

Prevalência da deficiência de Glicose-6-Fosfato Desidrogenase em uma população adulta

Aline PERINOTO¹
Carolina Ribeiro de Oliveira Brandão COSTA²
Guilherme Silveira DUARTE³
Ramon Alves de Oliveira PAULA⁴
Fernanda Borges de Araujo PAULA⁵
Stella Maris da Silveira DUARTE⁶

1 Farmacêutica pela Universidade Federal de Alfenas .
2 Graduanda em Farmácia, Universidade Federal de Alfenas.
3 Graduando em Medicina, Universidade José do Rosário Vellano.
4 Graduando em Farmácia, Universidade Federal de Alfenas.
5 Farmacêutica. Professora Associada. Universidade Federal de Alfenas.
6 Farmacêutica. Professora Associada. Universidade Federal de Alfenas.

Autor correspondente:

Prof. Dra. Stella Maris da Silveira Duarte
Departamento de Análises Clínicas e Toxicológicas
Universidade Federal de Alfenas-MG
37130-000 - Alfenas – MG- Brasil
E-mail: stellaunifal@yahoo.com.br

Recebido em: 12/05/2013 - Aprovado em: 15/07/2013 - Disponibilizado em: 15/08/2013

RESUMO

A glicose-6-fosfato desidrogenase (G6PD) desempenha funções de extrema importância no metabolismo eritrocitário, atuando tanto na obtenção de energia a partir da glicose, quanto na sua proteção contra agentes oxidantes. A deficiência de G6PD é uma eritroenzimopatia bastante comum, sendo um distúrbio de origem hereditária, acometendo principalmente indivíduos do sexo masculino e negróides. A patologia leva a um quadro clínico bastante heterogêneo, sendo sua principal manifestação a anemia hemolítica decorrente da hemólise, devido ao consumo de certas substâncias com caráter oxidante. Esta pesquisa teve como objetivo, determinar a prevalência de portadores da deficiência de glicose-6-fosfato desidrogenase em estudantes do sexo masculino de Alfenas-MG. A fim de uma maior adesão ao projeto e esclarecimento dos interessados, realizaram-se palestras educativas e distribuição de folhetos explicativos. Após este procedimento, as amostras de sangue colhidas por punção venosa em tubos com anticoagulante (EDTA) foram analisadas, depois da autorização dos participantes através da assinatura do termo de concordância. A técnica utilizada foi o teste da redução da metemoglobina (teste de Brewer), sendo este um teste qualitativo para detecção da deficiência. A população estudada constituiu-se de 200 indivíduos do sexo masculino, dentre os quais, 6 participantes (3%) tinham a atividade deficiente da G6PD e 194 apresentavam atividade normal. Os indivíduos identificados com esta doença, receberam o resultado do exame onde foram orientados e encaminhados para o médico.

PALAVRAS-CHAVE: Deficiência de G6PD. Enzimopatia. Anemia hemolítica. Hemólise. Portadores.

Prevalence of glucose-6-phosphate dehydrogenase in an adult population

ABSTRACT

Glucose-6-phosphate dehydrogenase (G6PD) plays very important roles in erythrocyte metabolism, acting both in obtaining energy from glucose, and in their protection against oxidizing agents. G6PD deficiency is a very common eritroenzimopatia, being a hereditary disorder, primarily affecting males and Negroid. The disease leads to a clinical heterogeneous, being its main manifestation hemolytic anemia due to hemolysis, due to consumption of certain substances with oxidising character. This study aimed to determine the prevalence of carriers of glucose-6-phosphate dehydrogenase deficiency in male students Alfenas-MG. In order to further clarify and adherence to project stakeholders, there were educational lectures and distributing leaflets. After this procedure, the blood samples collected by venipuncture in tubes with anticoagulant (EDTA) were analyzed ,after the authorization of participants through the

signing of the agreement. The technique used was the test of the methemoglobin reduction (test Brewer), which is a qualitative test for detection of deficiency. The study population consisted of 200 male subjects, among which 6 participants (3%) had deficient activity of G6PD and 194 had normal activity. Individuals identified with this disease, received the test results which were targeted and referred to the doctor.

KEYWORDS: G6PD deficiency. Enzymopathy. Hemolytic anemia. Hemolysis. Carriers.

INTRODUÇÃO

A deficiência de Glicose-6-fosfato desidrogenase (G6PD) é uma doença hereditária, causada por mutações no gene codificante para G6PD localizado no cromossomo X (locus Xq28). As manifestações clínicas ocorrem geralmente em homens hemizigotos e em mulheres homozigotas para o cromossomo anormal.

Em todo mundo, esta enzimopatia, afeta por volta de 330 milhões de pessoas, existindo variantes da mesma. Embora a maioria dos indivíduos afetados seja assintomática, o uso de drogas com propriedades oxidantes e o consumo de alimentos que possibilitem formação do grupo sulfidríla (favas) pode levar o portador da deficiência de G6PD a uma crise hemolítica aguda e intensa (ABREU; FREIRE; NKHOMA AT, 2009; MIURA, 2002; KATSURAGAWA *et al.*, 2004).

A G6PD é uma enzima citoplasmática amplamente distribuída entre quase todos os organismos e tecidos. Nos seres humanos, apesar da ampla distribuição, é no metabolismo das hemácias que essa enzima exerce a sua função mais importante, ao atuar em uma das vias metabólicas utilizadas por estas células para obtenção de energia. Na reação catalisada pela G6PD, é produzido o

fosfato reduzido de nicotinamida adenina dinucleotídeo (NADPH), substância redutora essencial à proteção das hemácias contra a ação de agentes oxidantes de origem endógena (peróxidos orgânicos) e exógena (drogas, alimentos e elementos atmosféricos). Assim, a atividade da G6PD é indispensável à manutenção da integridade das hemácias e a acentuada deficiência dessa enzima pode produzir sérias alterações metabólicas, sobretudo na presença de substâncias oxidantes.

A principal consequência dessas alterações metabólicas é a hemólise, determinada fundamentalmente pela precipitação da hemoglobina e formação de corpúsculos de Heinz, pela oxidação dos grupos tiol das enzimas citoplasmáticas e da membrana celular e, secundariamente, pela oxidação de lípidos da membrana eritrocitária (COMPRI; SAAD; RAMALHO, 2000; BEUTLER, 1994).

A hemólise pode ser desencadeada por infecções e por algumas drogas com propriedades oxidativas como o ácido acetilsalicílico, a vitamina K, o cloranfenicol e antimaláricos. Além de fatores externos como situações de estresse ou infecções, também podem precipitar crises hemolíticas

nos casos de deficiência de G6PD. Hepatite alcoólica, hepatite viral, pneumonias, septicemias, acidose diabética e paludismo são alguns exemplos de fatores que podem desencadear hemólise nestes pacientes (ABREU; FREIRE; MIURA, 2002).

O diagnóstico desta enzimopatia é relativamente difícil, porque a dosagem da enzima no sangue pode apresentar-se normal durante uma crise hemolítica aguda desencadeada por drogas oxidantes ou estresse. Normalmente a hemólise aparece de um a três dias após o contato com os fatores desencadeantes. (FONSECA *et al.*, 2003).

A prevenção da hemólise é a medida fundamental no manuseio anestésico dos pacientes, evitando-se a administração de drogas oxidantes, a ingestão de determinados alimentos ou situações de estresse, pois as consequências clínicas após um insulto que resulta em hemólise poderão ser extremamente variáveis: desde anemia hemolítica até o óbito, nos casos de hemólise maciça (ABREU; FREIRE; MIURA, 2002; LORENZI *et al.*, 2003).

Diante disto, o presente estudo teve como objetivo determinar a prevalência da deficiência de glicose-6-fosfato desidrogenase em alunos do sexo masculino matriculados na Unifal-MG e de adolescentes do Tiro de Guerra de Alfenas-MG.

MATERIAIS E MÉTODOS

No período de maio de 2011 a abril de 2012 foram analisadas amostras de sangue de

200 estudantes do sexo masculino que aceitaram participar deste estudo através da assinatura do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE) conforme preconiza a Resolução 196/96 do Conselho Nacional de Saúde.

O trabalho foi realizado em duas etapas, como detalhado abaixo.

Primeira etapa: Inicialmente, foram oferecidas palestras educativas visando conscientizar os voluntários da importância do diagnóstico da deficiência da Glicose - 6 - Fosfato Desidrogenase.

As palestras foram ministradas ao público alvo utilizando-se aparelho multimídia como recurso didático. Utilizou-se uma linguagem clara e objetiva, porém sem perda do caráter científico, respeitando a autonomia dos participantes em se ausentarem do local, a qualquer momento, sem necessidade de apresentar justificativa aos pesquisadores. Foram distribuídos folders ilustrativos.

Logo após as palestras e os esclarecimentos de eventuais dúvidas por parte do público alvo, foram oferecidos a realização de exames laboratoriais sendo estes o eritrograma e a determinação da atividade da Glicose- 6 -Fosfato Desidrogenase. Só realizaram os exames os indivíduos que concordaram com o TCLE

A coleta das amostras foi realizada mediante punção venosa e o sangue colocado em tubos contendo anticoagulante (EDTA) na proporção de 1mg/mL de sangue. Todas as

amostras foram submetidas à determinação da atividade da G6PD. As amostras deficientes foram confirmadas através do teste quantitativo de redução da metahemoglobina proposto por Beutler (1984) e pesquisa de corpúsculo de Heinz após coloração com azul de cresil brilhante de acordo com Carvalho (1994).

Segunda etapa: Ocorreu a entrega dos resultados dos exames laboratoriais aos participantes. Os indivíduos com resultados alterados foram orientados e encaminhados ao médico.

As pesquisadoras responsáveis pela execução do trabalho e pela obtenção do TCLE assinado pelo paciente e/ou responsável legal são acadêmicas do Curso de Farmácia, sempre supervisionadas pelo professor orientador.

Os resultados dos exames foram mantidos em sigilo e entregues aos participantes com orientação e, em caso positivo, encaminhados para um médico.

Esta pesquisa teve aprovação do Comitê de Ética em Pesquisa em Seres Humanos da Universidade Federal de Alfenas (Protocolo de Pesquisa nº 038/2011).

RESULTADOS E DISCUSSÃO

A análise das amostras pelo teste qualitativo da redução da metemoglobina empregada demonstrou que 6 indivíduos tinham a atividade de G6PD deficiente e 194 apresentavam atividade normal. Os pacientes positivos para esta eritroenzimopatia foram

notificados, orientados e encaminhados para o médico após terem recebido o resultado do exame.

Sabe-se que a prevalência global da deficiência de Glicose-6-fosfato desidrogenase, encontra-se geograficamente correlacionada às áreas endêmicas em malária, sendo maiores na África Sub-Sahariana, Oriente Médio, Sudeste da Ásia, Europa Mediterrânea e algumas áreas da América Latina (Nkhoma A.T. *et al.*, 2009). Em algumas regiões da África a deficiência de G6PD é encontrada em 26% da população (BEZERRA, ALBULQUERQUE, LIMA, LINS, 1990; KATSURAGAWA, 2004).

Estudos realizados na população brasileira revelaram uma prevalência de deficientes de G6PD em torno de 1% a 10%, com os maiores índices sendo encontrados entre os homens de ascendência africana (Silva *et al.*, 2005). A prevalência obtida na população estudada foi de 3%, sendo compatível com outros estudos realizados no Brasil. A mesma proporção, foi encontrada em estudos conduzidos por Katsuragawa, (2004). Considerando este índice, podemos afirmar que o Brasil possui 6 milhões de pessoas deficientes de G6PD (LEITE, 2010).

Maurício *et al* (2006) mostraram que 3,5% da amostra de 569 pacientes atendidos em hospital de referência da cidade de Natal, foram notificados com esta patologia. Resultados semelhantes foram identificados em outro estudo onde 27 (3,8%) dos 714 indivíduos, apresentaram deficiência da

G6PD. Dentre os deficientes, 21 (77,8%) eram do sexo masculino e 6 (22,2%) eram do sexo feminino. (FERNANDES *et al* ; 2010).

A identificação dos portadores da deficiência de G6PD é extremamente importante, uma vez que estes podem manifestar uma crise hemolítica aguda de intensidade variável na presença de agentes oxidantes de origem endógena ou exógena, podendo ser gerada por fármacos (sulfas e sulfonas, antimaláricos, nitrofuranos e vários analgésicos e antipiréticos, como a acetanilida e a aspirina) e por alimentos (leguminosa *Vicia fava*, enlatados ricos em nitritos) (BEZERRA, ALBULQUERQUE, LIMA, LINS, 1990; KATSURAGAWA, 2004).

Em um estudo onde avaliou-se a incidência da deficiência de Glicose-6-Fosfato Desidrogenase (G6PD) e perfil hematológico em indivíduos de uma região de Rondônia, foram analisadas amostras de 122 indivíduos, sendo 69 homens e 53 mulheres, com idades entre 3 a 84 anos. Quatro casos (5,8%) do sexo masculino apresentaram resultado positivo para deficiência da G6PD enquanto nenhuma ocorrência foi verificada na população feminina (KATSURAGAWA *et al.*, 2004). O estudo de Iglecias *et al* (2010), demonstra que 3,0% dos recém-nascidos do sexo masculino pesquisados são deficientes de G6PD.

Pesquisa conduzida por Santos (2005) demonstraram que das 297 amostras de pacientes com diagnóstico de HIV positivo, 150 (50,5%) indivíduos eram do sexo

masculino e 147 (49,5%) do sexo feminino. Dentre a população estudada, quatro pacientes apresentaram deficiência parcial de G6PD, correspondendo a uma prevalência de 1,3%. A autora observou baixa prevalência quando comparada aos resultados encontrados por Silva *et al* (2006). Isto se deve, provavelmente pelo menor número de afro-descendentes na amostra analisada, representando pacientes de baixo risco para desenvolver crises hemolíticas.

Medeiros *et al* (2006) avaliaram a prevalência de deficiência de Glicose-6-Fosfato Desidrogenase em pacientes atendidos no Hospital Universitário Onofre Lopes, de Natal. Dos 569 pacientes, foram identificados 20 deficientes de G6PD correspondendo a uma prevalência de 3,5%, sendo 1,6% e 4,3% entre os brancos e pardos, respectivamente.

Resultados opostos foram encontrados no estudo de Acosta *et al* (2012) que realizaram pesquisa da enzima G6PD em uma população de homens e mulheres na cidade de Rosário, Argentina, onde encontraram dois pacientes (0,3%) portadores de deficiência de G6PD, do total de 686 participantes. Mañú Pereyra M del M *et al.*, (2007) encontraram em um estudo desenvolvido na Espanha, prevalência de 0,1 a 0,5%.

Os indivíduos portadores da eritroenzimopatia geralmente são assintomáticos, entretanto, eles podem manifestar hemólise de graus variáveis

quando em contato com alguns fármacos ou quando expostos a uma condição de estresse oxidativo (BEZERRA, ALBULQUERQUE, LIMA, LINS, 1990; KATSURAGAWA, 2004).

CONCLUSÃO

Diante do exposto conclui-se que é de suma importância a triagem de indivíduos portadores da G6PD considerando a gravidade das manifestações clínicas de forma a contribuir para o esclarecimento sobre a

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

ABREU, M. P.; FREIRE, C. C. S.; MIURA, R. S. Anestesia em paciente portador de deficiência de Glicose-6-Fosfato Desidrogenase. **Rev. Bras. Anesthesiol.**, Campinas, v. 6, n. 52, p. 707-711, 2002.

ACOSTA I del L *et al.* **Deficiencia de glucosa-6-fosfato deshidrogenasa eritrocitaria en Rosario.** *Acta Bioquím Clín Latinoam* 2012; 46 (3): 359-63

ATAY, E.; BOZAYKUT A.; IPEK I. Glucose-6-phosphate dehydrogenase deficiency in neonatal indirect hyperbilirubinemia. **Journal of Tropical Pediatrics**, v. 1, n. 52, p. 56-58, 2006.

BAIN, B. J. **Células sanguíneas.** 2. ed. Porto Alegre: Artes Médicas, 1997.

doença e uma orientação profilática. Vale ressaltar também que são escassas as referências na literatura que tratam a respeito da deficiência dessa enzima, sendo necessários mais trabalhos comunitários, sistematizados, tendo em vista sua alta prevalência.

AGRADECIMENTOS

A Unifal-MG; ao PROEXT/MEC pelo apoio concedido.

BARRETTO, O. C. O. P. Metabolismo do glóbulo vermelho: revisão. **Arq. Med.**, ABC, n. 1, p. 17-21, 1978.

BATISTA FILHO, M. O controle das anemias no Brasil. **Rev. Bas. Saúde Materno Infantil**, v. 2, n. 4, p. 121-123, 2004.

BERHMAN, R. E. N. **Doenças do sangue: anemia hemolítica por drogas:** tratado de pediatria, 14. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, v. 2, n. 1094, 1994.

BEUTLER, E. G6PD deficiency. **Blood**, New York, v. 84, n. 11, p. 3613-3636, 1994.

BEZERRA, T.M.M.; ALBULQUERQUE, L.M.M.; LIMA, A.A.B.; LINS, M.R.S. Deficiência de glicose-6-fosfato

desidrogenase em adultos jovens. **Rev. Bras. Anal.Clin.**, v. 22, n. 4, p. 91-92, 1990.

BORGES, A. R. *et al.* Deficiência da glicose-6-fosfato desidrogenase com infecções de repetição: relato de caso. **Jornal de Pediatria**, Rio de Janeiro, v. 4, n. 77, p. 331-336, 2001.

BREWER, G. J.; TARLOV, A. R.; ALVING, A. S. The methemoglobin reduction test for primaquine -type sensitivity of erythrocytes. **Journal of the American Medical Association**, New York, n. 180, p. 386-388, 1962.

CARVALHO, W. F. **Técnicas médicas de hematologia e imunohematologia**. 6. ed. Belo Horizonte: Coopmed, 1994.

CIANCIARULLU, M. A. *et al.* Perda auditiva neonatal associada a hiperbilirrubinemia por deficiência de glicose-6-fosfato desidrogenase: relato de caso. **Pediatria**, v. 2, n.27, p. 126-132, 2005.

COMPRI, M. B.; SAAD, S. T. O.; RAMALHO, A. S. Investigação genético-epidemiológica e molecular da deficiência de G6PD em uma comunidade brasileira. **Cad. Saúde Pública**, Rio de Janeiro, v. 16, n. 2, 2000.

FERNANDES *et al.*, 2010. Prevalência da deficiência da glicose- 6-fosfato

desidrogenase em doadores de sangue de Mossoró, Rio Grande do Norte. **Rev Bras Hematologia e Hemoterapia**. 2010;32(5):422-423

FONSECA, F. L. A. *et al.* **A utilização do laboratório clínico na investigação das eritroenzimopatias**. 2003. Disponível em: <<http://www3.fsa.br/proppex/radar/Artigos%20em%20PDF/Eritroenzimopatias.pdf>>. Acesso em: 15 maio 2010.

GARLIPP, C.R.; RAMALHO, A.S; Aspectos clínicos e laboratoriais da deficiência de desidrogenase de 6-fosfato de glucose (G6PD) em recém nascidos brasileiros. **Rev. Bras. Genet.** 11(3): 717-728, 1988.

HOFFBRAND, A. V.; PETIT, J. E.; MOSS, P. A. H. **Fundamento em hematologia**. 4. ed. Oxford: Blackwell Science, 2002.

IGLESSIAS, M. A. C. **Frequência da deficiência de glicose-6-fosfato desidrogenase (G6PD) e sua relação com a icterícia neonatal**. 2008. Dissertação (mestrando em Ciências Farmacêuticas) – UFRGN, Natal, 2008.

IGLESSIAS, M. A.; SANTOS, R. M.; AMORIN, M. S.; SILVA, R. T.; MOREIRA, S. S.; BARRETTO, O. C.; MEDEIROS, T. M. Deficiência de glicose-6-fosfato desidrogenase eritrocitária em recém-nascidos do sexo masculino e sua relação com

a icterícia neonatal. **Rev Bras Hematol Hemoter.** 2010.

KATSURAGAWA, T. H. *et al.* Avaliação da incidência da deficiência de Glicose-6-Fosfato Desidrogenase (G6PD) e perfil hematológico em indivíduos de uma região de Rondônia. **Rev. bras. hematol. Hemoter.**, São José do Rio Preto, v. 4, n. 26, p. 268-273, 2004.

LEITE, A.A. Icterícia neonatal e deficiência de glicose-6-fosfato desidrogenase Comentários científicos / Scientific commentaries **Rev Bras Hematol Hemoter.** 2010;32(6):430-431.

LORENZI, T. F. *et al.* **Manual de hematologia:** propedêutica e clínica. 3. ed. Rio de Janeiro: Medsi, 2003.

LUKENS, J. N. Anemias hemolíticas hereditárias associadas a anormalidades da glicólise anaeróbica dos eritrócitos e metabolismo dos nucleotídeos. **Wintrobe Hematologia Clínica.**, São Paulo, v. 1, p. 1084-1100, 1998.

Mañú Pereyra M del M. *et al.* Cribado neonatal de hemoglobinopatías y déficit de glucosa-6-fosfato deshidrogenasa (G6PD) en Cataluña. Estudio molecular de la anemia falciforme asociada a alfa-talasemia y déficit de G6PD. **Med Clin (Barc)** 2007; 129(5): 161-4.

MAURÍCIO, C. R. F. *et al.*; Deficiência de glicose-6-fosfato desidrogenase: dados de prevalência em pacientes atendidos no Hospital Universitário Onofre Lopes. **RBAC**, v. 1, n.38, p.57-59, 2006.

MCDONALD, G. A.; PAUL, J.; CRUICKSHANK, B. **Atlas de hematologia.** Madrid: Médica Panamericana, 1995. MIWA, S.; FUJII, H. Molecular basis of erythroenzymopathies associated with hereditary hemolytic anemia: tabulation of mutation enzymes. **American Journal of Hematology**, v. 151, p. 122-132, 1996.

NAOUM, P. C; NAOUM, F. A. **Hematologia Laboratorial:** Eritrócitos. São José do Rio Preto: Editora Academia de Ciência e Tecnologia, 2005.

NKHOMA, A. T.; POOLE, C.; VANNAPPAGARI, V., HALL, A. S., BEUTLER, E. The global prevalence of glucose-6-phosphate dehydrogenase deficiency: a systematic review and meta-analysis. **Blood Cells Mol Dis.** 2009; 42(3):267-78.

OLIVEIRA, M. A. A.; OSÓRIO, M. M.; RAPOSO, M. C. F. Concentração de hemoglobina e anemia em crianças no Estado de Pernambuco, Brasil: fatores sócio-econômicos e de consumo alimentar associados. **Cad. Saúde Pública**, v. 10, n. 22, p. 2169-2178, 2006.

- RAMALHO, A.S.; Deficiência de desidrogenase de 6-fosfato de glucose (G6-PD) em recém-nascidos brasileiros. **Rev. Assoc. Med. Bras.** 27(12):343-345, 1981.
- SCHIAR, V. P. P. **Avaliação toxicológica de organocalcogênicos em eritrócitos humanos.** 2009. 78f. Tese (Doutorado em Bioquímica toxicológica) – UFSM, Santa Maria, 2009.
- SILVA, L. H. P.; OLIVEIRA, V. E. G. O desafio da malária: o caso brasileiro e o que se pode esperar dos progressos da era genômica. **Ciência e Saúde Coletiva**, Rio de Janeiro, v. 7, n. 1, p. 49-63, 2002.
- SANTOS, V. F. **Prevalência da deficiência de glicose-6-fosfato desidrogenase em pacientes HIV soro-positivos.** 2005. 10p. Trabalho de conclusão de curso – Biomedicina, Centro Universitário Feevale. Novo Hamburgo, 2005.
- SILVA, M. C. M. *et al.* Alterações clínicolaboratoriais em pacientes com malária por *Plasmodium vivax* e deficiência de glicose-6-fosfato desidrogenase tratados com 0,50mg/kg/dia de primaquina. **Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical**, v. 3, n. 37, p. 215-217, 2004.
- SILVA, S. C. L. S.; BATISTA FILHO, M.; MIGLIOLI, T. C. Prevalência e fatores de risco de anemia em mães e filhos no Estado de Pernambuco. **Rev. Bras. Epidemiol.**, São Paulo, v. 11 n. 2, 2008.
- SILVA R.T. *et al.* **Deficiências de glicose-6-fosfato desidrogenase em adultos.** Newslab [Internet]. 2005 [citado 2009 Jul 27];79:96-102. Disponível em: http://www.newslab.com.br/ed_antteriores/79/art03/art03.pdf
- SILVA et al., 2006. **Deficiência de Glicose-6-Fosfato Desidrogenase em Adultos.** NewsLab - edição 79 – 2006. pag 96 a 102.
- ZAGO, M. A. *et al.* **Hematologia Fundamentos e Prática.** 1. ed, São Paulo: Atheneu, 2001.