

Atenção farmacêutica a pacientes portadores de deficiência de G6PD

Pharmaceutical care for patients with G6PD deficiency

Atención farmacéutica para pacientes con deficiencia de G6PD

Recebido: 19/10/2022 | Revisado: 28/10/2022 | Aceitado: 31/10/2022 | Publicado: 06/11/2022

Jossineide Manuela da Silva Cordeiro

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4350-4666>

Centro Universitário UNIFAVIP Devry, Brasil

E-mail: jossi_10a@hotmail.com

Bruna Isabela da Silva Gonçalves Correia

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4460-7600>

Centro Universitário UNIFAVIP Devry, Brasil

E-mail: brunaisabelasgc@gmail.com

João Paulo de Melo Guedes

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2619-5080>

Centro Universitário UNIFAVIP Devry, Brasil

E-mail: joao.guedes@professores.unifavip.edu.br

Resumo

Historicamente, a deficiência de G6PD, foi relatada pela primeira vez em indivíduos que receberam doses de primaquina, droga primária a ser abordada em estudo, para tratar malária, e desencadearam como resposta sintomática um quadro de icterícia e um campo hematológico de eritroenzimopatias. Neste sentido, por meio de uma revisão integrativa, a presente pesquisa objetivou discorrer a respeito da importância da atenção farmacêutica e sua relação com o tratamento de pacientes portadores de carência da enzima G6PD. A deficiência de glicose-6-fosfato desidrogenase (G6PD) é uma deficiência enzimática comum, prevalente em muitos países onde a malária é endêmica. Nesse sentido, pacientes com deficiência de G6PD são suscetíveis à hemólise durante o estresse oxidativo, que pode ocorrer pela exposição a certas drogas, incluindo 8-aminoquinolinas usadas para tratar a malária por *Plasmodium vivax*. Dessa forma, a atenção farmacêutica passaria a ser uma ferramenta de acompanhamento de pacientes e manejo de problemas que possam ocorrer durante a farmacoterapia. Orientando, educando e implementando mecanismos quantitativos de diagnóstico e fornecimento de cura radical adequada em mulheres heterozigotas, que permanecem em risco de hemólise.

Palavras-chave: Deficiência de glucefosfato desidrogenase; Sinais e sintomas; Assistência farmacêutica; Terapêutica.

Abstract

Historically, G6PD deficiency was reported for the first time in individuals who received doses of primaquine, the primary drug to be addressed in the study, to treat malaria, and triggered a symptomatic response with jaundice and a hematological field of erythroenzymopathies. In this sense, through an integrative review, the present research aimed to discuss the importance of pharmaceutical care and its relationship with the treatment of patients with G6PD enzyme deficiency. Glucose-6-phosphate dehydrogenase (G6PD) deficiency is a common enzyme deficiency prevalent in many malaria-endemic countries. In this sense, patients with G6PD deficiency are susceptible to hemolysis during oxidative stress, which can occur from exposure to certain drugs, including 8-aminoquinolines used to treat *Plasmodium vivax* malaria. In this way, pharmaceutical care would become a tool for monitoring patients and managing problems that may occur during pharmacotherapy. Guiding, educating and implementing quantitative mechanisms for diagnosing and providing adequate radical cure in heterozygous women, who remain at risk of hemolysis.

Keywords: Glucosephosphate dehydrogenase deficiency; Signals and symptoms; Pharmaceutical care; Therapy.

Resumen

Históricamente, la deficiencia de G6PD se informó por primera vez en personas que recibieron dosis de primaquina, el fármaco principal que se abordará en el estudio, para tratar la malaria, y desencadenó una respuesta sintomática con ictericia y un campo hematológico de eritroenzimopatías. En ese sentido, a través de una revisión integradora, la presente investigación tuvo como objetivo discutir la importancia de la atención farmacéutica y su relación con el tratamiento de pacientes con deficiencia de la enzima G6PD. La deficiencia de glucosa-6-fosfato deshidrogenasa (G6PD) es una deficiencia enzimática frecuente que prevalece en muchos países donde la malaria es endémica. En este sentido, los pacientes con deficiencia de G6PD son susceptibles a la hemólisis durante el estrés oxidativo, que puede ocurrir por la exposición a ciertos medicamentos, incluidas las 8-aminoquinolinas utilizadas para tratar la malaria por *Plasmodium vivax*. De esta forma, la atención farmacéutica se convertiría en una herramienta para el seguimiento de los pacientes y

el manejo de los problemas que puedan presentarse durante la farmacoterapia. Orientar, educar e implementar mecanismos cuantitativos para diagnosticar y brindar una cura radical adecuada en mujeres heterocigotas, que permanecen en riesgo de hemólisis.

Palabras clave: Deficiencia de glucosafosfato deshidrogenasa; Señales y síntomas; Cuidado farmacéutico; Terapia.

1. Introdução

A glicose-6-fosfato desidrogenase (G6PD) é uma enzima essencial citoplasmática, que atua, na catalisação da primeira reação da via das pentoses-fosfato, na qual se dá a oxidação da glicose-6-fosfato e da 6-fosfoglicolactona, com a produção de nicotinamida adenina dinucleotídeo fosfato (NADPH). Sendo este último, o NADPH, de suma importância na manutenção do potencial redutor através da liberação de níveis reduzidos de glutatona (GSH), essenciais para a monitoração e proteção da integridade dos eritrócitos quanto aos danos oxidativos e suscetíveis hemólises (Capellini & Fiorelli, 2008; Martins & Martins, 2017).

Cerca de 400 milhões de pessoas da população mundial são afetadas pela deficiência da enzima G6PD, e apenas uma parcela de indivíduos enzimopênicos apresenta manifestações clínicas. No Brasil, a avaliação da morbidade desta carência foi inicialmente realizada pelo estudo de Marques e Campos (1975), em hospitais de Belo Horizonte (MG), no qual registrou a deficiência em 7,8% mórbida, sendo os pacientes mais representados pela raça negra. Neste contexto, estima-se que no Brasil, aproximadamente cerca de 4% da população seja portadora ou doente desta deficiência (Iglesias *et al.*, 2010).

Testes de diagnóstico laboratorial da deficiência de G6PD têm sido altamente descritos e padronizados pela Organização Mundial de Saúde (OMS). Sendo o diagnóstico laboratorial inicial sugerido o teste de triagem rápida, sendo recomendada em seguida a determinação da atividade da G6PD em lisado de eritrócitos pela sua ação sobre a glicose-6-fosfato. Indivíduos diagnosticados com esta carência apresentam um encurtamento no tempo de vida dos seus eritrócitos, embora a razão exata para isso não seja plenamente conhecida. Entretanto, a hemólise é geralmente acompanhada pela formação de corpúsculos de Heinz, os quais são formados a partir da destruição da hemoglobina e a lise proteica, e ao serem detectados pela barreira esplênica são rapidamente retirados da circulação (Bernardo & Nock, 2014).

A melhor forma de tratamento para a deficiência de G6PD é a prevenção. A qual deve ser somada a evitar uso de fármacos que possam induzir a anemia hemolítica, e redução do consumo de alimentos como fava e outras leguminosas. Salientando assim o papel fundamental da atenção farmacêutica no acompanhamento recomendado destes pacientes, para que assim não haja exposição dos mesmos a agentes que possam trazer riscos a sua qualidade de vida e cumprimento das funções vitais do organismo. Uma vez que a depender do grau de carência de G6PD, se não houver uma assistência adequada pode haver até graves riscos de vida (Rehman *et al.*, 2018).

Sob esta perspectiva, sabendo que a atenção farmacêutica é a ferramenta que visa estreitar a relação entre paciente e farmacêutico, aquele que conhece o medicamento, nota-se a importância da facilitação gerada pelo acompanhamento farmacêutico. Já que este profissional poderá identificar e solucionar problemas relacionados aos medicamentos, algo que é fundamental tanto para o diagnóstico quanto para o tratamento de indivíduos que possuem carência de G6PD. Quadro no qual, com cuidados farmacêuticos, poderá ser tratado e revertido em qualidade de vida ao paciente, inclusive financeiramente, uma vez que este profissional preza pela redução dos custos operacionais (Pereira & Freitas, 2008).

Diante do apresentado, verifica-se que a atenção farmacêutica é fundamental para a promoção do uso racional de medicamentos, dando ao paciente mais acesso a informações corretas e confiáveis sobre os medicamentos comumente utilizados para o tratamento das mais diversas doenças, incluindo as citadas deficiências da enzima glicose-6-fosfato desidrogenase (G6PD). Dessa forma, o presente estudo objetiva discorrer a respeito da importância da atenção farmacêutica e sua relação com o tratamento de pacientes portadores de carência da enzima G6PD.

2. Metodologia

Tratou-se de um estudo bibliográfico do tipo revisão integrativa, o qual foi conduzido seguindo seis etapas: i) estabilização do problema de pesquisa; ii) realização de buscas nas bases de dados e seleção de estudos; iii) categorização dos estudos selecionados; iv) análise e avaliação dos estudos que foram selecionados; v) interpretação dos resultados da revisão e, por fim, vi) apresentação e discussão dos resultados no artigo final (Mendes, et al., 2008).

As bases de dados escolhidas para a busca de artigos foram: PubMed, Scielo e ScienceDirect. A busca contou com a combinação pelo operador booleano “AND” com os descritores: “Deficiência de Glucosefosfato Desidrogenase”, “Assistência Farmacêutica” e “Terapêutica”. Destaca-se que todos os descritores são indexados no portal Descritores em Ciências da saúde, e também foram utilizadas versões em inglês e em espanhol dos descritores supracitados a fim de abranger uma maior quantidade de artigos.

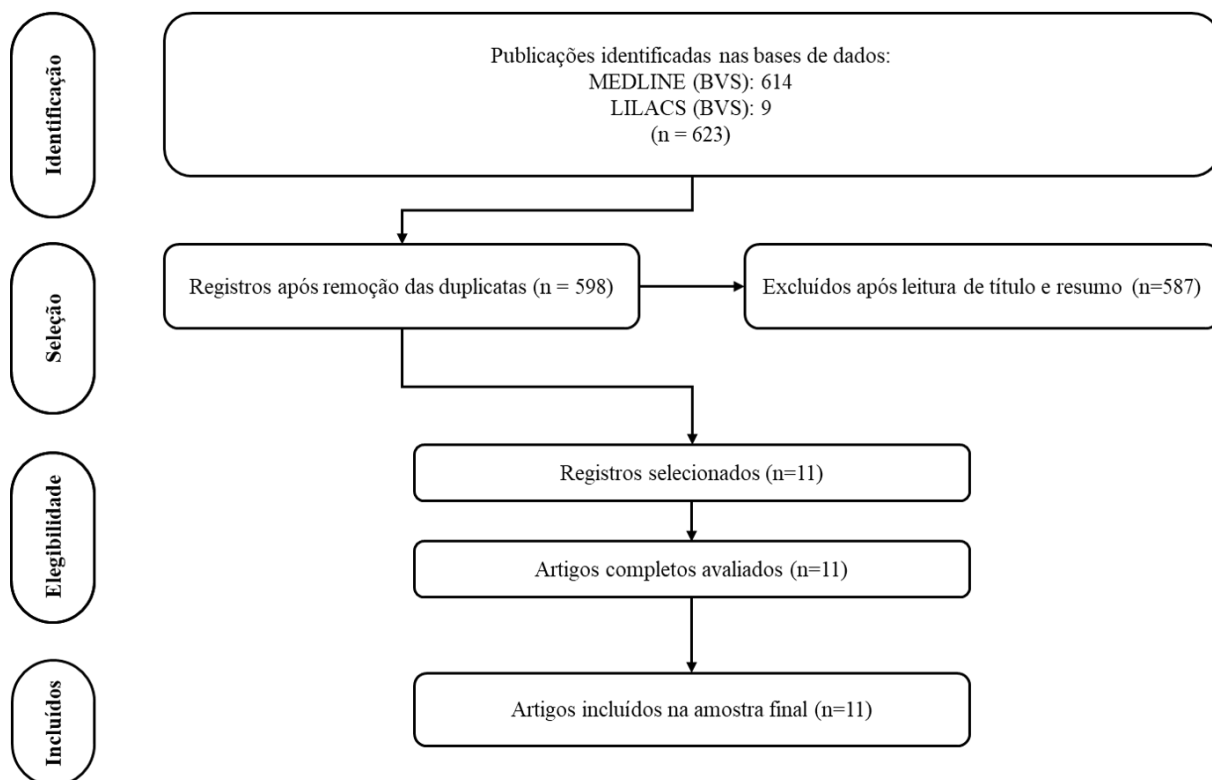
Os pesquisadores utilizaram como critérios para seleção dos artigos: i) critérios de inclusão: artigos disponíveis para leitura na íntegra, nos idiomas inglês, português ou espanhol, publicado nos últimos cinco anos e que discuta a deficiência de G6PD; ii) critérios de exclusão: duplicatas e artigos de revisão da literatura.

Após seleção dos artigos a partir dos critérios de inclusão e exclusão, a coleta de dados foi realizada. Foram coletados dados referentes ao ano de publicação dos estudos, bem como os nomes dos autores, país de origem, título, revista. A análise e interpretação dos resultados foi realizada a partir da comparação dos dados obtidos durante a coleta de dados. Esta etapa da pesquisa foi feita com o auxílio de planilhas de excel.

3. Resultados

Foram identificados 614 artigos após a busca nas bases de dados. No entanto, após a remoção de duplicatas, ficaram 598 artigos. Em seguida, realizou-se leitura dos títulos e resumos a fim de identificar quais artigos atendiam aos critérios de inclusão e exclusão, o que resultou na remoção de 587 artigos. Por fim, após a etapa de elegibilidade, tem-se que a amostra final foi composta por 11 artigos, conforme apresentado na Figura 1.

Figura 1 - Processo de seleção de estudos.



Fonte: Autores.

O Quadro 1 reúne informações referentes ao tipo de método diagnóstico utilizado na pesquisa para identificar a deficiência de GP6PD, além da farmacoterapia utilizada.

Quadro 1 - Caracterização dos estudos da amostra.

Citação	Método diagnóstico	Medicação	Classe farmacêutica
Oo et al., 2016	Dois testes qualitativos, o teste de mancha fluorescente e o teste G6PD CareStart	8-amnoquinolinas	Antimaláricos
Gerth-Guyette et al., 2021	Teste de glicose-6-fosfato desidrogenase	8-amnoquinolinas	Antimaláricos
Brito-Sousa et al., 2021	Teste qualitativo de triagem CareStart G6PD	8-aminoquinolinas	Antimaláricos
Zobrist et al., 2021	POC STANDARD G6PD semiquantitativo	8-aminoquinolinas	Antimaláricos
Wojnarski et al., 2020	Teste de diagnóstico rápido (RDT) CareStart™	Primaquina	Antimalárico
Maillart et al., 2020	Teste de glicose-6-fosfato desidrogenase	Hidroxicloroquina	Antimalárico e antirreumático
Dysoley et al., 2019	Teste de glicose-6-fosfato desidrogenase	Primaquina	Antimalárico
Poirot et al., 2015	Teste de mancha fluorescente	Clorproguanil-dapsona, sulfadoxina-pirimetamina e mefloquina	Antimaláricos
Eziefula et al., 2014	Teste de mancha fluorescente	Primaquina	Antimalárico
Muller et al., 2013	Teste de glicose-6-fosfato desidrogenase	Azul de metileno	Antimalárico
Fanello et al., 2008	Teste de mancha fluorescente	Clorproguanil-dapsona+artesunato e amodiaquina+sulfadoxina-pirimetamina	Antimaláricos

Fonte: Autores.

Em seguida, no Quadro 2, realizou uma síntese de informações relacionadas às informações presentes nos artigos que tratavam de riscos observados na farmacoterapia e como o farmacêutico se insere na assistência a este paciente.

Quadro 2 - Aspectos relacionados à atenção farmacêutica à pacientes com deficiência de G6PD.

Citação	Riscos observados na farmacoterapia	Papel do farmacêutico/orientação profissional
Oo et al., 2016	Hemólise em indivíduos com deficiência de glicose-6-fosfato desidrogenase (G6PD)	Facilitar interpretação dos resultados por meio da incorporação de uma linha de controle
Gerth-Guyette et al., 2021	Hemólise aguda	Encontrar uma ferramenta que sugira melhorias nas instruções de teste e treinamento, podendo melhorar a usabilidade do produto, aumentar a compreensão do usuário e, em última análise, contribuir para uso eficaz de testes G6PD no local de atendimento
Brito-Sousa et al., 2021	Hemólise associada às 8-aminoquinolinas	Monitorar sinais/sintomas de anemia hemolítica na Amazônia brasileira devido às limitações atuais do teste. E implementar ferramentas quantitativas de diagnóstico para aumentar a especificidade e fornecer cura radical adequada em mulheres heterozigotas, que permanecem em risco de hemólise
Zobrist et al., 2021	Hemólise durante o estresse oxidativo	Explorar a viabilidade e a eficácia da integração de testes no local de atendimento para deficiência de G6PD nas políticas e práticas nacionais de gerenciamento de casos de malária
Wojnarski et al., 2020	Hemólise com risco de vida	Demonstrar capacidade com diferentes antecedentes para usar, com precisão, o CareStart™ RDT para identificar G6PD em pacientes do sexo masculino. Permitindo a prescrição mais segura de primaquina
Maillart et al., 2020	Hemólise aguda	Alertar sobre os potenciais efeitos colaterais da hidroxicloroquina e, informar aos diagnosticados com deficiência de G6PD sobre os medicamentos a serem evitados no futuro
Dysoley et al., 2019	Hemólise aguda	Implantar um regime de dose baixa e única de primaquina, devendo esta ser realizada em conjunto com a farmacovigilância
Poirot et al., 2015	Hemólise em crianças tratadas com regimes antimaláricos	Substanciar diferenças clinicamente importantes nos efeitos hematológicos para tratamentos antimaláricos oxidativos entre os genótipos de G6PD
Eziefula et al., 2014	Concentrações de hemoglobina mais baixas	Realizar ensaios confirmatórios para avaliar formalmente a segurança da primaquina em indivíduos com deficiência de G6PD, em particular com a dose recomendada pela Organização Mundial da Saúde de 0,25 mg/kg
Muller et al., 2013	Indução de hemólise em pacientes com deficiência de G6PD	Monitorar, continuamente, os potenciais hematológicos efeitos adversos do azul de metileno na deficiência de G6PD, apoiando a investigação adicional de azul de metileno como um medicamento antimalárico
Fanello et al., 2008	Hemólise após a administração de medicamentos com propriedades oxidantes	Realizar a triagem para deficiência de G6PD antes da administração de drogas potencialmente pró-oxidantes

Fonte: Autores.

4. Discussão

A deficiência de glicose-6-fosfato desidrogenase (G6PD) é uma deficiência enzimática comum, prevalente em muitos países onde a malária é endêmica. Nesse sentido, pacientes com deficiência de G6PD são suscetíveis à hemólise durante o estresse oxidativo, que pode ocorrer pela exposição a certas drogas, incluindo 8-aminoquinolinas usadas para tratar a malária por *Plasmodium vivax*. Segundo estudo realizado por Zobrist *et al.* (2021), o desempenho de testes para diagnóstico de deficiência de G6PD, é de particular relevância para consciência de implicações associadas à administração de fármacos antimaláricos, como primaquina e Kozenis (tafenoquina).

Nessa pesquisa, os autores salientaram a significância do reconhecimento médico quanto ao status de G6PD do paciente. Uma vez que, caso receba um tratamento contraindicado, o paciente pode apresentar um resultado adverso clinicamente relevante (Zobrist *et al.*, 2021). Nesse contexto, Brito-Souza e colaboradores (2021), destacaram que a deficiência de G6PD dificulta

altamente a cura radical da malária por *Plasmodium vivax*, devido a hemólise associada à farmacoterapia. Sendo também apontado o desconhecimento dos profissionais de saúde a tal deficiência e seus efeitos adversos relacionados à primaquina. Embora, após uma sessão única de treinamento de 4 horas, a maioria dos 110 profissionais de saúde treinados (86/110, 78%), tenha conseguido realizar corretamente o teste de G6PD.

Nessa perspectiva, Woinarski *et al.* (2020), avaliou a compreensão do estagiário e as mudanças nas percepções dos profissionais, sobre o risco da administração da primaquina, após o treinamento e experiências de campo com o teste diagnóstico rápido de G6PD. Apesar da compreensão quanto às limitações do teste terem sido demonstradas, a maioria dos estagiários expressaram vontade de incorporar o teste no gerenciamento de casos de malária, estando dispostos a aceitar os riscos associados ao tratamento. Corroborando com a opinião dos formandos, que também manifestaram o interesse na implementação de testes de diagnóstico rápido de carência de G6PD.

Assim, tornou-se fundamental a demonstração de capacidade para utilização precisa de testes de diagnóstico rápido. De forma a permitir uma maior segurança no momento da prescrição de drogas antimaláricas, como a primaquina, e uma maior qualidade de monitorização e promoção do uso racional da medicação (Wojnarski *et al.*, 2020). O relato de caso desenvolvido por Maillart *et al.* (2020), por exemplo, evidenciou como a falta de experiência no uso da hidroxicloroquina, fármaco antimalárico, e a confusão entre a deterioração do COVID-19 e a toxicidade da droga atrasaram no reconhecimento do efeito colateral e na interrupção da terapêutica medicamentosa.

Desse modo, os pesquisadores voltaram a relatar a hemólise aguda como efeito colateral conhecido da hidroxicloroquina em pacientes com deficiência de G6PD. Devendo os testes de atividade da enzima estarem disponíveis como teste de rotina durante os horários de trabalho, embora as diretrizes não recomendem que tais testes sejam realizados de modo rotineiro sem a prescrição da hidroxicloroquina (Maillart *et al.*, 2020). De toda forma, evidencia-se a importância da informação e orientação para que terapêuticas não válidas sejam utilizadas, já que tais terapias podem colocar os pacientes em riscos de efeitos secundários mais deletérios que a própria doença (Oo *et al.*, 2016).

Outras pesquisas também encontraram evidências de maior risco de hemólise entre lactentes G6PD deficientes, apontando uma forte associação do genótipo G6PD homocigoto com a incidência de anemia pós-dose após o tratamento antimalárico preventivo em lactentes. Caracterizando, assim, uma anemia hemolítica aguda induzida por drogas em pacientes com carência de G6PD. Nesse aspecto, torna-se essencial a combinação de relatórios e estudos primários que possam otimizar o direcionamento do tratamento, já que drogas com potencial hemolítico, como as 8-aminoquinolinas, estão cada vez mais difundidas no mercado (Poirot *et al.*, 2015).

Ensaio confirmatório, para avaliar formalmente a segurança de antimaláricos em indivíduos com deficiência de G6PD, em particular com a dose recomendada pela Organização Mundial da Saúde, necessitam fundamentalmente serem realizados. Uma vez que uma verificação mais fidedigna, que demonstra uma elevação na sensibilidade de detecção, contribuiria para a melhoria da atenção farmacêutica prestada (Eziefula *et al.*, 2014). Exigindo também, a implementação de ferramentas quantitativas de diagnóstico e fornecimento de cura radical adequada em mulheres heterocigotas, que permanecem em risco de hemólise (Brito-Sousa *et al.*, 2021).

Uma pesquisa relatou o caso de um paciente do sexo masculino, de trinta anos de idade, que apresentava características clínicas de hemólise associadas a deficiência de G6PD e metemoglobinemia, resultado das transformações de ferro no organismo, grave (35%). Como tratamento, este indivíduo recebeu transfusões de sangue e ácido ascórbico intravenoso. Como consequência, sua metemoglobinemia atingiu níveis aceitáveis em 24 horas, demonstrando o manejo bem-sucedido de um paciente com metemoglobinemia grave com hemólise por deficiência de G6PD. Em sua conclusão, o referido estudo ainda orientou médicos

e farmacêuticos de emergência a estarem cientes da possível ocorrência de metemoglobinemia grave em um paciente com hemólise por essa enzimopatia descrita (Rehman *et al.*, 2018).

Dessa forma, a atenção farmacêutica passaria a ser uma ferramenta de acompanhamento de pacientes e manejo de problemas que possam ocorrer durante a farmacoterapia. Para os pesquisadores Dysoley *et al.* (2019), os efeitos colaterais iniciais da primaquina, por exemplo, estariam relacionados a dor abdominal, vômitos e metahemoglobinemia, e poderiam ser substancialmente reduzidos com um seguimento farmacoterapêutico, uma vez que se trata de efeitos dose dependentes. Sendo assim, o profissional torna-se substancialmente responsável pela busca de diferenças clínicas importantes nos efeitos hematológicos de tratamentos antimaláricos, idealizando abordagens que examinem tendências da população entre os genótipos de G6PD (Poirot *et al.*, 2015).

5. Conclusão

Embora os efeitos adversos de drogas antimaláricas tenham sido inicialmente negligenciados, com o tempo tornou-se claro o dano hemolítico, em especial de seu componente dapsona, em pacientes com deficiência de G6PD. Nesse sentido, a descoberta desse evento adverso desempenha um importante papel no desenvolvimento de fármacos antimaláricos novos e, ou alternativos.

Assim, salienta-se a importância da orientação, educação e busca constante por informações. Que destaquem e exemplifiquem o manejo de ocorrências, mesmo que raras, mas que possam ser tratadas e melhoradas. De modo que o farmacêutico garanta ao paciente o tratamento mais adequado possível.

Referências

- Bernardo, J., & Nock, M. (2015). Pediatric provider insight into newborn screening for glucose-6-phosphate dehydrogenase deficiency. *Clinical pediatrics*, 54(6), 575-578.
- Brito-Sousa, J. D., Murta, F., Vitor-Silva, S., Sampaio, V. S., Mendes, M. O., Brito, M. A., & Lacerda, M. V. (2021). Real-life implementation of a G6PD deficiency screening qualitative test into routine vivax malaria diagnostic units in the Brazilian Amazon (SAFEPRIM study). *PLoS neglected tropical diseases*, 15(5), e0009415.
- Cappellini, M. D., & Fiorelli, G. E. M. I. N. O. (2008). Glucose-6-phosphate dehydrogenase deficiency. *The lancet*, 371(9606), 64-74.
- Carter, A. J., Aggarwal, M., Kopia, G. A., Tio, F., Tsao, P. S., Kolata, R., & Falotico, R. (2004). Long-term effects of polymer-based, slow-release, sirolimus-eluting stents in a porcine coronary model. *Cardiovascular research*, 63(4), 617-624.
- Dysoley, L., Kim, S., Lopes, S., Khim, N., Bjorges, S., Top, S., & Taylor, W. R. (2019). The tolerability of single low dose primaquine in glucose-6-phosphate deficient and normal falciparum-infected Cambodians. *BMC infectious diseases*, 19(1), 1-11.
- Eziefula, A. C., Pett, H., Grignard, L., Opus, S., Kiggundu, M., Kanya, M. R., & Drakeley, C. (2014). Glucose-6-phosphate dehydrogenase status and risk of hemolysis in Plasmodium falciparum-infected African children receiving single-dose primaquine. *Antimicrobial agents and chemotherapy*, 58(8), 4971-4973.
- Fanello, C. I., Karema, C., Avellino, P., Bancone, G., Uwimana, A., Lee, S. J., & Modiano, D. (2008). High risk of severe anaemia after chlorproguanil-dapsone+ artesunate antimalarial treatment in patients with G6PD (A-) deficiency. *PloS one*, 3(12), e4031.
- Gerth-Guyette, E., Adissu, W., Brito, M., Garbin, E., Macedo, M., Sharma, A., & Domingo, G. J. (2021). Usability of a point-of-care diagnostic to identify glucose-6-phosphate dehydrogenase deficiency: a multi-country assessment of test label comprehension and results interpretation. *Malaria Journal*, 20(1), 1-11.
- Iglesias, M. A. C., Santos, R. M. V., Amorim, M. D. S. T., Silva, R. T., Moreira, S. S., Barretto, O. C., & Medeiros, T. M. D. (2010). Deficiência de glicose-6-fosfato desidrogenase eritrocitária em recém-nascidos do sexo masculino e sua relação com a icterícia neonatal. *Revista Brasileira de Hematologia e Hemoterapia*, 32(6), 434-438.
- Luzzatto, L., Nannelli, C., & Notaro, R. (2016). Glucose-6-phosphate dehydrogenase deficiency. *Hematology/Oncology Clinics*, 30(2), 373-393.
- Meloni, T. (1995). Haemoglobinuria and haptoglobin in g 6pd deficiency. *British Journal of Haematology*, 91, 511-520.
- Mendes, K. D. S., Silveira, R. C. D. C. P., & Galvão, C. M. (2019). Uso de gerenciador de referências bibliográficas na seleção dos estudos primários em revisão integrativa. *Texto & Contexto-Enfermagem*, 28, e20170204.

Maillart, E., Leemans, S., Van Noten, H., Vandergraesens, T., Mahadeb, B., Salaouatchi, M. T., & Clevenbergh, P. (2020). A case report of serious haemolysis in a glucose-6-phosphate dehydrogenase-deficient COVID-19 patient receiving hydroxychloroquine. *Infectious Diseases*, 52(9), 659-661.

Martins, S. E. S., & Martins, E. S. (2018). As especificidades no diagnóstico de enfermagem ao paciente portador da deficiência G6PD. *Revista Saúde-UNG-Ser*, 11(1 ESP), 12.

Müller, O., Mockenhaupt, F. P., Marks, B., Meissner, P., Coulibaly, B., Kuhnert, R., & Mansmann, U. (2013). Haemolysis risk in methylene blue treatment of G6PD-sufficient and G6PD-deficient West-African children with uncomplicated falciparum malaria: a synopsis of four RCTs. *Pharmacoepidemiology and drug safety*, 22(4), 376-385.

Nkhoma, E. T., Poole, C., Vannappagari, V., Hall, S. A., & Beutler, E. (2009). The global prevalence of glucose-6-phosphate dehydrogenase deficiency: a systematic review and meta-analysis. *Blood Cells, Molecules, and Diseases*, 42(3), 267-278.

Oo, N. N., Bancone, G., Maw, L. Z., Chowwiwat, N., Bansil, P., Domingo, G. J., & Nosten, F. (2016). Validation of G6PD point-of-care tests among healthy volunteers in Yangon, Myanmar. *PLoS one*, 11(4), e0152304.

Poirot, E., Vittinghoff, E., Ishengoma, D., Alifrangis, M., Carneiro, I., Hashim, R., & Gosling, R. (2015). Risks of hemolysis in glucose-6-phosphate dehydrogenase deficient infants exposed to chlorproguanil-dapsone, mefloquine and sulfadoxine-pyrimethamine as part of intermittent presumptive treatment of malaria in infants. *PLoS one*, 10(11), e0142414.

Wojnarski, B., Lon, C., Sea, D., Sok, S., Sriwichai, S., Chann, S., & Wojnarski, M. (2020). Evaluation of the CareStart™ glucose-6-phosphate dehydrogenase (G6PD) rapid diagnostic test in the field settings and assessment of perceived risk from primaquine at the community level in Cambodia. *PLoS One*, 15(1), e0228207.

Zobrist, S., Brito, M., Garbin, E., Monteiro, W. M., Clementino Freitas, S., Macedo, M., & Lacerda, M. V. (2021). Evaluation of a point-of-care diagnostic to identify glucose-6-phosphate dehydrogenase deficiency in Brazil. *PLoS neglected tropical diseases*, 15(8), e0009649.