

DEFICIÊNCIA DE G6PD, ANEMIA FALCIFORME E SUAS IMPLICAÇÕES SOBRE A MALÁRIA

G6PD DEFICIENCY, SICKLE-CELL DISEASE AND THEIR IMPLICATIONS FOR MALARIA

Geisiane Ribeiro dos Santos¹
Luiz Alberto Barbosa de Queiroz¹
João Vitor da Silva Rodrigues²
Marcos Vinicius Macedo de Oliveira³

RESUMO

A malária continua sendo um caso de saúde pública na maioria dos países tropicais. Diversas populações desenvolveram variantes genéticas, como a deficiência da enzima glicose-6-fosfato desidrogenase (G6PD) e anemia falciforme, que promovem proteção contra a malária. O objetivo deste trabalho é revisar sobre a proteção fornecida pela deficiência de G6PD e anemia falciforme contra a malária. Para o desenvolvimento do estudo, foram utilizados artigos localizados na base de dados do Pubmed e Scielo entre 2014 e 2017. A deficiência de G6PD e anemia falciforme são doenças comuns em países africanos com endemias de malária. Estudos indicam que essas deficiências conferem resistência à malária. Contudo, as populações geneticamente alteradas sofrem por não poder fazer a terapia com primaquina devido aos seus efeitos hemolíticos. É importante identificar os portadores dessas alterações genéticas, a fim de se desenvolverem estudos sobre novas metodologias terapêuticas voltadas para esses grupos de risco.

Palavras-chave: G6PD. Malária; *Plasmodium falciparum*; *Plasmodium vivax*; Anemia Falciforme.

ABSTRACT

Malaria continues to be a public health case in most tropical countries. Several populations have developed genetic variants such as deficiency of the enzyme glucose-6-phosphate dehydrogenase (G6PD) and sickle-cell anemia, which promote protection against malaria. The objective of this work is to review the protection provided by G6PD deficiency and sickle cell anemia against malaria. For the development of the study, articles located in the Pubmed and Scielo database between 2014 and 2017 were used. G6PD deficiency and sickle cell anemia are common diseases in African countries with malaria endemics and studies indicate that these deficiencies confer resistance to malaria. However, genetically altered populations suffer from being unable to undergo primaquine therapy because of their hemolytic effects. It is important to identify carriers of these genetic alterations in order to develop studies on new therapeutic methodologies directed to these risk groups.

Keywords: G6PD; Malaria; *Plasmodium falciparum*; *Plasmodium vivax*; Sickle Cell Anemia.

¹Graduação em Biomedicina, Faculdades Unidas do Norte de Minas, Instituto Ciências da Saúde.

²Graduação em Ciências Biológicas Bacharelado - ênfase em Biotecnologia, Universidade Estadual de Montes Claros.

³Doutor em Ciências da Saúde. Faculdades Unidas do Norte de Minas. Faculdades Integradas Pitágoras de Montes Claros. Universidade Estadual de Montes Claros.

Prof. Dr. Marcos Vinicius Macedo de Oliveira, Avenida Osmane Barbosa, 11.111 - Bairro: JK Montes Claros MG. Centro de Pesquisas. Faculdades Unidas do Norte de Minas. Telefone: 55 38 2101-9292. E-mail: mvmoliv@gmail.com

INTRODUÇÃO

A malária continua sendo um caso de saúde pública na maioria dos países tropicais, com milhões de pessoas infectadas por ano, mesmo que muitos esforços tenham sido feitos para controlá-lo. É uma doença complexa que necessita de situações determinantes para seu desenvolvimento, como o fator ambiental, o genético e o imunitário, que influenciam no crescimento e desenvolvimento do parasita (OKAFOR,2016; ARROZ,2017).

Estima-se que a cada ano surgem cerca de 110 milhões de novos casos de malária e um a cada dois milhões de óbitos ocorrem em todo o mundo. As maiores taxas de incidências são observadas na África, na Ásia e nas Américas. No Brasil, foram registrados 308 mil casos da doença em 2.009 (ALHO *et al.*,2017), com a atenção voltada para a região amazônica. Episódios relacionados ao processo de desenvolvimento da Amazônia, e indivíduos que, por razões ocupacionais, se deslocam de áreas endêmicas para diversas áreas indenes do país, contribuíram para um considerável aumento da malária (CHAVES; ANGELO; FOLEGATTI; LIMA, 2017).

A malária é causada por protozoários parasitas de ordem *Apicomplexa* e gênero *Plasmodium* que fazem parte do grupo dos coccídeos com ciclos complexos de multiplicação sexuada e assexuada. As quatro espécies que infectam o homem, *P.falciparum*, *P.vivax*, *P.malariae* e *P.ovale* (ausente no Brasil), são transmitidas pelo mosquito do gênero *Anopheles*. Mosquitos infectados injetam uma forma parasitária conhecida como esporozoítas em pessoas, onde estes reproduzem no interior das células do fígado, sem causar sintomas. Cerca de 8 a 9 dias depois merozoítas (outra forma parasitária) são liberados das células do fígado e invadem os glóbulos vermelhos. Eles se replicam rapidamente antes de estourar e infectar mais células vermelhas do sangue. Esse aumento de carga parasitária é o que provoca os sintomas maláricos debilitantes, calafrios e febres recorrentes. O desenvolvimento da infecção e da doença se dá pela combinação de diversos aspectos interligados à taxa de inoculação do mosquito, à dose de esporozoítas, à imunidade adquirida de infecções anteriores, à malignidade do parasita, a polimorfismos genéticos do hospedeiro humano, ao estado de nutrição do indivíduo infectado, às condições ambientais e ao acesso a um tratamento eficaz. A maioria das picadas de mosquitos infectados não produz a doença (infecção com sintomatologia clássica de febre, dores de cabeça e entre outros) (PIMENTA; FAIMAN, 2017; TURQUE, 2016) .

Diversas populações evoluíram diferentemente para se proteger contra a malária onde ela é endêmica, desenvolvendo variantes genéticas, como a deficiência de glicose-6-fosfato desidrogenase (G6PD) e doença falciforme, entre outras. A deficiência de G6PD é uma doença metabólica, relacionada à atividade reduzida da enzima G6PD no interior das hemácias. Estas

mutações ocorrem em altas frequências em populações onde estes organismos são comuns (PLEWES *et al.*, 2017). A correlação geográfica notável de distribuição e deficiência de G6PD com padrões históricos de endemicidade de malária levou à sugestão de que os dois poderiam estar ligados. Alguns estudos concluíram que a deficiência de G6PD confere resistência à malária. Os fatores genéticos do indivíduo hospedeiro dão uma contribuição significativa para a diversidade observada na malária. Em meio a uma mesma população, existe um elevado grau de variação entre indivíduos considerando os fenótipos de suscetibilidade à malária, incluindo a carga parasitária, a ocorrência, severidade e extensão e o tipo de resposta imune aos antígenos da malária (BWAYO *et al.*, 2014).

O objetivo deste presente trabalho foi verificar a relação da deficiência de G6PD e anemia falciforme contra a malária e a possível erradicação da doença.

MATERIAIS E MÉTODOS

Foram utilizados para a revisão artigos originais e de revisão, estudo de casos e científicos publicados entre 2013 e 2017, localizados nas bases de dados do Pubmed e Scielo, relevantes para o estudo do tema abordado. A busca foi realizada no período de setembro e outubro de 2014 utilizando os seguintes descritores: G6PD deficiency and malaria, Sickle Cell Anemia and Malaria, Deficiência de G6PD e malária, Anemia falciforme e malária. Foram utilizados vinte e dois artigos referentes à G6PD e malária e outros seis dirigidos à Anemia Falciforme e malária, somando um total de 28 artigos para leitura e desenvolvimento do estudo.

DESENVOLVIMENTO

G6PD e a malária

A G6PD é uma enzima citoplasmática com o gene localizado no cromossomo X, tendo como principal função a prevenção da oxidação celular, uma via metabólica na produção de NADPH (forma reduzida de nicotinamida adenina dinucleotídeo fosfato) e glutathione (GSH), assegurando o equilíbrio oxidativo no interior celular e a proteção. Presente em mais de 400 milhões de pessoas no mundo, a deficiência de G6PD é assintomática em muitos indivíduos que desconhecem a sua carência sem sequer ter alguma redução da expectativa de vida. É mais comum em homens, quando, que após o estresse oxidativo desencadeado por drogas (medicamentos a base de 8-aminoquinolina anti-maláricos) pode causar danos como icterícia, anemia hemolítica subclínica leve, grave e fatal (KHIM, 2013; MONTEIRO ; JAMORNTHANYAWAT, 2014; CHU; WATSON; GUNAWARDENA,2017).

Foram identificadas 140 mutações diferentes em diferentes partes do mundo, cada uma resultando em diferentes graus de deficiência da enzima. A Organização Mundial de Saúde (OMS) definiu as diferentes variantes da G6PD em função dos níveis de enzimas, o genótipo e a gravidade da hemólise (BWAYO *et al.*, 2014). A deficiência de G6PD está associada à proteção contra o *Plasmodium falciparum* e *Plasmodium vivax*. Para o seu desenvolvimento, o parasita aumenta sua necessidade metabólica, num período limitado de tempo, gerando um estresse adicional à célula hospedeira, causando sua destruição. A membrana dos eritrócitos sofre alterações decorrentes desses processos oxidantes, levando à fagocitose dos eritrócitos em indivíduos com deficiência em G6PD. A deficiência em G6PD foi classificada pela OMS em quatro classes:

I: Deficiência grave causa anemia hemolítica crônica (< 10% da atividade);

II: Deficiência grave com hemólise intermitente (< 10% da atividade)

III: Deficiência leve, hemólise com apenas estressores (10 a 60% da atividade)

IV: Variante não deficiente, aumento da enzima sem sequelas clínicas (>100% de atividade) (WANG; KOTEPUI, 2016).

Os indivíduos com deficiência de G6PD estão em risco de sofrer de hemólise aguda quando expostos a drogas à base de 8-aminoquinolina, como a primaquina. Isso ocorre devido ao estresse oxidativo que pode provocar danos aos glóbulos vermelhos, ou seja, causando uma desnaturação parcial da hemoglobina, gerando espécies reativas de oxigênio, alterando a função da membrana celular e produzindo corpos de Heinz. Com a G6PD deficiente, os eritrócitos têm capacidade reduzida de sintetizar NADPH, que é essencial para a manutenção das principais defesas antioxidantes, como a glutatona e a catalase (KOTEPUI *et al.*, 2016).

O medicamento primaquina tem sido utilizado para o tratamento contra *P.vivax* e *P.falciparum* reduzindo a transmissão da malária, mas seu uso por tempo prolongado pode levar a seu efeito colateral, a hemólise. A primaquina é administrada por quatorze dias para a cura do *P.vivax*, e para o *P.falciparum*, em uma dose única (LEANG; WICKHAM *et al.*, 2016). Verifica-se a necessidade, para o desenvolvimento e avaliação de testes, de triagem da deficiência de G6PD adequados para áreas dos países em desenvolvimento, onde os tratamentos da malária são administrados com frequência (PEIXOTO *et al.*, 2017).

Anemia falciforme e a malária

Segundo o Ministério da Saúde, a anemia falciforme teve início no continente africano a partir de uma mutação natural da hemoglobina A, que acabava servindo como forma de defesa do organismo contra o agente etiológico *Plasmodium falciparum*, causador da malária, que era bastante

comum na região, mas que tornava prejudicial o funcionamento da hemoglobina. Há muitas evidências epidemiológicas de que o traço falciforme diminui o risco de todas as manifestações de malária grave e que esse efeito protetor causou um polimorfismo equilibrado da mutação falciforme (HbS) nas regiões endêmicas de malária (ETOKA-BEKA *et al.* , 2016) .

O surgimento do alelo S da hemoglobina deu-se pela mutação no sexto códon do gene da cadeia β , em que GAG é trocado por GTG, codificando o aminoácido valina no lugar do ácido glutâmico. Nos eritrócitos com hemoglobina S, surgem condições de hipóxia, e a membrana celular assume forma semelhante à uma foice. As hemoglobinopatias constituem umas das principais doenças genéticas que acometem os seres humanos, sendo o genótipo HbS de alta frequência na América latina e na África, e no Brasil é mais frequente nas regiões sudeste e nordeste (MANGANO *et al.* , 2015).

A interação entre proteínas de membrana eritrocitária e hemoglobina oxidada torna-se um mecanismo celular importante para que a variante S do loco da cadeia β da hemoglobina produza resistência a uma destruição acelerada dos eritrócitos parasitados por *P. falciparum*, sendo um dos mecanismos pelos quais os portadores de HbS conseguem proteção (NAIK *et al.* , 2015).

O traço falcêmico heterozigoto (HbAS) possui um efeito protetor contra a malária grave causada pelo *Plasmodium falciparum*, levando à cura da doença. Há uma variação dos genes em áreas endêmicas no qual se gerou um polimorfismo equilibrado da mutação falciforme HbS. Esta proteção provavelmente está associada a funções bioquímicas no qual o *P. falciparum* na HbS tem um desenvolvimento reduzido devido à baixa taxa de oxigênio nos eritrócitos e na HbAS o parasita torna-se alvo de destruição pelo baço. Por outro lado, a doença falciforme em homozigose (HbSS) não protege contra a malária, tornando-se uma seleção negativa na qual a doença leva a condições debilitantes associada à anemia crônica e morte (MIURA , 2017; OUATTARA, 2016).

Em nosso estudo, propusemos verificar a proteção fornecida por deficiência de G6PD e anemia falciforme contra a malária. A deficiência de G6PD é a doença hereditária mais comum em humanos que vivem em áreas endêmicas de malária. O rastreamento populacional é vital para o atendimento apropriado ao paciente. A maioria dos indivíduos é assintomática, mas a exposição a drogas oxidantes, como a primaquina antimalárica pode induzir a hemólise. Essa droga é atualmente a única medicação usada para a cura radical da infecção causada pelo *P.vivax* e *P.falciparum*. Os pacientes com deficiência de G6PD têm maior suscetibilidade à hemólise quando tratados com a primaquina. Esta síndrome clínica potencialmente fatal pode ser evitada, se os pacientes são testados para a deficiência de G6PD, devidamente informados antes ser administrado o fármaco e colocados sob vigilância. A técnica padrão de diagnóstico para a detecção de G6PD

baseia-se na medição de NADPH pela enzima por meio de espectrofotometria, exigindo, assim, em um ambiente de laboratório, equipamentos sofisticados e pessoas experientes. Para rastrear atividades em ambiente menos complexo, o teste de mancha fluorescente tem sido considerado o ensaio mais adequado. Nenhum dos testes G6PD atualmente disponíveis pode ser utilizado rotineiramente em condições de campo, na maioria das áreas de malária. Portanto, fica evidente a necessidade do desenvolvimento de novos métodos para testes de campo da deficiência de G6PD e estudos de primaquina (PLEWES *et al.*, 2017).

Há muitas evidências epidemiológicas de que o traço falciforme diminui o risco de todas as manifestações de malária grave e que esse efeito protetor causou um polimorfismo equilibrado da mutação falciforme (HbS) nas regiões endêmicas de malária (ETOKA-BEKA *et al.*, 2016). Os polimorfismos dos eritrócitos protetores contra a malária em humanos precisam ser mais estudados, uma vez que sua prevalência em zonas endêmicas de malária mostra sua relação com o hospedeiro. É importante novos estudos no sentido de compreender, de fato, os mecanismos funcionais envolvidos nessas mutações genéticas, a fim de chegar a novos fármacos ou vacinas que promovam o controle ou erradicação da malária, ou mesmo abrir portas para tratamentos mais eficientes contra a doença.

CONCLUSÃO

Os programas de eliminação da malária precisam cada vez mais se concentrar em detectar a maior fração possível de infecções na população em geral através da detecção ativa de casos, em vez de passiva. Esta mudança de foco será essencial, pois as infecções por *Plasmodium* podem persistir em baixas densidades para diferentes períodos de tempo sem sintomas importantes e, no caso de *P. vivax* e *Plasmodium ovale*, que possuem uma fase latente no fígado que não é diretamente detectável. A deficiência de G6PD e anemia falciforme são comuns em países africanos com endemias de malária. Contudo, as populações geneticamente alteradas sofrem por não poder fazer a terapia com primaquina devido aos seus efeitos hemolíticos. Para uma possível erradicação da malária, será importante o apoio internacional para identificar os portadores dessas alterações genéticas, a fim de se desenvolverem estudos sobre novas metodologias terapêuticas que essas pessoas sob risco possam usar sem causar algum dano grave.

CONFLITOS DE INTERESSE

Os autores não declaram conflito de interesse.

REFERÊNCIAS

- ALHO, R. M., MACHADO, K. V. A., VAL, F. F. A., FRAIJI, N. A., ALEXANDRE, M. A. A., MELO, G. C., ... LACERDA, M. V. G. (2017). Alternative transmission routes in the malaria elimination era: an overview of transfusion-transmitted malaria in the Americas. **Malaria Journal**, *16*, 78. <http://doi.org/10.1186/s12936-017-1726-y>.
- ANGELO, J. R., KATSURAGAWA, T. H., SABROZA, P. C., DE CARVALHO, L. A. S., DA SILVA, L. H. P., & NOBRE, C. A. (2017). The role of spatial mobility in malaria transmission in the Brazilian Amazon: The case of Porto Velho municipality, Rondônia, Brazil (2010-2012). **PLoS ONE**, *12*(2), e0172330. <http://doi.org/10.1371/journal.pone.0172330>.
- ARROZ, JORGE ALEXANDRE HARRISON. Social and behavior change communication in the fight against malaria in Mozambique. **Rev. Saúde Pública**, São Paulo, v. 51, 18, 2017. Available from <http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0034-89102017000100603&lng=en&nrm=iso>. access on 05 Apr. 2017. Epub Mar 23, 2017. <http://dx.doi.org/10.1590/s1518-8787.2017051006360>.
- BWAYO D, KADDUMUKASA M, DDUNGU H AND F. KIRONDE. "Prevalence of glucose-6-phosphate dehydrogenase deficiency and its association with Plasmodium falciparum infection among children in Iganga distric in Uganda." **BMC Res Notes** (2014);7: 372.
- CHAVES, T. DO S. S., MONTEIRO, W. M., ALVES, J. R., LACERDA, M., & LOPES, M. H. (2017). Erratum to: Pre-travel malaria chemoprophylaxis counselling in a public travel medicine clinic in São Paulo, Brazil. **Malaria Journal**, *16*, 120. <http://doi.org/10.1186/s12936-017-1739-6>.
- CHU, C. S., BANCONE, G., MOORE, K. A., WIN, H. H., THITIPANAWAN, N., PO, C., ... WHITE, N. J. (2017). Haemolysis in G6PD Heterozygous Females Treated with Primaquine for *Plasmodium vivax* Malaria: A Nested Cohort in a Trial of Radical Curative Regimens. **PLoS Medicine**, *14*(2), e1002224. <http://doi.org/10.1371/journal.pmed.1002224>.
- ETOKA-BEKA, M. K., F. NTOUMI, M. KOMBO, J. DEIBERT, P. POULAIN, C. VOUVOUNGUI, S. C. KOBAWILA AND F. KOUKOUKILA-KOUSSOUNDA (2016). "Plasmodium falciparum infection in febrile Congolese children: prevalence of clinical malaria 10 years after introduction of artemisinin-combination therapies." **Trop Med Int Health** *21*(12): 1496-1503.
- FAIMAN, R., SOLON-BIET, S., SULLIVAN, M., HUESTIS, D. L., & LEHMANN, T. (2017). The contribution of dietary restriction to extended longevity in the malaria vector *Anopheles coluzzii*. **Parasites & Vectors**, *10*, 156. <http://doi.org/10.1186/s13071-017-2088-6>.
- FOLEGATTI, P. M., SIQUEIRA, A. M., MONTEIRO, W. M., LACERDA, M. V. G., DRAKELEY, C. J., & BRAGA, É. M. (2017). A systematic review on malaria sero-epidemiology studies in the Brazilian Amazon: insights into immunological markers for exposure and protection. **Malaria Journal**, *16*, 107. <http://doi.org/10.1186/s12936-017-1762-7>.
- GUNAWARDENA, S., KAPILANANDA, G. M. G., SAMARAKOON, D., MADDEVITHANA, S., WIJESUNDERA, S., GOONARATNE, L. V., & KARUNAWEEERA, N. D. (2017). Prevalence

of G6PD deficiency in selected populations from two previously high malaria endemic areas of Sri Lanka. **PLoS ONE**, *12*(2), e0171208. <http://doi.org/10.1371/journal.pone.0171208>.

JAMORNTHANYAWAT N, AWAB GR, TANOMSING N, PUKRITTAYAKAMEE S, YAMIN F, DONDORP AM . "A population survey of the glucose-6-phosphate dehydrogenase (G6PD) 563C>T (Mediterranean) mutation in Afghanistan." **PLoS One** (2014);9(2): e88605.

KHIM N, BENEDET C, KIM S, KHENG S, SIV S, LEANG R. "G6PD deficiency in *Plasmodium falciparum* and *Plasmodium vivax* malaria-infected Cambodian patients." **Malar J** (2013); 12: 171.

KOTEPUI, M., UTHAISAR, K., PHUNPHUECH, B., & PHIWKLAM, N. (2016). Prevalence and hematological indicators of G6PD deficiency in malaria-infected patients. **Infectious Diseases of Poverty**, *5*, 36. <http://doi.org/10.1186/s40249-016-0130-0>.

LEANG, R., KHU, N. H., MUKAKA, M., DEBACKERE, M., TRIPURA, R., KHEANG, S. T., ... TAYLOR, W. R. J. (2016). An optimised age-based dosing regimen for single low-dose primaquine for blocking malaria transmission in Cambodia. **BMC Medicine**, *14*, 171. <http://doi.org/10.1186/s12916-016-0701-8>.

LIMA, ISAC DA SF; LAPOUBLE, OSCAR MM; DUARTE, ELISABETH C. Time trends and changes in the distribution of malaria cases in the Brazilian Amazon Region, 2004-2013. **Mem. Inst. Oswaldo Cruz**, Rio de Janeiro , v. 112, n. 1, p. 8-18, Jan. 2017 . Available from <http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S007402762017000100008&lng=en&nrm=iso>. access on 05 Apr. 2017. Epub Dec 01, 2016. <http://dx.doi.org/10.1590/0074-02760160263>.

MANGANO, V. D., KABORE, Y., BOUGOUMA, E. C., VERRA, F., SEPULVEDA, N., BISSEYE, C., ... MODIANO, D. (2015). Novel Insights Into the Protective Role of Hemoglobin S and C Against *Plasmodium falciparum* Parasitemia. **The Journal of Infectious Diseases**, *212*(4), 626–634. <http://doi.org/10.1093/infdis/jiv098>.

MIURA, K., DIAKITE, M., DIOUF, A., DOUMBIA, S., KONATE, D., KEITA, A. S., ... LONG, C. A. (2013). Relationship between Malaria Incidence and IgG Levels to *Plasmodium falciparum* Merozoite Antigens in Malian Children: Impact of Hemoglobins S and C. **PLoS ONE**, *8*(3), e60182. <http://doi.org/10.1371/journal.pone.0060182>.

MONTEIRO WM, VAL FF, SIQUEIRA AM, FRANCA GP, SAMPAIO VS, MELO GC . "G6PD deficiency in Latin America: systematic review on prevalence and variants." **Mem Inst Oswaldo Cruz** (2014);109(5): 553-568.

NAIK, R. P., & HAYWOOD, C. (2015). Sick cell trait diagnosis: clinical and social implications. **Hematology / the Education Program of the American Society of Hematology. American Society of Hematology. Education Program**, *2015*(1), 160–167. <http://doi.org/10.1182/asheducation-2015.1.160>.

OKAFOR, U E . Parasitaemia and haematological changes in malaria-infected refugees in South Africa. **SAMJ, S. Afr. med. j.**, Cape Town , v. 106, n. 4, p. 413-416, Apr. 2016 . Available from <http://www.scielo.org.za/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S025695742016000400034&lng=en&

nrm=iso>. access on 05 Apr. 2017. <http://dx.doi.org/10.7196/samj.2016.v106i4.9758>.

OUATTARA, A. K., YAMEOGO, P., DIARRA, B., OBIRI-YEBOAH, D., YONLI, A., COMPAORE, T. R., ... SIMPORE, J. (2016). Molecular Heterogeneity of Glucose-6-Phosphate Dehydrogenase Deficiency in Burkina Faso: G-6-PD Betica Selma and Santamaria in People with Symptomatic Malaria in Ouagadougou. **Mediterranean Journal of Hematology and Infectious Diseases**, 8(1), e2016029. <http://doi.org/10.4084/MJHID.2016.029>.

PEIXOTO, H. M., M. A. BRITO, G. A. ROMERO, W. M. MONTEIRO, M. V. DE LACERDA AND M. R. DE OLIVEIRA (2017). "Rapid diagnostic test for G6PD deficiency in Plasmodium vivax-infected men: a budget impact analysis based in Brazilian Amazon." **Trop Med Int Health** 22(1): 21-31.

PIMENTA, PAULO FP. An overview of malaria transmission from the perspective of Amazon Anopheles vectors. **Mem. Inst. Oswaldo Cruz**, Rio de Janeiro, v. 110, n. 1, p. 23-47, Feb. 2015 Available from <http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0074-02762015000100023&lng=en&nrm=iso>. access on 05 Apr. 2017. Epub Feb 13, 2015. <http://dx.doi.org/10.1590/0074-02760140266>.

PLEWES, K., SOONTARAWIRAT, I., GHOSE, A., BANCONE, G., KINGSTON, H. W. F., HERDMAN, M. T., ... WOODROW, C. J. (2017). Genotypic and phenotypic characterization of G6PD deficiency in Bengali adults with severe and uncomplicated malaria. **Malaria Journal**, 16, 134. <http://doi.org/10.1186/s12936-017-1788-x>.

TURQUE, O., TSAO, T., LI, T., & ZHANG, M. (2016). Translational Repression in Malaria Sporozoites. **Microbial Cell**, 3(5), 227–229. <http://doi.org/10.15698/mic2016.05.502>.

WANG, J., H. MATSUOKA, M. HIRAI, L. MU, L. YANG AND E. LUO (2010). "The first case of a class I glucose-6-phosphate dehydrogenase deficiency, G6PD Santiago de Cuba (1339 G > A), in a Chinese population as found in a survey for G6PD deficiency in northeastern and central China." **Acta Med Okayama** 64(1): 49-54.

WATSON, J., TAYLOR, W. R., MENARD, D., KHENG, S., & WHITE, N. J. (2017). Modelling primaquine-induced haemolysis in G6PD deficiency. **eLife**, 6, e23061. <http://doi.org/10.7554/eLife.23061>.

WICKHAM, K. S., BARESEL, P. C., MARCSISIN, S. R., SOUSA, J., VUONG, C. T., REICHARD, G. A., ... ROCHFORD, R. (2016). Single-Dose Primaquine in a Preclinical Model of Glucose-6-Phosphate Dehydrogenase Deficiency: Implications for Use in Malaria Transmission-Blocking Programs. **Antimicrobial Agents and Chemotherapy**, 60(10), 5906–5913. <http://doi.org/10.1128/AAC.00600-16>.