação social. Outras características são padrões atípicos de atividades e comportamentos, como dificuldade com a transição de uma atividade para outra, foco em detalhes e reações inusitadas às sensações (OPAS; OMS, 2023).

De acordo com a Sociedade Brasileira de Pediatria (2024, p.12), alguns sinais de alerta podem ser identificados a partir dos seis meses de vida, como: “Poucas expressões faciais, baixo contato ocular, ausência de sorriso social e pouco engajamento socio comunicativo” (SBP, 2024 p.12). É de suma importância a atenção dos responsáveis e pessoas que fazem parte do cotidiano, pois podem auxiliar nas investigações, para fins, de diagnóstico, realizadas por profissionais de saúde (SBP, 2024).

O diagnóstico do TEA é realizado, principalmente por constatações clínicas, pois não há exame diagnóstico definitivo (SBNI, 2025). Desta forma, as avaliações correlatas ou complementares se tornam importantes. Muitos estudos consolidaram a presença de estresse oxidativo elevado em pacientes com TEA (ALSHAMSI *et al.*, 2025; FRYE *et al.*, 2024; LIU *et al.*, 2022; MA *et al.*, 2025; MONDAL *et al.*, 2021). Neste sentido, a proposta é investigar e apresentar informações sobre a relação entre a deficiência da glicose-6-fosfato desidrogenase (G6P-D) com o TEA. Esta relação é apoiada na relação entre a deficiência da G6P-D com a geração de estresse oxidativo. Quando há deficiência da enzima, a produção de NADPH é diminuída favorecendo o aumento na concentração de agentes oxidantes, desta maneira a célula fica ainda mais suscetível a episódios de estresse oxidativo advindo das espécies reativas de oxigênio (EROs), podendo afetar o sistema neurológico causando neuroinflamações (Mondal *et al.*, 2021).

A G6P-D é a primeira enzima catalisadora que atua na oxidação da glicose-6-fosfato no ciclo das pentoses-fosfato, produzindo 6-fosfo-glicono-lactona e NADPH, que é um agente redutor com importante função de proteger as células do dano oxidativo provocado por agentes oxidantes resultantes do metabolismo, fatores genéticos e ambientais (TeSlaa *et al.*, 2023).

Desta forma, o objetivo deste trabalho é apresentar informações atuais sobre a relação entre deficiência de G6P-D que cursa com geração de agentes oxidantes e as consequências desse estresse oxidativo nos Transtornos do Espectro Autista.

2 FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA

2.1 TRANSTORNO DO ESPECTRO AUTISTA (TEA)

O termo “autismo” foi criado em 1910, pelo psiquiatra suíço Eugen Bleuler para descrever um sintoma de esquizofrenia, referindo-se ao isolamento social dos pacientes (AUTISMO E REALIDADE, 2020). Em 1943, o psiquiatra Leo Kanner publica a obra “Distúrbios Autísticos de Contato Afetivo”, nela descreveu 11 casos de crianças que manifestavam desde a primeira infância um “desejo muito forte de solidão e ausência de mudança” (KANNER, L., 2012, p. 168), sendo um marco histórico acerca do TEA, pois “o diagnóstico psicopatológico do autismo se alicerça nas descrições e formulações diagnósticas de Kanner” (BIALER, M., 2021).

Anos transcorreram e, em 1952, a Associação Americana de Psiquiatria (APA) publicou a primeira edição do Manual Diagnóstico e Estatístico de Doenças Mentais, DSM-1, referência mundial para pesquisadores e clínicos da área de transtornos mentais. Nesta edição os sintomas de autismo eram classificados como um subgrupo da esquizofrenia infantil, não sendo compreendido como uma condição específica e separada (APA, 1952).

Atualmente foi publicado o DSM-5-TR (2022), como uma revisão de texto do DSM-5 publicado em 2013, para implementação de algumas modificações em determinados critérios diagnósticos, além de atualizações nos textos descritivos, com base em revisões de literatura. Contudo, os critérios diagnósticos para o TEA não foram modificados, sendo considerados referência para as diretrizes de diagnóstico e tratamento do TEA (SBNI, 2025).

Além do DSM-5, é utilizada para classificação de doenças mentais, além de outras doenças e condições de saúde, a Classificação Internacional de Doenças (CID) da Organização Mundial da Saúde (OMS), que é um padrão global para a identificação de doenças e problemas de saúde, sendo utilizada a décima versão, CID-10, para a codificação dos transtornos no DSM-5, sendo definido para o Transtorno do Espectro Autista o código CID F84, que se enquadra na classificação de Distúrbios do Neurodesenvolvimento (DSM-5, 2013).

2.2 DIAGNÓSTICO DO TEA

De acordo com as recomendações e orientações para diagnóstico, investigação e abordagem terapêutica do Transtorno do Espectro Autista (TEA) publicadas pela SBNI (2025), em consonância com o DSM-5, o Transtorno do Espectro Autista é um transtorno do neurodesenvolvimento que se manifesta nos primeiros anos de vida por comportamentos que incluem: dificuldades na interação social/comunicação e presença de comportamentos repetitivos e interesses restritos, seu diagnóstico é essencialmente clínico, fundamentado na observação do comportamento, no histórico do desenvolvimento e em entrevistas detalhadas com familiares, sendo importante o histórico familiar para pesquisar a presença de parentes com TEA, síndrome do X-frágil, deficiência intelectual e outras condições advindas por hereditariedade, “as características clínicas devem estar presentes desde o início do desenvolvimento, em diversos contextos sociais, com uma clara evidência de prejuízo na adaptação ou na qualidade de vida da criança” (SBNI, 2025). Sendo essas características clínicas, frequentemente presentes em crianças com TEA, classificadas em dois domínios: Dificuldades sociais e de comunicação e interesses restritos e repetitivos (DSM-5, 2013). (Quadro 1).

Quadro 1 - Características frequentes presentes em crianças com TEA.

Dificuldades Sociais e de Comunicação	Interesses Restritos e Repetitivos
• Dificuldade para iniciar e manter conversação • Dificuldade para iniciar ou responder uma interação social • Dificuldade em demonstrar e reconhecer corretamente as emoções • Isolamento social • Pouco contato visual ou contato visual pouco sustentado • Expressão e compreensão empobrecida da linguagem corporal e expressão facial. • Ausência ou dificuldade em estabelecer amigos ou pouco interesse pelos pares • Inabilidade em ajustar o comportamento aos contextos sociais • Dificuldade para entender ironia, metáforas ou piadas • Dificuldade em se colocar no lugar do outro (teoria da mente) • Dificuldade em compartilhar brincadeiras imaginativas	• Estereotípias motoras e/ou vocais • Alinhar, girar ou demais movimentos repetidos com objetos • Sofrimento ou desconforto frente às mudanças • Dificuldade com transições de ambientes ou atividades • Padrões rígidos de pensamento e comportamento • Rituais de saudação e outros contextos • Necessidade de fazer o mesmo caminho ou outros padrões de rigidez • Interesse extremo ou restrito a um assunto • Apego incomum a determinado objeto • Hipo ou hiperreatividade aos estímulos sensoriais (p ex, texturas ou barulhos) • Cheirar ou manipular objetos • Seletividade alimentar em padrões atípicos

Fonte: Recomendações e Orientações para o Diagnóstico, Investigação e Abordagem Terapêutica do Transtorno do Espectro Autista (SBNI, 2025), modificado do Manual Diagnóstico e Estatístico de Transtornos Mentais (2013).

As manifestações do transtorno podem variar muito dependendo da gravidade, nível de desenvolvimento e idade, sendo utilizados para determinar o nível de gravidade os especificadores: “exigindo apoio (Nível 1), exigindo apoio substancial (Nível 2) e exigindo apoio muito substancial (Nível 3)”, que descrevem, de maneira sucinta, a sintomatologia atual, reconhecendo que a gravidade pode variar de acordo com o contexto ou oscilar com o tempo, devendo ser registrada pelo profissional de saúde como nível de apoio necessário a cada um dos dois domínios do Quadro 1 (DSM-5, 2013). Ainda para registro, são considerados os especificadores de Transtorno do Espectro Autista “associado a alguma condição médica ou genética conhecida ou fator ambiental; associado a outro transtorno do neurodesenvolvimento, mental ou comportamental” (DSM-5, 2013).

Contudo, estabelecer um diagnóstico de TEA com segurança, principalmente, um diagnóstico precoce, ainda é um desafio, mesmo com as bases de sinais e sintomas do DSM-5, pois, algumas situações clínicas podem mimetizar sinais e sintomas de TEA, como “transtornos mais complexos do desenvolvimento da linguagem, deficiência intelectual, transtorno de déficit de atenção e hiperatividade (TDAH), dentre outros.” (SBNI, 2025). Por isso, é importante o conhecimento, treinamento e experiência no diagnóstico diferencial dos transtornos do neurodesenvolvimento, além do apoio de outros profissionais para o refinamento do diagnóstico (SBNI, 2025).

Para auxiliar no diagnóstico, dando suporte aos critérios estabelecidos pelo DSM-5, são utilizadas as escalas de avaliação do rastreamento e diagnóstico do TEA, como a *Modified Checklist for Autism in Toddlers* (M-CHAT), *Childhood Autism Spectrum Disorders Test* (CAST) e o Questionário de Comunicação Social (SCQ), que visam avaliar crianças com sinais de alerta, sendo muito utilizadas para rastreamento e triagem, porém nem sempre são acessíveis ou disponíveis para uso livre e requerem treinamento e certificação (SBNI, 2025). No Brasil, é muito utilizada a escala M-CHAT para rastreamento precoce do TEA, recomendada por alguns governos municipais e estaduais, atendendo às determinações da Lei Federal nº. 13.438, de 2017, que tornou obrigatória “a aplicação de um protocolo ou instrumento para a avaliação de riscos para o desenvolvimento psíquico de todas as crianças nos seus primeiros 18 meses de vida”, sendo disponibilizada pelo Sistema Único de Saúde (SUS) no aplicativo do Governo

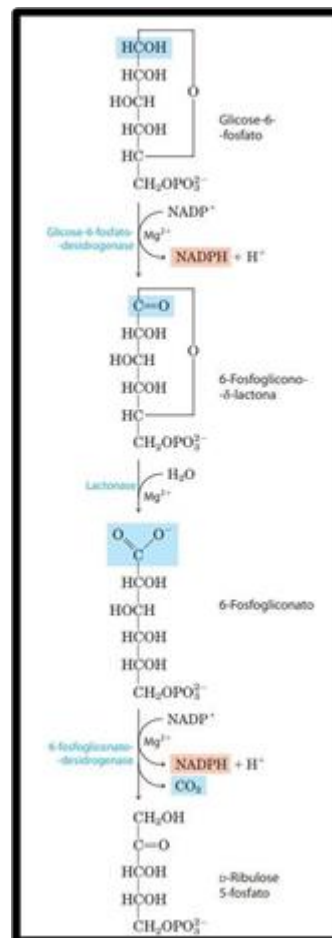
Federal “Meu SUS Digital” e na 7ª e atual edição da Caderneta da Criança, sendo, também, recomendada aos pediatras pela SBP (SBNI, 2025).

Em casos de investigação complementar, o exame neurológico é obrigatório e exames complementares, por exemplo, pesquisa de X-frágil, para todos os meninos, podem ser solicitados, sendo úteis para o diagnóstico diferencial e a determinação, quando possível, da etiologia do TEA. No Brasil, o exame de pesquisa de X-frágil, para pacientes do sexo masculino, apresenta respaldo pela Agência Nacional de Saúde Suplementar (ANS) (SBNI, 2025).

2.3 ENZIMA G6P-D

A glicose-6-fosfato desidrogenase (G6P-D), é a primeira enzima catalisadora que atua na oxidação da glicose-6-fosfato no ciclo das pentoses-fosfato, produzindo 6-fosfo-glicono-lactona e NADPH (Figura 1), sendo essencial para a manutenção da forma reduzida de glutathione (GSH).

FIGURA 1 - Esquema geral da fase oxidativa das pentoses-fosfato, demonstrando a glicose-6-fosfato-desidrogenase atuando na síntese de NADPH e demais etapas de oxidação.

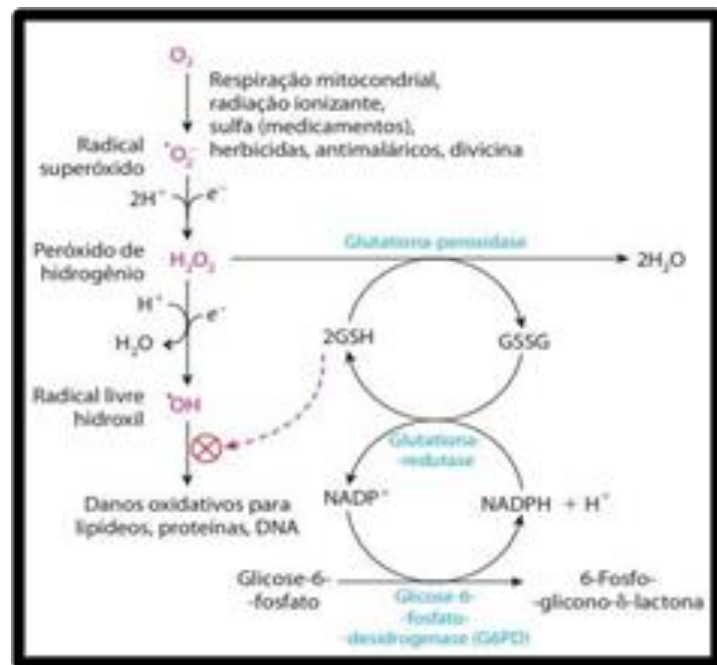


Fonte: NELSON; COX (2014, p. 559).

A glutathione reduzida (GSH), é um antioxidante celular que neutraliza os radicais livres nocivos que propiciam o estresse oxidativo afetando as células e, principalmente, o sistema nervoso central (GARCÍA-DOMÍNGUEZ *et al.*, 2022). Além disso, ela protege a célula por destruir o H₂O₂ e os radicais livres hidroxil pois, os radicais livres são responsáveis pelo ataque nucleofílico a lipídeos, proteínas e, principalmente, o DNA, culminando em possíveis mutações e deleções no material genético. A regeneração de GSH a partir de sua forma oxidada (GSSG) requer a produção de NADPH na reação

da glicose-6-fosfato-desidrogenase, uma vez que, o NADPH atua como agente redutor na síntese de GSH (LIU *et al.*, 2022). (Figura 2).

FIGURA 2 - Papel do NADPH e da glutatona na proteção das células contra as espécies reativas de oxigênio.



Fonte: Nelson e Cox (2014, p. 560).

Em indivíduos com deficiência de G6P-D, esse processo de neutralização de radicais livre é interrompido, pois, os níveis de NADPH são insuficientes, assim como, os de glutatona reduzida, favorecendo o aumento na concentração de agentes oxidantes, sendo assim, a célula fica ainda mais suscetível ao fenômeno de estresse oxidativo advindo de espécies reativas de oxigênio (EROs), podendo afetar o sistema neurológico (MONDAL *et al.*, 2021; SHASH *et al.*, 2023). Portanto, distúrbios relacionados a essa enzima estão vinculados ao aumento da produção de EROs e devido à associação do TEA com baixos níveis de NADPH, é sugerido ainda mais que, a deficiência de G6P-D esteja entre um dos principais fatores que favorecem o estresse oxidativo observado nesta patologia (MONDAL *et al.*, 2021; SOUMYA *et al.*, 2021).

2.4 DEFICIÊNCIA DE G6P-D

A deficiência de G6P-D, é um distúrbio genético herdado de forma recessiva ligada ao cromossomo X, sendo comumente associada ao desenvolvimento de anemia hemolítica, visto que, o estresse oxidativo propiciado pela diminuição de NADPH também prejudica a membrana celular dos glóbulos vermelhos, resultando em hemólise (ALSHAMSI *et al.*, 2025). O distúrbio afeta predominantemente os homens, assim como, a síndrome do X-frágil, uma vez que, possuem apenas um cromossomo X, sendo, portanto, mais propensos a expressarem essa deficiência ao herdarem o cromossomo X materno afetado (MONDAL *et al.*, 2021). As mulheres podem apresentar sintomas se forem homozigotas para o gene mutado (tendo duas cópias) ou se forem heterozigotas (tendo uma cópia) com inativação do cromossomo X normal (MONDAL *et al.*, 2021), isso explica porque a deficiência de G6P-D é mais comum em homens do que em mulheres (MONDAL *et al.*, 2021).

No Brasil, a prevalência da deficiência de G6P-D varia entre 1,7% a 24% dependendo da região analisada, sendo Norte e Nordeste as regiões com maior prevalência (SILVA *et al.*, 2024). O diagnóstico da deficiência pode ser obtido através de teste laboratorial por método enzimático, que avalia se a atividade enzimática está reduzida ou normalizada, a rede pública disponibiliza o teste diagnóstico através do Programa Nacional de Triagem Neonatal (PNTN) durante o Teste do Pezinho Ampliado, implementado gradualmente pelo SUS em 2021 através da Lei nº 14.154/2021 (VIVA O SUS, 2025).

A ampliação desta triagem neonatal é capaz de rastrear até 50 tipos de doenças metabólicas, genéticas e infecciosas que não apresentam sintomas imediatos e, quando diagnosticadas precocemente, têm maiores chances de tratamento eficaz, podendo ser realizado entre o 3º e 5º dia de vida do bebê, período em que algumas doenças já podem ser detectadas (VIVA O SUS, 2025).

Desta maneira, é possível um aumento de diagnósticos precoces de deficiência de G6P-D, o que facilita o manejo deste distúrbio, ao evitar a exposição a agentes oxidantes o que diminui o estresse oxidativo, pois, como citado anteriormente, o estresse oxidativo, quando crônico, pode ocasionar neuroinflamações e, de acordo com

o histórico clínico e familiar do paciente, pode contribuir para o desenvolvimento do TEA.

3 ESTRESSE OXIDATIVO

O estresse oxidativo é causado pelo desequilíbrio do sistema de oxirredução do organismo, processo que depende de vários reguladores, como a NADPH, GSH e algumas enzimas importantes, como a superóxido dismutase, glutathione peroxidase e a G6P-D (SOUMYA *et al.*, 2021), portanto, “o conceito de estresse oxidativo não pode ser considerado um problema isolado” (KUŹNIAR-PAŁKA, 2025).

Como citado anteriormente, a diminuição de NADPH aumenta a susceptibilidade da célula ao estresse oxidativo proveniente de EROs, podendo afetar o sistema neurológico e, isto ocorre, devido ao cérebro ser altamente vulnerável ao estresse oxidativo, devido à sua capacidade antioxidante limitada, maior necessidade energética, maior quantidade de ácidos graxos polinsaturados e ferro, além do alto suprimento e consumo de oxigênio (MONDAL *et al.*, 2021). Segundo Etchegaray Armijo, K. (2022), essa susceptibilidade aumentada do cérebro a danos oxidativos destaca a importância de entender o papel do estresse oxidativo na fisiopatologia do TEA.

Além disso, o estresse oxidativo também é causado pela disfunção mitocondrial, ocasionada pela liberação de citocinas pró-inflamatórias advindas de células imunes e essa liberação estimula a produção de EROs, que em excesso ou em casos de desregulação de agentes antioxidantes, como GSH, não são possíveis de serem neutralizados e, por retroalimentação, o próprio estresse oxidativo altera a função mitocondrial (FRYE *et al.*, 2024). “A disfunção mitocondrial no nível cerebral pode ser hereditária ou adquirida por fatores ambientais, como poluentes, substâncias tóxicas, deficiências nutricionais ou medicamentos” (ETCHEGARAY ARMIJO, K., 2022).

4 METODOLOGIA

Para a confecção desta obra, foi realizada uma revisão integrativa da literatura científica durante o período de dezembro de 2025 a fevereiro de 2026, visto que, “é um método de pesquisa que permite a busca, a avaliação crítica e a síntese das evidências disponíveis do tema investigado, sendo o seu produto final o estado atual do conhecimento do tema investigado, a implementação de intervenções efetivas na assistência à saúde, bem como a identificação de lacunas que direcionam para o desenvolvimento de futuras pesquisas” (MENDES; SILVEIRA; GALVÃO, 2008).

Para o processo de identificação, triagem, elegibilidade e inclusão dos estudos foi utilizada a declaração PRISMA 2020 (Quadro 2), pois, representa uma atualização das recomendações metodológicas, voltada para melhorar a qualidade do relato das revisões sistemáticas (GALVÃO; TIGUMAN; SARKIS-ONOFRE, 2022).

Quadro 2 - Tabela PRISMA 2020 representando o processo sistemático de busca, levando em consideração as etapas de identificação, triagem, elegibilidade e inclusão dos artigos.

Identificação	Registros identificados nas bases de dados. N = 466 artigos
Triagem	Registros duplicados removidos. N = 4 artigos; Registros excluídos por não atenderem aos tipos de artigos para seleção. N = 432 artigos. Registros excluídos pela análise de títulos e resumos. N = 25 artigos. Registro total de excluídos. N = 461 artigos.
Elegibilidade	Artigos avaliados na íntegra para elegibilidade. N = 5 artigos.
Inclusão	Estudos incluídos na síntese qualitativa. N = 5 artigos.

Fonte: Elaborado pela autora (2026).

Para a coleta de dados, foram utilizados os bancos de dados PubMed/Medline e Lilacs com recorte de tempo dos últimos 5 anos (2021 – 2026) e os idiomas inglês e português, utilizando os descritores: “*Autism Spectrum Disorder*”; “*G6PD deficiency*”; “*Glucosephosphate dehydrogenase deficiency*”; “*Oxidative stress*”, obtidos através das bases de dados DeCS/MeSH, para as pesquisas também foi utilizado o operador booleano “AND” para ampliar a busca pelos artigos desejados.

Foram considerados para critérios de inclusão artigos de revisão narrativa de literatura que abordassem o tema da deficiência da G6P-D em associação com o desenvolvimento do Transtorno do Espectro Autista e artigos de revisão sistemática, meta-análise e ensaio clínico randomizado, sobre a influência do estresse oxidativo no TEA. Para critérios de exclusão, foram considerados, artigos duplicados, artigos que não se enquadrassem nesses critérios de seleção e que não associassem a deficiência da G6P-D, assim como, o estresse oxidativo ao desenvolvimento do TEA.

5 RESULTADOS

Foi encontrado um total de 466 artigos com os descritores e o operador booleano, tendo sido encontrados no PubMed/Medline com os descritores “*G6PD deficiency and autism spectrum disorder*” apenas 2 artigos do tipo revisão narrativa de literatura, sendo considerados aptos para a inclusão desta revisão, e com os descritores “*Oxidative stress and autism spectrum disorder*”, foram encontrados 460 artigos, ao aplicar os filtros de seleção por artigos de revisão sistemática, meta-análise e ensaio clínico randomizado foram encontrados 28 artigos, destes, 3 artigos, incluindo 1 de revisão sistemática e 2 de revisão sistemática e meta - análise foram elegíveis para inclusão, utilizando para critério de exclusão os títulos e/ou resumos.

Na plataforma Lilacs foram encontrados 4 artigos com os descritores “*Oxidative stress and autism spectrum disorder*”, porém, todos eram duplicados, portanto, foram considerados de exclusão.

Os artigos selecionados foram analisados quanto ao nome do autor, ano de publicação e local, nome do artigo e tipo de estudo. (Quadro 3).

Quadro 3 - Características dos estudos incluídos na revisão integrativa quanto ao autor, ano, local, nome do artigo e tipo de estudo.

Autor, ano e local	Nome do artigo	Tipo de estudo
MONDAL <i>et al.</i> , 2021 (Índia).	Role of glucose 6-phosphate dehydrogenase (G6PD) deficiency and its association to Autism Spectrum Disorders.	Revisão narrativa
ALSHAMSI <i>et al.</i> , 2025 (Suíça).	Exploring the Association Between Glucose-6-Phosphate Dehydrogenase Deficiency and Autism Spectrum Disorder: A Narrative Review.	Revisão narrativa
LIU <i>et al.</i> , 2022. (China).	Oxidative Stress in Autism Spectrum Disorder - Current Progress of Mechanisms and Biomarkers.	Revisão sistemática
FRYE <i>et al.</i> , 2024 (Estados Unidos)	Biomarkers of Mitochondrial Dysfunction in Autism Spectrum Disorder: A Systematic Review and Meta-Analysis.	Revisão sistemática e Meta - análise
MA <i>et al.</i> , 2025 (China)	Telomere Length and Oxidative Damage in Children and Adolescents with Autism Spectrum Disorder: A Systematic Review and Meta-Analysis.	Revisão sistemática e Meta - análise

Fonte: Elaborado pela autora (2026).

De acordo com a Sociedade Brasileira de Neurologia Infantil “o diagnóstico do TEA é complexo e multifatorial, sendo importante para o auxílio no diagnóstico precoce, a pesquisa por fatores bioquímicos, podendo ser considerados em exames complementares, além de outros estudos, utilizados no rastreio da doença” (SBNI, 2025, p. 12).

Mondal *et al.* (2021) em seu artigo de revisão narrativa de literatura destacou o papel da deficiência de G6P-D e sua associação com o Transtorno do Espectro Autista, destacando o viés masculino no TEA, devido ao gene G6P-D estar localizado no cromossomo X, pontuando as implicações da deficiência de G6P-D na alteração do equilíbrio oxidativo na patogênese do TEA, ao estar associada a um baixo nível de NADPH e aumento da produção de EROs, o que acelera a neuroinflamação, tendo como comprometimento o metabolismo do folato, sendo prejudicial ao desenvolvimento neuronal no TEA.

Além disso, Alshamsi *et al.* (2025), também exploraram em seu artigo a associação entre a deficiência de G6P-D e o Transtorno do Espectro Autista, bem como desfechos cognitivos e neurodesenvolvimentais mais amplos, utilizando artigos revisados por pares e estudos de caso, tendo como população crianças diagnosticadas com TEA e crianças com deficiência de G6P-D.

Nos artigos encontrados por Alshamsi *et al.* (2025), está incluída a revisão de literatura de Mondal *et al.* (2021), na qual os autores argumentaram sobre a associação do TEA a um baixo nível de NADPH, sugerindo que “a deficiência de G6P-D é um dos principais fatores que contribuem para a desregulação do equilíbrio oxidativo na patogênese do TEA” (p. 6). Além das revisões sistemáticas e meta - análises de Lin *et al.* (2022) e Olusanya *et al.* (2015), que focaram nos efeitos indiretos da deficiência de G6P-D. O artigo de Lin *et al.* (2022) teve como resultado a identificação da deficiência de G6P-D como fator de risco para hiperbilirrubinemia neonatal podendo levar a complicações como o TEA, enquanto Olusanya *et al.* (2015) demonstrou que bebês com deficiência de G6P-D apresentam elevado risco de hiperbilirrubinemia severa.

Estes artigos expuseram como a deficiência de G6P-D pode estar associada, ainda que, indiretamente, ao desenvolvimento de distúrbios neurodesenvolvimentais, como o Transtorno do Espectro Autista. A elevação do estresse oxidativo resultante desta deficiência, associado a outros fatores, pode contribuir para o desenvolvimento destes distúrbios.

Por exemplo, segundo Yenkovyan, Mkhitarian e Bjørklund (2024), “fatores ambientais como idade avançada dos pais, parto prematuro, complicações obstétricas e exposição a metais tóxicos, medicamentos e poluentes atmosféricos, estão associados a um risco maior de desenvolvimento do TEA, por meio de mecanismos

como estresse oxidativo e inflamação, que podem resultar em alterações nos neurotransmissores, perturbação das vias de sinalização e outros” (p. 2345).

Sendo assim, pode-se observar que, inflamação e estresse oxidativo estão intimamente ligados, pois, processos inflamatórios induzem estresse oxidativo, além de disfunção mitocondrial, que levam a anormalidades posteriores no desenvolvimento e disfunção do cérebro, levando a patogênese de distúrbios do neurodesenvolvimento, como o TEA (LIU *et al.*, 2022).

Como não há biomarcadores específicos para diagnóstico do TEA, estudos sugerem que marcadores de estresse oxidativo podem ser considerados potenciais indicadores para avaliação precoce e acompanhamento de intervenções. Para isso, pesquisas têm desenvolvido biomarcadores com foco em proteínas e metabólitos de fluidos corporais periféricos, como sangue, urina e saliva, associados ao estresse oxidativo, sendo estes biomarcadores, antioxidantes enzimáticos, antioxidantes não enzimáticos, proteínas e lipídios danificados pela oxidação (LIU *et al.*, 2022).

O artigo de Liu *et al.* (2022) apresenta uma revisão abrangente e detalhada sobre o papel do estresse oxidativo na fisiopatologia do Transtorno do Espectro Autista (TEA), destacando como o equilíbrio fisiológico é influenciado pelas espécies reativas de oxigênio, sendo interrompido quando estas estão em excesso ou na diminuição da capacidade antioxidante das células. Além disso, segundo os autores, as mitocôndrias são a principal fonte de geração de EROs e “tanto o estresse oxidativo endógeno quanto o exógeno podem causar um déficit nos complexos da cadeia de transporte de elétrons mitocondrial, resultando em disfunção mitocondrial”, desta maneira, as mitocôndrias tendem a produzir mais EROs, o que pode prejudicar ainda mais a função mitocondrial. O artigo ainda destacou o papel importante do GSH na eliminação de EROs mitocondriais e, também, que a capacidade antioxidante de vários sistemas de defesa celular é baseada em antioxidantes enzimáticos, como a superóxido dismutase (SOD), catalase (CAT) e glutathione peroxidase (GSH Px), e antioxidantes não enzimáticos, como ácido ascórbico (vitamina C), ácido úrico, tocoferol (vitamina E), carotenóides e polifenóis. Ademais, o artigo apresentou foco especial nos mecanismos moleculares envolvidos e na identificação de potenciais biomarcadores de estresse oxidativo ao demonstrar alguns estudos dos últimos 10 anos que se concentraram em proteínas e metabólitos relacionados ao estresse oxidativo em fluidos corporais, como sangue, urina e saliva, sendo considerados biomarcadores: antioxidantes enzimáticos

e não enzimáticos, proteínas e lipídeos oxidados. Em relação a antioxidantes enzimáticos, o GSH foi relatado como um potencial biomarcador de estresse oxidativo no TEA em vários estudos, alguns deles encontraram níveis de GSH elevados quando comparados a controles saudáveis, enquanto outros encontraram níveis mais baixos, indicando que os níveis de GSH no sangue de pacientes autistas foram variáveis. Ainda ressaltou que muitos marcadores de estresse oxidativo como, malondialdeído (MDA) (CHAUHAN *et al.*, 2004) e o marcador de dano oxidativo ao DNA 8-hidroxi-2'-desoxiguanosina (8-OHdG) (ROSE *et al.*, 2012), estão elevados em crianças com TEA, além de observar que os marcadores de estresse oxidativo estão correlacionados com a gravidade do TEA (GHEZZO *et al.*, 2013).

A revisão sistemática com meta-análise de Ma *et al.* (2025), analisou estudos com pacientes menores de 12 anos de idade, em sua maioria, e diagnosticados com TEA, através dos critérios estabelecidos pelo DSM-4 e DSM-5. Os resultados indicaram que crianças e adolescentes com TEA apresentaram comprimento telomérico significativamente menor quando comparados aos controles, especialmente quando comparados a indivíduos com desenvolvimento típico. Observou-se ainda que essa associação foi mais evidente no sexo masculino, o que está em consonância com a maior prevalência do TEA em meninos e com hipóteses relacionadas ao dimorfismo sexual na fisiopatologia do transtorno. Em relação aos marcadores de estresse oxidativo, o estudo demonstrou aumento significativo de indicadores de dano oxidativo ao DNA (8-OHdG), aos lipídios (hexanoil-lisina) e às proteínas (3-nitrotirosina e ditirosina), além de redução da capacidade antioxidante total. Esses achados reforçam a hipótese de desequilíbrio redox sistêmico em indivíduos com TEA e sustentam a plausibilidade biológica da associação entre estresse oxidativo e alterações gênicas.

O artigo de Frye *et al.* (2024) identificou vários biomarcadores que podem ajudar na identificação de disfunção mitocondrial no TEA, como lactato, piruvato, alanina e creatina quinase elevados, esse desequilíbrio energético proporciona um aumento na produção de espécies reativas de oxigênio induzindo estresse oxidativo que afeta constantemente as funções mitocondriais. Sendo assim, o artigo abordou o papel do estresse oxidativo na disfunção mitocondrial e etiologia do TEA, ao expor que o aumento de EROs, particularmente EROs mitocondriais (mtEROs) "é tão prevalente no TEA que biomarcadores das alterações associadas à transmetilação e transsulfuração podem ajudar no diagnóstico do TEA" (Howsmon *et al.*, 2017 apud Frye *et al.*, 2024;

Howson *et al.*, 2018 apud Frye *et al.*, 2024; Vargason *et al.*, 2018 apud Frye *et al.*, 2024). Desta maneira, a disfunção mitocondrial no TEA está intimamente ligada ao estresse oxidativo, uma vez que o desequilíbrio energético favorece a produção excessiva de EROs, especialmente mitocondriais, resultando em danos celulares e contribuindo para a etiologia do transtorno. Portanto, biomarcadores metabólicos e redox, podem atuar como ferramentas promissoras para auxiliar no diagnóstico e na compreensão dos mecanismos fisiopatológicos do TEA.

6 ANÁLISE CRÍTICA

De acordo com o exposto sobre os artigos, é possível desenvolver uma análise sobre seus pontos fortes, como, suas contribuições relevantes e suas limitações.

Um dos pontos fortes do artigo de Liu *et al.* (2022), é a abordagem dos autores de forma sistemática sobre os fundamentos bioquímicos do estresse oxidativo, descrevendo claramente as diferentes espécies reativas de oxigênio (EROs), como a superóxido, peróxido de hidrogênio, radical hidroxil, suas fontes celulares, mecanismos de neutralização antioxidante e consequências do desequilíbrio antioxidante, como, por exemplo, a redução do sistema glutathiona (GSH/GSSG), resultando em estresse oxidativo elevado com potencial vulnerabilidade do sistema nervoso central. Além disso, se destaca por discutir o uso de espectrometria de massas em abordagens proteômicas e metabolômicas, enfatizando sua superioridade em relação a métodos tradicionais como, ELISA e *Western-blot*. Desta maneira, a proposta do estudo é relevante, considerando a ausência de biomarcadores clínicos consolidados para o diagnóstico precoce do TEA e a crescente evidência de alterações redox associadas ao transtorno.

Entretanto, as conclusões devem ser interpretadas com cautela, devido à heterogeneidade dos dados, visto que os trabalhos variam amplamente quanto ao tamanho amostral, pois cada estudo possui um número de participantes, sendo assim, o artigo não possui um tamanho amostral único, cada estudo utilizou diferentes métodos analíticos e cada técnica tem sensibilidade e especificidade distintas, além de variações nos valores de referência, o que gera resultados sem comparações diretas e dificulta a consolidação de conclusões sólidas. A variabilidade de faixa etária associada a gravidade clínica do TEA, é uma forte limitação pois, crianças, adolescentes e adultos têm perfis metabólicos distintos e biomarcadores como GSH variam com a idade sendo geralmente menores em crianças do que em adultos podendo causar confusões durante as análises. E a falta de biomarcadores com especificidade e sensibilidade suficientes para uso clínico, devendo ser interpretados mais como indicadores associados aos processos fisiopatológicos, e não como indicadores diagnósticos definitivos. Em síntese, o artigo de Liu *et al.* (2022) apresenta uma revisão sólida sobre o papel do estresse oxidativo no TEA, associando alterações redox a mecanismos neurobiológicos relevantes, porém, não transmite confiabilidade em relação aos

resultados dos dados, pois, de acordo com o que foi dito acima, possuem várias heterogeneidades e inconsistências.

Em relação à revisão sistemática com meta-análise de Ma *et al.* (2024), apesar dos resultados consistentes, o estudo apresenta limitações. A principal delas refere-se à elevada heterogeneidade entre os estudos incluídos, com valores de I^2 superiores a 90% para vários biomarcadores, o que pode comprometer a precisão das estimativas combinadas. Outro ponto crítico diz respeito à natureza observacional e transversal dos estudos incluídos, o que impede o estabelecimento de relações causais ou a confirmação do valor preditivo dos biomarcadores avaliados. Dessa forma, embora os autores sugiram que o comprimento telomérico e determinados marcadores de estresse oxidativo possam atuar como biomarcadores potenciais para o TEA, essa conclusão deve ser interpretada com cautela, sendo o tipo de estudo mais indicado para a obtenção de causalidade ou confirmação do valor preditivo dos biomarcadores, o estudo de coorte. Desta maneira, assim como, no artigo de Liu *et al.* (2022), esses marcadores devem ser considerados como associativos, e não como ferramentas diagnósticas ou preditivas consolidadas.

Do ponto de vista metodológico, observa-se que grande parte das evidências reunidas por Frye *et al.* (2025) também deriva de estudos observacionais, predominantemente transversais, com tamanhos amostrais reduzidos e heterogêneos. Os resultados apresentados sugerem alterações consistentes em biomarcadores relacionados ao metabolismo energético, como lactato, piruvato e razão lactato/piruvato, além de redução da atividade de complexos da cadeia respiratória mitocondrial. Contudo, a ausência de padronização nos métodos laboratoriais e nos pontos de corte utilizados limita a aplicabilidade clínica desses biomarcadores. O artigo também destaca a interação entre disfunção mitocondrial e estresse oxidativo, sugerindo um ciclo vicioso no qual a produção excessiva de espécies reativas de oxigênio compromete a função mitocondrial, agravando o dano celular. Essa interpretação é coerente com evidências experimentais e clínicas, porém carece de confirmação por meio de estudos longitudinais que avaliem a progressão temporal dessas alterações para promover maior estabelecimento entre as relações causais.

7 ANÁLISE CRÍTICA COMPARATIVA

Ainda de acordo com os artigos citados, é possível fazer uma associação entre a possível influência da deficiência de G6P-D em seus resultados.

A deficiência de G6P-D diminui os níveis de glutatona reduzida, tendo como consequência o aumento de radicais livres e outros agentes oxidantes, corroborando para maior exposição celular e neural ao estresse oxidativo e espécies reativas de oxigênio. De acordo com o artigo de Liu *et al.* (2022), indivíduos com TEA podem apresentar níveis aumentados de marcadores de estresse oxidativo como, malondialdeído (MDA), responsável pela peroxidação lipídica e 8-OHdG, responsável por dano oxidativo ao DNA, associados à diminuição da capacidade antioxidante total (TAC). O que indica que pacientes portadores de TEA com níveis elevados de marcadores de estresse oxidativo podem apresentar chances de portar a deficiência de G6P-D, e a plausibilidade deriva do fato de a enzima metabólica ser a principal responsável pela síntese de GSH que neutraliza os radicais livres que geram o estresse oxidativo associado a alterações neurológicas (MONDAL *et al.*, 2021).

Além disso, de acordo com Frye *et al.* (2024), o estresse oxidativo está associado à disfunção mitocondrial, outro mecanismo frequentemente presente em indivíduos com TEA. A mitocôndria, além de ser a principal fonte de ATP celular, também é responsável por grande produção de EROs, sendo necessário para sua neutralização o antioxidante GSH, reduzido através do NADH, sendo todo este processo responsável pela enzima G6P-D, que quando escassa, os níveis de NADH e GSH são diminuídos, resultando no acúmulo de EROs e vulnerabilidade mitocondrial ao dano oxidativo e comprometimento de suas funções, estabelecendo um ciclo de retroalimentação no qual a disfunção mitocondrial intensifica ainda mais o estresse oxidativo o que propicia os distúrbios neurodegenerativos, como o TEA.

Por outro lado, os estudos de Ma *et al.* (2025) demonstraram que crianças e adolescentes com TEA apresentam redução do comprimento dos telômeros, associado ao aumento do dano oxidativo e à diminuição da capacidade antioxidante total. O encurtamento telomérico é reconhecido como um marcador de estresse celular crônico e envelhecimento precoce, sendo acelerado pela exposição contínua à EROs. A deficiência de G6P-D, ao favorecer um ambiente oxidativo persistente, pode contribuir para esse processo, intensificando o dano genômico por ataque nucleofílico das espécies reativas de oxigênio ao material genético e comprometendo mecanismos de

reparo celular, especialmente em tecidos altamente sensíveis como o sistema nervoso central.

Dessa forma, os achados da literatura permitem inferir que, a deficiência de G6P-D pode representar um fator de susceptibilidade metabólica capaz de intensificar o estresse oxidativo, a disfunção mitocondrial e o dano celular observados no TEA. Embora a deficiência de G6P-D, isoladamente, não possa ser considerada uma causa direta do transtorno, sua presença pode contribuir para a amplificação de mecanismos fisiopatológicos já envolvidos no neurodesenvolvimento. Assim, a investigação dessa condição metabólica em indivíduos com TEA pode auxiliar na compreensão da heterogeneidade clínica do transtorno e abrir perspectivas para abordagens terapêuticas voltadas ao equilíbrio redox e à proteção celular.

7.1 LACUNAS NA LITERATURA E PERSPECTIVAS FUTURAS

Apesar dos avanços no entendimento do papel do estresse oxidativo e da disfunção mitocondrial na fisiopatologia do Transtorno do Espectro Autista (TEA), ainda existem lacunas importantes na literatura, especialmente no que se refere à contribuição de alterações metabólicas específicas, como a deficiência da G6P-D, para o desenvolvimento e a progressão do transtorno.

Grande parte dos estudos disponíveis concentra-se na identificação de marcadores de estresse oxidativo em indivíduos com TEA, evidenciando níveis aumentados de peroxidação lipídica, dano oxidativo ao DNA e redução da capacidade antioxidante total. No entanto, poucos trabalhos investigam de forma direta os mecanismos enzimáticos subjacentes. Nesse sentido, a deficiência de G6P-D, embora amplamente estudada no contexto hematológico, permanece pouco explorada como um possível fator de vulnerabilidade metabólica no TEA.

Outra lacuna relevante refere-se à integração entre estresse oxidativo e alterações genômicas, como o encurtamento dos telômeros. Embora esses fenômenos tenham sido descritos de forma isolada em indivíduos com TEA, ainda são limitados os estudos que avaliam esses processos de maneira integrada, especialmente em populações com condições metabólicas associadas à redução da capacidade antioxidante, como a deficiência de G6P-D. Essa abordagem integrada poderia contribuir para uma compreensão mais abrangente dos mecanismos celulares envolvidos na heterogeneidade clínica do TEA.

Por fim, observa-se uma escassez de estudos clínicos e epidemiológicos que correlacionem diretamente a deficiência de G6P-D com a prevalência, gravidade ou perfil clínico do TEA. A ausência de protocolos que incluam a avaliação rotineira dessa deficiência em indivíduos com TEA limita a identificação de subgrupos que poderiam se beneficiar de estratégias terapêuticas direcionadas ao equilíbrio redox e à proteção mitocondrial.

Sendo assim, futuras pesquisas que integrem análises bioquímicas, genéticas e clínicas são fundamentais para elucidar o papel da deficiência de G6P-D no contexto do estresse oxidativo e do TEA. A exploração dessas lacunas pode contribuir não apenas para o avanço do conhecimento científico, mas também para o desenvolvimento de abordagens mais individualizadas no manejo do transtorno.

8 CONCLUSÃO

A busca por artigos científicos que correlacionaram a deficiência de G6P-D em associação com outros fatores do desenvolvimento do TEA, demonstrou como essa deficiência enzimática pode influenciar no desenvolvimento do autismo, ao contribuir para o aumento do estresse oxidativo, proveniente das espécies reativas de oxigênio, responsáveis por modificações no material genético, lipídeos e proteínas ao amplificar a disfunção mitocondrial que contribui para a produção de EROs estabelecendo um ciclo vicioso de estresse oxidativo e favorecendo o dano ao material genético, podendo atingir os telômeros, o que propicia neurodegenerações.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

ALSHAMSI, M. A.; ALTENEIJI, M. T.; KAR, S. S.; DUBE, R. Exploring the association between glucose-6-phosphate dehydrogenase deficiency and autism spectrum disorder: a narrative review. **Children**, v. 12, p. 1054, 2025. DOI: <https://doi.org/10.3390/children12081054>.

AMERICAN PSYCHIATRIC ASSOCIATION. **Diagnostic and Statistical Manual: Mental Disorders (DSM-I)**. 1. ed. Washington, DC: American Psychiatric Association, 1952.

AMERICAN PSYCHIATRIC ASSOCIATION. **Manual diagnóstico e estatístico de transtornos mentais: DSM-5**. 5. ed. Porto Alegre: Artmed, 2014.

AMERICAN PSYCHIATRIC ASSOCIATION. **Manual diagnóstico e estatístico de transtornos mentais: DSM-5-TR**. 5. ed., texto revisado. Porto Alegre: Artmed, 2023.

AUTISMO E REALIDADE. **A história do autismo: de Bleuler aos dias atuais**. [S. l.], 2020. Disponível em: <https://autismoerealidade.org.br>. Acesso em: 21 fev. 2026.

BIALER, Marina. **O diagnóstico de autismo: entre a clínica e a política**. In: **Cadernos de Psicanálise**. Rio de Janeiro, v. 43, n. 44, 2021.

BRASIL. **Lei nº 13.438, de 26 de abril de 2017**. Altera a Lei nº 8.069, de 13 de julho de 1990 (Estatuto da Criança e do Adolescente), para tornar obrigatória a adoção pelo Sistema Único de Saúde (SUS) de protocolo que estabeleça padrões para a avaliação de riscos para o desenvolvimento psíquico da criança. Brasília, DF: Presidência da República, 2017. Disponível em: http://www.planalto.gov.br/ccivil_03/_ato2015-2018/2017/lei/l13438.htm. Acesso em: 21 fev. 2026.

BRASIL. **Lei nº 14.154, de 26 de maio de 2021**. Altera a Lei nº 8.069, de 13 de julho de 1990 (Estatuto da Criança e do Adolescente), para aperfeiçoar o Programa Nacional de Triagem Neonatal (PNTN), por meio do estabelecimento de rol mínimo de doenças a serem rastreadas pelo teste do pezinho. Brasília, DF: Presidência da República, 2021. Disponível em: http://www.planalto.gov.br/ccivil_03/_ato2019-2022/2021/lei/l14154.htm. Acesso em: 21 fev. 2026.

ETCHEGARAY-ARMIJO, K.; BUSTOS-ARRIAGADA, E. Disfunção mitocondrial e estresse oxidativo associados ao transtorno do espectro autista: uma revisão narrativa. **Revista Chilena de Nutrición**, Santiago, v. 49, n. 1, p. 117-123, fev. 2022. DOI: 10.4067/S0717-75182022000100117.

FRYE, Richard E.; RINCON, Nicole; McCARTYE, Patrick J.; BRISTER, Danielle; SCHECK, Adrienne C.; ROSSIGNOL, Daniel A. Biomarkers of mitochondrial dysfunction in autism spectrum disorder: A systematic review and meta-analysis. **Neurobiology of Disease**, v. 197, p. 106520, may. 2024. DOI: 10.1016/j.nbd.2024.106520.

GALVAO, Taís Freire; TIGUMAN, Gustavo Magno Baldin; SARKIS-ONOFRE, Rafael. A declaração PRISMA 2020 em português: recomendações atualizadas para o relato de revisões sistemáticas. **Epidemiol. Serv. Saúde**, Brasília, v. 31, n. 2, 2022. DOI: 10.1590/ss2237-9622202200011.

KANNER, Leo. **Distúrbios autísticos do contato afetivo**. In: **Transtornos do Espectro do Autismo**. Tradução de Deise M. R. Batista. São Paulo: Memnon, p. 111-170, 2012.

KUŹNIAR-PAŁKA, A. The role of oxidative stress in autism spectrum disorder pathophysiology, diagnosis and treatment. **Biomedicines**, v. 13, n. 2, p. 388, 2025. DOI: [10.3390/biomedicines13020388](https://doi.org/10.3390/biomedicines13020388).

LIU, Xukun; LIN, Jing; ZHANG, Huajie; KHAN, Naseer U.; ZHANG, Jun; TANG, Xiaoxiao; CAO, Xueshan; SHEN, Liming. Oxidative stress in autism spectrum disorder – current progress of mechanisms and biomarkers. **Frontiers in Psychiatry**, v. 13, 813304, 2022. DOI: 10.3389/fpsy.2022.813304.

MA, Leping; LIU, Cui; SONG, Ran; QIAN, Yeping; ZHANG, Feng. Telomere length and oxidative damage in children and adolescents with autism spectrum disorder: A systematic review and meta-analysis. **Journal of Integrative Neuroscience**, v. 24, n. 1, p. 24948, jan. 2025. DOI: 10.31083/JIN24948.

MENDES, Karina Dal Sasso; SILVEIRA, Renata Cristina de Campos Pereira; GALVÃO, Cristina Maria. Revisão integrativa: método de pesquisa para a incorporação de evidências na saúde e na enfermagem. **Texto & Contexto - Enfermagem**, Florianópolis, v. 17, n. 4, p. 758-764, out./dez. 2008. Disponível em: <https://www.scielo.br/j/tce/a/XzFkq6tjWs4wHNqNjKJLkXQ/> (scielo.br in Bing). Acesso em: 25 fev. 2026

NELSON, David L.; COX, Michael M. **Princípios de bioquímica de Lehninger**. 6. ed. Porto Alegre: Artmed, 2014.

ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DA SAÚDE. **CID-10**: Classificação Estatística Internacional de Doenças e Problemas Relacionados à Saúde. Disponível em: <https://www.who.int/classifications/icd/en/>. Acesso em: 13 fev. 2026.

ORGANIZAÇÃO PAN-AMERICANA DA SAÚDE; ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DA SAÚDE. **Transtorno do espectro autista**. Brasília: OPAS/OMS, 2023. Disponível em: <https://www.paho.org/pt/topicos/transtorno-do-espectro-autista>. Acesso em: 13 fev. 2026.

SOCIEDADE BRASILEIRA DE NEUROLOGIA INFANTIL. **Recomendações e orientações para o diagnóstico, investigação e abordagem terapêutica do transtorno do espectro autista (atualização)**. São Paulo: SBNI, out. 2025. 33 p. Disponível em: <https://www.sbni.org.br>. Acesso em: 13 fev. 2026.

SILVA, Ana R.; MENDES, Cláudio T.; SOUZA, Mariana F.; FERREIRA, Lucas N.; OLIVEIRA, Roberta P.; GOMES, Sergio D.; SANTOS, Beatriz L. **Epidemiologia e prevalência regional da deficiência de glicose-6-fosfato desidrogenase no Brasil: uma revisão sistemática**. Hematology, Transfusion and Cell Therapy, v. 46, n. 2, p. 115-128, 2024. DOI: 10.1016/j.htct.2024.09.137.

TESLAA, Tara; RALSER, Markus; FAN, Jing; RABINOWITZ, Joshua D. The pentose phosphate pathway in health and disease. **Nature Metabolism**, v. 5, n. 8, p. 1275-1289, aug. 2023. DOI: 10.1038/s42255-023-00863-2.

VIVA O SUS. **Lei 14.154 e a ampliação do teste do pezinho: entenda as mudanças**. [S. l.]: Viva o SUS, 2025. Disponível em: <https://vivaosus.com.br>. Acesso em: 21 fev. 2026.

YENKOYAN, Konstantin; MKHITARYAN, Meri; BJØRKLUND, Geir. Environmental risk factors in autism spectrum disorder: A narrative review. **Current Medicinal Chemistry**, v. 31, p. 2345-2360, 2024. DOI:10.2174/0109298673252471231121045529.