

**OCORRÊNCIA DA DEFICIÊNCIA DA GLICOSE-6-FOSFATO
DESIDROGENASE NA REGIÃO SUDESTE DE RONDÔNIA, BRASIL.****GLUCOSE-6-PHOSPHATE DEHIDROGENASE DEFICIENCY OCCURRENCE IN
SOUTHEAST REGION OF RONDONIA, BRAZIL.**

UILIAN DE OLIVEIRA CHAGAS. Bacharel em Farmácia e Bioquímica pela Faculdade de Ciências Biomédicas de Cacoal – FACIMED, Pós-Graduado em Hematologia Clínica da Faculdade INGÁ

WAGNER EDUARDO COSTENARO. Bacharel em Farmácia e Bioquímica pela Faculdade de Ciências Biomédicas de Cacoal – FACIMED, Pós-Graduado em Hematologia Clínica da Faculdade INGÁ.

ADRIANE CRISTINE BARBOSA E SILVA. Biomédica, Mestranda em Biologia Experimental pela Universidade Federal de Rondônia - UNIR.

TONY HIROSHI KATSURAGAWA. Biomédico, Mestre e Doutor em Biologia Experimental pela Universidade Federal de Rondônia - UNIR, Pesquisador do Instituto de Pesquisas em Patologias Tropicais - IPEPATRO, e Fundação Oswaldo Cruz de Rondônia - FIOCRUZ Rondônia.

Endereço para correspondência: Av. Antônio da Rocha Viana, nº 1584, Bairro Vila Ivonete. CEP 69914-610, Rio Branco, Acre, Brasil. uilian.chagas@saude.gov.br

RESUMO

Muitos portadores da deficiência da glicose-6-fosfato desidrogenase não sabem que possuem essa enzimopatia, até que ocorra algum episódio de icterícia, ou alteração em alguns exames laboratoriais, geralmente associados a ingestão de medicamentos oxidantes. O estudo buscou avaliar a ocorrência desta deficiência em habitantes da cidade de Cacoal, Estado de Rondônia, atendidos no Laboratório Escola da Faculdade de Ciências Biomédicas de Cacoal, através de método qualitativo. Foram realizados exames de 129 voluntários, com idade de 3 a 81 anos, sendo 42% homens e 58% mulheres, onde se constatou a positividade em 3,1% de amostras, 3 do sexo feminino e 1 do sexo masculino. Os resultados apontam para uma significativa proporção de mulheres com a deficiência. O exame qualitativo para detecção da deficiência deve ser implantada nos serviços laboratoriais locais, para uma avaliação mais abrangente e pela região estar em área endêmica de malária, doença esta que é tratada com medicamento que pode levar a ocorrência de hemólise intravascular grave nos portadores da deficiência.

PALAVRAS-CHAVE: G-6-PD. Exame qualitativo. Malária. Cacoal.

ABSTRACT

Many glucose-6-phosphate dehydrogenase deficiency carriers does not know that they have this enzymopathy, until jaundice episode occurrence, or laboratory results alteration, generally associates with oxidant medicine ingestion. The study searched evaluation this deficiency occurrence in the Cacoal city inhabitants, State of Rondonia, taken care of in the Laboratory School of the Biomedical Sciences of Cacoal College, through qualitative method. Examinations of 129 volunteers had been carried, with age varying between 3 and 81 years old, 42% men and 58% women, where evidenced the positive result in 3.1%, 3 female and 1 male. The results point to significant ratio of women with the deficiency. The qualitative examination for deficiency detection must be implanted in the local laboratory services, for both including more evaluation and the region to be inside in endemic malaria area, that it's dealt with medicine that can take serious intravascular hemolysis occurrence in the deficiency carriers.

KEYWORDS: G-6-PD. Qualitative assay. Malaria. Cacoal.

INTRODUÇÃO

Pela sua característica morfológica ímpar, os eritrócitos humanos não podem sintetizar proteínas ou obter energia por intermédio do ciclo de Krebs, sendo fornecidas pelos seus precursores nucleados, que tem atividade por curto espaço de tempo, o que limita sua vida útil por pouco mais de 3 meses (GUYTON, 1984). A G-6-PD é uma enzima do metabolismo normal da glicose no eritrócito que, por não ter núcleo, tem aproximadamente 90% da glicose metabolizada através da via da glicólise e os 10% restante através do ciclo das pentoses, onde atua a G-6-PD. (NAOUM, 1997, 1999; COMPRI *et al.*, 2000).

Segundo Bonilla *et al.*, (2007) a principal importância da G-6-PD está nos processos celulares em que participa: Gêneses de NADPH. O NADPH participa na biossíntese reduzindo o colesterol e os ácidos graxos, assim também na síntese de ácido nítrico. Por outra parte mantém o nível de Glutathione Reduzida (GSH). NADPH e GSH que são os responsáveis do potencial redutor efetivo para proteger estes ésteres oxidativos tanto a dos grupos sulfídricos da membrana celular, como a das enzimas e da hemoglobina que são indispensáveis para sobrevivências dos eritrócitos.

A enzimopatia ocasionada pela deficiência da Glicose-6-Fosfato Desidrogenase (G-6-PD) foi citada nos anos de 1950 e relacionada com a ingestão de medicamentos (Carson *et al.*, 1956). A ocorrência de hemólise intravascular também foi relacionada com a etnia, principalmente em negros e de origem mediterrânea (VOGEL & MOTULSKY, 2000). A ingestão de medicamentos, como antimaláricos, sulfonamidas, sulfonas, e alimentos como o feijão fava e embutidos que contenham nitrito de sódio, também podem induzir a ocorrência de hemólise nos portadores dessa deficiência (RAVEL, 1997; SRICHAIKUL, 1999; COMPRI *et al.*, 2000; REY, 2001; LIMA *et al.*, 2001). Os achados clínicos-laboratoriais, como febre, urina de cor escura, icterícia e anemia aguda, além da necrose tubular aguda, pode complicar o episódio hemolítico severo, podendo acometer principalmente o fígado e os rins pela diurese alcalina forçada pela hemólise (HIRONO *et al.*, 1989). A maioria das pessoas portadoras da deficiência da G-6-PD são, geralmente, assintomáticas e só manifestam a patologia quando ingerem drogas ou químicos que desencadeiam a hemólise.

Os portadores da deficiência também podem desencadear a hemólise induzida por infecções, esse mecanismo ainda não é bem conhecido, mas uma explicação é a formação de H₂O₂ pelos neutrófilos, havendo assim complicações ocasionadas por anemia hemolítica

aguda. Outra manifestação para os portadores da deficiência da G-6-PD é o favismo, onde os pacientes manifestam um quadro clínico semelhante ao induzido por fármacos, que se desencadeia dentro de 24 a 48 horas depois da ingestão de favas. Os sintomas do favismo mais comuns são as náuseas, vômitos e tonturas (MEHTA *et al.*, *apud* BONILLA *et al.*, 2007).

Afetando cerca de 400 milhões de pessoas em todo o mundo, é a enzimopatia mais prevalente, que pode variar entre 5% a 25% em regiões como a África, Oriente Médio, Ásia, Mediterrâneo e a Nova Guiné (Papua). Nas Américas do Norte e do Sul forma encontradas prevalências entre 0,5% e 6,9%, e muitas mutações já foram identificadas. (SAUNDERS *apud* KATSURAGAWA *et al.*, 2004; BAIN, 2007).

Atualmente já foram descritas mais de 140 mutações e 400 enzimas variantes. O gene que codifica a G-6-PD se localiza no cromossomo X, sendo a deficiência mais freqüente no sexo masculino. No sexo feminino, a deficiência pode ser expressa na forma homocigota ou heterocigota (CASTRO *et al.*, 2007; GIOVELLI *et al.*, 2007; BONILLA *et al.*, 2007).

A expressão fenotípica é mais freqüente em homens hemizigotos e mulheres homocigotas, pois é de caráter recessivo ligado ao sexo. Para que ocorra expressão de seus efeitos adversos, o gene deficiente de G-6-PD não deve ser antagonizado por um cromossomo X normal (RAVEL, 1997). A figura 1 apresenta esquema de probabilidade de ocorrência nos descendentes de pais portadores da deficiência.

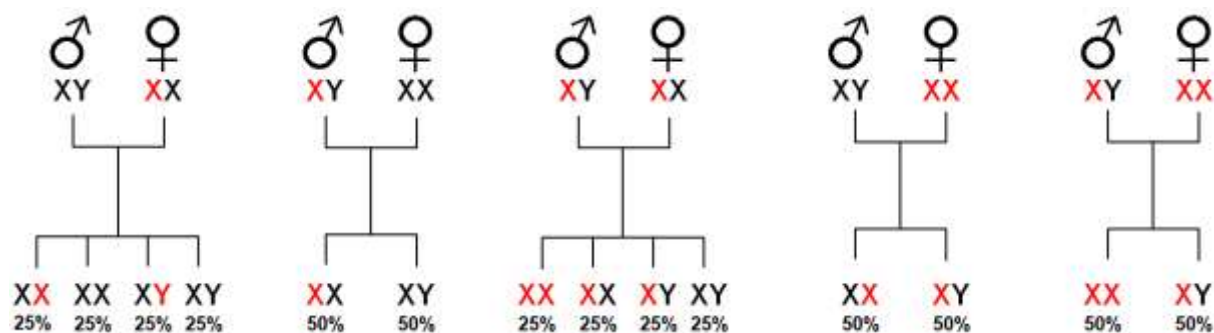


Figura 1. Heredograma com a probabilidade da prole de pais com algum tipo de mutação na codificação da enzima G-6-PD.

Gioveli *et al.*, (2007), procedeu um estudo comparando com o teste de Normalização da Hemoglobina que é um teste de padrão ouro, nesse estudo foi verificado para o Método de Brewer *et al.*, (1962) o índice de 92,8% de sensibilidade e 98,7 % de especificidade, assim atestando o seu uso como teste de triagem e estudos populacional. Yoshida *et al.*, (1971) e Naoum (1999) relatam que existem 5 classes de deficiência na G-6-PD:

- Classe 1** – variantes deficientes associadas a anemia hemolítica crônica. Ex.: variante New York;
- Classe 2** – Variantes grave da atividade enzimática (menos de 10% da atividade normal). Ex.: Variante Mediterrânea;
- Classe 3** – Variante com deficiência moderada da atividade enzimática (10 a 60 % da atividade normal). Ex.: variante Africana ou G-6-PD-A
- Classe 4** – Variante com deficiência muito suave da atividade enzimática 60 a 100% da atividade normal).
- Classe 5** – Variante com atividade enzimática aumentada.

Evidências recentes indicam que os alelos da deficiência de G-6-PD foram selecionados pela malária em populações africanas entre 4.000 a 12.000 anos, o que fortalece

os estudos que mencionam a seleção que ocorre na África há mais de 10.000 anos (TISHKOFF *et al.*, 2001; CARTER & MENDIS, 2002).

Em combinações hetero e hemizigotos, a deficiência de G-6-PD tem sido associada com um nível de proteção de aproximadamente 50% na infecção grave pelo *Plasmodium falciparum* (YOSHIDA *et al.*, 1987; SCRIVER *et al.*, 1995; SAUNDERS *et al.*, 2002). Conseqüentemente, as taxas elevadas da deficiência de G-6-PD em muitas partes do mundo podem ser explicadas como resultado da seleção pela malária, pois os eritrócitos que são deficientes para esta enzima são também mais resistentes ao parasita da malária (JUNYENT, 2000).

A sua forma normal existe em todo o mundo, mas as variantes que causam deficiência da enzima estão restritas a locais que correspondem quase que exatamente a regiões onde a malária é ou foi endêmica. Provavelmente isso ocorre porque, apesar dos problemas ligados à falta da enzima, a mutação confere um grau de imunidade contra a malária (HARDER, 2001; CARTER & MENDIS, 2002). Os efeitos negativos das mutações são contrabalançados pelos efeitos positivos. A incidência é mais freqüente na população negra (LIMA *et al.*, 2001), com prevalência em torno de 10% (COMPRI *et al.*, 2000), e 1 a 3% entre homens caucasianos.

Golenser *et al.*, (1983), estudaram a possibilidade da deficiência de G-6-PD associada com a ingestão de feijão fava (favismo) conferir resistência à malária, através de experimento *in vitro*, entre os parasitas da malária (*Plasmodium falciparum*), eritrócitos humanos com vários graus de deficiência de G-6-PD e isouramil (UI), extrato de feijão fava que é conhecido por causar estresse oxidante e hemólise em eritrócitos deficientes de G-6-PD. Eritrócitos normais e deficientes de G-6-PD não tratadas com UI suportaram o crescimento de *P. falciparum* igualmente. Após o tratamento com UI, os eritrócitos deficientes de G-6-PD não suportaram o crescimento do parasita, enquanto que nos eritrócitos normais houve alto crescimento. Em contraste, quando os eritrócitos normais parasitados foram expostos ao UI, os parasitas foram destruídos.

O presente estudo buscou analisar a prevalência da deficiência da G-6-PD numa região do estado de Rondônia, que está localizada em área conhecida como Amazônia Legal, que responde por cerca de 97% dos casos clínicos de malária no Brasil (SIVEP-Malária, 2009). Sendo a terapia da malária efetuada com medicamentos que podem ocasionar hemólise intravascular em portadores da deficiência da G-6-PD, torna-se fundamental o conhecimento da prevalência e incidência dessa deficiência, como questão de saúde pública.

MATERIAIS E MÉTODOS

Este foi um estudo de corte transversal aberto, unicêntrico, quantitativo e qualitativo realizado no laboratório Escola Facimed Saúde da Faculdade de Ciências Biomédicas de Cacoal, realizado no período de 6 a 21 de agosto de 2009. A área de estudo compreende o município de Cacoal (11° 26' 19"S, 61° 26' 50"W), que possui uma população estimada em 78.675 habitantes (IBGE, 2009), composta principalmente por migrantes, quer seja de outros municípios do Estado ou de outras regiões do país (figura 2).

Neste estudo, foram incluídos pacientes que compareceram no Laboratório Escola Facimed Saúde para realização de exames de rotina, e concordaram na participação após leitura e assinatura do termo de consentimento livre e esclarecido. Pacientes que declaram estarem em uso de medicamento, gestantes, índios e portadores de necessidades especiais. O procedimento de coleta foi executado por um profissional do quadro funcional do Laboratório, e sob supervisão do responsável técnico. O estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética e Pesquisa (CEP-FACIMED), sob o número 467-09, conforme preconizado pela resolução 196/96 do Ministério da Saúde (BRASIL, 2001).

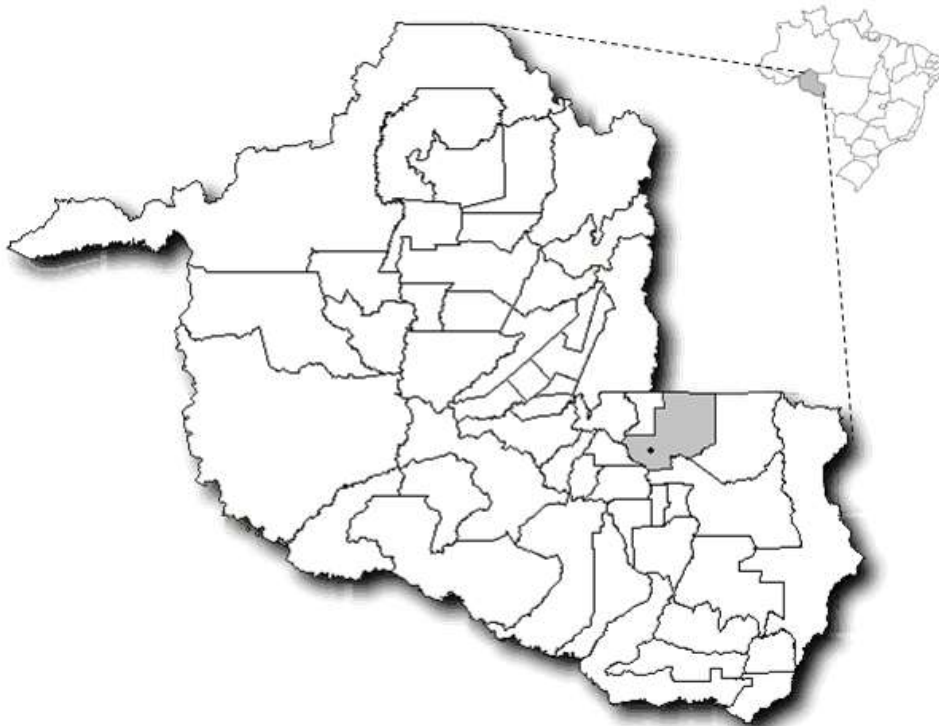


Figura 2. Mapa com a localização do município de Cacoal, estado de Rondônia, em destaque na cor cinza.

Coletou-se 4ml de sangue venoso utilizando-se acesso venoso de uma das três veias da face anterior do antebraço, com seringa estéril de 5ml e agulha 22G1. A amostra foi acondicionada em tubo a vácuo contendo o anticoagulante EDTA, e conservada em temperatura entre 4°C a 8°C até o momento da execução do exame, por um tempo não superior a 4 horas para evitar a hemólise.

A dosagem qualitativa de G-6-PD foi realizada seguindo o princípio de que a hemoglobina se oxida para metemoglobina pela ação do nitrito de sódio, e é reconvertida por via enzimática na presença de azul de metileno. Após um período de 3 horas de incubação a 37°C, a coloração final castanha acusa uma amostra positiva para deficiência da G-6-PD enquanto que a coloração vermelho-vivo é de uma amostra normal (LIMA *et al.*, 2001) (Figura 3). A técnica utilizada é a preconizada por Brewer *et al.*, (1962).



Figura 3. Reação qualitativa da deficiência da G-6-PD. 1 – Amostra positiva; 2 – Controle positivo; 3 – Controle negativo; 4 – Amostra positiva.

RESULTADOS

Foram analisadas amostras de 129 indivíduos, na faixa etária de 3 a 81 anos, que se dividiram em 54 (42%) do sexo masculino e 75 (58%) do sexo feminino (Tabela 1). Desses, 4 (3,1%) apresentaram resultados positivos, sendo 3 do sexo feminino e 1 masculino. Dois dos três casos positivos do sexo feminino eram consanguíneas. Os casos positivos foram encaminhados para o serviço médico para receberem orientações genéticas e familiares. Apenas 1 aceitou orientação. No momento da obtenção da amostra, foi explanado aos voluntários sobre as principais complicações advindas dessa alteração e os cuidados com a alimentação e o uso de medicações.

Tabela 1. Distribuição dos exames realizados para determinação qualitativa da deficiência da G-6-PD, por sexo e resultado.

Sexo	n (%)	G-6-PD	
		Positivo (%)	Negativo (%)
Masculino	54 (42,0)	1 (0,8)	53 (41,1)
Feminino	75 (58,0)	3 (2,3)	72 (55,8)
TOTAL	129 (100,0)	4 (3,1)	125 (96,9%)

Nota: n = número de indivíduos.

REFLEXÕES

Os testes de detecção para a deficiência de G-6-PD são completamente confiáveis na detecção de homens e mulheres homozigotas, mas cai drasticamente em mulheres heterozigotas e quando o paciente se encontra em quadro hemolítico (BEUTLER, 2008). Essa dificuldade se dá, pois nas mulheres heterozigotas seus sangues contem porções variando de células normais e deficientes. A exatidão diagnóstica é melhor quando se aplicam métodos que avaliam o metabolismo de cada célula individualmente com contrastes, mas nenhum método bioquímico é inteiramente de confiança na detecção dos heterozigotos, somente a análise do DNA serve para essa finalidade (BEUTLER, 2008). Porém, como exame de triagem, o método qualitativo é de fácil execução e de baixo custo, não necessitando de equipamentos sofisticados.

Os resultados do presente estudo revelaram maior ocorrência da deficiência de G-6-PD em indivíduos do sexo feminino, mas com similaridade com outros estudos realizados em Rondônia (KATSURAGAWA *et al.*, 2004), e diferente de outro conduzido na mesma região (SANTOS *et al.*, 2002). Segundo Castro *et al.*, (2007), a real prevalência da deficiência no Brasil não é unânime. Estudos com uma amostragem mais representativa podem revelar se a proporção encontrada no presente estudo pode ser mantida. Mesmo assim, deve ser considerado que a manifestação da deficiência no sexo feminino é menos provável, uma vez que é necessário que ambos os cromossomos sexuais apresentem a deficiência. A consanguinidade encontrada representa um aumento na probabilidade de ocorrência da deficiência.

A literatura nacional aponta sobre a prevalência da deficiência da G-6-PD em várias regiões do país, e essa alteração é um importante marcador genético de populações e sua prevalência pode, e deve, influenciar as políticas de saúde pública e hábitos das pessoas que sejam portadores da deficiência. Prevalências de 1,7% a 9,7% foram registradas em diversas

regiões do Brasil (COMPRI *et al.*, 2000; KATSURAGAWA, *et al.*, 2004; SILVA *et al.*, 2004, CASTRO *et al.*, 2007).

Apesar da incidência da malária estar apresentando um declínio nos últimos anos, Rondônia já chegou a participar com quase 50% dos casos de malária no Brasil (SIVEP-Malária, 2009). Em estudo realizado no período de maio de 2007 a abril de 2008, no município de Cacoal, Guaitolini & Firmiano (2008) detectaram 527 casos de malária. A ocorrência de casos autóctones de malária no município representa um risco maior para os portadores da deficiência da G-6-PD. Silva *et al.*, (2004) estudaram alterações clínico-laboratoriais em pacientes com malária em Belém (PA), e constataram hemólise intravascular apenas em pacientes com deficiência enzimática de G-6-PD.

Apesar da hemólise intravascular em função da deficiência da G-6-PD apresentar uma baixa letalidade, ela existe e é real. Em muitos casos, os portadores da deficiência não dão a devida importância para a enzimopatia, e muitos não aceitam receber orientação médica a respeito da doença, por considerarem benigna. Estudos anteriores mostraram que a taxa de aceitação de orientação variou de 60 a 70% (COMPRI *et al.*, 2000). No presente estudo, a taxa de aceitação foi de 25%.

O exame qualitativo para detecção da deficiência da G-6-PD é de baixo custo e não necessita de equipamentos especiais, e seu resultado é de extrema importância para escolha e aplicação de terapias medicamentosas, principalmente na terapia para malária. Diante disso, sugere-se a realização do exame para detecção da deficiência como rotina em todos os pacientes atendidos na rede pública de saúde, visando minimizar possíveis episódios de hemólise intravascular induzida por medicamentos.

BIBLIOGRAFIA

1. BAIN, B.J. **Células sanguíneas: um guia prático**. Traduzido por Renato Failace. 4. ed. Porto Alegre : Artmed, 2007.
2. BEUTLER, E. **Glucose-6-phosphate dehydrogenase deficiency: a historical perspective**. **Blood, Washington**, 111(1):16-24, 2008
3. BONILLA, J.F.; SANCHEZ, M.C.; CHUAIRE, L. **Glucose-6-phosphate dehydrogenase (G-6-PD): Response of the human erythrocyte and another cells to the decrease in their activity**. *Colomb. Med.* 38(1):68-75, 2007.
4. BRASIL. Ministério da Saúde. Conselho Nacional de Saúde. **Normas de pesquisa envolvendo seres humanos. Res. CNS 196/96**. VIEIRA, S.; HASSNE, W.S. **Metodologia científica para área da saúde**. Rio de Janeiro: Elsevier, 2001.
5. BREWER, G.J. *et al.* **The methemoglobin reduction test for primaquine-type sensitivity of erythrocytes: a simplified procedure for detecting a specific hypersusceptibility to drug hemolysis**. *JAMA*, 180:386-388, 1962.
6. CARSON, P.E.; FLANAGAN, C.L.; ICKES, C.E. *et al.* **Enzymatic deficiency in primaquine-sensitive erythrocytes**. *Science*, 124:484-485, 1956.
7. CARTER, R.; MENDIS, K.N. **Evolutionary and Historical Aspects of the Burden of Malaria**. *Clinical Microbiology Reviews*, 564-594, 2002.
8. CASTRO, S.M.; WEBER, R.; MATTE, U. *et al.* **Molecular characterization of glucose-6-phosphate dehydrogenase deficiency in patients from the southern Brazilian city of Porto Alegre, RS**. *Genet. Mol. Biol.*, São Paulo, 30(1), 2007 .
9. COMPRI, M.B.; SAAD, S.T.O.; RAMALHO, A.S. **Investigação genético-epidemiológica e molecular da deficiência de G-6-PD em uma comunidade brasileira**. *Cad. Saúde Pública* , Rio de Janeiro, 16(2), 2000.
10. GIOVELLI, L.L.; DAL BÓ, S.; WEBER, R. *et al.* **Determinação da acurácia do método qualitativo da medida da atividade da glicose-6-fosfato desidrogenase**. *Rev Bras Hematol Hemoter.*, São José do Rio Preto, 29(4), 2007.
11. GOLENSER, J.; MILLER, J.; SPITA, D.T. *et al.* **Inhibitory effect of a fava bean component on the *in vitro* development of *Plasmodium falciparum* in normal and glucose-6-phosphate dehydrogenase deficient erythrocytes**. *Blood*. 61(3):507, 1983.

12. GUAITOLINI, G.; FIRMIANO, P.L. **Os Índices de Malária nas Cidades de Cacoal e Buritis**. Cacoal – RO: FACIMED, 2008. Trabalho de Conclusão de Curso Bacharelado em Farmácia e Bioquímica, Faculdade de Ciências Biomédicas de Cacoal, 2008.
13. GUYTON, A.C. **Tratado de Fisiologia Médica**. Tradução de Alcyr Kraemer *et al.*, Revisado por Charles Alfred Esbérard. Guanabara Koogan, 6^a ed., Rio de Janeiro, 1984.
14. HARDER, B. **The Seeds of Malaria**. Science News. 160(19), 2001.
15. HIRONO, A.; KUHLE, W.; GELBART, T. *et al.* **Identification of the binding domain for NADP⁺ of human glucose-6-phosphate dehydrogenase by sequence analysis of mutants**. Proc Nat Acad Sci USA; 86:10015-10017, 1989.
16. IBGE - Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística. **Estimativas da população para 1º de julho de 2009. Estimativas de População**. Disponível em http://www.ibge.gov.br/home/estatistica/populacao/estimativa2009/POP2009_DOU.pdf Acesso em 18 de novembro de 2009.
17. JUNYENT, C. **Adaptaciones de los humanos asociadas a la malaria**. 2000. Disponível em <http://www.biomed.net/biomed/R4/destacado2.htm> Acesso em 18 de novembro de 2009.
18. KATSURAGAWA, T.H.; GIL, L.H.S.; STÁBELI, R.G. *et al.* **Avaliação da incidência da deficiência de Glicose-6-Fosfato Desidrogenase (G-6-PD) e perfil hematológico em indivíduos de uma região de Rondônia**. Rev Bras Hematol Hemoter., São José do Rio Preto, 26(4), 2004
19. LIMA, A.O.; SOARES, J.B.; GRECO, J.B. *et al.* **Métodos de laboratório aplicados à clínica: Técnicas e Interpretação**. 8. ed. Rio de Janeiro : Guanabara Koogan, 2001.
20. NAOUM, P.C. **Hemoglobinopatias e talassemias**. São Paulo: Editora Sarvier, 1997.
21. NAOUM, P.C. **Eletroforese, Técnicas e Interpretação**. 2. ed. São Paulo: Editora Santos, 1999.
22. RAVEL, R. **Laboratório Clínico – Aplicações Clínicas dos Dados Laboratoriais**. 6^a ed., Rio de Janeiro. Guanabara Koogan, 44, 1997.
23. REY, L. **Parasitologia**. 3 ed. Rio de Janeiro. Guanabara Koogan. 335-396, 2001.
24. SANTOS M.G.; SANTOS, J.C.; HOLANDA, F.J. *et al.* **Deficiência de G-6-PD em Bate Estaca, Porto Velho**. 8^a Reunião Nacional de Pesquisa em Malária. Porto Velho – RO, 2002.
25. SAUNDERS, M.A.; HAMMER, M.F.; NACHAMAN, M.W. **Nucleotide Variability at G6pd and the Signature of Malarial Selection in Humans**. Genetics Society of America. 162:1849-1861, 2002.
26. SCRIVER, C.R.; BEAUDET, A.L.; SLY W.S. *eds.* **Glucose-6-Phosphate Dehydrogenase Deficiency**. In: The metabolic and molecular bases of inherited disease. 7 ed.: McGraw-Hill, 3367-3398, 1995.
27. SILVA, M.C.M.; SANTOS, E.B.; COSTA, E.G. *et al.* **Alterações clínicolaboratoriais em pacientes com malária por *Plasmodium vivax* e deficiência de glicose-6-fosfato desidrogenase tratados com 0,50 mg/kg/dia de primaquina**. Rev Soc Bras Med Trop. 37(3):215-217, 2004.
28. SIVEP-Malária. **Sistema de Informação de Vigilância Epidemiológica**. Disponível em: <http://www.webcitation.org/getfile?fileid=37cb614143090770979ba9a8d3325a07e3fd5204> Acesso em 20 de novembro de 2009.
29. SRICHAIKUL, T. **Hematologic Changes in Malaria**. Bangkok, Thailand. 24-28, 1999.
30. TISHKOFF, S.A.; VARKONYI, R.; CAHINHINAN, N. *et al.* **Haplotype diversity and linkage disequilibrium at human G6PD: recent origin of alleles that confer malarial resistance**. Science 293:455-462, 2001.
31. VOGEL F.; MOTULSKY A.G. **Genética Humana – Problemas e Abordagens**. 3^a ed. revis. e amp. Traduzido por Paulo Armando Motta. Guanabara Koogan, Rio de Janeiro, 2000.
32. YOSHIDA, A.; ROTH, E.F. **Glucose-6-phosphate dehydrogenase of malaria parasite *Plasmodium falciparum***. Blood. 69(5):128, 1987.
33. YOSHIDA, A.; BEUTLER, E. MOTULSKY, A.G. **Human glucose-6-phosphate dehydrogenase variants**. Bull. WHO, 45(2):243-253, 1971.